原著論文　診療と新薬 2019; 56: 161-179

診療と新薬 Web

実臨床下におけるレベチラセタム併用療法の安全性と有効性：

部分発作を有する成人及び小児てんかん患者に対するレベチラセタム経口剤の使用成績調査（最終解析結果）

徳増孝樹[1)]／鈴江京子[2)]／平野京子[3)]

● 抄録

目　的：部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者を対象として，実臨床下でレベチラセタム（LEV）経口剤を他の抗てんかん薬と併用したときの安全性及び有効性を評価する目的で製造販売後調査（N01387）を実施した。

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ず，新たにLEV経口剤（イーケプラ®錠250 mg，イーケプラ®錠500 mg及びイーケプラ®ドライシロップ50%）を追加投与した成人（16歳以上）及び小児（4歳以上16歳未満）とし，LEV経口剤の用法・用量は添付文書に従うこととした。観察期間は16週間とした。

結　果：本調査は2011年4月～2017年3月に実施され，安全性解析対象集団は4282名，有効性解析対象集団は3240名であった。副作用は本調査全体で579名（13.52%）に認められ，発現割合が高かった副作用は傾眠（4.90%）及び浮動性めまい（1.31%）であり，新たな安全性の懸念となる所見は認められなかった。成人及び小児での副作用の発現割合はそれぞれ13.37%（488名/3650名）及び14.40%（91名/632名）と，同程度であった。全般改善度の有効率（著明改善及び改善）は79.38%（2572名/3240名）であった。

結　論：実臨床下でLEV経口剤と他の抗てんかん薬を併用したときの安全性プロファイルは承認時までに得られていたものと同様であり，有効性の解析結果も良好であった。

キーワード：抗てんかん薬，製造販売後調査，部分てんかん，併用療法，レベチラセタム

は　じ　め　に

有病率の高い慢性の脳神経疾患であるてんかんを治療する際には，抗てんかん薬を用いた薬物療法が中心となるが，治療は長期にわたることが多いため，抗てんかん薬には高い有効性に加えて良好な忍容性が求められる[1)]。

レベチラセタム（LEV）は従来の抗てんかん薬とは異なる作用機序を有する薬剤で，前シナプス終末に存在するsynaptic vesicle protein 2Aに特異的に結合し，神経伝達物質の放出を調整することによって発作を抑制する[2)]。他の抗てんかん薬と併用した時のLEVの有効性は複数の二重盲検比較試験によって検証されており[3)～6)]，本邦でも2010年7月に部分発作を有する成人のてんかん患者に対する併用療法としてLEVを有効成分とする錠剤（イーケプラ®錠250 mg及び500 mg）が承認された。

この承認に伴って，国内では2011年から部分発

1）ユーシービージャパン株式会社 安全性管理部市販後調査室
2）大塚製薬株式会社 ファーマコヴィジランス部
3）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

作を有する成人のてんかん患者を対象として，実臨床下でのイーケプラ®錠250 mg及び500 mgの安全性及び有効性に関する情報収集及び評価を目的とした使用成績調査（N01387）が開始され，2014年にはその中間解析結果が報告されている[7]。その一方で，2013年5月には4歳以上の小児に対する併用療法としての効能・効果が追加され，同年6月には新たな剤型としてドライシロップ剤（イーケプラ®ドライシロップ50%）が追加された。こうした経緯を踏まえて2013年7月16日に調査実施計画書を変更し，成人患者に対する使用成績調査に加えて，部分発作を有する小児のてんかん患者に対する併用療法として使用成績調査を実施した。本稿ではその最終解析結果を報告する。

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）」を遵守して実施した。

2）調査及び登録期間

調査期間は2011年3月～2016年7月，登録期間は2011年3月～2016年3月を予定し，調査を実施した。

3）対　象

部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者のうち，他の抗てんかん薬では十分な効果が認められず，新たにLEV経口剤の投与を追加した成人（16歳以上）及び小児（4歳以上16歳未満）とした。

4）製剤と用法・用量

調査の対象とする製剤はイーケプラ錠®250 mg，イーケプラ®錠500 mg及びイーケプラ®ドライシロップ50%（以下，LEV経口剤）とした。LEV経口剤の用法・用量は添付文書に従うこととした。具体的には，成人に対する通常用量は1000 mg/日（1日2回に分けて投与）とし，症状により3000 mg/日を超えない範囲で適宜増減した（増量する際には2週間以上の間隔をあけて1000 mg/日以下ずつ増量することとした）。体重50 kg未満の小児に対する通常用量は20 mg/kg/日（1日2回に分けて投与）とし，60 mg/kg/日を超えない範囲で適宜増減した（増量する際には2週間以上の間隔をあけて20 mg/kg/日以下ずつ増量することとした）。体重50 kg以上の小児に対する用法・用量は成人と同一とした。

5）調査方法及び調査項目

本調査は，承認された効能・効果及び用法・用量に基づく製造販売後調査であり，LEV経口剤が納入・採用された医療機関と文書で契約を交わした後に実施した。調査には中央登録方式を採用し，担当医師は契約締結日以降にLEV経口剤の投与を開始した患者を14日以内に登録した。観察期間は16週間とし，投与期間が16週に満たなかった場合には投与中止日までを観察期間とした。

調査項目の詳細は中間解析結果[7]の報告時に記載した。主な調査項目は，施設情報，患者背景因子，LEV経口剤の投与状況（1日投与量，1日投与回数，剤型など），併用した抗てんかん薬及び抗てんかん薬以外の併用薬（薬剤名，1日投与量，投与経路，投与期間など），有害事象（有害事象の有無，発現した場合は，事象名，発現日，重篤性，処置，転帰，LEV経口剤との因果関係など），臨床検査値，有効性（てんかん発作の発現状況，全般改善度，発作消失の有無）などであった。有害事象のうち，LEV経口剤との因果関係が否定できないものを副作用として扱った。重篤な有害事象とは次のいずれか一つ以上に該当する事象と定義した：① 死に至る，② 障害を残す，③ 死亡又は障害につながるおそれがある，④ 入院又は入院期間の延長，⑤ ①～④に準じて重篤，後世代における先天性の疾病又は異常。有効性に関し，全般改善度は，担当医師が観察期間中の症状の推移等を総合的に評価して「著明改善・改善・不変・悪化」の4段階で判定し，著明改善及び改善と判定された患者が有効性の解析対象集団に占める割合を有効率として算出した。さらに，患者ごとにLEV経口剤の投与開始前4週間と評価時期最終の4週間（中止した場合は中止時点までの直近4週間）で発作回数を比較し，発作回数減少率を算出した。算出方法の詳細は中間解析結果[7]の報告時に記載した。

6）統計解析に関する事項

6）－1　調査予定患者数

調査を予定する患者数は成人3000名，小児550名とした。成人の患者数は，0.1%の割合で発現する未知の副作用を95%の確率で少なくとも1件検出できるように設定したものである。

6）－2　解析対象集団

安全性の解析対象集団は，登録患者のうち調査票を回収できた患者で，1 回以上 LEV が投与され，かつ初回来院以降も対象の医療機関に来院した集団とした。有効性の解析対象集団は，安全性解析対象集団のうち，LEV の適応外使用及び有効性評価が不能などの患者を除いた集団とした。

6）－3　データ解析

収集したデータは記述的に解析することとし，定量データに関しては平均値，中央値，標準偏差などの記述統計量を算出した。定性データに関しては各カテゴリーの頻度及び割合を算出した。有害事象及び副作用は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）日本語版 version 21.1 に従ってコード化し，器官別大分類及び基本語別の患者数及び発現割合を集計した。さらに，副次的解析として，副作用発現割合及び有効率のそれぞれを患者背景因子で分けたサブグループ解析を行った。

結　　果

1）患者構成

本調査は 2011 年 4 月に開始し，2017 年 3 月に調査票の収集を完了した。患者構成を**図 1** に示す。全体で 4337 名（成人 3697 名，小児 640 名）の患者が登録された。調査票が収集された 4329 名（成人 3690 名，小児 639 名）のうち，4282 名（成人 3650 名，小児 632 名）を安全性の解析，3240 名（成人 2777 名，小児 463 名）を有効性の解析にそれぞれ採用した。なお，安全性の解析から除外された 47 名中 4 名には 5 件の副作用（肝機能異常，倦怠感，悪心，攻撃性，薬剤離脱症候群各 1 件）が認められた。このうち，薬剤離脱症候群のみが重篤と判定され，残る副作用は非重篤と判定された。

2）患者背景

成人及び小児の患者背景（安全性解析対象集団）を**表 1** に示す。成人・小児のどちらでも男性が女性よりもやや多く，男女比は同様であった。発作型の分布にも大きな違いは認められなかった。LEV の投与開始時に併用していた抗てんかん薬は 1 剤のみの患者が最も多く，成人及び小児のどちらでも半数以上を占めた。また，投与開始時に併用された抗てんかん薬の種類別（重複集計）では成人及び小児ともに，バルプロ酸ナトリウムを併用した患者が最も多く〔成人 40.38％（1474 名），小児　38.77％（245 名）〕，次いで多かったのはカルバマゼピン〔成人 27.37％（999 名），小児 34.34％（217 名）〕であり，LEV 投与開始時点におけるこれらの 1 日平均投与量（標準偏差）は成人及び小児それぞれ，バルプロ酸ナトリウムでは 788.33（395.09）mg 及び 470.65（226.66）mg，カルバマゼピンでは 473.40（252.08）mg 及び 278.99（148.20）mg であった。

3）安全性の解析結果

3）－1　全体的な副作用の発現状況

安全性の解析に採用された 4282 名のうち，80.90％〔3464 名（成人 2909/3650 名及び小児 555/632 名）〕の患者が標準観察期間である 16 週以上 LEV を継続投与した。

副作用は全体で 579 名（13.52％）に認められた。主な副作用（全体で 10 名以上に発現した副作用）は，傾眠 210 名（4.90％），浮動性めまい 56 名（1.31％），易刺激性 26 名（0.61％），肝機能異常 24 名（0.56％），てんかん 22 名（0.51％），激越及び倦怠感各 17 名（0.40％），発疹 14 名（0.33％），攻撃性 13 名（0.30％），食欲減退 13 名（0.30％），怒り及び γ- グルタミルトランスフェラーゼ増加各 12 名（0.28％），悪心 11 名（0.26％），頭痛 10 名（0.23％）であった。重篤な副作用は 56 名（1.31％）に認められ，2 名以上に発現した事象は，てんかん（9 名），誤嚥性肺炎，発疹，死亡（各 4 名），肝機能異常（3 名），幻覚，自殺念慮，異常行動，浮動性めまい，傾眠，薬疹，薬剤離脱症候群，発熱，多臓器機能不全症候群，血小板数減少（各 2 名）であった。

発現時期別（LEV 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）での副作用の発現割合は投与開始後 2 週間未満が最も高く（6.31％，270/4282 名），それ以降の発現割合は低く，観察期間 16 週後まで同様の発現割合で推移した（0.60 ～ 2.76％）。いずれの時期でも「神経系障害」「精神障害」に分類される副作用が多く，時期によって発現した副作用が変化することはなかった。全体として，本調査において，新たな安全性の問題は認められなかった。

なお，成人で 3 名以上発現した副作用及び小児に発現したすべての副作用をそれぞれ**表 2-1** 及び**表**

[a] 投与開始日より 14 日を超えて登録した，又は調査票と登録票が同一患者と判断できない患者
[b] 医師により全般改善度の評価が不能と判定された患者
[c] 規定の評価時期（投与開始 16 週後又は中止時点 ± 28 日以内）に全般改善度が評価されなかった患者
[d] 投与開始前と評価時期（投与開始 16 週後又は中止時点 ± 28 日）いずれの発作回数も評価されている患者から算出

図 1　患者構成

表 1　患者背景（安全性解析対象集団）

背景因子	区　分	成　人（n＝3650）	小　児（n＝632）	合　計（n＝4282）
性別，患者数（%）	男	2041（55.92）	351（55.54）	2392（55.86）
	女	1609（44.08）	281（44.46）	1890（44.14）
	うち妊産婦	8（ 0.50）	0（ 0.00）	8（ 0.42）
	うち授乳婦	4（ 0.25）	0（ 0.00）	4（ 0.21）
年齢，平均値（標準偏差），歳		51.84（19.76）	8.88（ 3.74）	45.50（23.81）
体重，平均値（標準偏差），kg		57.63（13.03）	28.58（14.18）	51.08（18.01）
てんかん発症年齢，平均値（標準偏差），歳		39.64（26.91）	4.83（ 3.80）	34.11（27.81）
罹病年数，平均値（標準偏差），年		12.10（14.55）	4.05（ 3.75）	10.82（13.75）
発作型[a]，患者数（%）	単純部分発作	987（27.04）	136（21.52）	1123（26.23）
	複雑部分発作	1666（45.64）	394（62.34）	2062（48.11）
	二次性全般化発作	1740（47.67）	316（50.00）	2056（48.01）
	その他	176（ 4.82）	60（ 9.49）	236（ 5.51）
	不明	5（ 0.14）	0（ 0.00）	5（ 0.12）
てんかん病因[a]，患者数（%）	遺伝性疾患	36（ 0.99）	24（ 3.80）	60（ 1.40）
	先天性	181（ 4.96）	70（11.08）	251（ 5.86）
	周産期事象	85（ 2.33）	60（ 9.49）	145（ 3.39）
	頭部外傷	298（ 8.16）	7（ 1.11）	305（ 7.12）
	脳外科手術	233（ 6.38）	3（ 0.47）	236（ 5.51）
	大脳の新生物	363（ 9.95）	11（ 1.74）	374（ 8.73）
	脳血管障害	816（22.36）	11（ 1.74）	827（19.31）
	変性疾患	56（ 1.53）	1（ 0.16）	57（ 1.33）
	脳感染症	182（ 4.99）	20（ 3.16）	202（ 4.72）
	中毒性の原因	7（ 0.19）	0（ 0.00）	7（ 0.16）
	代謝性の原因	11（ 0.30）	5（ 0.79）	16（ 0.37）
	その他	106（ 2.90）	33（ 5.22）	139（ 3.25）
	不明	1474（40.38）	408（64.56）	1882（43.95）
投与開始時発作回数，患者数（%）	2 回 /4 週未満	2042（55.95）	334（52.85）	2376（55.49）
	2 回 /4 週以上	1591（43.59）	298（47.15）	1889（44.11）
	不明	5（ 0.14）	0（ 0.00）	5（ 0.12）
	未記載	12（ 0.33）	0（ 0.00）	12（ 0.28）
	中央値（最少-最大）	0.46（0.00-1750.00）	0.46（0.00-700.00）	0.46（0.00-1750.00）
1 日平均投与量，患者数（%）	500 mg 以下	809（22.16）	423（66.93）	1232（28.77）
	500 mg 超 1000 mg 以下	2287（62.66）	175（27.69）	2462（57.50）
	1000 mg 超 2000 mg 以下	480（13.15）	33（ 5.22）	513（11.98）
	2000 mg 超 3000 mg 以下	74（ 2.03）	1（ 0.16）	75（ 1.75）
	平均値（標準偏差），mg	952.27（427.05）	496.71（326.00）	885.03（444.11）
剤型，患者数（%）	錠剤	3606（98.79）	217（34.34）	3823（89.28）
	ドライシロップ	40（ 1.10）	397（62.82）	437（10.21）
	錠剤・ドライシロップ	4（ 0.11）	18（ 2.85）	22（ 0.51）
合併症，患者数（%）	無	1313（35.97）	237（37.50）	1550（36.20）
	有	2337（64.03）	395（62.50）	2732（63.80）

[a] 重複集計あり

表 1　患者背景（安全性解析対象集団）（つづき）

背景因子	区　分	成　人 (n＝3650)	小　児 (n＝632)	合　計 (n＝4282)
精神疾患, 患者数（%）	無	3074（84.22）	573（90.66）	3647（85.17）
	有	576（15.78）	59（ 9.34）	635（14.83）
精神発達遅滞, 患者数（%）	無	3033（83.10）	326（51.58）	3359（78.44）
	有	617（16.90）	306（48.42）	923（21.56）
腎障害, 患者数（%）	無	3371（92.36）	626（99.05）	3997（93.34）
	有	279（ 7.64）	6（ 0.95）	285（ 6.66）
肝障害, 患者数（%）	無	3238（88.71）	615（97.31）	3853（89.98）
	有	412（11.29）	17（ 2.69）	429（10.02）
投与開始時併用抗てんかん薬数, 患者数（%）	0 剤 [b]	423（11.59）	63（ 9.97）	486（11.35）
	1 剤	2070（56.71）	393（62.18）	2463（57.52）
	2 剤	595（16.30）	122（19.30）	717（16.74）
	3 剤	357（ 9.78）	41（ 6.49）	398（ 9.29）
	4 剤	161（ 4.41）	11（ 1.74）	172（ 4.02）
	5 剤以上	44（ 1.21）	2（ 0.32）	46（ 1.07）
投与開始時併用抗てんかん薬の種類 [a, c], 患者数（%）	バルプロ酸ナトリウム	1474（40.38）	245（38.77）	1719（40.14）
	カルバマゼピン	999（27.37）	217（34.34）	1216（28.40）
	フェニトイン	653（17.89）	8（ 1.27）	661（15.44）
	ゾニサミド	460（12.60）	72（11.39）	532（12.42）
	クロバザム	290（ 7.95）	59（ 9.34）	349（ 8.15）
	フェノバルビタール	306（ 8.38）	40（ 6.33）	346（ 8.08）
	ラモトリギン	250（ 6.85）	55（ 8.70）	305（ 7.12）
	クロナゼパム	242（ 6.63）	38（ 6.01）	280（ 6.54）
	トピラマート	177（ 4.85）	28（ 4.43）	205（ 4.79）
	ガバペンチン	100（ 2.74）	7（ 1.11）	107（ 2.50）
投与開始時併用抗てんかん薬の 1 日平均投与量, 平均値（標準偏差）, mg [a, c]	バルプロ酸ナトリウム	788.33（395.09）	470.65（226.66）	743.06（391.76）
	カルバマゼピン	473.40（252.08）	278.99（148.20）	438.70（248.29）
	フェニトイン	214.81（ 75.35）	173.75（ 90.54）	214.31（ 75.60）
	ゾニサミド	258.23（113.58）	162.92（ 78.73）	245.33（114.22）
	クロバザム	13.46（ 7.45）	7.61（ 5.50）	12.47（ 7.48）
	フェノバルビタール	77.75（ 46.40）	71.35（ 68.74）	77.01（ 49.41）
	ラモトリギン	218.84（117.90）	112.96（ 91.83）	199.75（120.60）
	クロナゼパム	1.38（ 1.29）	0.93（ 0.75）	1.32（ 1.24）
	トピラマート	248.33（128.55）	140.96（103.43）	233.67（130.54）
	ガバペンチン	997.00（598.90）	564.29（193.03）	968.69（590.47）

[a] 重複集計あり
[b] LEV 経口剤の投与開始時点では併用薬がなかった
[c] 全体で 2%以上の患者が併用していた薬剤を示した

2-2 に示す。成人及び小児での副作用の発現割合はそれぞれ 13.37％（488 名 /3650 名）及び 14.40％（91 名 /632 名）と，ほぼ同様であった。ただし，器官別大分類の「精神障害」に分類される副作用の発現割合は，成人では 1.92％，小児では 6.49％となり，小児の発現割合の方が高かった。

3）－ 2　患者背景因子によるサブグループ解析

副作用の発現状況に影響を及ぼす要因を探索する目的で，成人を様々な背景因子で分けたサブグループ解析を実施した（**付表 1**）。その結果，診療区分，性別，年齢，てんかん発症年齢，罹病期間，LEV 投与開始時に併用していた抗てんかん薬の数，抗てんかん薬による治療歴の有無，抗てんかん薬以外の

表 2-1　副作用の発現状況（成人患者，安全性解析対象集団）

	患者数（%）
安全性解析対象	3650
副作用発現	488（13.37）
副作用による本剤投与中止	281（ 7.70）
重篤な副作用	47（ 1.29）

主な副作用の内訳[a] 器官別大分類[b]／基本語[b]	患者数（%）
血液およびリンパ系障害	9（ 0.25）
貧血	6（ 0.16）
代謝および栄養障害	17（ 0.47）
食欲減退	13（ 0.36）
精神障害	70（ 1.92）
激越	9（ 0.25）
怒り	10（ 0.27）
不安	4（ 0.11）
幻覚	3（ 0.08）
不眠症	3（ 0.08）
易刺激性	19（ 0.52）
被害妄想	4（ 0.11）
落ち着きのなさ	3（ 0.08）
異常行動	4（ 0.11）
神経系障害	266（ 7.29）
浮動性めまい	55（ 1.51）
てんかん	16（ 0.44）
頭痛	9（ 0.25）
感覚鈍麻	3（ 0.08）
傾眠	183（ 5.01）
平衡障害	3（ 0.08）
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6（ 0.16）
誤嚥性肺炎	4（ 0.11）
胃腸障害	25（ 0.68）
下痢	6（ 0.16）
悪心	8（ 0.22）
嘔吐	4（ 0.11）

主な副作用の内訳[a]（つづき） 器官別大分類[b]／基本語[b]	患者数（%）
肝胆道系障害	25（ 0.68）
肝機能異常	22（ 0.60）
皮膚および皮下組織障害	36（ 0.99）
薬疹	7（ 0.19）
湿疹	5（ 0.14）
そう痒症	4（ 0.11）
発疹	11（ 0.30）
一般・全身障害および投与部位の状態	49（ 1.34）
無力症	5（ 0.14）
死亡	4（ 0.11）
活動性低下	3（ 0.08）
異常感	4（ 0.11）
倦怠感	16（ 0.44）
発熱	5（ 0.14）
臨床検査	52（ 1.42）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6（ 0.16）
血中尿素増加	3（ 0.08）
好酸球数増加	5（ 0.14）
γ- グルタミルトランスフェラーゼ増加	12（ 0.33）
血小板数減少	8（ 0.22）
白血球数減少	8（ 0.22）
血中アルカリホスファターゼ増加	3（ 0.08）

[a] 基本語別の副作用は 3 名以上に発現したもののみを示したが，器官別大分類の発現者数及び発現率の集計には 1 名のみに発現した副作用も含めた。このため，基本語別の発現者数の合計は，該当する器官別大分類の発現者数と一致しないことがある。

[b] Medical Dictionary for Regulatory（MedDRA）ver. 21.1

併用薬の有無，LEV 投与開始時の発作回数，アレルギー体質の有無，LEV の 1 日平均投与量で分けた解析で副作用発現割合に違いが認められた。このうち，併用していた抗てんかん薬の数に応じて増加する副作用は，MedDRA の器官別大分類の「神経系障害」「精神障害」に該当する事象が多い傾向にあった。また，上記の背景因子間の関連を見ると，年齢，てんかんの発症年齢，罹病期間，投与開始時の発作回数，抗てんかん薬による治療歴の有無のそれぞれと併用する抗てんかん薬の数との間には関連が示唆された。すなわち，年齢やてんかんの発症年齢が低い患者ほど併用する抗てんかん薬の数が多く，罹病期間の長い患者や，投与開始時の発作回数が多い患者，抗てんかん薬による治療歴のある患者も併用する抗てんかん薬の数が多い傾向にあった。

小児でも同様のサブグループ解析を実施した結果（**付表 2**），本剤服用時期で分けた解析で副作用発現割合に違いが認められたが，全体の約 95%（595

表 2-2　副作用の発現状況（小児患者，安全性解析対象集団）

	患者数（%）
安全性解析対象	632
副作用発現	91（14.40）
副作用による本剤投与中止	49（ 7.75）
重篤な副作用	9（ 1.42）

副作用の内訳 器官別大分類[a]／基本語[a]	患者数（%）
精神障害	41（ 6.49）
攻撃性	11（ 1.74）
激越	8（ 1.27）
怒り	2（ 0.32）
不安	1（ 0.16）
錯乱状態	1（ 0.16）
遺尿	2（ 0.32）
故意の自傷行為	1（ 0.16）
易刺激性	7（ 1.11）
気分変化	4（ 0.63）
パニック反応	1（ 0.16）
人格変化	2（ 0.32）
落ち着きのなさ	2（ 0.32）
睡眠障害	1（ 0.16）
自殺念慮	1（ 0.16）
感情不安定	2（ 0.32）
心因性発作	1（ 0.16）
異常行動	5（ 0.79）
神経系障害	38（ 6.01）
注意力障害	1（ 0.16）
浮動性めまい	1（ 0.16）
構語障害	1（ 0.16）
味覚異常	2（ 0.32）
てんかん	6（ 0.95）
頭痛	1（ 0.16）
運動過多	1（ 0.16）
筋緊張亢進	1（ 0.16）
傾眠	27（ 4.27）
認知障害	1（ 0.16）

副作用の内訳（つづき） 器官別大分類[a]／基本語[a]	患者数（%）
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1（ 0.16）
喀痰増加	1（ 0.16）
胃腸障害	5（ 0.79）
下痢	1（ 0.16）
悪心	3（ 0.47）
嘔吐	1（ 0.16）
肝胆道系障害	2（ 0.32）
肝機能異常	2（ 0.32）
皮膚および皮下組織障害	5（ 0.79）
薬疹	1（ 0.16）
そう痒症	1（ 0.16）
発疹	3（ 0.47）
一般・全身障害および投与部位の状態	5（ 0.79）
無力症	1（ 0.16）
薬剤離脱症候群	1（ 0.16）
異常感	1（ 0.16）
歩行障害	1（ 0.16）
倦怠感	1（ 0.16）
臨床検査	3（ 0.47）
体重減少	1（ 0.16）
白血球数減少	1（ 0.16）
抗痙攣剤濃度減少	1（ 0.16）
社会環境	2（ 0.32）
教育問題	1（ 0.16）
窃盗	1（ 0.16）

[a] Medical Dictionary for Regulatory（MedDRA）ver. 21.1

名 /632 名）が「食後」に分類されており，患者構成に大きな偏りが認められた。その他，副作用の発現状況に影響を及ぼす背景因子は認められなかった。

4）有効性の解析結果

4）－ 1　全般改善度及び発作回数減少率

全般改善度の評価結果を**表 3** に示す。成人と小児を合計したときの有効率は 79.38%で，小児のみでの有効率は 73.00%であった。

評価時期最終 4 週間の発作回数減少率が算出可能であったのは成人及び小児をあわせて 3055 名で，減少率の平均値（標準偏差）は 51.00（403.11）%であった。一方，小児のみでは発作回数の減少率の平均値（標準偏差）が－ 8.84（1015.99）%となった。ただし，この解析には投与前後の発作回数が著しく増加した 1 名（投与前 1 回 / 週，投与中止時 30 回 / 日）が含まれており，当該患者を除いた参考値を算出すると，減少率の平均値（標準偏差）は 38.85（183.27）%であった。

表 3　全般改善度の評価結果（有効性解析対象集団）

	全般改善度（例数）				有　効	有効率（%）	有効率の両側 95%信頼区間
	著明改善	改　　善	不　　変	悪　化			
全　体（n＝3240）	1021	1551	602	66	2572	79.38	77.95 ～ 80.76
成　人（n＝2777）	893	1341	491	52	2234	80.45	78.92 ～ 81.91
小　児（n＝ 463）	128	210	111	14	338	73.00	68.71 ～ 77.00

4）－ 2　患者背景因子によるサブグループ解析

全般改善度に影響を及ぼす要因を探索する目的で，成人を様々な背景因子で分けたサブグループ解析を実施した（**付表 3**）。その結果，診療区分，性別，年齢，てんかん発症年齢，罹病期間，投与開始時に併用していた抗てんかん薬の数，抗てんかん薬による治療歴の有無，LEV 投与開始時の発作回数，合併症（腎障害・精神疾患・精神発達遅滞，それぞれの有無），アレルギー体質の有無，LEV の 1 日平均投与量で分けた解析では，サブグループ間の有効率に違いが認められた。このうち，てんかんの発症年齢で分けた解析では，発症年齢の低いグループの有効率が低かった。ただし，発症年齢が 10 歳未満のグループでも有効率は約 65%に達していた。また，罹病期間の長い患者や併用する抗てんかん薬が多い患者でも有効率が低下した。しかし，最も有効率が低かった「4 剤を併用しているグループ」でも，有効率は約 65%に達していた。一方，腎障害合併の有無で分けた解析では腎障害を合併している患者での有効率が高く，年齢で分けた解析では高齢者での有効率が高かった。

小児でも同様のサブグループ解析を実施した結果（**付表 4**），投与開始時に併用していた抗てんかん薬の数，LEV の 1 日平均投与量で分けた解析では，サブグループ間の有効率に違いが認められた。併用抗てんかん薬の数が多い小児では有効率が低下する傾向にあり，4 剤を併用している小児の有効率は 37.50%であった。また，LEV の 1 日平均投与量が高い小児ほど有効率が低く，平均投与量が 1000 mg 超 2000 mg 以下の小児では有効率が 42.86%であった。しかし，体重あたりの 1 日平均投与量に換算した場合，投与量と有効率との間に関連は認められなかった。この他には，合併症を有する患者・精神発達遅滞を有する患者でも有効率が低かったものの，どちらのグループでも有効率は68%以上であった。これらの背景因子間の関連を見ると，合併症を有する患者及び精神発達遅滞を有する患者では，併用する抗てんかん薬の数が多い傾向にあった。

考　　察

本調査は，実臨床下における LEV 経口剤（併用療法）の安全性及び有効性の把握及び安全性・有効性に影響を及ぼす要因を探索する目的で実施したものである。最終解析の成人の患者背景は中間解析[7]と同様の分布をしており，併用された抗てんかん薬の内容も同様であった。

調査の結果，成人及び小児における副作用の発現割合はそれぞれ 13.37%及び 14.40%で，日本人成人及び小児部分てんかん患者に対する LEV 併用療法の適応取得の根拠となった主な試験[5)6)8)9)]における副作用発現割合を上回ることはなかった；成人患者を対象とした八木らの試験[5)]では LEV 1000 mg/ 日群 56.9%，3000 mg/ 日群 54.9%，井上らの試験[6)]では LEV 500 mg/ 日群 60.6%，1000 mg/ 日群 61.4%，2000 mg/ 日群 58.6%，3000 mg/ 日群 64.3%，小児患者を対象とした中村らの試験[8)9)]では，第 1 期（増量期間＋評価期間＋減量期間，LEV 平均投与量 45.92 ± 7.87 mg/kg/ 日，LEV 平均投与期間 96.16 ± 21.96 日）及び第 2 期（第 1 期から移行した患者に対する継続投与，LEV 平均投与量 50.74 ± 10.84 mg/kg/ 日，LEV 平均投与期間 820.3 ± 304.63 日）の副作用発現割合はそれぞれ 56.2%及び 27.3%であった。本調査において，新たな安全性の問題は認められなかった。

本調査では，器官別大分類の「精神障害」に分類される副作用の発現割合は成人よりも小児の方が高かった。成人及び小児の薬剤抵抗性部分てんかん患者に LEV と他の抗てんかん薬を併用した臨床試験成績の系統的レビューでも，LEV の忍容性は全般的に良好であるものの，小児では非精神病性行動症

状の発現リスクが上昇する可能性があることが報告されている[10]。小児及び青年期のてんかん患者を対象とした観察研究では，精神及び行動症状に関連する有害事象の発現リスクを高める要因として，精神疾患・欠神発作・薬剤抵抗性てんかん・前頭葉てんかんの既往歴を挙げている[11]。また，行動及び情動障害を有する小児てんかん患者では，LEV の投与中に行動異常が悪化しやすい可能性が報告されている[12]。さらに，成人てんかん患者のデータ集積ではあるが，重症の攻撃性が認められた患者では学習障害を合併する患者の割合が高かったことが報告されている[13]。したがって，これらの既往歴又は合併症を有する小児患者に LEV を投与する際には，特に攻撃性などの行動の変化に注意することが必要である。

安全性に影響を及ぼす要因を探索したサブグループ解析からは，成人患者では併用する抗てんかん薬の数が多いほど副作用発現割合が高くなるという結果が得られた。一般に，抗てんかん薬投与時に見られる副作用の多くは精神神経系のもので，本調査でも抗てんかん薬の数に応じて「神経系障害」「精神障害」に分類される副作用が増加する傾向であったことから，併用する抗てんかん薬が多い場合には特に精神神経系の副作用に注意すべきと考えられる。

この他に，成人患者を年齢，てんかんの発症年齢，罹病期間，LEV 投与開始時の発作回数，抗てんかん薬による治療歴の有無で分けたサブグループ解析でも副作用発現割合に違いが認められたが，多くの抗てんかん薬を併用していたのはてんかん発症年齢の低い患者群であり，罹病期間は相対的に長く，LEV 投与開始時の発作回数も多かった。さらに，抗てんかん薬による治療歴のある患者にはてんかん発症年齢の低い患者が多く含まれていた。このため，これらのサブグループ解析で認められた発現割合の差は，主として併用する抗てんかん薬の数が多いほど副作用発現割合が高くなったことと同様の理由による可能性が考えられた。

この他には，1 日平均投与量が少ないほど副作用発現割合が高い傾向にあった。これは投与開始初期の低用量で副作用が発現し，投与を中止した患者が多かったことが影響したものと考えられた。また，抗てんかん薬以外の併用薬がある患者でも副作用発現割合が高かった。一般に，併用する薬剤の数が多いほど副作用の発現リスクが上昇することから，LEV の投与にあたっても併用薬が多い場合には副作用に注意すべきである。さらに，入院患者では副作用発現割合が低く，女性患者では副作用発現割合が高かった。入院患者には高齢発症者が多かったものの，このことが副作用発現割合とどのように関連するのかは不明である。女性に多かった副作用は傾眠を含む「神経系障害」や悪心等を含む「胃腸障害」であり，これらは不定愁訴に起因する可能性が考えられるものの，詳細を解明することはできなかった。アレルギー体質のある患者で副作用発現割合が高かった原因も不明であるが，アレルギー体質のある患者で発現割合の高かった副作用は「神経系障害」「精神障害」に分類されるもので，全体での集計結果との間に大きな相違は認められなかった。小児患者を対象としたサブグループ解析では，副作用の発現状況に影響を及ぼすと考えられた背景因子は認められなかった。

有効性の解析では，成人及び小児ともに高い有効率が得られた（それぞれ 80.45％及び 73.00％）。ただし，本調査は非盲検であり，担当医師が観察期間中の症状の推移等を総合的に評価した結果に基づき有効率を算出しており，このことが結果に影響を与えた可能性は否定できない。

有効性に影響を及ぼす要因を探索したサブグループ解析からは，成人患者では，てんかん発症年齢の低い患者群の有効率が低く，高齢発症者の有効率が高いという結果が得られた。高齢発症者では抗てんかん薬に対する反応が良好と考えられており[14]，本調査でも同様の結果となった。腎障害合併の有無に関しては，腎障害を合併している患者でより有効率が高かったが，腎障害を合併している患者の多くは高齢発症者であり，このことが有効率の上昇に影響したものと考えられた。

この他のサブグループ解析でも有効率に差が認められたが，先に記載したように，てんかん発症年齢の低い患者群は相対的に罹病期間が長く，併用する抗てんかん薬の数や LEV 投与開始時の発作回数も多い傾向にあった。また，抗てんかん薬による治療歴がある患者もてんかん発症年齢の低い患者群に多かった。さらに，てんかん発症年齢の低い患者群には精神疾患を合併する患者や精神発達遅滞を有する患者が多い一方で，高齢者には入院患者が多かっ

た。したがって，サブグループ解析で認められた有効率の差の多くは，てんかん発症年齢の低い患者と高齢発症者の反応性の違いに起因する可能性が考えられた。

小児患者を対象としたサブグループ解析でも，いくつかの項目では有効率に差が認められた。併用する抗てんかん薬が多い小児では有効率が低下する傾向にあった。また，精神発達遅滞を合併する患者や合併症を有する患者でも有効率が低かったが，これらの患者の多くが複数の抗てんかん薬を併用したことから，合併症の有無・精神発達遅滞の有無で分けた解析で認められた有効率の差は，併用する抗てんかん薬の数が多い小児で有効性が低かったのと同様に，以前から複数の抗てんかん薬の併用が必要であった患者に LEV 経口剤を投与したことによって生じた可能性が考えられた。

本調査は特定の副作用のリスク因子を探索するようにデザインしたものではないことが限界としてあげられるが，以上のように，今回の調査からは新たな安全性の懸念が認められず，有効性の解析結果も良好なものであった。したがって，他の抗てんかん薬では十分な効果が認められない患者に LEV 経口剤を追加投与する際には，現在の添付文書の記載に従って投与することで差し支えないと考える。

結　　論

部分発作を有するてんかん患者に，実臨床下で LEV 経口剤と他の抗てんかん薬を併用したときの安全性及び有効性を評価する目的で使用成績を調査した結果，承認時までに得られていた安全性プロファイルと同様の結果が報告された。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及び大塚製薬株式会社により実施された。徳増孝樹，平野京子：ユーシービージャパン株式会社の社員。鈴江京子：大塚製薬株式会社の社員。

謝　　辞

本調査にご参加・ご協力いただき，貴重なデータをご提供いただいた全国医療機関の先生方ならびに関係各位に深謝いたします。また，論文の草稿作成作業にご協力いただいたアラメディック株式会社に感謝いたします。

文　　献

1）笹征　史：てんかんの治療薬研究．大阪薬科大学紀要 2012; **6**: 61-69.

2）石井　豊，田中　岳：新規抗てんかん薬レベチラセタム（イーケプラ®錠）の薬理作用と臨床成績．日本薬理学雑誌 2011; **137**: 95-102.

3）Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I: Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. Neurology 2000; **55**: 236-242.

4）Shorvon SD, Löwenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P: Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Levetiracetam Study Group. Epilepsia 2000; **41**: 1179-1186.

5）八木和一，亀山茂樹，兼子　直，松崎光邦，山内俊雄：成人難治部分てんかんに対するレベチラセタム併用療法の有効性と安全性―他施設共同プラセボ対象無作為化二重盲検並行群間比較試験―．てんかん研究 2010; **28**: 3-16.

6）Inoue Y, Yagi K, Ikeda A, Sasagawa M, Ishida S, Suzuki A, Yoshida K; Japan Levetiracetam N01221 Study Group: Efficacy and tolerability of levetiracetam as adjunctive therapy in Japanese patients with uncontrolled partial-onset seizures. Psychiatry Clin Neurosci 2015; **69**: 640-648.

7）山田真由美，徳増孝樹，白井大和，山村佳代，笠茂公弘：実臨床下における抗てんかん薬レベチラセタムの併用療法 - 部分発作を有する成人てんかん患者に対するレベチラセタム（イーケプラ錠）の使用成績調査 中間解析結果．新薬と臨牀 2014; **63**: 301-324.

8）中村秀文，大澤真木子，横山輝路，吉田克己，鈴木淳：日本人小児部分てんかんに対するレベチラセタム併用療法の有効性と安全性の検討―多施設共同非盲検試験（N01223）14 週間での評価．BRAIN and NERVE 2013; **65**: 1083-1092.

9）中村秀文，大澤真木子，横山輝路，吉田克己，鈴木淳：日本人小児部分てんかんに対するレベチラセタム長期継続併用療法―多施設共同非盲検試験．BRAIN and NERVE 2015; **67**: 1435-1442.

10）Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG: Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review. Cochrane Database Syst Rev. 2012; **12**: CD001901.

11）Chen B, Detyniecki K, Choi H, Hirsch L, Katz A, Legge A, Wong R, Jiang A, Buchsbaum R, Farooque P: Psychiatric and behavioral side effects of anti-epileptic drugs in adolescents and children with epilepsy. Eur J Paediatr Neurol. 2017; **21**: 441-449.

12) Gustafson MC, Ritter FJ, Frost MD, Karney V, Hoskin C: Behavioral and emotional effects of levetiracetam in children with intractable epilepsy. Abstract. 56th Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Seattle, USA, 2002.
13) Dinkelacker V, Dietl T, Widman G, Lengler U, Elger CE: Aggressive behavior of epilepsy patients in the course of levetiracetam add-on therapy: report of 33 mild to severe cases. Epilepsy Behav 2003; **4**: 537-547.
14) Tanaka A, Akamatsu N, Shouzaki T, Toyota T, Yamano M, Nakagawa M, Tsuji S: Clinical characteristics and treatment responses in new-onset epilepsy in the elderly. Seizure. 2013; **22**: 772-775.

Safety and Efficacy of Oral Levetiracetam as Adjunctive Therapy in Clinical Practice:

Final Analysis Report of the Post-marketing Surveillance in Adults and Children with Partial-onset Seizures

Abstract

Objectives: We conducted post-marketing surveillance to evaluate the safety and efficacy of oral levetiracetam (LEV) in clinical practice as adjunctive therapy to other antiepileptic drugs in patients with partial-onset seizures with or without secondary generalization (N01387).
Methods: Eligible patients were adults (aged at least 16 years) and children (aged between 4 and 15 years) who had uncontrolled partial-onset seizures despite the treatment with other antiepileptic drugs. LEV (E Keppra® 250 mg, E Keppra® 500 mg film-coated tablets and E Keppra® dry syrup 50%) was orally administered according to the dosage specified in the package insert. The standard observation period was defined as 16 weeks.
Results: This surveillance was conducted between April 2011 and March 2017. A total of 4282 and 3240 patients were included in the safety and efficacy analyses, respectively. Overall, LEV-related adverse drug reactions (ADRs) were reported by 579 patients (13.52%) and the most common side effects were somnolence (4.90%) and dizziness (1.31%). No ADRs indicating new safety concerns were observed. The proportion of patients who reported ADRs were similar between adults and children with the proportions of 13.37% (488 of 3650 patients) and 14.40% (91 of 632), respectively. The improvement rate (proportion of patients whose symptoms were evaluated as "markedly improved" or "improved" by the physician-rated global improvement scale) was 79.38% (2572 of 3240 patients).
Conclusions: Safety profile of oral LEV when combined with other antiepileptic drugs in clinical practice was similar to that filed in the new-drug application. Results of the efficacy analysis was also favorable.

Key words: adjunctive therapy, antiepileptic drug, levetiracetam, partial-onset seizures, post-marketing surveillance

付表 1　成人患者の背景因子別の副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

患者背景因子	区　分	患者数（n＝3650）	発現患者数（n＝488）	発現率（%）	発現率の両側 95%信頼区間	検　定
診療区分	入院	753	78	10.36	8.27 ～ 12.76	F）P＜0.001*
	外来	2333	365	15.65	14.19 ～ 17.18	
	入院・外来	564	45	7.98	5.88 ～ 10.53	
性別	男	2041	229	11.22	9.88 ～ 12.67	F）P＜0.001*
	女	1609	259	16.10	14.33 ～ 17.99	
年齢	16 歳以上 35 歳未満	845	138	16.33	13.90 ～ 19.00	C）P＜0.001*
	35 歳以上 50 歳未満	878	126	14.35	12.10 ～ 16.85	
	50 歳以上 65 歳未満	797	102	12.80	10.56 ～ 15.32	
	65 歳以上	1130	122	10.80	9.05 ～ 12.75	
体重	40kg 未満	108	13	12.04	6.57 ～ 19.70	C）P＝0.582
	40kg 以上 50kg 未満	450	61	13.56	10.53 ～ 17.07	
	50kg 以上 60kg 未満	647	71	10.97	8.67 ～ 13.64	
	60kg 以上 70kg 未満	503	56	11.13	8.52 ～ 14.21	
	70kg 以上	361	44	12.19	9.00 ～ 16.02	
	不明	1581	243	15.37	13.63 ～ 17.24	
てんかん発症年齢	10 歳未満	467	83	17.77	14.41 ～ 21.55	C）P＜0.001*
	10 歳以上 20 歳未満	582	109	18.73	15.64 ～ 22.14	
	20 歳以上 35 歳未満	474	68	14.35	11.32 ～ 17.83	
	35 歳以上 50 歳未満	355	39	10.99	7.93 ～ 14.71	
	50 歳以上 65 歳未満	516	56	10.85	8.30 ～ 13.86	
	65 歳以上	784	78	9.95	7.94 ～ 12.26	
	不明	472	55	11.65	8.90 ～ 14.90	
罹病期間	1 年未満	988	99	10.02	8.22 ～ 12.06	C）P＜0.001*
	1 年以上 5 年未満	565	60	10.62	8.20 ～ 13.46	
	5 年以上 10 年未満	363	51	14.05	10.64 ～ 18.06	
	10 年以上 20 年未満	435	76	17.47	14.02 ～ 21.37	
	20 年以上	827	147	17.78	15.23 ～ 20.55	
	不明	472	55	11.65	8.90 ～ 14.90	
投与開始時併用抗てんかん薬数	0	423	41	9.69	7.05 ～ 12.92	C）P＜0.001*
	1	2070	250	12.08	10.70 ～ 13.56	
	2	595	98	16.47	13.58 ～ 19.70	
	3	357	58	16.25	12.57 ～ 20.49	
	4	161	35	21.74	15.63 ～ 28.91	
	5 以上	44	6	13.64	5.17 ～ 27.35	
抗てんかん薬による治療歴	無	670	57	8.51	6.51 ～ 10.88	F）P＜0.001*
	有	2980	431	14.46	13.22 ～ 15.78	
抗てんかん薬以外の併用薬	無	2577	318	12.34	11.09 ～ 13.67	F）P＝0.005*
	有	1073	170	15.84	13.71 ～ 18.17	
投与開始時発作回数	2 回 /4 週未満	2042	219	10.72	9.42 ～ 12.15	F）P＜0.001*
	2 回 /4 週以上	1591	268	16.84	15.04 ～ 18.78	
	不明	5	0	0.00	0.00 ～ 52.18	
	未記載	12	1	8.33	0.21 ～ 38.48	
合併症	無	1313	165	12.57	10.82 ～ 14.48	F）P＝0.310
	有	2337	323	13.82	12.45 ～ 15.29	
腎障害	無	3371	448	13.29	12.16 ～ 14.48	F）P＝0.646
	有	279	40	14.34	10.44 ～ 19.01	

C）Cochran-Armitage 検定，F）Fisher 直接確率計算法
*P＜0.05

付表 1 成人患者の背景因子別の副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（つづき）

患者背景因子	区　分	患者数（n＝3650）	発現患者数（n＝488）	発現率（%）	発現率の両側 95%信頼区間	検　定
肝障害	無	3238	423	13.06	11.92 ～ 14.27	F）P＝0.143
	有	412	65	15.78	12.39 ～ 19.66	
精神疾患	無	3074	401	13.04	11.87 ～ 14.29	F）P＝0.182
	有	576	87	15.10	12.28 ～ 18.29	
精神発達遅滞	無	3033	393	12.96	11.78 ～ 14.20	F）P＝0.105
	有	617	95	15.40	12.64 ～ 18.49	
アレルギー体質	無	3263	414	12.69	11.56 ～ 13.88	F）P＝0.015*
	有	144	29	20.14	13.92 ～ 27.63	
	不明	243	45	18.52	13.84 ～ 23.98	
本剤服用時期	食前	90	7	7.78	3.18 ～ 15.37	C）P＝0.223
	食後	3478	468	13.46	12.34 ～ 14.64	
	その他	82	13	15.85	8.72 ～ 25.58	
1 日平均投与量	500 mg 以下	809	146	18.05	15.46 ～ 20.87	C）P＜0.001*
	500 mg 超 1000 mg 以下	2287	291	12.72	11.38 ～ 14.16	
	1000 mg 超 2000 mg 以下	480	44	9.17	6.74 ～ 12.11	
	2000 mg 超 3000 mg 以下	74	7	9.46	3.89 ～ 18.52	
剤型	錠剤	3606	485	13.45	12.35 ～ 14.61	F）P＝0.627
	ドライシロップ	40	3	7.50	1.57 ～ 20.39	
	錠剤・ドライシロップ	4	0	0.00	0.00 ～ 60.24	

C）Cochran-Armitage 検定，F）Fisher 直接確率計算法
*P＜0.05

付表 2 小児患者の背景因子別の副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

患者背景因子	区　分	患者数（n＝632）	発現患者数（n＝91）	発現割合（%）	発現割合の両側 95%信頼区間	検　定
診療区分	入院	24	4	16.67	4.74 ～ 37.38	F）P＝0.797
	外来	571	81	14.19	11.43 ～ 17.32	
	入院・外来	37	6	16.22	6.19 ～ 32.01	
性別	男	351	54	15.38	11.77 ～ 19.59	F）P＝0.494
	女	281	37	13.17	9.44 ～ 17.69	
年齢	4 歳未満	27	1	3.70	0.09 ～ 18.97	C）P＝0.332
	4 歳以上 8 歳未満	223	35	15.70	11.18 ～ 21.15	
	8 歳以上 12 歳未満	193	23	11.92	7.71 ～ 17.34	
	12 歳以上 16 歳未満	189	32	16.93	11.88 ～ 23.05	
体重	20kg 未満	191	23	12.04	7.79 ～ 17.52	C）P＝0.147
	20kg 以上 30kg 未満	186	25	13.44	8.89 ～ 19.20	
	30kg 以上 40kg 未満	90	16	17.78	10.52 ～ 27.26	
	40kg 以上 50kg 未満	72	12	16.67	8.92 ～ 27.30	
	50kg 以上	63	11	17.46	9.05 ～ 29.10	
	不明	30	4	13.33	3.76 ～ 30.72	
てんかん発症年齢	4 歳未満	258	35	13.57	9.63 ～ 18.36	C）P＝0.254
	4 歳以上 8 歳未満	198	30	15.15	10.46 ～ 20.92	
	8 歳以上 12 歳未満	99	16	16.16	9.53 ～ 24.91	
	12 歳以上 16 歳未満	45	9	20.00	9.58 ～ 34.60	
	不明	32	1	3.13	0.08 ～ 16.22	

C）Cochran-Armitage 検定，F）Fisher 直接確率計算法
*P＜0.05

付表 2　小児患者の背景因子別の副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（つづき）

患者背景因子	区　　分	患 者 数 (n＝632)	発　現 患 者 数 (n＝91)	発現割合 (%)	発現割合の 両側 95%信頼区間	検　　定
罹病期間	1 年未満	126	22	17.46	11.28 ～ 25.23	C）P＝0.607
	1 年以上 5 年未満	292	42	14.38	10.57 ～ 18.94	
	5 年以上 10 年未満	118	16	13.56	7.95 ～ 21.08	
	10 年以上 20 年未満	64	10	15.63	7.76 ～ 26.86	
	不明	32	1	3.13	0.08 ～ 16.22	
投与開始時併用抗てんかん薬数	0 剤	63	6	9.52	3.58 ～ 19.59	C）P＝0.225
	1 剤	393	57	14.50	11.17 ～ 18.38	
	2 剤	122	18	14.75	8.98 ～ 22.31	
	3 剤	41	7	17.07	7.15 ～ 32.06	
	4 剤	11	3	27.27	6.02 ～ 60.97	
	5 剤以上	2	0	0.00	0.00 ～ 84.19	
抗てんかん薬による治療歴	無	62	6	9.68	3.63 ～ 19.88	F）P＝0.341
	有	570	85	14.91	12.09 ～ 18.11	
抗てんかん薬以外の併用薬	無	517	78	15.09	12.11 ～ 18.47	F）P＝0.377
	有	115	13	11.30	6.16 ～ 18.55	
投与開始時発作回数	2 回 /4 週未満	334	43	12.87	9.48 ～ 16.95	F）P＝0.258
	2 回 /4 週以上	298	48	16.11	12.12 ～ 20.78	
合併症	無	237	32	13.50	9.42 ～ 18.52	F）P＝0.641
	有	395	59	14.94	11.57 ～ 18.84	
腎障害	無	626	90	14.38	11.72 ～ 17.37	F）P＝1.000
	有	6	1	16.67	0.42 ～ 64.12	
肝障害	無	615	87	14.15	11.49 ～ 17.15	F）P＝0.287
	有	17	4	23.53	6.81 ～ 49.90	
精神疾患	無	573	83	14.49	11.71 ～ 17.64	F）P＝1.000
	有	59	8	13.56	6.04 ～ 24.98	
精神発達遅滞	無	326	51	15.64	11.88 ～ 20.05	F）P＝0.367
	有	306	40	13.07	9.51 ～ 17.37	
アレルギー体質	無	540	74	13.70	10.92 ～ 16.90	F）P＝0.054
	有	60	14	23.33	13.38 ～ 36.04	
	不明	32	3	9.38	1.98 ～ 25.02	
本剤服用時期	食前	28	2	7.14	0.88 ～ 23.50	F）P＝0.032*
	食後	595	85	14.29	11.57 ～ 17.36	
	その他	9	4	44.44	13.70 ～ 78.80	
1 日平均投与量	500 mg 以下	423	58	13.71	10.58 ～ 17.36	C）P＝0.721
	500 mg 超 1000 mg 以下	175	29	16.57	11.39 ～ 22.92	
	1000 mg 超 2000 mg 以下	33	4	12.12	3.40 ～ 28.20	
	2000 mg 超 3000 mg 以下	1	0	0.00	0.00 ～ 97.50	
剤型	錠剤	217	32	14.75	10.31 ～ 20.18	F）P＝0.970
	ドライシロップ	397	57	14.36	11.06 ～ 18.20	
	錠剤・ドライシロップ	18	2	11.11	1.38 ～ 34.71	

C）Cochran-Armitage 検定，F）Fisher 直接確率計算法
*P＜0.05

付表 3 成人患者の背景因子別の有効率（有効性解析対象集団）

患者背景因子	区分	患者数 (n＝2777)	全般改善度 著明改善 (n＝893)	改善 (n＝1341)	不変 (n＝491)	悪化 (n＝52)	有効患者数 (n＝2234)	有効率 (%)	有効率の両側 95%信頼区間	検定
診療区分	入院	525	212	258	52	3	470	89.52	86.58 ～ 92.01	F）P＜0.001*
	外来	1832	497	885	402	48	1382	75.44	73.40 ～ 77.39	
	入院・外来	420	184	198	37	1	382	90.95	87.79 ～ 93.52	
性別	男	1551	517	765	238	31	1282	82.66	80.68 ～ 84.51	F）P＜0.001*
	女	1226	376	576	253	21	952	77.65	75.21 ～ 79.96	
年齢	16 歳以上 35 歳未満	644	161	306	153	24	467	72.52	68.89 ～ 75.93	C）P＜0.001*
	35 歳以上 50 歳未満	719	188	349	163	19	537	74.69	71.34 ～ 77.83	
	50 歳以上 65 歳未満	631	214	317	94	6	531	84.15	81.06 ～ 86.92	
	65 歳以上	783	330	369	81	3	699	89.27	86.89 ～ 91.35	
体重	40 kg 未満	83	25	42	16	0	67	80.72	70.59 ～ 88.56	C）P＝0.197
	40 kg 以上 50 kg 未満	338	124	159	50	5	283	83.73	79.35 ～ 87.50	
	50 kg 以上 60 kg 未満	499	167	250	73	9	417	83.57	80.02 ～ 86.71	
	60 kg 以上 70 kg 未満	368	126	180	56	6	306	83.15	78.93 ～ 86.83	
	70 kg 以上	286	105	119	58	4	224	78.32	73.09 ～ 82.96	
	不明・未測定	1203	346	591	238	28	937	77.89	75.44 ～ 80.20	
てんかん発症年齢	10 歳未満	399	76	183	115	25	259	64.91	60.01 ～ 69.59	C）P＜0.001*
	10 歳以上 20 歳未満	452	104	218	116	14	322	71.24	66.83 ～ 75.37	
	20 歳以上 35 歳未満	383	115	186	77	5	301	78.59	74.14 ～ 82.59	
	35 歳以上 50 歳未満	277	102	146	27	2	248	89.53	85.31 ～ 92.88	
	50 歳以上 65 歳未満	391	167	183	41	0	350	89.51	86.04 ～ 92.37	
	65 歳以上	530	240	251	37	2	491	92.64	90.08 ～ 94.72	
	不明	345	89	174	78	4	263	76.23	71.38 ～ 80.63	
罹病期間	1 年未満	670	320	295	50	5	615	91.79	89.45 ～ 93.76	C）P＜0.001*
	1 年以上 5 年未満	422	158	217	47	0	375	88.86	85.47 ～ 91.70	
	5 年以上 10 年未満	287	78	154	52	3	232	80.84	75.80 ～ 85.22	
	10 年以上 20 年未満	345	99	156	79	11	255	73.91	68.94 ～ 78.47	
	20 年以上	708	149	345	185	29	494	69.77	66.24 ～ 73.14	
	不明	345	89	174	78	4	263	76.23	71.38 ～ 80.63	
投与開始時併用抗てんかん薬数	1 剤	1752	652	832	254	14	1484	84.70	82.93 ～ 86.36	C）P＜0.001*
	2 剤	530	148	256	107	19	404	76.23	72.37 ～ 79.79	
	3 剤	310	67	153	83	7	220	70.97	65.57 ～ 75.96	
	4 剤	145	20	74	41	10	94	64.83	56.47 ～ 72.57	
	5 剤以上	40	6	26	6	2	32	80.00	64.35 ～ 90.95	

抗てんかん薬による治療歴	無	234	102	106	24	2	208	88.89	84.14 ～ 92.61	F）P＜0.001＊
	有	2543	791	1235	467	50	2026	79.67	78.05 ～ 81.22	
抗てんかん薬以外の併用薬	無	1965	625	958	350	32	1583	80.56	78.74 ～ 82.29	F）P＝0.833
	有	812	268	383	141	20	651	80.17	77.26 ～ 82.86	
投与開始時発作回数	2 回 /4 週未満	1490	460	763	246	21	1223	82.08	80.04 ～ 84.00	F）P＝0.021＊
	2 回 /4 週以上	1283	431	577	244	31	1008	78.57	76.22 ～ 80.78	
	未記載	4	2	1	1	0	3	75.00	19.41 ～ 99.37	
合併症	無	956	312	447	177	20	759	79.39	76.69 ～ 81.92	F）P＝0.314
	有	1821	581	894	314	32	1475	81.00	79.12 ～ 82.78	
腎障害	無	2565	818	1229	467	51	2047	79.81	78.20 ～ 81.34	F）P＝0.002＊
	有	212	75	112	24	1	187	88.21	83.09 ～ 92.22	
肝障害	無	2450	798	1172	433	47	1970	80.41	78.78 ～ 81.96	F）P＝0.940
	有	327	95	169	58	5	264	80.73	76.04 ～ 84.87	
精神疾患	無	2314	761	1124	388	41	1885	81.46	79.82 ～ 83.03	F）P＝0.003＊
	有	463	132	217	103	11	349	75.38	71.19 ～ 79.24	
精神発達遅滞	無	2243	775	1072	365	31	1847	82.35	80.70 ～ 83.90	F）P＜0.001＊
	有	534	118	269	126	21	387	72.47	68.47 ～ 76.22	
アレルギー体質	無	2490	809	1203	432	46	2012	80.80	79.20 ～ 82.33	F）P＝0.011＊
	有	104	31	42	29	2	73	70.19	60.43 ～ 78.77	
	不明	183	53	96	30	4	149	81.42	75.02 ～ 86.78	
本剤服用時期	食前	57	6	33	18	0	39	68.42	54.76 ～ 80.09	F）P＝0.079
	食後	2657	865	1279	463	50	2144	80.69	79.14 ～ 82.18	
	その他	63	22	29	10	2	51	80.95	69.09 ～ 89.75	
1 日平均投与量	500 mg 以下	591	145	277	153	16	422	71.40	67.58 ～ 75.02	C）P＜0.001＊
	500 mg 超 1000 mg 以下	1753	633	840	256	24	1473	84.03	82.23 ～ 85.71	
	1000 mg 超 2000 mg 以下	381	101	196	72	12	297	77.95	73.45 ～ 82.02	
	2000 mg 超 3000 mg 以下	52	14	28	10	0	42	80.77	67.47 ～ 90.37	
剤型	錠剤	2746	885	1320	489	52	2205	80.30	78.76 ～ 81.77	F）P＝0.215
	ドライシロップ	27	7	18	2	0	25	92.59	75.71 ～ 99.09	
	錠剤・ドライシロップ	4	1	3	0	0	4	100.00	39.76 ～ 100.00	

C）Cochran-Armitage 検定，F）Fisher 直接確率計算法
＊P＜0.05

付表 4 小児患者の背景因子別の有効率（有効性解析対象集団）

患者背景因子	区分	患者数 (n＝463)	全般改善度 著明改善 (n＝128)	改善 (n＝210)	不変 (n＝111)	悪化 (n＝14)	有効患者数 (n＝338)	有効率 (%)	有効率の両側 95%信頼区間	検定
診療区分	入院	13	4	5	4	0	9	69.23	38.57 ～ 90.91	F）P＝0.876
	外来	422	119	190	101	12	309	73.22	68.73 ～ 77.39	
	入院・外来	28	5	15	6	2	20	71.43	51.33 ～ 86.78	
性別	男	258	72	117	62	7	189	73.26	67.41 ～ 78.56	F）P＝0.916
	女	205	56	93	49	7	149	72.68	66.04 ～ 78.66	
年齢	4 歳未満	0	0	0	0	0	0	－	－ ～ －	C）P＝0.727
	4 歳以上 8 歳未満	174	53	74	39	8	127	72.99	65.75 ～ 79.43	
	8 歳以上 12 歳未満	151	49	64	38	0	113	74.83	67.13 ～ 81.53	
	12 歳以上 16 歳未満	138	26	72	34	6	98	71.01	62.69 ～ 78.42	
体重	20 kg 未満	134	35	58	36	5	93	69.40	60.86 ～ 77.07	C）P＝0.716
	20 kg 以上 30 kg 未満	137	48	60	26	3	108	78.83	71.03 ～ 85.34	
	30 kg 以上 40 kg 未満	66	15	34	16	1	49	74.24	61.99 ～ 84.22	
	40 kg 以上 50 kg 未満	55	11	23	18	3	34	61.82	47.73 ～ 74.59	
	50 kg 以上	48	15	24	7	2	39	81.25	67.37 ～ 91.05	
	不明・未測定	23	4	11	8	0	15	65.22	42.73 ～ 83.62	
てんかん発症年齢	4 歳未満	185	47	83	48	7	130	70.27	63.12 ～ 76.75	C）P＝0.793
	4 歳以上 8 歳未満	153	51	65	32	5	116	75.82	68.24 ～ 82.37	
	8 歳以上 12 歳未満	71	17	36	17	1	53	74.65	62.92 ～ 84.23	
	12 歳以上 16 歳未満	30	5	15	9	1	20	66.67	47.19 ～ 82.71	
	不明	24	8	11	5	0	19	79.17	57.85 ～ 92.87	
罹病期間	1 年未満	71	30	22	17	2	52	73.24	61.41 ～ 83.06	C）P=0.299
	1 年以上 5 年未満	223	59	110	48	6	169	75.78	69.62 ～ 81.25	
	5 年以上 10 年未満	96	21	42	29	4	63	65.63	55.23 ～ 75.02	
	10 年以上 20 年未満	49	10	25	12	2	35	71.43	56.74 ～ 83.42	
	不明	24	8	11	5	0	19	79.17	57.85 ～ 92.87	
投与開始時併用抗てんかん薬数	1 剤	325	102	150	64	9	252	77.54	72.61 ～ 81.96	C）P＜0.001＊
	2 剤	96	19	43	31	3	62	64.58	54.16 ～ 74.08	
	3 剤	33	7	13	11	2	20	60.61	42.14 ～ 77.09	
	4 剤	8	0	3	5	0	3	37.50	8.52 ～ 75.51	
	5 剤以上	1	0	1	0	0	1	100.00	2.50 ～ 100.00	

抗てんかん薬による治療歴	無	3	2	0	1	0	2	66.67	9.43 ～ 99.16	F）P＝1.000
	有	460	126	210	110	14	336	73.04	68.74 ～ 77.05	
抗てんかん薬以外の併用薬	無	382	108	173	89	12	281	73.56	68.83 ～ 77.92	F）P＝0.582
	有	81	20	37	22	2	57	70.37	59.19 ～ 80.01	
投与開始時発作回数	2 回 /4 週未満	242	66	117	54	5	183	75.62	69.71 ～ 80.89	F）P＝0.208
	2 回 /4 週以上	221	62	93	57	9	155	70.14	63.63 ～ 76.09	
合併症	無	174	60	79	29	6	139	79.89	73.15 ～ 85.57	F）P＝0.009*
	有	289	68	131	82	8	199	68.86	63.17 ～ 74.15	
腎障害	無	458	127	206	111	14	333	72.71	68.38 ～ 76.74	F）P＝0.330
	有	5	1	4	0	0	5	100.00	47.82 ～ 100.00	
肝障害	無	449	125	205	106	13	330	73.50	69.16 ～ 77.52	F）P＝0.219
	有	14	3	5	5	1	8	57.14	28.86 ～ 82.34	
	不明	1	1	0	0	0	1	100.00	2.50 ～ 100.00	
精神疾患	無	416	111	191	101	13	302	72.60	68.04 ～ 76.83	F）P＝0.607
	有	47	17	19	10	1	36	76.60	61.97 ～ 87.70	
精神発達遅滞	無	230	82	97	43	8	179	77.83	71.90 ～ 83.02	F）P＝0.021*
	有	233	46	113	68	6	159	68.24	61.84 ～ 74.17	
アレルギー体質	無	400	109	184	95	12	293	73.25	68.63 ～ 77.53	F）P＝0.593
	有	43	17	13	12	1	30	69.77	53.87 ～ 82.82	
	不明	20	2	13	4	1	15	75.00	50.90 ～ 91.34	
本剤服用時期	食前	16	2	10	4	0	12	75.00	47.62 ～ 92.73	F）P＝1.000
	食後	442	123	199	106	14	322	72.85	68.45 ～ 76.94	
	その他	5	3	1	1	0	4	80.00	28.36 ～ 99.49	
1 日平均投与量	500 mg 以下	300	87	138	65	10	225	75.00	69.70 ～ 79.80	C）P＝0.035*
	500 mg 超 1000 mg 以下	141	35	68	35	3	103	73.05	64.93 ～ 80.17	
	1000 mg 超 2000 mg 以下	21	5	4	11	1	9	42.86	21.82 ～ 65.98	
	2000 mg 超 3000 mg 以下	1	1	0	0	0	1	100.00	2.50 ～ 100.00	
剤型	錠剤	155	39	74	38	4	113	72.90	65.19 ～ 79.72	F）P＝0.913
	ドライシロップ	297	87	129	71	10	216	72.73	67.28 ～ 77.71	
	錠剤・ドライシロップ	11	2	7	2	0	9	81.82	48.22 ～ 97.72	

C）Cochran-Armitage 検定，F）Fisher 直接確率計算法
*P＜0.05