



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⁾／鈴木京子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

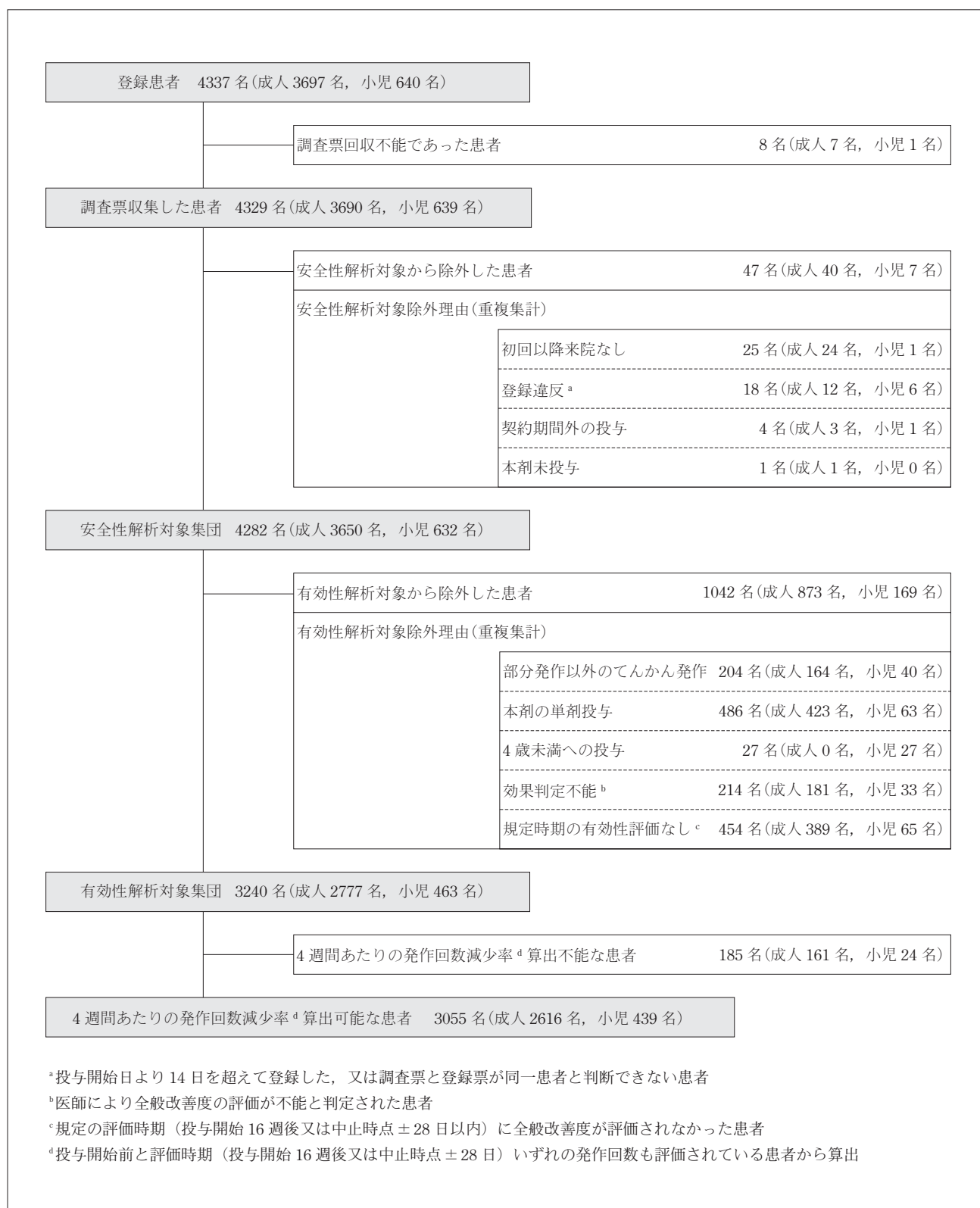


図1 患者構成

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 (%)	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 (%)
血液およびリンパ系障害	9 (0.25)	肝胆道系障害	25 (0.68)
貧血	6 (0.16)	肝機能異常	22 (0.60)
代謝および栄養障害	17 (0.47)	皮膚および皮下組織障害	36 (0.99)
食欲減退	13 (0.36)	薬疹	7 (0.19)
精神障害	70 (1.92)	湿疹	5 (0.14)
激越	9 (0.25)	そう痒症	4 (0.11)
怒り	10 (0.27)	発疹	11 (0.30)
不安	4 (0.11)	一般・全身障害および投与部位の状態	49 (1.34)
幻覚	3 (0.08)	無力症	5 (0.14)
不眠症	3 (0.08)	死亡	4 (0.11)
易刺激性	19 (0.52)	活動性低下	3 (0.08)
被害妄想	4 (0.11)	異常感	4 (0.11)
落ち着きのなさ	3 (0.08)	倦怠感	16 (0.44)
異常行動	4 (0.11)	発熱	5 (0.14)
神経系障害	266 (7.29)	臨床検査	52 (1.42)
浮動性めまい	55 (1.51)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (0.16)
てんかん	16 (0.44)	血中尿素増加	3 (0.08)
頭痛	9 (0.25)	好酸球数増加	5 (0.14)
感覚鈍麻	3 (0.08)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12 (0.33)
傾眠	183 (5.01)	血小板数減少	8 (0.22)
平衡障害	3 (0.08)	白血球数減少	8 (0.22)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	6 (0.16)	血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.08)
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)		

^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名のみにも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 (%)		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 (%)	副作用の内訳 (つづき) 器官別大分類 ^a / 基本語 ^a	患者数 (%)
精神障害	41 (6.49)	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (0.16)
攻撃性	11 (1.74)	喀痰増加	1 (0.16)
激越	8 (1.27)	胃腸障害	5 (0.79)
怒り	2 (0.32)	下痢	1 (0.16)
不安	1 (0.16)	悪心	3 (0.47)
錯乱状態	1 (0.16)	嘔吐	1 (0.16)
遺尿	2 (0.32)	肝胆道系障害	2 (0.32)
故意の自傷行為	1 (0.16)	肝機能異常	2 (0.32)
易刺激性	7 (1.11)	皮膚および皮下組織障害	5 (0.79)
気分変化	4 (0.63)	薬疹	1 (0.16)
パニック反応	1 (0.16)	そう痒症	1 (0.16)
人格変化	2 (0.32)	発疹	3 (0.47)
落ち着きのなさ	2 (0.32)	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (0.79)
睡眠障害	1 (0.16)	無力症	1 (0.16)
自殺念慮	1 (0.16)	薬剤離脱症候群	1 (0.16)
感情不安定	2 (0.32)	異常感	1 (0.16)
心因性発作	1 (0.16)	歩行障害	1 (0.16)
異常行動	5 (0.79)	倦怠感	1 (0.16)
神経系障害	38 (6.01)	臨床検査	3 (0.47)
注意力障害	1 (0.16)	体重減少	1 (0.16)
浮動性めまい	1 (0.16)	白血球数減少	1 (0.16)
構語障害	1 (0.16)	抗痙攣剤濃度減少	1 (0.16)
味覚異常	2 (0.32)	社会環境	2 (0.32)
てんかん	6 (0.95)	教育問題	1 (0.16)
頭痛	1 (0.16)	窃盗	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)		

^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にはなかった;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

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わからない。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。

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、承認時までには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. *新薬と臨床* 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				効 患 者 数 (n = 2234)	有 効 率 (%)	有効率の 両側95%信頼区間	検 定
			著明改善 (n = 893)	改善 (n = 1341)	不 変 (n = 491)	悪 化 (n = 52)				
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	
	不明	83	25	42	16	0	67	80.72	70.59 ~ 88.56	
体重	40 kg 未満	338	124	159	50	5	283	83.73	79.35 ~ 87.50	C) P = 0.197
	40 kg 以上50 kg 未満	499	167	250	73	9	417	83.57	80.02 ~ 86.71	
	50 kg 以上60 kg 未満	368	126	180	56	6	306	83.15	78.93 ~ 86.83	
	60 kg 以上70 kg 未満	286	105	119	58	4	224	78.32	73.09 ~ 82.96	
	70 kg 以上	1203	346	591	238	28	937	77.89	75.44 ~ 80.20	
	不明・未測定	399	76	183	115	25	259	64.91	60.01 ~ 69.59	
	不明	452	104	218	116	14	322	71.24	66.83 ~ 75.37	
てんかん発症年齢	10歳未満	383	115	186	77	5	301	78.59	74.14 ~ 82.59	C) P < 0.001*
	10歳以上20歳未満	277	102	146	27	2	248	89.53	85.31 ~ 92.88	
	20歳以上35歳未満	391	167	183	41	0	350	89.51	86.04 ~ 92.37	
	35歳以上50歳未満	530	240	251	37	2	491	92.64	90.08 ~ 94.72	
	50歳以上65歳未満	345	89	174	78	4	263	76.23	71.38 ~ 80.63	
	65歳以上	670	320	295	50	5	615	91.79	89.45 ~ 93.76	
	不明	422	158	217	47	0	375	88.86	85.47 ~ 91.70	
	1年未満	287	78	154	52	3	232	80.84	75.80 ~ 85.22	
	1年以上5年未満	345	99	156	79	11	255	73.91	68.94 ~ 78.47	
	5年以上10年未満	708	149	345	185	29	494	69.77	66.24 ~ 73.14	
罹病期間	10年以上20年未満	345	89	174	78	4	263	76.23	71.38 ~ 80.63	C) P < 0.001*
	20年以上	670	320	295	50	5	615	91.79	89.45 ~ 93.76	
	不明	422	158	217	47	0	375	88.86	85.47 ~ 91.70	
	1年未満	287	78	154	52	3	232	80.84	75.80 ~ 85.22	
	1年以上5年未満	345	99	156	79	11	255	73.91	68.94 ~ 78.47	
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

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