



実臨床下におけるレベチラセタム単剤療法の有効性及び安全性：

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

徳増孝樹¹⁾／鈴木京子²⁾／平野京子³⁾

抄録

背景：レベチラセタム (LEV) は第2世代の抗てんかん薬で、国内では2015年2月から部分発作を有するてんかん患者への単剤使用が承認された。このため、実臨床下でLEV経口剤を単独投与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 (EP0075) を実施した。

方法：対象は部分発作 (二次性全般化発作を含む) を有し、新たにLEV経口剤 (イーケブラ錠 250 mg, イーケブラ錠 500 mg 及びイーケブラドライシロップ 50%) の単剤投与を開始した成人 (16歳以上) 及び小児 (4歳以上16歳未満) のてんかん患者とし、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25週間とした。

結果：本調査は2015年5月～2017年11月に実施された。安全性解析対象集団は619名 (成人385名, 小児234名) で、副作用の発現割合は14.05% (87名) であった。成人及び小児それぞれの副作用発現割合は13.25% (51/385名) 及び15.38% (36/234名) と、同様の値であった。副作用は「神経系障害」及び「精神障害」に分類されるものが多く、新たな安全性の懸念となる所見は認められなかった。有効性解析対象集団は479名で、全般改善度の有効率 (著明改善及び改善) は89.98% (431名) であった。

結論：本調査の結果、実臨床下でLEV経口剤を単独投与したときの安全性に新たな懸念は認められなかった。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, 単剤療法, 部分てんかん, レベチラセタム

はじめに

てんかんは大脳神経細胞の過剰な電氣的発射に由来する反復性発作を主徴とする脳の疾患であり、小児・成人・高齢者を問わずに発症する。治療の中心となるのは薬物療法で、新たな発病者に対しては単剤の抗てんかん薬で治療を開始するのが一般的である¹⁾。抗てんかん薬を投与する際には、発作型にあった薬剤を選択することが重要であり、新規発症

の部分てんかん発作の治療薬としてはカルバマゼピン、ラモトリギン、レベチラセタム (levetiracetam, 以下LEV)、次いでゾニサミド及びトピラマートが第一選択薬として推奨されている²⁾。

LEVは第2世代の抗てんかん薬で、神経細胞のシナプス小胞タンパク2A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³⁾。海外では、1999年から部分発作を有するてんかん患者の治療にLEVが使用されており、International

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

League Against Epilepsy は成人の部分発作に対する単剤療法として最も強いエビデンスを持つ薬剤の一つに挙げている⁴⁾。一方、国内では2010年7月にLEVの250 mg錠及び500 mg錠が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承認され、その後、2013年5月には4歳以上の小児に対する用法・用量が承認され、同年6月には新剤型としてドライシロップ剤が追加された。さらに、2015年2月には単剤療法としての承認を取得している。

以上の経緯に基づいて、国内では2011年からLEV経口剤と他の抗てんかん薬を併用したときの使用成績調査⁵⁾⁶⁾を開始し、その後、単剤療法としての承認を取得したことに伴い単剤療法の使用成績調査も開始した。本稿では単剤療法の使用成績調査結果を報告する。

対象と方法

1) 法令の遵守

本調査の実施に際しては「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) 調査及び登録期間

調査期間は2015年5月～2017年2月、登録期間は2015年5月～2016年8月を予定し、実施した。

3) 対象

対象は部分発作(二次性全般化発作を含む)を有するてんかん患者で、新たにLEV経口剤の投与を開始した成人(16歳以上)及び小児(4歳以上16歳未満)とした。LEV経口剤の投与開始時に他の抗てんかん薬で治療されていた患者は対象から除外した。

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回の分割経口投与)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。なお、ドライシロップ剤は用時に溶解して投与した。

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、LEV経口剤が納入・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調査対象とし、投与開始後14日以内に中央に登録することとした。観察期間は25週間とし、投与期間が25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。

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)、薬剤併用状況(併用薬剤の有無、併用有りの場合には、薬剤名、1日投与量、投与経路、投与期間、使用理由)、薬剤以外でのてんかん治療、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)、などとした。

本調査では、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。また、次のいずれか一つ以上に該当する事象を重篤な有害事象と定義した：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、⑤①～④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経口剤投与開始前4週間と観察期間最終の4週間(中止した場合は中止時点までの直近4週間)の発作回数から発作回数減少率を算出した。算出方

法の詳細は併用療法の使用成績調査の中間解析結果⁵⁾に記載した。さらに、担当医師が発作消失と判定し、かつ発作回数減少率が100%であった患者が発作回数の評価対象に占める割合を「発作消失割合」とした。

6) 統計解析に関する事項

6) - 1 調査予定患者数

調査予定の患者数は成人300名、小児200名とした。成人の患者数は、1%の割合で発現する副作用を95%の確率で1件検出できるように設定したものである。また、小児のてんかん患者で問題となる情緒・行動異常に関連した副作用は、小児患者を対象としたLEV(経口剤)併用療法の有効性・安全性を評価した臨床試験(N01223試験)では発現割合が5%以上であった^{7)~9)}。このため、情緒・行動異常に関連した副作用の発現割合を5%と想定し、99%以上の確率で1件以上検出できるように、小児の目標患者数を200名と設定した。

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の頻度及び割合を算出した。有害事象は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件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2015年5月に開始し、2017年11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653名(成人408名、小児245名)の患者が登録された。調査票が回収された652名(成人

407名、小児245名)のうち、619名(成人385名、小児234名)を安全性の解析に採用した。有効性の解析では、有効率算出対象として479名(成人296名、小児183名)及び発作回数減少率算出対象として428名(成人264名、小児164名)を採用した。なお、安全性の解析から除外された33名中3名には5件の副作用(傾眠、易刺激性、激越、口唇炎、丘疹各1件)が認められたが、いずれも重篤なものではなかった。

2) 患者背景

安全性の解析に採用された成人及び小児の患者背景を表1に示す。成人・小児のどちらでも、男女比はほぼ1:1であった。発作型の分布も同様で、成人・小児のどちらでも複雑部分発作及び二次性全般化発作が大部分を占めた。

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619名のうち、481名(77.71%)(成人271/385名及び小児210/234名)の患者が標準観察期間である25週以上LEVを継続投与した。

全体で副作用は87名(14.05%)に認められ、主な副作用(全体で3名以上に発現)は、傾眠39名(6.30%)、頭痛8名(1.29%)、易刺激性8名(1.29%)、浮動性めまい7名(1.13%)、怒り・悪心・肝機能異常・発疹・倦怠感各3名(各0.48%)であった。重篤な副作用は6名(0.97%)に認められ、内訳はてんかん・痙攣発作・感音性難聴・全身紅斑・中毒性皮疹・死亡各1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~25週間未満、25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、8.89%(55/619名)に副作用が認められた。以降の発現割合は0.57%~2.37%であった。器官別大分類では、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、時期によって副作用の内容が大きく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、成人及び小児で認められたすべての副作用をそれぞれ表2-1及び表2-2に示す。成人及び小児での副作用発現割合はそれぞれ13.25%及び15.38

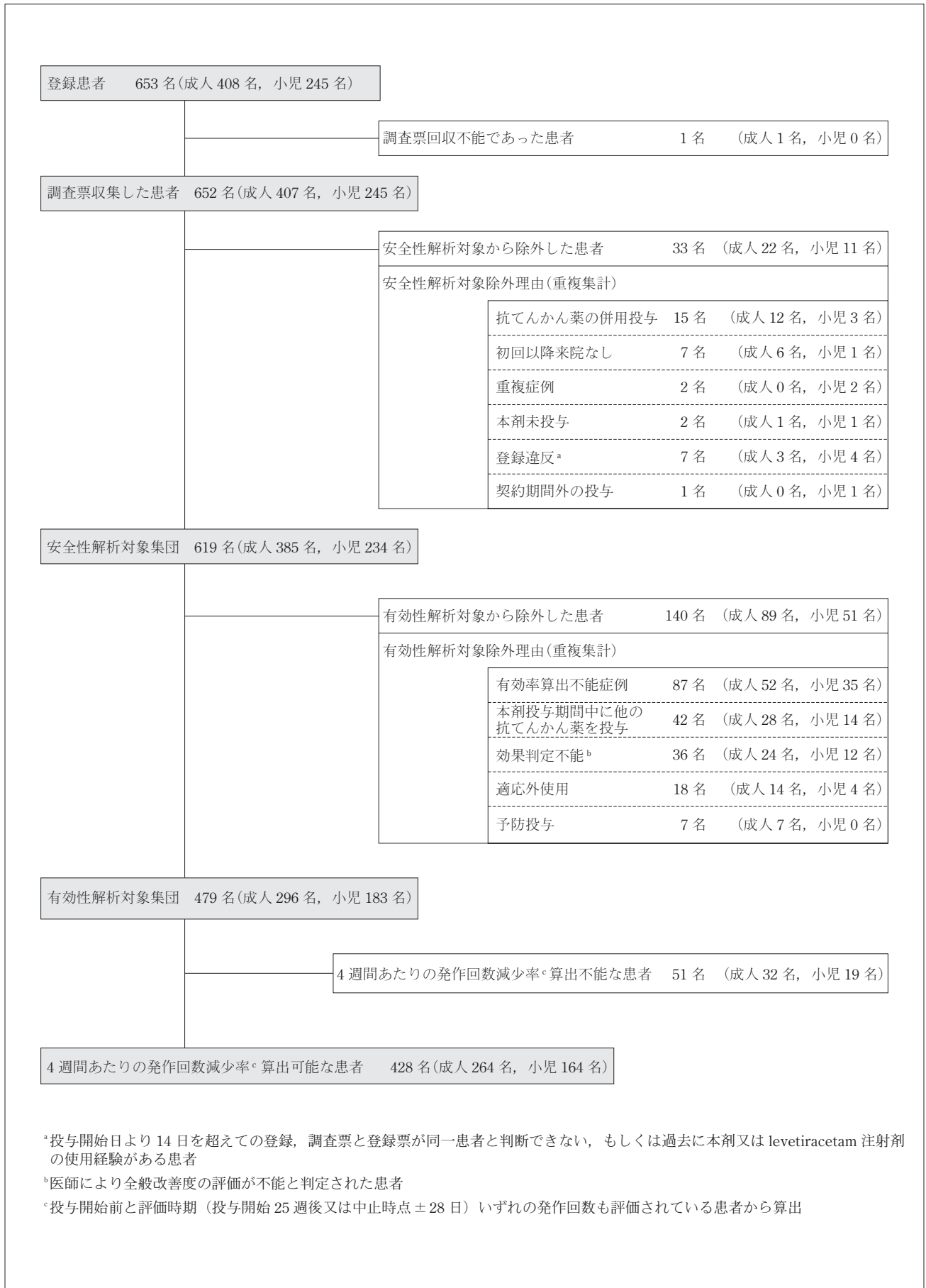


図 1 患者構成

表1 患者背景 (安全性解析対象集団)

背景因子	区 分	成 人 (n = 385)	小 児 (n = 234)	合 計 (n = 619)
性別, 患者数 (%)	男	195 (50.65)	115 (49.15)	310 (50.08)
	女	190 (49.35)	119 (50.85)	309 (49.92)
	うち妊産婦	2 (1.05)	0 (0.00)	2 (0.65)
	うち授乳婦	1 (0.53)	0 (0.00)	1 (0.32)
年齢, 平均値 (標準偏差), 歳		59.70 (22.27)	8.81 (3.31)	40.46 (30.37)
体重, 平均値 (標準偏差), kg		55.37 (12.29)	29.91 (13.58)	43.88 (18.07)
てんかん発症年齢, 平均値 (標準偏差), 歳		57.02 (24.87)	7.66 (3.57)	37.67 (31.02)
罹病年数, 平均値 (標準偏差), 年		2.41 (6.07)	1.12 (2.14)	1.90 (4.96)
発作型 ^a , 患者数 (%)	単純部分発作	75 (19.48)	43 (18.38)	118 (19.06)
	複雑部分発作	153 (39.74)	116 (49.57)	269 (43.46)
	二次性全般化発作	186 (48.31)	123 (52.56)	309 (49.92)
	その他	15 (3.90)	6 (2.56)	21 (3.39)
てんかん病因 ^a , 患者数 (%)	遺伝性疾患	1 (0.26)	6 (2.56)	7 (1.13)
	先天性	11 (2.86)	11 (4.70)	22 (3.55)
	周産期事象	2 (0.52)	7 (2.99)	9 (1.45)
	頭部外傷	35 (9.09)	1 (0.43)	36 (5.82)
	脳外科手術	22 (5.71)	0 (0.00)	22 (3.55)
	大脳の新生物	27 (7.01)	3 (1.28)	30 (4.85)
	脳血管障害	105 (27.27)	4 (1.71)	109 (17.61)
	変性疾患	18 (4.68)	0 (0.00)	18 (2.91)
	脳感染症	5 (1.30)	1 (0.43)	6 (0.97)
	中毒性の原因	1 (0.26)	0 (0.00)	1 (0.16)
	代謝性の原因	1 (0.26)	0 (0.00)	1 (0.16)
	その他	10 (2.60)	4 (1.71)	14 (2.26)
不明	162 (42.08)	197 (84.19)	359 (58.00)	
投与開始時発作回数, 患者数 (%)	2回/4週未満	276 (71.69)	133 (56.84)	409 (66.07)
	2回/4週以上	101 (26.23)	101 (43.16)	202 (32.63)
	未記載	8 (2.08)	0 (0.00)	8 (1.29)
	中央値 (最少 - 最大)	0.25 (0.00-28.00)	0.25 (0.00-168.00)	0.25 (0.00-168.00)
1日平均投与量, 患者数 (%)	500 mg 以下	73 (18.96)	147 (62.82)	220 (35.54)
	500 mg 超 1000 mg 以下	240 (62.34)	69 (29.49)	309 (49.92)
	1000 mg 超 2000 mg 以下	63 (16.36)	14 (5.98)	77 (12.44)
	2000 mg 超 3000 mg 以下	9 (2.34)	4 (1.71)	13 (2.10)
	平均値 (標準偏差), mg	989.31 (455.33)	589.13 (411.96)	838.03 (480.13)
剤型, 患者数 (%)	錠剤	352 (91.43)	97 (41.45)	449 (72.54)
	ドライシロップ	29 (7.53)	119 (50.85)	148 (23.91)
	錠剤・ドライシロップ	4 (1.04)	18 (7.69)	22 (3.55)
合併症, 患者数 (%)	無	108 (28.05)	139 (59.40)	247 (39.90)
	有	277 (71.95)	95 (40.60)	372 (60.10)
精神疾患, 患者数 (%)	無	341 (88.57)	220 (94.02)	561 (90.63)
	有	44 (11.43)	14 (5.98)	58 (9.37)
精神発達遅滞, 患者数 (%)	無	366 (95.06)	179 (76.50)	545 (88.05)
	有	19 (4.94)	55 (23.50)	74 (11.95)
腎障害, 患者数 (%)	無	294 (76.36)	233 (99.57)	527 (85.14)
	有	91 (23.64)	1 (0.43)	92 (14.86)
肝障害, 患者数 (%)	無	358 (92.99)	229 (97.86)	587 (94.83)
	有	27 (7.01)	5 (2.14)	32 (5.17)

^a 重複集計あり

表 2-1 副作用の発現状況 (成人, 安全性解析対象集団)

	患者数 (%)
安全性解析対象集団	385
副作用発現	51 (13.25)
副作用による本剤投与中止	17 (4.42)
重篤な副作用	3 (0.78)
副作用の内訳 器官別大分類 ^a /基本語 ^a	患者数 (%)
感染症および寄生虫症	1 (0.26)
細菌尿	1 (0.26)
代謝および栄養障害	1 (0.26)
高トリグリセリド血症	1 (0.26)
低クロール血症	1 (0.26)
低ナトリウム血症	1 (0.26)
精神障害	6 (1.56)
怒り	1 (0.26)
易刺激性	4 (1.04)
気分動揺	1 (0.26)
神経系障害	30 (7.79)
運動緩慢	1 (0.26)
浮動性めまい	3 (0.78)
てんかん	1 (0.26)
頭痛	2 (0.52)
痙攣発作	1 (0.26)
傾眠	24 (6.23)
胃腸障害	2 (0.52)
悪心	1 (0.26)
嘔吐	1 (0.26)
肝胆道系障害	3 (0.78)
肝機能異常	3 (0.78)
皮膚および皮下組織障害	8 (2.08)
薬疹	1 (0.26)
湿疹	1 (0.26)
光線過敏性反応	1 (0.26)
そう痒症	1 (0.26)
発疹	3 (0.78)
中毒性皮疹	1 (0.26)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.04)
倦怠感	3 (0.78)
発熱	1 (0.26)
臨床検査	7 (1.82)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.26)
血中クレアチニン増加	1 (0.26)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.26)
腎クレアチニン・クリアランス減少	2 (0.52)
好酸球数増加	1 (0.26)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.52)
ヘマトクリット減少	1 (0.26)
ヘモグロビン減少	1 (0.26)
赤血球数減少	1 (0.26)
白血球数増加	1 (0.26)

^a Medical Dictionary for Regulatory (MedDRA) ver.21.1

表 2-2 副作用の発現状況 (小児, 安全性解析対象集団)

	患者数 (%)
安全性解析対象集団	234
副作用発現	36 (15.38)
副作用による本剤投与中止	18 (7.69)
重篤な副作用	3 (1.28)
副作用の内訳 器官別大分類 ^a /基本語 ^a	患者数 (%)
精神障害	9 (3.85)
攻撃性	1 (0.43)
激越	2 (0.85)
怒り	2 (0.85)
易刺激性	4 (1.71)
気分変化	1 (0.43)
神経系障害	22 (9.40)
浮動性めまい	4 (1.71)
頭痛	6 (2.56)
傾眠	15 (6.41)
眼障害	1 (0.43)
眼の知覚低下	1 (0.43)
羞明	1 (0.43)
耳および迷路障害	1 (0.43)
感音性難聴	1 (0.43)
胃腸障害	2 (0.85)
悪心	2 (0.85)
嘔吐	1 (0.43)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.85)
薬疹	1 (0.43)
全身紅斑	1 (0.43)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.85)
死亡	1 (0.43)
異常感	1 (0.43)
臨床検査	2 (0.85)
好塩基球数増加	1 (0.43)
好酸球数増加	1 (0.43)
リンパ球数増加	1 (0.43)

^a Medical Dictionary for Regulatory (MedDRA) ver.21.1

%と、同様の値であった。また、成人・小児のどちらでも、器官別大分類の「神経系障害」及び「精神障害」に分類される副作用が多かった。参考として「精神障害」に分類される副作用を発現した成人及び小児の概要を表3に示す。成人及び小児ともに重篤な事象は認められず、発現頻度が最も高かった事象は易刺激性であった。

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

表3 「精神障害」に分類される副作用を発生した成人及び小児患者の概要

No.	性別	発現時年齢(歳)	副作用事象名 ^c	重篤度	副作用発現時投与量(mg)	発現日までの実投与日数(日)	発現期間(日)	本剤投与に対する処置	薬剤による処置	転帰	精神疾患 ^b	精神発達遅滞	その他合併症 ^a
成人-1	女	43	易刺激性	非重篤	500	43	30	継続投与	—	回復	無	有(軽度)	無
成人-2	女	21	易刺激性	非重篤	500	1	5	継続投与	—	回復	無	無	無
成人-3	女	29	怒り	非重篤	3000	99	85	継続投与	—	軽快	無	無	無
成人-4	男	23 ^a	易刺激性	非重篤	不明	不明	不明	減量	—	回復	自閉症スペクトラム障害	有(重度)	アトピー性皮膚炎
成人-5	男	37	気分動揺	非重篤	1500	111	6	減量	—	回復	無	無	無
成人-6	男	79	易刺激性	非重篤	1000	190	14	投与中止	—	軽快	無	無	無
小児-1	女	8 ^b	易刺激性	非重篤	250	9	28	投与中止	—	回復	無	無	無
小児-2	男	12 ^a	気分変化	非重篤	不明	不明	不明	継続投与	—	軽快	無	無	遺尿/季節性アレルギー アレルギー性鼻炎
小児-3	男	12	激越	非重篤	250	2	55	継続投与	—	回復	自閉症スペクトラム障害	有(重度)	アレルギー性鼻炎
小児-4	男	9	易刺激性	非重篤	1000	37	8	継続投与	—	回復	注意欠陥多動性障害	無	無
小児-5	男	7	易刺激性	非重篤	200	11	25	投与中止	—	回復	自閉症スペクトラム障害	無	無
小児-6	女	7 ^a	易刺激性 激越	非重篤 非重篤	不明 不明	不明 不明	不明 不明	投与中止 投与中止	— —	回復 回復	無	有(重度)	無
小児-7	男	6	怒り	非重篤	150	5	6	投与中止	—	回復	無	有(最重度)	知的能力障害
小児-8	男	6	攻撃性	非重篤	250	2	69	投与中止	—	回復	無	有(軽度)	上気道感染
小児-9	男	6	怒り	非重篤	190	5	32	投与中止	—	回復	無	無	無

^a 発現期間が不明のため、投与開始時年齢を記載

^b 生年月日の記載がないため、年齢と発現期間を用いて概算

^c MedDRA 21.1 基本語

表4 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 = 479)	225	206	45	3	431	89.98	86.93 ~ 92.52
成人のみ (n = 296)	121	147	26	2	268	90.54	86.62 ~ 93.62
小児のみ (n = 183)	104	59	19	1	163	89.07	83.63 ~ 93.20

ブ解析を実施した (付表 1)。その結果, てんかんの発症年齢・投与開始時の発作回数・アレルギー体質の有無・1日平均投与量で分けた解析では, サブグループ間の副作用発現割合に統計学的有意差が認められた。1日平均投与量で分けた解析では, 投与量が少ないほど副作用発現割合が高くなる傾向が認められた。1日平均投与量の低い患者では投与中止割合が高い傾向にあり, 1日平均投与量を 500 mg 以下, 500 mg 超 1000 mg 以下, 1000 mg 超 2000 mg 以下, 2000 mg 超 3000 mg 以下で分けたときの投与中止割合はそれぞれ 41.10%, 33.33%, 26.98%, 33.33%であった。また, てんかんの発症年齢別の解析では, 発症年齢が低いほど副作用発現割合が高くなる傾向にあり, 発症年齢が低い患者では, 器別大分類の神経系障害に分類される副作用の発現割合が高い傾向にあった。同様に, 投与開始時発作回数の多い患者・アレルギーがある患者では, いずれも同分類の神経系障害, 精神障害に分類される副作用を発現した患者割合が多い傾向にあった。

小児を対象としてサブグループ解析を実施した結果 (付表 2), 年齢・体重・てんかんの発症年齢・剤型で分けた解析では, サブグループ間の副作用発現割合に統計学的有意差が認められ, 12歳以上 16歳未満の患者, 体重が 40 kg 以上の患者, 発症年齢の高い患者, 錠剤を服用した患者で副作用発現割合が高かった。これらの背景因子間の関連を見ると, 40 kg 以上の患者, 発症年齢の高い患者及び錠剤のみを服用した患者では「12歳以上 16歳未満」の患者が占める割合が高い傾向にあった。なお, 12歳以上 16歳未満の患者でよく見られた副作用は「神経系障害」に分類される副作用であった。

4) 有効性の解析結果

4) - 1 全般改善度, 発作回数減少率及び発作消失率

全般改善度の評価結果を表 4 に示す。成人と小

児を合計したときの有効率は 89.98% (431/479 名) であった。発作回数減少率が算出可能であったのは 428 名で, 減少率の平均値は 82.69% (標準偏差 87.38) であった。また, 発作消失割合は 71.96% (308/428 名) であった。なお, 有効率, 発作回数減少率及び発作消失割合において, 成人のみ及び小児のみの結果に大きな差はなかった。

4) - 2 患者背景因子によるサブグループ解析

次に, 全般改善度に影響を及ぼす要因を探索する目的で, 成人を対象として様々な背景因子で分けたサブグループ解析を実施した結果 (付表 3), 診療区分・てんかん発症年齢・罹病期間・抗てんかん薬による治療歴の有無・肝障害合併の有無では, 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。このうち, てんかんの発症年齢で分けた解析では高齢発症者の有効率が高かった。同様に, 罹病期間の短い患者でも有効率が高かったが, 罹病期間が 1 年未満の患者には高齢発症者が多かった。抗てんかん薬による治療歴の有無で分けた解析では, 治療歴無し of 患者の有効率が高かった。治療歴有りのグループでは治療歴無しのグループと比べ, 全般改善度が「不変」の患者の割合が高かったが (25.64% vs 6.23%), 治療歴有りの群で「不変」と判定された患者 10 名のうち 7 名は LEV 投与開始前発作回数 (4 週間) が 0 回であり, 評価期間 (観察期間最終の 4 週間) においても 0 回を維持していた。一方, 診療区分で分けた解析では「入院」「外来」のどちらでも有効率が 80% 以上に達していた。また, 肝障害合併の有無で分けた解析では, 全体の約 95% が「肝障害なし」に分類され, 肝障害を合併した患者の割合が少なかった。

小児を対象としたサブグループ解析では有意差が認められた背景因子はなかった (付表 4)。

考 察

本調査は、実臨床下におけるLEV経口剤（単剤療法）の安全性及び有効性の把握及びそれぞれ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。

本調査を実施した結果、成人と小児を合計した副作用発現割合は14.05%で、LEV経口剤を他の抗てんかん薬と併用したときの使用成績調査⁶⁾の発現割合13.52%と同様であった。また、本調査及び併用療法の使用成績調査のいずれでも、器官別大分類の「神経系障害」及び「精神障害」に該当する副作用が多く、副作用の内容にも違いは認められなかった。これらに該当する副作用の発現割合は投与開始後2週間未満でより高く、併用療法の使用成績調査でも同様の結果が得られたことから、併用療法・単剤療法にかかわらず、特にLEV経口剤の投与開始直後は精神神経系の副作用に注意することが必要である。なお、併用療法の使用成績調査⁶⁾の結果と同様に、本調査でも「精神障害」に該当する副作用の発現割合は小児の方が高かったが（成人1.56%、小児3.85%）、本調査での小児における「精神障害」に該当する副作用の発現割合（3.85%）は併用療法の使用成績調査の発現割合（6.49%）⁶⁾より低く、重篤な事象も認められなかった。また、今回の調査では成人・小児ともに精神障害に該当する副作用発現時のLEVの投与量には幅があり、必ずしも高用量ではなかった。同様に当該事象の発現期間にも一定の傾向は認められなかった。過去の報告では、小児及び青年期のてんかん患者における精神及び行動症状に関連する有害事象発現のリスク因子として、精神疾患等の既往歴が報告されている¹⁰⁾。また、LEV投与中の精神症状の発現には、ドパミンの代謝に関連する遺伝子多型等のてんかんに直接関係しない患者固有の因子が関与する可能性も報告されている¹¹⁾¹²⁾。本調査では、精神障害に該当する副作用が認められた患者が少なかったことから、このような特定のリスク因子を同定することはできなかった。

安全性に影響を及ぼす要因を探索する目的で、成人を対象として種々のサブグループ解析を実施した結果、LEV経口剤の1日平均投与量が低い患者で副作用発現割合が高かったが、これは治療過程にお

いて副作用発現により投与中止に至った患者に加え、副作用発現後に減量された患者が1日平均投与量の少ない群として集計された結果であり、低い投与量が副作用をもたらしたわけではないと考えられた。アレルギー体質の患者でも副作用発現割合が高かったが、アレルギー体質の患者にはアレルギー反応と関連する副作用は発現しておらず、他の原因も特定することはできなかった。同様に、てんかんの発症年齢の低い患者、投与開始時発作回数の多い患者で副作用発現割合が高かった理由も解明できなかった。これらのサブグループでは傾眠を発現した患者の割合が高い傾向にあったが、本事象はLEV及びその他の抗てんかん薬でも比較的良好に認められる事象であり¹³⁾、その他に発現割合の高い特定の事象は認められなかった。

小児を対象としたサブグループ解析では、12歳以上16歳未満の患者の副作用発現割合が高かった。この年齢グループでよく見られた副作用は浮動性めまい・頭痛・傾眠といった神経系障害で、いずれも患者本人の訴えに基づく副作用であった。このため、低年齢児と比べると思春期の患者は傾眠などを自覚しやすいことが副作用報告の増加につながった可能性が考えられた。なお、体重が重い患者、発症年齢の高い患者、錠剤を服用した患者でも副作用発現割合が高かったが、12歳以上16歳未満の患者は低年齢児よりも体重が重いことに加えて、発症年齢が高く、ドライシロップ剤よりも錠剤を服用する傾向にあったことが影響したと考えられた。

次に、有効性の解析では有効率・発作回数減少率・発作消失割合のいずれでも良好な結果が得られた。さらに、成人を対象として有効率と種々の患者背景との関連を分析した結果、高齢発症者及び罹病期間の短い患者では有効率が高かった。高齢発症者では抗てんかん薬が奏効しやすいことが報告されており¹⁴⁾、罹病期間の短い患者には高齢発症者が多く含まれていた。こうしたことがこの結果をもたらしたと考えられる。また、抗てんかん薬による治療歴が無い患者でも有効率が高かったが、これは治療歴の無いグループにLEV投与前から発作回数が0回そのまま維持され「不変」と判定された患者が7名含まれていたためであり、抗てんかん薬による治療歴の有無が問題となる因子とは考えられなかった。この他には、診療区分によって有効率が異なったもの

の、入院・外来のどちらでも有効率が80%以上に達しており、問題となる結果ではなかった。また、肝障害合併の有無で分けた解析では、肝障害を合併した患者が極端に少なかったため、サブグループ解析の結果を臨床的に解釈することは困難であった。

一方、小児を対象としたサブグループ解析では、有意差が認められた特定の背景因子はなかった。

以上のように、今回の調査からは安全性上の懸念に結びつく新たな問題は認められず、有効性の解析結果も良好なものであった。部分発作を有するてんかん患者にLEV経口剤を投与する際には、LEV経口剤の投与開始直後の精神神経系の副作用に注意すべきと考えられたが、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LEV経口剤を単独投与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。その結果、投与開始直後は精神神経系の副作用に注意すべきであると考えられたが、安全性の懸念に結びつく新たな問題は認められず、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感謝いたします。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) 辻 貞俊：1. てんかん治療—最近の進歩. 日本内科学会雑誌 2009; **98**: 2269-2276.
- 2) 日本神経学会監修, 「てんかん診療ガイドライン」作成委員会編集：てんかん診療ガイドライン 2018, 医学書院.
- 3) 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.

- 4) Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, Mattson R, French JA, Perucca E, Tomson T for the ILAE Subcommittee on AED Guidelines: Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; **54**: 551-563.
- 5) 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.
- 6) 徳増孝樹, 鈴江京子, 平野京子：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）. 診療と新薬 2019; **56**: 161-179.
- 7) 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—神経研究の進歩* 2013; **65**: 1083-1092.
- 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長期継続併用療法—多施設共同非盲検試験. *BRAIN and NERVE—神経研究の進歩* 2015; **67**: 1435-1442.
- 9) 社内資料：日本における部分発作療法の小児第Ⅲ相試験（2011年5月31日承認のCTD 2.7.6.4.2）
- 10) 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.
- 11) Helmstaedter C, Fritz NE, Kockelmann E, Kosanetzky N, Elger CE: Positive and negative psychotropic effects of levetiracetam. *Epilepsy Behav* 2008; **13**: 535-541.
- 12) Helmstaedter C, Mihov Y, Toliat MR, Thiele H, Nuernberg P, Schoch S, Surges R, Elger CE, Kunz WS, Hurlmann R: Genetic variation in dopaminergic activity is associated with the risk for psychiatric side effects of levetiracetam. *Epilepsia* 2013; **54**: 36-44.
- 13) 高橋幸利：1. 抗てんかん薬の副作用. 日本内科学会雑誌 2007; **96**: 1608-1613.
- 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 Monotherapy in Clinical Practice:

Post-marketing Surveillance in Adults and Children with Partial-onset Seizures

Abstract

Background and Objectives: Levetiracetam (LEV) is a second-generation antiepileptic drug. In Japan, it has been on the market since February 2015 as monotherapy for patients with partial-onset seizures. Accordingly, we conducted post-marketing surveillance to evaluate the safety and efficacy of oral LEV as monotherapy in clinical practice (EP0075).

Methods: Eligible patients were adults (aged at least 16 years) and children (aged between 4 and 15 years) who had partial-onset seizures with or without secondary generalization and received LEV treatment as monotherapy. 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 observation period was 25 weeks.

Results: This surveillance was conducted between May 2015 and November 2017. A total of 619 patients (385 adults and 234 children) were included in the safety analysis. Overall, 87 patients (14.05%) reported LEV-related adverse drug reactions (ADRs) and the proportions of patients with ADRs were similar between adults (13.25%, 51 of 385 patients) and children (15.38%, 36 of 234 patients). The most frequently reported side effects were nervous system and psychiatric disorders. No ADRs indicating new safety concerns were observed. A total of 479 patients were included in the efficacy analysis and the improvement rate (proportion of patients whose symptoms were evaluated as “markedly improved” or “improved” by the physician-rated global improvement scale) was 89.98% (431 patients).

Conclusions: This post-marketing surveillance did not indicate new safety concerns associated with LEV monotherapy in clinical practice. Results of the efficacy analysis were also favorable.

Key words: antiepileptic drug, levetiracetam, monotherapy, 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 = 385)	副作用発現 患者数 (n = 51)	副作用 発現率 (%)	副作用発現率の 両側 95%信頼区間	検 定
診療区分	入院	109	12	11.01	5.82 ~ 18.44	F) P = 0.263
	外来	185	30	16.22	11.22 ~ 22.33	
	入院・外来	91	9	9.89	4.62 ~ 17.95	
性別	男	195	20	10.26	6.38 ~ 15.40	F) P = 0.097
	女	190	31	16.32	11.36 ~ 22.35	
年齢	16歳以上 35歳未満	75	14	18.67	10.60 ~ 29.33	C) P = 0.072
	35歳以上 50歳未満	43	7	16.28	6.81 ~ 30.70	
	50歳以上 65歳未満	65	8	12.31	5.47 ~ 22.82	
	65歳以上	202	22	10.89	6.95 ~ 16.02	
体重	40 kg 未満	27	5	18.52	6.30 ~ 38.08	C) P = 0.393
	40 kg 以上 50 kg 未満	61	9	14.75	6.98 ~ 26.17	
	50 kg 以上 60 kg 未満	92	9	9.78	4.57 ~ 17.76	
	60 kg 以上 70 kg 未満	57	8	14.04	6.26 ~ 25.79	
	70 kg 以上	39	4	10.26	2.87 ~ 24.22	
	不明・未測定	109	16	14.68	8.63 ~ 22.74	
てんかん発症年齢	10歳未満	9	2	22.22	2.81 ~ 60.01	C) P = 0.030*
	10歳以上 20歳未満	42	11	26.19	13.86 ~ 42.04	
	20歳以上 35歳未満	36	5	13.89	4.67 ~ 29.50	
	35歳以上 50歳未満	38	4	10.53	2.94 ~ 24.80	
	50歳以上 65歳未満	53	6	11.32	4.27 ~ 23.03	
	65歳以上	182	21	11.54	7.29 ~ 17.10	
不明	25	2	8.00	0.98 ~ 26.03		
罹病期間	1年未満	255	32	12.55	8.74 ~ 17.25	C) P = 0.141
	1年以上 5年未満	57	9	15.79	7.48 ~ 27.87	
	5年以上 10年未満	24	1	4.17	0.11 ~ 21.12	
	10年以上 20年未満	13	4	30.77	9.09 ~ 61.43	
	20年以上	11	3	27.27	6.02 ~ 60.97	
	不明	25	2	8.00	0.98 ~ 26.03	
抗てんかん薬による治療歴	無	322	44	13.66	10.11 ~ 17.91	F) P = 0.687
	有	63	7	11.11	4.59 ~ 21.56	
抗てんかん薬以外の併用薬	無	198	24	12.12	7.92 ~ 17.50	F) P = 0.549
	有	187	27	14.44	9.74 ~ 20.31	
投与開始時発作回数	2回/4週未満	276	28	10.14	6.85 ~ 14.33	F) P = 0.009*
	2回/4週以上	101	21	20.79	13.36 ~ 30.01	
	未記載	8	2	25.00	3.19 ~ 65.09	
合併症	無	108	13	12.04	6.57 ~ 19.70	F) P = 0.739
	有	277	38	13.72	9.89 ~ 18.34	
腎障害	無	294	38	12.93	9.31 ~ 17.31	F) P = 0.725
	有	91	13	14.29	7.83 ~ 23.19	
肝障害	無	358	46	12.85	9.56 ~ 16.76	F) P = 0.380
	有	27	5	18.52	6.30 ~ 38.08	
精神疾患	無	341	48	14.08	10.56 ~ 18.23	F) P = 0.239
	有	44	3	6.82	1.43 ~ 18.66	
精神発達遅滞	無	366	46	12.57	9.35 ~ 16.41	F) P = 0.153
	有	19	5	26.32	9.15 ~ 51.20	
アレルギー体質	無	329	37	11.25	8.04 ~ 15.17	F) P = 0.005*
	有	41	12	29.27	16.13 ~ 45.54	
	不明	15	2	13.33	1.66 ~ 40.46	
本剤服用時期	食前	2	0	0.00	0.00 ~ 84.19	F) P = 1.000
	食後	382	51	13.35	10.10 ~ 17.18	
	その他	1	0	0.00	0.00 ~ 97.50	
1日平均投与量	500 mg 以下	73	15	20.55	11.98 ~ 31.62	C) P = 0.041*
	500 mg 超 1000 mg 以下	240	30	12.50	8.59 ~ 17.36	
	1000 mg 超 2000 mg 以下	63	5	7.94	2.63 ~ 17.56	
	2000 mg 超 3000 mg 以下	9	1	11.11	0.28 ~ 48.25	
剤型	錠剤	352	48	13.64	10.23 ~ 17.67	F) P = 0.310
	ドライシロップ	29	2	6.90	0.85 ~ 22.77	
	錠剤・ドライシロップ	4	1	25.00	0.63 ~ 80.59	

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 = 234)	副作用発現 患者数 (n = 36)	副作用 発現率 (%)	副作用発現率の 両側 95%信頼区間	検 定
診療区分	入院	7	1	14.29	0.36 ~ 57.87	F) P = 0.683
	外来	202	30	14.85	10.25 ~ 20.52	
	入院・外来	24	5	20.83	7.13 ~ 42.15	
	不明	1	0	0.00	0.00 ~ 97.50	
性別	男	115	18	15.65	9.55 ~ 23.60	F) P = 1.000
	女	119	18	15.13	9.22 ~ 22.85	
年齢	4歳以上8歳未満	102	10	9.80	4.80 ~ 17.29	C) P = 0.001*
	8歳以上12歳未満	72	8	11.11	4.92 ~ 20.72	
	12歳以上16歳未満	60	18	30.00	18.85 ~ 43.21	
体重	20 kg 未満	60	8	13.33	5.94 ~ 24.59	C) P = 0.003*
	20 kg 以上 30 kg 未満	73	7	9.59	3.94 ~ 18.76	
	30 kg 以上 40 kg 未満	42	5	11.90	3.98 ~ 25.63	
	40 kg 以上 50 kg 未満	28	7	25.00	10.69 ~ 44.87	
	50 kg 以上	24	9	37.50	18.80 ~ 59.41	
	不明・未測定	7	0	0.00	0.00 ~ 40.96	
てんかん発症年齢	4歳未満	24	0	0.00	0.00 ~ 14.25	C) P < 0.001*
	4歳以上8歳未満	102	11	10.78	5.51 ~ 18.48	
	8歳以上12歳未満	60	12	20.00	10.78 ~ 32.33	
	12歳以上16歳未満	46	13	28.26	15.99 ~ 43.46	
	不明	2	0	0.00	0.00 ~ 84.19	
罹病期間	1年未満	165	29	17.58	12.10 ~ 24.26	C) P = 0.150
	1年以上5年未満	53	6	11.32	4.27 ~ 23.03	
	5年以上10年未満	11	1	9.09	0.23 ~ 41.28	
	10年以上20年未満	3	0	0.00	0.00 ~ 70.76	
	不明	2	0	0.00	0.00 ~ 84.19	
抗てんかん薬による治療歴	無	215	33	15.35	10.81 ~ 20.87	F) P = 1.000
	有	19	3	15.79	3.38 ~ 39.58	
抗てんかん薬以外の併用薬	無	206	33	16.02	11.29 ~ 21.76	F) P = 0.585
	有	28	3	10.71	2.27 ~ 28.23	
投与開始時発作回数	2回/4週未満	133	15	11.28	6.45 ~ 17.92	F) P = 0.066
	2回/4週以上	101	21	20.79	13.36 ~ 30.01	
合併症	無	139	16	11.51	6.72 ~ 18.02	F) P = 0.064
	有	95	20	21.05	13.36 ~ 30.62	
腎障害	無	233	35	15.02	10.69 ~ 20.27	F) P = 0.153
	有	1	1	100.00	2.50 ~ 100.00	
肝障害	無	229	34	14.85	10.51 ~ 20.12	F) P = 0.170
	有	5	2	40.00	5.27 ~ 85.34	
精神疾患	無	220	32	14.55	10.17 ~ 19.91	F) P = 0.240
	有	14	4	28.57	8.39 ~ 58.10	
精神発達遅滞	無	179	28	15.64	10.65 ~ 21.81	F) P = 1.000
	有	55	8	14.55	6.50 ~ 26.66	
アレルギー体質	無	201	30	14.93	10.30 ~ 20.62	F) P = 0.782
	有	29	5	17.24	5.85 ~ 35.77	
	不明	4	1	25.00	0.63 ~ 80.59	
本剤服用時期	食前	2	0	0.00	0.00 ~ 84.19	F) P = 1.000
	食後	231	36	15.58	11.16 ~ 20.92	
	未記載	1	0	0.00	0.00 ~ 97.50	
1日平均投与量	500 mg 以下	147	18	12.24	7.42 ~ 18.66	C) P = 0.099
	500 mg 超 1000 mg 以下	69	14	20.29	11.56 ~ 31.69	
	1000 mg 超 2000 mg 以下	14	3	21.43	4.66 ~ 50.80	
	2000 mg 超 3000 mg 以下	4	1	25.00	0.63 ~ 80.59	
剤型	錠剤	97	23	23.71	15.66 ~ 33.42	F) P = 0.012*
	ドライシロップ	119	12	10.08	5.32 ~ 16.95	
	錠剤・ドライシロップ	18	1	5.56	0.14 ~ 27.29	

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 = 296)	全般改善度				有効患者数 (n = 268)	有効率 (%)	有効率の 両側 95%信頼区間	検定
			著明改善 (n = 121)	改善 (n = 147)	不変 (n = 26)	悪化 (n = 2)				
診療区分	入院	81	25	52	4	0	77	95.06	87.84 ~ 98.64	F) P = 0.013*
	外来	142	64	57	20	1	121	85.21	78.29 ~ 90.61	
性別	入院・外来	73	32	38	2	1	70	95.89	88.46 ~ 99.14	F) P = 0.164
	男	156	62	83	11	0	145	92.95	87.73 ~ 96.43	
年齢	女	140	59	64	15	2	123	87.86	81.27 ~ 92.76	C) P = 0.401
	16歳以上35歳未満	51	22	22	7	0	44	86.27	73.74 ~ 94.30	
	35歳以上50歳未満	36	14	19	2	1	33	91.67	77.53 ~ 98.25	
	50歳以上65歳未満	51	22	25	4	0	47	92.16	81.12 ~ 97.82	
体重	65歳以上	158	63	81	13	1	144	91.14	85.58 ~ 95.07	C) P = 0.855
	40 kg 未満	20	11	7	1	1	18	90.00	68.30 ~ 98.77	
	40 kg 以上 50 kg 未満	46	18	23	5	0	41	89.13	76.43 ~ 96.38	
	50 kg 以上 60 kg 未満	68	30	34	4	0	64	94.12	85.62 ~ 98.37	
	60 kg 以上 70 kg 未満	47	19	25	3	0	44	93.62	82.46 ~ 98.66	
てんかん発症年齢	70 kg 以上	37	15	18	4	0	33	89.19	74.58 ~ 96.97	C) P = 0.045*
	不明・未測定	78	28	40	9	1	68	87.18	77.68 ~ 93.68	
	10歳未満	5	1	4	0	0	5	100.00	47.82 ~ 100.00	
	10歳以上20歳未満	26	10	9	7	0	19	73.08	52.21 ~ 88.43	
	20歳以上35歳未満	29	11	15	2	1	26	89.66	72.65 ~ 97.81	
	35歳以上50歳未満	31	13	16	2	0	29	93.55	78.58 ~ 99.21	
	50歳以上65歳未満	42	21	19	2	0	40	95.24	83.84 ~ 99.42	
	65歳以上	143	61	71	10	1	132	92.31	86.65 ~ 96.10	
	不明	20	4	13	3	0	17	85.00	62.11 ~ 96.79	
	罹病期間	1年未満	203	96	98	8	1	194	95.57	
1年以上5年未満		42	14	21	7	0	35	83.33	68.64 ~ 93.03	
5年以上10年未満		16	5	6	5	0	11	68.75	41.34 ~ 88.98	
10年以上20年未満		9	1	5	2	1	6	66.67	29.93 ~ 92.51	
20年以上		6	1	4	1	0	5	83.33	35.88 ~ 99.58	
抗てんかん薬による治療歴	不明	20	4	13	3	0	17	85.00	62.11 ~ 96.79	F) P = 0.001*
	無	257	111	128	16	2	239	93.00	89.16 ~ 95.80	
	有	39	10	19	10	0	29	74.36	57.87 ~ 86.96	

抗てんかん薬以外の併用薬	無 有	158 138	68 53	76 71	12 14	2 0	144 124	91.14 89.86	85.58 ~ 95.07 83.56 ~ 94.34	F) P = 0.842
投与開始時発作回数	2回/4週未満 2回/4週以上 未記載	216 77 3	85 35 1	107 39 1	23 2 1	1 1 0	192 74 2	88.89 96.10 66.67	83.92 ~ 92.75 89.03 ~ 99.19 9.43 ~ 99.16	F) P = 0.067
合併症	無 有	83 213	38 83	38 109	7 19	0 2	76 192	91.57 90.14	83.39 ~ 96.54 85.32 ~ 93.79	F) P = 0.826
腎障害	無 有	228 68	89 32	117 30	21 5	1 1	206 62	90.35 91.18	85.76 ~ 93.85 81.78 ~ 96.69	F) P = 1.000
肝障害	無 有	279 17	116 5	140 7	22 4	1 1	256 12	91.76 70.59	87.89 ~ 94.70 44.04 ~ 89.69	F) P = 0.014*
精神疾患	無 有	267 29	111 10	130 17	24 2	2 0	241 27	90.26 93.10	86.06 ~ 93.54 77.23 ~ 99.15	F) P = 1.000
精神発達遅滞	無 有	283 13	114 7	142 5	25 1	2 0	256 12	90.46 92.31	86.42 ~ 93.62 63.97 ~ 99.81	F) P = 1.000
アレルギー体質	無 有	262 26	108 10	131 12	21 4	2 0	239 22	91.22 84.62	87.12 ~ 94.35 65.13 ~ 95.64	F) P = 0.284
本剤服用時期	不明 食前 食後	8 2 294	3 2 119	4 0 147	1 0 26	0 0 2	7 2 266	87.50 100.00 90.48	47.35 ~ 99.68 15.81 ~ 100.00 86.53 ~ 93.58	F) P = 1.000
1日平均投与量	500 mg 以下 500 mg 超 1000 mg 以下 1000 mg 超 2000 mg 以下 2000 mg 超 3000 mg 以下	53 193 46 4	25 79 17 0	23 98 22 4	5 15 6 0	0 1 1 0	48 177 39 4	90.57 91.71 84.78 100.00	79.34 ~ 96.87 86.89 ~ 95.19 71.13 ~ 93.66 39.76 ~ 100.00	C) P = 0.543
剤型	錠剤 ドロライシロップ 錠剤・ドロライシロップ	269 24 3	112 8 1	133 12 2	22 4 0	2 0 0	245 20 3	91.08 83.33 100.00	87.02 ~ 94.20 62.62 ~ 95.26 29.24 ~ 100.00	F) P = 0.449

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 = 183)	全般改善度				有効患者数 (n = 163)	有効率 (%)	有効率の 両側 95%信頼区間	検定
			著明改善 (n = 104)	改善 (n = 59)	不変 (n = 19)	悪化 (n = 1)				
診療区分	入院	6	1	3	2	0	4	66.67	22.28 ~ 95.67	F) P = 0.193
	外来	161	96	48	16	1	144	89.44	83.63 ~ 93.73	
	入院・外来	15	7	7	1	0	14	93.33	68.05 ~ 99.83	
	不明	1	0	1	0	0	1	100.00	2.50 ~ 100.00	
性別	男	96	52	33	11	0	85	88.54	80.42 ~ 94.14	F) P = 1.000
	女	87	52	26	8	1	78	89.66	81.27 ~ 95.16	
年齢	4歳以上8歳未満	81	47	28	5	1	75	92.59	84.57 ~ 97.23	C) P = 0.060
	8歳以上12歳未満	60	33	21	6	0	54	90.00	79.49 ~ 96.24	
	12歳以上16歳未満	42	24	10	8	0	34	80.95	65.88 ~ 91.40	
体重	20 kg 未満	46	26	15	4	1	41	89.13	76.43 ~ 96.38	C) P = 0.097
	20 kg 以上 30 kg 未満	63	37	23	3	0	60	95.24	86.71 ~ 99.01	
	30 kg 以上 40 kg 未満	30	15	9	6	0	24	80.00	61.43 ~ 92.29	
	40 kg 以上 50 kg 未満	18	13	4	1	0	17	94.44	72.71 ~ 99.86	
	50 kg 以上	20	10	5	5	0	15	75.00	50.90 ~ 91.34	
	不明・未測定	6	3	3	0	0	6	100.00	54.07 ~ 100.00	
てんかん発症年齢	4歳未満	20	13	5	1	1	18	90.00	68.30 ~ 98.77	C) P = 0.121
	4歳以上8歳未満	83	48	29	6	0	77	92.77	84.93 ~ 97.30	
	8歳以上12歳未満	49	27	17	5	0	44	89.80	77.77 ~ 96.60	
	12歳以上16歳未満	30	16	8	6	0	24	80.00	61.43 ~ 92.29	
	不明	1	0	0	1	0	0	0.00	0.00 ~ 97.50	
罹病期間	1年未満	132	75	43	14	0	118	89.39	82.85 ~ 94.08	C) P = 0.998
	1年以上5年未満	36	22	11	2	1	33	91.67	77.53 ~ 98.25	
	5年以上10年未満	11	5	4	2	0	9	81.82	48.22 ~ 97.72	
	10年以上20年未満	3	2	1	0	0	3	100.00	29.24 ~ 100.00	
	不明	1	0	0	1	0	0	0.00	0.00 ~ 97.50	
抗てんかん薬による治療歴	無	169	94	57	17	1	151	89.35	83.69 ~ 93.56	F) P = 0.653
	有	14	10	2	2	0	12	85.71	57.19 ~ 98.22	
抗てんかん薬以外の併用薬	無	163	97	49	16	1	146	89.57	83.83 ~ 93.81	F) P = 0.463
	有	20	7	10	3	0	17	85.00	62.11 ~ 96.79	

投与開始時発作回数	2回/4週未満 2回/4週以上	109 74	67 37	33 26	9 10	0 1	100 63	91.74 85.14	84.90 ~ 96.15 74.96 ~ 92.34	F) P = 0.226
合併症	無 有	114 69	70 34	34 25	10 9	0 1	104 59	91.23 85.51	84.46 ~ 95.71 74.96 ~ 92.83	F) P = 0.233
腎障害	無 有	183 0	104 0	59 0	19 0	1 0	163 0	89.07 —	83.63 ~ 93.20 — ~ —	F) P = —
肝障害	無 有	180 3	103 1	57 2	19 0	1 0	160 3	88.89 100.00	83.36 ~ 93.08 29.24 ~ 100.00	F) P = 1.000
精神疾患	無 有	174 9	100 4	54 5	19 0	1 0	154 9	88.51 100.00	82.81 ~ 92.84 66.37 ~ 100.00	F) P = 0.600
精神発達遅滞	無 有	143 40	86 18	44 15	13 6	0 1	130 33	90.91 82.50	84.96 ~ 95.07 67.22 ~ 92.66	F) P = 0.152
アレルギー体質	無 有	158 22	88 13	51 8	18 1	1 0	139 21	87.97 95.45	81.86 ~ 92.60 77.16 ~ 99.88	F) P = 0.475
不明		3	3	0	0	0	3	100.00	29.24 ~ 100.00	
本剤服用時期	食前 食後	2 181	1 103	1 58	0 19	0 1	2 161	100.00 88.95	15.81 ~ 100.00 83.45 ~ 93.12	F) P = 1.000
1日平均投与量	500 mg 以下 500 mg 超 1000 mg 以下 1000 mg 超 2000 mg 以下 2000 mg 超 3000 mg 以下	119 52 9 3	71 26 5 2	35 21 2 1	12 5 2 0	1 0 0 0	106 47 7 3	89.08 90.38 77.78 100.00	82.04 ~ 94.05 78.97 ~ 96.80 39.99 ~ 97.19 29.24 ~ 100.00	C) P = 0.896
剤型	錠剤 ドライシロップ 錠剤・ドライシロップ	77 94 12	44 52 8	21 35 3	12 6 1	0 1 0	65 87 11	84.42 92.55 91.67	74.36 ~ 91.68 85.26 ~ 96.95 61.52 ~ 99.79	F) P = 0.255

C) Cochran-Armitage 検定, F) Fisher 直接確率計算法

*P < 0.05