



# 実臨床下におけるラコサミド併用療法の 安全性と有効性：

## 焦点起始発作を有する成人てんかん患者に対する ラコサミド経口剤の使用成績調査（中間解析結果）

大島行哉<sup>1)</sup>／中島謙一郎<sup>1)</sup>／平野京子<sup>2)</sup>

### ● 要旨

ラコサミド（LCM）併用療法の使用成績調査の中間解析を実施した。対象は他の抗てんかん薬では十分な効果が認められない焦点起始発作を有し、LCM 経口剤の併用を開始した 16 歳以上のもてんかん患者で、LCM の用法・用量は添付文書に従った。安全性の解析対象は 1161 名で、副作用発現割合は 15.33%（178 名）であった。主な副作用は浮動性めまい（4.05%）および傾眠（3.19%）であった。有効性の解析対象は 1068 名で、全般改善度が改善と判定された患者の割合は 65.54%（700 名）であった。本中間解析では、実臨床下で LCM 経口剤を他の抗てんかん薬と併用した時の安全性プロファイルは承認時まで得られたものと同様で、有効性にも問題は認められなかった。

キーワード：抗てんかん薬，市販後調査，焦点起始発作，併用療法，ラコサミド

### はじめに

てんかんは慢性の脳神経疾患で、その年代別発症率は乳幼児・小児と高齢者で二峰性を示し<sup>1)</sup>、有病割合は 0.5～1%と報告されている<sup>2)</sup>。てんかんの発作型は焦点起始発作，全般起始発作，起始不明発作に大別され<sup>3)</sup>，焦点起始発作は最もよくみられる発作型である<sup>4)</sup>。てんかん患者に対する治療の中心は薬物療法で、てんかん診療ガイドラインでは、新規発症の焦点てんかんの治療の第一選択薬にはカルバマゼピン，ラモトリギン，レベチラセタム，次いでゾニサミド，トピラマート，第二選択薬にはフェニトイン，バルプロ酸，クロバザム，クロナゼパム，フェノバルビタール，ガバペンチン，ラコサミド，ペランパネルが推奨されている<sup>5)</sup>。

ラコサミド（lacosamide, LCM）は新規の抗てん

かん薬で、電位依存性ナトリウムチャネルの緩徐な不活性化を促進することによりニューロンの過剰興奮を抑制する作用を有すると考えられている<sup>6)</sup>。焦点起始発作を有する患者に対する LCM の有効性は複数の試験で検証されており<sup>7)~11)</sup>，2019 年 1 月現在、欧州をはじめとする 71 カ国で承認されている。本邦では、2016 年 7 月に焦点起始発作を有する成人てんかん患者に対する併用療法として LCM の錠剤（ビムパット<sup>®</sup>錠 50 mg および 100 mg）が承認された後、2017 年 8 月には同患者に対する単剤療法として追加承認された。

上記のビムパット<sup>®</sup>錠 50 mg および 100 mg の国内承認に伴い、2017 年 4 月から焦点起始発作を有する成人てんかん患者を対象として、実臨床下でのこれら錠剤（併用療法）の安全性および有効性、ならびに安全性および有効性に影響を与えら

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) 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

れる要因の把握を目的とした使用成績調査(EP0081)を開始した。2019年1月にはビムパット<sup>®</sup>ドライシロップ10%が承認されたことから、2019年1月18日に調査実施計画書を変更し、本剤も使用成績調査の対象に加えた。2019年2月28日時点のカットオフ・データを用いた中間解析結果を本稿で報告する。

## 対象・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)」を遵守して実施している。

### (2) 調査および登録期間

調査期間は2017年4月～2022年4月、登録期間は2017年4月～2021年3月を予定し、調査は現在も継続中である。今回は2019年2月28日時点で観察期間16週までのデータが得られた患者を対象とした中間解析を実施した。

### (3) 対象

調査の対象は、他の抗てんかん薬では十分な効果が認められない焦点起始発作(焦点起始両側強直間代発作を含む)を有し、新たにLCMを追加した16歳以上の成人てんかん患者とした。

### (4) 製剤と用法・用量

調査対象の製剤はビムパット<sup>®</sup>錠50 mg、ビムパット<sup>®</sup>錠100 mgおよびビムパット<sup>®</sup>ドライシロップ10%(LCM経口剤と総称する)である。なお、ビムパット<sup>®</sup>ドライシロップ10%の発売は2019年3月であることから今回の中間解析には含まれていない。LCM経口剤の用法・用量は添付文書に従うこととし、成人に対する維持用量を200 mg/日(1日2回に分けて投与)としたうえで、症状により400 mg/日を超えない範囲で適宜増減することを可とした。ただし、増量する際には1週間以上の間隔をあけて100 mg/日以下ずつ増量することとした。

### (5) 調査方法および調査項目

本調査は、承認された効能・効果および用法・用量に基づく製造販売後調査であり、LCM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LCM経口剤の投与を開始した患者を登録した。観察期間は16および52

週間で、本中間解析では16週までのデータを解析対象とした。ただし、何らかの理由により投与を中止した場合には投与中止日までを観察期間とした。また、投与期間中に薬物療法以外のでんかん治療(外科手術や迷走神経刺激療法等)を実施した場合には、実施日前日までを観察期間とした。

#### (5)-1 患者背景

主な調査項目は、性別、年齢、身長、体重、てんかん発症年齢、発作型、てんかん病因、合併症、アレルギー体質、LCM経口剤投与中の妊娠・授乳の有無、LCM経口剤の投与状況(1日投与量、投与回数・投与を中止した場合は中止理由など)、併用薬(抗てんかん薬を含むすべての併用薬の薬剤名・1日投与量など)、薬物療法以外のでんかん治療(治療の有無・治療有の場合には治療/手術名・治療期間)とした。

#### (5)-2 安全性

主な調査項目はLCM経口剤投与中または投与後に発現した有害事象名、発現日、重篤性、有害事象に対する処置、転帰、LCM経口剤との因果関係、LCM経口剤以外に考えられる要因、臨床検査値と異常変動の有無とした。なお、有害事象とは「LCM経口剤投与との因果関係の有無に関わらず、本剤が投与された際に起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候・症状・病気」と定義し、重篤な有害事象は次のいずれか一つ以上に該当する事象と定義した:1)死亡、2)死亡の恐れ、3)治療のための入院または入院期間の延長、4)障害(日常生活に支障をきたす機能不全)、5)障害の恐れ、6)1～5に準じて重篤(1～5のような結果に至らぬよう処置を必要とするような重大な症状)、7)先天性の異常(妊娠前または妊娠中に医薬品に曝露し、出生児に異常をきたしたと疑われる場合)。有害事象のうち、LCM経口剤との因果関係が否定できないものを副作用とし、本稿では副作用について報告する。

重要な特定されたリスクとして、心電図PR延長関連事象、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、薬剤性過敏症候群、無顆粒球症に関して事前に定義したMedical Dictionary for Regulatory Activities(MedDRA)日本語版 version 21.1の基本語(表1)に該当する副作用の発現状況を調査した。また、重要な潜在的リスクとして、自殺行動お

表1 重要な特定されたリスクおよび潜在的リスクに該当する副作用の定義

〈重要な特定されたリスク〉
<p>・心電図 PR 延長関連事象（房室ブロック、徐脈、失神等）</p> <p>以下の MedDRA<sup>a)</sup> 基本語に該当する事象            上室性不整脈、心房頻脈、移動性ペースメーカー、心房副収縮、アダムス・ストークス症候群、房室ブロック、完全房室ブロック、第一度房室ブロック、第二度房室ブロック、伝導障害、心房内伝導時間遅延、房室解離、遺伝性心伝導障害、房室興奮の異常、不整脈、徐脈、期外収縮、結節性調律、副収縮、離脱性不整脈、徐脈性不整脈、心房中隔欠損症、心アミロイドーシス、心サルコイドーシス、心房拡張、心筋線維症、心房肥大、左房肥大、右房肥大、右房拡張、左房拡張、心臓脂肪症（LLT：10068130/心房中隔の脂肪腫性肥大）、心筋症、アルコール性心筋症、虚血性心筋症、ストレス心筋症、心電図 PR 延長</p>
<p>・中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）</p> <p>以下の MedDRA<sup>a)</sup> 基本語に該当する事象            中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群</p>
<p>・薬剤性過敏症症候群</p> <p>以下の MedDRA<sup>a)</sup> 基本語に該当する事象            好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応</p>
<p>・無顆粒球症</p> <p>MedDRA<sup>a)</sup> SMQ<sup>b)</sup> 「無顆粒球症」（狭域）に分類される以下の基本語に該当する事象            無顆粒球症、血球減少症、好中球減少性感染、好中球減少性大腸炎、好中球減少性敗血症、骨髓機能不全、再生不良性貧血、自己免疫性再生不良性貧血、真性白血球系無形成、赤痢菌性敗血症、腸敗血症、発熱性好中球減少症、汎血球減少症、汎骨髓障害、有熱性骨髓無形成</p>
〈重要な潜在的リスク〉
<p>・自殺行動、自殺念慮</p> <p>MedDRA<sup>a)</sup> SMQ<sup>b)</sup> 「自殺 / 自傷」（狭域）に分類される以下の基本語に該当する事象            介助自殺、コロンビア自殺評価スケール異常、自殺既遂、自殺行為、自殺念慮、自殺企図、自殺恐怖、自殺企図の疑い、故意の自傷行為、自傷念慮、企図的過量投与、希死念慮を有するうつ病、故意の中毒</p>

a) MedDRA version 21.1

b) Standardised MedDRA Queries（標準検索式）

および自殺念慮に関して事前に定義した MedDRA の基本語（表1）に該当する副作用の発現状況を調査した。

## (5)-3 有効性

## (5)-3-1 全般改善度

全般改善度は、担当医師が観察期間中の有害事象等を含む臨床症状を総合的に評価し、LCM 投与開始 16 週後または中止時（漸減中止の場合には漸減開始時）±28 日に「改善・不変・悪化」の 3 段階評価を行い、「改善」と判定された患者が有効性解析対象集団に占める割合を有効率として算出した。

## (5)-3-2 発作回数減少率

LCM 経口剤の投与開始前 4 週間と評価時期〔投与開始 16 週後または中止時（漸減中止の場合には漸減開始時）±28 日の直前 4 週間の発作回数〕を比較し、下記の式を用いて発作回数減少率を算出し

た。

$$4 \text{ 週間あたりの発作回数減少 (\%)} = \frac{(\text{投与開始前の発作回数}^{(a)}) - (\text{評価時期の発作回数}^{(b)})}{\text{投与開始前の発作回数}^{(a)}} \times 100$$

注) 直前 4 週間あたりの発作回数

## (6) 統計解析に関する事項

## (6)-1 調査予定患者数

調査予定患者数は成人 3000 名とした。これは 0.1 % の発現頻度の副作用を 95% の確率で、少なくとも 1 件検出可能な患者数として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が収集・固定された患者で、本調査の登録基準に合致し、LCM 経口剤投与開始後の安全性評価が可能

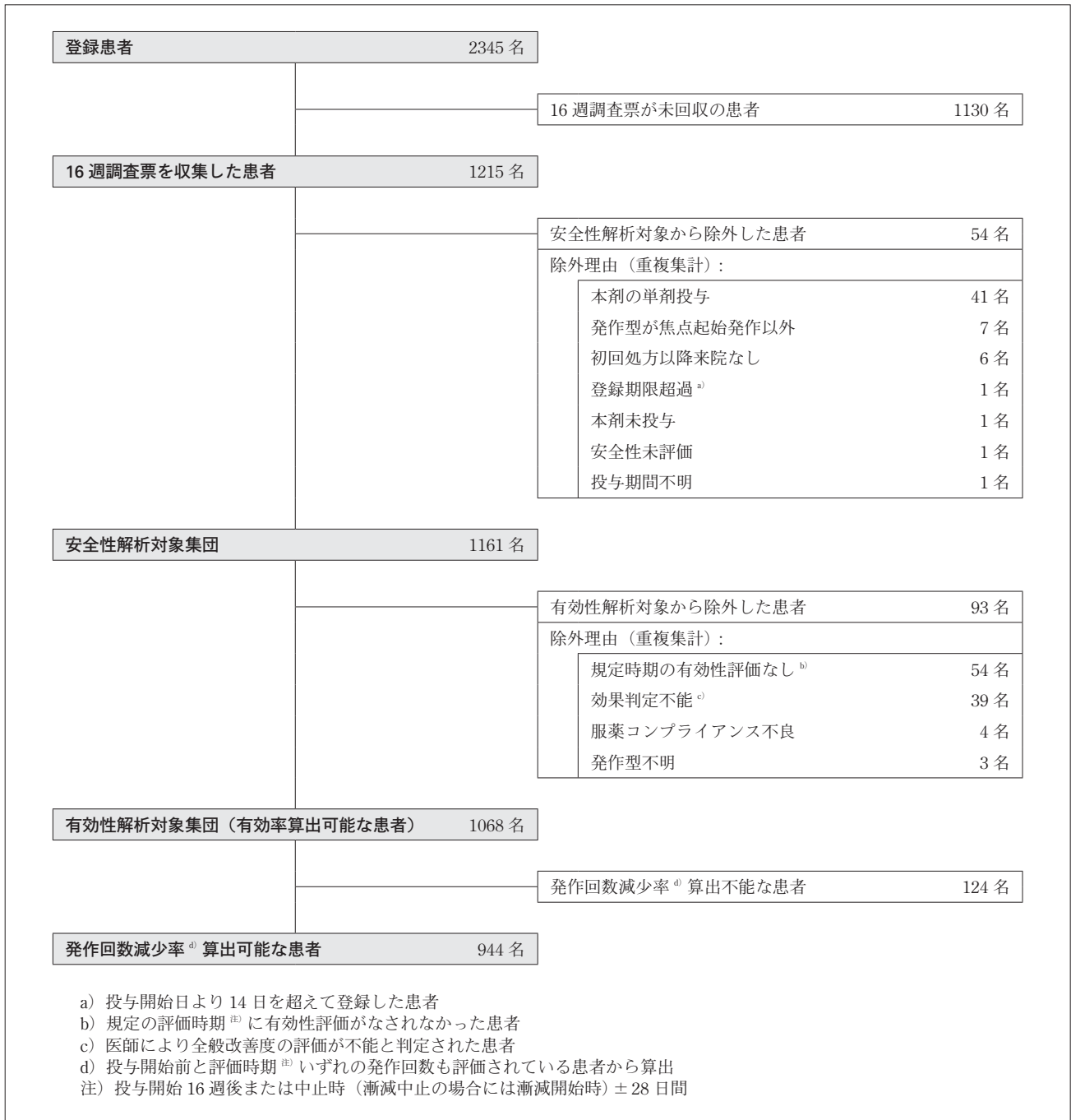


図1 患者構成

な集団とした。有効性の解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、有効性評価が未実施あるいは不能などの患者を除いた集団とした。

(6)-3 データ解析

データは記述的に解析した。有害事象はMedDRAに従ってコード化し、器官別大分類および基本語別の発現割合を集計した。副次的解析として、副作用発現割合を患者背景因子で分けたサブグループ解析を実施した。

結 果

(1) 患者構成

2017年4月から2019年2月28日までに475施設から2345名の患者が本調査に登録され、そのうち291施設から1215名分の16週調査票が収集・固定された。患者構成を図1に示す。このうち1161名を安全性の解析、1068名を有効性の解析に採用した。安全性解析対象集団のうち、何らかの理

表2 患者背景 (安全性解析対象集団)

患者背景因子	区 分	患者数 (%) (n = 1161)	患者背景因子	区 分	患者数 (%) (n = 1161)		
性別	男	656 (56.50)	併用抗てんかん薬数 (本剤投与開始時)	1 剤	538 (46.34)		
	女	505 (43.50)		2 剤	291 (25.06)		
		うち妊産婦		1 (0.20)	3 剤以上	332 (28.60)	
		うち授乳婦		0 (0.00)			
年齢	65 歳未満	889 (76.57)	抗てんかん薬以外の 併用薬	無	651 (56.07)		
	65 歳以上	272 (23.43)		有	510 (43.93)		
	平均値 ± S.D. (中央値)	47.69 ± 19.99 (45.00)		薬剤以外の てんかん治療	無	1153 (99.31)	
	体重	平均値 ± S.D. (中央値)			58.39 ± 15.43 (56.20)	有	7 (0.60)
不明		375 (32.30)	不明		1 (0.09)		
てんかん発症年齢		平均値 ± S.D. (中央値)	30.75 ± 26.08 (21.00)		合併症	無	386 (33.25)
	不明	136 (11.71)	有	775 (66.75)			
	罹病期間	平均値 ± S.D. (中央値)	16.12 ± 14.97 (12.30)	心疾患		無	1071 (92.25)
		不明	128 (11.02)			有	90 (7.75)
発作型 <sup>a)</sup>		焦点意識保持発作	339 (29.20)		腎疾患	無	1101 (94.83)
		焦点意識減損発作	704 (60.64)			有	60 (5.17)
	焦点起始両側強直 間代発作	566 (48.75)	肝疾患	無		1092 (94.06)	
	その他	22 (1.89)		有		69 (5.94)	
てんかん病因 <sup>a)</sup>	遺伝性疾患	19 (1.64)		アレルギー体質	無	942 (81.14)	
	先天性	80 (6.89)			有	114 (9.82)	
	周産期事象	35 (3.01)	不明		105 (9.04)		
	頭部外傷	56 (4.82)	1 日平均投与量 <sup>b)</sup>		100 mg 未満	177 (15.25)	
	脳外科手術	40 (3.45)		100 mg 以上 200 mg 未満	852 (73.39)		
	大脳の新生物	77 (6.63)		200 mg 以上 300 mg 未満	115 (9.91)		
	脳血管障害	165 (14.21)		300 mg 以上 400 mg 未満	17 (1.46)		
	変性疾患	14 (1.21)		400 mg 以上	0 (0.00)		
	脳感染症	49 (4.22)		平均値 ± S.D. (中央値)	142.49 ± 58.08 (134.86)		
	代謝性の原因	3 (0.26)	主な併用 抗てんかん薬 <sup>a) c)</sup> (本剤投与開始時)	レベチラセタム	625 (53.83)		
その他	62 (5.34)	カルバマゼピン		367 (31.61)			
不明	593 (51.08)	バルプロ酸ナトリウム		309 (26.61)			
投与開始前発作回数	1 回 /4 週未満	209 (18.00)		ラモトリギン	177 (15.25)		
	1 回以上 4 回未満 /4 週	467 (40.22)		クロバザム	143 (12.32)		
	4 回以上 28 回未満 /4 週	343 (29.54)		フェニトイン	136 (11.71)		
	28 回以上 /4 週	133 (11.46)		ゾニサミド	106 (9.13)		
	不明	9 (0.78)		ペランパネル水和物	98 (8.44)		
	平均値 ± S.D. (中央値)	16.73 ± 78.76 (2.00)		クロナゼパム	75 (6.46)		
	発作型 <sup>a)</sup>	焦点意識保持発作		339 (29.20)	フェノバルビタール	75 (6.46)	
		焦点意識減損発作	704 (60.64)	トピラマート	65 (5.60)		
焦点起始両側強直 間代発作		566 (48.75)					
その他		22 (1.89)					
てんかん病因 <sup>a)</sup>		遺伝性疾患	19 (1.64)				
		先天性	80 (6.89)				
		周産期事象	35 (3.01)				
		頭部外傷	56 (4.82)				
		脳外科手術	40 (3.45)				
		大脳の新生物	77 (6.63)				
	脳血管障害	165 (14.21)					
	変性疾患	14 (1.21)					
	脳感染症	49 (4.22)					
	代謝性の原因	3 (0.26)					
その他	62 (5.34)						
不明	593 (51.08)						
投与開始前発作回数	1 回 /4 週未満	209 (18.00)					
	1 回以上 4 回未満 /4 週	467 (40.22)					
	4 回以上 28 回未満 /4 週	343 (29.54)					
	28 回以上 /4 週	133 (11.46)					
	不明	9 (0.78)					
	平均値 ± S.D. (中央値)	16.73 ± 78.76 (2.00)					

a) 重複集計あり

b) 投与開始 16 週後 (または中止時) までの 1 日平均投与量

c) 全体で 5%以上の患者が併用していた薬剤を示した。



表3 副作用の発現状況 (安全性解析対象集団)

カテゴリー	患者数 (%)	副作用の種類 <sup>a)</sup> , 器官別大分類 / 基本語 <sup>b)</sup> , 患者数 (%)	
安全性解析対象	1161	肝胆道系障害	5 (0.43)
副作用の発現	178 (15.33)	肝機能異常	5 (0.43)
副作用による本剤投与中止	85 (7.32)	皮膚および皮下組織障害	9 (0.78)
重篤な副作用	29 (2.50)	薬疹	2 (0.17)
死亡	0 (0.00)	そう痒症	2 (0.17)
		発疹	3 (0.26)
副作用の種類 <sup>a)</sup> , 器官別大分類 / 基本語 <sup>b)</sup> , 患者数 (%)		筋骨格系および結合組織障害	1 (0.09)
感染症および寄生虫症	3 (0.26)	腎および尿路障害	1 (0.09)
代謝および栄養障害	9 (0.78)	一般・全身障害および投与部位の状態	10 (0.86)
食欲減退	5 (0.43)	倦怠感	4 (0.34)
精神障害	13 (1.12)	疼痛	2 (0.17)
激越	2 (0.17)	発熱	2 (0.17)
不眠症	3 (0.26)	臨床検査	20 (1.72)
易刺激性	2 (0.17)	血中ビリルビン増加	2 (0.17)
神経系障害	104 (8.96)	好酸球数増加	2 (0.17)
浮動性めまい	47 (4.05)	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (0.52)
てんかん <sup>注)</sup>	12 (1.03)	白血球数減少	2 (0.17)
頭痛	5 (0.43)	傷害, 中毒および処置合併症	8 (0.69)
傾眠	37 (3.19)	転倒	7 (0.60)
眼障害	8 (0.69)	損傷	2 (0.17)
複視	6 (0.52)		
心臓障害	5 (0.43)		
洞性徐脈	2 (0.17)		
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (0.09)		
胃腸障害	17 (1.46)		
悪心	5 (0.43)		
流涎過多	2 (0.17)		
口内炎	2 (0.17)		
嘔吐	5 (0.43)		

a) MedDRA version 21.1 に基づく分類

b) 基本語別の副作用は2名以上に発現したもののみを示したが, 器官別大分類の集計には1名にのみ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。

注) 発作の増悪または頻度増加が報告されたてんかん。

由により観察期間16週間を完了せずにLCMの投与を中止した患者は222名(19.12%)であった。安全性の解析から除外された54名の患者のうち6名では副作用(不快感, 易刺激性, 傾眠, 悪心, 口内炎, 肝機能異常各1名)が認められたが, すべて非重篤と判定された。

## (2) 患者背景

安全性解析対象集団(1161名)の患者背景を表2に示す。男性が女性よりもやや多かった。平均年齢(±標準偏差)は47.69(±19.99)歳で, 65歳以

上の患者の割合は23.43%(272名)であった。発作型は焦点意識減損発作が最も多く(60.64%), 次いで焦点起始両側強直間代発作(48.75%)が多かった。LCM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(46.34%), 抗てんかん薬の種類別では, レベチラセタムを併用した患者が最も多かった(53.83%)。

## (3) 安全性の解析結果

### (3)-1 副作用の発現状況

2名以上に発現した副作用の一覧を表3に示す。

1161名のうち、7.32% (85名)の患者が副作用のためにLCMの服用を中止した。副作用は全体で15.33% (178名)に認められ、主な副作用(全体の1%以上に発現)は、浮動性めまい4.05% (47名)、傾眠3.19% (37名)、てんかん<sup>註)</sup>1.03% (12名)であった。重篤な副作用は2.50% (29名)に認められ、2名以上に報告された事象は、てんかん<sup>註)</sup>1.03% (12名)、肝機能異常および転倒が各0.17% (2名)であった。

発現時期別(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)の副作用発現割合は2.34%～4.36%であり(発現時期不明は1.12%)、特に発現割合が高い時期は認められなかった。いずれの時期でも神経系障害に分類される副作用が多く、該当する副作用の発現割合は、投与開始後2週間未満では2.24%、2週間以上～4週間未満では1.24%、4週間以上～8週間未満では3.06%、8週間以上～16週間未満では2.27%、16週間以上では0.36%であった(発現時期不明は0.69%)。

### (3)-2 特定の有害事象の発現状況

重要な特定されたリスクに関する副作用発現状況を調査した結果、心電図PR延長関連事象に関して徐脈が1名に認められた。本患者は歯状核赤核淡蒼球体萎縮症を合併する30代の女性で、LCM投与開始から18日後に本事象を発現し、本事象発現時のLCM投与量は300mgであった。本事象は重篤と判定され、発現期間は2日間、LCMの投与を中止し、転帰は回復であった。今回の解析では重要な潜在的リスクに該当する副作用は認められなかった。

### (3)-3 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、いくつかの患者背景因子で分類したサブグループ解析の結果を表4に示す。解析の結果、LCM投与開始時に併用していた抗てんかん薬の数、てんかん発症年齢、罹病期間、1日平均投与量で分けた解析では副作用発現割合に違いが認められた。

LCM投与開始時に併用していた抗てんかん薬数で分けた解析では、薬剤数の多いグループで副作用

発現割合が増加する傾向が認められた。MedDRAの器官別大分類別の集計で最も発現割合が高かった副作用は「神経系障害」に分類される副作用であり、併用していた抗てんかん薬が1剤、2剤、3剤以上の患者での神経系障害系の副作用の発現割合はそれぞれ6.13%、9.28%、13.25%であった。てんかん発症年齢が低いグループおよび罹病期間の長いグループでも副作用発現割合が高い傾向が認められたが、これらのグループでは投与開始時に併用していた抗てんかん薬の数が多い傾向にあった。1日平均投与量で分けた解析では、投与量が少ないグループで副作用発現割合が高い傾向にあった。なお、LCM経口剤の投与開始から2週間未満で副作用を発現した患者では約8割(36名)がLCMの投与を中止しており、これらの患者の1日平均投与量は89.80mgと低用量であった。

### (4) 有効性の解析結果

全般改善度の評価結果を表5に示す。有効性解析対象集団(1068名)のうち改善と判定された患者は700名で、有効率は65.54%であった。また、発作回数減少率が算出可能な患者は944名で、発作回数減少率の中央値(第1-3四分位数)は76.25(20-100)%であった。

## 考 察

今回の中間解析では調査対象となった患者の副作用発現割合は15.33%であった。焦点起始発作を有する日本人および中国人成人てんかん患者に対するLCM併用療法の有効性および安全性を評価した日中共同第3相試験(EP0008試験)<sup>8)</sup>では、16週間の治療期間(増量期間4週間+維持期間12週間)におけるLCM投与群の副作用発現割合は200mg/日群で35.0%、400mg/日群で60.6%、全体で47.7%であり、本解析の発現割合がEP0008試験の値を上回ることにはなかった。本解析で認められた主な副作用は浮動性めまい、傾眠、てんかん<sup>註)</sup>、2名以上に報告された重篤な副作用はてんかん<sup>註)</sup>、肝機能異常、転倒であり、重要な特定されたリスクに関する副作用としては徐脈が1名に認められた。いずれも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であった。

参考までに、LCM長期併用療法に伴う心血管系および精神症状に関連する有害事象の発現状況を調

注) 発作の増悪または頻度増加が報告されたてんかん。

表4 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	症例数	発現症例数	発現割合 (%)	発現割合の両側 95%信頼区間	検定
性別	男	656	93	14.18	11.60 ~ 17.08	F) P = 0.218
	女	505	85	16.83	13.67 ~ 20.39	
年齢	65歳未満	889	145	16.31	13.94 ~ 18.91	F) P = 0.102
	65歳以上	272	33	12.13	8.50 ~ 16.61	
体重	40 kg 未満	55	10	18.18	9.08 ~ 30.90	C) P = 0.994
	40 kg 以上 50 kg 未満	176	23	13.07	8.47 ~ 18.96	
	50 kg 以上 60 kg 未満	218	31	14.22	9.87 ~ 19.57	
	60 kg 以上 70 kg 未満	171	22	12.87	8.24 ~ 18.83	
	70 kg 以上	166	26	15.66	10.49 ~ 22.10	
	不明	375	66	17.60	13.88 ~ 21.84	
てんかん発症年齢	10歳未満	251	44	17.53	13.04 ~ 22.81	C) P = 0.013*
	10歳以上 20歳未満	219	41	18.72	13.78 ~ 24.53	
	20歳以上 35歳未満	179	27	15.08	10.18 ~ 21.18	
	35歳以上 50歳未満	103	16	15.53	9.15 ~ 24.00	
	50歳以上 65歳未満	111	14	12.61	7.07 ~ 20.26	
	65歳以上	162	16	9.88	5.75 ~ 15.54	
	不明	136	20	14.71	9.22 ~ 21.79	
罹病期間	1年未満	155	10	6.45	3.14 ~ 11.54	C) P < 0.001*
	1年以上 5年未満	190	26	13.68	9.14 ~ 19.40	
	5年以上 10年未満	126	19	15.08	9.33 ~ 22.54	
	10年以上 20年未満	204	29	14.22	9.73 ~ 19.77	
	20年以上	358	74	20.67	16.59 ~ 25.24	
	不明	128	20	15.63	9.81 ~ 23.09	
てんかん家族歴	無	976	139	14.24	12.11 ~ 16.59	F) P = 0.208
	有	32	7	21.88	9.28 ~ 39.97	
	不明	153	32	20.92	14.77 ~ 28.22	
投与開始前発作回数	1回 / 4週未満	209	30	14.35	9.90 ~ 19.85	C) P = 0.126
	1回以上 4回未満 / 4週	467	67	14.35	11.29 ~ 17.86	
	4回以上 28回未満 / 4週	343	50	14.58	11.02 ~ 18.76	
	28回以上 / 4週	133	29	21.80	15.12 ~ 29.79	
	不明	9	2	22.22	2.81 ~ 60.01	
抗てんかん薬による前治療	無	12	2	16.67	2.09 ~ 48.41	F) P = 1.000
	有	1149	176	15.32	13.28 ~ 17.53	
併用抗てんかん薬数 (本剤投与開始時)	1剤	538	66	12.27	9.62 ~ 15.34	C) P = 0.002*
	2剤	291	46	15.81	11.81 ~ 20.52	
	3剤以上	332	66	19.88	15.72 ~ 24.58	
抗てんかん薬以外の併用薬	無	651	94	14.44	11.83 ~ 17.38	F) P = 0.366
	有	510	84	16.47	13.36 ~ 19.98	
薬剤以外のてんかん治療	無	1153	178	15.44	13.40 ~ 17.65	F) P = 0.603
	有	7	0	0.00	0.00 ~ 40.96	
	不明	1	0	0.00	0.00 ~ 97.50	

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

a) 投与開始 16 週後 (または中止時) までの 1 日平均投与量

\*P &lt; 0.05



表4 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	症例数	発現症例数	発現割合 (%)	発現割合の両側 95%信頼区間	検定
合併症	無	386	49	12.69	9.54 ~ 16.43	F) P = 0.083
	有	775	129	16.65	14.09 ~ 19.46	
心疾患	無	1071	169	15.78	13.65 ~ 18.10	F) P = 0.170
	有	90	9	10.00	4.68 ~ 18.14	
腎疾患	無	1101	166	15.08	13.01 ~ 17.33	F) P = 0.355
	有	60	12	20.00	10.78 ~ 32.33	
肝疾患	無	1092	166	15.20	13.12 ~ 17.47	F) P = 0.606
	有	69	12	17.39	9.32 ~ 28.41	
精神発達遅滞	無	890	131	14.72	12.46 ~ 17.22	F) P = 0.290
	有	271	47	17.34	13.03 ~ 22.39	
アレルギー体質	無	942	133	14.12	11.96 ~ 16.51	F) P = 0.093
	有	114	23	20.18	13.24 ~ 28.72	
	不明	105	22	20.95	13.62 ~ 29.99	
1日平均投与量 <sup>a)</sup>	100 mg 未満	177	40	22.60	16.66 ~ 29.48	C) P = 0.021*
	100 mg 以上 200 mg 未満	852	119	13.97	11.71 ~ 16.48	
	200 mg 以上 300 mg 未満	115	18	15.65	9.55 ~ 23.60	
	300 mg 以上 400 mg 未満	17	1	5.88	0.15 ~ 28.69	
	400 mg 以上	0	0	—	— ~ —	

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

a) 投与開始 16 週後 (または中止時) までの 1 日平均投与量

\*P &lt; 0.05

表5 全般改善度の評価結果 (有効性解析対象集団)

	全般改善度			有効患者数 (n)	有効率 (%)	有効率の両側 95%信頼区間
	改善 (n)	不変 (n)	悪化 (n)			
全体 (n = 1068)	700	336	32	700	65.54	62.61 ~ 68.39

査するために海外で実施された市販後調査 (SP0942 試験)<sup>12)</sup> では、事前に定義した心血管系の有害事象の発現割合は 0.8% (4 名) で、2 名に洞性徐脈、1 名に徐脈、1 名に第 1 度房室ブロックが認められた。SP0942 試験と今回の市販後調査では試験デザインや観察期間が異なり、集計対象とした事象も完全に一致していないものの、本中間解析との間に大きな違いは認められなかった。したがって、心臓関連の副作用の発現リスクは高くないと考えられるが、心伝導障害のある患者等に LCM を投与する場合には注意深い観察が必要である。

次に、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、LCM 投与開始時に併用して

いた抗てんかん薬の数が多いグループ、てんかん発症年齢の低いグループ、罹病期間の長いグループ、1 日平均投与量が低いグループで副作用発現割合が高い傾向が認められた。発症年齢の低いグループ、罹病期間の長いグループは共に、LCM 投与開始時に併用していた抗てんかん薬の数も多い傾向にあったことから、服用する抗てんかん薬数の多さが発現割合に影響を与えた可能性が示唆された。抗てんかん薬数が多いほど増加する傾向が顕著にみられた副作用は「神経系障害」に分類される事象であった。一般に多剤併用時には薬物相互作用や副作用の増強等の問題が生じる可能性があり<sup>13)~15)</sup>、併用する抗てんかん薬数が多い場合には、副作用、特に神経系

の副作用の発現に注意すべきである。1日平均投与量が低いグループで副作用発現割合が高い傾向が認められた理由としては、投与初期の低用量で副作用が発現し、LCMの投与を中止した患者が多かったことが考えられた。

有効性の解析では65.54%の患者の全般改善度が「改善」と判定され、評価時期最終4週間の発作回数減少率の中央値は76.25%と、実臨床下での有効性が示唆された。今回の中間解析は計画する患者数の約3分の1を対象としたものであるが、1000名以上の患者を対象とした解析結果は実臨床でLCMの投与を計画する際の参考になりうると考える。

## 結 語

焦点起始発作を有する成人てんかん患者に実臨床下でLCM経口剤と他の抗てんかん薬を併用したときの安全性および有効性を評価する目的で実施中の使用成績調査を中間解析した結果、安全性プロファイルは承認時までには得られたものと同様で、有効性に問題は認められなかった。

## 利 益 相 反

本調査はユーシービージャパン株式会社および第一三共株式会社により実施された。著者らはユーシービージャパン株式会社の社員である。

## 謝 辞

本調査にご参加いただいた全国医療機関の先生方・関係各位に深謝いたします。また、論文の草稿作成作業にご協力いただいた第一三共株式会社 安全管理調査部 調査企画第一グループおよびアラメディック株式会社に感謝いたします。

## 引 用 文 献

- 1) Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; **34**: 453-468.
- 2) 白井桂子, 寺田清人, 井上有史. てんかん発作を診て勉強しよう. *臨床神経* 2012; **52**: 857-860.
- 3) Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational

classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; **58**: 522-530.

- 4) 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.
- 5) てんかん診療ガイドライン作成委員会編. てんかん診療ガイドライン2018. 東京: 医学書院; 2018.
- 6) 丸栄一, 浦裕之. 新規抗てんかん薬 lacosamide の薬理作用と作用機序. *臨床精神薬理* 2016; **19**: 1171-1180.
- 7) Chung S, Ben-Menachem E, Sperling MR, et al. Examining the clinical utility of lacosamide: pooled analyses of three phase II/III clinical trials. *CNS Drugs* 2010; **24**: 1041-1054.
- 8) Hong Z, Inoue Y, Liao W. et al. Efficacy and safety of adjunctive lacosamide for the treatment of partial-onset seizures in Chinese and Japanese adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsy Res* 2016; **127**: 267-275.
- 9) Wechsler RT, Li G, French J, et al. for the ALEX-MT Study Group. Conversion to lacosamide monotherapy in the treatment of focal epilepsy: results from a historical-controlled, multicenter, double-blind study. *Epilepsia* 2014; **55**: 1088-1098.
- 10) Baulac M, Rosenow F, Toledo M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2017; **16**: 43-54.
- 11) Farkas V, Steinborn B, Flamini JR, et al., on behalf of the SP0969 Study Group. Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in pediatric patients with focal seizures. *Neurology* 2019; **93**: e1212-e1226.
- 12) Steinhoff BJ, Eckhardt K, Doty P, et al. A long-term noninterventional safety study of adjunctive lacosamide therapy in patients with epilepsy and uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsy Behav* 2016; **58**: 35-43.
- 13) 上川雄一郎. 薬物代謝と薬物相互作用. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 2009; **112**: 1-11.
- 14) Cramer JA, Mintzer S, Wheless J, et al. Adverse effects of antiepileptic drugs: a brief overview of important issues. *Expert Rev Neurother* 2010; **10**: 885-891.
- 15) Cramer JA. Tolerability of antiepileptic drugs: can we determine differences? *Epilepsy Behav* 2012; **23**: 187-192.

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

Interim Analysis of the Post-marketing Surveillance in Adults with Focal-onset Seizures

Yukiya OSHIMA<sup>1)</sup>/Kenichiro NAKASHIMA<sup>1)</sup>/Kyoko HIRANO<sup>2)</sup>

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

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

### Abstract

A post-marketing surveillance study aimed to evaluate the safety and efficacy of oral lacosamide (LCM) as adjunctive therapy to other antiepileptic drugs (AEDs) in clinical practice. Results of the interim analysis are reported. It was planned to enroll 3000 patients for the prospective surveillance study from clinical sites across Japan. Patients were eligible if they were  $\geq 16$  years of age with uncontrolled focal-onset seizures (with or without focal to bilateral tonic-clonic seizures), despite receiving treatment with AED (s), and if they had also started to receive oral LCM (Vimpat<sup>®</sup> 50 mg and 100 mg film-coated tablets or Vimpat<sup>®</sup> dry syrup 10%). LCM was administered according to the dosage specified in the package insert. The interim analysis was conducted on data collated until the cutoff date of February 28, 2019. 2345 patients were enrolled into the study between April 2017 and February 2019. Of these, 1161 patients were included in the safety analysis. LCM-related adverse drug reactions (ADRs) were reported in 178 patients (15.33%). The most common ADRs were dizziness (4.05%) and somnolence (3.19%). Serious ADRs were reported in 29 patients (2.50%). 85 patients (7.32%) discontinued LCM treatment because of ADRs. One patient reported bradycardia as an ADR related to PR interval prolongation by electrocardiography. 1068 patients were included in the efficacy analyses, 700 patients (65.54%) of whom had symptoms that were shown to have improved on the physician-rated global improvement scale. In conclusion, the safety profile of oral LCM when combined with other AEDs in clinical practice was similar to that filed in the new drug application. The efficacy analysis also demonstrated acceptable results without any concerns.

**Key words:** antiepileptic drug, post-marketing surveillance, focal-onset seizures, adjunctive therapy, lacosamide