



強直間代発作を有する 小児てんかん患者における ラコサミド併用療法の安全性と有効性： 特定使用成績調査

森田真希子¹⁾／大島行哉¹⁾／八代くみこ²⁾／相川知徳²⁾

抄録

目的：実臨床下で実施した特定使用成績調査（EP0167）の結果より、強直間代発作を有する小児てんかん患者に対するラコサミド（lacosamide, LCM）併用療法の安全性と有効性を検討した。

方法：本調査の対象は、4歳から16歳未満の小児患者で、強直間代発作を有し、新たにLCM錠剤またはドライシロップを投与された患者とした。LCMの投与量と投与方法は、添付文書の記載に従うこととし、観察期間は24週間とした。主要評価項目は、心電図PR延長関連事象（房室ブロック、徐脈、失神等）の副作用発現割合とし、副次評価項目は、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）、薬剤性過敏症症候群および無顆粒球症の副作用発現割合、これらを含む全事象の副作用発現割合、全般改善度に基づく有効率（「改善」と判定された例数が有効性解析対象集団に占める割合）とした。

結果：本調査は2021年4月1日から2024年4月30日までに実施され、安全性解析対象集団は51例、有効性解析対象集団は44例であった。安全性解析対象集団の平均年齢は9.7歳であり、てんかん症候群の分類では、特発性全般てんかんが最も多く（45.1%）、バルプロ酸ナトリウムが最も多く併用されていた（52.9%）。心電図PR延長関連事象ならびに、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、薬剤性過敏症症候群、無顆粒球症について該当する副作用の発現はなかった。副作用は、安全性解析対象集団の6例（11.8%）に認められ、発現した副作用は、浮動性めまい、てんかん、傾眠、倦怠感、トランスアミナーゼ上昇、寝たきりの各1例（2.0%）であった。全般改善度に基づく有効率は68.2%であった。

結論：本調査の結果、強直間代発作を有する小児てんかん患者に対するLCMの併用療法について、新たな安全性上の懸念は認められず、有効性も良好であることが確認された。実臨床において、LCM併用療法は強直間代発作を有する小児てんかん患者の治療における重要な治療選択肢となり得ることが示唆された。

キーワード：強直間代発作、抗てんかん発作薬、特定使用成績調査、併用療法、ラコサミド

はじめに

特発性全般てんかん（idiopathic generalized epilepsy, IGE）は、てんかん全体の約15－20%を

占めるとされる頻度の高いてんかんの一群である¹⁾²⁾。IGEでみられる発作型は、欠神発作、ミオクロニー発作、強直間代発作、ミオクロニー強直間代発作のいずれか、あるいはそれらの組み合わせで

1) ユーシービージャパン株式会社 インターナショナルファーマコヴィジランス

2) ユーシービージャパン株式会社 メディカルアフェアーズ本部てんかんメディカルアフェアーズ部

あり¹⁾²⁾、74%と多くの患者に全般強直間代発作が認められる³⁾。また、IGEは、小児欠神てんかん (childhood absence epilepsy, CAE)、若年欠神てんかん (juvenile absence epilepsy, JAE)、若年ミオクロニーてんかん (juvenile myoclonic epilepsy, JME)、全般強直間代発作のみを呈するてんかんという4つの代表的な症候群から構成され、JAEおよびJMEの90%以上の症例が全般強直間代発作を生じる¹⁾²⁾。IGEの他にも、ウェスト症候群⁴⁾、レノックス・ガストー症候群⁵⁾といった潜因性の症候群においても、全般強直間代発作を生じる場合があることが知られている。

強直間代発作は、その症状の特徴から数々のリスクを伴う。転倒などに伴う外傷のリスク⁶⁾のほか、認知機能⁷⁾や社会機能、Quality of life (QOL) などへの影響⁸⁾⁹⁾、さらにはてんかんにおける突然死のリスク^{10)~13)}も高いとされている。また、健康人と比較して灰白質体積の減少¹⁴⁾が認められるとの報告もある。

強直間代発作は、単独で発生する場合もあれば、他の全般発作と併発することもあり、患者背景は多様である。そのため治療は複雑である。さらに、使用される抗てんかん発作薬の中には、欠神発作やミオクロニー発作を悪化させるリスクを有するものがあり^{15)~17)}、注意を要する。このような背景から、強直間代発作を有するてんかん患者の治療にはアンメットメディカルニーズが存在し、新たな治療選択肢が求められている。

ラコサミド (lacosamide, LCM) は、電位依存性ナトリウムチャネルの緩徐な不活性化を選択的に促進することで、過興奮状態にある神経細胞膜を安定化させる¹⁸⁾という、既存の抗てんかん発作薬とは異なる作用機序を有する。本邦では、2016年から2019年にかけて、成人および4歳以上の小児てんかん患者の部分発作に対する併用療法および単剤療法の適応が順次承認された。さらに、強直間代発作を有する4歳以上のてんかん患者に対する併用療法の国際共同試験において、プラセボを対照とした有効性および安全性が証明され¹⁹⁾、2020年12月に「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法」の効能または効果が追加承認された。

承認までに実施された臨床試験 (国際共同治

験)¹⁹⁾に引き続き実施された長期継続投与試験²⁰⁾で、強直間代発作を有する患者でのLCMの安全性プロファイルは、焦点発作を有する患者での既知の安全性プロファイルと一致することが確認されたが、日本人小児患者に対する安全性情報は限られていた。また、製造販売後には、様々な背景を有する患者に対して広範にLCMが使用されることから、追加の安全性監視活動が必要と考えられた。特に、作用機序の特性上、心臓伝導への抑制作用が懸念されること²¹⁾から、国内における使用実態下での心電図PR延長関連事象 (房室ブロック、徐脈、失神等)の発現頻度や発現状況を、詳細に把握する必要があると考えた。加えて、臨床試験では報告されていないものの、海外市販後において中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)²²⁾、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)²²⁾、薬剤性過敏症候群²³⁾および無顆粒球症²⁴⁾といった重篤な事象との関連が否定できない症例が報告されていることから、これらの発現頻度および発現状況についても把握に努める必要があると判断した。

以上を踏まえ、強直間代発作を有する小児てんかん患者における、LCM併用療法の使用実態下での安全性および有効性を評価することを目的とした特定使用成績調査を実施した。

なお、てんかん発作に関連する用語は2017年²⁵⁾に大幅に改定され、2025年²⁶⁾にも改定が行われたが、LCMの添付文書は、1981年のてんかん発作分類²⁷⁾に則って記載されている。本稿では、適応に関する記載を除き2025年の分類に用語を変換して記載する。

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および試験の実施の基準 (Good Post-marketing Study Practice, GPSP) 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。調査期間は2021年4月1日から2024年4月30日までであった。

2) 研究デザイン

本調査は、LCMの承認された効能・効果、用法・用量に基づく本剤の日常診療下における安全性、有効性を確認するための非介入試験として実施

した。

3) 対 象

適格患者は、LCM 投与開始日時点で4歳以上16未満の強直間代発作を有する患者で、過去にLCMの使用経験がない患者とした。二次性に全般化した強直間代発作を有する患者は除外した。なお、GPSP 省令では、製造販売後調査については患者の同意を必要としていないため、同意取得は必須とはしなかった。

4) LCM の用法・用量

調査対象とした製剤は、ビムパット[®]錠 50 mg、ビムパット[®]錠 100 mg、ビムパット[®]ドライシロップ 10%であった。強直間代発作を効能・効果とする LCM の小児の用法・用量は下記のとおり添付文書に従って、実臨床下で治療を行う医師の判断により決定された。添付文書上では、通常、4歳以上の小児には LCM として 1 日 2 mg/kg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2 mg/kg ずつ増量し、維持用量を体重 30 kg 未満の小児には 1 日 6 mg/kg、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 4 mg/kg とされている。いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与される。なお、症状により体重 30 kg 未満の小児には 1 日 12 mg/kg、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 8 mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2 mg/kg 以下ずつ行うこととされている。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じである（開始用量 100 mg/日、維持用量 200 – 400 mg/日まで 1 週間以上の間隔をあけて 100 mg/日ずつ漸増する。1 日 2 回に分けて経口投与される）。

5) 観察期間

LCM 投与初日から 24 週時または LCM 投与中止日までとし、てんかん治療のための外科手術や迷走神経刺激療法などを施行した場合は、施行前日までとした。

6) 評価項目

主要評価項目は、心電図 PR 延長関連事象（房室ブロック、徐脈、失神等）の副作用発現割合とした。副次評価項目は、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）、薬剤性過敏症症候群および無顆粒球症の副作用発現割合、上記を含めた全

事象の副作用発現割合、さらに全般改善度に基づく有効率とした。その他の評価項目として、経過期間別の副作用発現割合、発作消失率、4 週間あたりの発作回数減少率を設定した。

7) データ収集項目および評価

患者背景因子として、性別、年齢、身長、体重、合併症、アレルギー体質など、てんかんの背景として、てんかん発症年齢、発作型、てんかん病因、てんかん症候群の分類、てんかんの家族歴を収集した。また、治療の詳細として、LCM 投与の剤型、1 日投与量、1 日投与回数、投与期間、投与量変更理由、投与状況（24 週後）、投与中止後の症状（中止した場合のみ）、てんかんの前治療薬および併用薬剤、薬剤以外のてんかん治療（LCM 投与開始後）に関する情報を収集した。

主要評価項目である心電図 PR 延長関連事象、副次評価項目である中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、薬剤性過敏症症候群および無顆粒球症を含む安全性は、LCM との因果関係が否定できない有害事象（副作用）によって評価した。報告された有害事象は、Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 日本語版 version 27.0 の器官別大分類および基本語（PT）に従って分類した。また、安全性に影響を与えると考えられる要因を検討するため、患者背景因子別の副作用発現についても評価した。

有効性は、全般改善度に基づく有効率、発作消失率、4 週間あたりの発作回数減少率によって評価した。全般改善度は、LCM 投与開始 24 週後、中止時（LCM の漸減があった場合は漸減開始時）または外科手術や迷走神経刺激療法等が施行された場合はその前日に、担当医師が観察期間中の臨床症状等から総合的に「改善、不変、悪化」の 3 段階で判定した。全般改善度に基づく有効率は、「改善」と判定された例数が有効性解析対象集団に占める割合として算出した。発作消失率は、日常生活で使用されている「てんかん日誌」などをもとに観察期間中のあらゆる発作の有無を確認し、期間中に発作が認められなかった例数が有効性解析対象集団に占める割合として算出した。4 週間あたりの発作回数減少率は、LCM の投与開始前 4 週間および最終評価時点（LCM 投与開始 24 週後または中止時）の直前 4 週間に発現したあらゆる発作の回数をカウントし、有

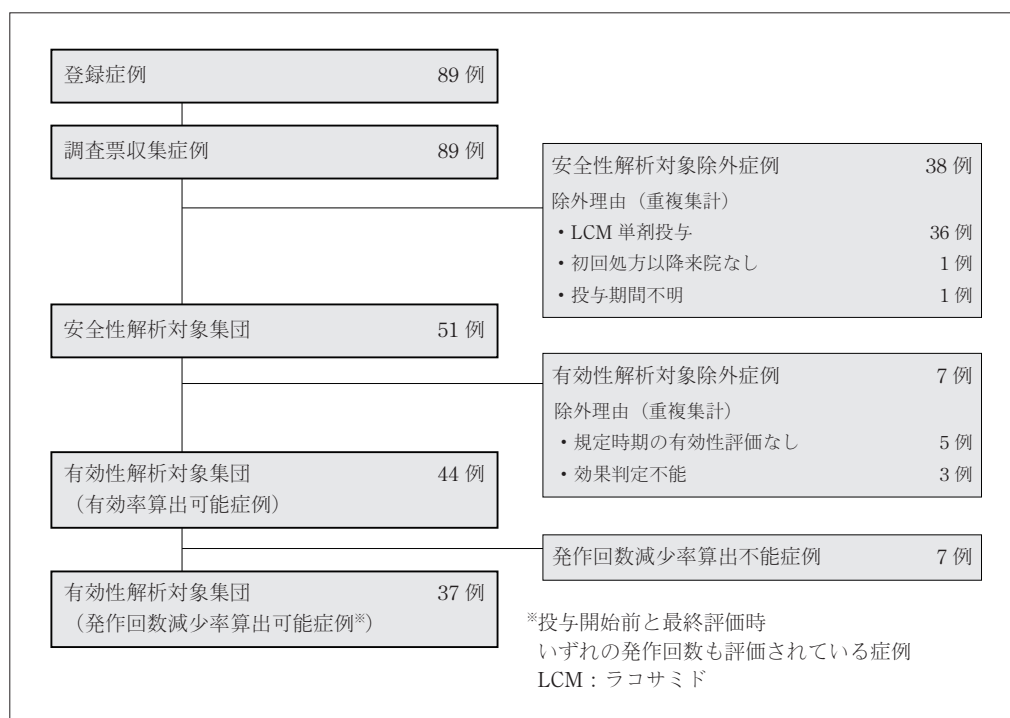


図1 症例構成

有効性解析対象集団のうち両期間のデータが入手できた患者を対象に、下記の式を用いて算出した。

発作回数減少率(%) = $\left(\frac{[\text{投与開始前の発作回数} - \text{最終評価時点の発作回数}]}{\text{投与開始前の発作回数}} \right) \times 100$

なお、発作回数が直前4週間の回数としてカウントされていなかった場合は、4週間あたりの発作回数に換算したうえで算出した。また、有効性に影響を与えられとされる要因を検討するため、患者背景因子ごとの全般改善度に基づく有効率についても算出した。

8) 統計解析

焦点発作を有する成人患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(日本人を含む全体集団)において心臓障害関連の副作用発現割合が2.27%であったことに基づき、強直間代発作を有する小児患者においても同程度(3%)の割合で発現すると仮定し、95%の検出力で確認可能な例数として、100名を調査対象者の数として設定した。

安全性解析対象集団は、調査票収集症例のうち安全性解析除外理由に該当する症例を除いた患者とした(図1)。有効性解析対象集団は、安全性解析対象集団から効果判定不能、規定時期の有効性評価なし、服薬コンプライアンス不良などの除外理由に該

当する症例を除いた患者とした。

統計手法として、記述的分析および探索的な統計的検定を行った。記述的分析では、要約統計量として、比率、平均値、標準偏差、両側95%信頼区間、最小値、25パーセンタイル値、中央値、75パーセンタイル値、最大値等を算出した。安全性、有効性に関するサブグループ解析では統計学的な検定を行った。区分がカテゴリデータのうち、2×2表の場合はFisherの直接確率で、2×2より大きくなる項目はモンテカルロ推定値で算出した。区分が順序尺度データの場合は、Cochran-Armitage検定で算出した。検定の有意水準は両側5%とした。その他の評価項目の評価に統計的指標は用いず、95%信頼区間を算出し、記述的な評価を行った。欠損データは補完せず、感度分析は実施しなかった。すべての解析は、SAS version 9.4以降(SAS Institute社、米国ノースカロライナ州)を用いて実施した。

結 果

1) 患者の内訳

2021年4月1日から2024年4月30日までに、37の医療機関から89例の患者が本調査に登録され、全例から調査票が収集された(図1)。安全性解析対象除外基準により不適格とされた患者(38

表1 ラコサミド投与開始時における患者背景および臨床的特徴

患者背景因子	区 分	安全性解析対象集団 (N = 51)	有効性解析対象集団 (N = 44)
		例数 (%)	例数 (%)
性別	男	25 (49.0)	21 (47.7)
	女	26 (51.0)	23 (52.3)
年齢	平均値 ± SD (中央値), 歳	9.7 ± 3.6 (10.0)	9.5 ± 3.8 (9.0)
	4 歳以上 8 歳未満	16 (31.4)	16 (36.4)
	8 歳以上 12 歳未満	18 (35.3)	12 (27.3)
	12 歳以上 16 歳未満	17 (33.3)	16 (36.4)
体重	平均値 ± SD (中央値), kg ^{※2}	32.7 ± 17.9 (29.3)	31.9 ± 17.8 (27.4)
	未測定	1 (2.0)	0 (0.0)
てんかん発症年齢	平均値 ± SD (中央値), 歳 ^{※2}	5.5 ± 4.8 (4.5)	5.2 ± 4.9 (4.0)
	不明	1 (2.0)	1 (2.3)
罹病期間	平均値 ± SD (中央値), 年 ^{※2}	4.3 ± 3.6 (4.0)	4.4 ± 3.7 (4.5)
	不明	1 (2.0)	1 (2.3)
発作型 ^{※1}	強直間代発作	51 (100.0)	44 (100.0)
	焦点意識減損発作	9 (17.7)	9 (20.5)
	焦点起始両側強直間代発作	2 (3.9)	2 (4.6)
	欠神発作	3 (5.9)	2 (4.6)
	ミオクロニー発作	11 (21.6)	8 (18.2)
	強直発作	6 (11.8)	4 (9.1)
	その他	6 (11.8)	5 (11.4)
投与開始前発作回数	平均値 ± SD (中央値), 回 / 4 週	19.4 ± 42.4 (2.0)	15.1 ± 32.5 (2.0)
	1 回未満 / 4 週	3 (5.9)	2 (4.6)
	1 回以上 / 4 週—4 回未満 / 4 週	30 (58.8)	27 (61.4)
	4 回以上 / 4 週—28 回未満 / 4 週	10 (19.6)	9 (20.5)
	28 回以上 / 4 週	8 (15.7)	6 (13.6)
てんかん病因 ^{※1}	遺伝性疾患	5 (9.8)	4 (9.1)
	先天性	5 (9.8)	5 (11.4)
	周産期事象	4 (7.8)	4 (9.1)
	変性疾患	1 (2.0)	1 (2.3)
	その他	3 (5.9)	3 (6.8)
	不明	33 (64.7)	27 (61.4)
てんかん症候群の分類 ^{※1}	特発性全般てんかん	23 (45.1)	20 (45.5)
	若年ミオクロニーてんかん ^{※3}	4 (17.4)	3 (15.0)
	全般強直間代発作のみを示すてんかん ^{※3}	3 (13.0)	2 (10.0)
	上記以外の特発性全般てんかん ^{※3}	16 (69.6)	15 (75.0)
	潜因性あるいは症候性	4 (7.8)	4 (9.1)
	ウェスト症候群 ^{※3}	2 (50.0)	2 (50.0)
	レノックス・ガストー症候群 ^{※3}	2 (50.0)	2 (50.0)
	症候性 非特異病因	11 (21.6)	9 (20.5)
	症候性 特異症候群	1 (2.0)	1 (2.3)
	その他	13 (25.5)	11 (25.0)

LCM：ラコサミド，SD：標準偏差

※1：重複集計

※2：不明または未測定を除く N = 50

※3：上位分類の例数を母数として割合を算出

表1 ラコサミド投与開始時における患者背景および臨床的特徴 (つづき)

患者背景因子	区 分	安全性解析対象集団 (N = 51)	有効性解析対象集団 (N = 44)
		例数 (%)	例数 (%)
合併症	無	15 (29.4)	12 (27.3)
	有	36 (70.6)	32 (72.7)
	心疾患	1 (2.0)	1 (2.3)
	肝疾患	1 (2.0)	1 (2.3)
	精神発達遅滞	29 (56.9)	25 (56.8)
	その他	19 (37.3)	18 (40.9)
アレルギー体質	無	44 (86.3)	38 (86.4)
	有	3 (5.9)	3 (6.8)
	不明	4 (7.8)	3 (6.8)
併用抗てんかん発作薬の数	1 剤	30 (58.8)	27 (61.4)
	2 剤	9 (17.7)	8 (18.2)
	3 剤以上	12 (23.5)	9 (20.5)
併用抗てんかん発作薬の 種類 ^{※1}	バルプロ酸ナトリウム	27 (52.9)	23 (52.3)
	レベチラセタム	18 (35.3)	15 (34.1)
	クロバザム	10 (19.6)	8 (18.2)
	ペランパネル水和物	9 (17.7)	7 (15.9)
	ラモトリギン	6 (11.8)	4 (9.1)
	ゾニサミド	5 (9.8)	5 (11.4)
	その他	16 (31.4)	12 (27.3)
体重あたりの LCM の 1 日平均投与量 (調査期間中)	平均値 ± SD (中央値), mg/kg ^{※2}	3.4 ± 1.7 (3.2)	3.2 ± 1.7 (2.9)
	2 mg/kg 未満	10 (19.6)	10 (22.7)
	2 mg/kg 以上 4 mg/kg 未満	25 (49.0)	22 (50.0)
	4 mg/kg 以上 8 mg/kg 未満	14 (27.5)	11 (25.0)
	8 mg/kg 以上	1 (2.0)	1 (2.3)
	不明	1 (2.0)	0 (0.0)

LCM : ラコサミド, SD : 標準偏差

※1 : 重複集計

※2 : 不明または未測定を除く N = 50

名)を除外すると、安全性解析対象集団は51例となった。除外理由として最も多くみられたものは、LCMの単剤投与(36例)であった。有効性解析対象集団は、規定時期の有効性評価なし(5例)、効果判定不能(3例)を理由(重複集計)として7例が除外され、44例となった。さらに、7例で発作回数減少率の算出に必要なデータが欠損していた。

2) 患者背景

安全性解析対象集団および有効性解析対象集団の患者背景を表1に示し、安全性解析対象症例についての概要を以下に述べる。男性と女性はほぼ同数で、LCM投与開始時の年齢(平均±標準偏差、以下同様)は9.7±3.6歳であった。年齢別では、4歳以上8歳未満が16例(31.4%)、8歳以上12歳

未満が18例(35.3%)、12歳以上16歳未満が17例(33.3%)であり、ほぼ均等に分布していた。てんかん発症の年齢は5.5±4.8歳、てんかん罹病期間は4.3±3.6年であった。発作型は全例が強直間代発作を有し、次いでミオクロニー発作(21.6%, 11例)であった。投与開始前の発作回数は、19.4±42.4回であり、約6割の患者(58.8%, 30例)は、LCM投与前に4週間あたり1-3回の発作を起こしていた。てんかん症候群の分類では、特発性全般てんかんが最も多く(45.1%, 23例)、次いで非特異病因の症候性てんかん(21.6%, 11例)であった。合併症を有する患者は36例(70.6%)であった。併用抗てんかん発作薬の数は半数超が1剤であり(58.8%, 30例)であり、バルプロ酸ナト

表2 副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

安全性解析対象症例数	51
副作用等の発現症例数	6
副作用等の発現割合	11.8%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（%）
神経系障害	3（5.9）
浮動性めまい	1（2.0）
てんかん	1（2.0）
傾眠	1（2.0）
一般・全身障害および投与部位の状態	1（2.0）
倦怠感	1（2.0）
臨床検査	1（2.0）
トランスアミナーゼ上昇	1（2.0）
社会環境	1（2.0）
寝たきり	1（2.0）

MedDRA/J version 27.0

リウムが最も多く（52.9%，27例）、次いでレベチラセタム（35.3%，18例）であった。調査期間中の体重あたりのLCMの1日平均投与量は 3.4 ± 1.7 mg/kgであった。

3) 安全性の解析結果

主要評価項目である心電図PR延長関連事象について、該当する副作用の発現はなかった。また、副次評価項目である中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、薬剤性過敏症症候群、無顆粒球症についても、該当する副作用の発現はなかった。

副作用は、安全性解析対象集団の11.8%（6例）に認められた（表2）。発現した副作用は、浮動性めまい、てんかん、傾眠、倦怠感、トランスアミナーゼ上昇、寝たきりの各1例（2.0%）であった。重篤な副作用は1例（2.0%）に発現したてんかんであった。これらの副作用の投与期間別の発現割合は、投与開始後2週間未満に5.9%（てんかん、傾眠および倦怠感）、4週間以上8週間未満に2.2%（トランスアミナーゼ上昇）、8週間以上16週間未満に2.2%（浮動性めまい）であった。寝たきり（2.0%）は発現時期が不明であった。

副作用の発現に影響を及ぼす要因の検討を行った結果、体重あたりの1日平均投与量で統計学的な有意差が認められ、2 mg/kg 未満のグループの副作用発現割合が高かった（ $p = 0.003$ ）。この他に検討したすべての要因について、統計学的な有意差が認め

表3 有効性解析（有効性解析対象集団）

全般改善度に基づく有効率（N = 44）

全般改善度，n	改善	30
	不変	13
	悪化	1
有効率，%（95%信頼区間）	68.2（52.4-81.4）	

発作消失率（N = 44）

発作消失の有無，n	消失あり	12
	消失なし	32
発作消失率，%（95%信頼区間）	27.3（15.0-42.8）	

4週間あたりの発作回数減少率（N = 37）

平均値 ± SD，%	41.9 ± 158.1
中央値（最小値 - 最大値），%	100.0（- 835.0-100.0）

SD：標準偏差

られた項目はなかった。

4) 有効性の解析結果

有効性に関する結果を表3に示す。全般改善度に基づく有効率は68.2%（95%信頼区間：52.4-81.4）であり、改善が30例、不変が13例、悪化が1例であった。悪化例は、若年ミオクロニーてんかんの1例であった。発作消失率は、27.3%（95%信頼区間15.0-42.8）であり、消失ありが12例、消失なしが32例であった。発作回数減少率が算出可能

な37例のうち、4週間あたりの発作回数減少率（平均±標準偏差）は、 $41.9 \pm 158.1\%$ であり、中央値は100.0%（最小値：-835.0，最大値：100.0）であった。

有効性に影響を及ぼす要因の検討を行った結果、統計学的な有意差が認められた項目はなかった。

考 察

本調査は、てんかんの強直間代発作を有する小児患者における本剤の使用実態下での安全性および有効性について検討することを目的として実施した。目標症例数を100例と設定して開始したが、最終的な調査票収集例数は89例に留まった。症例登録が進まなかった理由として、調査担当医師からは、「強直間代発作を有する小児患者はいるものの、二次性に全般化した強直間代発作か否かの鑑別ができていないため、登録の基準を満たしていると断定することができない」とのコメントが得られており、実臨床下におけるてんかん発作の鑑別の実態も影響したと考える。また、調査票収集症例のうち36例がLCMを単剤で投与していたため解析対象から除外され、安全性解析の対象は全体の半数を超える程度の51例となった。

本調査の安全性解析対象集団は、調査対象となった年齢範囲にほぼ均等に分布していた（4歳以上8歳未満：31.4%，8歳以上12歳未満：35.3%，12歳以上16歳未満：33.3%）ことから、幅広い年齢層を反映した調査結果が得られたと考えられる。また、合併症を有する患者は70.6%であり、国際共同試験¹⁹⁾の報告（57.0%）と比較して高い割合であった。このことから、本調査ではより多様な背景を有する患者での調査結果が得られたと考える。併用抗てんかん発作薬は、本調査ではバルプロ酸ナトリウムが最も多く（52.9%）、次いでレベチラセタム（35.3%）であり、国際共同試験¹⁹⁾での併用割合（それぞれ48.8%，46.3%）と同様の傾向であった。

主要評価項目である心電図PR延長関連事象の副作用は、強直間代発作に対する承認時までの臨床試験¹⁹⁾²⁰⁾²⁸⁾で第一度房室ブロックおよび右脚ブロックが各0.4%（1/255例）に認められたことなどの理由から、本調査で特に着目して情報収集を行ったが、その発現は認められなかった。また、副次評価

項目である中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、薬剤性過敏症症候群および無顆粒球症の副作用は、承認時までの臨床試験で報告されていないものの、海外の市販後で関連性が否定できない症例が報告されている^{22)~24)}こと、および事象の重篤性を勘案し、本調査で着目して情報収集を行った。しかし、これら事象についても本調査では、関連した副作用は報告されなかった。

本調査における副作用発現割合は11.8%（6/51例）であり、承認時までの臨床試験¹⁹⁾²⁰⁾²⁸⁾における副作用発現割合47.0%（124/264例）を上回ることにはなかった。本調査で報告された副作用は、浮動性めまい、てんかん、傾眠、倦怠感、トランスアミナーゼ上昇、寝たきりが各1例（2.0%）であった。これらの副作用のほとんどは、承認時までの臨床試験¹⁹⁾²⁰⁾²⁸⁾でも報告されており（浮動性めまい18.2%，ミオクロヌス性てんかん1.1%，小発作てんかん0.8%，てんかん重積状態0.8%，傾眠12.1%，倦怠感0.4%，トランスアミナーゼ上昇0.4%），LCMの既知の安全性プロファイルと一致していると考えられた。また、副作用の発現時期に対する検討では、投与開始2週間未満の早期での副作用発現割合が高い傾向であったものの、発現した事象は本剤の副作用として報告数の多いてんかん、傾眠、倦怠感であり、特に問題となる事項ではないと考える。安全性に影響を及ぼす要因の検討では、2 mg/kg未満の低用量グループで副作用発現割合が高く統計学的な有意差は認められたものの、用量依存性の傾向は認められておらず、問題となる要因ではないと考える。

本調査における有効性評価では、全般改善度に基づく有効率は68.2%，発作消失率は27.3%，4週間あたりの発作回数減少率の平均は41.9%，中央値は100.0%であり、強直間代発作を有する小児てんかん患者におけるLCMの一定の有効性が示されたと考える。また、有効性に影響を及ぼす要因の検討では、年齢や合併症など統計学的な有意差が認められた項目はなく、幅広い患者層においてLCMの有効性が期待できると考える。

本調査の全般改善度の評価において、悪化が1例に認められた。国際共同試験¹⁹⁾では、LCM投与群でミオクロニー発作の発現日数が50%以上悪化した患者は4例（8.5%）であったが、新たにミオク

ロニー発作が発現した患者は1例(2.1%)と低かった。

本調査は日常診療下の観察研究であるため、いくつかの限界が存在する。厳密な患者選択基準が設定されていないため、交絡が十分調整されていない。また、比較対照群を設定していないため、得られる考察には一定の制約がある。そのため、得られた結果を解釈する際には、上記の限界がある中で収集されたデータであることを考慮する必要がある。しかし、本調査は使用実態下での観察研究であり、様々な背景を有する患者集団に対して広くLCMが使用された際の本剤の安全性、有効性に関するデータを示すものであることから、一般化の可能性はありと考える。

結論として、本調査の結果、てんかんの強直間代発作を有する小児に対するLCMの併用療法において新たな安全性上の懸念は認められず、有効性についても良好であることが確認された。これらの知見は、実臨床における治療判断においてLCMが有用な選択肢となることを裏付けるものであり、強直間代発作を有する小児患者に対する治療の質向上に寄与することが期待される。今後、LCMの臨床的有用性をより明確にするためには、多様な患者背景を有する集団を対象とした実臨床下での調査と使用実績の蓄積が求められる。

利益相反

森田真希子、大島行哉、八代くみこ、相川知徳はユーシービージャパン株式会社の社員である。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。ユーシービージャパン株式会社は本論文の執筆、レビュー、および本論文の内容の承認に関与した。本論文作成および投稿に関する費用はユーシービージャパン株式会社が負担した。

謝 辞

本試験にご協力いただいた医療機関ならびに担当医師、第一三共株式会社に厚く御礼申し上げます。また論文作成作業にご協力いただいた株式会社アスカコーポレーションならびに齊藤由佳氏に感謝申し上げます。

文 献

- 1) Hirsch E, French J, Scheffer IE, et al. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022; **63**: 1475-1499.
- 2) Hirsch E, French J, Scheffer IE, et al. ILAEによる特発性全般てんかん症候群の定義: ILAE 疾病分類・定義作業部会の公式声明. てんかん研究 2024; **41**: 703-731.
- 3) Gupta S, Kwan P, Faught E, et al. Understanding the burden of idiopathic generalized epilepsy in the United States, Europe, and Brazil: An analysis from the National Health and Wellness Survey. *Epilepsy Behav* 2016; **55**: 146-156.
- 4) Pavone P, Polizzi A, Marino SD, et al. West syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci* 2020; **41**: 3547-3562.
- 5) Cross JH, Benítez A, Roth J, et al. A comprehensive systematic literature review of the burden of illness of Lennox-Gastaut syndrome on patients, caregivers, and society. *Epilepsia* 2024; **65**: 1224-1239.
- 6) Asadi-Pooya AA, Nikseresht A, Yaghoubi E, et al. Physical injuries in patients with epilepsy and their associated risk factors. *Seizure* 2012; **21**: 165-168.
- 7) Power KN, Gramstad A, Gilhus NE, et al. Cognitive function after status epilepticus versus after multiple generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsy Res* 2018; **140**: 39-45.
- 8) Camfield P, Camfield C. Idiopathic generalized epilepsy with generalized tonic-clonic seizures (IGE-GTC): a population-based cohort with >20 year follow up for medical and social outcome. *Epilepsy Behav* 2010; **18**: 61-63.
- 9) de la Loge C, Dimova S, Mueller K, et al. PatientsLikeMe® Online Epilepsy Community: Patient characteristics and predictors of poor health-related quality of life. *Epilepsy Behav* 2016; **63**: 20-28.
- 10) DeGiorgio CM, Markovic D, Mazumder R, et al. Ranking the Leading Risk Factors for Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Front Neurol* 2017; **8**: 473.
- 11) Sveinsson O, Andersson T, Mattsson P, et al. Clinical risk factors in SUDEP: A nationwide population-based case-control study. *Neurology* 2020; **94**: e419-e429.
- 12) Harden C, Tomson T, Gloss D, et al. Practice Guideline Summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2017; **88**: 1674-1680.
- 13) Tomson T, Andersson T, Carlsson S, et al. Influence of Risk Factor Combinations on Incidence Rates of SUDEP: A Population-Based Study. *Neurology* 2025; **104**: e213372.
- 14) Huang W, Lu G, Zhang Z, et al. Gray-matter volume reduction in the thalamus and frontal lobe in epileptic

- patients with generalized tonic-clonic seizures. *J Neuroradiol* 2011; **38**: 298-303.
- 15) Perucca E, Gram L, Avanzini G, et al. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998; **39**: 5-17.
- 16) Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2006; **129**: 1281-1292.
- 17) Somerville ER. Some treatments cause seizure aggravation in idiopathic epilepsies (especially absence epilepsy). *Epilepsia* 2009; **50** Suppl 8: 31-36.
- 18) Errington AC, Stöhr T, Heers C, et al. The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. *Mol Pharmacol* 2008; **73**: 157-169.
- 19) Vossler DG, Knake S, O'Brien TJ, et al. Efficacy and safety of adjunctive lacosamide in the treatment of primary generalised tonic-clonic seizures: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; **91**: 1067-1075.
- 20) Vossler DG, Farkas MK, Poverenova I, et al. Long-term safety and efficacy of adjunctive lacosamide in the treatment of generalized onset tonic-clonic seizures: An open-label extension trial. *Epilepsia* 2024; **65**: 3488-3500.
- 21) Nei M, Ho J, Ho RT. Cardiovascular Effects of Antiseizure Medications for Epilepsy. *CNS Drugs* 2025; **39**: 383-401.
- 22) Liu P, He M, Xu X, et al. Real-world safety of Lacosamide: A pharmacovigilance study based on spontaneous reports in the FDA adverse event reporting system. *Seizure* 2023; **110**: 203-211.
- 23) Fong MK, Sheng B. DRESS syndrome: A case of cross-reactivity with lacosamide? *Epilepsia Open* 2017; **2**: 273-275.
- 24) Shibata M, Hoshino R, Shimizu C, et al. Lacosamide-induced sinus node dysfunction followed by severe agranulocytosis. *BMC Neurol* 2021; **21**: 217.
- 25) 日本てんかん学会：てんかん学用語集 第6版. https://jes-jp.org/pdf/eplilepsy_word20220105.pdf (accessed 2025-9-25).
- 26) Beniczky S, Trinka E, Wirrell E, et al. Updated classification of epileptic seizures: Position paper of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2025; **66**: 1804-1823.
- 27) Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981; **22**: 489-501.
- 28) 医薬品インタビューフォーム：ビムパット[®]錠 50 mg / ビムパット[®]錠 100 mg 2022年11月改定 (第17版). https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/820110_1139015F1027_1_016_1F.pdf (accessed 2025-9-25).

Safety and Effectiveness of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Children and Adolescents with Generalized Tonic-Clonic Seizures: Results from a Post-Marketing Surveillance Study in Japan

Makiko MORITA¹⁾ / Yukiya OSHIMA¹⁾ / Kumiko YASHIRO²⁾ / Tomonori AIKAWA²⁾

1) International Pharmacovigilance, UCB Japan Co., Ltd.

2) Medical Affairs Epilepsy Department, Medical Affairs, UCB Japan Co., Ltd.

Contact information: Tomonori Aikawa, Medical Affairs Epilepsy Department
Shinjuku Grand Tower, 8-17-1 Nishi-Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan
E-mail: Tomonori.Aikawa@ucb.com

Abstract

Objective: To evaluate the safety and effectiveness of adjunctive therapy with lacosamide (LCM) in children and adolescents with tonic-clonic seizures, based on the results of a post-marketing surveillance study (EP0167) conducted in a real-world clinical setting.

Methods: This study included patients aged 4 to under 16 years who had tonic-clonic seizures and were newly treated with LCM tablets or dry syrup. LCM dosing and administration followed the prescribing information, and the observation period lasted 24 weeks. The primary endpoint was the incidence of adverse drug reactions (ADRs) associated with electrocardiogram PR interval prolongation (e.g., atrioventricular block, bradycardia, syncope). Secondary endpoints included incidence rates of ADRs such as toxic epidermal necrolysis (TEN), Stevens-Johnson syndrome (SJS), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), and agranulocytosis. Additionally, the overall incidence of all adverse drug reactions and the effectiveness rate based on global improvement (the proportion of cases rated as “improved” among those included in the efficacy analysis set) were assessed.

Results: The study was conducted from April 1, 2021, to April 30, 2024. The safety analysis included 51 patients, and the efficacy analysis included 44 patients. The mean age of the safety analysis set was 9.7 years. Among epilepsy syndromes, idiopathic generalized epilepsy was the most common (45.1%), and sodium valproate was the most frequently co-administered antiseizure medication (52.9%). No cases of ADRs associated with PR interval prolongation, TEN, SJS, DRESS, or agranulocytosis were reported. ADRs were observed in six patients (11.8%) in the safety analysis set, each accounting for one case (2.0%): dizziness, seizure, somnolence, fatigue, transaminases increased, and bedridden. The serious ADR was epilepsy in one case (2.0%). The effectiveness rate based on global improvement was 68.2%.

Conclusion: The results suggest that adjunctive therapy with LCM for children and adolescents with generalized tonic-clonic seizures raises no new safety concerns and shows good effectiveness. In clinical practice, LCM may represent a valuable therapeutic option for this population.

Key words: adjunctive therapy, antiseizure medication, generalized tonic-clonic seizures, lacosamide, post-marketing surveillance