

Table 2
Summary of adverse event (AE) incidence in each treatment group

Item	Tabulation		
	Group A	Group B	Group C
Treatment group			
Number of patients	<i>n</i> = 30	<i>n</i> = 1,284	<i>n</i> = 349
Number of patients with AEs	8	385	75
Number of AEs	19	557	98
Incidence of AEs	26.7%	30.0%	21.5%
System organ class			
Type of AE	Number of AEs (incidence [%] of AEs), by type		
Infections and infestations	6* (20.0)	182* (14.2)	45* (12.9)
Eyelid abscess			1 (0.3)
Acute tonsillitis		2 (0.2)	
Bronchiolitis		3 (0.2)	1 (0.3)
Bronchitis	1 (3.3)	16 (1.2)	1 (0.3)
Acute bronchitis		12 (0.9)	5 (1.4)
Infectious croup		1 (0.1)	
Cystitis			1 (0.3)
Exanthema subitum	1 (3.3)	27 (2.1)	7 (2.0)
Folliculitis		1 (0.1)	
Gastroenteritis		13 (1.0)	4 (1.1)
Rotavirus gastroenteritis		14 (1.1)	6 (1.7)
Gastroenteritis viral	1 (3.3)	3 (0.2)	
Impetigo		1 (0.1)	1 (0.3)
Influenza†	2 (6.7)	25 (2.0)	5 (1.4)
Laryngitis			1 (0.3)
Laryngotracheo bronchitis		1 (0.1)	
Meningitis hemophilus		1 (0.1)	
Molluscum contagiosum		1 (0.1)	
Nasopharyngitis		21 (1.6)	2 (0.6)
Otitis externa		1 (0.1)	
Otitis media	2 (6.7)	20 (1.6)	2 (0.6)
Acute otitis media		11 (0.9)	5 (1.4)
Pharyngitis	1 (3.3)	16 (1.2)	3 (0.9)
Pneumonia		4 (0.3)	
Mycoplasmal pneumonia		1 (0.1)	
Rhinitis		1 (0.1)	1 (0.3)
Sinusitis		1 (0.1)	
Skin infection		1 (0.1)	
Tonsillitis		4 (0.3)	
Upper respiratory tract infection		1 (0.1)	
Urinary tract infection		1 (0.1)	
Varicella		6 (0.5)	2 (0.6)
Viral rash		1 (0.1)	
Viral upper respiratory tract infection	1 (3.3)		
Pseudocroup		1 (0.1)	2 (0.6)
Staphylococcal infection		1 (0.1)	
Adenovirus infection		2 (0.2)	
Bacterial gastroenteritis		1 (0.1)	
Streptococcal infection		1 (0.1)	
Viral enterocolitis	1 (3.3)	1 (0.1)	
Blood and lymphatic system disorders		1* (0.1)	
Iron deficiency anaemia		1 (0.1)	
Immune system disorders	1* (3.3)		
Milk allergy	1 (3.3)		

Table 2, continued

Item	Tabulation		
	Group A	Group B	Group C
Treatment group			
Metabolism and nutrition disorders		4* (0.3)	1* (0.3)
Anorexia		1 (0.1)	
Dehydration		2 (0.2)	
Hypoproteinaemia		1 (0.1)	
Trace element deficiency		1 (0.1)	
Decreased appetite			1 (0.3)
Psychiatric disorders		1* (0.1)	
Excitability		1 (0.1)	
Nervous system disorders		11* (0.9)	4* (1.1)
Convulsion		3 (0.2)	
Encephalitis			1 (0.3)
Febrile convulsion		5 (0.4)	3 (0.9)
Lethargy		1 (0.1)	
Tremor		1 (0.1)	
Subdural hygroma		1 (0.1)	
Eye disorders		15* (1.2)	
Blepharitis		1 (0.1)	
Conjunctivitis		11 (0.9)	
Eye discharge		2 (0.2)	
Conjunctival hyperaemia		1 (0.1)	
Eyelid pruritus		1 (0.1)	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1* (3.3)	84* (6.5)	23* (6.6)
Asthma		12 (0.9)	6 (1.7)
Cough	1 (3.3)	11 (0.9)	1 (0.3)
Epistaxis		5 (0.4)	
Nasal congestion		2 (0.2)	2 (0.6)
Allergic rhinitis		1 (0.1)	
Rhinorrhoea	1 (3.3)	11 (0.9)	7 (2.0)
Sneezing			1 (0.3)
Wheezing		2 (0.2)	
Wheezing sound		1 (0.1)	
Upper respiratory tract inflammation		47 (3.7)	10 (2.9)
Gastrointestinal disorders	2* (6.7)	86* (6.7)	3* (0.9)
Cheilitis	1 (3.3)		
Colitis		2 (0.2)	
Constipation		1 (0.1)	
Diarrhoea	1 (3.3)	55 (4.3)	2 (0.6)
Dyspepsia		2 (0.2)	
Enterocolitis		1 (0.1)	
Pale faeces		2 (0.2)	
Vomiting	1 (3.3)	40 (3.1)	2 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1* (3.3)	58* (4.5)	3* (0.9)
Dermatitis		2 (0.2)	
Diaper dermatitis		2 (0.2)	
Dry skin		1 (0.1)	
Eczema		11 (0.9)	
Erythema		4 (0.31)	
Erythema multiforme		1 (0.1)	
Heat rash		1 (0.1)	
Rash	1 (3.3)	32 (2.5)	3 (0.9)
Papular rash		1 (0.1)	
Urticaria		6 (0.5)	

Table 2, continued

Item	Tabulation		
	Group A	Group B	Group C
Treatment group			
Reproductive system and breast disorders		1* (0.1)	
Balanitis		1 (0.1)	
Congenital, familial and genetic disorders		1* (0.1)	
Congenital dacryostenosis		1 (0.1)	
General disorders and administration site conditions	2* (6.7)	44* (3.4)	9* (2.6)
Hypothermia	1 (3.3)	29 (2.3)	3 (0.9)
Pyrexia	1 (3.3)	14 (1.1)	6 (1.7)
Injection site swelling		1 (0.1)	
Investigations		1* (0.1)	
Palpable subcostal liver		1 (0.1)	
Injury, poisoning and procedural complications		1* (0.1)	
Arthropod sting		1 (0.1)	
Chillblains		1 (0.1)	

Group A: Patients treated with no therapeutic drugs. Group B: Patients treated with oseltamivir (Tamiflu®). Group C: Patients treated with drugs other than anti-influenza drugs.

* System organ class (SOC) counts show the number of patients with events. If multiple events in the same SOC occurred in the same patient, they are counted as one patient. † Reinfection.

Difference in incidence of AEs among Groups A, B, and C (chi-square [2×3]) was $P = 0.0074$, and, with a 2×2 contingency Steel-Dwass test, $P = 0.8850$ for Groups A and B, $P = 0.7232$ for Groups A and C, and $P = 0.0037$ for Groups B and C. Difference in incidence of nervous system disorders among Groups A, B, and C (chi-square [2×3]) was $P = 0.7653$, and, with a 2×2 contingency Steel-Dwass test, $P = 0.8180$ for Groups A and B, $P = 0.7678$ for Groups A and C, and $P = 0.8820$ for Groups B and C.

3.3. Psychiatric and central nervous system disorders

There has been a series of reports in Japan of neuropsychiatric disorders occurring in patients who had taken oseltamivir, and particular attention was therefore given to neuropsychiatric AEs in this study. The incidence of AEs classified as “psychiatric disorders” or “nervous system disorders” in this study was 0.96% (16 of 1,663 patients). AEs classified as “psychiatric disorders” or “nervous system disorders” comprised febrile convulsion (eight occurrences); convulsion (three occurrences); and excitability, lethargy, tremor, subdural hygroma, and encephalitis (one occurrence each).

By treatment group, the incidence of such AEs was 0.93% (12 of 1,284 patients) in patients treated with oseltamivir (Group B), 1.15% (4 of 349 patients) in patients treated with drugs other than anti-influenza drugs (Group C), and 0% (0 of 30 patients) in patients treated with no therapeutic drugs (Group A). There were no significant differences among the groups.

4. Discussion

In this study, prospective surveillance of all infants less than 1 year old diagnosed with influenza at par-

ticipating institutions enabled a more objective evaluation of the oseltamivir safety profile.

The Japanese mass media has spread the message that patients should be examined by a physician within 48 hours of contracting influenza. In this study, the time from symptom onset to examination by a physician in patients overall was ≤ 2 days for 89.8% (1,494 of 1,663 patients) and ≤ 3 days for 97.2% (1,617 of 1,663 patients), under which circumstances anti-influenza therapy could be fully expected to be effective. By group, time from symptom onset to examination by a physician was ≤ 2 days for 80.0% of Group A (24 of 30 patients), 91.4% of Group B (1,173 of 1,284 patients), and 85.1% of Group C (297 of 349 patients), and was ≤ 3 days for 96.7% of Group A (29 of 30 patients), 98.1% of Group B (1,259 of 1,284 patients), and 94.3% of Group C (329 of 349 patients). Comparatively, oseltamivir tended to be administered in patients examined by a physician within two days of symptom onset.

The results clearly show that the treatment of choice among pediatricians was oseltamivir for 76.7% of the infants.

Patients treated with oseltamivir (Group B) had the highest incidence of ADRs. All infants recovered from symptoms that were clearly oseltamivir-induced with continuation of treatment or temporary discon-

Table 3
Summary of adverse drug reaction (ADR) incidence in each treatment group

Item	Tabulation	
	Group B	Group C
Treatment Group		
Number of patients	<i>n</i> = 1,284	<i>n</i> = 349
Number of patients with ADRs	86	3
Number of ADRs	105	3
Incidence of ADRs	6.7%	0.9%
System organ class (SOC)		
Type of ADR	Number of ADRs (Incidence [%] of ADRs), by type	
Infections and infestations	3* (0.2)	1* (0.3)
Gastroenteritis		1 (0.3)
Meningitis haemophilus	1 (0.1)	
Otitis media	2 (0.2)	
Psychiatric disorders	1* (0.1)	
Excitability	1 (0.1)	
Nervous system disorders	3* (0.2)	1* (0.3)
Febrile convulsion		1 (0.3)
Lethargy	1 (0.1)	
Tremor	1 (0.1)	
Subdural hygroma	1 (0.1)	
Eye disorders	1* (0.1)	
Blepharitis	1 (0.1)	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4* (0.3)	
Epistaxis	4 (0.3)	
Gastrointestinal disorders	46* (3.6)	
Colitis	2 (0.2)	
Diarrhoea	31 (2.4)	
Pale faeces	2 (0.2)	
Vomiting	17 (1.3)	
Skin and subcutaneous tissue disorders	18* (1.4)	
Eczema	2 (0.2)	
Erythema	2 (0.2)	
Rash	14 (1.1)	
Papular rash	1 (0.1)	
General disorders and administration site conditions	21* (1.6)	1* (0.3)
Hypothermia	20 (1.6)	1 (0.3)
Pyrexia	1 (0.1)	
Investigations	1* (0.1)	
Palpable subcostal liver	1 (0.1)	

Group B: Patients treated with oseltamivir (Tamiflu®). Group C: Patients treated with drugs other than anti-influenza drugs.

* System organ class (SOC) counts show the number of patients with events. If multiple events in the same SOC occurred in the same patient, they are counted as one patient.

A significant difference was observed in the incidence of ADRs between Groups B and C ($P < 0.0001$).

tinuation. On the basis of earlier research and the current findings, oseltamivir is thought to be well-tolerated in infants less than 1 year of age.

The incidence of AEs (30.0% [385 of 1,284 patients]) and ADRs (6.7% [86 of 1,284 patients]) in this study was clearly greater than the incidence of AEs (5.3% [41 of 771 patients]) and ADRs (3.2% [25 of 771 patients]) in the retrospective study [1]. The higher incidence of AEs in this study can be attributed to the fact that guardians or family members kept a record of their observations, recording conditions at home that cannot be ascertained in the outpatient setting and enabling objective assessment. The higher incidence of ADRs can be attributed to the fact that in Japan, the Pharmaceutical Affairs Law dictates that events for which a causal relationship cannot be completely ruled out should be handled as ADRs. Most of the events that occurred were symptoms that can be seen in the course of influenza treatment and require no special measures. However, because suspected hypersensitivity reactions such as rash occurred in some patients, vigilance for hypersensitivity reactions is necessary.

It should be noted, however, that the small number of patients aged less than 3 months in the safety analysis set (39 patients, of which only 14 were treated with oseltamivir) indicates the need to further assess the safety of treating neonates and infants aged less than 3 months.

The most important objectives in treating infants with influenza are short time to stabilization and the prevention of serious complications. In Japan, there have been many reports of influenza-associated encephalopathy and encephalitis, and in about 50% of these cases, the event developed into a serious condition [2–9].

In the present study, 70.8% of patients with a temperature exceeding 38°C were treated with oseltamivir, and in the previous retrospective study [1], 86% of patients had a temperature exceeding 38°C. In infants less than 1 year of age, persistent high fever over a prolonged term must be avoided to prevent numerous complications. It has recently been reported that the mechanism of diseases such as influenza-associated encephalopathy or myocarditis leading to sudden death may be mediated by the release of cytokines as a result of high fever, causing damage to the vascular endothelium of the central nervous system [4–7,10]. Moreover, it was confirmed using an animal model that influenza viral infection and fever

have an effect on the hippocampus, and the mechanism of neuropsychiatric disorders such as delirium is being further elucidated [4,6,7]. It is also becoming evident that most of the symptoms suspected to have been triggered by oseltamivir administration were caused by the influenza virus infection itself. Our findings also support this, since the incidence and severity of neuropsychiatric AEs were within the ranges normally seen by pediatricians in children with influenza, and there were no differences among the treatment groups in this study. That is, we did not obtain any data suggesting that AEs overall, serious psychiatric disorders, or central nervous system AEs were more common in patients treated with oseltamivir.

Data gathered in Japan from the date the A(H1N1)pdm2009 influenza virus was confirmed until the end of March 2010 indicate that 808 infants less than 1 year of age were hospitalized because of novel influenza, accounting for 4.6% (808 of 17,646 patients) of similar hospitalizations among all age groups [11]. Deaths due to A(H1N1)pdm2009 influenza in infants less than 1 year of age also accounted for 1.5% (3 of 198 patients) of similar deaths in patients infected with A(H1N1)pdm2009 influenza in Japan from April 2009 to March 2010 [12]. Infants less than 1 year of age were therefore considered to have a high rate of disease severity. With the concern over epidemics due to other novel influenza strains such as the H5N1 (avian) virus and swine influenza, antiviral agents that can be used safely and administered orally in infants less than 1 year of age will be indispensable.

In our study, it was difficult to evaluate psychiatric disorders because participants were infants less than 1 year of age. However, incidence of observable central nervous system AEs showed no significant differences among the treatment groups.

Although it is difficult to assert the safety of oseltamivir treatment in infants less than 1 year of age because incidence of ADRs was higher than with symptomatic treatments such as antipyretic therapy, the most commonly reported symptoms—diarrhoea, hypothermia, vomiting, and rash—were treatable.

The incidence of ADRs was approximately the same as that observed in surveillance of young children treated with oseltamivir in Japan. This is further underlined by a previous Japanese postmarketing surveillance study of oseltamivir in younger and older children with influenza (mean age, 5.32 ± 3.18 years; age range, 0 to 14 years). The incidence of ADRs was

6.9% (42 of 610 patients). The most common ADRs in the 610 patients enrolled in that study were diarrhoea and vomiting (each in 2.1%); epistaxis and abnormal pain (each in 0.7%); and bronchitis, asthma, nausea, and rash (each in 0.3%) [13].

Kimberlin and colleagues reported that in infants less than 1 year of age, incidence of central nervous system AEs in patients treated with oseltamivir was not higher than in patients treated with adamantanes [14]. Our study showed similar results. These results suggest that the safety profile in infants aged 6 months to < 1 year does not differ greatly from that in young children.

5. Conclusions

We hope that pediatric primary care professionals will benefit from this analysis of the safety and utility of oseltamivir compared to that of other treatment methods including other drugs, because oseltamivir would probably be part of the treatment strategy for infants infected with influenza virus if a pandemic should occur again in the future.

Acknowledgements

We would like to thank the physicians in the Society of Ambulatory and General Pediatrics of Japan and the Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases who cooperated with our study.

References

- [1] Tahara T, Abe T, Sugiura T, Ishikawa Y. Investigation of the safety of oseltamivir in infants less than one year of age infected with influenza, 2003/2004 season in Japan. *J Pediatr Infect Dis* 2011; 6(1): 31-5.
- [2] Kasai T, Togashi T, Morishima T. Encephalopathy associated with influenza epidemics. *Lancet* 2000; 355(9214): 1558-9.
- [3] Morishima T, Togashi T, Yokota S, Okuno Y, Miyazaki C, Tashiro M et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 2002; 35(5): 512-7.
- [4] Cissé Y, Wang S, Inoue I, Kido H. Rat model of influenza-associated encephalopathy (IAE): studies of electroencephalogram (EEG) in vivo. *Neuroscience* 2010; 165(4): 1127-37.
- [5] Aiba H, Mochizuki M, Kimura M, Hojo H. Predictive value of serum interleukin-6 level in influenza virus associated encephalopathy. *Neurology* 2001; 57(2): 295-9.
- [6] Arnolds DE, Lopes da Silva FH, Aitink JW, Kamp A, Boeijinga P. The spectral properties of hippocampal EEG related to behaviour in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980; 50(3-4): 324-8.
- [7] Buzsáki G. Theta oscillation in the hippocampus. *Neuron* 2002; 33(3): 325-40.
- [8] Fukumoto Y, Okumura A, Hayakawa F, Suzuki M, Kato T, Watanabe K, Morishima T et al. Serum levels of cytokines and EEG finding in children with influenza associated with mild neurological complications. *Brain Dev* 2007; 29(7): 425-30.
- [9] Fujimoto S, Kobayashi M, Uemura O, Iwasa M, Ando T, Katoh T et al. PCR on cerebrospinal fluid to show influenza-associated acute encephalopathy or encephalitis. *Lancet* 1998; 352(9131): 873-5.
- [10] Wang S, Le TQ, Kurihara N, Chida J, Cisse Y, Yano M et al. Influenza virus-cytokine-protease cycle in the pathogenesis of vascular hyperpermeability in severe influenza. *J Infect Dis* 2010; 202(7): 991-1001.
- [11] Summary of number of inpatients in Japan due to A/H1N1 pdm2009 influenza. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/rireki/100331-02.html> [in Japanese]
- [12] Summary of fatal cases of A/H1N1pdm2009 influenza in Japan. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/rireki/100331-03.html> [in Japanese]
- [13] Special drug use surveillance report: oseltamivir dry syrup 3% in children in Japan. Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (<http://chugai-pharm.jp/hc/ss/pr/infect/tam/index.html>)
- [14] Kimberlin DW, Shalabi M, Abzug MJ, Lang D, Jacobs RF, Storch G et al. Safety of oseltamivir compared with the adamantanes in children less than 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(3): 195-8.

© IOS Press NL Ltd.

Although great care has been taken in compiling the content of this publication, IOS, its Licensors and its servants are not responsible or in any way liable for the currency of the information, for any errors, omissions, inaccuracies in original or following translation, or for any consequences arising therefrom. Approved product information should be reviewed before prescribing



Content Ed Net

Reprinted with permission by Content'Ed Net Inc.

1-14-24-401, Kyomachibori, Nishi-ku, Osaka, JAPAN

Tel: (06)-6445-1301 Fax: (06)-6445-1334 E-mail: info@contentednet.co.jp

原 著
Original Article

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

中 村 秀 文¹⁾ 大 澤 真木子²⁾ 横 山 輝 路³⁾ 吉 田 克 己³⁾
 鈴 木 淳³⁾

Efficacy and Safety of Levetiracetam as Adjunctive Therapy
 in Japanese Children with Uncontrolled Partial-onset Seizures:
 Multicenter and Open-label Study (N01223), Short Term Evaluation

Hidefumi Nakamura¹⁾, Makiko Osawa²⁾, Terumichi Yokoyama³⁾, Katsumi Yoshida³⁾, Atsushi Suzuki³⁾

Abstract

A multicenter, open-label, single-armed study (N01223) was conducted to evaluate efficacy and safety of levetiracetam (LEV) as an add-on therapy in Japanese pediatric patients with uncontrolled partial-onset seizures (POS). A total of 73 children aged 4-15 years (mean±SD=10.1±3.4 years) were enrolled in the study, which consisted of an 8-week baseline period and a 14-week treatment period, including a 4-week titration period. A historical placebo control from a pivotal overseas pediatric study in POS add-on therapy was used. A 16.3% median percent reduction from the baseline in POS was observed in this placebo control. Therefore, in the present study, this value (16.3%) was chosen as the predefined threshold for the lower limit of the 95% confident interval (95% CI) of the median percent reduction from the baseline for LEV. In the present study, the percentage reduction (95% CI) in POS during the treatment period was 43.21% (26.19-52.14%), indicating a beneficial impact of LEV. The incidences of treatment-emergent adverse events (TEAEs) and adverse drug reactions (ADRs) were 82.2% (60/73 cases) and 56.2% (41/73 cases), respectively. The most common TEAEs were somnolence, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, and pyrexia. Frequent ADRs (more than 3%) were somnolence and feeling jittery. No serious TEAE or death was reported during the study. Our results suggested that adjunctive therapy with LEV is clinically efficacious and well tolerated in Japanese children with uncontrolled POS.

(Received: March 4, 2013, Accepted: April 30, 2013)

Key words : levetiracetam, antiepileptic drug, partial-onset seizure, adjunctive therapy, pediatric epilepsy

はじめに

てんかんの年齢別発症率は二峰性を呈し¹⁾, 小児期と

高齢期に発症率が高くなる。小児期はてんかんの好発時期であり、岡山県で行われた疫学研究によると、日本の13歳以下の小児てんかん有病率 (/1,000) は5.3²⁾と推定される。小児においててんかん発作が十分にコント

1) 独立行政法人国立成育医療研究センター臨床研究センター治験推進室〔〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1〕Division for Clinical Trials, Clinical Research Center, National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan

2) 東京女子医科大学小児科学 Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

3) ユーシービー・ジャパン株式会社開発本部 Development, UCB Japan Co., Ltd

ロールされない状態は、発作による脳神経細胞への影響とともに心理的・精神的不安による日常生活や学業への支障をきたす。また、重積発作、危険な場所での意識消失発作、転倒発作などは時に生命に危険を及ぼすこともあり、小児期から適切な治療を開始することは重要である。

「小児てんかんの包括的治療ガイドライン」(日本てんかん学会)³⁾では、小児も成人と同様に抗てんかん薬による薬物治療が中心とされ、発作型に基づき適切な薬剤を選択するべきとしている。しかしながら、小児では小児特有の成長・発達、行動面や学業面への影響を配慮することが重要であり、行動や認知への好ましくない作用を持つ薬剤の使用は躊躇される。現状わが国で小児てんかん患者に使用可能な抗てんかん薬は限られており、小児てんかん治療の選択肢を増やすことは急務である。

レベチラセタム (LEV) は日本を含む 90 以上の国と地域で承認・発売されている、幅広い発作型に有効な抗てんかん薬である⁴⁾。LEV は前シナプス終末に存在する神経伝達物質の放出に関連した膜構成蛋白質の synaptic vesicle protein 2A (SV2A) に親和性を示し、既存の抗てんかん薬には認められない SV2A との結合による神経伝達物質放出の調整を主たる作用機序とすると考えられている⁴⁾。LEV は欧米において、成人部分てんかんに対する単剤および併用療法に加え、特発性全般てんかんの強直間代発作およびミオクローニー発作に対する併用療法、さらに小児部分発作に対する併用療法の承認も取得しており、英国のてんかんの薬物治療ガイドライン (2012 年改訂) では、小児においても併用療法で最初に試みる抗てんかん薬として位置づけられている⁵⁾。このような海外での状況に鑑み、新規抗てんかん薬を用いた薬物治療ガイドライン (日本てんかん学会)⁶⁾において、LEV は初発の成人/小児部分てんかん/混合てんかんに対する単剤療法、成人/小児難治部分てんかんに対する併用療法、強直間代発作ならびに若年ミオクローニーてんかんに対する併用療法で有効と評価されている。

N01223 試験は、日本人小児部分てんかん患者を対象とした LEV 併用療法の有効性、安全性および薬物動態⁷⁾を検討した臨床試験であり、有効性を検証する第 1 期ならびに長期投与時の安全性を検討する第 2 期で構成された。本試験では、新たに開発された LEV のドライシロップ剤も合わせて使用された。本稿では本試験の第 1 期の結果から LEV の有効性および安全性について報告する。さらに、健康成人で実施された LEV のドライシロップ剤と錠剤の生物学的同等性試験の結果について

も追補として合わせて報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

N01223 試験 (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01063764) は 2010 年 1 月から全国 30 施設 (Table 1) で実施された。対象は部分てんかんを有する小児てんかん患者とし、主たる選択および除外基準は下記のとおりである。

1) 選択基準

以下の 5 項目を選択基準とした。

①本試験への参加に本人もしくは親または法的保護者に文書同意を得た。

②初回来院時の年齢が 4 歳以上 16 歳未満、かつ体重 11 kg 以上 82 kg 未満 (日本人 4~16 歳の標準体重 \pm 2 標準偏差) である。

③初回来院の 6 カ月以上前に、発作のコントロールが得られていない部分発作を有するてんかん患者と診断され、初回来院前 4 週間に 4 回以上の部分発作を呈し、かつ観察期間の前半および後半の 4 週間にそれぞれ 4 回以上の部分発作がある (二次性全般化発作の有無は不問)。

④「てんかん発作の臨床・脳波分類: ILAE, 1981」⁸⁾に則って分類が可能。

⑤初回来院の 4 週間以上前から抗てんかん薬の種類、用法・用量の変更なく 1 剤または 2 剤の併用抗てんかん薬で治療を継続し、治験期間中 (減量・中止期間を除く) に併用抗てんかん薬の用法・用量の変更の予定がない。

2) 除外基準

以下の 8 項目を除外基準とした。

①治療可能な発作病因がある。

②進行性の脳疾患または進行性の神経変性疾患により二次的にてんかんを有している。

③発作と発作の間隔が明確でなく、正確な発作回数を数えることができない。

④ 2 年以内に脳神経外科手術を受けた。

⑤ 3 カ月以内に、てんかん重積状態の既往がある。

⑥レノックス・ガストー症候群と診断されている。

⑦進行性の中枢神経疾患または重篤な精神疾患を合併する。

⑧ピロリドン誘導体に対するアレルギーの既往または合併、もしくは複数の薬剤アレルギーの既往がある。

Table 1 Investigator lists

医療機関名	診療科名	治験責任医師名
独立行政法人国立病院機構 西新潟中央病院	小児科	遠山 潤
社会福祉法人長岡福祉協会 長岡療育園	小児科	小西 徹
独立行政法人国立精神・神経医療研究センター	小児神経科	中川 栄二
独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター	小児科	大谷 英之*
		久保田英幹**
名古屋大学医学部附属病院	小児科	夏目 淳
医療法人森川クリニック	小児科	森川 建基
地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子保健総合医療センター	小児神経科	鈴木 保宏
安原こどもクリニック	小児科	安原 昭博
しらかかクリニック	小児科・神経内科	白坂 幸義
独立行政法人国立病院機構熊本再春荘病院	小児科	石津 棟暎*
		西里ちづる**
国立大学法人北海道大学病院	小児科	斉藤 伸治*
		白石 秀明**
社会福祉法人函館厚生院函館中央病院	小児科	水上 晋
国立大学法人東北大学東北大学病院	小児科	植松 貢
独立行政法人国立病院機構山形病院	神経内科	宇留野勝久
東京女子医科大学付属八千代医療センター	発達小児科	林 北見
東京女子医科大学病院	小児科	大澤真木子
独立行政法人国立成育医療研究センター	神経内科	久保田雅也
大学法人北里研究所北里大学病院	小児科	石井 正浩
地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター	神経内科	小坂 仁
済生会横浜市東部病院	小児科	安西 有紀
国立大学法人山梨大学医学部附属病院	小児科	相原 正男
社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷浜松病院	てんかんセンター	榎 日出夫
独立行政法人国立病院機構宇多野病院	小児科	白石 一浩
国立大学法人大阪大学医学部附属病院	小児科	沖永 剛志
大阪市立総合医療センター	小児神経内科	川脇 寿
大阪医科大学附属病院	一般小児科	玉井 浩
岡山大学病院	小児神経科	大塚 頌子
広島市立広島市民病院	小児科	伊豫田邦昭
独立行政法人国立病院機構福岡東医療センター	小児科	水野 勇司*
		吉良龍太郎**
学校法人久留米大学医学部附属病院	小児科	山下裕史朗

* : Initial investigators, ** : Last investigators of the first period

2. 遵守規定

ヘルシンキ宣言および「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP)」(平成 20 年 2 月 29 日厚生労働省令第 24 号) の改正通知を遵守して実施した。

3. 試験方法

1) 試験デザインおよび用法・用量

試験デザインを Fig. 1 に示した。本試験の第 1 期では試験薬として LEV ドライシロップ 50% 剤を使用した。なお、LEV ドライシロップ 50% 剤と 500 mg 錠剤間の生物学的同等性は確認されている (追補参照)。本試験では海外臨床試験の用量に基づき LEV ドライシロップ 50% 剤を 1 日 2 回 (朝, 夕) 経口投与することとし、試験開始時の体重が 50 kg 未満では 1 日用量を 20~

60 mg/kg/日、50 kg 以上の場合は成人と同様の 1,000~3,000 mg/日とした。

観察期間 (8 週間) 中は LEV を投与せず、併用抗てんかん薬およびその他の併用薬のみを継続して投与した。増量期間 (4 週間) では、前半の 2 週間は LEV 20 mg/kg/日または 1,000 mg/日を投与し、後半の 2 週間は 40 mg/kg/日または 2,000 mg/日を投与した。増量期間中、忍容性に問題が生じ、40 mg/kg/日または 2,000 mg/日に増量できない場合、もしくは 60 mg/kg/日または 3,000 mg/日に増量して評価期間に移行できない場合は試験を中止することとした。評価期間 (10 週間) は 60 mg/kg/日または 3,000 mg/日を投与した。忍容性に問題があった場合は、医師の判断により 40 mg/kg/日または 2,000 mg/日に減量可能とした。第 2

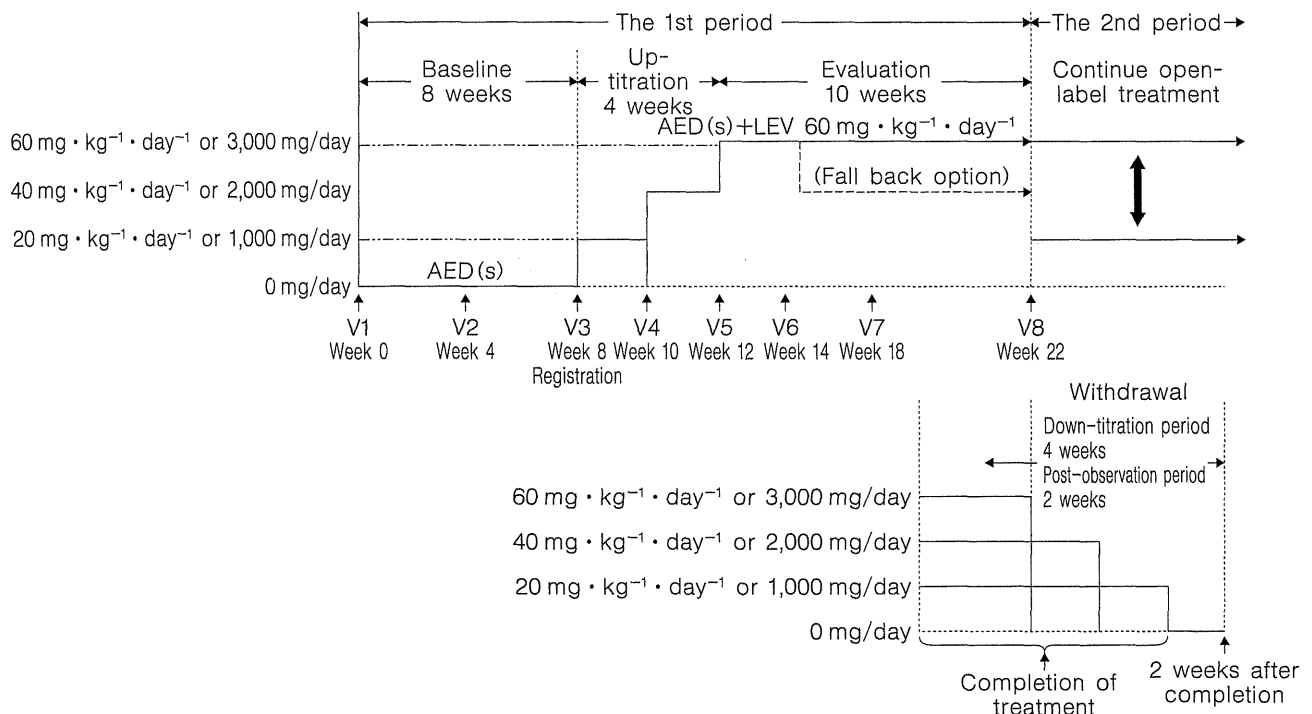


Fig.1 Study design
 [Abbreviations] AED, anti-epileptic drug; LEV, levetiracetam

期へ移行しない被験者は、減量期間で2週間ごとに20 mg/kg/日または1,000 mg/日ずつ減量した。

2) 有効性評価項目

有効性主要評価項目は、治療期間（増量+評価期間）における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率とした。有効性副次評価項目は、評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率、治療・評価期間における週あたりの部分発作回数、治療・評価期間における50%レスポンド率ならびに発作消失被験者の割合とした。

3) 安全性評価項目

有害事象（有害事象名は調査票の記載内容をMed-DRA ver.14.0により器官別大分類および基本語に読み替えて集計）ならびに有害事象とLEVとの因果関係の有無を評価した。有害事象はその重症度評価も合わせて行った。その他、臨床検査値、心電図、バイタルサイン、身長と体重への影響を評価した。

4. 統計解析

1) 症例数の設定

小児部分てんかんにおいてLEVのプラセボに対する優越性が検証された海外N159試験⁹⁾と同様の推定精度を用いて、本試験における必要症例数を算出した。推定

精度の検討は、N159試験のLEV群データを用いたシミュレーションにより行った。N159試験100例の95%信頼区間(95%CI)幅に対し、70例で試験を行った場合、観察期間からの週あたり部分発作回数減少率の中央値95%CI幅は約3.7%しか増加せず、70症例でN159試験における推定精度をほぼ確保できることが確認された。また、N159試験のプラセボ群の治療期間における観察期間からの週あたり部分発作回数減少率の中央値である16.3%を閾値とし、95%CIの下限值がこの閾値を超える確率を検討したところ、その確率は97%以上であり、検出力として十分と考えられたことから70例を本試験の必要例数に設定した。登録後の中止・脱落率を約15%と想定し、登録例数を約82例とした。

2) 解析対象集団

有効性および安全性の評価はLEVを1回以上服用した被験者集団であるFull Analysis Set (FAS)で行った。

3) 有効性評価項目の解析

有効性主要評価項目の治療期間における週あたりの部分発作回数減少率は要約統計量を算出し、治療期間の週あたりの部分発作回数(T)および観察期間の週あたりの部分発作回数(B)を用い以下の式から算出した。

治療期間における観察期間からの部分発作回数減少率

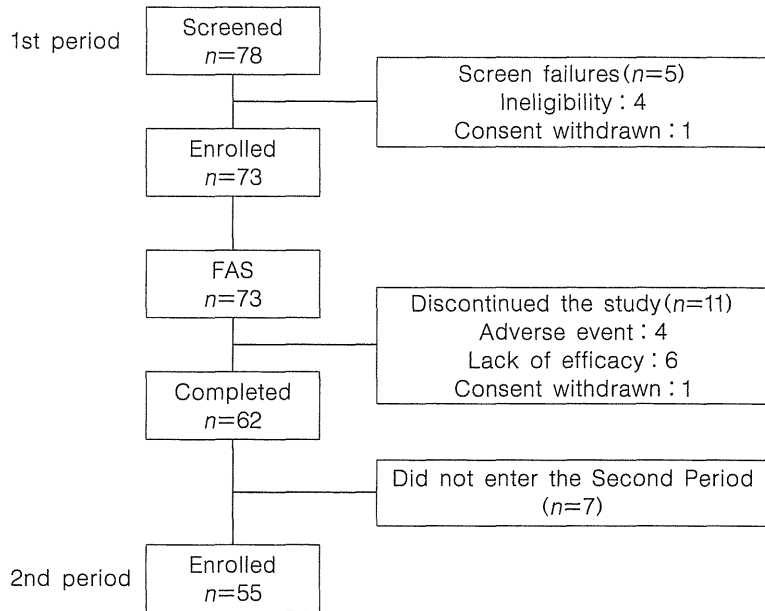


Fig. 2 Disposition of patients

$$(\%) = (B - T) / B \times 100$$

N159 試験ではプラセボ群の治療期間における観察期間からの発作回数減少率の中央値が 16.3%であり⁹⁾, 本試験で得られる LEV の部分発作回数減少率の中央値の両側 95%CI の下限が少なくとも 16.3%を上回った場合, 臨床的に意義があると判断した。

II. 結 果

1. 症例の内訳

第 1 期には 78 例が登録され, 観察期間中に選択・除外基準不適合および同意撤回のため 5 例が中止または脱落した。第 1 期に登録された 78 例のうち, 治験薬を投与された 73 例を第 1 期の FAS とした。第 1 期の 73 例中 62 例が治療期間を完了した。第 1 期中に中止した被験者は 11 例であり, 中止理由は効果不十分の 6 例, 有害事象の 4 例および同意撤回 1 例であった (Fig. 2)。第 1 期を完了した 62 例のうち第 2 期に移行した被験者は 55 例であった。

2. 患者背景

患者の性別は, 男性 41 例 (56.2%) および女性 32 例 (43.8%) であった。年齢 (平均値±SD, 以下同様) は 10.1±3.4 歳, 体重は 32.43±13.20 kg, 身長は 134.55±20.69 cm であり, 男女差は認められなかった。てんかん発症年齢は 4.06±3.37 歳, 罹病期間は 6.46±3.80 年であり, 併用抗てんかん薬は 2 剤併用例が 68 例

(93.2%) で最も多く, 3 剤以上の併用例はなかった (Table 2)。

3. 有効性

1) 主要評価項目

観察期間の週あたりの部分発作回数の中央値 (第 1 四分位点 [Q1]-第 3 四分位点 [Q3]) は 7.67 (2.50-18.71) であった。治療期間における観察期間からの週あたりの部分発作減少率の中央値 [95% CI] は 43.21 [26.19, 52.14]%であり, 95% CI の下限が事前に設定した有効性を示す基準の 16.3%を上回った (Table 3)。

2) 副次評価項目およびその他の有効性評価項目

評価期間における週あたりの部分発作回数の中央値 (Q1-Q3) は 3.9 (0.86-17.26) で, 評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作減少率の中央値 [95% CI] は 39.02 [26.67, 52.07]%であった。評価期間および治療期間における 50%レスポングレートはそれぞれ 38.2%と 38.4%であり, 評価期間および治療期間における部分発作が消失した被験者の割合は 4.4%と 2.7%であった (Fig. 3)。

LEV 投与開始 0~2 週の週あたりの部分発作回数減少率の中央値 (Q1-Q3) は 38.04 (4.64-79.76)%であり, 投与開始後 2 週間の早期から部分発作回数の減少が認められた。

てんかん症候群別に週あたりの部分発作減少率 (治療期間) を検討したところ, その中央値 (Q1-Q3) は,

Table 2 Baseline demographic and epilepsy characteristics

Characteristics		Levetiracetam (<i>n</i> =73)
Age (years)	Mean (SD)	10.1 (3.4)
	Median (Min-Max)	11.0 (4-15)
Age classification <i>n</i> (%)	<4 years	0 (0)
	4-7 years	22 (30.1)
	8-11 years	22 (30.1)
	12-16 years	29 (39.7)
Gender <i>n</i> (%)	Male	41 (56.2)
	Female	32 (43.8)
Weight (kg)	Mean (SD)	32.43 (13.20)
	Median (Min-Max)	30.60 (14.6-68.5)
Height (cm)	Mean (SD)	134.55 (20.69)
	Median (Min-Max)	136.10 (98.0-173.5)
Epilepsy duration (years)	Mean (SD)	6.46 (3.80)
	Median (Min-Max)	6.10 (0.60-15.60)
Age at onset of epilepsy (years)	Mean (SD)	4.06 (3.37)
	Median (Min-Max)	3.50 (0.00-12.40)
Epilepsy syndrome <i>n</i> (%)	Symptomatic	41 (56.2)
	Cryptogenic	38 (52.1)
	Idiopathic	3 (4.1)
	Unknown	1 (1.4)
Etiology of epilepsy <i>n</i> (%)	Unknown	38 (52.1)
	Congenital	18 (24.7)
	Perinatal event	6 (8.2)
	Cranial trauma	2 (2.7)
	Brain surgery	1 (1.4)
	Cerebral infection	6 (8.2)
	Metabolic cause	1 (1.4)
	Other	3 (4.1)
Seizure description <i>n</i> (%)	Partial onset seizures	73 (100.0)
	Simple partial	30 (41.1)
	Complex partial	65 (89.0)
	Secondarily generalized	41 (56.2)
	Generalized seizures	9 (12.3)
	Unclassified epileptic seizures	8 (11.0)
	Cluster seizures	20 (27.4)
Number of AEDs taken per subject <i>n</i> (%)	0	0 (0)
	1	5 (6.8)
	2	68 (93.2)
Concomitant AED <i>n</i> (%)	VPA	37 (50.7)
	CBZ	22 (30.1)
	LTG	19 (26.0)
	CLB	15 (20.5)

[Abbreviations] SD, Standard deviation; AED, anti-epileptic drug; VPA, valproate; CBZ, carbamazepine; LTG, lamotrigine; CLB, clobazam

Table 3 Efficacy primary endpoint

Period	POS frequency (<i>n</i> =73)		Percentage reduction (%)
	Baseline	Treatment	Treatment
Median	7.67	3.92	43.21
[95% CI]	—	—	[26.19-52.14]
Q1-Q3	2.50-18.71	0.93-17.08	2.08-63.26

[Abbreviation] POS, partial-onset seizures

症候性および潜因性でそれぞれ 38.57 (8.93-66.97)% および 39.88 (-12.19-57.67)% であり、全体集団と大きな差は認められなかった。また、体重を四分位で層別し同様の検討を行ったところ、20 kg 未満、20.5~30.5 kg 未満、30.5~42.5 kg 未満、42.5 kg 以上でそれぞれ 45.88 (2.97-88.74)%, 26.66 (-4.68-56.02)%, 37.89 (-9.64-59.32)% および 49.75 (24.57-63.26)% で全体集団と大きな差は認められなかった。20.5~30.5 kg 未満の群で発作減少率が低い傾向が認められたが、本群の 2 例が他と比較して低い発作減少率を示し、その影響によるものと考えられた。

4. 安全性

第 1 期 (増量期間+評価期間+減量期間) の LEV 平均 1 日投与量 (SD) は 45.92 ± 7.87 mg/kg/日であり、平均投与期間は 96.16 ± 21.96 日であった。

有害事象は 73 例中 60 例 (82.2%) に認められ、そのうち因果関係が否定できない有害事象は 41 例 (56.2%) に認められた。なお、死亡もしくは重篤な有害事象はいずれも認められなかった (Table 4)。重症度が高度と判定された有害事象は傾眠の 1 例のみであり、ほとんどの有害事象は軽度であった。第 1 期で発現頻度の高い有害事象は、傾眠 (43.8%)、鼻咽頭炎 (39.7%)、上気道感染 (8.2%)、発熱 (6.8%) であり、その他の発現率 3% 以上の有害事象では、下痢、びくびく感 (神経過敏様の症状)、食欲減退 (いずれも 4.1%) が認められた (Table 4)。

因果関係が否定できない発現率 3% 以上の有害事象は、傾眠 (41.1%) とびくびく感 (4.1%) であった。傾眠を発症した 30 例 (35 件) 中 24 例 (25 件) は増量期間に傾眠を発症し、その転帰は、ほとんどの症例で無処置もしくは一部の症例では LEV を減量することにより回復に至った。びくびく感を発症した 3 例は、1 歳未満のてんかん発症 (0.2~0.6 歳)、長いてんかん罹病期間 (7.7~14 年)、発達遅滞の共通した患者背景が認められた。

投与中止に至った有害事象は 4 例 (5.5%) 5 件に認められ、その内訳はびくびく感 2 例 (2 例ともに自閉症を併存)、傾眠および攻撃性 1 例、痙攣 1 例であり、いずれも LEV との因果関係は否定できなかった。しかしながら、びくびく感の 2 例とも重症度は軽度で LEV の中止後、回復した。傾眠と攻撃性を発現した 1 例も軽度で、LEV の中止後軽快した。痙攣のため投与を中止した 1 例は中等度で、LEV 中止後も未回復であった。

臨床検査値、心電図およびバイタルサインの変化なら

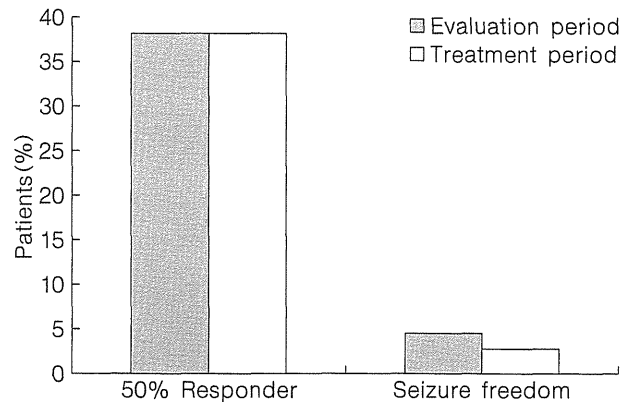


Fig. 3 Rate of 50% responders and seizure freedom

びに身長・体重に対し、第 1 期において LEV は臨床的に問題となる変化や傾向を示さなかった。

III. 考 察

本稿では、他の抗てんかん薬で十分な発作コントロールが得られない部分発作を有する日本人小児てんかん患者に対する LEV 併用療法の有効性と安全性を検討した N01223 試験のうち、第 1 期 (LEV 投与後 14 週間での評価) の結果を提示した。

本試験は米国で実施されたプラセボ対照試験 (N159 試験) において既に LEV の有効性・安全性が示されていることから⁹⁾、プラセボ群を設定せずに非盲検下に LEV の投与前後の発作回数を比較する試験デザインで実施された。本試験で事前に設定された LEV の有効性に臨床的意義があるとする閾値は、週あたり部分発作回数減少率の中央値 95%CI の下限が N159 試験のプラセボ群の週あたり部分発作回数減少率の中央値 (16.3%) を超えることであった。本試験第 1 期および N159 試験に登録された症例の人口統計学的特性および疾患特性を比較したところ、試験間で大きな違いはみられなかった。2 剤の抗てんかん薬を併用した症例の割合は本試験の第 1 期では 93.2% であり、N159 試験 (プラセボ群 54.6%, LEV 群 62.4%) と比較して高かったものの、両試験の観察期間の週あたりの部分発作回数は類似しており、2 剤併用症例の割合の違いが有効性に及ぼす影響は小さいと考えられた。以上のことから、N159 試験の結果をもとに本試験第 1 期の有効性評価閾値を設定したことは妥当だと考えられた。

本試験第 1 期において、主要評価項目である治療期間における観察期間からの週あたり部分発作回数減少率の中央値 (43.21%) の 95%CI 下限は 26.19% であり、

Table 4 Summary of TEAEs during the treatment period (up-titration and evaluation period)

	Levetiracetam (n=73) n (%)
At least one TEAE	60 (82.2)
Serious TEAEs	0 (0)
Discontinuation due to TEAEs	4 (5.5)
At least one ADR	41 (56.2)
Severe TEAEs	1 (1.4)
TEAEs requiring dose change	12 (16.4)
Number of deaths	0 (0)
TEAEs reported by $\geq 2\%$ of patients	
Conjunctivitis	2 (2.7)
Diarrhoea	3 (4.1)
Nausea	2 (2.7)
Pyrexia	5 (6.8)
Feeling jittery	3 (4.1)
Irritability	2 (2.7)
Gait disturbance	2 (2.7)
Nasopharyngitis	29 (39.7)
Upper respiratory tract infection	6 (8.2)
Hordeolum	2 (2.7)
Excoriation	2 (2.7)
Arthropod bite	2 (2.7)
Decreased appetite	3 (4.1)
Back pain	2 (2.7)
Somnolence	32 (43.8)
Headache	2 (2.7)
Ataxia	2 (2.7)
Mood alteration	2 (2.7)
Allergic rhinitis	2 (2.7)
Rash	2 (2.7)

[Abbreviations] TEAE, treatment-emergent adverse event; ADR, adverse drug reaction

LEVの有効性に臨床的意義があると事前に設定した閾値(16.3%)を上回ったことが確認され、海外での結果と同様にLEVの有効性を支持する結果が得られた。また、N159試験におけるLEV投与群の治療期間における週あたりの部分発作回数減少率の中央値は43.3%で⁹⁾、本試験での結果と類似していた。本試験ではLEVの発作抑制効果が投与開始2週間後に既に認められ、成人と同様¹⁰⁾に小児に対してもその作用発現の速さが示された。治療期間における50%レスポンド率および発作消失率については、本試験でそれぞれ38.4%および2.7%でありN159試験の44.6%および6.9%と比較し若干低い傾向があった。

本試験第1期では有害事象は82.2%に認められ、そのうちLEVとの因果関係が否定できない有害事象は56.2%に認められたが、死亡などの重篤な有害事象は認められなかった。LEVとの因果関係が否定できない有害事象では傾眠の発現率が43.8%と高く、その半数以

上が増量期間に発現した。このことから傾眠はLEVの投与初期に発現しやすい有害事象と示唆されるが、第2期での発現率との比較が必要である。傾眠を生じた症例は、重症度が高度と評価された1例を除きほとんどが軽度で、その転帰もほとんどの症例でLEVを減量することなく回復に至った。有害事象のため投与中止に至った4例(びくびく感2例、傾眠+攻撃性1例および痙攣1例)のうち、痙攣の1例を除く3例は軽度で、LEVの中止により回復・軽快した。びくびく感を発症した3例は共通して、1歳未満のてんかん発症、長い罹病期間および発達遅滞を示し、投与中止に至った2例はさらに自閉症という共通点もあった。このような患者集団では、LEV投与に際し注意深い観察をするなど配慮が必要である。

海外では、しばしば小児LEV使用患者に情緒・行動異常の発現が報告されている^{9,11-13)}。一方、本試験で報告された情緒・行動異常に関連した有害事象では、易刺

激性および気分変化はそれぞれ2例(2.7%)しか認められなかった。Kanemuraら¹⁴⁾は61名の日本人小児てんかん患者でLEVの効果を検討したところ、LEVによる情緒・行動に関連する有害事象は認められなかったと報告している。抗てんかん薬服用時の行動的变化は精神/行動異常を有する症例や多剤併用でより発現しやすい傾向がある^{15,16)}。実臨床ではこのような背景を有する小児てんかん患者は少なからず存在すると推測され、LEVによる行動変化は投与中止により回復するものの¹⁷⁾、併用の際にはこの点に留意することが必要と考えられる。

臨床検査値、心電図およびバイタルサインの変化ならびに身長・体重に対し、本試験の第1期ではLEVは臨床的に問題になる変化や傾向を示さなかった。小児の成長への影響は長期の観察が必須であり、第2期で確認する必要がある。

本試験において、LEVの用量は試験開始時の体重が50kg未満では20~60mg/kg/日、50kg以上では1,000~3,000mg/日とした。LEVのこれまでの薬物動態検討から、人種差⁷⁾や臨床的に問題となる薬物相互作用がなく、基本的にその薬物動態プロファイルは成人と小児で類似するが、クリアランスは成人と比較し小児で30~40%高く、小児の用量は体重をもとに調整することが推奨されている¹⁸⁾。日本人小児および成人てんかん患者での薬物動態検討は、本試験および成人部分てんかん患者の試験^{19,20)}で収集されたサンプルによる母集団薬物動態解析により行われ、10~30mg/kg(体重50kg以上は500~1,500mg)の1日2回投与を受けた小児てんかん患者と500~1,500mgの1日2回投与を受けた成人てんかん患者の血漿中薬物濃度の実測値はほぼ同様であった⁷⁾。これらの薬物動態検討の結果から、本試験は適切な用量を用いLEVの効果を検討したと考えられた。さらに、本試験では新たに開発されたLEVドライシロップ剤を評価に使用した。LEVのドライシロップ剤と錠剤間の生物学的同等性は確認されている(追補参照)。ドライシロップ剤は錠剤と比較し経口による服用が容易でコンプライアンスの向上が期待されること、また体重あたりの正確な用量調整が可能となることから、実臨床下において小児に対してより有益性が高い剤形と考えられる。また、必要に応じた剤型の切替えも可能である。

本稿では、日本人小児部分発作患者を対象にLEV併用療法の有効性、安全性および薬物動態を検討したN01223試験のうち、有効性の検証を主目的とした第1期における結果を報告した。本試験第1期の結果は、

LEVの併用療法が14週間の評価期間において小児部分発作患者に対し良好な発作抑制ならびに忍容性を有することを示した。さらに、ドライシロップ剤という小児に適した新たな剤形が追加されたことも相まって、LEVは日本人小児部分発作の治療に有用な選択肢の1つとなりうると考えられた。

謝辞

本試験はユーシービージャパン(株)により実施された。本試験にご参加・ご協力いただいた全国30医療機関の試験責任/分担医師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支援・ご協力いただいたユーシービージャパン(株)メディカルアフェアーズ本部の山田真由美氏ならびに適切な英文作成にご協力いただいたフォルテ(株)のメディカルライター各位に感謝いたします。

利益相反：あり(大澤真木子：講演料等)

追補：LEVドライシロップ剤と錠剤間の薬物動態比較

日本人健康成人に、2期クロスオーバー法により、LEV500mgをドライシロップ50%剤または500mg錠として、それらのいずれかを空腹時に単回経口投与した。26例が組み入れられ、全例が試験を完了した。

血漿中LEV濃度推移の幾何平均値はドライシロップ剤と錠剤でほぼ同様に推移した。 t_{max} の中央値(最小値~最大値)がドライシロップ剤では05.00(0.233~1.50)時間、錠剤では0.633(0.250~2.00)時間であった。ドライシロップ剤と錠剤の C_{max} および幾何学平均値 AUC_{0-t} [幾何学変動係数(%)]はそれぞれ、20.9[24.5] $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、149[15.6] $\mu\text{g}\cdot\text{時間}/\text{mL}$ および19.6[28.1] $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、151[15.2] $\mu\text{g}\cdot\text{時間}/\text{mL}$ で、製剤間の C_{max} および AUC_{0-t} の幾何平均値の比(95%CI)はそれぞれ1.0680(0.9689, 1.1772)および0.9871(0.9701, 1.0044)であった。これらは生物学的同等性の基準範囲である0.8~1.25の範囲内にあり、錠剤とドライシロップ剤は生物学的に同等であると判断された。

文献

- 1) Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT: Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 34: 453-468, 1993
- 2) Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Murakami N, Kobayashi K, et al: Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan. *Epilepsia* 47: 626-630, 2006
- 3) 満留昭久, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会: 小児てんかんの包括的治療ガイドライン. *てんかん研究* 23: 244-248, 2005
- 4) Lyseng-Williamson KA: Levetiracetam: a review of its

- use in epilepsy. *Drugs* **71**: 489-514, 2011
- 5) National Institute for Health and Clinical Excellence: The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical Guideline 137 2012. <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG137>.
 - 6) 藤原建樹, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会: 新規抗てんかん薬の薬物治療ガイドライン. *てんかん研究* **28**: 48-65, 2010
 - 7) Lacroix BD, Toubanc N: A single population pharmacokinetic model for oral levetiracetam in various populations: dose investigation for Japanese children. Abstracts of the Annual Meeting of the Population approach Group in Europe. 2012. <http://www.page-meeting.org/?abstract=2405>.
 - 8) Epilepsy of Classification and Terminology of the International League Against Commission: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* **22**: 489-501, 1981
 - 9) Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, Mitchell WG, Van Orman CB, et al: Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. *Neurology* **66**: 1654-1660, 2006
 - 10) French J, Arrigo C: Rapid onset of action of levetiracetam in refractory epilepsy patients. *Epilepsia* **46**: 324-326, 2005
 - 11) Levisohn PM, Mints M, Hunter SJ, Yang H, Jones J: Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia* **50**: 2377-2389, 2009
 - 12) Callenback PMC, Arts WFM, Ten Houten R, Augustijn P, Gunning WB, et al: Add-on levetiracetam in children and adolescents with refractory epilepsy: results of an open-label multicenter study. *Eur J Paediatr* **12**: 321-327, 2008
 - 13) de la Loge C, Hunter SJ, Schiemann J, Yang H: Assessment of behavioral and emotional functioning using standardized instruments in children and adolescents with partial-onset seizures treated with adjunctive levetiracetam in a randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsy Behav* **18**: 291-298, 2010
 - 14) Kanemura H, Sano F, Tando T, Sugita K, Aihara M: Efficacy and safety of add-on levetiracetam in refractory childhood epilepsy. *Brain Dev* **35**: 386-391, 2013
 - 15) White JR, Walczak TS, Leppik IE, Rarick J, Tran T, et al: Discontinuation of levetiracetam because of behavioral side effects: a case-control study. *Neurology* **61**: 1218-1221, 2003
 - 16) Glauser TA: Behavioral and psychiatric adverse events associated with antiepileptic drugs commonly used in pediatric patients. *J Child Neurol* **19** (suppl 1): S25-S38, 2004
 - 17) Verrotti A, D'Adamo E, Parisi P, Chiarelli F, Curatolo P: Levetiracetam in childhood epilepsy. *Pediatr Drugs* **12**: 177-186, 2010
 - 18) Stockis A, Lu S, Tonner F, Otoul C: Clinical pharmacology of levetiracetam for the treatment of epilepsy. *Expert Rev Clin Pharmacol* **2**: 339-350, 2009
 - 19) 八木和一, 亀山茂樹, 兼子 直, 村崎光邦, 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 — 多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験. *てんかん研究* **28**: 3-16, 2010
 - 20) 八木和一, 亀山茂樹, 兼子 直, 村崎光邦, 山内俊雄, 他: 難治成人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の有効性と安全性 — 多施設共同研究試験. *てんかん研究* **29**: 441-454, 2012

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

臨床検査データブック 2013-2014

監修 高久史磨
編集 黒川 清・春日雅人・北村 聖

●B6 頁1106 2013年
定価5,040円(本体4,800円+税5%)
[ISBN978-4-260-01675-9]

“考える検査”をサポートする検査値判読マニュアルのベストセラーの改訂版。今版は新たに巻頭カラー図譜を設け、血液細胞、グラム染色、尿沈査などの写真を掲載した。また、新規保険収載項目、保険点数情報などの最新情報も引き続きブラッシュアップ。異常値のメカニズムを理解し、必要な検査と無駄な検査を見極めるのに役立つ本書は、圧倒的な情報量で全医療関係者をサポートします。

小児用薬開発を巡る国際的現状とわが国の課題

中村 秀文*¹

Current States of Pediatric Drug Development in the EU, the US and Japan

Hidefumi NAKAMURA *¹

適応外薬・未承認薬の問題

小児科領域には多くの適応外薬(わが国に成分が存在して他の適応には使えるが、必要な適応について承認されていない)や未承認薬(わが国で成分が承認されておらず、海外から医師又は個人が輸入しなくては使えない)が存在する。わが国での医薬品開発は海外に後れをとっており、欧米はもとよりアジアの諸外国と比べても薬事承認が遅れるドラッグラグ(アプルーバルラグ)が、大きな社会問題となっている。小児については更に、症例数が少ない疾患が多い、販売後の利益が十分に見込めないなどの不確定要素が多い、必ずしも現場の治験実施体制が十分ではない、小児治験のノウハウが不足している、等の理由で、企業が開発を敬遠する傾向にあった。

わが国では薬事承認されていないと、原則的に保険医療の枠組みの中でその適応について薬を使用することができない。その場合、混合診療が禁止されているため、厳密には関連した一連の医療行為全てが自費で行われることになる。また、承認適応であれば、副作用が出た際には医薬品副作用被害救済制度で救済されるが、未承認薬はもとより、適応外薬でも救済対象とならないことがある。更に、特に添付文書に「小児における安全性が確立していない」等と書かれている場合には、訴えられた場合に医療側が敗訴する可能性もある。

現状では、添付文書上に適切な適応、用法・用量の記載がある医薬品は小児頻用薬の約1/3程度しかないと言われている。また、未承認薬の多くは希少疾病対象医薬品で、

その多くは、海外のベンチャー企業が開発しており、国内に開発・販売企業がないものも多くある。このため、多くの未承認薬が、医療上の必要性は認識されながら、なかなか国内で開発に着手されずにいた。

国内における取り組み

厚生労働省は、平成22年より「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の枠組みで、臨床上の必要性が高い適応外薬・未承認薬について、その開発を積極的に進める枠組みを整備した。これは、新薬創出・適応外薬解消等促進加算(Fig. 1)との抱き合わせで、適応外薬・未承認薬の適応拡大を行った製薬企業の新薬の薬価を上げるという非常に効果的なインセンティブが設定されている。

日本小児科学会では、適応外使用(未承認薬問題を含む)解決を学会のミッションの一つと位置付け、薬事委員会を中心として、関連分科会の薬事担当委員とも連携して、小児の適応外薬・未承認薬問題の解決や小児医薬品の適正使用に取り組んできた¹⁾。年に1回は関連分科会の代表が一堂に会して、情報交換や今後の取り組みについての相談を行っており、また必要に応じて、メールなどで情報共有・交換を行っている。この活動は実質的には、日本小児科学会の拡大薬事委員会的な機能を果たしている。上述の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に対する検討要望の提出も、この連携体制を活用した情報共有・情報交換に基づき行われている。かなりの数の小児医薬品の要望が出され、その適応拡大の作業が進められており、

*¹ 独立行政法人国立成育医療研究センター 東京都世田谷区大蔵 2-10-1 (〒157-8535)
National Medical Center for Children and Mothers Research Institute, 2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan

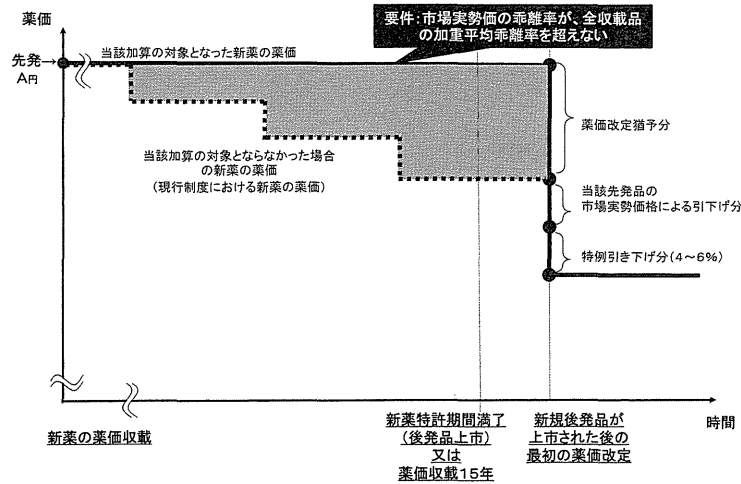


Fig.1 新薬創出・適応外薬解消等促進加算の対象となる新薬の薬価算定の例

更には平成23年7月22日締め切りで、第2回の要望募集が行われた。

新たな治験活性化5カ年計画²⁾(平成19年3月30日)に基づき、厚生労働省は、治験の中核病院と拠点医療機関の整備を進めており、中核病院として国立成育医療研究センターが、また拠点医療機関として、東京都立小児総合医療センター、神奈川県立こども医療センター、大阪府立母子保健総合医療センターが指定された。更に厚生労働省は、特定領域の治験基盤整備を目的とした治験基盤整備事業を平成22年度に立ち上げ、国立成育医療研究センターが小児治験ネットワークの確立のためのセンターに指定された。現在、上述の旧拠点医療機関を含む全国の主要小児病院との小児治験ネットワーク体制の強化が進められているところである(小児治験ネットワークポータルサイト <https://pctn-portal.ctdms.ncchd.go.jp/portal/html/main/top/top.htm>)。

欧米における現状

米国及びEUでは、成人における医薬品開発過程で小児における開発が検討される体制が法的に整備されている。

米国では、Best Pharmaceuticals for Children Act(平成14年発効。インセンティブは特許期間延長あるいはデータプロテクション)及びPediatric Research Equity Act(平成15年発効。小児治験の義務化)が、更に平成24年10月まで延長(平成19年FDA amendments act)された³⁾。またEUでは、Paediatric Regulation on Better Medicines for Children(Regulation(EC), No.1901/2006)が平成19年1月26日に発効となっており、小児における必要性が高い医薬品の開発の義務化とインセンティブが規定され

ている⁴⁾。

米国において、平成9年以降平成23年2月までにこの小児法令に則って評価が行われた、小児適応数は399であった。米国食品医薬品庁(FDA)から開発要請が出された小児適応の上位10領域をTable 1に示す。

更に欧州医薬品庁(EMA)によると、平成23年2月時点で、EUで開発が進められていて平成30年までに治験終了予定の適応数は366件であるとのことであった。このように、欧米を中心に小児医薬品開発は急速に進んでいる。

Table 1 平成23年2月までに米国の小児法令に則って評価が行われた小児適応399適応のうち、開発要請の数が多かった上位10疾患領域(FDA公開資料より集計)

順位	疾患領域	適応数
1	悪性新生物	48
2	循環器	41
3	抗ウイルス薬	40
4	代謝・内分泌	38
5	抗菌薬	35
6	精神科	33
7	鎮痛・リュウマチ	32
8	神経	24
9	消化器	22
10	呼吸器	21

小児用剤形変更の問題点

小児医薬品の中には、必要な小児用剤形が市販されておらず、成人用の剤形を小児に転用しているものも多い。加藤らの報告によると、小児の治療を主に行っている全国

32の医療機関で1か月間の剤形変更の実施数は1666件で、そのうち1227件(74%)が粉碎・脱カプセルであった。静注用製剤を単シロップに溶解して投与しているもの等も報告されている⁵⁾。

剤形変更した際の有効成分の均一性・安定性や賦形剤を加えた「倍散」を調製した際の均一性・安定性等の品質に関する情報は限られており、現場の薬剤師の経験とさじ加減に頼って、調整が行われていることが多い。粉碎後の安定性に関する情報(医療従事者向けに公開されているインタビューフォーム等)は、企業間で異なることもあり、現場に混乱を招く可能性がある。安定性が担保されていない薬剤を処方すれば、有効性や安全性にも問題が出る可能性がある。

これらの問題を解決するためには、企業による適切な小児用製剤の開発が必須であるが、すべての薬について小児用剤形開発を実施することは困難である。現場での適切な剤形変更や予製の方法についての検討と、その情報の現場での共有を進めていく必要がある。

診断法、病態すらも十分に解っていない希少疾患

世界には約7,000の希少疾病があると言われるが、その約65%が重篤かつ回復の見込みのない疾患であるとされている。その2/3は、2歳までに発症、1/2で生命予後不良、1歳までにその35%が死亡、1-5歳で更に10%が死亡、5-15歳で12%が死亡するとされている。このような重篤な疾患の中には、まだ診断基準や有効な治療法が十分でないものも存在する。

現在、医師主導治験で評価中のミトコンドリア病に対するL-アルギニンについては、日本での疫学統計が存在しなかったことから、治験の立案の前に、まずは疫学調査が行われ、診断基準や重症度スコアの作成を行う作業が行われた⁶⁾。更に今回の治験データを踏まえて、より詳細な病態も明らかにされることになろう。

アンメット・メディカル・ニーズ解決のために

世界保健機関も小児の薬物治療の適正化に向けての取

り組みを開始している。平成19年にはBetter Medicines for Childrenという議題が採決され、加盟国が世界的に小児医薬品開発と適正使用の推進の取り組みを進めることに署名した。また平成23年から、世界の20以上の機関が参加したEUの研究費による5年プロジェクトのGlobal Research in Paediatricsが開始され、小児医薬品開発の方法論や安全性情報の共有などについての世界的協調が開始された。アジアの中でも、中国や韓国で、枠組み作りの取り組みが開始されており、この動きに乗り損ねることなく、わが国も他のアジアの国との連携を強化していくことが必要不可欠であろう。そのために日本の小児臨床試験体制について英文での情報発信も進めている⁷⁾。

現在のわが国の小児医薬品開発推進の枠組みは、あくまで米、英、独、仏、加、豪のいずれかの国で承認された薬を後追いで開発するためのものであり、世界同時開発を進めるのに有効な枠組みとはなっていない。欧米の小児治験推進法令も参考とし、世界同時開発を推進するために、法改正も念頭においた枠組みの検討も進めていくべきであろう。

文 献

- 1) 伊藤 進. 日本小児科学会薬事委員会による小児医薬品適正使用に向けての取り組みと我が国の動向. 小児科臨床. 2010, 62 (7), p.1615-1622.
- 2) 新たな治験活性化5ヵ年計画. 厚生労働省 HP <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/s0330-5.html>
- 3) The U.S. Food and Drug Administration Pediatric Drug Development website <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM049867.htm>
- 4) Wright, E.A.; Rose, K. European Union Paediatric Regulation: Therapy and Practice. In, "Guide to Paediatric Drug Development and Clinical Research" Rose, K.; van den Anker, J.N. ed. S. Krager A.G., Basel. 2010, p.6-11.
- 5) 加藤裕久, 石川洋一. 厚生労働科学研究医薬安全総合研究事業「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について」平成14年度報告書.
- 6) 古賀靖敏. 新規治療の評価としての臨床試験と医師主導治験. 小児科臨床, 2010, 62 (7), p.1633-1639.
- 7) Nakamura, H.; Ozaki, M. Facilitation of Paediatric Research in Japan. In, "Guide to Paediatric Drug Development and Clinical Research" Rose, K.; van den Anker, J.N. ed. S. Krager A.G., Basel. 2010, p.15-22.