原 著

抗てんかん薬 clobazam (NH-15) の第三相臨床試験

—小児難治てんかんを対象とした clonazepam との単盲検比較法による検討—

Single Blind Comparative Study of Clobazam (NH-15) with Clonazepam in Intractable Childhood Epilepsies

山 磨 康 子* 重 松 秀 夫** 小 国 弘 量***
大 田 原 俊 輔* 中 島 光 好****

要旨：Lennox-Gastaut 症候群 (LGS) ならびにその辺縁群 83 例を対象として、clobazam (CLB) と clonazepam (CZP) との封筒法による単盲検群間比較試験を実施した。解析は、効果を 66 例 (CLB 群 34 例、CZP 群 32 例)、安全性を 76 例 (CLB 群 36 例、CZP 群 40 例)、有用性を 68 例 (CLB 群 34 例、CZP 群 34 例) について行い、有効性解析対象例の背景因子には両群間で偏りは認められなかった。1) 投与 6～12 週時の CLB 群と CZP 群の用量比はほぼ 8 対 1 であった。2) 発作頻度半減以上の改善率は、CLB 群 61.8%、CZP 群 21.9% で、CLB 群が有意に高かった ($p=0.001$)。てんかん類型別の改善率は、LGS で CLB 群 58.8%、CZP 群 31.3%、その他の症候性全般てんかんでは CLB 群 66.7%、CZP 群 7.1% で、CLB 群が高く、その他の症候性全般てんかんにおいて有意差 ($p=0.002$) が認められた。3) 発作型別の改善率は、脱力発作以外で CLB 群の方が高く、また CLB 群の改善率はミオクローニー発作を除く全発作型で 50%以上を示し、スペクトラムの広いことが示唆された。4) 脳波上、てんかん発射は、CLB 群 33.3%、CZP 群 17.9% の症例において改善した。5) CLB 群 15/36 例 (41.7%)、CZP 群 23/40 例 (57.5%) に何らかの副作用がみられた。CLB 群では眠気 12 件、ふらつき 3 件、嘔吐 2 件などであり、「重度」なものはなかった。CZP 群では眠気 18 件、易怒性などの神経過敏 4 件、攻撃反応、多動および喘鳴各 2 件などであり、「重度」な症状が 7 件含まれていた。6) 臨床検査値異常変動は、CLB 群 8/34 例 (23.5%)、CZP 群 9/37 例 (24.3%) であったが、臨床問題となるものはみられなかった。7) 総合判定で「改善」以上の症例は、CLB 群では 55.9% で、CZP 群の 21.9% より有意 ($p=0.006$) に高率であった。安全性の点から CLB 群の 50.0%、CZP

* 岡山大学医学部小児神経科

〔〒700 岡山市鹿田町 2-5-1〕

Yasuko Yamatogi, Shunsuke Ohtahara

Department of Child Neurology, Okayama University Medical School

** 国立療養所静岡東病院てんかんセンター

Hideo Shigematsu

National Epilepsy Center, Shizuoka Higashi Hospital

*** 東京女子医科大学小児科

Hirokazu Oguni

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical College

**** 浜松医科大学薬理学教室

Mitsuyoshi Nakashima

Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

群の37.5%は「全く安全」と考えられた。有用性に関し、CLB群の50.0%、CZP群の17.7%は「有用」以上で、両群間に有意差が認められた ($p=0.010$)。

てんかん研究 1997; 15: 110-121

Key Words : clobazam, clonazepam, single blind study, Lennox-Gastaut syndrome, tolerance

(受付: 1997年3月10日、訂正: 1997年4月17日、受理: 1997年4月17日)

はじめに

近年、抗てんかん薬の開発に加え、画像診断技術の進歩、てんかん発作 (1981) ならびにてんかんおよびてんかん症候群 (1989) の国際分類の導入などにより、的確な診断に基づいた合理的な治療が可能になり、小児てんかんでは約80%に寛解が期待できるようになった。しかし、なお10~15%は既存の治療法では発作抑制の困難な難治例であり¹⁾、これに対する新薬の開発が待望されている。

NH-15 (clobazam, CLB と略) はヘキスト社 (ドイツ) で開発された1,5位に窒素原子をもつ benzodiazepine 系抗てんかん薬である。その難治てんかんに対する有効性については1979年の Gastaut ら²⁾の報告以来、多数の報告³⁾があり注目されてきた。

わが国では1990年に成人でオープン試験⁴⁾が開始され、1995年には八木ら⁵⁾による偽薬との二重盲検比較試験で、成人の部分てんかんに対する効果が証明された。

われわれは小児てんかん患者を対象とした第二相試験⁶⁾により、CLBが小児の難治てんかんにも有効で、特に難治な Lennox-Gastaut 症候群にも有用性の高いことを報告した。

今回、第二相試験の結果を踏まえて、小児の Lennox-Gastaut 症候群およびその辺縁群における CLB の有効性と安全性を客観的に評価するため、benzodiazepine 系抗てんかん薬である clonazepam (CZP と略) を対照薬とした封筒法による単盲検比較試験を実施した。

対象および方法

1. 対象選択

平成4年12月から平成6年12月までの2年間に、別記18施設で治療中の83例を対象として選択した。なお、選択にあたっては週1回以上の発作のある1~15歳の難治小児てんかん患者で、Lennox-Gastaut 症候群 (LGS と略) を中心とした症候性または潜因性全般てんかんをもち、使用抗てんかん薬は3剤以内 (benzodiazepine 系薬剤使用中のものは除く) で、合併症などを考慮して主治医が適当と認めたものを対象と設定した。なお、本試験の実施にあたっては、各施設の治験審査委員会またはこれに準ずる委員会の承認を得た。個々の患者の保護者には十分に試験の内容を説明した上で、原則として文書による同意を得る方針であったが、83例中8例 (9.6%) は口頭による同意となった。

2. 方法

試験薬として NH-15 (clobazam) の白色の1%細粒剤および対照薬として clonazepam の白色0.1%細粒剤を用い、それぞれ日本商事 (株) および住友製薬 (株) より提供を受けた。

試験のデザインは単盲検法による群間比較で、コントローラが割り付けた指示票に従い、CLB または CZP をそれぞれ「NH-15A」または「NH-15B」と処方することにより、患者にはいずれの薬剤かわからないようにした。試験薬投与開始前4週間を観察期間、試験薬の投与期間は12週間 (治療期間) とし、少なくともこれら16週間はすでに投与中の市販の抗てんかん薬の種類、投与量は変更しないものとした。

投与量については、CLB は 0.2 mg/kg/日より

Table 1 Clinical background of patients analyzed for efficacy

Items		Clobazam 34	Clonazepam 32	Statistical test
Sex	Male	19	20	a) $p=0.585$
	Female	15	12	
Age (yr)	0- 1	1	1	b) $p=0.216$
	2- 4	12	7	
	5- 9	13	13	
	10-14	7	9	
	15-17	1	2	
	Min~Max Mean $\pm$ SD	1~15 6.91 $\pm$ 4.15	10 (mos)~17 7.94 $\pm$ 4.56	c) $p=0.343$
Age of onset (yr)	0- 1	25	24	b) $p=0.960$
	2- 4	8	6	
	5- 8	1	2	
	Min~Max Mean $\pm$ SD	1 (mo)~ 8 1.00 $\pm$ 1.63	1 (mo)~ 8 1.19 $\pm$ 2.04	c) $p=0.681$
Epilepsy classification	West syndrome	3	4	a) $p=0.974$
	Lennox-Gastaut syndrome	17	16	
	Epilepsy with myoclonic-astatic	2	1	
	Other symptomatic generalized	10	9	
	Severe myoclonic epilepsy	2	2	
Mental retardation	Yes	31	30	a) $p=0.693$
	No	3	2	
Seizure type	Simple partial	2	0	
	Complex partial	2	3	
	Secondarily generalized	1	2	
	Atypical absence	4	4	
	Myoclonic	10	5	
	Tonic	14	15	
	Tonic spasm	17	16	
	(single series	(14 3	(11 5	
	Generalized tonic-clonic	8	6	
	Atonic	3	4	
	Other	0	3	
Seizure frequency	Daily	22	23	a) $p=0.361$
	Weekly	6	7	
	Monthly	6	2	
Number of antiepileptic drugs	None	0	2	b) $p=0.163$
	1	12	5	
	2	18	17	
	3	4	8	
Antiepileptic drugs	Valproate	24	27	
	Zonisamide	13	10	
	Phenytoin	9	8	
	Phenobarbital	6	6	
	Carbamazepine	6	3	
	Ethosuximide	2	4	
	Primidone	0	2	
	Acetazolamide	0	2	
	Sulthiame	0	1	

a) χ^2 test, b) Wilcoxon test, c) t-test

Fig. 1 Daily dose of test drugs

Table 2 Clinical efficacy in relation to epilepsy classification

Diagnosis	Drug	Disappeared	Markedly improved	Improved	Slightly improved	Unchanged	Aggravated	Total	Statistical test	
									(a)	(b)
LGS	CLB	3 (17.6)	6 (52.9)	1 (58.8)	1	4	2	17	p=0.166	p=0.044
	CZP	0 (0.0)	2 (12.5)	3 (31.3)	3	3	5	16		
SGE	CLB	4 (26.7)	3 (46.7)	3 (66.7)	0	4	1	15	p=0.002	p=0.004
	CZP	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	2	8	3	14		
SME	CLB	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1	0	0	2	p=1.000	p=0.683
	CZP	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0	0	1	2		
Total	CLB	7 (20.6)	9 (47.1)	5 (61.8)	2	8	3	34	p=0.001	p=0.000
	CZP	0 (0.0)	2 (6.3)	5 (21.9)	5	11	9	32		

LGS : Lennox-Gastaut syndrome, SGE : Symptomatic generalized epilepsy, SME : Severe myoclonic epilepsy in infancy, Disappeared : seizure free, Markedly improved : $\geq 75\%$ reduced, Improved : $\geq 50\%$ reduced, Slightly improved : $\geq 25\%$ reduced, Unchanged : $\pm 25\%$ changed, Aggravated : $\geq 25\%$ increased (a) : Fisher's exact test, (b) : Wilcoxon test, Percentages in parentheses show cumulative improvement rates.

開始し、発作の改善がえられるまで、2～4週ごとに0.2 mg/kg/日ずつ増量し、最高投与量を0.8 mg/kg/日とした。CZPは最高投与量を0.1 mg/kg/日とし、0.025 mg/kg/日より始め、2～4週毎に0.025 mg/kg/日ずつ増量した。

統計処理はSAS (Statistical Analysis System) を用い、改善率については有意水準を両側5%とし、Fisherの直接確率計算法によった。

結 果

1. 症例の構成

登録した83例 (CLB群40例、CZP群43例) のうち、3例は指示票を開封したが投薬しなかつ

たため、実施症例数は80例 (CLB群38例、CZP群42例) となった。また、服薬拒否または投与量違反の2例 (CLB、CZP群各1例)、年齢違反の2例 (CLB、CZP群各1例) も除外し、76例 (CLB群36例、CZP群40例) を解析対象とした。さらに、副作用のため4週未満で投薬中止したCZP群の2例では有効性は検討できず、diazepamを併用していた2例 (両群各1例) および部分てんかんまたは良性てんかんの6例 (CLB群1例、CZP群5例) も対象選択規準に反していたため、副作用を含む安全性の検討のみにとどめた。結局、臨床効果は66例 (CLB群34例、CZP群32例) で、副作用 (安全性) を76例 (CLB群36例、CZP

Fig. 2 Time course of improvement in seizures

Statistical test : Fisher's exact test compared between CLB and CZP

群 40 例)、有用性を 68 例 (CLB 群 34 例、CZP 群 34 例) で検討した。

解析対象 76 例中 17 例 (22.4%) すなわち CLB 群 3/36 例 (8.3%)、CZP 群 14/40 例 (35.0%) は試験途中で中止した。CLB 群の 3 例中 2 例は副作用によるもので、1 例は眼痛、他の 1 例は眠気、ふらつき、食欲不振を訴えた。CZP 群 14 例中の 10 例も副作用による中止で、眠気 6 例 (2 例は喘鳴または気道分泌亢進も)、不機嫌、多動、活気低下などの行動上の問題 3 例、喘鳴と哺乳力低下 1 例であった。CZP 群には発作の増悪による中止を 2 例認めたが、副作用による中止の 2 例にも発作の増悪をみた。他に投与開始が遅かったため規定の試験期間内に完了できなかった症例が 3 例 (CLB 群 1 例、CZP 群 2 例) あった。

2. 対象の背景臨床所見

臨床効果を検討しえた 66 例を CLB 群 34 例、CZP 群 32 例に分け臨床所見を比較すると Table 1 のように、平均年齢は CLB 群 6.9 歳、CZP 群 7.9 歳と後者でやや高かった。両群ともてんかん類型では LGS が、発作型では強直スパズムが半数にみられ、60%以上が日に数回以上の頻回の発作をもち、90%以上の症例に精神遅滞が認められた。平均併用薬剤数は CLB 群 1.8 剤、CZP 群 2.0 剤で、valproate, zonisamide, phenytoin が多く用いられていた。いずれの項目についても両群間に

有意な偏りは認められなかった。

3. 試験薬投与量

試験薬の 1 日平均投与量の推移は Fig. 1 のように、2 週間後には CLB 群 0.23 mg/kg に対し CZP 群 0.025 mg/kg、4 週間後には 0.38 mg/kg に対し 0.04 mg/kg と CLB 群の増量の方が速やかであったが、12 週間後には 0.56 mg/kg に対し、0.069 mg/kg で、CLB と CZP の用量比は 8.1 対 1 で、ほぼ計画の 8 対 1 の通りであった。

4. 臨床および脳波学的効果

1) 臨床発作改善度：4 週から 12 週の試験中止または終了時の発作頻度に発作の持続時間や強さを考慮した臨床発作改善度を Table 2 のように消失、著明改善 (75%以上減少)、改善 (50%以上 75%未満減少)、やや改善 (25%以上 50%未満減少)、不変 (25%未満の変化)、悪化 (25%以上増加) の 6 段階で評価すると、CLB 群では 7 例で発作が消失したが、CZP 群には消失例は認められなかった。著明改善も CLB 群の 9 例 (26.5%) に対し CZP 群では 2 例 (6.3%) であり、「改善」以上の効果でみてもそれぞれ 21 例 (61.8%) と 7 例 (21.9%) で CLB 群で有意に高かった ($p = 0.001$)。一方、悪化例は CLB 群では 3 例 (8.8%) で、CZP 群の 9 例 (28.1%) に比し少なかった。

てんかん類型別に「改善」以上の効果を見ると、LGS においては CLB 群で 10/17 例 (58.8%) に認

Table 3 Effect on EEG

Drug	No. of patients examined	Disappeared	Markedly improved	Improved	Unchanged	Aggravated	Improvement rate (%)	Not examined	Statistical test	
									(a)	(b)
CLB	30	2 (6.7)	4 (13.3)	4 (13.3)	18 (60.0)	2 (6.7)	33.3	4	p=0.235	p=0.092
CZP	28	0 (0.0)	1 (3.6)	4 (14.3)	19 (67.9)	4 (14.3)	17.9	4		

Markedly improved : Decreased by 50% in spikes

(a) : Fisher's exact test, (b) : Wilcoxon test

Table 4 Adverse effects

Clobazam				Clonazepam			
Cases analyzed for safety				40			
Cases with adverse reactions				23 (57.5)			
χ^2 test				NS (P=0.168)			
Symptoms	Total	+	++	Total	+	++	+++
Drowsiness	12 (33.3)	9	3	18 (45.0)	7	10	1
Dizziness	3 (8.3)	1	2	1 (2.5)		1	
Ataxia	0			1 (2.5)	1		
Nystagmus	1 (2.8)		1	0			
Nervousness	0			4 (10.0)		1	3
Aggressiveness	0			2 (5.0)		1	1
Hyperkinesia	0			2 (5.0)			2
Decreased attentiveness	1 (2.8)		1	0			
Hypoactivity	1 (2.8)		1	1 (2.5)	1		
Hypoblia	1 (2.8)		1	0			
Hypotonia	1 (2.8)	1		0			
Anorexia	1 (2.8)		1	1 (2.5)	1		
Vomiting	2 (5.6)	1	1	0			
Hypersalivation	0			1 (2.5)	1		
Respiratory tract hypersecretion	1 (2.8)	1		1 (2.5)		1	
Stridor	0			2 (5.0)		2	
Feeding difficulty	0			1 (2.5)		1	
Eye pain	1 (2.8)		1	0			
Total	25	13	12	35	11	17	7

NS : Not significant

+ : slight, ++ : moderate, +++ : severe

め、CZP 群の 5/16 例 (31.3%) に比し高かったが有意の差ではなかった ($p=0.166$)。West 症候群およびミオクロニー失立発作てんかんを含む LGS 以外の症候性全般てんかんにおいては、10/15 例 (66.7%) に対し 1/14 例 (7.1%) で CLB 群に改善例が有意に多かった ($p=0.002$)。重症ミオ

クロニーてんかんでは両群とも 1/2 例に有効であった。

発作型別に「改善」以上の効果を比較すると、全般発作のうち非定型欠神では CLB 群 2/4 例 (50.0%) に対し CZP 群 0/4 例、ミオクロニー発作では 4/10 例 (40.0%) に対し 1/5 例 (20.0%)、

Table 5 Laboratory abnormalities

		Clobazam	Clonazepam
Cases analyzed for safety		34	37
Cases with abnormalities		8 (23.5)	9 (24.3)
χ^2 test		NS (P=0.938)	
RBC	decreased	0/34	1/37 (2.7)
Hb	decreased	0/34	2/37 (5.4)
Ht	decreased	0/34	2/37 (5.4)
Eosinophils	increased	1/33 (3.0)	1/35 (2.9)
GOT	increased	2/34 (5.9)	0/37
GPT	increased	2/34 (5.9)	0/37
ALP	increased	2/34 (5.9)	4/37 (10.8)
γ -GTP	increased	3/34 (8.8)	1/37 (2.7)
BUN	increased	1/34 (2.9)	1/37 (2.7)
Proteinuria		1/28 (3.6)	0/31
Urobilinogen		0/28	1/30 (3.3)
Urinary sediment		0/27	1/28 (3.6)
Urinary occult blood		0/26	1/30 (3.3)

NS: Not significant

強直発作では8/15例(53.3%)に対し4/15例(26.7%)、単発性強直スパズムでは9/14例(64.3%)に対し3/11例(27.3%)、シリーズ形成性強直スパズムでは2/3例(66.7%)に対し2/5例(40.0%)、全般性強直間代発作では5/8例(62.5%)に対し3/6例(50.0%)、脱力発作では2/3例(66.7%)に対し3/4例(75.0%)で、いずれの発作型においても両群間に有意差は認められなかった。部分発作の症例数は少ないが、単純部分発作の改善例はCLB群の0/2例に対しCZP群には該当症例がなく、複雑部分発作では2/2例に対し0/3例、二次性全般化発作ではCLB群1/1例に対しCZP群では1/2例であった。

2) 発作改善率の推移: 両薬剤服薬2、4、6、8、12週後の臨床効果をFig. 2に示したが、CLBでは既に2週目より発作消失例が認められ、8週後には9/33例(27.3%)に上るが、12週では5/31例(16.1%)に減少した。しかし、「著明改善」を加えると、8週で45.5%、12週でも45.2%で、差はない。一方、CZPでは発作消失例は認められず、著明改善例は6、8、12週でそれぞれ4例(18.2%)、2例(6.9%)、1例(4.2%)と減少した。4、6、8、12週で、50%以上の発作減少を示す改善率はCLB群でそれぞれ53.3%、51.7%、66.7%、

61.3%であり、CZP群では35.5%、45.5%、34.5%、25.0%であり、8週(p=0.021)および12週(p=0.013)では両群で有意差が認められた。12週時点での有効率の低下はCZP群で顕著であった。

3) 脳波学的効果: CLB、CZP使用前後の脳波が検査されたそれぞれ30、28例において、てんかん発射への効果(Table 3)は、CLB群の2例(6.7%)で消失、4例(13.3%)で50%以上の著明減少、これらを含め10例(33.3%)で明らかな減少が認められた。一方、CZP群では消失例はなく、著明減少の1例(3.6%)を含め5例(17.9%)で減少した。しかし、両群間の差は有意でなかった(p=0.235)。

4) 行動面への影響: CLB群では1例で「不機嫌」が改善したが、「多動」の悪化、「活動性と意欲の低下」が各1例にみられた。一方、CZP群では、行動異常の改善された症例はなく、「多動、焦燥」の悪化1例、「易怒性、攻撃性」または「多動」の出現を各1例に認めた。

5) 総合改善度: 臨床発作、脳波学的効果および行動面への影響を考慮した総合改善度をみると、CLB群とCZP群で、「著明改善」はそれぞれ15例と2例、「改善」4例と5例、「やや改善」6例と7例、「不変」6例と10例、「やや悪化」2例と3例、「悪化」1例と5例であり、「改善」以上はそれぞれ19/34例(55.9%)と7/32例(21.9%)となり両群間で有意差(p=0.006)が認められた。

5. 副作用(安全性)

CLB群の15/36例(41.7%)、CZP群の23/40例(57.5%)に副作用がみられたが(Table 4)、両群間に有意差は認められなかった。その症状はCLB群で眠気12件、ふらつき3件、嘔吐2件、眼振、注意力低下、活動性低下、意欲低下、筋緊張低下、食欲不振、気道分泌亢進、および眼痛が各1件みられたが、重度のものはなかった。一方、CZP群では眠気18件、神経過敏4件(易怒性2、不機嫌1、焦燥1)、攻撃性、多動、喘鳴がそれぞれ2件、ふらつき、失調、活気低下、食欲不振、哺乳力低下、唾液増加、気道分泌亢進が各1件みられ、重度のものも7件含まれていたが、直ちに投薬中止を要するような重篤な副作用は認められ

なかった。

試験薬投与前後の臨床検査値に、薬剤との因果関係の否定できない異常変動が CLB 群の 8/34 例 (23.5%)、CZP 群の 9/37 例 (24.3%) に認められた (Table 5)。その内容は CLB 群では γ -GTP 上昇 3 例、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ (ALP) の上昇をそれぞれ 2 例、CZP 群では ALP 上昇 4 例、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少を各 2 例に認めたが、臨床上問題となるような変動ではなかった。

結局、安全度において「全く安全」と考えられたものは CLB 群 18/36 例 (50.0%)、CZP 群 15/40 例 (37.5%)、「ほぼ安全」はそれぞれ 14 例と 15 例、「安全性に疑問あり」4 例と 9 例、「安全とは思われない」0 例と 1 例で、両群に有意差はみられなかった ($p=0.355$)。

6. 有用性

効果と安全性を勘案し、CLB および CZP が「極めて有用」と判断されたのはそれぞれ 10 例と 1 例、「有用」7 例と 5 例、「やや有用」8 例と 6 例、「どちらとも言えない」各 6 例、「やや好ましくない」2 例と 11 例、「好ましくない」1 例と 5 例であり、「有用」以上は 17/34 例 (50.0%)、6/34 例 (17.7%) で有意差 ($p=0.010$) が認められた。

考 案

活性偽薬による単盲検比較試験：てんかんに対する CLB の臨床効果の検討は、プラセボとの比較試験が国内では 1 報⁵⁾、国外で 8 報⁷⁻¹⁴⁾あるが、抗てんかん薬を対照とした比較試験はみられない。今回は、既存の抗てんかん薬では発作が抑制できなかった難治な LGS およびその辺縁群を対象としたため、発作頻度が高く、重積状態に陥る危険もあり¹⁵⁾、不活性プラセボとの比較試験は倫理的にも許されないと考えた。そこで、LGS の第一選択薬の 1 つである benzodiazepine 系薬剤の CZP を対照薬に選んだ。また、重積状態などに適切に対処するためには、担当医が薬剤名を承知している必要があることを考慮し、患者側のみをブラインド状態においた単盲検法によった。

投与量：Rylance¹⁶⁾によると、海外での CLB の小児における有効用量は 0.25~0.5 mg/kg/日、

Fig. 3 Comparison of global improvement between patients previously treated with clonazepam (A group) and without (B group)

Statistical test: Fisher's exact test compared between CLB and CZP

CZP は 0.025~0.1 mg/kg/日とされている。第二相臨床試験⁹⁾の結果から、CLB の小児における有効用量域は 0.2~0.8 mg/kg/日と推測され、一方、CZP の本邦での幼児推奨用量は 0.025~0.1 mg/kg/日であることを考慮して、本試験では CLB と CZP の用量比を 8 対 1 とした。

4 週間投与後の平均用量は CLB 群では 0.38 mg/kg/日で、CZP 群の 0.040 mg/kg/日の 9.5 倍となり、設定の用量比を超えていた。CLB 群では副作用のみられた 15 例中 6 例で症状が 2 週間以内に発現したが、うち 4 例で継続投与可能であった。一方、CZP 群では副作用が、陽性 23 例のうち 13 例で服用開始 2 週間以内に発現し、しかも、中等度から重度のものが多かったことから、初期に増量しにくかったためと推測される。しかし、6~12 週の間はほぼ所期の用量比が保たれた。

臨床効果：小児てんかんに対する CLB の有効率 (50%以上の発作減少) は 41~64%と報告されているが¹⁷⁻²¹⁾、Keene ら¹⁴⁾はプラセボとの比較試験で 52%の有効率を認めている。本研究における CLB 群の有効率 61.8%およびわれわれの第二相試験の有効率 55/89 例 (61.8%) はこれらとほぼ同程度であった。

一方、CZP の小児難治てんかんに対する有効率は、京谷ら²²⁾の 25%、横田ら²³⁾34%、隅ら²⁴⁾36%、村田ら²⁵⁾37%、大原ら²⁶⁾44%、三宅ら²⁷⁾の 50%など

比較的低率であるが、鈴木ら²⁸⁾のニトラゼパムとの二重盲検比較試験では 21/27 例 (78%) と高率であった。なお、外国の報告では、Pinder ら²⁹⁾のまとめによると 54~62%であった。今回の CZP 群の有効率は 21.9%で、鈴木らに比し低かった。これには、本試験の 12 週間の投与期間、6 年 9 カ月の平均罹病期間に対し、鈴木らのそれらは 6 週間と 1 年 8 カ月で、いずれもわれわれの症例で長かったことから、耐性出現による最終有効率の低下、難治例の比較的多いことも影響していると推測される。

事実、有効率の推移を 4、8、12 週でみると CLB 群では 53.3%、66.7%および 61.3%、CZP 群では 35.5%、34.5%および 25.0%であった。両群とも 8 週から 12 週の間で有効率の低下がみられたが、CLB 群で 5.4%に対し CZP 群では 9.5%であり、CZP 群で耐性の発現しやすいことが示唆された。耐性についてはさらに長期の観察が必要である。

CZP は LGS などの症候性全般てんかんでは第一選択薬の一つであり、難治な対象例ではすでに使用されていた可能性が高く、そのような症例では、CZP の効果は乏しいことが推測される。そこで、CZP 使用歴の有無と有効性との関連を検討した。臨床効果の評価対象となった 66 例中 2 例では使用歴は不明であったが、44 例 (66.7%) で CZP の使用歴があり、Fig. 3 のように CLB および CZP の有効率はそれぞれ 13/23 例 (56.5%)、6/21 例 (28.6%) であったが、CZP の使用歴のないものでは、CLB の 5/9 例 (55.6%) に対し CZP の有効率は 1/11 例 (9.1%) であった ($p=0.050$)。したがって、CZP の使用歴の有無は今回の CZP の有効率には大きな影響はなかったと推測される。

また、CLB と CZP の有効率の有意の差の背景には、両者の用量比を 8 対 1 に設定したのが妥当であったかという問題もある。鈴木らの症例の多くは 0.12~0.15 mg/kg/日まで服用し、われわれの 0.1 mg/kg/日は比較的少量である。しかし、副作用の頻度や程度を考慮すると、われわれの用いた用量比は妥当であったと考えられる。

したがって、CLB と CZP の有効率の差は両者の抗てんかん作用の差によるところが大きいと考えられる。薬理学的に両薬剤の間には、(1) ben-

zodiazepine 受容体の subtype に対する親和性が異なる³⁰⁾、(2) CLB には活性代謝物が存在するが³¹⁾ CZP にはない³²⁾、(3) CLB はストリキニーネ誘発けいれんに有効であるが CZP は無効である³¹⁾などの差異がある。しかし、これらが臨床的にどのように反映されるかは未だ明らかではない。

CLB の発作型別効果については、症例数が少ないもののミオクロニー発作以外では 50%以上の有効率がえられ、スペクトラムの広いことが示された。

また、最終評価で「やや悪化」または「悪化」と判定された CZP 群の 8 例中 1 例に睡眠中の induced microseizure³³⁾がみられたが、CLB 群の悪化例ではみられなかった。

安全性：副作用の発現頻度をみると、両群ともに眠気が最も高率に認められており、CLB 群 36 例中 12 例 (33.3%)、CZP 群 40 例中 18 例 (45.0%) と、CZP 群に多くみられた。さらに、眠気の程度についてみると、CLB 群で 12 例中 3 例 (25.0%) が中等度であるのに対し、CZP 群では 18 例中 11 例 (61.1%) が中等度または重度であり、眠気により投与中止を要したものは CLB 群 1 例、CZP 群 6 例であった。これらのことから CLB は CZP よりも眠気の発現頻度が低く、程度も軽微であることがうかがえた。

また、小児では CZP により喘鳴をきたしやすことが報告されているが³⁴⁾、唾液分泌亢進によるものか筋緊張低下や咽喉頭反射減弱によるかは不明である。今回も CZP 群の 40 例中 4 例 (10.0%)、CLB 群の 36 例中 1 例 (2.8%) に喘鳴などの発現がみられたが、CLB の方が頻度も低く、その程度も軽微であった。

また、CLB 群の 1 例に「眼痛」(中等度)がみられた。これは投与開始 1 カ月後 (CLB 0.37 mg/kg/日投与) に発現し、CLB を中止して 4 日後に消失したことから、因果関係が疑われたが、眼底、眼圧ならびに視力など眼科学的に異常は認められなかった。

臨床検査には両群ともほぼ同率 (CLB 群 23.5%、CZP 群 24.3%) に異常変動例がみられたが、臨床上問題となるものはなかった。

benzodiazepine 系薬は中止により、反跳発作、

とくにてんかん発作重積状態を招来する危険があるため、急な断薬を避け、徐々に減量しなければならない³⁵⁾。今回もこの危険性を考慮し、中止に際しては漸減することとしたが、CZP 群の中止 14 例のうち LGS の 2 例に反跳発作がみられた。1 例では家族の判断で断薬した時に、残る 1 例では約 1 カ月かけての減量・中止時にみられた。CLB 群の中止例では反跳発作はみられなかったが、Critchley ら⁸⁾、Allen ら¹⁰⁾、Wolf³⁶⁾は CLB の急速な断薬による発作の再発を報告しており、CLB の中止にあたっては慎重に漸減すべきと考える。

以上より、CLB は LGS を含む症候性全般てんかんを対象とした CZP との比較試験において有効性と安全性が確認されたことから、難治てんかんの治療薬として期待される。

なお、本試験は下記施設の研究者の協力により実施された（試験実施時の所属）。

東北大学医学部小児科（飯沼一字、萩野谷和裕）、獨協医科大学越谷病院小児科（有泉基水、道廣成実）、順天堂大学順天堂浦安病院小児科（大塚親哉、高橋 寛）、東京女子医科大学小児科（福山幸夫）、東京医科大学小児科（星加明徳、荻原正明）、慶應義塾大学医学部小児科（関 亨）、国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科（須貝研司）、北里大学医学部小児科（三浦寿男、砂押 渉）、国立療養所静岡東病院てんかんセンター（森川建基、高橋幸利、久保田英幹、渡辺雅子、久保田裕子、土井俊明）、名古屋大学医学部小児科（渡辺一功、根来民子、麻生幸三郎）、滋賀医科大学小児科（島田司巳、山野恒一、鳴戸敏幸）、国立療養所宇野野病院（河合逸雄、中川嘉洋）、大阪医科大学小児科（美濃 眞、三牧孝至、玉井 浩）、大阪厚生年金病院小児科（隅 清臣）、天理よろづ相談所病院小児科（奥野武彦）、岡山大学医学部小児神経科（大塚頌子、吉永治美）、香川県立中央病院小児科（三宅 進）、国立療養所西別府病院小児科（黒川 徹、後藤晴美）

文 献

- 1) Yamatogi Y, Terasaki T, Ohtsuka Y, Matsuda M, Oka E, Ohtahara S. Prognosis of childhood epilepsy observed from long-term follow-ups for more than ten years. In : Sato T, Shinagawa S, eds. *Antiepileptic Drugs and Pregnancy*. Amsterdam : Excerpta Medica, 1984 : 247-254.
- 2) Gastaut H, Low MD. Antiepileptic properties of clobazam, a 1,5-benzodiazepine, in man. *Epilepsia* 1979 ; 20 : 437-446.
- 3) Robertson MM. Current status of the 1,4-and 1,5-benzodiazepines in the treatment of epilepsy : the place of clobazam. *Epilepsia* 1986 ; 27 (suppl. 1) : 27-41.
- 4) 八木和一, 清野昌一, 武田明夫, 河合逸雄, 扇谷 明. NH-15 (clobazam) の臨床治験—難治てんかんに対する前期第二相および長期投与試験—. *神経精神薬理* 1995 ; 17 : 161-173.
- 5) 八木和一, 武田明夫, 河合逸雄, 扇谷 明, 中島光好. NH-15 (clobazam クロバザム) の薬効評価—難治てんかんに対する不活性プラセボとの二重盲検比較試験による検討—. *医学のあゆみ* 1995 ; 174 : 229-241.
- 6) 山磨康子, 重松秀夫, 小国弘量, 大田原俊輔. Clobazam (NH-15) の小児難治てんかんを対象とした第 II 相臨床試験—多施設共同研究による用量設定試験—. *臨床医薬投稿中*
- 7) Feely M, Calvert R, Gibson J. Clobazam in catamenial epilepsy. a model for evaluating anticonvulsants. *Lancet* 1982 ; 2 : 71-73.
- 8) Critchley EMR, Vakil SD, Hayward HW, Owen MVH, Cocks A, Freemantle NP. Double-blind clinical trial of clobazam in refractory epilepsy. In : Hindmarch I, Stonier PD, eds. *Clobazam (International Congress and Symposium Series No. 43)* London : Academic Press, 1981 : 159-163.
- 9) Wilson A, Dellaportas CI, Rose FC. Low-dose clobazam as adjunctive treatment in chronic epilepsy. In : Hindmarch I, Stonier PD, Trimble MR, eds. *Clobazam : Human Psychopharmacology and Clinical Applications (International Congress and Symposium Series No. 74)* London : Oxford University Press, 1985 : 173-178.
- 10) Allen JW, Oxley J, Robertson MM, Trimble MR, Richens A, Jawad SSM. Clobazam as adjunctive treatment in refractory epilepsy. *Br Med J* 1983 ; 286 : 1246-1247.
- 11) Aucamp AK. Clobazam as adjunctive therapy in uncontrolled epileptic patients. *Curr Ther Res*. 1985 ; 37 : 1098-1103.
- 12) Schmidt D, Rohde M, Wolf P, Roeder-Wanner U. Clobazam for refractory focal epilepsy. a controlled trial. *Arch Neurol* 1986 ; 43 : 824-826.
- 13) Koeppen D, Baruzzi A, Capozza M, Chauvel P, Courjon J, Favel P, et al. Clobazam in therapy-resistant patients with partial epilepsy : a double-blind placebo-controlled crossover study. *Epilepsia* 1987 ; 28 : 495-506.
- 14) Keene DL, Whiting S, Humphreys P. Clobazam as an add-on drug in the treatment of refractory

- epilepsy of childhood. *Can J Neurol Sci* 1990 ; 17 : 317-319.
- 15) Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy : Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989 ; 30 : 389-399.
- 16) Rylance GW. Treatment of epilepsy and febrile convulsions in children. *Lancet* 1990 ; 336 : 488-491.
- 17) Cano JP, Bun H, Iliadis A, Dravet C, Roger J, Gastaut H. Influence of antiepileptic drugs on plasma levels of clobazam and desmethyloclobazam : application of research on relations between doses, plasma levels and clinical efficacy. In : Hindmarch I, Stonier PD, eds. *Clobazam (International Congress and Symposium Series No. 43)* London : Academic Press, 1981 : 169-174.
- 18) Shimizu H, Abe J, Futagi Y, Onoe S, Tagawa T, Mimaki T, et al. Antiepileptic effects of clobazam in children. *Brain and Development* 1982 ; 4 : 57-62.
- 19) Dulac O, Figueroa D, Rey E, Arthuis M. Monotherapie par le clobazam dans les epilepsies de l'enfant. *La Presse Medicale* 1983 ; 12 : 1067-1069.
- 20) Farrell K. Benzodiazepines in the treatment of children with epilepsy. *Epilepsia* 1986 ; 27 (Suppl. 1) : 45-52.
- 21) Munn R, Camfield P, Camfield C, Dooley J. Clobazam for refractory childhood seizure disorders—a valuable supplementary drug. *Can J Neurol Sci* 1988 ; 15 : 406-408.
- 22) 京谷征三, 河北美紀子, 村田祐一, 岡本正樹, 林 俊治. 小児難治性てんかんに対する Clonazepam の治療経験. 薬理と治療 1977 ; 5 : 2148-2162.
- 23) 横田 清, 黒川 徹, 花井敏男. 小児難治性てんかんの Clonazepam による治療経験. 基礎と臨床 1977 ; 11 : 2357-2363.
- 24) 隈 清臣, 杉田隆博, 清水 寛, 岡田伸太郎, 豊 徹, 三牧孝至, ら. 小児難治性てんかんに対するクロナゼパム (clonazepam) 治療の試み. 小児科臨床 1975 ; 28 : 879-887.
- 25) 村田良輔, 林 正樹, 杉田勝洋, 藤井邦生. 小児てんかんに対する Clonazepam の使用経験. 薬理と治療 1977 ; 5 : 2189-2199.
- 26) 大原克明, 日浦恭一, 河野 登, 小林美子, 高橋民夫, 橋本俊顕. 難治性てんかんに対するクロナゼパムの使用経験. 薬理と治療 1977 ; 5 : 2200-2212.
- 27) 三宅捷太, 西野朋子, 木村清次, 池 侑秀, 松山秀介. 小児難治性てんかんに対しての Clonazepam の臨床効果. 薬理と治療 1977 ; 5 : 2136-2147.
- 28) 鈴木昌樹, 福山幸夫, 早川武敏, 関 亨, 余語毅男, 前川喜平, ら. 小児てんかんに対する Clonazepam と Nitrazepam の二重盲検法による薬効検討—ミオクロニー・失立発作、Lennox 症候群を中心として—. 小児内科 1978 ; 10 : 322-345.
- 29) Pinder RM, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Clonazepam. a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in epilepsy. *Drugs* 1976 ; 12 : 321-361.
- 30) 北条雅一. 抗てんかん薬 Clobazam (NH-15) の中枢ベンゾジアゼピンサブタイプ型受容体に対する結合親和性. (未公表)
- 31) 町田幸一, 糸井マナミ, 北条雅一, 吉田洋一. 抗てんかん薬 Clobazam の抗けいれん作用 (第 1 報)—マウスを用いた試験—. 基礎と臨床 1994 ; 28 : 2593-2612.
- 32) Rall TW, Schleifer LS. Drugs effective in the therapy of the epilepsies. In : Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (7th ed). New York : Macmillan, 1985 : 446-472.
- 33) 大田原俊輔, 大塚頌子, 岡 鏌次, 山磨康子, 井上英雄, 寺崎智行, ら. Induced Microseizures に関する臨床的脳波学的研究. てんかん研究 1983 ; 1 : 51-60.
- 34) 宮坂松衛, 福山幸夫, 大田原俊輔, 清野昌一, 河合逸雄, 間中信也, ら. 抗てんかん剤リボトリール (クロナゼパム) の臨床—Round-table discussion—. 日本ロシュ (株), 東京, 1980
- 35) Dean JC, Penry JK. General principles discontinuation of antiepileptic drugs. In : Levy RH, Dreifuss FE, Mattson RH, Meldrum BS, Penry JK, eds. *Antiepileptic Drugs* (3rd ed) New York : Raven Press, 1989 : 133-142.
- 36) Wolf P. Clobazam in drug-resistant patients with complex focal seizures—report of an open study. In : Hindmarch I, Stonier PD, Trimble MR, eds. *Clobazam : Human Psychopharmacology and Clinical Applications (International Congress and Symposium Series No. 74)*. London : Oxford University Press, 1985 : 167-171.

Summary

Single Blind Comparative Study of Clobazam (NH-15) with Clonazepam in Intractable Childhood Epilepsies

Yasuko Yamatogi, Hideo Shigematsu, Hirokazu Oguni,
Shunsuke Ohtahara, Mitsuyoshi Nakashima

A single blind clinical study of clobazam (CLB) was performed mainly in Lennox-Gastaut syndrome or its variant in childhood, in comparison with clonazepam (CZP). There was no difference in patient clinical background between the two groups. More than 50% seizure reduction was attained in 61.8% of patients treated with CLB, which is significantly ($p=0.001$) higher than the 21.9% achieved with CZP. The respective improvement rates (over 50% seizure reduction) with CLB and CZP were 58.8% and 31.3% in Lennox-Gastaut syndrome ($p=0.166$), and 66.7% and 7.1% in its variant with significant difference ($p=0.002$). More than half the patients taking CLB showed efficacy in all seizure types excepting myoclonic seizure. In global improvement rates, considering effects on clinical seizures, EEG and behavior, CLB (55.9%) was significantly ($p=0.006$) better than CZP (21.9%). Main adverse reactions, such as drowsiness, dizziness and vomiting, were observed in 41.7% of the CLB group; drowsiness, nervousness, aggressiveness, hyperkinesia and stridor were seen in 57.5% of the CZP group. No significant abnormalities in laboratory tests were detected in either group.

J. Jpn. Epil. Soc. 1997 ; 15 : 110-121

(received : March 10, 1997, revised : April 17, 1997, accepted : April 17, 1997)