

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本てんかん学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 9 品目要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>Lacosamide</p>
	<p>販売名</p>	<p>VIMPAT (米、英、独、仏、加、豪)</p>
	<p>会社名</p>	<p>ユーシービージャパン株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本小児神経学会からも要望している (適応疾病の重篤性(上記の基準に該当すると考えた根拠)の項目以外は要望書の内容は同一である)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬      <input type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>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部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>通常、成人にはLacosamideとして1日100mgを1日2回に分けて経口により開始する。維持量として1日200mgを1日2回に分けて経口投与する。  なお、症状により1日400mg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100mg以下ずつ行うこと。</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>てんかんは、発作が繰り返すことにより大脳皮質の神経細胞に不可逆的に障害が強まるという医学的側面がある。そのため発作が抑制されないと精神神経学的機能の低下が懸念される。また、てんかん発作による直接的な外傷などの危険だけでなく、心理社会的、経済的側面からも日常生活に重大な影響を及ぼす。発作以外に知能・運動面で障害のない患者でも発作存続のために運転免許の取得など社会的不利益を受け。社会参加が著しく妨げられる。</p> <p>2. 医療上の有用性 (イ) 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている。 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>てんかん治療の分野では、新規抗てんかん薬が順次承認（2006年以降、4種類）され、本邦でも成人に対して使用可能になった。これら新規抗てんかん薬の投与により、既存の抗てんかん薬では発作のコントロールが不十分だった成人患者において発作の消失がみられる場合もあり、てんかん治療が大きく前進し、欧米の水準に近づきつつあると言える。現在の抗てんかん薬による治療の目的は、日常生活に大きな影響をおよぼすような副作用が無い状態での継続的な発作の消失である。このことは、例えば、自動車運転免許の取得要件として2年以上の発作消失がみられていることが規定されていることから明確である。上に述べましたように、新規の抗てんかん薬が承認され、それらにより発作消失に至る患者もいる一方で、既存のあるいは新規抗てんかん薬によっても発作消失に至らず、また手術適応のない患者さんも多く存在する。そこで、海外で承認されている抗てんかん薬が速やかに本邦でも使用可能とし、治療の選択肢をより広げることにより、発作消失が得られる患者が少なからずいると想定される。</p> <p>上記の理由から海外でてんかん治療の適応を有している抗てんかん薬について可能な限り早期に同様の適応が得られることを強く希望する。さて、新規抗てんかん薬の1つであるLacosamide（海外での商品名：VIMPAT）は、部分発作を有する成人患者を対象とした二重盲験試験（3試験 SP667<sup>1)</sup>, SP754<sup>2)</sup>, SP755<sup>3)</sup>）が欧米で実施され、優れた有用性が示されている。昨今承認された抗てんかん薬と同様に、他の抗てんかん薬で十分な効果が得られない場合の併用療法剤として欧米を始め各国で承認されている。また、全般性てんかんや小児領域での適応追加も見込まれている。前述の二重盲験試</p>
---	---

	<p>験結果を併合解析した結果(有効性解析対象：1294例)では、維持期間における観察期間からの28日あたりの部分発作回数減少率を指標とした場合、Placebo群18.4%に対して各用量群でそれぞれ200mg/日群 33.3%、400mg/日群 36.8%及び600mg/日群 39.4%を示し、また、50%レスポンス率では、Placebo群22.6%に対して200mg/日群 34.1%、400mg/日群 39.7%及び600mg/日群 39.6%を示し各群ともPlacebo群に対して有意に効果が示され、二次性全般化発作を含む部分てんかん発作への療法として有用性が認められた。</p> <p>さらに、維持期間を完了した被験者 (Placebo群：326例、Lacosamide投与群：715例)のうち、それぞれ3例 (0.9%) 及び24例 (3.4%) が維持期間を通じて Seizure Freeでした。<sup>4)</sup> 特に200-400mg/日の用量では、忍容性が高いと考えられる。主たる有害事象としては、めまいが認められ、その他の有害事象は、頭痛、複視及び悪心・嘔吐等の消化器系障害が発現する。鎮静、見当識障害、発疹、気分障害は他のAEDに比べて関連が少ないと報告されている。<sup>5)</sup></p> <p>以上のことより、可能な限り早期に本邦においてもLacosamideの部分てんかんに対する適応が取得されることを強く望むところである。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州	
	<p>[欧米等6か国での承認内容]</p>	
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
米国	販売名 (企業名)	VIMPAT (UCB)
	効能・効果	<p><u>部分てんかん発作：VIMPAT (Lacosamide) 錠は、17歳以上のてんかん患者の部分発作に対する併用療法に適用される。</u></p> <p>VIMPAT (Lacosamide) 注射剤は、一時的に経口摂取ができない患者において代替療法として用いる。</p>
	用法・用量	<p><u>VIMPATの服用は、食前食後を問わない。</u></p> <p><u>部分てんかん発作：VIMPATは、経口剤もしくは注射剤いずれから投与開始してもよい。VIMPATの、開始用量は50mgを1日2回 (1日100mg) とする。VIMPATは、患者の反応性と忍容性に応じて1週間に1日用量100mg (1回50mg1日2回) ずつ、推奨維持用量の200～400mg/日まで増量することができる。</u></p>

		<p><u>臨床試験において、1日用量600mgは1日用量400mgを上回る有効性を示さず、副作用の発現率も高かった。</u></p> <p>VIMPATは、経口剤から注射剤に切り替える場合、切り替え時の静脈内投与の用量は経口剤投与時の用量と同じにし、また、投与頻度も同じにする。VIMPAT注射剤は希釈液にて希釈してもしなくても投与することができ、投与は1回30-60分間にて投与する。静脈内投与は、1日2回で5日までの経験がある。</p> <p>VIMPATの投与を中止する場合、一旦注射投与時の用量と、投与頻度を同じにして経口剤に切り換えてから、中止することが望ましい。</p> <p>腎機能障害を有する患者と肝機能機能障害を有する患者では、「腎機能障害を有する患者」「肝機能機能障害」の項を参照。</p>
	備考	
英国	販売名（企業名）	VIMPAT（UCB）
	効能・効果	<p>（EU内共通）</p> <p><u>VIMPATは、二次性全般化の有無を問わず16歳以上のてんかん患者の部分発作に対する併用療法に適用される。</u></p>
	用法・用量	<p>（EU内共通）</p> <p><u>VIMPATは、1日2回投与する。</u></p> <p><u>推奨開始用量は50mgを1日2回、1週間後に初期治療用量である100mg1日2回に増量する。</u></p> <p><u>反応性と忍容性に応じて、維持用量は1週間に1回50mg1日2回ずつ、最大推奨用量である1日400mg（200mgを1日2回）まで増量することができる。VIMPATの服用は食前食後を問わない。</u></p> <p><u>VIMPATの投与を中止する場合、漸減して中止することが推奨される（例：1週間に1日用量を200mgずつ漸減する）。</u></p> <p>VIMPAT注射剤は、一時的に経口摂取ができない患者において代替療法として用いる。</p> <p>VIMPATは、経口剤もしくは注射剤いずれか</p>

		<p>ら投与開始してもよい。</p> <p>VIMPAT注射剤は1回15－60分間にて投与する。VIMPATは希釈液にて希釈せずに投与することができる。注射剤は、経口剤から注射剤に直接切り換えることが可能であり、その際は、同じ投与量（1日2回に分けて投与する）を用いること。</p> <p>静脈内投与1日2回で5日までの経験がある。</p>
	備考	
独国	販売名（企業名）	VIMPAT（UCB）
	効能・効果	英国と同様
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名（企業名）	VIMPAT（UCB）
	効能・効果	英国と同様
	用法・用量	
	備考	
加国	販売名（企業名）	VIMPAT（UCB）
	効能・効果	<u>VIMPAT（Lacosamide）は、他の療法で十分な効果が認められない18歳以上の成人てんかん患者の部分発作に対する併用療法に適用される。</u>
	用法・用量	<p><u>VIMPAT（Lacosamide）の服用は、食前食後を問わない。</u></p> <p><u>投与開始1日目より50mg錠（1回1錠）を1日2回投与し、2週目に100mg錠（1回1錠）1日2回に増量する。反応性と忍容性に応じ、3週目に150mg錠（1回1錠）1日2回、4週目に200mg錠（1回1錠）1日2回にまで増量することができる。</u></p> <p>VIMPAT（Lacosamide）注射剤は、一時的に経口摂取ができない患者において代替療法として用いる。</p> <p>VIMPAT注射剤は1回30－60分間にて1日2回投与する。VIMPATは希釈液にて希釈せずに投与することができる。注射剤と、経口剤の投与経路の変更は投与量の調整なしに行うことができる。</p> <p>静脈内投与1日2回で5日までの経験があ</p>

			る。65歳以上の高齢者は、各項を参照のこと。腎機能障害を有する患者と肝機能機能障害を有する患者では、用量の調節が推奨される。「腎機能障害を有する患者」「肝機能機能障害を有する患者」の項を参照。									
		備考										
	豪国	販売名（企業名）	VIMPAT（UCB）									
		効能・効果	<u>VIMPAT（Lacosamide）錠は、二次性全般化の有無を問わず、16歳以上のてんかん患者の部分発作に対する併用療法に適用される。</u>									
	用法・用量	VIMPATは、経口剤もしくは注射剤いずれから投与開始してもよい。 <u>VIMPATは1日2回投与する。</u> <u>推奨開始用量は、1回50mgを1日2回、1週間後に初期治療用量である1回100mg1日2回に増量する。反応性と忍容性に応じて維持用量は1週間に1回50mg1日2回ずつ、最大推奨1日用量の400mg（200mgを1日2回）まで増量することができる。Vimpatの服用は食前食後を問わない。</u> <u>VIMPATの投与を中止する場合、漸減して中止することが推奨される（例：1週間に1日用量を200mgずつ漸減する）。</u> 注射剤と経口剤の投与経路の変更は、投与量の調整なしに行うことができる。その際は、同じ投与量（1日2回に分けて投与する）を用いること。 腎機能障害を有する患者と肝機能機能障害を有する患者では、用量の調節が推奨される。 「腎機能障害を有する患者」「肝機能機能障害を有する患者」の項を参照。										
	備考											
欧米等6か国での標準的使用状況 ( <u>欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての</u> )	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等6か国での標準的使用内容] <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連の)</td> <td></td> </tr> </table>				欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		米国	ガイドライン名			効能・効果 (または効能・効果に関連の)	
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）											
米国	ガイドライン名											
	効能・効果 (または効能・効果に関連の)											

み、該当国に チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。)		ある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連の ある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連の ある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連の ある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連の ある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連の ある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連の ある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連の ある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連の ある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連の ある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
	効能・効果		

	(または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

部分てんかん発作に本薬による治療に関して、PubMedにより、国内外の公表文献・成書を検索した。

(「lacosamide) AND (「epileptic」 OR 「epilepsy」)の条件で104件の、(「lacosamide」 AND 「partial-onset」) AND (「epileptic」 OR 「epilepsy」)の条件で、32件の関連する文献が抽出された（検索日：2011年7月04日）。他、発売会社でのPrescribing information, Summary of product characteristicsを参照した。

<海外における臨床試験等>

以上の検索の結果、本要望内容に係るエビデンスレベルの高い以下の3報の文献報告（無作為化比較試験）が得られた。

1) Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2007;48(7):1308-17.

部分発作を有する成人患者(18歳以上65歳以下)における併用療法として、Lacosamide（以下LCMと略す）経口投与時（1日2回投与）における有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同二重盲検プラセボ対照比較試験を実施した。

迷走神経刺激（VNS）の有無にかかわらず、抗てんかん薬（1-2 剤）を併用投与しているがコントロールが不十分な部分てんかん発作を有する患者(二次性全般化発作を含む)を対象とし、LCMの有効性（主要評価項目：観察期間から維持期間までの28日あたりの発作回数変化、観察期間から維持期間までの50%レスポンス率）及び安全性の評価、並びにLCM及び併用AEDの血漿中濃度を評価し、薬物相互作用の可能性を確認した。

本試験では、8週間の観察期間終了後、プラセボ群またはLCM200、400または600 mg/日群に無作為に割り付けた。6週間の増量期間中に、LCMの用量を週あたり100 mg/日ずつ増量し、その後12週間を維持期間とした。結果はintent-to-treatで解析した。

無作為割付された症例のうち418例が治験薬を服用し、312例が試験を完了した。観察期間から維持期間までの28日あたりの発作回数変化は、placebo群に対してLCM

200、400 及び 600 mg/日群でそれぞれ 14.6% ( $p = 0.1010$ ) 28.4% ( $p = 0.0023$ ) 及び 21.3% ( $p = 0.0084$ ) であった (ANCOVA モデル)。

28 日あたりの発作回数減少率の中央値はプラセボ群、LCM 200、400 及び 600 mg/日群でそれぞれ 10%、26%、39%及び 40%であり、LCM400 mg/日群 ( $p = 0.0023$ ) 及び 600 mg/日群 ( $p = 0.0084$ ) がプラセボ群に対し有意差を示した。50%レスポンス率はプラセボ群、LCM200、400 及び 600 mg/日群でそれぞれ 22%、33%、41%及び 38%であり、LCM400 mg/日群 ( $p = 0.0038$ ) 及び 600 mg/日 ( $p = 0.0141$ ) がプラセボ群に対し有意差を示した。治療期間における有害事象の発現頻度はプラセボ群、LCM 200、400 及び 600 mg/日群でそれぞれ 70%、79%、81%及び 92%であった。用量依存的に認められた有害事象は、浮動性めまい、悪心、疲労、失調、視覚異常、複視及び眼振などであった。LCM は併用 AED の血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。

2) Chung S, Sperling MR, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd GD, et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: A randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2010;51(6):958-67.

本試験は、1~3 種類の抗てんかん薬 (AED) を併用投与しているがコントロール不十分な部分発作を有する患者 (16 歳以上 70 歳以下) を対象に、Lacosamide (以下 LCM と略す) 400mg/日及び 600mg/日経口投与時 (1 日 2 回投与) における有効性 (主要評価項目: 観察期間から維持期間までの 28 日あたりの発作回数変化、観察期間から維持期間までの 50%レスポンス率) 及び安全性を評価することを目的に実施した、多施設共同二重盲検プラセボ対照比較試験である。

主要目的は、部分発作に対する併用療法薬としての LCM 400mg/日と 600mg/日の有効性を評価することであり、副次的目的は、LCM の安全性及び用量反応性、LCM 及び併用 AED の定常状態の血漿中濃度を評価することであった。

本試験では、8 週間の観察期間後、プラセボ群、LCM 400mg 群または 600mg/日群のいずれかに 1:2:1 で無作為に割り付け、プラセボを投与するか、または LCM 100mg/日から目標用量まで強制的に増量し (毎週 100mg/日ずつ)、その後 12 週間の維持期間に移行した。無作為割付された症例は 405 例であり、その 82.1%は、2~3 剤の AED を併用していた。

観察期間から維持期間までの 28 日あたりの発作回数変化 (intent-to-treat、ITT) は、placebo 群に対して LCM 400 及び 600 mg/日群でそれぞれ 21.6% ( $p = 0.008$ ) 及び 24.6% ( $p = 0.006$ ) であった (ANCOVA モデル)。観察期間から維持期間までの 28 日あたりの発作回数減少率の中央値は (ITT)、プラセボ群の 20.8%に対し、LCM 400mg/日群では 37.3% ( $p = 0.008$ )、LCM 600mg/日群では 37.8%であった ( $p = 0.006$ )。また、50%レスポンス率は、プラセボ群では 18.3%であったのに対し、それぞれ 38.3%及び 41.2%であった ( $p < 0.001$ ; ITT)。LCM 群に割り付けられた患者では、二次性全般化強直間代発作が大きく減少し、発作回数減少率の中央値はプラセボ群で 14.3%であったのに対し、LCM 400mg/日群では 59.4%で、LCM 600mg/日群では 93.0%であった。二次

性全般化に対する 50%レスポンス率は、プラセボ群で 33.3%であったのに対し、それぞれ 56.0%及び 70.2%であった。治療期間における LCM 群の有害事象の発現頻度が 10%以上のものは、浮動性めまい、悪心、複視、霧視、頭痛、嘔吐及び振戦であった。頭痛以外の有害事象は用量依存的であった。

3) Halasz P, Kalviainen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2009;50(3):443-53.

本試験の主要な目的は、迷走神経刺激療法 (VNS) の有無にかかわらず、1~3 剤の併用抗てんかん薬 (AED) を投与しているがコントロールが不十分な部分てんかん患者 (16 歳~70 歳) を対象に、Lacosamide (以下 LCM と略す) 200mg/日及び 400mg/日投与時 (それぞれ 1 日 2 回投与) の有効性 (主要評価項目: 観察期間から維持期間までの 28 日あたりの発作回数変化、観察期間から維持期間までの 50%レスポンス率) 及び安全性を評価することである。LCM の用量依存性及び併用 AED 濃度の安定性を、これらの薬剤の定常状態での血漿中濃度を測定することにより評価した。本試験は、LCM 併用療法の有効性を確立するために、過去に実施された試験 (SP667; Ben-Menachem ら、2007 年)<sup>1)</sup>を補足できるよう計画された。本試験は欧州で実施された多施設共同二重盲検プラセボ対照比較試験であり、プラセボ群、経口 LCM200mg/日群または LCM400mg/日群のいずれかに、二次性全般化の有無を問わず無作為に割り付けた。試験は、8 週間の観察期間、4 週間の増量期間及び 12 週間の維持期間で構成された。485 例が無作為割付され、治験薬が投与された。これら患者の 87%は、2 剤以上の AED を併用していた。

観察期間から維持期間までの 28 日あたりの発作回数変化 (intent-to-treat, ITT) は、placebo 群に対して LCM 200 及び 400 mg/日群でそれぞれ 14.4% ( $p = 0.02$ ) 及び 15.0% ( $p = 0.03$ ) であった (ANCOVA モデル)。

観察期間から維持期間までの 28 日あたりの発作回数減少率の中央値 (ITT) は、プラセボ群で 20.5%、LCM200mg/日群で 35.3% ( $p = 0.02$ )、及び 400mg/日群で 36.4%であった ( $p = 0.03$ )。Per Protocol 集団での減少率は、プラセボ群では 25.4%であったのに対し、LCM 200mg/日群では 35.3% ( $p = 0.04$ )、400mg/日群では 44.9% ( $p = 0.01$ ) であった。50%レスポンス率は、プラセボ群 (25.8%) に比べて LCM 400mg/日群 (40.5%) では有意に高かったが ( $p = 0.01$ )、200mg/日群 (35.0%) では有意でなかった。Per Protocol 集団では、LCM400mg/日の 50%レスポンス率 (46.3%) が、プラセボ (27.5%) と比較して有意に高かった ( $p < 0.01$ )。治療期間における LCM 群の有害事象の発現頻度が 5%以上のものは、浮動性めまい、頭痛、複視、悪心、回転性めまい、倦怠感、副鼻腔炎、鼻咽頭炎、協調運動障害及び嘔吐であった。用量依存的に認められた有害事象は、浮動性めまい、悪心、及び嘔吐であった。一般的に用いられる AED の平均血漿濃度の臨床的に意味のある変化は、認められなかった。

<日本における臨床試験等>

1) 日本では試験未実施である。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Chung S, Ben-Menachem E, Sperling MR, Rosenfeld W, Fountain NB, Benbadis S, et al. Examining the Clinical Utility of Lacosamide: Pooled Analyses of Three Phase II/III Clinical Trials. CNS Drugs. 2010;24(12):1041-54.

これまで実施された大規模併合患者集団について、事前に設定された解析及び事後解析を行うことによって Lacosamide(以下 LCM と略す)の臨床的有用性を検討することを目的に、これまで実施された 3 試験の無作為化二重盲検多施設共同プラセボ対照第 2 相/第 3 相試験から得られた併合データを用いて解析した。いずれも二次性全般化の有無を問わない部分発作成人患者 (N= 1294) であり、LCM200mg/日、400mg/日、600mg/日またはプラセボを、4~6 週間の増量期間、次いで 12 週間の維持期間にわたり経口投与した。

主要評価項目：併合解析のために事前に設定した有効性の主要評価項目は、観察期間から維持期間までの、28 日あたりの発作回数変化（発作回数減少率で提示する）及び発作回数が 50%以上減少した患者の割合（50%レスポonderレート）であった。事前に設定した有効性の副次的評価項目は、観察期間から維持期間までに、発作回数の 75%以上の減少を達成した患者の割合（75%レスポonderレート）、維持期間全体を通じて発作消失を維持したまま維持期間を終了した患者の割合、及び維持期間に進んだ患者での維持期間中の発作消失日数の割合であった。発作回数変化の併合解析、及び 50%、75%レスポonderレートは intent-to-treat (ITT) アプローチで解析したが、その中には、1 回以上治験薬を投与し、観察期間終了後に 1 回以上有効性評価を行った患者すべてを含めた。同様に、2 つの主要評価項目及び 75%レスポonderレートの解析を、維持期間に進んだ ITT 患者から成る修正 ITT 集団 (ITTm) を用いて行った。追加的な事後有効性解析は、手術の既往及び個々の併用 AED を基にグループ分けした患者集団での有効性発現の評価及び有効性の評価であった。加えて、薬物動態学的/薬力学的モデリングを行い、安全性データを評価した。

解析の結果、難治性患者 1294 例に関するこの併合解析では、LCM (200mg/日、400mg/日及び 600mg/日) の 3 用量群の全てが、プラセボ群と比較して発作減少率の中央値の有意な改善を示し (ITT と ITTm ; 200mg/日群では  $p < 0.05$ 、400mg/日群と 600mg/日群では  $p < 0.001$ )、50%レスポonderレートについても同様に有意な改善を示した (ITT と ITTm ; 200mg/日群では  $p < 0.05$ 、400mg/日群と 600mg/日群では  $p < 0.001$ )。第 2 相/第 3 相臨床試験からの併合集団における 75%レスポonderレートの評価では、LCM400mg/日群及び 600mg/日群で、プラセボ群と比較して、75%以上の発作回数減少を達成した患者の割合が有意に高かった (ITT と ITTm ;  $p < 0.001$ )。LCM200mg/日群 (ITT と ITTm) では統計学的有意差は認められなかった。LCM200mg/日群、400mg/日群、及び 600mg/日群で維持期間を完了した患者の、それぞれ合計 2.7%、3.3%及び 4.8%が、維持期間を通して発作を経験しなかった (プラセボ群= 0.9%)。第 2 相/第 3 相臨床試験から

の併合集団で維持期間に進んだ患者における発作消失日数の割合の観察期間からの平均変化率は、プラセボ群では 6.1%であったのに対し、LCM200mg/日群では 8.0% (p=0.077)、400mg/日群では 11.6% (p < 0.001)、600mg/日群では 14.7% (p < 0.001)であった。

プラセボとの比較による LCM の有効性発現は、同剤の投与開始から 1 週間以内に認められた。てんかんの外科治療の既往を有する LCM 投与患者と外科治療の既往のない LCM 投与患者での有効性に差はなかった。併用 AED に関係なく、LCM は発作を減少させた。望ましい薬物動態学的/薬力学的モデル (E<sub>max</sub>) により、LCM の治療用量範囲が裏付けられたが、第 2 相/第 3 相臨床試験の併合解析では他の安全性に関する懸念は確認されなかった。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Shorvon S, Perucca E, Engel J, editors. Treatment of Epilepsy. 3<sup>rd</sup>ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009.

Lacosamide (LCM) は、最新の抗てんかん薬の一つであり、部分発作に対する併用療法として用いられ、米国では、17 歳以上、ヨーロッパでは、16 歳以上のてんかん患者の部分発作に対する併用療法に適用され、その維持用量の 200~400mg/日であると記載されている。

2) Wyllie E, Cascino GD, Gidal BE, Goodkin HP, editors. Wyllie's Treatment of epilepsy. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

Lacosamide (LCM) は、蛋白結合率が低く、半減期は長く、食事の影響を受けず、バイオアベイラビリティが良い薬剤であると報告されている。その適応は、部分発作に対する併用療法に適用され、その維持用量の 200~400mg/日であると記載されている。

<日本における教科書等>

1) 該当なし

### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 該当なし

<日本におけるガイドライン等>

1) 該当なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 該当なし

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

1) 諸外国での承認状況を考慮し、「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部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法」が妥当と考えられる。

< 要望用法・用量について >

1) 諸外国での承認状況を考慮し、「通常、成人にはLacosamideとして1日100mgを1日2回に分けて経口投与により開始する。維持量として1日200mgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日400mg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100mg以下ずつ行うこと」とすることが妥当と考える。

< 臨床的位置づけについて >

1) 現在、世界各国で販売しており、多くのてんかん患者の治療に貢献していることもふまえ、本邦においてもてんかん療法の選択肢を増やすことを期待している。  
2) 欧米において標準的治療として位置付けられつつあり、初期の臨床的な位置づけとしては、海外で実施された大規模臨床試験（3試験）の結果を考慮し、既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者に対する併用療法と考える。  
3) 2)に加え、全般発作や小児（16歳未満）への適応も必要であると考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本邦においても海外で実施された Pivotal な臨床試験と同様の試験にて早期に実施すべきと考える。

#### 5. 備考

< 国内の推定 患者数 >

てんかんの発症年齢は、小児、成人及び高齢者又は男女を問わず幅広く分布し、発病率は年齢によって異なる。てんかんの有病率は人口 1000 人あたり 2.7~40 人と調査によって幅広く<sup>1)</sup>、2008 年の厚生労働省の患者調査<sup>2)</sup>によれば、本邦のてんかん又はてんかん症候群を呈するてんかん総患者数は 21 万 9 千人と推定されており、その分布は、15 歳

未満で 15.1 %、15 歳以上 70 歳未満で 69.9 %、70 歳以上で 15.1 %であり、男女別では男性 11.9 万人、女性 10.1 万人<sup>注1</sup>と報告されている。一方、日本てんかん学会の成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン<sup>3)</sup>によれば、てんかんの有病率は 0.5~1 %とされており、日本のてんかん罹患患者総数は約 100 万人と推定する報告<sup>4)</sup>もあります。

<sup>注1</sup> 総患者数は表章単位ごとの平均診療時間を用いて算出するため、男と女の合計が総数と一致していない。

- 1) 鈴木二郎. てんかん. てんかん学用語事典. 東京:日本てんかん学会; 2006. p. 55-6.
- 2) 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成20年患者調査 上巻 第64表 総患者数, 性, 年齢階級 × 傷病小分類別. 2009.  
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001060228> (Web にて添付せず)
- 3) 井上有史; 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会. 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告 成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン. てんかん研究. 2005;23(3):249-53.
- 4) 植田勇人. 新規抗てんかん薬と従来薬との併用療法について. 日薬理誌. 2007;129:116-8.

<その他>

1) 本剤の要望は日本小児神経学会からも提出している。1. 適応疾病の重篤性（上記の基準に該当すると考えた根拠）の項目以外は要望書の内容は同一である。

## 6. 参考文献一覧

その他の参考文献

- 1) Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2007;48(7):1308-17.  
(3. (1) 海外における臨床試験等の項 1) に概要を記載)
- 2) Chung S, Sperling MR, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd GD, et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: A randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2010;51(6):958-67.  
(3. (1) 海外における臨床試験等の項 2) に概要を記載)
- 3) Halasz P, Kalviainen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2009;50(3):443-53.

(3. (1) 海外における臨床試験等の項 3) に概要を記載)

4) Chung S, Ben-Menachem E, Sperling MR, Rosenfeld W, Fountain NB, Benbadis S, et al. Examining the Clinical Utility of Lacosamide: Pooled Analyses of Three Phase II/III Clinical Trials. CNS Drugs. 2010;24(12):1041-54.

(3. (2) メタ・アナリシスの項の 1) に概要を記載)

5) Chung SS. Lacosamide: new adjunctive treatment option for partial-onset seizures. Expert Opin Pharmacother. 2010;11(9):1595-602.

(1. 2 医療上の有用性の項に引用)

6) Shorvon S, Perucca E, Engel J, editors. Treatment of Epilepsy. 3<sup>rd</sup>ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009.

(3. (3) 海外における教科書の項 1) に概要を記載)

7) Wyllie E, Cascino GD, Gidal BE, Goodkin HP, editors. Wyllie's Treatment of epilepsy. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

(3. (3) 海外における教科書の項 2) に概要を記載)