

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ユーシービージャパン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-254.2
	成分名 (一般名)	Lacosamide
	販売名	Vimpat
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	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
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	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。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等) すでに海外で日本人を使った第 1 相試験を終了。また、平成 23 年 6 月 28 日に総合機構との対面助言を実施し、中国との共同アジア試験実施の妥当性を評価して頂いた。	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	

「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、分類した根拠について記載する。)

1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

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。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米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
- ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる
- エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

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。

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、

	<p>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 SP667¹⁾, SP754²⁾, SP755³⁾) 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。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。⁴⁾ 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。⁵⁾</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	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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 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		
	<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>		
	<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	
		<p>効能・効果</p>	
<p>用法・用量</p>			
<p>備考</p>			
<p>英国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>		
	<p>効能・効果</p>		
	<p>用法・用量</p>		

		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			

<p>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。）</u></p>	<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		
	<p>〔欧米等6か国での標準的使用内容〕</p>		
		<p>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）</p>	
	米国	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	
	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>

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

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

1)

(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)

<日本における教科書等>

1)

(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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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)

(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という要望を支持する。

<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」が妥当と考えられるという要望を支持する。

<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て、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。

以上の要望を支持する。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 平成 23 年 6 月 28 日に総合機構との対面助言を実施し、中国との国際共同治験の実施についてご助言を頂いた。その結果、総合機構からは、中国との国際共同治験の期待する試験成績をもって臨床データパッケージを構築し、承認申請を行うことのご了解を得ている。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1)