

やくほう紙

第76号 <11月発行>
2017年(平成29年)

監修 特定非営利活動法人医薬品適正使用推進機構 理事長 鍋島 俊隆

執筆 名古屋大学医学部附属病院 薬剤部 富安 真史

ビムパット®錠
—抗てんかん剤—

はじめに

世界保健機関（WHO）では、てんかんは「様々な原因によって引き起こされる慢性的な脳疾患であり、大脳ニューロンの過剰な放電により引き起こされる反復性の発作（てんかん発作）を主徴とし、様々な臨床症状および検査所見を伴う」と定義されています¹⁾。

てんかん治療は外科的治療もありますが、薬物療法が主流です。てんかん患者の70%近くは、薬物療法によって症状の消失、軽減が得られることが知られています²⁾。

てんかんの薬物療法は発作型によって薬剤を選択するため、発作型の診断は非常に重要となります。

現時点では、国際抗てんかん連盟（ILAE）が提唱した、「てんかん発作型分類」（1981）が広く用いられています³⁾（表1）。てんかん発作型分類では、発作症状と脳波所見から部分発作、全般発作、未分類てんかん発作の3つに分けられます。部分発作は、脳の局所的な興奮によって起こり、意識消失を伴わない

単純部分発作、意識消失を伴う複雑部分発作と、二次性全般化発作の3つに分けられます。全般発作は、脳の大部分または全体の興奮によって起こり、欠神発作、ミオクロニー発作、間代発作、強直発作、強直間代発作、脱力発作に分けられます。

てんかん治療には長期的な薬剤の服用が必要ですが、従来の抗てんかん薬には副作用、薬物相互作用が多いものもあり、また30%以上の患者が治療抵抗性を示しており、より有効性および安全性の高い新規抗てんかん薬の登場が待ち望まれています。

てんかん

○疫学

てんかんは神経疾患の中では最も頻度が高い疾患の一つとされており、活動性てんかんの有病率は1000人あたり6.38人、発症率は10万人あたり61.44人と報告されています⁴⁾。またてんかんの発症率は乳児と75歳以上の高齢者に多く、成人では低いことが知られています⁵⁾。小児てんかんの患者の一部は成長するにつれて治ることがありますが、通常は治療を継続しないといけないケースが多いため、てんかんは幅広い世代でみられる疾患です。

○治療³⁾⁶⁾

てんかんの薬物療法は原則として1回の発作では開始せず、2回目の発作が認められた段階で開始します。また、抗てんかん薬は十分量の単一薬によるのが原則です。

成人の部分発作には第一選択薬として、カルバマゼピン（CBZ）、無効の場合はゾニサミド（ZNS）か、フェニトイン（PHT）が用いられます。

表1 てんかん発作型分類

分類	発作型
部分発作	単純部分発作（意識消失を伴わない） 複雑部分発作（意識消失を伴う） 二次性全般化発作（部分発作から全般発作へ）
全般発作	欠神発作 ミオクロニー発作 間代発作 強直発作 強直間代発作 脱力発作
未分類てんかん発作	

表2 発作型と薬物選択

	第一選択薬	第二選択薬		
		従来薬	新規薬	
部分発作	カルバマゼピン	ゾニサミド、フェニトイン、バルプロ酸		
全般発作	バルプロ酸	ミオクロニー発作	クロナゼパム	レベチラセタム
		強直間代発作	フェノバルビタール、クロバザム フェニトイン、ゾニサミド	レベチラセタム、ラモトリギン ^{*2} トピラマート ^{*3}

*1:現在はまだ単剤使用が承認されていない

*2:ラモトリギンは欠神発作、強直間代発作、Lennox-Gastaut症候群の全般発作の適応が承認されている

*3:現在はまだトピラマートの全般発作への使用が承認されていない。

Quick reference guide. The epilepsies : diagnosis and management of the epilepsies in adults in primary and secondary care [homepage on the Internet]. National Institute for Clinical Excellence. Available from : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10954/29529/29529.pdf> / 日本神経学会(監).「てんかん治療ガイドライン」作成委員会(編):てんかん治療ガイドライン2010. 医学書院, 2010 / 井上有史, 他:てんかん研 2006 ; 23 : 249-253 / 日本てんかん学会:てんかん専門医ガイドブック. 診断と治療社, 2014 : 158 より改編

全般発作には第一選択薬としてバルプロ酸ナトリウム (VPA)、無効の場合は発作型に応じて欠神発作にはエトスクシミド (ESM)、ミオクロニー発作にはクロナゼパム (CZP)、強直間代発作にはフェノバルビタール (PB)、クロバザム (CLB)、フェニトイン (PHT) が推奨されています (表2)。

発作を十分抑制できない場合は薬剤を併用し、通常は作用機序が異なり、同じような副作用を起こさない抗てんかん薬を選択します。

ビムパット®

ビムパット® (一般名:ラコサミド) は、既存の抗てんかん薬とは異なった作用機序を持つ、新しいタイプのNaチャンネルブロッカーです。ラコサミドは2008年8月に欧州、同年10月に米国で承認されており、2017年1月現在、世界70以上の国および地域で承認されています。本邦では、「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」を効能・効果として第一三共株式会社とユーシービージャパン株式会社が2016年7月に製造販売承認を取得しています。

また、単剤療法の国際共同試験において、部分発作の第一選択薬であるカルバマゼピンに対して非劣性が証明され、安全性も確認さ

れたことから2017年8月に効能・効果を「てんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む)」として第一三共株式会社とユーシービージャパン株式会社が製造販売承認を取得しています⁷⁾。

○作用機序⁸⁾⁹⁾

Na⁺チャンネルは、急速な不活性化と緩徐な不活性化の2種類のメカニズムで制御されています。てんかんのようなニューロンの過剰な興奮状態を抑制する機序として、Na⁺チャンネルの緩徐な不活性化が関与していることが示唆されています。

ラコサミドは、電位依存性Na⁺チャンネルの緩徐な不活性化を選択的に促進し、過興奮状態にある神経細胞膜を安定化させることによって抗けいれん作用を示すと考えられています⁹⁾ (図1)。

○薬物動態¹⁰⁾

ラコサミドは経口にてほぼ100%吸収され、健常人における最高血中濃度到達時間が0.5-4.0時間と吸収も早く、消化管からの吸収は食事の影響を受けません。

ラコサミドは代謝産物を含めほぼ全て腎臓より排泄されるため、クレアチニン・クリアランスが30mL/min未満の高度腎障害患者には慎重に投与する必要があります。

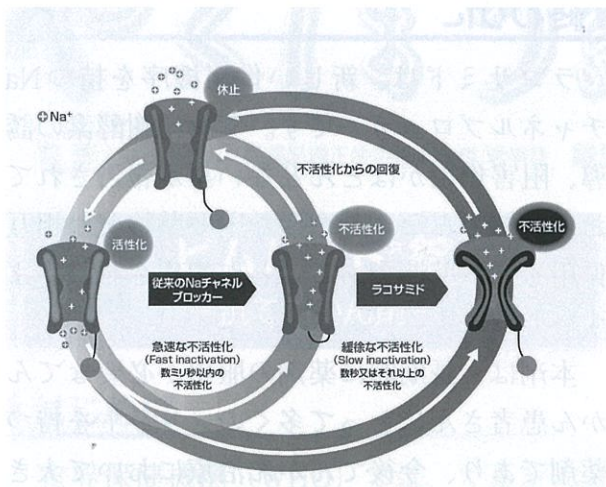


図1 ラコサミドの作用機序

8)より引用

○用法用量¹¹⁾

ラコサミドは1日100mgより投与を開始し、1週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を1日200mgとします。いずれの場合も1日2回に分けて経口投与する必要があります。

また、症状に応じて1日400mgを超えない範囲で増量する事が可能ですが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として100mg以下ずつ行う事とされています。

○臨床成績⁷⁾⁸⁾

てんかんと診断された患者886例を対象に、ビムパット®を単剤療法として少なくとも1年間使用した場合の有効性、安全性をカルバマゼピン徐放錠と比較し、非劣性を検証した国際共同第Ⅲ相試験の結果になります。

ビムパット®群の6か月間発作消失率^{注1)2)}は89.8% (95%信頼区間: 86.8-92.8)、カルバマゼピン徐放錠群の発作消失率は91.1% (95%信頼区間: 88.2-94.0)であり群間差は-1.3% (95%信頼区間: -5.5-2.8)であり、95%信頼区間の下限値(-5.5%)はあらかじめ設定した非劣性マージン(-12%)より大きい値でした。

また、カルバマゼピン徐放錠群の6か月間

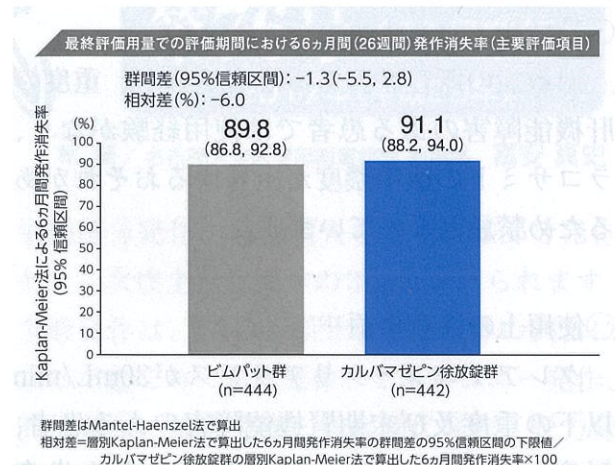


図2 てんかん患者を対象としたビムパット®錠の臨床成績

発作消失率を比較することで、カルバマゼピン徐放錠に対するビムパット®錠の非劣性を検証することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験

8)より引用

発作消失率に対する群間差の95%信頼区間の下限値の比(相対差)は-6.0%であり、あらかじめ設定した非劣性マージン(-20%)より大きい値でした。このことからビムパット®はカルバマゼピン徐放錠に対して非劣性であることが確認されました⁷⁾(図2)。

注1) 発作消失率はKaplan-Meier法で算出し、過去3か月間の発作回数(2回以下又は3回以上)の層別で調整した群間差の推定値及びその両側95%の信頼区間はMantel-Haenszel法で算出した。

注2) 開始用量はビムパット®100mg/日、カルバマゼピン徐放錠200mg/日とし(1日2回経口投与)、第1目標用量ビムパット®200mg/日、カルバマゼピン徐放錠400mg/日に増量(増量・安定化期間:3週間)。評価期間中(26週間)に発作が発生した場合は第2目標用量ビムパット®400mg/日、カルバマゼピン徐放錠800mg/日に増量し、さらに発作が起きた場合は第3目標用量ビムパット®600mg/日、カルバマゼピン徐放錠1200mg/日とした。

また安全性に関しては、ビムパット®群で165/444例(37.2%)、カルバマゼピン徐放錠群で203/442例(45.9%)に副作用が認められました。主な副作用は、ビムパット®群で浮動性めまい(7.9%)、疲労(5.6%)、傾眠(4.5%)、カルバマゼピン徐放錠群では傾眠(8.8%)、疲労(7.0%)、 γ -GTP増加(6.1%)でした⁷⁾。

○禁忌¹¹⁾

過敏症の既往歴のある患者のほか、重度の肝機能障害のある患者では使用経験がなく、ラコサミドの血中濃度が上昇するおそれがあるため禁忌となっています。

○使用上の注意事項¹¹⁾

クレアチニン・クリアランスが30mL/min以下の重度及び末期腎機能障害のある患者、軽度又は中等度の肝機能障害のある患者(Child-Pugh分類A及びB^{注3)})には1日最高用量を300mgとするなど慎重に投与する必要があります。

注3) Child-Pugh分類

肝障害度を示す指標。脳症、腹水、血清ビリルビン濃度、血清アルブミン濃度、プロトロンビン活性の5項目を1～3点で評価し、合計点によりA(5～6点)、B(7～9点)、C(10～15点)に分類する¹²⁾。

[詳細は添付文書参照]

[参考文献] (1) Gastaut H (Ed.): Dictionary of Epilepsy. Part 1: Definitions. World Health Organization. 1973 (2) Kwan P, et al.: N Engl J Med. 2000; 342: 314-319 (3) 日本てんかん学会: てんかん専門医ガイドブック 2014 (4) Fiest KM, et al.: Neurology. 2017; 88: 296-303 (5) Hauser WA, et al.: Epilepsia. 1993; 34: 453-468 (6) 日本神経学会: てんかん治療ガイドライン2010 (7) 第一三共株式会社: ビムパット®錠 インタビューフォーム(第6版) (8) 第一三共株式会社: ビムパット®錠 製品情報概要(2017年9月印刷) (9) Errington AC, et al.: Mol Pharmacol 2008; 73(1): 157-169 (10) 寺田清人: 臨床精神薬理 2016; 19(8): 1181-1188 (11) 第一三共株式会社: ビムパット®錠添付文章(第4版) (12) 日本肝癌研究会: 臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約2015(第6版) (13) UCB Pharma: VIMPAT® summary of product characteristics

■終わりに

ラコサミドは、新しい作用機序を持つNaチャンネルブロッカーです。薬物代謝酵素の誘導、阻害作用がほとんどない事が報告されており、抗てんかん薬を含む主要薬物との相互作用も無い薬剤であることが報告されています⁷⁾¹³⁾。

本剤は、長期的に薬剤の服用が必要なてんかん患者さんにとって多くのメリットを持つ薬剤であり、今後てんかん治療において大きな役割を担うことが期待されます。

指定医薬部外品

速乾性手指消毒剤

Kenz

ラビングケア[®]プラス

Rubbingcare plus

ゲル状速乾性手指消毒剤

Kenz

ジェルケア[®]プラス

gelcare plus

手に
すり込むだけの
簡単消毒

ノンエンベロープウイルスなどの
アルコール抵抗性ウイルスにも
効果的な手指消毒剤です!



発売元
株式会社 スズケン

製造販売元
健栄製薬株式会社

ケンツ事業部
〒461-8701 名古屋市東区東片端町8番地
TEL.052(950)6325 FAX.052(962)7440

〒541-0044 大阪市中央区伏見町2丁目5番8号
TEL.06(6231)5626 FAX.06(6204)0750

火気厳禁