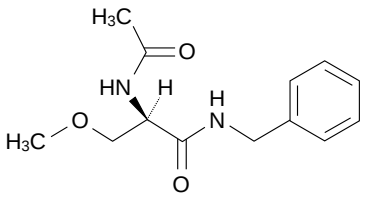
2.2 緒言

ラコサミド（LCM）は、米国の国立神経疾患・脳卒中研究所（NINDS）のプログラムにより、抗けいれん薬候補化合物として合成された機能性アミノ酸の一種である。



ラコサミドの構造式

1996 年にユタ大学を中心とする抗けいれん薬開発のための抗けいれん薬スクリーニングプロジェクトにより抗けいれん作用を見出されて開発に至った。スクリーニングプロジェクトでは、複数のてんかんモデルで効力を示すことを指標として候補化合物が選択され、LCM は最大電気ショック発作（MES）モデル、海馬キンドリングモデル、聴原性発作モデルを含む複数のてんかん動物モデルで有効性が認められたことから開発が進められた。初期の開発は Harris FRC corporation が実施したが、その後 SCHWARZ BIOSCIENCES 社（現 UCB 社）が開発の権利を得た。

Errington ら [1)] の研究により、LCM はナトリウムチャネルの緩徐な不活性化を促進して、静止膜電位を更に過分極側へシフトさせ、利用可能なナトリウムチャネルの割合を減少させて、その不活性化を持続させることが示された。緩徐な不活性化からの回復は急速な不活性化からの回復よりも長い時間を要する。LCM によるナトリウムチャネルの緩徐な不活性化は持続的脱分極によって強力に誘発されるため、LCM は、静止膜電位が軽度に脱分極しているてんかん病巣内のニューロンに存在するナトリウムチャネルに対して大きな作用を示し、活性化閾値を高め、てんかんの特徴であるニューロンの過剰興奮性を減少させることができる。

ナトリウムチャネル不活性化の促進を主作用とする抗てんかん薬としては、フェニトイン、カルバマゼピン、ラモトリギンなどの薬剤が発売されているが、いずれもナトリウムチャネルの急速な不活性化を促進させる作用を有しており、LCM とは作用機序が異なる。したがって、新規の作用機序を有する LCM は、ナトリウムチャネル不活性化促進作用を有するこれら既存薬が十分な効果を示さない患者、及びナトリウムチャネル抑制作用以外の作用機序を有する抗てんかん薬が十分な効果を示さない患者に対し、単剤又は併用時の有効性が期待される。

LCM は、2008 年 8 月に欧州、2008 年 10 月に米国において、二次性全般化発作を含む部分発作を有する成人てんかん患者に対する併用療法として承認を取得した。LCM の投与剤形として、経口製剤（錠剤及びシロップ剤）及び点滴静注液が承認されている。LCM は、二次性全般化発作を含む部分発作を有する成人てんかん患者に対する併用療法として、2016 年 1 月現在、世界 70 以上の国及び地域で承認されている。2014 年には二次性全般化発作を含む部分発作を有するてんかん患者の単剤療法の適応にて、米国で承認を取得した。

LCM は海外において、新規作用機序を有すること、良好な有効性と安全性が認められていること、臨床的に重要な薬物相互作用が認められないこと、良好な薬物動態プロファイルを有すること、てんかん患者での服薬継続率が高いこと等、多くの利点を有する抗てんかん薬として位置づけられている[2)]。更更に、LCM は多くの国々の治療ガイドラインに記載されている。例えば、ドイツの治療ガイドラインでは、LCM は第 1 若しくは第 2 選択の併用抗てんかん薬として推奨されており[3)]、また、ベルギーのガイドラインでは、LCM は二次性全般化発作を含む部分発作に対する併用療法として、第 1 選択薬に含まれている[4)]。英国国立医療技術評価機構（NICE）によるてんかんの診断及び治療ガイドラインでは、臨床試験のエビデンスレベル及び対費用効果を基に抗てんかん薬が評価されており、LCM はカルバマゼピン、ラモトリギン、レベチラセタム、トピラマート等による併用療法が有効でない又は忍容できなかった場合に使用する併用抗てんかん薬として位置づけられている[5)]。

本邦では、LCM は厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、医療上の必要性が高い薬剤と評価され、2012 年にユーシービージャパン株式会社に対して LCM の早期開発の要請が行われた[6)]。

今般、日中共同臨床試験（EP0008 試験）及び長期継続投与試験（EP0009 試験）において、他の抗てんかん薬で発作コントロールが得られていない二次性全般化発作を含む部分発作を有する成人（16 歳以上）患者における LCM の安全性及び有効性が示されたことから、本承認申請に至った。

今回の製造販売承認申請の概要を表 2.2-1 に示した。

表 2.2-1　本承認申請の概要

項目	内容
販売名	ビムパット錠 50 mg/100 mg
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
効能・効果	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	通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100 mg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200 mg とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 400 mg 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 100 mg 以下ずつ行うこと。

参考文献

1) Errington AC, Stöhr T, Heers C, Lees G. The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. Mol Pharmacol. 2008;73(1):157–69.

2) Panayiotopoulos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment based on the ILAE classifications and practice parameter guidelines. (revised. 2nd ed). Springer, 2010. p. 487-488.

3) Diener HC, Weimar C, and the Guidelines Committee of the German Society of Neurology. Guideline first epileptic seizure and epilepsies in adulthood.; 5, updated and extended edition. 2012.

4) Boon P, Engelborghs S, Hauman H, Jansen A, Lagae L, Legros B, et al. Recommentdations for the treatment of epilepsy in adult patients in general practice in Belgium: an update. Acta Neurol Belg. 2012;112(2):119-31.

5) National Institute for Health and Care Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE clinical guideline 137. 2012.

6) 厚生労働省 平成 24 年 4 月 6 日医政研発 0406 第 1 号薬食審査発 0406 第 1 号 未承認薬・適応外薬の開発の要請について. 2012.