

総 説

てんかん治療におけるラコサミドの有用性と 今後への期待

——併用療法および単剤療法の大規模試験結果と実臨床からの知見——

聖隷浜松病院 脳神経外科・てんかんセンター

山 本 貴 道

要 旨

ラコサミド（ビムパット[®]）は神経細胞のNa⁺チャンネルに作用するが、選択的に緩徐な不活性化を促進する点で画期的な薬剤である。従来のNa⁺チャンネル阻害剤の多くが酵素誘導型であり、抗てんかん薬およびてんかん以外の疾患の治療薬との薬剤間相互作用に留意が必要だったのに比較し、ラコサミドは他剤への影響がほとんどないため、使用しやすい薬剤と言える。

大規模ランダム化比較試験は併用療法で、更に単剤療法でも実施され、その有効性と安全性が示されている。特に単剤療法の臨床試験ではカルバマゼピン徐放錠との比較で非劣性が証明された。副作用としては浮動性めまいが最も頻度は高いが、漸増あるいは他のNa⁺チャンネル阻害剤との併用を避けるなどの方策で、その症状を軽減することが可能である。

ラコサミドの剤形には点滴用の静注製剤もあるため、時に経口投与が困難となる急性期からの使用も可能となっている。近年、社会の高齢化に伴い脳卒中後てんかんの患者が増加している。急性期の点滴静注から慢性期の経口投与とシームレスな治療は脳卒中関連の発作においても有用性は高い。様々な場面において可及的早期から、すなわち第一選択薬の1つとして考慮すべき薬剤と考えられる。

はじめに

ラコサミド（ビムパット[®]）は第3世代の抗てんかん薬と言われており¹⁾、本邦では2016年に二次性全般化発作を含む部分発作に対する併用療法、2017年にはそれら併用療法に加えて単剤療法の適応を取得した。更に2020年に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強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法も承認されている。

後述するようにNa⁺チャンネル阻害剤（sodium channel blocker；SCB）の1つではあるが、選択的に緩徐な不活性化（slow inactivation）を促進する点で画期的な薬剤と言える。他の抗てんかん薬のみならずジゴキシンや経口避妊薬などの薬剤の代謝や濃度にも影響しないため²⁾、使用しやすい抗てんかん薬と考えられ、てんかん治療の選択肢としてすでに広く浸透し始めている。本総説ではラコサミドの特徴と関連する併用療法および単剤療法の大規模試験結果、同様に実臨床データを供覧することで、てんかん治療におけるラコサミドの位置付けを考えたい。

てんかんの発作に関連する用語に関して、2017年にILAE（International League Against Epilepsy；国際抗てんかん連盟）では発作型分類が大幅に改訂された³⁾。本総説で紹介する試験の多くは以前の1981年のてんかん発作分類⁴⁾に則って記載がなされている。ここでは新分類が普及してきていることを受けて以下のように用語を変換して記載していく。単純部分発作（simple partial seizure；SPS）を焦点意識保持発作（focal aware seizure；FAS）、複雑部分発作（complex partial seizure；CPS）を焦点意識減損発作（focal onset impaired awareness seizure；FIAS）、二次性全般化発作（secondarily generalized tonic-clonic seizure；sGTCS）を焦点起始両側強直間代発作（focal to bilateral tonic-clonic seizure；FBTCS）と表現する。

電位依存性Na⁺チャンネルとラコサミドの作用機序

電位依存性Na⁺チャンネルは神経細胞膜にあり膜電位の脱分極により活性化すると、細胞外のNa⁺が細胞内に流入して更に脱分極が進み活動電位が発生して神経細胞の興奮が起こる⁵⁾。よって脳全体の興奮は活性化に関与するNa⁺チャンネルの数によって左右されるとも言える。てんかんの病態においては過剰に繰り返す神経細胞の発火が発作を引き起こすことになる⁶⁾。

電位依存性Na⁺チャンネルは図1に示す3つの状態を繰り返している。不活性化はゲートが閉じられるためにNa⁺電流が抑制される。この不活性化を持続時間によって2種類に分類している。急速な不活性化（fast inactivation）は数ミリ秒の尺度で回復するもので、神経細胞内側のチャンネルの細孔にボールが嵌まることで不活性化される（ball and chain mechanism）。一方で緩徐な不活性化（slow inactivation）は数秒から分単位と持続の長いもので、未だ完全に解明されたわけではないがゲートの開閉ではなく、神経細胞内側のチャンネルの細孔構造の転位反応（rearrangement）、すなわち分子構造の骨格変化が生じていると推察されている⁷⁾⁸⁾。この緩徐な不活性化はてんかんのように神経細胞の発火が繰り返される状態で誘導される⁶⁾。カルバマゼピン、フェニトイン、ラモトリギン等の従来のSCBは急速な不活性化がより低い膜電位で起こり不活性化の閾値を下げることで効果を発揮する。同様に緩徐な不活性化がより低い膜電位で起こり不活性化の閾値を下げる作用は、フェニトイン、ラモトリギン、ラコサミドで認められるが、中でもラコサミドは急速な不活性化の促進効果は見られず選択的に緩徐な不活性化を促進するとされる⁵⁾⁸⁾。またラコサミドはNa⁺チャンネルが急速な不活性化から戻った後にも持続的な阻害作用を示した⁷⁾。更に神経細胞が

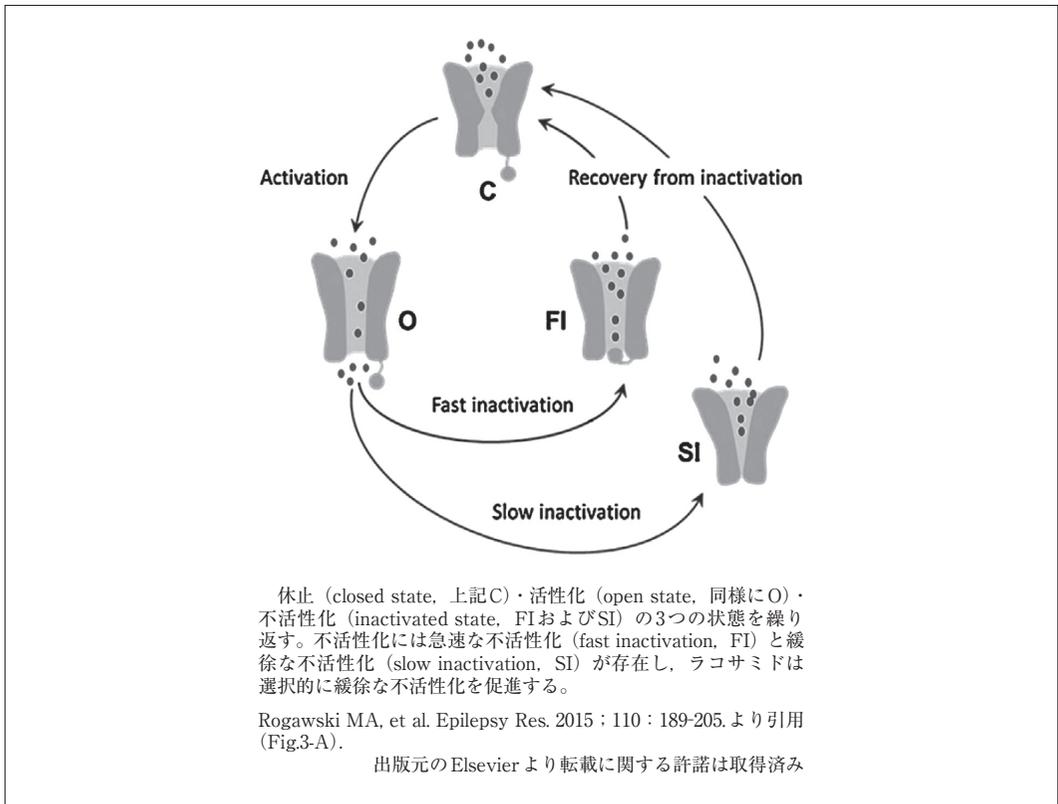


図1 電位依存性Na⁺チャネルのサイクル

静止膜電位の状態の時に、ラコサミドは利用できるチャネルの数を減らして、その結果、神経細胞の興奮を低下させることでてんかんの発作を抑制するとも考えられている⁷⁾。

ラコサミド併用療法

1. 大規模比較試験とその事後解析

ラコサミドの併用療法の承認に向けて世界的に実施された多施設ランダム化二重盲検比較試験で重要なものはSP667⁹⁾、SP755¹⁰⁾、SP754¹¹⁾の3試験 (表1) である。この3試験は試験デザインが似ているため、S667に関してそのデザインの詳細を述べる。SP667⁹⁾は phase IIb の試験として計画され、欧州と米国の68施設が参加した。対象は抗てんかん薬1剤または

2剤で発作の抑制されていない薬剤抵抗性の (FBTCSを含む) 焦点起始発作を持つてんかん患者である。迷走神経刺激療法 (vagus nerve stimulation ; VNS) については除外項目とはしなかった。最初に8週間の観察期間がある。この時期に28日間で平均最低4回の焦点起始発作が確認される必要があり、また発作のない期間が21日を超えてはならなかった。プラセボ群に対してラコサミドの1日投与量は200mg/day、400mg/day、600mg/dayの3群に分けられ、漸増期間は6週間で、600mg/day群は最初の週から毎週100mgの増量を予定した。400mg/day群では第3週から、200mg/day群では第5週から100mg/dayで開始され、同様に毎週100mgずつ増量された。忍容性に問題があれば、漸増期間完了時に100mgだけ

表1 部分発作に対するラコサミド併用療法の有効性と安全性を示した主たる多施設ランダム化二重盲検比較試験

		SP667 ⁹⁾	SP755 ¹⁰⁾	SP754 ¹¹⁾
試験参加人数		418例	485例	405例
併用抗てんかん薬数		1~2剤	1~3剤	1~3剤
プラセボ群に対するラコサミド投与群		200mg/day 400mg/day 600mg/day	200mg/day 400mg/day	400mg/day 600mg/day
発作頻度減少中央値	プラセボ群	10%	20.5%	20.8%
	200mg/day群	26% ($p = \text{N.S.}^*$)	35.3% ($p = 0.02$)	—
	400mg/day群	39% ($p = 0.0023$)	36.4% ($p = 0.03$)	37.3% ($p = 0.008$)
	600mg/day群	40% ($p = 0.0084$)	—	37.8% ($p = 0.006$)
50%レスポンド率	プラセボ群	21.9%	25.8%	18.3%
	200mg/day群	32.7% ($p = \text{N.S.}^*$)	35.0% ($p = \text{N.S.}^*$)	—
	400mg/day群	41.1% ($p = 0.0038$)	40.5% ($p = 0.01$)	38.3% ($p < 0.001$)
	600mg/day群	38.1% ($p = 0.0141$)	—	41.2% ($p < 0.001$)
有害事象 (頻度10%以上の 上位3症状)	200mg/day群	浮動性めまい (24%) 事故 (14%) 頭痛 (11%) 上気道感染 (11%)	頭痛 (11.0%) 浮動性めまい (10.4%)	—
	400mg/day群	浮動性めまい (26%) 頭痛 (24%) 悪心 (15%)	浮動性めまい (15.7%) 複視 (10.1%)	浮動性めまい (42.2%) 頭痛 (12.7%) 悪心 (11.8%)
	600mg/day群	浮動性めまい (55%) 運動失調 (23%) 疲労 (20%) 視覚異常 (20%)	—	浮動性めまい (50.5%) 嘔吐 (19.6%) 複視 (18.6%)

* : 有意差なし

ラコサミド併用療法における代表的な大規模臨床試験を示す。どの試験においても、すでに抗てんかん薬が試されていたにもかかわらず発作が抑制されていない薬剤抵抗性てんかんを有する患者が対象となっている。有効性はラコサミドの用量が増えるほど明確となり、また有害事象としては浮動性めまい、頭痛、悪心等が主たる症状であった。

(筆者作成)

の減量であれば可能であったが、それ以上の減量が必要な場合、この試験からは脱落となった。その後、12週間の治療維持期間へ入った⁹⁾。

まずは有効性であるが(表1)、発作頻度減少の中央値はプラセボ群で10%であるのに対し200mg/day群で26%、400mg/day群で39%、600mg/day群で40%であった。プラ

セボ群と比較して400mg/day群 ($p = 0.0023$) と600mg/day群 ($p = 0.0084$) で有意差が確認された。50%以上の発作頻度減少の患者の割合(50%レスポンド率)でも同様に400mg/day群 (41.1%・ $p = 0.0038$) と600mg/day群 (38.1%・ $p = 0.0141$) で有意差が見られた⁹⁾。

有害事象の最多は浮動性めまいで、ラコサ

ミドが投与された患者全体では35%に確認された。ラコサミドの用量が高いほど、浮動性めまいを訴える頻度も高い傾向であった(表1)。また他に頻度が10%を超えたものとしては頭痛、悪心、疲労、運動失調、視覚異常、嘔吐、複視、傾眠、上気道感染が挙げられる。漸増期間を完了した患者347例のうち、前述したように忍容性の問題によって100mgを減量することがなかった患者の割合は82%であった。また投与中止に至った理由として挙げられた有害事象の上位は浮動性めまい、悪心、運動失調、嘔吐、眼振である。併用薬剤の血中濃度変化も詳細が調べられ、カルバマゼピン、ラモトリギン、レベチラセタム、オクスカルバゼピン(本邦未承認)、フェニトイン、トピラマート、バルプロ酸について調査されたが、ラコサミドによる明らかな血中濃度への影響は確認されなかった⁹⁾。

SP755¹⁰⁾とSP754¹¹⁾の2試験はphaseⅢになるが、並行して実施された。また併用できる抗てんかん薬は3剤まで可能であった。SP755は欧州と豪州で実施されラコサミドの用量はプラセボに対して1日投与量200mg/dayと400mg/dayの2群、SP754は米国で行われ同様に用量は400mg/dayと600mg/dayであった(表1)。先に述べたように3試験共、ラコサミド用量の違いはあるものの試験のデザインはほぼ同様と考えられる。またSP755およびSP754では併用薬剤数が3剤の患者まで参加できるため、最初のSP667よりも難治の症例がより多く含まれている可能性があったと推察する。有効性としては400mg/dayおよび600mg/dayの高い用量で有意差が確認されており、SP667と同様の結果であった。また有害事象では浮動性めまいが他の症状と比較して多い傾向にあった¹⁰⁾¹¹⁾。

ラコサミドの長期成績についても調査された。SP754を完了した患者はオープンラベルの長期投与試験(SP756)¹²⁾に入ることができた。SP754ではラコサミドの用量は400mg/

dayまたは600mg/dayであったが、維持期間の後にこの長期投与試験に入ることを選択した場合、2週間の盲検移行期間に入り、維持用量から200mg/dayに調整される。その後SP756となるが、用量は最低100mg/dayから最高800mg/dayまで増減が可能であった。また併用していた抗てんかん薬の調整や、場合によっては併用薬剤を中止してラコサミド単剤にすることもできた。合計309例が登録され、308例が治療を受け、有効性の評価は307例で行われた。長期にわたる発作頻度減少の中央値は、1年、2年、3年、4年でそれぞれ53.4%、55.2%、58.1%、62.5%であり、有効性の持続が明らかとなった。同様に50%レスポンス率では、それぞれ52.8%、56.5%、58.7%、62.5%となっており、中央値と同じ傾向が示された¹²⁾。

ここまで述べてきたphaseⅡ/Ⅲの3試験については、post hoc analysis(事後解析)¹³⁾¹⁴⁾が行われ興味深い結果が得られている。3試験で合計1294例のデータがまとめられた。この多数のデータにおいて、発作減少の中央値はラコサミド200mg/day、400mg/day、600mg/dayのそれぞれでプラセボ群と比較して有意差が確認された。更に50%レスポンス率において、また75%レスポンス率においてはラコサミド200mg/day群を除いて、有意差が見られている¹³⁾。また抗てんかん薬の処方の際には、副作用を抑える目的で少量から漸増するのが一般的である。よって薬剤が漸増のどの段階で効き始めたかは、実際に治療を行う臨床家にとっては極めて有益な情報となる。この分析の中で漸増期間の最初の2週間のデータが調査¹³⁾されたが、発作減少の中央値は第1週目の100mg/dayの時にも、また第2週目の200mg/dayの時にも、プラセボ群と比較して有意差($p<0.01$)を認めた。50%レスポンス率でも同様であり、漸増中の治療早期からの有効性が証明された。

これらの3試験は薬剤抵抗性てんかんの患者が対象であったわけだが、試験に入る前の

てんかん外科の既往の有無は、その難治の程度を推測することができる。ラコサミド治療群全体の32.9%で何らかの切除外科が行われていた。また45.8%でVNSのみ、8.1%ではVNSおよび切除の両方を受けていた。しかしながら、ラコサミドの有効性はこのような外科治療の有無によって有意に変わることはなかった¹³⁾。安全性に関しては、有害事象で頻度が10%を超えるものは浮動性めまい、頭痛、悪心、複視であった。またラコサミド投与群の17%は有害事象により治療中止に至った。特にその頻度が5%を超えたものは600mg/day群における浮動性めまいと運動失調であった¹³⁾。

併用薬剤としては様々な抗てんかん薬が使用されていたが、いずれにおいてもラコサミドを上乗せすることで発作頻度の減少が確認された¹³⁾。SCBはてんかん治療の主役を担ってきたため、これら臨床試験でも併用薬剤にはSCBが多く、全体の82%で少なくとも1種類の従来からあるSCBを併用していた¹⁴⁾。SCBにラコサミドを上乗せした場合とSCB以外の抗てんかん薬にラコサミドを上乗せした場合で、発作抑制の有効性や安全性に違いはあるのかどうかは非常に興味深いところである。併用薬剤にSCBを含まない群では症例数としては少ないが、SCBを含む群に比較しラコサミドの有効性が高い傾向を示した。また安全性に関しても、特に浮動性めまいにおいてSCBを含む群の半数程度の出現率となっていた¹⁴⁾。これは実際に処方を行う際に役立つ情報と思われる。すなわち実臨床においてもすでに従来型のSCBが処方されている例は多い。そこへラコサミドを追加して浮動性めまいが続くような場合、ラコサミドによる有効性が明らかであれば、先行するSCBは漸減して可能であれば中止も考えられる。また逆にSCBが処方されていないならば、ラコサミドを加えても浮動性めまいの副作用は少ない可能性も示唆される。

2. Real-world data から見たラコサミド併用療法

その後、実臨床においてRELACOVA¹⁵⁾、LACO-EXP¹⁶⁾、VITOBA¹⁷⁾、REALLY¹⁸⁾、LACONORTE¹⁹⁾などの臨床研究が相次いで実施された。RELACOVAはスペイン語で*Re-cogida de pacientes con Lacosamida en la Comunidad Valenciana*、すなわち「バレンシア州においてラコサミドで治療を受けている患者のデータ収集」という意味である。この研究はラコサミドの実臨床における最初の前方視的多施設共同観察研究で、参加した患者数は158例であった。ラコサミドの開始時1日投与量も患者によって異なり、50mgを1回あるいは100mgを2回で始め、50mgを1回あるいは50mgを2回の用量で毎週増量を試みた。最大量は400mg/dayとしたが、主治医が必要だと考えればそれ以上の用量も処方して良いことにして、12カ月間の有効性と安全性を検証した。このように個々の患者に合わせた自由度の高い方法を取った¹⁵⁾。全体では発作消失が24.1%、50%レスポンス率が46.8%であったが、先述したSP667、SP754、SP755の3試験の事後解析と同様に、併用薬剤にSCBを含まない場合の方がラコサミドの有効性は高かった。また副作用の出現もSCBとの併用の場合に多く、最多は浮動性めまい(25.3%)で、以下、傾眠/脱力(10.1%)、歩行障害/運動失調(9.5%)、易刺激性(7.0%)と続いた¹⁵⁾。

LACO-EXP¹⁶⁾は1年間の後方視的多施設共同観察研究である。この試験の参加患者数は500例。漸増に関しては元々スペイン国内で推奨された方法があり、ほとんどの患者でそれに沿った投与が行われた。50mgを1日2回(100mg/day)で開始し毎週100mgずつ増量する方法(Schedule 1:90例)、50mg/dayで開始し毎週50mgずつの増量(Schedule 2:177例)、10日毎に50mgずつの増量(Schedule 3:64例)、2週間毎に50mgずつの増量(Schedule 4:88例)と4通りの漸増があった。最大

量は400mg/dayで、この試験でも必要に応じた最大量は400mg/dayを超えても良いとした。12カ月経過した段階で50%レスポonder率は57.1%、発作消失率は14.9%であった。ラコサミドが上乗せされる段階での併用薬剤数によって有効性がどのように変わるかについても精査された。やはりearly add-onでより高い有効性が示された。何らかの併用薬剤1剤にラコサミドが投与された場合、50%レスポonder率は80.0%、発作消失率は57.8%と高かったが、併用薬剤2剤にラコサミドを加えた場合、それぞれ70.4%、27.8%と低下が見られた。更に併用薬剤がSCBである群と比較し、非SCB群では有意に発作消失率が高かった。有効性が有意に高くなるような特別な抗てんかん薬の組合せは見られなかったものの、発作消失率の最も高かった併用薬剤の上位3剤はバルプロ酸で47.1%、レベチラセタムで32.8%、ラモトリギンで27.3%であった。副作用の最多は浮動性めまいで、約1/5の症例で見られた。漸増方法は4通りあったが、副作用の頻度も副作用による脱落もSchedule 1と比較し漸増の遅いSchedule 2・3・4でその頻度は低かった。

VITOBA (VImpat added To One Baseline AED)¹⁷⁾、REALLY (REtrospective study of lAcosamide as earLy add-on aLong one Year)¹⁸⁾、LACONORTE〔文献中に試験名の略語に関する明確な注釈はないが、ラコサミドの調査がスペイン北部の7施設で実施されたことに由来すると推察される。Norteはスペイン語で「北」を意味する〕¹⁹⁾はどれもearly add-onの有効性を調査しているが、VITOBAが前方視的研究で後2者が後方視的研究である。VITOBAはドイツ国内112施設で実施され、観察期間は6カ月。ベースラインとなる1剤にラコサミドを上乗せした効果、すなわちfirst add-onの研究となる。573例の患者が登録され、認可外用量の400mg/dayを超えた症例を除くと、400mg/day以下は499例となっ

た。この群をmodified full analysis setとし有効性を検討した。最終の評価の段階で50%レスポonder率は72.5%、75%レスポonder率は63.8%、発作消失率は45.5%と良好な成績であった¹⁷⁾。REALLY¹⁸⁾では先述したスペイン国内でのRELACOVAやLACO-EXPと患者の重複があるが、併用薬剤数2剤までをearly add-onとした。12カ月の時点でラコサミドの継続率は88.9%と高く、併用薬剤数は有意に減少していた。50%レスポonder率は76.0%、発作消失率は44.9%とVITOBAと同様の結果であった。LACONORTE¹⁹⁾は先行する何らかの単剤で治療されている焦点てんかんの患者73例にラコサミドのfirst add-onの効果を検討しているが、1年経過した時点での50%レスポonder率は91.8%、発作消失率は64.4%と高い効果が得られている。副作用としては浮動性めまい7例(9.6%)、不安5例(6.8%)と低い傾向で、重篤な副作用は確認されなかった。

ラコサミドの長期フォローアップの報告も散見される²⁰⁾²¹⁾。合計100例のうち85例が併用療法、15例が単剤療法であったが、ラコサミドの投与は1年で76%、2年で71%の継続が認められた。中止した理由の最多は効果不十分が25例であったが、副作用による中止は3例と少なかった²⁰⁾。平均で31.2カ月間のフォローアップがなされた165例では81例(49.1%)でラコサミドが継続されていた。1種類あるいはそれ以上の数のSCBにラコサミドを上乗せした場合とSCBを含まない場合とを比較して、副作用やそれらによる中止例が前者で有意に多かった。浮動性めまいの発現率にも有意差を認めた²¹⁾。

ラコサミド単剤療法：
大規模比較試験における
カルバマゼピンの比較

ラコサミドの単剤療法に関する多施設無作為二重盲検試験(phase III)はカルバマゼピ

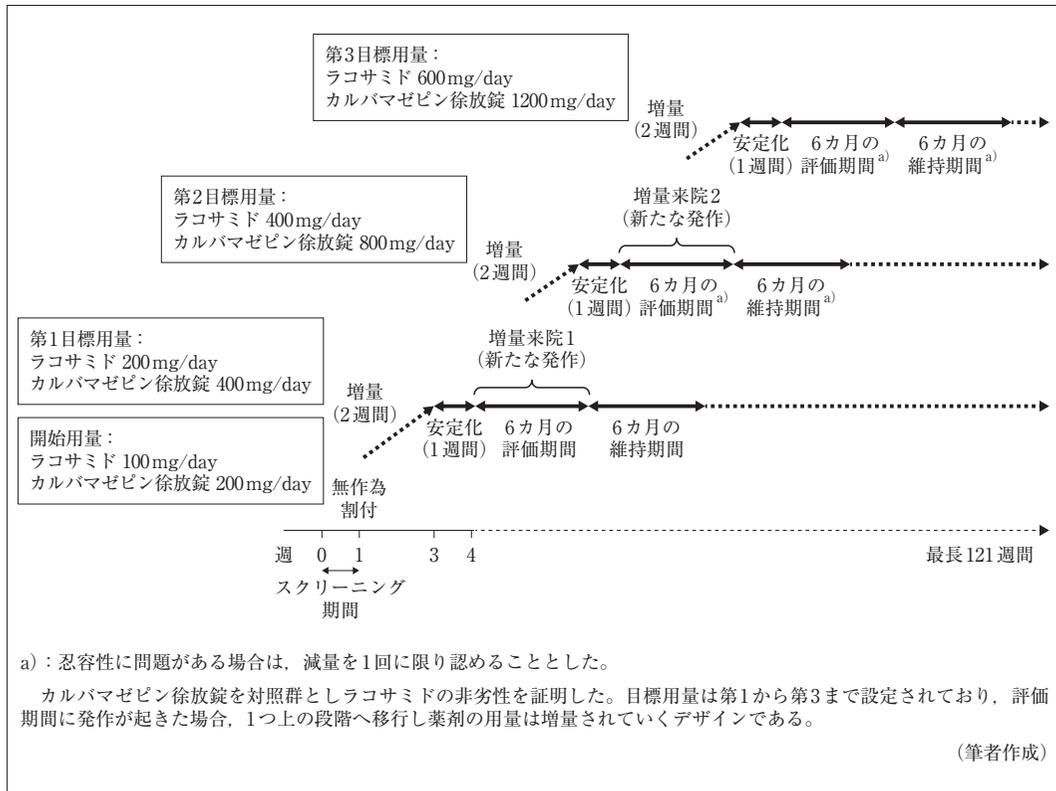


図2 SP0993試験¹⁾ (phase III) のデザイン

ン徐放錠 (controlled-release carbamazepine ; carbamazepine-CR は本邦未承認) を対照とした非劣性試験 (SP0993)¹⁾ である。欧州・北米・アジア太平洋地域の185施設において16歳以上888例の新たにてんかんと診断された患者が登録となった。併用療法の試験と同様、焦点起始発作を有するてんかん患者が対象であり、発作症候としてはFAS, FIAS, FBTCSが含まれた。局在的な発作起始が明確でない全般強直間代発作 (generalized tonic-clonic seizures ; GTCS) の場合は、特発性全般てんかん (idiopathic generalized epilepsy ; IGE) を示唆する病歴や脳波所見がないことが本試験登録の条件であった。また発作頻度については、過去12カ月に48時間以上の間隔を置いて少なくとも2回の非誘発発作、そのうち1回は直近3カ月以内の発作が記録される必要

があった。これらの諸条件を満たした患者の444例がラコサミド群、442例がカルバマゼピン徐放錠群に振り分けられた。

図2に試験の概略を示す。無作為化の後、ラコサミド群は100mg/day、カルバマゼピン徐放錠群は200mg/dayの用量で試験が開始された。漸増には2週間をかけ、第1目標用量に到達する。1週間の安定化期間を経て6カ月間の評価期間へ移行。その後、更に6カ月間の維持期間がある。評価期間に発作が起きた場合、再度2週間かけて第2目標用量に到達する。発作のコントロールが不良の場合は最終の第3目標用量となるが、ラコサミド群は600mg/day、カルバマゼピン徐放錠群は1200mg/dayまで漸増となった。第3目標用量でも発作が抑制できない場合は試験から脱落となった。また漸増された用量を忍容性の問題で服用で

きない場合は、1段階だけ減量が認められた。しかしその減量された用量で発作が起きてしまった場合も、同様に脱落となった。

結果としてラコサミド群の71%、カルバマゼピン徐放錠群の73%は第1目標用量で試験を継続できた。また試験のために服用を継続していた日数の中央値は両群とも385日であった。有効性については、少なくとも1回は試験薬を服用した患者を対象としたfull analysis setでは、ラコサミド群の73.6%、カルバマゼピン徐放錠群の69.7%で6カ月間の治療を発作なしで完了することができた。Kaplan-Meier法による発作消失率の推定値は、それぞれ89.8%および91.1%となり両群で有意差なしと判定された(Mantel-Haenszel法)。これらの数値は実数と異なるが、例えば発作抑制されているにもかかわらず有効性とは関連しない理由で脱落した症例も発作なしとして見積もった値である。12カ月後においても非劣性マージンの-12%を超えており、同様に非劣性が明らかとなった。興味深いことに65歳以上の部分集団解析では、Kaplan-Meier法では6カ月後の両群は似たような値を示していたが、実数としてはラコサミド群が72.6%、カルバマゼピン徐放錠群が59.6%と、他の部分集団解析と比較するとその差が顕著であった。これは評価期間に入る前に発作に関連しない理由で脱落する患者がラコサミド群で少なかったからと考えられる。すなわち高齢者におけるラコサミドの忍容性が良好であることが推察できるだろう。

有害事象の上位はラコサミド群で頭痛(14%)、浮動性めまい(12%)、疲労(7%)、カルバマゼピン徐放錠群で頭痛(13%)、疲労(10%)、浮動性めまい(9%)と同様の傾向であった。脱落に至った有害事象は、ラコサミド群で11%、カルバマゼピン徐放錠群で16%と後者で若干高かった。その内訳の上位は、ラコサミド群で浮動性めまい(6例/1.4%)、発疹(4例/0.9%)に対し、カルバマゼピン

徐放錠群で発疹(7例/1.6%)、 γ -GTP高値(6例/1.4%)、GPT高値(5例/1.1%)、傾眠(5例/1.1%)と内容的に異なるものであった¹⁾。

このようにラコサミド単剤療法は従来から焦点てんかんに対して第一選択薬とされてきたカルバマゼピンと比較して、その有効性は劣るものではないことが明らかとなった。また分類としては同じSCBではあるが、有害事象の内容を見ても作用機序や代謝経路の違いにより副作用の出方は異なる可能性が示唆された¹⁾。併用療法の試験結果とも併せてラコサミドの最も留意すべき副作用は浮動性めまいであるが、肝機能異常等のフォローアップのために採血をする頻度は実臨床においてもラコサミドで明らかに減っており、より使いやすい薬剤と考えられる。

SP0993試験においても併用療法の試験同様に事後解析²²⁾が実施された。本試験で治療を受けた886例の患者のうち、126例(14.2%)が少なくとも1つの精神症状を合併していた。その内訳は抑うつ(38.1%)、不眠(27.8%)、不安(26.2%)であり、これらの患者群について詳細な分析がなされた。ラコサミド群は64例、カルバマゼピン徐放錠群は62例であった。発作消失率に関しては、前述したようにKaplan-Meier法による推定値では両群に違いは見られなかったが、発作なしで6カ月間の治療を完了した患者の割合はそれぞれ67.2%、45.2%で、12カ月では50.0%、37.1%と、数の上ではラコサミド群で成績はより良好であった。しかしながら明らかに重篤な精神疾患を合併している、あるいは試験薬剤に影響を与えるような、例えばモノアミン酸化酵素阻害薬などを服用していれば、本試験への登録はできなかったと推察される。すなわちこの事後解析の対象になった患者群は比較的軽度の精神症状を伴っていたわけで、実臨床における精神疾患を持つ新規てんかん患者を十分に代表するものではないのかもしれない。一方でカルバマゼピンの効能・効果とし

て、躁病、躁うつ病の躁状態、統合失調症の興奮状態が含まれており、向精神作用は広く認められているところである。その上でラコサミド群の方が実数の上では良好な結果であったことは評価されるものと考えられる²²⁾。

SP0993試験で後半の6カ月間の維持期間を発作なしのまま終了できた患者、あるいは第1目標用量または第2目標用量で維持期間に1回以上の発作があった患者は、その後続けてSP0994試験²³⁾という延長試験に登録することができた。この試験は主として長期投与による有害事象に関して調査するものであった。試験薬剤による有害事象はラコサミド群で43例(15.4%)に対し、カルバマゼピン徐放錠群で54例(20.1%)であった。また有害事象で試験を中止にした患者は、それぞれ12例(4.3%)、21例(7.8%)で、ラコサミド群の方が脱落は少なかった²³⁾。

この後、更にラコサミド群の106例の患者については最長3年あるいは患者の居住する国でラコサミド単剤療法が承認されるまで単剤療法継続のオープンラベル試験(SPI042)²⁴⁾に入ることができた。84例(79.2%)がこの試験を完遂、22例(20.8%)が脱落した。ラコサミドを服用していた期間の中央値は854.0日、用量の中央値は200mg/dayであった。ラコサミドによると考えられる有害事象は7例(6.6%)、また有害事象による脱落は1例(0.9%)であった。この1例はラコサミド600mg/dayを服用しており、治療開始後22カ月目のSUDEP(sudden unexpected death in epilepsy)であったが、薬剤との関連性は否定された。心臓に関連する有害事象としては、心房粗動、洞性徐脈、心室頻拍がそれぞれ1例ずつ報告されたが、これらも薬剤との関連性は否定された。用量の中央値が200mg/dayと比較的低用量であったことから、全体的に有害事象の頻度、特に浮動性めまいと疲労は少なく、また認知機能への影響や精神症状も確認されなかった²⁴⁾。

ラコサミド単剤療法に切替えを行って、その有効性を検討した大規模臨床試験(SP0902)²⁵⁾も実施された。すでに焦点起始発作に対して1剤あるいは2剤の抗てんかん薬で治療を受けている425例の患者が登録となった。この試験はラコサミド400mg/day単剤での有効性と安全性を評価するため、二重盲検でラコサミド300mg/dayが対照群であったが、こちらにプラセボの錠剤を組み入れて行われた。発作頻度が月平均の2倍以上に増える、連続2日間の発作頻度がベースライン期間での最多頻度の2倍以上に増える、などの5項目の基準のうち1つ以上を満たせば脱落としてカウントされた。その結果、ラコサミド400mg/day群の方が有意に脱落が少なかった²⁵⁾。

ラコサミド自験例の検討

筆者の外來にてフォローアップされているラコサミド投与例について後方視的に調査を実施した〔本研究は2017年5月17日、聖隷浜松病院臨床研究審査委員会により承認された(承認第2394号)。また病院ホームページにオプトアウトを行った〕。FBTCSを含む焦点起始発作を持つてんかん患者71例が対象となり、最低6カ月のフォローアップ期間を経て評価が行われた。その結果、発作消失は57.7%、発作消失には至らなかったが50%以上の発作頻度減少は16.9%だったので、合わせると50%レスポンス率は74.6%であり良好と考えられる(図3)。ラコサミド投与前にすでに投与されたことのある抗てんかん薬の数は平均3.6剤であった。ラコサミド単剤療法承認後の調査であるため、最初からラコサミド単剤の症例も含まれている。また併用薬剤数をラコサミド投与開始時と最終評価の段階で比較すると、単剤の例数が増え、併用薬剤3剤の例数が明らかに減少していた。更にもどのような薬剤の処方頻度が減ったのかを見てみると、カルバマゼピンの減少が最も顕

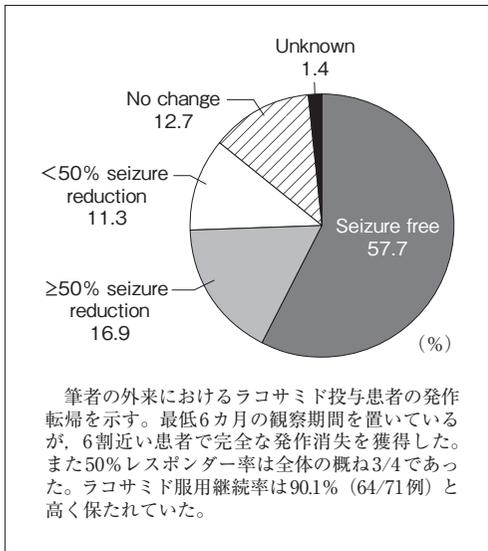


図3 ラコサミド自験例 (N=71) における発作転帰

著であった (図4)。発作消失率は併用薬剤数が少ないほど、すなわち単剤療法で最も高かった。逆に併用薬剤数が4剤あるいは5剤では発作消失に至った例はなかった (図5)。副作用としては浮動性めまいと傾眠が上位ではあったが、頻度は全体的に少ない印象である (表2)。71例中7例が脱落したが、その原因としては有効性不十分が最多 (5例) で、副作用による中止は浮動性めまいと下痢が1例ずつであった。

その後、外来における焦点起始発作に対するラコサミド単剤療法の症例数が増えた。同様に6カ月以上のフォローアップ症例であるが、最初からラコサミド単剤療法を開始した23例では、発作消失率が73.9%、残る患者においても50%以上の発作頻度減少を認めた。他剤での単剤療法あるいは併用療法からラコサミド単剤療法へ切替えた例は16例存在したが、切替えの理由としては他剤での発作抑制不良や副作用が挙げられる。発作消失率は62.5%、50%以上の発作頻度減少は25%に認め、50%レスポンド率は87.5%となった。単剤療法39例全体の成績としては、発作消失

率69.2%、50%以上の発作頻度減少は25.6%に認め、50%レスポンド率は94.9%と高率であった。確かに半数以上はてんかんの初期治療であり、治療に難渋しない例が多かったと言える。逆に言えば、ラコサミドはてんかんの初期治療において第一選択薬として十分に使用できる薬剤と考えられる。

ラコサミドの用法・用量は添付文書において、「成人にはラコサミドとして1日100mg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」としている。実際の臨床現場では外来の都合などから漸増に間隔があいてしまうことは多い。先述した単剤療法自験例では、初期の100mg/dayの段階で39例中16例 (41.0%) が発作消失を得ている。同様にラコサミド投与開始から2週間以内に18例 (46.2%) で発作消失を確認した。よって漸増の段階からの有効性はあると考えられ、副作用の有無、すなわち安全性を確認しながらの漸増で発作抑制に関しても良好であると判断される。これらは先述した併用療法3試験 (SP667・SP754・SP755) の事後解析¹³⁾の結果と同様と考えられる。

すでに実臨床においてもラコサミド単剤療法に関して報告されている。イタリアからはラコサミド単剤療法への切替えの研究²⁶⁾であるが、前方視的に1年間の成績をまとめている。それによると58例中37例 (63.8%) でラコサミド単剤療法を継続、32例 (55.2%) で発作消失を維持できた。また過去の抗てんかん薬の使用が1剤あるいは2剤の群と3剤以上の群では発作消失率について前者が有意に高かった。スペインからの報告²⁷⁾は後方視的に診療録を調査しているが、66例の患者のうち18例は初めての抗てんかん薬がラコサミド、他の48例はすでに他剤で治療を受けていた。全フォローアップ期間を通して、42例 (63.6%) が発作消失を維持できていた。イタリア・スペイン・オランダの3カ国において実施された後方視的な調査²⁸⁾では、全体で439例の多

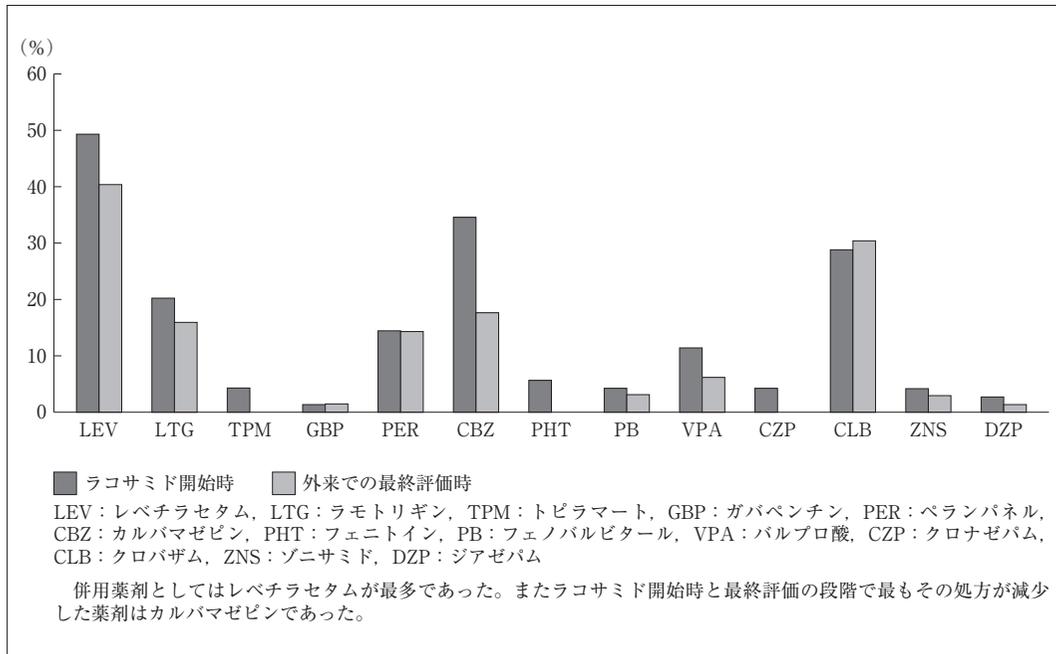


図4 ラコサミド自験例 (N=71) におけるラコサミド開始時と外来での最終評価の段階での併用薬剤数変化の内訳

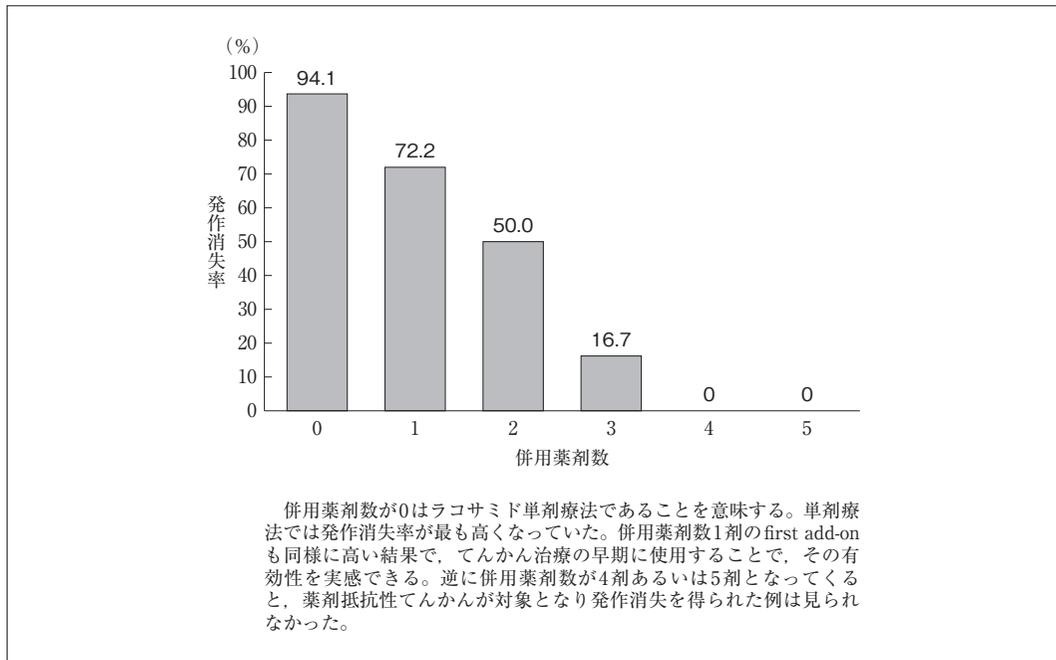


図5 ラコサミド自験例 (N=71) における併用薬剤数によるラコサミド投与後の発作消失率の違い

表2 ラコサミド自験例 (N=71) における
ラコサミドによる副作用の詳細

副作用	症例数 (%)
浮動性めまい	5 (7.0)
傾眠	3 (4.2)
嘔吐	1 (1.4)
振戦	1 (1.4)
下痢	1 (1.4)

外来にて確認された副作用を示す。多くの臨床試験でも示されていたように、浮動性めまいが最多であった。ただしこの中で副作用によって投与中止に至ったのは浮動性めまいの1例、下痢の1例のみであった。

数例のデータが集められた。98例は最初からラコサミド単剤療法、341例は他剤からラコサミドへの切替えであった。6±3カ月での発作消失率はそれぞれ66.3%、63.0%、12±3カ月では同様に60.2%、52.5%であった。本邦においても前方視的なラコサミドへの切替えの試験²⁹⁾が施行された。他剤による単剤療法を受けていて発作の消失していない患者を対象とした。ラコサミド100mg/dayから開始し400mg/dayまで漸増、その後あるいはその最中に先行する他剤を漸減した。本試験は症例数19例と多くはなく主として長期の安全性を確認する試験〔平均投与期間793.7(標準偏差458.1)日〕であったが、他の試験と同様に有害事象は浮動性めまい(52.6%)と傾眠(42.1%)が多かった。発作消失率は46.2%で、単剤療法に移行できた17例のうち、有害事象での試験中止例は見られなかった。

全般強直間代発作に対する ラコサミド併用療法

前項までの記載は焦点起始発作に関する話題が中心であり、一般的なてんかん診療の7割程度は焦点起始発作が対象と考えられる。

一方でIGEにおける全般強直間代発作(primary generalized tonic-clonic seizures; PGTCs)の多くは抗てんかん薬によって比較的容易に抑制できると考えられるが、中には難治例がありquality of life(QOL)を著しく低下させる場合がある。そのような薬剤抵抗性のPGTCsに対して多施設無作為二重盲検試験(SP0982)³⁰⁾が実施された。服用している抗てんかん薬の薬剤数は1~3剤の症例が組み入れ可能であった。主要評価項目は24週間の治療期間における2回目のPGTCsが起きるまでの時間であった。この試験は北米・南米・欧州・アジア太平洋地域と広範囲で施行されたもので、242例の患者がランダム化され、少なくとも1回以上試験薬剤を服用した。その結果、2回目のPGTCsの起きるリスクはラコサミド投与群で有意に低かった。すなわち24週間の治療期間の最後の段階で2回目の発作のない状態でいられたのは、Kaplan-Meier法による推定値ではラコサミド群で55.27%、プラセボ群で33.37%であった($p<0.001$)。このような結果からPGTCsに対するラコサミド併用療法が承認された。

ラコサミドがPGTCsに対しても上記のエビデンスで一定の有効性が期待できるのはより多くのてんかん患者への選択肢として重要な情報となる。しかしながらPGTCsに対するラコサミドの有用性については国内外ともにまだ報告が十分ではないので、今後のエビデンスの蓄積が待たれる。

ラコサミドの認知機能および 精神への影響

てんかん患者においては抑うつ³¹⁾の合併も多く、また抗てんかん薬自体の認知機能や精神への影響はある意味で避け難い副作用の1つと言える。その中でラコサミドは認知機能や精神への影響が少ない薬剤として認識されてきている³¹⁾。多くの報告ではラコサミドを併

用で使用した場合の影響であるため、純粋なラコサミドの影響を測定することは容易ではなく併用療法を前提の上で評価する必要がある。LAM study³²⁾はスペイン国内の11病院における1年間の前方視的多施設観察研究であるが、55症例と比較的多数で調査が実施されている。この研究もラコサミド開始時に49.1%が併用療法で、その併用薬剤数は 1.4 ± 0.9 だった。約半数が単剤療法で試験が開始され、また併用でも多くはラコサミドのearly add-onと言えるため、全例が併用療法の調査に比べて信頼度は高いと思われる。併用で頻度の高かった薬剤はレベチラセタム (38.2%)、バルプロ酸 (30.9%) で、他にも40%の患者は少なくとも1種類のSCBを使用していた。この研究ではQOLをQuality of Life in Epilepsy-10 (QOLIE-10) で評価しているが、特に注目すべきは元々スコアの低いQOLの不良な群において有意な改善を認めた点である。不安と抑うつについてはHospital Anxiety and Depression Scale (HADS) で評価し、これらについても1年のフォローアップで有意な改善を確認した。同様に併用療法ではあるが対照群を設けて前方視的に比較試験を実施した研究³³⁾では、評価にProfile of Mood States (POMS; 気分プロフィール検査) およびQOLIE-89を使用し、ラコサミド投与群でPOMSにおける陰性尺度、すなわちネガティブな感情の有意な改善が見られた。またスペインからの別の報告では、Beck Depression Inventory-II (BDI-II)・State-Trait Anxiety Inventory (STAI-S/T)・HADS・QOLIE-10で評価しているが、ラコサミドの投与によってBDI-IIの抑うつスケールが有意な減少、STAIおよびHADSの不安スケールで試験開始時に病的な不安を抱えていると評価された群で有意な改善を認めた。QOLIE-10の成績でも改善が見られている。一方で6カ月時点での発作消失は28.3%であったが、抑うつおよび不安の改善と発作抑制との間には有意な関連性を認

めなかった³⁴⁾。

薬剤抵抗性てんかんでは知的障害を合併する例が多いが、抗てんかん薬によっては興奮などの精神症状を来して中止に至ることもある。そのような患者80例にラコサミドを併用で投与した結果、発作抑制には知的障害の程度は関連しなかった。またラコサミドの継続率は他のSCBの併用で有意に低下した。副作用の発現も同様で他のSCB併用と関連している。患者の60%では何らかの精神疾患を併存していたが悪化した症例は1例のみで、他の副作用も軽度から中等度であった³⁵⁾。

ラコサミドは抗てんかん薬であり認知機能や精神症状を改善させる薬剤ではないが、これらの研究からラコサミドは認知機能や精神症状に対して、少なくとも悪化させる可能性は他剤と比較して低いと言えそうである。2016年にまとめられたエキスパートオピニオン³⁶⁾では抑うつを合併する焦点てんかんにおいて、推奨する抗てんかん薬上位の3番目に順位付けがなされている。

ラコサミド静注製剤の使い方

抗てんかん薬の静注製剤は長らくフェニトインが主流であった。錠剤の経口投与につなげることが可能なため、以前は脳神経外科の周術期に静注製剤を使用し、術後の急性期が過ぎたところで錠剤に変更するのが普通であった。しかしながらフェニトインは稀ではあったが血管外に漏れた場合に周辺の組織壊死を惹起するため、利便性と共に危険性も孕むものであった。その後フェニトインを水溶性のプロドラッグに改良し刺激性を大幅に軽減したホスフェニトインが登場した。周術期やてんかん重積にも適応が承認されていたため、汎用されるべき薬剤と考えられたが、ホスフェニトインが発売となった2012年にはすでにラモトリギンやレベチラセタム等の新規抗てんかん薬が普及し始めフェニトインの経口投

与は減っていく一方であったため、急性期から慢性期を結ぶという意味では以前のフェニトインの頃とは異なる状況と言えた。新規抗てんかん薬では2015年末にまずレベチラセタムの静注製剤が発売された。適応としてはホスフェニトインのような多様な場面を想定したものではなく、効能・効果には「一時的に経口投与ができない患者における、(中略)レベチラセタム経口製剤の代替療法」となっている。

ラコサミドの点滴静注の製剤は200mgのバイアルが2019年3月に販売開始となった。効能・効果はレベチラセタムの場合と同様で、「一時的に経口投与ができない患者における、(中略)ラコサミド経口製剤の代替療法」としている。またラコサミド錠剤の用法・用量では、「成人にはラコサミドとして1日100mg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」とあるため、静注製剤もそれに従うこととされた。よって200mgのバイアルは投与開始時には使い勝手が良いとは言えなかったため、2020年6月に100mgのバイアルも追加発売された。ラコサミドを経口で200mgあるいは300mgなど服用している場合は、代替療法としての点滴静注を同じ用量で投与が可能である。初めてラコサミドを点滴静注で投与しなければならない場面では、錠剤の用法・用量どおりの漸増となる。繰り返しになるが、前述したとおり100mg/dayの用量でも発作抑制は見られる場合があるため、ここに示した方法で治療は可能と考えられる。もちろん発作の状況如何で臨機応変の対応が最も重要であることは論を俟たない。

本邦におけるラコサミド静注製剤の臨床試験は限られた施設数ではあるが実施されている(EP0024)³⁷⁾。ラコサミドを経口投与されている成人患者9例を対象に同一用量を1回30分かけて1日2回、5日間の静脈内投与を施行した。これによる安全性・忍容性・薬物動態を調査したが、治験薬と因果関係が否定でき

ない有害事象は2例(22.2%)に3件認め、いずれも400mg/day投与で1例に嘔吐および頭痛、もう1例に注射部位紅斑が発生した。投与中止に至った有害事象は見られなかった。治療期間5日間の発作頻度についても、著変はなかった。

ラコサミドの特徴と今後への期待

これまで見てきたようにラコサミドにはいくつの特筆すべき点がある³⁸⁾。①従来から焦点てんかんに対してはカルバマゼピンが第一選択薬であったが、ラコサミドはカルバマゼピンと比較して発作抑制に関して非劣性が示された。②ラコサミドは酵素誘導型の抗てんかん薬ではなく、薬剤間相互作用に関して留意の必要性は極めて少ない。特に経口避妊薬、ジゴキシンあるいはワーファリン等との併用時に利便性は高い。③副作用は浮動性めまいの頻度が最も高い。特に他のSCBとの併用時に注意する。

排泄は主として腎臓である。また今まで多くの臨床試験が実施されており本総説でも紹介してきたが、それらの試験で重篤な心臓に関連する有害事象の報告はほとんど見られていない。しかしながら添付文書では「PR間隔の延長があらわれることがあるので、(中略)心伝導障害や重度の心疾患の既往のある患者、ナトリウムチャネル異常のある患者に対しては、(中略)患者の状態及び病態の変化を注意深く観察する」旨の注意が記載されており、長期服用による心循環器系への影響については今後の安全性情報の集積が待たれる。

スペインにおいてエキスパートによるコンセンサス³⁹⁾が示されている。その中でラコサミドは合併症を有するあらゆる状況においても推奨された。また発達遅滞のある成人患者および抗血栓薬を服用中の患者に対してもラコサミドは最も推奨される抗てんかん薬であった。薬剤間相互作用がないこと、静注製剤が

あることは、脳卒中急性期の治療においても理想的と考えられている。実際にSP0993の事後解析⁴⁰⁾において、脳卒中後てんかんに対する有効性について精査された。カルバマゼピン徐放錠を服用し発作なしで12カ月の治療期間を終えた割合は50.0%だったのに対し、ラコサミドでは66.7%と高い割合であった。脳腫瘍 (low-grade glioma) 関連てんかんにおいても、併用療法ではあるがラコサミドの有効性が示されている⁴¹⁾。

最近では酵素誘導型抗てんかん薬の脂質代謝への影響が示唆されている。SP0993の臨床試験⁴²⁾において、高脂血症の治療薬を服用していない例について調査が行われた。その結果、ラコサミド群ではコレステロールおよび中性脂肪の値に明らかな変化はなかったが、カルバマゼピン徐放錠群では総コレステロール値、LDLおよびHDLコレステロール値の上昇が確認された。中性脂肪には変化がなかった。この結果はClass IIのエビデンスが得られ、新規発症の焦点てんかんに対する適切な選択肢であることを支持するものとなっている。

ラコサミド静注製剤は脳卒中を含む脳神経系疾患の急性期からの使用を可能とし、重篤な副作用が稀であることは慢性期にわたって長期間の治療を要するてんかんに対して安心して選択できる薬剤であると考えられる。今後の高齢化社会においてますます増加すると予想される脳卒中関連てんかんにおいても、合併する成人病の治療薬との相互作用を気にすることなく使用できる。ラコサミドは様々な治療場面において可及的早期から選択されるべき薬剤であると考えられ、ますますの普及が期待される。

利益相反

著者は自らの所属する日本脳神経外科学会、日本てんかん学会、日本臨床神経生理学学会、日本脳卒中学会にCOIの申告を完了しています。また第一三共

株式会社、UCB Japan, LivaNova Japan, エーザイ株式会社より講師報酬を取得しています。本論文作成に関連して資金提供はありません。

参 考 文 献

- 1) Baulac M, Rosenow F, Toledo M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy : a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2017 ; **16** : 43-54.
- 2) Doty P, Rudd GD, Stoehr T, Thomas D. Lacosamide. *Neurotherapeutics.* 2007 ; **4** : 145-148.
- 3) Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy : Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017 ; **58** : 522-530.
- 4) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia.* 1981 ; **22** : 489-501.
- 5) 杉浦嘉泰, 宇川義一. てんかんとイオンチャネル. *臨床神経学* 2017 ; **57** : 1-8.
- 6) Doty P, Hebert D, Mathy FX, et al. Development of lacosamide for the treatment of partial-onset seizures. *Ann NY Acad Sci.* 2013 ; **1291** : 56-68.
- 7) Rogawski MA, Tofighty A, White HS, et al. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Res.* 2015 ; **110** : 189-205.
- 8) 丸 栄一, 浦 裕之. 新規抗てんかん薬lacosamideの薬理作用と作用機序. *臨床精神薬理* 2016 ; **19** : 1171-1180.
- 9) Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, et al. Efficacy and Safety of Oral Lacosamide as

- Adjunctive Therapy in Adults with Partial-Onset Seizures. *Epilepsia*. 2007 ; **48** : 1308-1317.
- 10) Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures : Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2009 ; **50** : 443-453.
 - 11) Chung S, Sperling MR, Biton V, et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures : A randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2010 ; **51** : 958-967.
 - 12) Husain A, Chung S, Faught E, et al. Long-term safety and efficacy in patients with uncontrolled partial-onset seizures treated with adjunctive lacosamide : Results from a phase III open-label extension trial. *Epilepsia*. 2012 ; **53** : 521-528.
 - 13) Chung S, Ben-Menachem E, Sperling MR, et al. Examining the clinical utility of lacosamide, pooled analyses of three phase II / III clinical trials. *CNS Drugs*. 2010 ; **24** : 1041-1054.
 - 14) Sake JK, Hebert D, Isojärvi J, et al. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant anti-epileptic drugs. *CNS Drugs*. 2010 ; **24** : 1055-1068.
 - 15) Villanueva V, López-Gomáriz E, López-Trigo J, et al. Rational polytherapy with lacosamide in clinical practice : Results of a Spanish cohort analysis RELACOVA. *Epilepsy Behav*. 2012 ; **23** : 298-304.
 - 16) Villanueva V, López FJ, Serratos JM, et al. Control of seizures in different stages of partial epilepsy : LACO-EXP, a Spanish retrospective study of lacosamide. *Epilepsy Behav*. 2013 ; **29** : 349-356.
 - 17) Runge U, Arnold S, Brandt C, et al. A non-interventional study evaluating the effectiveness and safety of lacosamide added to monotherapy in patients with epilepsy with partial-onset seizures in daily clinical practice : The VITOBA study. *Epilepsia*. 2015 ; **56** : 1921-1930.
 - 18) Villanueva V, Garcés M, López-Gomáriz E, et al. Early add-on lacosamide in a real-life setting : Results of the REALLY Study. *Clin Drug Investig*. 2015 ; **35** : 121-131.
 - 19) Muñoz-Lopetegui A, López-González FJ, Rodríguez-Osorio X, et al. LACONORTE study : Efficacy and security of lacosamide as first add-on therapy for focal-onset epilepsy in real-life setting. *Epilepsy Res*. 2018 ; **145** : 51-54.
 - 20) McGinty RN, Costello DJ. Long-term lacosamide retention-Real-world experience at a tertiary epilepsy center in Ireland. *Epilepsy Behav*. 2017 ; **68** : 141-145.
 - 21) Baker MD, Abou-Khalil W, Arain A, et al. Lacosamide efficacy and tolerability in clinical practice—Post marketing analysis from a single dedicated epilepsy center. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018 ; **171** : 179-183.
 - 22) Schmitz B, Dimova S, Zhang Y, et al. Tolerability and efficacy of lacosamide and controlled-release carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy and concomitant psychiatric conditions : Post hoc analysis of a prospective, randomized, double-blind trial. *Epilepsy Res*. 2020 ; **159** : 106220.
 - 23) Ben-Menachem E, Grebe HP, Terada K, et al. Long-term safety and efficacy of lacosamide and controlled-release carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*. 2019 ; **60** : 2437-2447.
 - 24) Ben-Menachem E, Dominguez J, Szász J, et al. Long-term safety and tolerability of lacosamide monotherapy in patients with epilepsy : Results from a multicenter, open-label trial. *Epilepsia Open*. 2021 ; **6** : 618-623.
 - 25) Wechsler RT, Li G, French J, et al. Conversion to lacosamide monotherapy in the treatment of focal epilepsy : Results from a historical-controlled, multicenter, double-blind study.

- Epilepsia*. 2014 ; **55** : 1088-1098.
- 26) Lattanzi S, Cagnetti C, Foschi N, et al. Lacosamide monotherapy for partial onset seizures. *Seizure*. 2015 ; **27** : 71-74.
- 27) Giráldez BG, Toledano R, García-Morales I, et al. Long-term efficacy and safety of lacosamide monotherapy in the treatment of partial-onset seizures : A multicenter evaluation. *Seizure*. 2015 ; **29** : 119-122.
- 28) Villanueva V, Giráldez BG, Toledo M, et al. Lacosamide monotherapy in clinical practice : A retrospective chart review. *Acta Neurol Scand*. 2018 ; **138** : 186-194.
- 29) 寺田清人, 山本貴道, 横山輝路ほか. 部分発作を有する日本人成人てんかん患者に対する他の抗てんかん薬からの切り替えによるラコサミド単剤療法の長期安全性及び有効性 : 多施設共同非盲検第3相試験. *診療と新薬* 2019 ; **56** : 1-10.
- 30) Vossler DG, Knake S, O'Brien TJ, et al. Efficacy and safety of adjunctive lacosamide in the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures : a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 ; **91** : 1067-1075.
- 31) Liguori C, Izzi F, Manfredi N, et al. Lacosamide may improve cognition in patients with focal epilepsy : EpiTrack to compare cognitive side effects of lacosamide and carbamazepine. *Epilepsy Behav Case Reports*. 2018 ; **10** : 35-37.
- 32) Alfaro A, Asensio M, García-Escrivá A, et al. LAM study : Effects of lacosamide on behavior and quality of life in patients with epilepsy. *Neurología*. 2019 ; **34** : 1-6.
- 33) Nakhutina L, Kunnakkat SD, Coleman M, et al. Effects of adjunctive lacosamide on mood and quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017 ; **73** : 90-94.
- 34) Rocamora R, Ley M, Molins A, et al. Effect of lacosamide on depression and anxiety symptoms in patients with focal refractory epilepsy : A prospective multicenter study. *Epilepsy Behav*. 2018 ; **79** : 87-92.
- 35) Kleist A, Kerling F, Hamer H, Winterholler M. Lacosamide in patients with intellectual disability and refractory epilepsy. *Acta Neurologica Belgica*. 2019 ; **119** : 423-430.
- 36) Shih JJ, Whitlock JB, Chimato N, et al. Epilepsy treatment in adults and adolescents : Expert opinion, 2016. *Epilepsy Behav*. 2017 ; **69** : 186-222.
- 37) 寺田清人, 相馬忠明, 笹本 洋ほか. 日本人におけるlacosamide注射液静脈内投与時の安全性, 忍容性及び薬物動態—健康成人及び成人部分てんかん患者での検討. *臨床精神薬理* 2018 ; **21** : 1223-1234.
- 38) Cawello W. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of lacosamide. *Clin Pharmacokinetics*. 2015 ; **54** : 901-914.
- 39) Villanueva V, Sánchez-Álvarez JC, Carreño M, et al. Initiating antiepilepsy treatment : An update of expert consensus in Spain. *Epilepsy Behav*. 2021 ; **114** : 107540.
- 40) Rosenow F, Brandt C, Bozorg A, et al. Lacosamide in patients with epilepsy of cerebrovascular etiology. *Acta Neurol Scand*. 2020 ; **141** : 473-482.
- 41) Rudà R, Houillier C, Maschio M, et al. Effectiveness and tolerability of lacosamide as add-on therapy in patients with brain tumor-related epilepsy : Results from a prospective, noninterventional study in European clinical practice (VIBES). *Epilepsia*. 2020 ; **61** : 647-656.
- 42) Mintzer S, Dimova S, Zhang Y, et al. Effects of lacosamide and carbamazepine on lipids in a randomized trial. *Epilepsia*. 2020 ; **61** : 2696-2704.

Effectiveness of Lacosamide in the Treatment of Epilepsy and Expectations in the Near-future

—Results from Large Scale Trials of Combination Treatment and Monotherapy,
and Knowledge from Our Real-world Experience—

Takamichi Yamamoto

*Department of Neurosurgery, Comprehensive Epilepsy Center
Seirei Hamamatsu General Hospital*

2-12-12 Sumiyoshi, Naka-ku, Hamamatsu, Shizuoka 430-8558, Japan

Abstract

Lacosamide (LCM) is a unique anti-seizure medication (ASM) in terms of an apparent effect on sodium channel slow inactivation. Most of the old and established sodium channel blockers are enzyme inducers, which often cause drug-drug interactions. However, LCM is not an enzyme inducer, and is rarely related to those interactions.

Large scale randomized controlled trials were carried out for both combination treatment and monotherapy of LCM, and demonstrated its efficacy and safety. The clinical trial for LCM monotherapy especially showed non-inferiority of LCM as compared to controlled-release carbamazepine, and possibility of LCM as one of the first-line medications. Dizziness is one of the most frequent adverse effects by LCM. However, these events are preventable by titration of LCM or avoiding combination with other sodium channel blockers.

LCM can be used intravenously in an acute stage, when patients are not able to take medication orally. The number of patients with post-stroke epilepsy has been increasing in recent years along aging of the population. LCM could be useful with seamless treatment from intravenous administration for seizures in an acute stage such as stroke and other neurological disorders through oral medication for epilepsy in a chronic stage. LCM is an ASM which should be considered as one of the earliest options in wide-ranging situations of seizure and epilepsy.

Key words : epilepsy, seizure, lacosamide, anti-seizure medication, sodium channel blocker

(受理日 : 2022年1月31日)