

## 新規抗てんかん薬を用いたてんかんの薬物治療ガイドライン

藤原建樹<sup>\*,\*\*</sup>

日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告  
 委員 池田昭夫、井上有史、亀山茂樹、須貝研司  
 ※委員長  
 ※※国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

### 1. はじめに

新たに発病したてんかん患者のおおよそ7割は標準的な抗てんかん薬治療で発作の寛解が期待できる。標準的な抗てんかん薬とは、在来から使われてきて一次選択薬としての評価が定まっている、carbamazepine (CBZ)、ethosuximide (ESM)、phenobarbital (PB)、phenytoin (PHT)、primidone (PRM)、valproate (VPA) の6剤のことを言う。我が国で開発された zonisamide (ZNS) は、国際的には新薬であるが、わが国ではこれらの標準薬と同等の位置にある。残りの3割の患者では多剤併用療法を含む薬物治療によってもてんかん発作は抑制され難く、有効で安全な新しい抗てんかん薬の開発が待たれてきた。欧米では1990年代に入ってから、有効性と安全性の向上をめざして新しい抗てんかん薬が次々に開発されてきた。米国では過去15年間に、felbamate (FBM)、gabapentin (GBP)、lamotrigine (LTG)、topiramate (TPM)、tiagabine (TGB)、levetiracetam (LEV)、oxcarbazepine (OXC)、zonisamide (ZNS)、pregabalin (PGB)、lacosamide (LCM)、rufinamide (RUF)、vigabatrin (VGB) の12剤が承認・発売されている。

これらの新薬は各種のてんかん発作型、てんかん症候群に対して有効とされている。我が国では1989年にZNS、2000年にクロバザム (CLB) が発売されてからは新薬の導入がなく、新薬の承認が海外に較べて著しく遅れていたが、2006年にGBP、2007年にTPMが承認・発売され、2008年にはLTGが承認・発売された(表1)。現在、LEVが承認申請中であり、OXCの臨床試験が始まっている。RUF、stripentol (STP)の臨床試験が準備中である。

日本てんかん学会診療ガイドライン作成委員会は、既存のガイドライン<sup>1)</sup>とは別個に、「成人てんかんの薬物治療ガイドライン」<sup>2)</sup>並びに「小児てんかん包括的治療ガイドライン」<sup>3)</sup>を2005年に作成し、てんかんの薬物治療について指針を提言してきた。前者は日本てんかん学会認定医を対象としたコンセンサス研究をベースに作成された<sup>4)</sup>。我が国では、2006年から上述のように新しい抗てんかん薬の発売が相次ぎ、ガイドラインに新たな需要が生じてきた。本委員会はこれらの需要に答えるため新規抗てんかん薬を用いた診療ガイドラインを作成した。本ガイドラインで取り上げた新規抗てんかん薬は2006年以降に発売になった、あるいは申請中、臨床試験中、臨床試験準備中の薬物に限った。すなわち、GBP、TPM、LTG、LEVおよびOXCの5剤について、国内外の主な臨床試験に基づき、適応並びに使用上の留意点などについて言及した。併せて、国外でDravet症候群のorphan drug

表1 新規抗てんかん薬の国内における適応症

薬剤	成人			小児		
	部分発作	強直間代発作	レノックス・ガストー症候群	部分発作	強直間代発作	レノックス・ガストー症候群
gabapentin	○					
topiramate	○					
lamotrigine	○	○	○	○	○	○

いずれも併用療法

として承認されている STP、同じく Lennox-Gastaut 症候群 (LGS) の orphan drug として承認されている RUF についても当該てんかん症候群の項で述べた。

なお CLB は、米国で認可されていないために、一般的には新規抗てんかん薬に分類されていないが、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない小児並びに成人のてんかんの併用療法として認められているベンゾジアゼピン系薬物である。用法は通常、成人は CLB として 1 日 10 mg の経口服用より開始し、症状に応じて徐々に増量する。維持量は 1 日 10~30 mg を 1~3 回に分割服用する。小児に対しては、通常 CLB として 1 日 0.2 mg/kg の経口服用より開始し、症状に応じて徐々に増量する。長期使用により慣れの現象が発現しやすい難点はあるものの、発作改善率は高く、部分発作にも全般発作にも有効な薬物である<sup>5,6)</sup>。

## 2. 海外の診療ガイドラインにおける新薬の位置づけ

米国神経学アカデミーと米国てんかん学会は共同で新規抗てんかん薬の使用に関する勧告を 2004 年に公表している<sup>7,8)</sup>。同年、英国から新規抗てんかん薬を含むてんかんの治療ガイドラインが公表されている<sup>9)</sup>。2006 年には国際抗てんかん連盟 (ILAE) による治療ガイドライン (単剤によるてんかんの初期治療) も公表されている<sup>10)</sup>。米国および英国のてんかんの治療ガイドラインは、新薬の有効性、安全性、そして忍容性に関する Up-to-date なエビデンスに基づいて作成されている。すべての新薬は在来薬で効果が不十分な部分てんかんに対し、併用療法として試みることが推奨されている。全般てんかんに対して推奨された新薬は少なかったが、実証度の高いエビデンスに乏しいためである。これら二つのガイドラインの一番の違いは新たに発病したてんかんに対する新薬の適応である。米国のガイドラインでは新たに発病したてんかん患者にも新薬を推奨しているが、英国のガイドラインでは在来薬での効果が期待できない、在来薬が禁忌、妊娠の可能性のある婦人などの限られた状況でのみ新薬の使用を推奨している<sup>11)</sup>。費用対効果と新薬の単剤治療が在来薬より有効である確かなエビデンスに乏しいことなどがその背景にある。

その他、成人てんかんのエキスパートコンセンサスガイドラインの改訂版<sup>12)</sup>あるいは小児てんかんのエキスパートコンセンサスガイドラインの米国版<sup>13)</sup>、欧州版<sup>14)</sup>がそれぞれ報告されている。エキスパートコンセンサスガイドラインは、エビデンスレベルは低いものの豊かな臨床経験に基づいており、臨床家の需要に答えたガイドラインと言える。

## 3. 本ガイドラインで取り上げたクリニカルエッセッション (CQ) 並びにエビデンスレベルと勧告度

臨床的な需要が多いと思われる下記の 6 つの CQ を取り上げた。

- CQ 1 新しい抗てんかん薬の併用療法は成人の難治部分てんかんに有効か？
- CQ 2 新しい抗てんかん薬の単剤治療は有効か？
- CQ 3 新しい抗てんかん薬は特発性全般てんかんに有効か？
- CQ 4 新しい抗てんかん薬は小児のてんかんに有効か？
- CQ 5 新しい抗てんかん薬は Dravet 症候群 (乳児重症ミオクロニーてんかん; SMEI) に有効か？
- CQ 6 新しい抗てんかん薬は Lennox-Gastaut 症候群 (LGS) に有効か？

高齢者のてんかんについては別にガイドラインを作成したので、本ガイドラインではふれない。四角で囲まれた部分が、答えすなわちガイドラインである。解説部分ではガイドラインの根拠とした主なエビデンスを紹介した。エビデンスのレベルは、以下のものを採用した<sup>15)</sup>。

### 1) エビデンスのレベル

- (1) システマテックレビュー/メタアナリシス
- (2) 1 つ以上の無作為対照試験による
- (3) 非無作為対照試験による
- (4) 分析疫学的研究 (コホート研究や症例対照研究による)
- (5) 記述研究 (症例報告やケース・シリーズ)
- (6) 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見推奨度分類

2) 勧告（推奨）の強さの決め方：以下の要素を勘案して総合的に判断する。

(1) エビデンスのレベル

(2) エビデンスの数と結論のばらつき

(同じ結論のエビデンスが多ければ多いほど、そして結論のばらつきが小さければ小さいほど勧告は強いものとなる。必要に応じてメタアナリシスを行う)

(3) 臨床的有効性の大きさ

(4) 臨床上の適用性

(5) 害やコストに関するエビデンス

3) 勧告（推奨）の強さの分類：

A. 行うよう強く勧められる

B. 行うよう勧められる

C. 行うよう勧めるだけの根拠が明確でない

D. 行わないよう勧められる

ガイドラインでは本邦で承認されている薬物はカタカナ表記、未承認薬はアルファベット表記として。解説部分では略号を用いた。

## 文 献

- 1) 日本神経学会治療ガイドライン Ad Hoc 委員会. てんかん治療ガイドライン. 臨床神経学 2002; 42: 549-597. 【4】
- 2) 井上有史, 藤原建樹, 飯沼一字, 兼子 直, 三原忠紘, 満留昭久, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会. 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: 249-253. 【4】
- 3) 満留昭久, 藤原建樹, 飯沼一字, 井上有史, 兼子 直, 三原忠紘, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会. 小児てんかんの包括的治療ガイドライン. てんかん研究 2005; 23: 244-248. 【4】
- 4) 井上有史, 西田拓司, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会. てんかん治療の Expert Consensus. てんかん研究 2004; 22: 128-139. 【4】
- 5) 八木和一, 武田明夫, 河合逸雄, 扇谷 明, 中島光好. NH-15 (clobazam クロバザム) の薬効評価. 医学のあゆみ 1995; 174: 229-241. 【2】
- 6) 山磨康子, 重松秀夫, 小国弘量, 大田原俊輔, 中島光好. 抗てんかん薬 clobazam (NH-15) の第三相臨床試験—小児難治てんかんを対象とした clonazepam との単盲検比較法による検討—. てんかん研究 1997; 15: 110-121. 【3】
- 7) French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. I: Treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Epilepsia 2004; 45: 401-409. 【2】
- 8) French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. II: Treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Epilepsia 2004; 45: 410-423. 【2】
- 9) National Institute for Health and Clinical Excellence.: The epilepsies—The diagnosis in adults and children in primary and secondary care. <http://www.nice.org.uk> 【2】
- 10) Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia 2006; 47: 1094-1120. <http://www.ilae-epilepsy.org> 【1】
- 11) Beghi E: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. Lancet Neurol 2004; 3: 618-621.
- 12) Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. Epilepsy Behav 2005; 7 Suppl 1: S 1-64; quiz S 65-67. 【4】
- 13) Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. J Child Neurol 2005; 20 Suppl 1: S 1-56; quiz S 59-60. 【4】
- 14) Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. Epileptic Disord 2007; 9: 353-412. 【4】
- 15) 福井次矢, 丹後俊郎. 診療ガイドラインの作成の手順 ver. 4.3. <http://www.niph.go.jp/glg1-4.3rev.htm>, 2001. 【6】

## CQ1 新しい抗てんかん薬の併用療法は成人の難治部分てんかんに有効か？

- 1) 成人難治部分てんかんの部分発作にガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、levetiracetam および oxcarbazepine の併用療法は有効である（推奨度 A）。
- 2) ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギンおよび oxcarbazepine は高用量ほど効果が増す傾向があり、副作用の発現率、脱落率も用量依存性であった（推奨度 B）。
- 3) トピラマートは低用量で開始し、緩徐に増量すると副作用が現れにくい（推奨度 B）。
- 4) ガバペンチンはミオクロヌスを発現/増悪させることがある。OXC はミオクロニー発作や欠神発作を悪化させることがある。

解説：GBP、TPM、LTG、LEV および OXC の併用療法は成人難治部分てんかんの部分発作（含む二次性全般化発作）に対して有効である。成人部分てんかんに対する新薬同士の有効性を直接比較した RCT は報告されていない。薬剤選択にあたっては、海外のエキスパートコンセンサスガイドライン（後述）などが参考になる。

以下、個々の新薬の主な臨床試験について述べる。

## 1) ガバペンチン GBP

## (1) 海外での臨床試験

難治部分てんかんに対する GBP 併用治療の有効性に関するメタ解析がコクラングループから報告されている<sup>1)</sup>（表2）。小児 247 例、成人 750 例、計 997 例が参加した 5 編の RCT をメタ解析したところ、GBP 服薬群におけるレスポンド率（responder rate；RR. 50% 以上の発作減少を示した患者の 100 分率）の対照群に対するオッズ比は 1.93 (1.37～2.71) であった。臨床試験からの脱落率に両群間に有意差はなかった、オッズ比 1.05 (0.68～1.61)。GBP の小児並びに成人の難治部分てんかんに対する併用療法は有効とみなされた。

GBP 併用療法における有効性と安全性に関する大規模多施設共同試験が報告されている<sup>2)</sup>。一日投与量を 900 mg から 3,600 mg の範囲で適宜増減した。てんかん発作の消失率は投与量に応じて増加し、用量反応性を示していた。忍容性については、1,800 mg/日以下で問題のなかった患者では 1,800 mg～3,600 mg まで増量しても問題のないことが示唆されている。

## (2) 国内での臨床試験

成人難治部分てんかん 209 例を、GBP 1,200 mg/日、GBP 1,800 mg/日、プラセボの 3 群に割付、治療効果を比較した RCT が国内から報告されている<sup>3)</sup>。GBP 服用群で有意に発作頻度が減少していた。1,200 mg/日より 1,800 mg/日の方が発作は減少しており、用量反応性の効果が示唆された。

表2 コクランレビューによる難治部分てんかんに対する新薬の併用効果

レビュー（文献）	年号	薬物	レスポンド率のオッズ比（95% CI）	中断率のオッズ比（95% CI）
Marson	2000	Gabapentin	1.93 (1.37 ~ 2.71)	1.05 (0.68 ~ 1.61)
Jette	2000	Topiramate	2.85 (2.27 ~ 3.59) *	2.26 (1.55 ~ 3.31) *
Ramaratnam	2001	Lamotrigine	2.71 (1.87 ~ 3.91)	1.12 (0.87 ~ 1.80)
Chaisewikul	2001	Levetiracetam	3.81 (2.78 ~ 5.22)	1.25 (0.87 ~ 1.80)
Castillo	2009	Oxcarbazepine	2.96 (2.20 ~ 4.00)	2.17 (1.59 ~ 2.97)

個々の新薬についての RCT を集計し、それをメタ解析した結果である。レスポンド率は発作が 50% 以上減少した患者の割合を、中断率は副作用などのため試験から脱落した患者の割合を示している。\*Topiramate は相対危険度で示してある。

### (3) GBPによるミオクロヌスの発現/増悪

本剤投与後にミオクロヌスを発現/増悪する患者が稀ならず経験されることが海外から報告されている<sup>4)</sup>。国内でもミオクロヌスの発現/増悪、てんかん重積を呈した症例があり、注意が必要である<sup>5)</sup>。

## 2) トピラマート TPM

### (1) 海外での臨床試験

難治部分てんかんに対する TPM 併用治療の有効性に関するメタ解析がコクラングループから報告されている<sup>6)</sup> (表2)。1,312例が参加した10編のRCTが該当した。このうちのひとつは専ら小児を対象にしていた (n=86)。TPM 服薬群におけるRRの相対危険度は2.85 (2.27~3.59)であった。治療中断の相対危険度は2.26 (1.55~3.31)であった。難治部分てんかんに対する TPM 併用治療は有効とみなされた。

TPM は主として腎臓より排泄されるため、腎機能障害のある患者では、本剤のクリアランスが低下することがあるので、クレアチニンクリアランスが70 mL/分未満の場合には、投与量を半量にするなど慎重に投与することが求められている。本剤は体重減少をきたす事がある。眠気、浮動性めまい、認知系有害事象が起りやすく、これを避けるため、海外では緩徐な漸増法 (開始用量 50 mg/日、1週ごとに 50 mg/日ずつ増量)<sup>7)</sup>、あるいはより緩徐な漸増法 (開始用量 25 mg/日、1週ごとに 25 mg/日ずつ増量) が試みられ<sup>8)</sup>、副作用の出現は低めになっている。

### (2) 国内での臨床試験

成人難治部分てんかんに対して TPM を付加投与した国内で行われたRCTによれば、TPM 群はプラセボ群に比べ発作減少率で有意に優れており、とくに二次性全般化発作で優れていた<sup>9)</sup>。主な副作用は、傾眠、浮動性めまい等の中枢神経系ならびに体重減少であった。TPM の至適用量を検討したところ、RRは200 mg/日以上用量ではほぼ一定であった。漸増時最高用量別のRRは400 mg/日までの用量で認められたが600 mg/日では認められず、海外での成績が追認された<sup>10)</sup>。

## 3) ラモトリギン LTG

### (1) 海外での臨床試験

難治部分てんかんに対する LTG 併用治療の有効性に関するメタ解析がコクラングループから報告されている<sup>11)</sup> (表2)。小児 (n=199) と成人 (n=1,044)、計1,243例が参加した10編のRCTをメタ解析した。すべての投与量を含む LTG 服薬群におけるRRは対照群より有意に高かった、オッズ比2.71 (1.87~3.91)。小児だけを抽出するとそのオッズ比は3.54 (1.92~6.54)とさらに顕著であった。用量比較試験では高用量群の方がRRは高かった。対照群との間に臨床試験からの脱落率の有意差は認められなかった、オッズ比1.12 (0.78~1.61)。

### (2) 国内での臨床試験

成人難治てんかん176例を対象としたLTG併用療法に関するRCTによると、LTGは部分発作、とくに二次性全般化発作で有意に優れていた<sup>12)</sup>。主な副作用は傾眠、めまいなどであった。

VPA 非併用の成人難治てんかん患者132例を対象として、LTG併用療法の有効治療用量を検討するために、非盲検下で2用量 (100 mg および 300 mg/日) 並行群間比較試験が行われた。最終全般改善度は300 mg 群 (n=37) が100 mg 群 (n=50) よりも有意に優れ (p=0.0184)、LTGの用量反応性の効果が示唆された<sup>13)</sup>。成人難治てんかんに対する長期投与試験によれば、有効性および安全性に大きな問題はなかったと報告されている<sup>14)</sup>。

### (3) 用法・用量など

LTGは酵素誘導作用をもつ薬剤と併用すると血中濃度が上がり難しく、VPAのようにグルクロン酸抱合を阻害する薬物と併用すると血中濃度が上がりやすい。併用する薬物により本剤の用量、とくに初期用量を調整する必要がある。

LTGの最も重要な有害事象はStevens-Johnson症候群 (SJS) などの重症薬疹の発現であり、とくにVPA併用例でリスクが高い。重症薬疹の発現は定められた用法・用量を超えて使用した場合に高いことが示されているので、併用する抗てんかん薬の組み合わせに留意して、用法・用量を遵守することが大切である。海外では初期用量が引き下げられ、緩やかな漸増法に変更された結果、重症薬疹の発現率は低下している。VPA服用中のてんかん患者102例を対象にLTGを成人は12.5 mg/日、小児は0.15 mg/kg/日と開始用量を少なくし、漸増法を用いて

安全性を検証したところ、発疹の発現率は2.9%であり、これまでの国内臨床試験での発現率よりも低下していた<sup>15)</sup>。

#### 4) Levetiracetam (LEV) L059

欧米において、成人難治部分てんかんに対するLEVの併用治療の有効性及び安全性に関するメタ解析がコクラングループから報告されている<sup>16)</sup>(表2)。成人1,023名が参加した4編のRCTをメタ解析したところ、LEV服薬群におけるRRの対照群に対するオッズ比は3.81(2.78~5.22)であり、対照群より有意に優れていた。臨床試験からの脱落率のオッズ比は1.25(0.87~1.80)であり、両群間で有意差はなかった。LEVの成人難治部分てんかんに対する併用療法は有効とみなされた。主要な副作用は、傾眠、無力症、浮動性めまいであった。

本剤は成人難治部分てんかんに対する併用治療薬として国内で申請中であるが、臨床試験の成績はまだ公表されていない。

海外のRCTおよび製造販売後臨床試験において、低頻度ではあるが行動に関する有害事象が報告されている<sup>17)</sup>。LEVまたはプラセボを投与した成人てんかん患者(n=1,208)に認められた行動に関する有害事象のレビューを行った結果、うつ病(3.8%、プラセボ群1.8%)、敵意(2.3%、プラセボ群0.9%)、不安(1.8%、プラセボ群1.1%)および情動不安定(1.7%、プラセボ群0.2%)が投与開始4週間以内に発現していた。過去の精神疾患、行動異常に加え、熱性けいれん及びてんかん重積の履歴のある患者では低用量から漸増するなど、慎重な投与が必要と報告されている<sup>18)</sup>。

#### 5) Oxcarbazepine (OXC) TR1476

難治部分てんかんに対するOXC併用治療の有効性に関するメタ解析がコクラングループから報告されている<sup>19)</sup>(表2)。小児(n=267)および成人(n=694)、計961例が参加した2編のRCTをメタ解析した。OXC服薬群におけるRRの対照群に対するオッズ比は2.96(2.20~4.00)であった。RRについては用量依存性の効果が観察されていた。臨床試験からの脱落率のオッズ比は2.17(1.59~2.97)であった。OXCの小児並びに成人の難治部分てんかんに対する併用療法は有効とみなされた。

CBZがミオクロニー発作や欠神発作を悪化させることはよく知られているが、OXCも時にこれらの発作を悪化させる。Gelisse Pらは本剤投与後に発作が悪化した若年ミオクロニーてんかんの6例を報告している<sup>20)</sup>。

## 文 献

- 1) Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (3): CD001415. [1]
- 2) Morrell MJ, McLean MJ, Willmore LJ, Privitera MD, Faught RE, Holmes GL, et al. Efficacy of gabapentin as adjunctive therapy in a large, multicenter study. *The Steps Study Group. Seizure* 2000; 9: 241-248. [3]
- 3) Yamauchi T, Kaneko S, Yagi K, Sase S. Treatment of partial seizures with gabapentin: Double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Psychiatry Clin Neuros* 2006; 60: 507-515. [2]
- 4) Asconapé J, Diedrich A, DellaBadia J. Myoclonus associated with the use of gabapentin. *Epilepsia* 2000; 41: 479-481. [5]
- 5) 小出泰道, 長尾雅悦, 福島克之, 宇留野勝久, 笹川睦男, 高橋幸利, ら. ガバペンチンの有効性と安全性についての多施設共同研究. *てんかん研究* 2009; 27: 12-21. [5]
- 6) Jette N, Hemming K, Hutton JL, Marson AG. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD001417. [1]
- 7) Biton V, Edwards KR, Montouris GD, Sackellares JC, Harden CL, Kamin M; Topiramate TPS-TR Study Group. Topiramate titration and tolerability. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 173-179. [2]
- 8) Guberman A, Neto W, Gassmann-Mayer C; EPAJ-119 Study Group. Low-dose topiramate in adults with treatment-resistant partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand* 2002; 106: 183-189. [2]
- 9) 大沼第一, 久郷敏明, 武田明夫, 中根充文, 福島 裕, 細川 清, ら. トピラマート(KW-6485)の難治てんかんに対する後期第II相試験—漸増法による有効性, 安全性および至適用量の検討. *新薬と臨床* 2007; 56: 1659-1681. [2]
- 10) 松田一己, 八木和一. トピラマート(KW-6485)の症候性局在関連性てんかんに対する第III相臨床試験—プラセボを対照とした二重盲検並行群間比較試験. *新薬と臨床* 2007; 56: 1385-1340. [2]
- 11) Ramaratnam S, Marson AG, Baker GA. Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD001909. [1]

- 12) 村崎光邦, 八木和一, 稲見允昭. Lamotrigine の難治てんかんにに対する二重盲検比較試験—プラセボを対照とした成人第 III 相比較試験. 臨床精神薬理 2008; 11: 117-134. 【2】
- 13) 村崎光邦, 八木和一, 稲見允昭. Lamotrigine の成人難治てんかんにおける後期第 II 相臨床試験—多施設協同研究による用量比較試験. 臨床精神薬理 2008; 11: 99-115. 【2】
- 14) 八木和一, 村崎光邦. 成人難治てんかんに対するラモトリギン併用療法の長期投与での有効性と安全性. 新薬と臨床 2009; 58: 25-40. 【3】
- 15) 大田原俊輔, 藤原建樹, 兼子 直, 飯島正文. 海外での新推奨用量による lamotrigine の臨床評価—バルプロ酸ナトリウム服用てんかん患者を対象とした第 III 相試験—新薬と臨床 2008; 57: 1442-1453. 【3】
- 16) Chaisewikul R, Privitera MD, Hutton JL, Marson AG. Levetiracetam add-on for drug-resistant localization related (partial) epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2001; (1): CD001901. 【1】
- 17) Cramer JA, De Rue K, Devinsky O, Edrich P, Trimble MR. A systematic review of the behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials. Epilepsy Behav 2003; 4: 124-132. 【2】
- 18) Mula M, Trimble MR, Yuen A, Liu RSN, Sander JWAS. Psychiatric adverse events during levetiracetam therapy. Neurology 2003; 61: 704-706. 【2】
- 19) Castillo S, Schmidt DB, White S. Oxcarbazepine add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2000; (3): CD002028. 【1】
- 20) Gelisse P, Genton P, Kuate C, Pesenti A, Baldy-Moulinier M, Crespel A. Worsening of seizures by oxcarbazepine in juvenile idiopathic generalized epilepsies. Epilepsia 2004; 45: 1282-1286. 【5】

## CQ2 新しい抗てんかん薬の単剤治療は有効か？

ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、levetiracetam 及び oxcarbazepine の単剤治療は新たに診断されたてんかん（小児/成人の部分てんかん/混合てんかん）に有効である（推奨度 B）

解説：わが国では新薬の単剤治療は承認されていないが、海外では単剤治療が認められている。GBP、TPM、LTG、LEV1 及び OXC の単剤治療は新たに診断されたてんかん（小児/成人の部分てんかん/混合てんかん）に有効であるが、新薬同士の有効性を直接比較した RCT は報告されていない。薬剤選択にあたっては、SANAD 試験や海外のエキスパートコンセンサスガイドラインなどが参考になる（後述）。

単剤の臨床試験の対象の多くは発作が 2 ないし 3 回しか起こっていない新たにてんかんと診断された患者である。部分発作もしくは全般強直間代発作を持つてんかんとされているものの、脳波所見は必須要件ではなく、後者には部分発作の二次性全般化発作が多く混入していると思われる。てんかん類型別の有効性についての評価は不確実な面がある。全般てんかんとりわけ小児の全般てんかんに対する単剤治療のエビデンスは乏しい。

### 1. 個々の新薬の主な臨床試験

#### 1) ガバペンチン GBP

成人部分てんかん患者 275 例を GBP 300 mg/日、900 mg/日、1,800 mg/日の 3 用量群に無作為化し、CBZ 600 mg/日（オープン、用量固定）との効果と安全性を比較した RCT が報告されている<sup>1)</sup>。発作再発までの期間は GBP 1,800 mg/日群は GBP 300 mg/日群より有意に長く、GBP 900 mg 群/日、GBP 1,800 mg/日群、CBZ 600 mg 群の 3 群の間に有意差は認められなかった。臨床試験から脱落率は CBZ 服薬群が GBP 1,800 mg/日服薬群より高かった（24% 対 13.5%）。

新たに診断された部分発作あるいは全般強直間代発作を持つてんかん患者に対する GBP と LTG の有効性に関する RCT が報告されている<sup>2)</sup>。試験を完了できた患者では、GBP 群の 75.5%、LTG 服用群の 76.0% で発作が消失していた。副作用のための試験からの脱落は両群ともに 10% 以下であった。GBP と LTG の効果と忍容性は同等とみなされた。

#### 2) トピラマート TPM

新たにてんかんと診断された 613 例（6 歳以上の小児ならびに成人）を対象に、VPA または CBZ と TPM の効

果を比較したRCTが報告されている<sup>3)</sup>。主治医が臨床的判断に基づきVPAかCBZ単剤療法を選択した後に、無作為化し、VPA(あるいはCBZ)とTPM 100 mg/日群、TPM 200 mg/日群に割り付け、6カ月間単剤療法を行った。TPM (100 mg/日、200 mg/日)群、CBZ (600 mg/日)群、VPA (1,250 mg/日)群で6カ月間の発作消失患者の割合に有意な差は認められなかった。TPMはCBZ、VPAと同等の効果を示していた。

3歳以上の小児および成人部分てんかん(n=252)に対するTPMの単剤の効果を低用量群と高用量群との比較したRCTによると発作再発までの期間は高用量群が低用量群より有意に長かった(p=0.01)<sup>4)</sup>。

新たに診断された部分発作もしくは全般強直間代発作を持つ6歳以上の小児から成人てんかん患者(n=470)対象にしたTPM単剤治療に関するRCTが報告されている<sup>5)</sup>。高用量群(TPM 400 mg/日)と低用量群(TPM 50 mg/日)に無作為に割り付けした。発作再発までの期間は高用量群が低用量群よりも有意に長かった(P=0.0002)。高用量群は低用量群に比して、12カ月の時点での発作消失頻度で優れていた(P=0.001)。高用量群は、部分発作(P=0.009)、全般強直間代発作で優れていた(P=0.005)。認知面での副作用による中止の割合は低用量群で2%高用量群で7%であった。9カ月時点での脱落率は前者で7%後者で19%であった。副作用は用量依存性を示していた。

### 3) ラモトリギン LTG

新たに診断された部分発作もしくは全般強直間代発作(±他の全般発作)をもつ患者に対するLTG単剤の治療効果をCBZのそれと比較したメタ解析がコクラングループから報告されている<sup>6)</sup>。小児から成人の1,384名が参加した5編のRCTをメタ解析し、臨床試験からの脱落率、発作再発率、6カ月間の発作寛解率の3点を比較した。臨床試験からの脱落率のオッズ比は0.55(0.35~0.84)であり、臨床試験の継続性ではLTGが有意に優れていた。発作再発率、6カ月間の発作寛解率のオッズ比はそれぞれ、1.14(0.92~1.43)と0.92(0.81~1.04)であり、両群間に有意差はなかった。LTGは新たに診断されたてんかんに対してCBZと同等の効果を示していた。

LTG単剤の治療効果をVPA(疑似プラセボ)と比較した臨床試験が報告されている<sup>7)</sup>。PHTもしくはCBZの単剤治療下にあった成人の部分てんかん患者156例を、LTG 500 mg/日あるいはVPA 1,000 mg/日の二群に割り付け、PHTとCBZは中止し、LTGもしくはVPAの単剤への切り替えを図った。PHT、CBZの減量期間中、あるいはLTGとVPAの単剤下にある3カ月間に、発作が悪化して試験から脱落した率をもって効果を判定した。LTG単剤群の56%が試験を完了したのに対してVPA群では20%に留まっていた(56%対20%;p<0.001)。治療継続期間はLTGがVPA群より有意に長かった(中央値168日対57日;p=0.001)。LTGは成人部分てんかんに対しVPAより有効とみなされた。

新たに診断された部分てんかんに対するLTGとPHTの単剤効果は同等とするRCTが報告されている<sup>8)</sup>。

### 4) levetiracetam LEV

新たにてんかんと診断された患者を対象に、LEVとCBZ-CR(controlled release)単剤療法の有効性と安全性を比較した多施設共同RCTが報告されている<sup>9)</sup>。LEV 1,000 mg/日又はCBZ-CR 400 mg/日の2群に無作為に割り付け、26週の評価期間中に発作がおきなかった患者は引き続き26週の用量維持期間へ進み、発作がみられた患者ではLEV 2,000 mg/日又はCBZ-CR 800 mg/日に増量された。その後、最高でLEV 3,000 mg/日又はCBZ-CR 1,200 mg/日まで増量した。LEV群に288名、CBZ-CR群に291名が割り付けられ、主要評価項目である6カ月以上の発作消失率はそれぞれ73.0%(173/237)、72.8%(171/235)であった。調整済みの差は0.2%であり、LEVのCBZ-CRに対する非劣性が示された。少なくとも1種以上の有害事象を認めた患者はLEV群79.6%、CBZ-CR群80.8%と両群間に差を認めなかった。

### 5) oxcarbazepine OXC

部分発作ならびに強直間代発作をもつ小児と成人の患者に対するOXCとPHTの単剤治療効果に関するメタ解析がコクラングループから報告されている<sup>10)</sup>。2編のRCT(n=480)が解析され、試験からの脱落率に関するPHT群のOXC群に対するオッズ比は1.64(1.09~2.47)であり、OXCが試験の継続性では優れていたが有意な差ではなく、6カ月、12カ月の寛解率、発作再発の時期については両群間に差はなく、有効性に関する優劣は決められなかった。

新たにてんかんと診断された部分発作あるいは強直間代発作をもつ患者(n=247)についてOXCとVPAの有

効性を比較したRCTが報告されている<sup>11)</sup>。OXC群とVPA群に1対1に割付、有効性と継続性を比較したが両群間に差はなかった。発作が消失した割合も、臨床試験からの脱落率にも両群間に差はなく、OXCとVPAの有効性は同等とみなされた。

## 2. SANAD 試験

新薬同士について効果と忍容性を直接比較したRCTは報告されていないが、英国から大規模な前向き非盲検試験が報告されている(Standard and New Antiepileptic Study; SANAD)。SANAD試験は二つに分かれている。第一の試験では、部分てんかんを持つ1,721例をCBZ、GBP、LTG、OXC、TPMの5群に無作為に割り付け、発作転帰、治療の継続性、生活の質などを長期間にわたり比較した<sup>12)</sup>。抑制効果及び治療の継続性を総合的に勘案するとLTGはCBZより優れていた。LTGは部分発作に対して費用対効果があり、CBZの代替治療薬となり得ると高く評価されている。

第二の試験では、全般てんかん/未決定てんかんをもつ716例についてVPA、LTGおよびTPMの3群間で単剤治療の効果を長期間比較している<sup>13)</sup>。有効性と忍容性の両面でVPAが最も優れていた。新薬の登場にもかかわらず、VPAが全般発作に対する一次選択薬に位置づけられている。

SANAD試験はRCTではないが、主治医が病状、副作用などに応じて適宜、用量を調整できるなどの柔軟性に富み、観察期間も年余に渡っている。新薬の有効性について臨床家の需要に答えたエビデンスを提供している。

## 3. 成人てんかんのエキスパートコンセンサスガイドライン

2005年に刊行された米国からの成人てんかんのエキスパートコンセンサスガイドラインによれば、部分てんかんの単純部分発作、二次性全般化発作にはCBZとOXCが第一選択薬、LTGとLEVが通常適切な薬物に入っている<sup>14)</sup>。複雑部分発作にはCBZ、LTG及びOXCが第一選択薬であり、LEVも通常適切な薬物に入っている。妊娠の可能性のある女性ではLTGが第一選択薬となっている。

## 文 献

- 1) Chadwick DW, Anhut H, Greiner MJ, Alexander J, Murray GH, Garofalo EA, et al. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. International Gabapentin Monotherapy Study Group 945-77. *Neurology* 1998; 51: 1282-1288. 【2】
- 2) Brodie MJ, Chadwick DW, Anhut H, Otte A, Messmer SL, Maton S, et al. Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: a double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 993-1000. 【2】
- 3) Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, Chadwick DW, Neto W, Wang S; EPMN 105 Study Group. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 165-175. 【2】
- 4) Gilliam FG, Veloso F, Bomhof MA, Gazda SK, Biton V, Ter Brugge JP, et al. A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 196-202. 【2】
- 5) Arroyo S, Dodson WE, Privitera MD, Glauser TA, Naritoku DK, Dlugos DJ, et al. Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 214-222. 【2】
- 6) Gamble CL, Williamson PR, Marson AG. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25(1): CD001031. 【1】
- 7) Gilliam F, Vazquez B, Sackellar JC, Chang GY, Messenheimer J, Nyberg J, et al. An active-control trial of lamotrigine monotherapy for partial seizures. *Neurology* 1998; 51: 1018-1025. 【3】
- 8) Steiner TJ, Dellaportas CI, Findley LJ, Gross M, Gibberd FB, Perkin GD, et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. *Epilepsia* 1999; 40: 601-607. 【2】
- 9) Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ; Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007; 68: 402-408. 【2】
- 10) Muller M, Marson AG, Williamson PR. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19(2): CD003615. 【1】
- 11) Christie W, Krämer G, Vigonius U, Pohlmann H, Steinhoff BJ, Brodie MJ, et al. A double-blind controlled clinical trial:

- oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 26: 451-460. 【2】
- 12) Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1000-1015. 【3】
- 13) Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1016-1026. 【3】
- 14) Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav* 2005; 7 Suppl 1: S 1-64; quiz S 65-67. 【4】

### CQ3 新しい抗てんかん薬は特発性全般てんかんに有効か？

- 1) ラモトリギンは新たに発病した欠神てんかんに有効である（推奨度 B）。
- 2) ガバペンチンは新たに発病した欠神てんかんに無効である（推奨度 D）。
- 3) ラモトリギン、トピラマート、及び levetiracetam は特発性全般てんかんの全般強直間代発作に併用治療法で有効である（推奨度 B）。
- 4) ラモトリギン、トピラマート及び levetiracetam は若年ミオクロニーてんかん（JME）に併用治療法で有効である（推奨度 B）。

解説：特発性全般てんかんの大部分の患者は VPA をはじめとする在来薬で発作が寛解するため<sup>1)</sup>、臨床試験に多数の症例を登録することが難しい。報告されている臨床試験の多くは脳波上の広汎性てんかん発射が必須条件ではなく、二次性全般化部分発作が混在している可能性が高い。特発性全般てんかんに対する質の高い臨床試験は乏しい。薬剤選択にあたっては、海外の SANAD 試験（CQ2 を参照）やエキスパートコンセンサスガイドライン（後述）などが参考になる。

#### 1. 個々の全般発作型に対する効果

##### 1) 欠神発作に対する効果

欠神発作に対する ESM、VPA、LTG の有効性に関するコクランレビューによれば、LTG はプラセボよりも発作消失に関して優れていた。LTG と VPA、ESM と VPA との間には発作抑制効果の優劣は定かでなかった<sup>2)</sup>。

新たに発病した欠神てんかんに対する GBP の効果はプラセボと差はなく無効であった<sup>3)</sup>。

##### 2) 全般強直間代発作に対する効果

3歳から 59 歳の強直間代発作をもつ特発性全般てんかん患者 (n=80) に対する TPM の併用治療効果に関する RCT によれば、ベースラインからの強直間代発作の平均発作減少率は、TPM 群がプラセボ群に較べて有意に減少していた (56.7% 対 9.0% ; p=0.019)<sup>4)</sup>。RR の割合も TPM 群がプラセボ群より有意に大きかった (56% 対 20% ; p=0.001)。忍容性の点では両群間に差はなかった。特発性全般てんかんの全般強直間代発作に対し TPM の併用治療は有効であった。

2歳から 55 歳までの全般強直間代発作を持つ特発性全般てんかん患者 (n=117) を対象とした LTG の併用療法に関する RCT が報告されている<sup>5)</sup>。LTG 群 (58 例) の発作減少率が 66.5% であったのに対しプラセボ群 (59 例) では 34.2% に留まっていた (p=0.006)。副作用について両群間に差はなく、特発性全般てんかんの強直間代発作に対し LTG の併用治療は有効とみなされた。

全般強直間代発作を持つ特発性全般てんかんの小児及び成人の患者 164 名 (4 歳から 65 歳) を対象とした LEV の併用療法に関する RCT が報告されている<sup>6)</sup>。LEV 併用群 (80 例) の平均発作減少率が 56.5% であったのに対しプラセボ群 (84 例) では 28.2% に留まっていた (p<0.001)。強直間代発作の RR は LEV 群で 72.2% であったが、プラセボ群 45.2% に留まっていた (OR 3.28 ; 1.68~6.38)。治療脱落率は少なく、両群間で差はなかった。特発性全般てんかんの強直間代発作に LEV の併用治療は有効であり、忍容性も優れていた。

### 3) 若年ミオクロニー発作てんかん (JME) に対する効果

VPA服用で治療効果が不十分であったJMEの63例に対し、LTGへの切り替えを試みたところ、多くは発作の増悪なく安全に切り替えることができた<sup>7)</sup>。その一方、新たに診断されたJMEに対するVPA単剤治療の発作消失率はLTG単剤治療に勝っていたとする報告もある(75%対39%;  $p=0.014$ )<sup>8)</sup>。LTG(単剤並びに併用)及びTPM(併用)のJMEに対する有効性を示唆する観察研究が報告されている<sup>9)</sup>。JMEに対するLTGとTPMの有効性を示唆する少数例でのRCTが報告されている<sup>10-12)</sup>。

LTG投与後にミオクロニー発作が増悪/発現したとする症例報告がある<sup>13)</sup>。

ミオクロニー発作をもつ特発性全般てんかんの12歳から65歳の小児及び成人の患者120例(93%が若年ミオクロニーてんかん、JME)を対象としたLEVの併用療法に関するRCTが報告されている<sup>14)</sup>。ミオクロニー発作の50%以上発作減少率はLEV併用群で58.3%であったのに対しプラセボ群23.3%に留まっていた( $p<0.001$ )。ミオクロニー発作の消失率もLEV併用群で25.0%であったが、プラセボ群は5.0%であった( $p=0.004$ )。治療脱落率は少なく、両群間に有意差はなかった。特発性全般てんかんのミオクロニー発作にLEVの併用治療は有効であり、忍容性も優れていた。多数例を用いたJMEに対するRCTは本研究がはじめてである。

## 2. 成人てんかんのエキスパートコンセンサスガイドライン

2005年に刊行された米国からの成人てんかんのエキスパートコンセンサスガイドラインによれば、新たに診断された特発性全般てんかんの全般強直間代発作、欠神発作、ミオクロニー発作の諸全般発作に対してはバルプロ酸が依然として第一選択薬に位置づけられている<sup>15)</sup>。全般強直間代発作にはLTGとTPMが通常適切な薬物として挙げられている。欠神発作にはESMが第一選択薬であるが、LTGも通常適切な薬物に挙げられている。

## 文 献

- 1) 川崎 淳, 清水寿子, 兼本浩祐. 成人難治てんかんに対する診断・治療ガイドライン研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費(13指1) てんかんの診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究. 平成15年度報告書 2004; 73-78. **[5]**
- 2) Posner EB, Mohamed K, Marson AG. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD003032. **[1]**
- 3) Trudeau V, Myers S, LaMoreaux L, Anhut H, Garofalo E, Ebersole J. Gabapentin in naive childhood absence epilepsy: results from two double-blind, placebo-controlled, multicenter studies. *J Child Neurol* 1996; 11: 470-475. **[2]**
- 4) Biton V, Montouris GD, Ritter F, Riviello JJ, Reife R, Lim P, et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. Topiramate YTC Study Group. *Neurology* 1999; 52: 1330-1337. **[2]**
- 5) Biton V, Sackellares JC, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS, Messenheimer JA. Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 2005; 65: 1737-1743. **[2]**
- 6) Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, Schiemann J, Falter U; Levetiracetam N01057 Study Group. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2007; 69: 1751-1760. **[2]**
- 7) Morris GL, Hammer AE, Kustra RP, Messenheimer JA. Lamotrigine for patients with juvenile myoclonic epilepsy following prior treatment with valproate: results of an open-label study. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 509-512. **[3]**
- 8) Mohanraj R, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 6: 382-387. **[4]**
- 9) Prasad A, Kuzniecky RI, Knowlton RC, Welty TE, Martin RC, Mendez M, Faught RE. Evolving antiepileptic drug treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Arch Neurol* 2003; 60: 1100-1105. **[5]**
- 10) Biton V, Bourgeois BF; YTC/YTCE Study Investigators. Topiramate in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Arch Neurol* 2005; 62: 1705-1708. **[2]**
- 11) Levisohn PM, Holland KD. Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: a randomized open-label comparison. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 547-552. **[2]**
- 12) Trevathan E, Kerls SP, Hammer AE, Vuong A, Messenheimer JA. Lamotrigine for juvenile myoclonic epilepsy: analysis of data from a randomized controlled clinical trial. *Epilepsia* 2005; 46 Suppl 8: 219. **[2]**
- 13) Crespel A, Genton P, Berramane M, Coubes P, Monicard C, Baldy-Moulinier M, et al. Lamotrigine associated with exacerbation or de novo myoclonus in idiopathic generalized epilepsies. *Neurology* 2005; 65: 762-764. **[5]**
- 14) Noachtar S, Andermann E, Meyvish P, Andermann F, Gough WB, Schiemann-Delgado J; N166 Levetiracetam Study

Group. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology*. 2008; 70: 607-616. 【2】

15) Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav*. 2005; 7 Suppl 1: S 1-64; quiz S 65-67. 【4】

#### CQ4 新しい抗てんかん薬は小児のてんかんに有効か？

- 1) ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、levetiracetam 及び oxcarbazepine の併用療法は小児の難治部分てんかんに有効である（推奨度 B）。
- 2) ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン及び oxcarbazepine の単剤治療は新たに診断された小児/思春期の部分てんかん/混合てんかんに有効である（推奨度 B）。

解説：国内では、新薬についての小児の臨床試験が報告されているのは LTG のみであり<sup>3)</sup>、小児への適応が認められているのも現状では LTG のみである（表 1）。海外では GBP、TPM、LTG、LEV および OXC のすべての新薬が小児の適応が認められている。小児てんかんに対する新薬同士の有効性を直接比較した RCT は報告されてなく、薬剤選択にあたっては、海外のエキスパート コンセンサスガイドライン（後述）などが参考になる。小児の臨床試験には小児だけを対象とした試験と成人と混合した臨床試験の二種類ある。後者については CQ1 で解説しているのので、ここでは専ら小児を主体にした臨床試験を解説する。

#### 1. 個々の新薬の主な臨床試験

##### 1) ガバペンチン GBP

3歳から12歳までの小児の部分てんかん患者（n=247）を対象とした GBP 併用療法に関する多施設共同の RCT によれば、ベースラインからの部分発作の平均発作減少率は GBP 群がプラセボ群よりも優れていた（17% 対 6.5%；p=0.04）<sup>1)</sup>。治療中断率に両群間に有意差はなく GBP は忍容性にも優れていた。

GBP は薬物相互作用がなく、肝臓で代謝されず腎臓から排泄されるため、てんかん以外の治療を受けている子どもに使いやすい。悪性腫瘍のため化学療法を受けている小児のてんかんに対し安全性と有効性の両面で GBP の優れた効果が報告されている<sup>2)</sup>。

##### 2) トピラマート TPM

新たに診断された6歳から16歳までの未治療のてんかん患者（n=119）を対象に CBZ、VPA 及び TPM それぞれの単剤での効果を比較した RCT によれば、発作抑制効果、治療継続性のいずれにおいても薬剤間に有意差はなかった<sup>3)</sup>。

新たに診断された部分発作もしくは強直間代発作を持つ小児（n=151）に対する TPM 単剤の治療効果に関する RCT が報告されている<sup>4)</sup>。TPM 50 mg/日の低用量群（n=74）、400 mg/日の高用量群（n=77）の2群に割り付けて治療効果を比較したところ、1年後の発作消失の予測値は低用量群で62%、高用量群で85%であった。治療継続にかかわる副作用は低用量群で4%、高用量群で14%であった。TPM 単剤治療は新たに診断された小児の部分てんかん/混合てんかんに有効と見なされた。

##### 3) ラモトリギン LTG

2歳から16歳の小児の難治部分てんかん患者（n=199）を対象とした LTG の併用治療効果に関する RCT によると RR は LTG 群 45%、プラセボ群 25% であった<sup>5)</sup>。とくに週単位の発作をもつ群でその差は顕著であった（44% 対 12.8%）。LTG 群のプラセボ群に対する RR のオッズ比は 3.54 (1.93~6.54) であった。臨床試験からの離脱率に両群間に差はなかった。小児の難治てんかんに対する LTG の併用療法に関する多施設共同オープン試験によると、LTG は全般発作（とくに定型欠神、非定型欠神発作、失立発作）および部分発作の幅広い発作型に有効であり、LTG のスペクトラムの広さが示唆されている<sup>6)</sup>。

LGS 169 例に対する LTG の併用治療の有効性に関する RCT によれば、LTG 群の RR は 33% と有意に発作減

少効果が優れていた（プラセボ群 16%）<sup>7)</sup>。

小児難治てんかんに対する ZNS を対照とした LTG の単盲検比較試験が国内で行われている<sup>8)</sup>。最終全般改善度は、LTG 群が ZNS 群に比べ有意に優れていた。概括安全度の判定分布は両群間に有意差がなく、主な副作用は両群ともに傾眠であった。SJS が LTG 群に 1 例認められた。LTG の部分てんかんに対する効果は ZNS 群と同等であったが、全般てんかんに対しては LTG 群が有意に優れていた。小児の難治てんかんでは多動、易亢奮性など様々な行動障害や認知障害を伴いやすい。抗てんかん薬がしばしば注意力や行動障害を悪化させることはよく知られているが、この試験では逆に LTG の行動面での改善が有意に認められた。

小児難治てんかんに対する本剤の有効性と安全性は、長期投与においても維持されていたとする国内からの報告がある<sup>9)</sup>。

新たに診断された 2 歳以上の小児の部分てんかん患者 (n=158) に対する LTG 単剤治療の有効性を CBZ と比較した RCT によると LTG 群の 66% と CBZ 群の 75% で発作が消失しており、両群間で有効性に差はなかった (p=0.205)<sup>10)</sup>。LTG の単剤治療の効果は CBZ と同等とみなされた。

#### 4) levetiracetam LEV

4 歳から 16 歳の難治小児部分てんかん患者 (n=198) を対象とした LEV の併用効果に関する RCT によると RR は LEV 群が有意に優れていた (44.6% 対 19.6% ; p=0.0002)<sup>11)</sup>。臨床試験からの脱落率に両群間に差はなかった。

後方視的な観察研究 10 編を集計し LEV の小児てんかんに対する有効性に関するレビューによれば RR は 28 から 64%、発作が消失した割合は 8 から 23% であった<sup>12)</sup>。数値に幅があったが、LEV の小児のてんかんに対する有効性が示唆された。また、1 カ月齢から 4 歳未満の乳幼児 (n=175) を対象とした LEV 併用療法の RCT が報告されている<sup>13)</sup>。主要評価項目である、48 時間ビデオ脳波同時記録による部分発作の RR はプラセボ群の 19.6% に対し LEV 群で 43.1% と、LEV 群が有意に高く (p=0.013)、オッズ比は 3.11 (95% CI、1.22~8.26) であった。

#### 5) oxcarbazepine OXC

3 歳から 17 歳までの小児/思春期の難治部分てんかん患者 (n=267) を対象とした OXC 併用療法の有効性に関する RCT によれば、平均発作減少率は OXC 群がプラセボ群よりも有意に勝っていた (35% 対 9% ; p=0.0001)<sup>14)</sup>。RR も OXC 群がプラセボ群より勝っていた (41% 対 22% ; p=0.0005)。主な副作用は中枢神経系 (眠気、頭痛) と消化器系に認められたが、CBZ 併用の有無と副作用の頻度、質に差はなかった。

新たに診断された部分発作もしくは強直間代発作を持つ小児のてんかん患者 (n=193) に対する OXC 単剤と PHT 単剤の有効性を比較した RCT が報告されている<sup>15)</sup>。発作が消失した割合は OXC 群 61% PHT 群 60% と両群間に差はなかったが、副作用による臨床試験からの脱落率は PHT 群が OXC 群より有意に高かった。OXC の発作抑制効果は PHT と同等であり、忍容性は PHT より優れていた。

## 2. 小児てんかんのエキスパートコンセンサスガイドライン

2007 年に刊行された欧州からの小児てんかんのエキスパートコンセンサスガイドラインによれば、症候性のミオクロニー発作並びに全般強直間代発作には VPA が第一選択薬であった<sup>16)</sup>。新たに診断された複雑部分発作には CBZ と OXC が第一選択薬であり、VPA もこれらに準ずる。

小児並びに若年欠神てんかんには VPA と LTG が第一選択薬であり、前者には ESM も第一選択薬である。思春期男性の若年ミオクロニーてんかんでは VPA が第一選択薬であり、LTG がオプションとなる。思春期女性の若年ミオクロニーてんかんでは LTG が第一選択薬であり、VPA がオプションになる。将来の妊娠に備え VPA パルプロ酸による催奇形性のリスクを回避するためである。我が国では新薬は併用治療のみが認められているが、妊娠の可能性のある女性では単剤治療が望ましい。VPA と LTG の併用治療は催奇形性のリスクが高いとする報告がある<sup>17)</sup>。

## 文 献

- 1) Appleton R, Fichtner K, LaMoreaux L, Alexander J, Halsall G, Murray G, et al. Gabapentin as add-on therapy in chil-

- dren with refractory partial seizures: a 12-week, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. Gabapentin Paediatric Study Group. *Epilepsia* 1999; 40: 1147-1154. 【2】
- 2) Khan RB, Hunt DL, Thompson SJ. Gabapentin to control seizures in children undergoing cancer treatment. *J Child Neurol* 2004; 19: 97-101. 【4】
  - 3) Wheless JW, Neto W, Wang S; EPMN-105 Study Group. Topiramate, carbamazepine, and valproate monotherapy: double-blind comparison in children with newly diagnosed epilepsy. *J Child Neurol* 2004; 19: 135-141. 【2】
  - 4) Glauser TA, Dlugos DJ, Dodson WE, Grinspan A, Wang S, Wu SC; EPMN-106/INT-28 Investigators. Topiramate monotherapy in newly diagnosed epilepsy in children and adolescents. *J Child Neurol* 2007; 22: 693-699. 【2】
  - 5) Duchowny M, Pellock JM, Graf WD, Billard C, Gilman J, Casale E, et al. A placebo-controlled trial of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children. Lamictal Pediatric Partial Seizure Study Group. *Neurology* 1999; 53: 1724-1731. 【2】
  - 6) Besag FM, Wallace SJ, Dulac O, Alving J, Spencer SC, Hosking G. Lamotrigine for the treatment of epilepsy in childhood. *J Pediatr* 1995; 127: 991-997. 【3】
  - 7) Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, Barrera MN, Mullens EL, Manasco P. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1807-1812. 【2】
  - 8) 大田原俊輔, 飯沼一字, 藤原建樹, 山磨康子. ラモトリギンの難治てんかんに対する単盲検比較試験—ゾニサミドを対象とした小児第III相比較試験. *てんかん研究* 2008; 25: 425-440. 【3】
  - 9) 大田原俊輔, 飯沼一字, 藤原建樹, 山磨康子. 小児難治てんかんに対する lamotrigine 長期投与試験. *小児科臨床* 2010; 63: 169-181. 【4】
  - 10) Nieto-Barrera M, Brozmanova M, Capovilla G, Christe W, Pedersen B, Kane K, et al. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2001; 46: 145-155. 【2】
  - 11) Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, Mitchell WG, Van Orman CB, Gauer LJ, et al.; N159 Study Group. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. *Neurology* 2006; 66: 1654-1660. 【2】
  - 12) Vigeveno F. Levetiracetam in pediatrics. *J Child Neurol* 2005; 20: 87-93. 【3】
  - 13) Piña-Garza JE, Nordli Jr DR, Rating D, Yang H, Schiemann-Delgado J, Duncan B; on behalf of the Levetiracetam N01009 Study Group. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia* 2009; 50: 1141-1149. 【2】
  - 14) Glauser TA, Nigro M, Sachdeo R, Pasteris LA, Weinstein S, Abou-Khalil B, et al. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. The Oxcarbazepine Pediatric Study Group. *Neurology* 2000; 54: 2237-2244. 【2】
  - 15) Guerreiro MM, Vigonius U, Pohlmann H, de Manreza ML, Fejerman N, Antoniuk SA, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 205-213. 【2】
  - 16) Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* 2007; 9: 353-412. 【4】
  - 17) Cunnington M, Ferber S, Quartey G; International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Effect of dose on the frequency of major birth defects following fetal exposure to lamotrigine monotherapy in an international observational study. *Epilepsia* 2007; 48: 1207-1210. 【4】

CQ 5 新しい抗てんかん薬は Dravet 症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん；SMEI）に有効か？

Dravet 症候群に対する stiripentol の併用治療は有効である（推奨度 A）、トピラマートの併用治療も有効とみなされる（推奨度 B）。  
ラモトリギンは本症群を悪化させることがある（推奨度 D）。

解説：SMEI への TPM の併用効果に関する前方視的な多施設、オープン試験による TPM 追加の効果は、18 例中 3 例（16.6%）で発作が消失、10 例（55.6%）で 50% 以上の発作減少が得られている<sup>1)</sup>。発作が増悪した症例はなかった。TPM はゆっくりと漸増、最大 12 mg/kg/日まで使っている。SMEI への TPM 併用治療は有効と思われた。

SMEIに対する stiripentol (STP) 併用治療に関する2編のRCTをメタ解析したところ、本剤投与群での発作頻度減少率は70%ときわめて高く、STP併用治療は有効とみなされた。STPは欧州連合で本症候群に対する orphan drug として承認されている。わが国の予備的調査でも有効性が報告されている<sup>3)</sup>。厚生労働省「未承認薬等開発支援事業費」の支援候補品目に指定されており、国内臨床試験が開始予定である。

LTGが本症候群の発作を悪化させたとする報告がある<sup>4)</sup>。LTGに限らず、PHT、CBZ、OXCなどのNa<sup>+</sup>チャンネルを阻害する薬物は本症には避けるべきとする見方がある<sup>5)</sup>。

## 文 献

- 1) Coppola G, Capovilla G, Montagnini A, Romeo A, Spanò M, Tortorella G, et al. Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: an Italian multicenter open trial. *Epilepsy Res* 2002; 49: 45-48. 【4】
- 2) Kassai B, Chiron C, Augier S, Cucherat M, Rey E, Gueyffier F, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: a systematic review and a meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia* 2008; 49: 343-348. 【1】
- 3) Inoue Y, Ohtsuka Y, Oguni H, Tohyama J, Baba H, Fukushima K, et al. Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2009 22. 【4】
- 4) Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 508-512. 【5】
- 5) Delgado-Escueta AV, Bourgeois BF. Debate: Does genetic information in humans help us treat patients? PRO—genetic information in humans helps us treat patients. CON—genetic information does not help at all. *Epilepsia* 2008; 49 Suppl 9: 13-24. 【6】

### CQ6 新しい抗てんかん薬は Lennox = Gastaut 症候群 (LGS) に有効か？

- 1) ラモトリギン、トピラマート、および rufinamide は本症候群の諸全般発作型とりわけ失立発作 (dorop seizure) に併用治療で有効である (推奨度 B)。わが国で小児への適応が認められているのは現状ではラモトリギンのみである (表1)。
- 2) クロバザムは本ガイドラインでは新薬に含まれてないが併用治療で有効である (推奨度 C)。

解説：LGSに対する併用治療のRCTは現在までにLTG、TPM、rufinamide (RUF)などが報告されている。

小児並びに成人(3歳から25歳)のLGS 169例を対象としたLTGの併用治療の有効性に関するRCTが報告されている<sup>1)</sup>。治療開始16週後における主たる発作型(失立発作、強直間代発作など)の一週間あたりの発作回数をベースラインの発作回数と比較したところ、LTG群(79例)では16.4から9.9と有意に減少していたが、プラセボ群(90例)では13.5から14.2と無変化であった( $P=0.002$ )。RRではLTG群がプラセボ群より有意に優れていた(33%対16%;  $p=0.001$ )。副作用については両群間に差を認めなかった。LTGはLGSの発作に対して併用治療薬として有効であり、忍容性にも優れていた。LGSに対するLTGの有効性に関するZNSを対照とした小児第III相単盲検比較試験が国内から報告されている<sup>2)</sup>。LTG群はZNS群より有意に発作減少効果が優れており、とくに転倒発作に対する効果が優れていた。本邦でもLGSへの有効性が確認されたとと言える。

小児並びに成人(1歳から29歳)のLGS 98例を対象としたTPM併用治療(6mg/kg/日)に関するRCT報告されている<sup>3)</sup>。失立発作のベースラインからの発作減少率は14.8%であったが、プラセボ群では-5.1%と増加していた( $p=0.041$ )。主たる発作型のRRはTPM群がプラセボ群よりも優れていた(33%対8%;  $p=0.002$ )。主な副作用は中枢系のものであったが、TPM群では副作用のために試験を中止した患者はいなかった。TPM併用療法はLGSの発作とくに失立発作を減少させ、忍容性にも優れていた。

RUFは幅広い抗てんかん作用を有する新規構造のトリアゾール誘導体で、p450酵素による代謝を受けず、薬剤相互作用が少ない。LGSの併用療法として2007年1月、欧州委員会より承認を取得し、2008年11月には、4歳以上の小児や成人のLGSに伴うてんかん発作の併用療法として米国FDAから承認されている。4歳から30歳までのLGS 139例をRUF群( $n=74$ )とプラセボ群( $n=64$ )に無作為に割り付け、4週間のベースラインからの発作頻度減少率を比較したRCTが報告されている<sup>4)</sup>。平均発作減少率はすべての発作においてRUF群がプラ

セボ群より大であり (32.7% 対 11.7%,  $p=0.0015$ )、とくに失立発作で有意差が顕著であった (42.5% 対 1.4% 増加,  $p<0.0001$ )。最も多い副作用は眠気と嘔吐であった。本剤は厚生労働省「未承認薬等開発支援事業費」の支援候補品目に指定されており、わが国で臨床試験が準備中である。

クロバザム (CBL) は本ガイドラインでは新薬に含まれていないが、低用量 (0.25 mg/kg/日) と高用量 (1.0 mg/kg/日) の併用治療効果の比較試験が報告されている<sup>5)</sup>。CBL の発作減少効果 (とくに失立発作) は明らかであり、高用量がより有効であった。

本症候群に GBP を併用したところ欠神発作とミオクローニー発作が悪化したとする症例報告がある<sup>6)</sup>。

LGS の治療方法に関するコクラングループのレビューによると、方法論の違いや患者数が少ないことなどからメタ解析は不能であり、薬剤選択に資する確かな根拠は得られなかった<sup>7)</sup>。

## 文 献

- 1) Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, Barrera MN, Mullens EL, Manasco P. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1807-1812. 【2】
- 2) 大田原俊輔, 飯沼一字, 藤原建樹, 山磨康子. ラモトリギンの難治てんかんに対する単盲検比較試験—ゾニサミドを対照とした小児第 III 相比較試験. *てんかん研究* 2008; 25: 425-440. 【3】
- 3) Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. *Topiramate YL Study Group. Neurology* 1999; 52: 1882-1887. 【2】
- 4) Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, Krauss G, Perdomo C, Arroyo S. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2008; 70: 1950-1958. 【2】
- 5) Conry JA, Ng YT, Paolicchi JM, Kernitsky L, Mitchell WG, Ritter FJ, et al. Clobazam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2009; 50: 1158-1166. 【3】
- 6) Vossler DG. Exacerbation of seizures in Lennox-Gastaut syndrome by gabapentin. *Neurology* 1996; 46: 852-853. 【5】
- 7) Hancock EC, Cross HH, Hancock EC, Cross HH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD003277. 【1】

## 4. 本ガイドラインで取り上げる新規抗てんかん薬の一般的な事項

### 1) ガバペンチン (gabapentin ; GBP)

GBP は GABA ( $\gamma$  アミノ酪酸) 類似の構造を持つ新規抗てんかん薬である。既存の抗てんかん薬の作用部位である GABA およびベンゾジアゼピン受容体に対する活性がなく、さらに電位依存性ナトリウムチャンネルにも結合せず新たな作用機序を有する抗てんかん薬として開発されてきた。電位依存性  $Ca^{2+}$  チャンネルの抑制と脳内 GABA の増加および GABA トランスポーターの活性化などにより抗てんかん作用を発現するとみられている。

1993 年に英国および米国で成人における部分発作に対する併用療法として承認され、1999 年以来、欧州主要各国および米国で小児の適応を取得、世界 91 カ月で抗てんかん薬として広く使用されている。わが国では、2006 年 7 月に「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・効果として承認された。現在、小児の難治部分発作に対する臨床試験が国内で進んでいる。

高い蛋白結合能、酵素誘導作用は在来の抗てんかん薬に共通する欠点であるが、GBP は蛋白結合能がほとんどなく、代謝酵素誘導も抑制もみられなく、薬剤間の相互作用を起こしにくい。本剤は体内で代謝されることなく、未変化で尿中に排泄される。半減期が 4 ないし 8 時間と短く初期用量の調整が短時間で済むなどの利点がある<sup>2)</sup>。

本剤は新しい作用機序を持ち、他の抗てんかん薬との相互作用を起こしにくいことから、合理的な多剤併用治療に適した薬剤とみなされている。

### 2) トピラマート (topiramate ; TPM)

TPM は fructopyranose 骨格に sulfamate 構造を有する新規抗てんかん薬である。電位依存性 Na チャンネル抑制作用、電位依存性 L 型 Ca チャンネル抑制作用、AMPA/カイニン酸型グルタミン酸抑制機能、GABA 存在下に

における GABA<sub>A</sub> 受容体機能増強作用、および炭酸脱水酵素阻害作用などが作用機序として挙げられている。半減期は 19 から 25 時間である。腎機能が正常であれば 4 ないし 8 日で定常状態に達する。

海外では 1995 年成人の部分発作に対する併用治療薬として英国で承認されて以来、世界 102 カ国において承認を受けている。海外の臨床試験では成人の部分発作に対する併用療法のみならず、小児の部分発作、LGS、全般てんかんの強直間代発作に対する併用療法、ならびに単剤療法としての有効性を示す成績が得られている。本邦においては 2007 年 7 月に「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・効果として承認された。既存の抗てんかん薬に治療抵抗性を示す成人部分てんかんに併用療法で効果が期待される薬物である。本剤の副作用として体重減少をきたす事がある。また、代謝性アシドーシスが知られているが、頻度不明であるが閉塞隅角緑内障およびそれに伴う急性近眼、乏汗およびそれに伴う高体温などの報告があり、注意が必要である。本剤は定められた用法・用量よりも少ない用量から開始しても発作改善率が変わらない可能性が示唆されている。

### 3) ラモトリギン (lamotrigine ; LTG)

トリアジン骨格を有する新規抗てんかん薬である。本剤の抗てんかん作用の機序は十分には分かっていないが、電位依存性 Na<sup>+</sup>チャンネルを阻害して神経細胞膜を安定化させ、シナプス前細胞からの興奮性神経伝達物質（グルタミン酸およびアスパラギン酸）の遊離を抑制すると考えられている。

「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない成人ならびに小児の部分発作、全般強直間代発作に対する併用療法薬、LGS の主な発作型に対する併用療法薬」として 2008 年 10 月に国内で承認取得している。

部分発作にも全般発作にも有効であり、広いスペクトラムをもつ。LTG は 1990 年にアイルランドで成人部分てんかん患者に対する併用療法薬として承認を取得して以来、2008 年 1 月時点で成人については 104 カ国で、小児については 93 カ国で承認を取得している。単剤療法薬として承認している国もある。

LTG はグルクロン酸抱合により代謝を受けるため、CBZ、PB、PRM、PHT などのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤と併用すると代謝が促進され半減期は短縮され血中濃度が上がり難い。それに対して、VPA は LTG と肝におけるグルクロン酸抱合で競合するため、VPA と併用すると代謝が阻害され半減期は延長し、血中濃度が上がりやすい。併用する抗てんかん薬の組み合わせに留意して用量調整する必要がある。蛋白結合能は 55% であり、肝で代謝され、代謝物はほとんどが尿中に排泄される。

小児並びに成人の部分発作にも全般発作にも適応を持ち LGS への適応を取得した本邦初の抗てんかん薬である。

### 4) Levetiracetam (LEV) L059

皮質性ミオクロニーに対する orphan drug としてわが国でも承認・市販されている piracetam の誘導体である。脳内のシナプス小胞タンパク 2A に特異的に結合することが明らかとなっており、従来の抗てんかん薬とは異なる作用機序を持つとみられている。急性けいれんモデルには無効だが、キンドリングモデルでは抗てんかん作用を示す。半減期が 6 ないし 8 時間と短く定常状態にわずか 2 日間で達すること、また、有効性が確認されている用量から投与を開始できることから、短期間で効果が現れる。既存の抗てんかん薬との相互作用は見られず、併用薬の血中濃度に影響を与えないことも大きな長所である。

本剤は 1999 年に米国、続いて 2000 年に欧州で成人てんかん患者の部分発作に対する併用療法として承認され、その後、欧米では 2005 年に小児てんかん患者の部分発作に対する併用療法として追加承認された（欧州では 2009 年に 1 カ月齢以上の小児への適応が追加承認された）。また、部分発作だけでなく全般発作に対する併用療法として、若年ミオクロニーてんかん患者のミオクロニー発作（12 歳以上、2006 年）及び特発性全般てんかんの強直間代発作（欧州；12 歳以上、2006 年、米国；6 歳以上、2007 年）も追加承認されている。また欧州においては、2006 年に成人てんかん患者の部分発作に対する単剤療法としても承認されている。国内では成人難治部分てんかんにに対する併用療法についての臨床試験が終了し、承認申請中である。

### 5) oxcarbazepine (OXC) TRI476

OXC は CBZ 類似の構造を持つ薬剤で、膜電位依存性 Na<sup>+</sup>チャンネルの抑制が主な作用機序として考えられている。てんかん発作抑制効果は CBZ と同等とされているが、CBZ や他の抗てんかん薬で治療が奏功しなかった患者

表3 新規抗てんかん薬とてんかん発作型、てんかん症候群

発作型/症候群	gabapentin	topiramate	lamotrigine	levetiracetam	oxcarbazepine
部分	+	+	+	+	+
全般強直間代	?	+	+	+	+
欠神	- a	?	+	?	- a
ミオクロニー	- a	+	+ a	+	- a
Lennox-Gastaut	? a	+	+	?	?
Dravet	?	+	- a	?	?

+有効、?不明、-無効、a時に悪化

に対しても有効であったとの報告もある。一方、代謝経路が異なるため、CBZで問題とされている副作用の発現が低減され、薬物相互作用が改善されたことで薬物血中濃度モニタリングは必須ではないことから、より使いやすい薬剤とされている。

現在、米国における2歳からの併用療法及び4歳からの単剤療法、欧州主要3カ国(英、仏、独)における6歳からの単剤療法及び併用療法など、世界84カ国以上で成人ならびに小児の部分てんかん患者への適応が承認されている。海外では薬剤抵抗性及び未治療のてんかんの部分発作に対する単剤療法、併用療法ともに有効性が確立されている薬剤とみなされている。

国内では厚生労働省未承認薬使用問題検討会議での検討結果を受け、小児の部分てんかんに対する併用療法についての臨床試験が国内ではじまっている。

## 5. まとめ

海外の主要なガイドラインでは、新薬の導入以降の評価においても部分発作にはCBZ、全般発作にはVPAが、今なお、一次選択薬に位置づけられている。新薬が在来薬より有効性に優れているとする確かなエビデンスは欠くが、新薬には、薬物相互作用、認知機能への影響などが少なく、抗てんかん作用のスペクトラムが広いなどの長所がある。現行の新薬の認可された用法での実地診療では、まず発作型にあった適切な在来薬による単剤治療を試みる。患者の過半はこれで発作が寛解する。最初の単剤治療の効果が不十分な際には、新薬の付加あるいは他の在来薬を試みる。新薬の選択に際しては、発作型、症候群などのてんかん診断に基づき、新薬の特徴と患者の状態を勘案して個別に決めて行くのがよい(表3)。新薬が時に一部の発作型、てんかん症候群を悪化させることが報告されている。新薬が適切に使用されれば、さらなる患者の生活の質の向上が期待できる。

なお本ガイドラインで取り上げた新薬のうち、小児ならびに全般てんかんに適応を有する薬物は現状ではLTGのみであり、実地使用にあたっては留意すべきである(表1)。