

新規抗てんかん薬の現状と動向

—新規抗てんかん薬は従来薬よりよく効くか

国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科

第1小児神経科医長 須貝 研司

●日本における新規抗てんかん薬の現状と動向●

わが国では、新規抗てんかん薬（以下、「新薬」と略します）として、2006年にガバペンチン、2007年にトピラマート、2008年にラモトリギン、2010年にはレベチラセタムが発売され、2013年までにいずれも成人だけでなく小児にも適応が承認されました。さらに、オーファンドラッグとして、2012年にDravet症候群に対するスチリペントールが、2013年にLennox-Gastaut症候群に対するルフィナミドが発売されています。

ラモトリギンは部分発作だけでなく、強直間代発作、Lennox-Gastaut症候群に対しても適応が承認されていますが、ガバペンチン、トピラマート、レベチラセタムはいずれも他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作への併用療法であり、欧米と異なり単剤治療は保険適応を認められていません。単剤使用へ向けての治験が行われつつあり、また併用療法で発作を抑制できた場合の単剤化の承認も要望されています。

今後の新薬では、部分発作に対してオクスカルバゼピン、ラコサミド、ペランパネルが治験中です。

当初、新薬は新しい作用機序を持つので、従来抗てんかん薬（以下、「従来薬」と略します）が効かなかった例にも効き、従来薬に比して副作用が少ない、薬物相互作用がない、薬の選択の幅が広がるのでよい、と喧伝されました。確かに従来薬で無効で、新薬で止まる例もありますが、現在では、従来薬と同程度には効く、副作用は少なくない、薬物相互作用を受ける、どんな部分発作に効くかわからない、という評価になっております。

以下、ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタムの現状について述べます。

●新規抗てんかん薬の臨床薬理●

わが国では併用療法しか認められていないので、相互作用などの薬理動態が重要になります。

① 作用機序から想定された効果と副作用

レベチラセタムの、前シナプスのSV2Aに結合してシナプス小胞からの神経伝達物質の放出を減少させるという作用機序以外は、これまでの抗てんかん薬が持っている機序であり、新薬といえどもレベチラセタム以外は大筋ではこれまでの作用機序の組み合わせです。つまり、新薬といっても画期的な新しい作用機序を持つわけではないので、画期的な効果が期待できるわけではありません。

強直発作、強直間代発作にはNaチャンネルとCaチャンネルを抑制する薬が有効といわれているので、強直発作、強直間代発作には、NaチャンネルとCaチャンネル阻害作用を持つラモトリギンとトピラマートは効果が期待され、Naチャンネル阻害作用がないガバペンチンとレベチラセタムは効果が強くないと予測されますが、実際の経験上も合致します。

トピラマートはGABA系の機能を増強させ、レベチラセタムは抑制されているGABA系の機能を発現させて抑制性神経系の働きを増強させることにより発作を抑えるという作用機序を持ちますが、この作用機序が主であるクロナゼパムなどのベンゾジアゼピン系の薬によく見られるように、眠気という副作用が起こりえます。ガバペンチンは脳のGABA濃度を上昇させるため、やはり眠気が起ります。これを防ぐために、これらの薬ではゆっくり増やす必要があります。一方、GABA機能の増強作用を持たないラモトリギンは眠気があまりないと予測され、実際上も眠気はほぼありませんが、興奮が起こりえます。

② 薬理動態と薬剤相互作用

新規抗てんかん薬は確かに従来薬および他の新薬の血中濃度に及ぼす影響はほとんどなく、トピラマートがバルプロ酸を下げ、フェニトインを上げ、ラモトリギンがバルプロ酸を上げるのみです。しかし、ガバペンチン以外は従来薬の影響を大きく受け、半減期が短縮あるいは延長します。トピラマートとレベチラセタムは、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン、カルバマゼピンなどの酵素誘導薬剤により半減期が短縮し、血中濃度が低下します。ラモトリギンの半減期と血中濃度は、バルプロ酸により大幅に上昇し、酵素誘導薬剤により減少するので、開始量、増量速度、維持量共にバルプロ酸併用時は少なくし、酵素誘導薬剤併用時は多くし、バルプロ酸と酵素誘導薬剤の両者と併用する場合は少し多くするように、添付文書に指示されています。

●新規抗てんかん薬はどんな発作に効くか●

わが国では、いまのところラモトリギン以外は部分発作への適応しか認められていませんが、部分発作にはいろいろな発作症状があり、部分起始強直発作と意識減損・動作停止発作では有効薬は異なります。しかし、どのガイドラインや報告を見ても部分発作はひとまとめにされ、どのような発作型に効くかは示されていない点が大きな問題であり、いまのところは部分発作には手当たり次第使ってみるしかありません。

① 新薬の対象となる発作型・てんかん症候群のまとめ

新薬はわが国では部分発作の治療薬ですが、欧米のガイドラインやエキスパートオピニオンでは、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタムはむしろ種々の全般発作に有効性

が認められています。しかし、部分発作は二次性全般化発作以外はひとまとめになっていて、どんな部分発作に効くかは示されていません。

② 国際抗てんかん連盟や欧米のてんかん治療ガイドライン、エキスパートオピニオンにおける新薬の位置付け

a. 小児のてんかんの第一選択薬

いまのところ、部分発作には、カルバマゼピン、バルプロ酸などの従来薬がまだ有力であり、従来薬のバルプロ酸は、いずれの全般発作にも有効とされています。

b. 成人のてんかんの第一選択薬

従来薬であるカルバマゼピン、バルプロ酸は依然としてそれぞれ部分発作、全般発作に有力です。妊婦あるいは妊娠可能な女性では、バルプロ酸の催奇形性、カルバマゼピンの酵素誘導作用を避けるため、専門家の間ではラモトリギンやレベチラセタムが好まれています。

●新規抗てんかん薬は従来薬よりよく効くか●

レベチラセタムは入っていませんが、部分てんかんではカルバマゼピンを、全般てんかんや未決定てんかんではバルプロ酸を基準として、新規発症だけでなく慢性てんかんも含む患者に対して、非盲検ではありますが大規模な前方視的無作為試験により、新規抗てんかん薬の効果と中断率等を検討している、英国の大規模な研究があります。

① 成人の部分てんかん患者を、無作為にカルバマゼピン、ラモトリギン、トピラマート、ガバペンチンに振り分け、6年間追跡すると、1年以上発作を抑制できた例の割合はカルバマゼピンが最も高く、次いでラモトリギン、トピラマート、ガバペンチンの順でした。中断率は、無効なために薬を中止した例はガバペンチンが最も多く、トピラマート、ラモトリギン、カルバマゼピンの順でした。副作用のために薬を中止した例はトピラマートが最も多く、カルバマゼピン、ガバペンチン、ラモトリギンの順でした。

② 成人の全般てんかん患者を、無作為にバルプロ酸、ラモトリギン、トピラマートに振り分け、5年間追跡すると、1年以上発作を抑制できた例の割合は大きな差はありませんでしたが、バルプロ酸とトピラマートで高く、ラモトリギンはそれに次ぐものでした。中断率は、無効なために薬を中止した例はラモトリギンが最も多く、バルプロ酸、トピラマートの順であり、副作用のために薬を中止した例はトピラマートが最も多く、バルプロ酸、ラモトリギンの順でした。

結局、発作抑制効果の点では、新規抗てんかん薬は、部分てんかんではカルバマゼピン、全般てんかんではバルプロ酸という従来薬を上回る薬はなく、副作用の点でも従来薬より少ないわけではありませんでした。

●副作用●

作用機序から想定できますが、ガバペンチン、トピラマート、レベチラセタムは初期および急速増量で眠気が出るのが少なくありません。ラモトリギンは、Stevens-Johnson症候群を防ぐために最大量と緩徐な増量幅が規定されていますが、それでも年に10人以上の

Stevens-Johnson症候群が発生しており、急速増量と規定量以上の投与が大きな原因になっています。また、不眠、大声などの興奮を生じることがあります。レベチラセタムは、作用機序から想定されますが、興奮や初期に一過性の発作の悪化が少なからずあります。

●おわりに●

新薬は、部分発作だけでなく、一部未承認ですが全般発作にも有効で適応範囲は広く、従来薬で止まらない発作が止まることもあり、治療手段が増えたことは喜ばしいことです。しかし、新薬は発作抑制効果が従来薬を大きく上回るわけではなく、また有効な発作型・てんかん症候群も明確ではありません。このため、現状では何に効くかわからず、かえって薬剤選択に混乱を招いている面もあり、何に効くのかを明らかにすることが今後の課題です。副作用も少なくないことが判明し、緩徐な増量などの対応が必要であり、また血中濃度や半減期は従来薬の影響を受けるので、併用時には注意が必要です。新薬の有効性を高め、てんかん診療の向上につなげるには、以上のことを理解したうえで新薬を使用することが重要であると思います。