



# 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

寺田清人<sup>1)</sup>／山本貴道<sup>2)</sup>／横山輝路<sup>3)</sup>／池田かをり<sup>4)</sup>／星井尚樹<sup>5)</sup>

## ● 抄録

**目的：**1剤の抗てんかん薬（antiepileptic drug, 以下, AED）で治療を受けている日本人てんかん患者に対する, ラコサミド（lacosamide, 以下, LCM）単剤療法への切り替えとその後の長期忍容性及び安全性を評価する多施設共同非盲検第3相試験を実施した。

**方法：**対象はてんかんの部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する16歳以上の日本人で, AEDによる単剤療法を受けているにも関わらず発作が消失していない患者とした。AEDの単剤療法に加えて, LCMを100 mg/日から経口投与を開始し, 400 mg/日まで増量した後, AEDを漸減中止した（医師の判断によりLCM増量中にAEDの漸減も可）。その後はLCMを単剤で52週間以上投与した。LCMの用量は200～600 mg/日の範囲で調節した。

**結果：**本試験は2014年4月から2017年11月にかけて日本国内で実施され, 11施設から19名の患者が登録された。これら19名はすべて安全性の解析対象とした。LCMの平均投与期間（標準偏差）は793.7（458.1）日で, 最頻投与量が400 mg/日以上であった患者は全体の84%（16名）であった。有害事象は全患者に発現したが, ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。主な有害事象は浮動性めまい（52.6%）及び傾眠（42.1%）であった。有害事象のために試験を中止した患者は2名で, いずれもLCM増量期間においてAEDとの併用中に浮動性めまいが発現した。LCM単剤投与中に有害事象により試験を中止した患者はいなかった。

**結論：**単剤のAEDで治療されていた部分発作を有する日本人成人てんかん患者にLCMの200～600 mg/日を単剤で長期間投与したときの忍容性及び安全性は良好であった。

## 緒 言

てんかんは年齢, 性別を問わず, 様々な原因で発症する慢性の脳疾患で, 大脳ニューロンの過剰な発射に由来する反復性の発作（てんかん発作）を主徴とし, それに多種多様な臨床症状及び検査所見を伴う<sup>1)</sup>。発作型は部分発作と全般発作に大別され, 部分発作の頻度が高い。てんかん患者に対する治療方法には外科的治療, 迷走神経刺激療法, ケトン食療

法などの選択肢も存在するが, 大部分の患者に対しては抗てんかん薬（antiepileptic drug, 以下, AED）を用いた薬物治療が中心となる。近年では, 新しい作用機序をもつ新規のAEDが薬物治療に導入され, 合理的な併用療法によりてんかんの発作コントロールが進むことが期待されている<sup>2)</sup>。一方, 複数のAEDを併用する場合には薬物相互作用に注意する必要があり, 初期治療は単剤療法で開始するとともに, 併用療法が必要となった後も発作のコン

1) 独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター

2) 聖隷浜松病院てんかんセンター

3) ユーシービージャパン株式会社開発本部ニューロロジー疾患領域部

4) ユーシービージャパン株式会社開発本部クリニカルプロジェクトマネジメント

5) ユーシービージャパン株式会社開発本部バイオメトリクス部バイオスタティスティクス

Table 1 参加施設一覧

医療機関	診療科	治験責任医師
社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院 聖隷浜松病院	てんかんセンター	山本 貴道
独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター	神経内科	寺田 清人
医療法人社団武蔵野会 朝霞台中央総合病院	脳神経外科	久保田有一
医療法人 田中脳神経外科クリニック	脳神経外科	田中 滋也
医療法人沖繩徳洲会 湘南鎌倉総合病院	神経内科	川田 純也
札幌医科大学附属病院	脳神経外科	三國 信啓
独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター	神経内科	岡田 久
市立豊中病院	神経内科	中野 美佐
市立伊丹病院	脳神経外科	二宮 宏智
医療法人社団ブレイン・コンシェルジュ おちあい脳クリニック	脳神経外科	落合 卓
NTT 東日本関東病院	脳神経外科	井上 智弘

2018年2月28日付（治験終了届けに基づく）、登録施設番号順。

コントロールが安定した時点で単剤療法への切り替えを検討することが望ましい<sup>3)</sup>。

ラコサミド (lacosamide, 以下, LCM) は新規の作用機序を有する AED で、電位依存性ナトリウムチャネルの緩徐な不活性化を促進することにより、てんかんの特徴であるニューロンの過剰興奮を減少させる作用を有する<sup>4)</sup>。LCM を経口投与したときの生物学的利用率は約 100% で、1 日 2 回の反復経口投与で血漿中濃度を維持することが可能である<sup>5)</sup>。LCM を他の AED と併用したときの有効性及び安全性は複数のランダム化比較試験で検証されており<sup>6)7)</sup>、部分発作を有するてんかん患者に対する併用療法として国内外で広く使用されている。2019 年 2 月現在、LCM は国内ではビムパット<sup>®</sup>錠 50 mg, 100 mg として販売されている (2019 年 1 月にドライシロップ剤と注射液の製造販売承認を取得)。

さらに、1～2 剤の AED で治療中のてんかん患者を LCM の単剤投与に切り替えた海外試験 (以下, SP902 試験) や、新たにてんかんと診断された患者を対象とした LCM とカルバマゼピン徐放性製剤 (本邦未承認) との単剤投与二重盲検比較試験 (以下, SP0993 試験) が実施され、LCM の単剤投与時の有効性・安全性が評価されている<sup>8)9)</sup>。国内では、併用療法として LCM を用いるときの承認用量の上限が 400 mg/日と設定されているが、海外の併用療法試験の追加解析結果から単剤投与時の最高用量は 600 mg/日と設定することが適切であると考えられたことから、SP0993 試験では LCM

200, 400 又は 600 mg/日の有効性及び安全性が評価され、欧州では 200～600 mg/日の用量で承認されている。SP0993 試験には日本人の患者も組み入れられたが、日本における患者の組み入れ期間が限られていたため、評価可能な患者数も限られた。このため、日本人患者に LCM 200～600 mg/日を単剤で長期間投与したときの忍容性及び安全性データのさらなる集積を主目的とし、副次的に有効性を評価することを目的とした多施設共同非盲検第 3 相試験を実施した。

## 方 法

### 1) 試験デザイン及び倫理基準の遵守

本臨床試験は多施設共同の非盲検試験で、2014 年 4 月から 2017 年 11 月にかけて日本国内の 11 施設で実施された (Table 1)。試験の実施に際してはヘルシンキ宣言及び Good Clinical Practice を遵守し、各施設の倫理審査委員会で実施計画書の事前審査を受けるとともに、試験に参加した全患者から文書による同意を取得した。

### 2) 対象集団

対象は部分発作 (二次性全般化発作を含む) を有する 16 歳以上の日本人てんかん患者とし、適切に選択され、かつ十分に投与された AED で単剤治療を受けているにも関わらず発作が認められる場合に本試験への参加を可能とした。ただし、部分発作以外の発作型を有する患者やその既往がある患者、あるいは本試験参加前 12 ヶ月間以内に痙攣性てんかん重積状態の既往がある患者は対象から除外した。

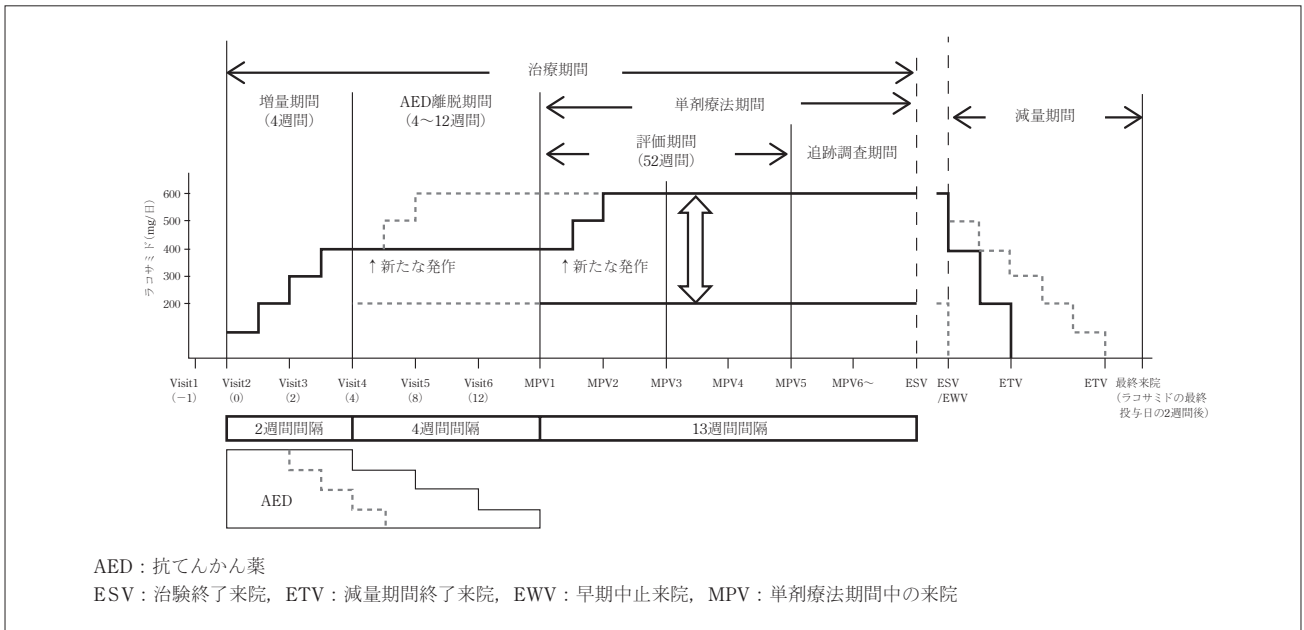


Fig.1 試験デザイン

同様に、過去に LCM を服用した経験のある患者も対象から除外した。

### 3) 試験治療

本試験はスクリーニング期間、治療期間（増量期間・AED 離脱期間・単剤療法期間）及び減量期間で構成され、増量期間を 4 週間、AED 離脱期間を 4～12 週間、単剤療法期間の評価期間を 52 週間、追跡調査期間を LCM の単剤療法が国内で承認されるまでとした (Fig. 1)。担当医師がスクリーニング期間中に患者の適格性を確認した後、治療期間に移行して服用中の AED に LCM を追加することとした。治験薬には LCM として 50 mg を含有するフィルムコート錠を用いた。

増量期間では LCM の開始用量を 100 mg/日 (1 日 2 回に分けて朝及び夕に同用量を経口投与) とし、1 週間に 100 mg/日ずつ増量することによって第 4 週の初めには 400 mg/日となるようにした。増量期間完了後は AED 離脱期間に移行し、併用している AED の用量を 4～12 週間で慎重に漸減しながら投与を中止することとした。なお、LCM と AED の併用による患者の不利益を避ける (薬物負荷を軽減する) ため、医師の判断により LCM の増量期間中から AED の漸減を開始することを認めた。AED からの離脱が完了した後は単剤療法期間 (評価期間及び追跡調査期間) に移行した。AED 離脱期間及び単剤療法期間を通して LCM の用量は

200～600 mg/日の範囲で調節し、単剤療法期間の用量が 600 mg/日未満であった患者が新たな発作を発現した場合には最大 600 mg/日まで増量することとした。ただし、1 週間ごとの増減幅は最大で 100 mg/日とした。

追跡調査期間は LCM の単剤療法が本邦で承認されるまでとし、試験継続を希望しない患者に対しては、減量期間中に他の AED 追加及び LCM の用量漸減し、試験を終了した。本邦での LCM 単剤療法承認後も LCM による治療継続を希望する患者に対しては、試験終了後、処方薬 (ビムパット®錠) の投与を開始した。

### 4) 併用を禁止した薬剤

試験期間を通してフェルバメート (本邦未承認)、ビガバトリン、他の治験薬、及びその他本邦未承認の薬剤及び医療機器の併用は禁止した。さらに、てんかん患者に禁忌とされた薬剤の併用も禁止した。てんかん患者に禁忌とされているか否かは、当該医薬品の添付文書の記載に従うこととした。

### 5) 評価項目

患者の来院間隔は、増量期間中は 2 週間間隔、AED 離脱期間中は 4 週間間隔、単剤療法期間中は 13 週間間隔とし、これらに加えて減量期間及び試験終了時にも来院することとした (Fig. 1)。患者の来院時には AED を含む併用薬及び併用療法並びに有害事象の有無を確認するとともに、バイタルサ

インを測定した。臨床検査は、増量期間及び減量期間の各開始時を除く全来院時に実施した。さらに、患者は初回来院から最終来院まで日々の発作症状（発作型及び発作回数）を治験日誌に記録することとし、医師は来院時に日誌の記載内容を確認した。あわせて、スクリーニング期間、増量期間及びAED離脱期間にはそれぞれ1回ずつ12誘導心電図を記録するとともに、単剤療法期間中は26週間間隔で測定した。

本試験ではLCMの忍容性及び安全性を主要評価とし、有効性は副次的に評価した。安全性の主要評価項目は、有害事象、試験中止に至った有害事象及び重篤な有害事象とした。有効性の評価項目は、単剤療法期間に連続して6ヵ月間及び12ヵ月間発作消失が維持された患者の割合、単剤療法期間中に有害事象又は効果不十分のために試験を中止するまでの時間とした。

## 6) 統計解析

安全性解析対象集団はLCMが1回以上投与された患者と定義した。有害事象はICH国際医薬用語集（以下、MedDRA）version 16.1を用いて集計し、器官別大分類及び基本語別に発現者数及び発現割合を算出した。さらに、有害事象のうちLCMとの因果関係が否定できなかったものを副作用として扱い、有害事象と同様の解析を実施した。

有効性データは探索的に解析し、単剤療法期間に連続して6ヵ月間及び12ヵ月間発作消失が維持された患者の割合を算出するとともに、それぞれの割合の両側95%信頼区間を算出した。さらに、単剤療法期間中に有害事象又は効果不十分のために試験を中止するまでの時間をKaplan-Meier法を用いて推定することとした。

## 結 果

### 1) 患者の内訳

スクリーニング期間では20名の患者の適格性を評価した。その結果、1名に脳腫瘍が疑われたため本試験への参加対象とせず、残る19名を本試験に登録した。登録から試験完了に至るまでの患者の内訳をTable 2に示す。試験に登録された19名はすべて増量期間に移行し、このうち2名は有害事象（いずれも浮動性めまい）が発現したためにAED離脱期間で試験を中止した。残る17名は単剤療法

Table 2 患者の内訳（安全性解析対象集団、N = 19）

	患者数 (%)
登録例	19 (100)
完了例	12 (63.2)
中止例	7 (36.8)
効果不十分	3 (15.8)
有害事象	2 (10.5)
同意撤回	2 (10.5)
増量期間移行例	19 (100)
AED離脱期間移行例	19 (100)
単剤療法期間移行例	17 (89.5)
評価期間完了例	13 (68.4)
追跡調査期間完了例	12 (63.2)
単剤療法期間完了例	12 (63.2)

期間（評価期間+追跡調査期間）に移行し、単剤療法期間中に5名（効果不十分3名及び同意撤回2名）が試験を中止した。この結果、試験を中止したのは合計7名（36.8%）となった。なお、評価期間を完了したのは19名中13名（68.4%）、追跡調査期間を完了したのは12名（63.2%）で、追跡調査期間中に1名（同意撤回）が試験を中止した。登録された19名すべてを安全性の解析対象とし、評価期間に移行した17名を有効性の解析対象とした。

### 2) 患者背景

安全性の解析対象となる19名の主要な背景因子をTable 3に示す。患者の平均年齢は39.2（標準偏差15.8）歳で、65歳以上の高齢者は2名（10.5%）であった。本試験を開始するまでに使用し中止したAED数は、0剤が3名（15.8%）、1剤が7名（36.8%）、2剤が6名（31.6%）、3剤、4剤及び9剤がそれぞれ1名（5.3%）と1～2剤が最も多く、全体の68.4%（13名）であった。本試験の開始時には全患者がAEDでの単剤療法を受けていた。試験開始時に服用していたAEDで最も多かったのはカルバマゼピンで、10名（52.6%）が服用していた。

### 3) 安全性

本試験の全期間（増量期間+AED離脱期間+単剤療法期間+減量期間）におけるLCMの平均投与期間は793.7（標準偏差458.1）日であった。また、最頻投与量（患者ごとの全期間中に投与された頻度

Table 3 患者背景 (安全性解析対象集団, N = 19)

患者背景因子		
年齢 (平均値 ± 標準偏差) (歳)	39.2 ± 15.8	
年齢 (患者数) (%)	> 18 ~ < 65	17 (89.5)
	≥ 65	2 (10.5)
性別 (患者数) (%)	男性	11 (57.9)
	女性	8 (42.1)
BMI (平均値 ± 標準偏差) (kg/m <sup>2</sup> )	23.8 ± 4.3	
罹病期間 <sup>a)</sup> (平均値 ± 標準偏差) (年)	13.8 ± 13.1	
てんかん病因 (患者数) (%)	病因特定	8 (42.1)
	先天異常	4 (21.1)
	脳外科手術	1 ( 5.3)
	脳血管障害	1 ( 5.3)
	その他	2 (10.5)
	病因不明	11 (57.9)
てんかん症候群 <sup>b)</sup> (患者数) (%)	局在関連性てんかん及び症候群	19 (100)
	症候性	12 (63.2)
	潜因性	7 (36.8)
てんかん発作型分類 <sup>c,d)</sup> (患者数) (%)	部分発作	19 (100)
	単純部分発作	14 (73.7)
	複雑部分発作	16 (84.2)
	二次性全般化発作	16 (84.2)
試験開始前に使用した抗てんかん薬数 <sup>e)</sup> (患者数) (%)	0	3 (15.8)
	1-2	13 (68.4)
	3+	3 (15.8)
試験開始時に単剤投与されていた主な抗てんかん薬 <sup>f)</sup> (患者数) (%)	カルバマゼピン	10 (52.6)
	バルプロ酸ナトリウム	5 (26.3)

a) N = 18

b) てんかん・てんかん症候群分類 (ILAE, 1989)

c) てんかん発作の臨床・脳波分類 (ILAE, 1981)

d) 重複例を含む

e) 試験開始時に併用していた抗てんかん薬を除く

f) 10%以上の患者が服用した抗てんかん薬

が最も高かった用量) は 200 mg/ 日が 1 名, 300 mg/ 日が 2 名, 400 mg/ 日が 9 名, 500 mg/ 日が 2 名, 600 mg/ 日が 5 名で, 最頻投与量が 400 mg/ 日超であった患者の割合は 36.8% (7 名) であった。

試験期間中に発現した有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現状況を Table 4 に示す。全期間では, 19 名すべてに有害事象が認められた。発現が多かったのは器官別大分類別では神経系障害に該当する有害事象で, 基本語別には浮動性めまいが 10 名 (52.6%), 傾眠が 8 名 (42.1%) に認められた。治療期間別に有害事象の発現状況をみると, 増量期

間に多かったのは浮動性めまい (47.4%) 及び傾眠 (15.8%) で, 単剤療法期間に多かったのは鼻咽頭炎 (41.2%), 浮動性めまい及び傾眠 (各 23.5%) であった。

器官別大分類及び基本語別の副作用の発現状況を Table 5 に示す。全期間において副作用が発現したのは 18 名 (94.7%) で, 2 名以上に認められた副作用は, 浮動性めまいが 9 名 (47.4%), 傾眠が 7 名 (36.8%), 回転性めまいが 4 名 (21.1%), 悪心が 2 名 (10.5%) であった。なお, LCM の 1 日最大投与量が 400 mg/ 日超であった患者は 12/19 名

Table 4 有害事象の概要 (全期間及び期間別, 安全性解析対象集団, N = 19)

器官別大分類 <sup>a)</sup> / 基本語 <sup>b)</sup>	発現者数 (%)
<b>すべての有害事象</b>	19 (100)
<b>全期間中の有害事象の内訳<sup>b)</sup></b>	
耳および迷路障害	4 (21.1)
回転性めまい	4 (21.1)
胃腸障害	10 (52.6)
腹痛	2 (10.5)
上腹部痛	2 (10.5)
下痢	2 (10.5)
悪心	2 (10.5)
感染症および寄生虫症	10 (52.6)
鼻咽頭炎	7 (36.8)
インフルエンザ	2 (10.5)
傷害, 中毒および処置合併症	5 (26.3)
節足動物咬傷	2 (10.5)
神経系障害	15 (78.9)
浮動性めまい	10 (52.6)
傾眠	8 (42.1)
頭痛	3 (15.8)
振戦	2 (10.5)
皮膚および皮下組織障害	5 (26.3)
湿疹	3 (15.8)
<b>増量期間中に発現した有害事象の内訳<sup>b)</sup> (N = 19)</b>	
神経系障害	11 (57.9)
浮動性めまい	9 (47.4)
傾眠	3 (15.8)
<b>単剤療法期間中に発現した有害事象の内訳<sup>b)</sup> (N = 17)</b>	
耳および迷路障害	3 (17.6)
回転性めまい	3 (17.6)
胃腸障害	9 (52.9)
腹痛	2 (11.8)
上腹部痛	2 (11.8)
感染症および寄生虫症	10 (58.8)
鼻咽頭炎	7 (41.2)
インフルエンザ	2 (11.8)
神経系障害	9 (52.9)
浮動性めまい	4 (23.5)
傾眠	4 (23.5)
頭痛	2 (11.8)
皮膚および皮下組織障害	4 (23.5)
湿疹	3 (17.6)
<b>減量期間中に発現した有害事象<sup>b)</sup> (N = 8)</b>	
神経系障害	2 (25.0)
傾眠	2 (25.0)

a) MedDRA ver.16.1 の基本語に従って分類

b) 基本語別の有害事象は2名以上に発現したのもののみを示したが, 器官別大分類の発現者数及び発現率の集計には1名のみが発現した有害事象も含めた。このため, 基本語別の発現者数の合計は, 該当する器官別大分類の発現者数と一致しないことがある。

Table 5 副作用の概要 (全期間及び期間別, 安全性解析対象集団, N = 19)

器官別大分類 <sup>a)</sup> / 基本語 <sup>a)</sup>	発現者数 (%)
すべての副作用	18 (94.7)
全期間中の副作用の内訳 <sup>b)</sup>	
耳および迷路障害	4 (21.1)
回転性めまい	4 (21.1)
胃腸障害	3 (15.8)
悪心	2 (10.5)
神経系障害	15 (78.9)
浮動性めまい	9 (47.4)
傾眠	7 (36.8)
増量期間中に発現した副作用の内訳 <sup>b)</sup> (N=19)	
神経系障害	11 (57.9)
浮動性めまい	9 (47.4)
傾眠	3 (15.8)
単剤療法期間中に発現した副作用の内訳 <sup>b)</sup> (N=17)	
耳および迷路障害	3 (17.6)
回転性めまい	3 (17.6)
神経系障害	7 (41.2)
浮動性めまい	2 (11.8)
傾眠	4 (23.5)

a) MedDRA ver.16.1 の基本語に従って分類

b) 基本語別の副作用は2名以上に発現したもののみを示したが, 器官別大分類の発現者数及び発現率の集計には1名のみが発現した副作用も含めた。このため, 基本語別の発現者数の合計は, 該当する器官別大分類の発現者数と一致しないことがある。

(500 mg/日)が2名, 600 mg/日)が10名)であり, LCM 400 mg/日超を服用時に発現した副作用は, 回転性めまいが3名 (25.0%), 傾眠が2名 (16.7%), 白血球数減少・口渇・浮動性めまい・腹痛が各1名 (8.3%)であった。

有害事象はほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は痙攣が1名に1件認められ, 後述する重篤な有害事象として扱われた。試験中止に至った有害事象が発現したのは2名で, いずれも増量期間に浮動性めまいが発現し, AED 離脱期間に試験を中止した。1名は74歳の男性で, 浮動性めまいの発現時期はLCM投与開始後19日目で, 発現時の用量は300 mg/日であった。もう1名は46歳の男性で, 発現時はLCM投与開始後23日目で, 発現時の用量は400 mg/日であった。いずれの患者もLCMの投与中止後に浮動性めまいは消失した。

重篤な有害事象は2名に発現し, 1名に痙攣が1件, 1名に静脈瘤が2件報告された。痙攣は19歳の女性で, LCM投与開始後177日目(単剤療法開始後99日目)に発現し, 発現時の用量は300 mg/日であった。重症度は高度で, LCMとの因果関係は「関連あり」と評価された。持続期間は2日間で, LCMの用量を変更することなく消失した。静脈瘤は38歳の女性で, 左右の下肢に静脈瘤が認められたため, 2件の有害事象として扱い, 重症度は中等度で, LCMとの因果関係はいずれも「関連なし」と評価された。LCMの用量は変更せず, 入院下で外科手術を実施し, 転帰は回復であった。

なお, 臨床検査値, バイタルサイン, 12誘導心電図及び体重にLCMに起因すると考えられる臨床的に重要な変化は認められなかった。

#### 4) 有効性

単剤療法期間中に12ヵ月間以上LCMが投与さ

れた患者は13名であった。このうち、6ヵ月間及び12ヵ月間発作消失が維持された患者はいずれも6名で、発作消失割合は46.2% (95%信頼区間: 19.2~74.9%)であった。また、単剤療法期間に移行した17名のうち、有害事象のために試験を中止した患者は存在せず、効果不十分のために試験を中止した患者は3名(17.6%)であった。効果不十分による試験中止は115日目、148日目及び177日目と、いずれも本試験投与開始6ヵ月以内で試験中止した。単剤療法期間における、有害事象あるいは効果不十分による試験中止は3名と少なかったことから、Kaplan-Meier法を用いた試験中止までの期間の中央値を算出することはできなかった。6ヵ月試験継続率は81.3% (95%信頼区間: 52.5~93.5%)であった。

## 考 察

AEDの単剤治療を受けている日本人てんかん患者に対する、LCM 200~600 mg/日の単剤治療への切り替え及びその後の長期忍容性及び安全性の評価を主目的とし、有効性の評価を副次目的とした多施設共同非盲検第3相試験(以下、本試験)を実施した。本試験では、服用中のAEDをLCMの単剤投与に切り替えた結果、試験期間中のLCMの最頻投与量は400 mg/日以上(16/19名)であり、増量期間及びAED離脱期間を含むLCMの平均投与期間は2.17年であった。

本試験におけるLCMの忍容性は良好で、有害事象のために本試験を中止したのは増量期間に浮動性めまいが発現した2名のみであった。日本人及び中国人成人てんかん患者を対象とした併用療法のランダム化比較試験でも、投与中止に至った有害事象で最も多かった事象は浮動性めまいであり、LCM群全体において投与中止に至った有害事象はLCMの維持期間と比べ、増量期間で多く発現した(増量期間及び維持期間の発現率はそれぞれ7.4%及び2.9%)ことが報告されている<sup>7)</sup>。本試験でも浮動性めまいの発現割合は増量期間のほうが高かったことから、AEDと併用しながらLCMを増量する場合は、浮動性めまいの発現に注意することが必要である。また、LCMをナトリウムチャンネル阻害薬と併用する場合には、神経系の有害事象が増えることも報告されており<sup>6)</sup>、ナトリウムチャンネル阻害薬と併用す

る場合には、浮動性めまいだけでなく、中枢神経系の有害事象の発現に注意すべきである。

本試験の単剤療法期間中に発現割合が高かった有害事象は鼻咽頭炎、浮動性めまい及び傾眠であった。SP0993試験(新たにてんかんと診断された患者を対象としたLCMとカルバマゼピン徐放性製剤との単剤投与と二重盲検比較試験)はステップワイズデザインであり、あらかじめ3つの目標用量を設定した(LCMの用量は200, 400, 600 mg/日)。評価期間中に第1目標用量(200 mg/日)で発作が発現した場合には、第2目標用量(400 mg/日)へと増量し、第2目標用量でも発作が発現した場合には、第3目標用量(600 mg/日)へと増量した結果、LCM群でよく見られた有害事象は頭痛、浮動性めまい、疲労、鼻咽頭炎、悪心及び傾眠となり<sup>9)</sup>、本試験の単剤療法期間で報告された有害事象と類似していた。本試験は少人数の試験であり、結果の解釈には注意が必要であるが、初期治療としてLCMを単剤で投与した場合と他のAEDからLCMの単剤投与に切り替えた場合において、本剤の安全性プロファイルが大きく変化することはないと考えられた。

本試験ではLCMとの因果関係を否定できない痙攣の発現割合は5.3%(1/19名)であり、重篤な有害事象のうち、LCMとの因果関係が否定できなかった事象は痙攣のみであった。海外では、SP902試験(服用中のAEDをLCMの単剤投与に切り替えた治験)後の長期継続投与試験(以下、SP904試験)が実施されており、この試験において最も発現割合の高かった重篤な有害事象は痙攣であった<sup>10)</sup>。このため、他のAEDからLCM単剤療法へと切り替えた後には痙攣の発現に注意が必要と考える。なお、参考として併用療法のランダム化比較試験の併合解析では、重篤な有害事象に関する解析においてLCM群とプラセボ群の痙攣の発現割合は同様であったことが報告されている<sup>6)</sup>。

本試験の有効性に関しては、効果不十分のために試験を中止した患者の割合は15.8%と低く、LCMの単剤投与によって46.2%(6/13名)の患者で発作消失が12ヵ月間維持された。前述のSP904試験でもLCM単剤を2年間投与したときの有効性が報告されており<sup>10)</sup>、これらの結果から、LCMの長期単剤投与により発作抑制が維持されることが示唆さ



れた。

本試験では、患者数が少ないため、発現割合の低い有害事象を検出することはできず、高齢者・非高齢者のサブグループ間での有害事象の発現割合を比較することもできなかった。また、特定の有害事象(例えば浮動性めまい)のリスク因子を探索することもできなかった。本試験は対照群を設定した比較試験ではないため、有効性の解析結果は探索的なものとして扱うべきである。

こうした限界により厳密な評価は困難であるものの、LCMを単剤で投与したときの有効性及び安全性を評価した臨床試験は少なく、特にアジア人種の患者を対象として他のAEDからLCMの単剤投与に切り替えた試験はこれまでに実施されていない。本試験は、他のAEDでは発作消失を維持できない日本人てんかん患者を対象として、LCM単剤に切り替えて長期間投与したときの忍容性、安全性及び有効性を評価したものであり、得られた知見は日本人てんかん患者の治療計画を立てる際に役立つものとする。

以上、1剤のAEDにて治療を受けている部分発作を有する日本人てんかん患者を対象とし、LCM 200～600 mg/日の単剤治療に切り替えた結果、LCMの忍容性は良好で、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。本試験のLCMの安全性プロファイルは、既知の安全性プロファイルと同様であり、有効性においても、46.2% (6/13名)の患者でLCMの単剤投与によって発作消失を少なくとも12ヵ月間維持した。

#### 利益相反

寺田清人：ユーシービージャパン株式会社、大塚製薬株式会社、第一三共株式会社、エーザイ株式会社(講演料)。横山輝路、池田かをり、星井尚樹：ユーシービージャパン株式会社の社員。

#### 謝辞

本試験はユーシービージャパン株式会社により実施された。本試験にご参加・ご協力いただいた医療機関の治験責

任医師、分担医師及び関係各位に深謝いたします。また、論文の草稿作成作業にご協力いただいたアラメディック株式会社、ユーシービージャパン株式会社ニューロロジームディカルサイエンス部の平野京子氏に感謝いたします。

#### 引用文献

- 1) Gastaut H (Ed.): Dictionary of Epilepsy. WHO, Geneva 1973.
- 2) 笹 征史：てんかんの治療薬研究. 大阪薬科大学紀要 2012; **6**: 61-69.
- 3) Faught E: Monotherapy in adults and elderly persons. *Neurology* 2007; **69** (24 Suppl 3): S3-S9.
- 4) 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.
- 5) 寺田清人：Lacosamide の物性プロファイルと薬物動態. *臨床精神薬理* 2016; **19**: 1181-1188.
- 6) Biton V, Gil-Nagel A, Isojarvi J, et al: Safety and tolerability of lacosamide as adjunctive therapy for adults with partial-onset seizures: Analysis of data pooled from three randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Epilepsy Behav* 2015; **52** (Pt A): 119-127.
- 7) Hong Z, Inoue Y, Liao W. et al: Efficacy and safety of adjunctive lacosamide for the treatment of partial-onset seizures in Chinese and Japanese adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsy Res* 2016; **127**: 267-275.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Vossler DG, Wechsler RT, Williams P, et al, for the ALEX-MT study group: Long-term exposure and safety of lacosamide monotherapy for the treatment of partial-onset (focal) seizures: Results from a multicenter, open-label trial. *Epilepsia* 2016; **57**: 1625-1633.

---

## Long-term Efficacy and Safety of Conversion to Lacosamide Monotherapy in Japanese Adults with Partial-onset Seizures: A Multicenter, Open-label, Phase 3 Clinical Trial

### Abstract

**Objectives:** We conducted a multicenter, open-label, phase 3 clinical trial with the primary objective of assessing the long-term safety and tolerability of lacosamide (LCM) taken as monotherapy in Japanese patients with seizures who were under the treatment with a single antiepileptic drug (AED).

**Methods:** We included Japanese patients aged at least 16 years who had partial-onset seizures with or without secondary generalization despite the treatment with a single AED. LCM was orally administered with the starting dose of 100 mg/day in addition to the background AED. The dose of LCM was increased to 400 mg/day; thereafter, the concomitant AED was tapered and discontinued (tapering may have been started during the LCM Titration Period by the investigator's decision). After discontinuing the concomitant AED, patients received LCM at least 52 weeks with the dose range of 200 to 600 mg/day.

**Results:** This study was conducted between April 2014 and November 2017 in Japan. A total of 19 patients from 11 institutions were enrolled and included in the safety analysis. The overall mean (standard deviation) study medication duration was 793.7 (458.1) days. The greatest proportion of patients received modal doses of at least 400 mg/day (16 patients [84%]). All patients reported treatment related adverse events (TEAEs), and the majority of TEAEs were mild or moderate in intensity. The most common TEAEs were dizziness (52.6%) and somnolence (42.1%). Two patients discontinued the study because of TEAEs. Both patients reported dizziness during the Titration Period with the concomitant AED. No patients discontinued the study by TEAEs during the LCM Monotherapy Period.

**Conclusions:** Long-term LCM monotherapy was well tolerated and safe with the dose range of 200 to 600 mg/day in Japanese adults who had partial-onset seizures despite the treatment with a single AED.

---