

(別紙様式 1 - 2)

適応外薬の要望

要 望 者	日本てんかん学会	
優 先 順 位	10 位 (全 12 要望中)	
医 薬 品 名	成 分 名	Lamotrigine
	販 売 名	Lamictal
会 社 名	グラクソ・スミスクライン株式会社	
承認又は公的 医療保険適用国	EU で承認済み	
効能・効果	EU 成人及び13 歳以上の小児 —部分発作および強直間代発作を含む全般発作の併用療法または単剤療法 —Lennox-Gastaut 症候群による発作。ラミクタールは併用療法として使用されるが、初期抗てんかん薬としても使用できる。 2～12 歳の小児 —部分発作ならびに強直間代発作および Lennox-Gastaut 症候群を含む全般発作の併用療法 —定型欠神発作の単剤療法	

用法・用量 (単剤療法のみ)

EU

成人及び 13 歳以上の小児に対して推奨されるラミクタールのてんかん治療法

治療法	1+2 週	3+4 週	通常維持用量
単剤療法	25mg (1 日 1 回)	50mg (1 日 1 回)	100～200mg (1 日 1 回あるいは 2 回に分割投与) 最適維持用量に達するまで、1～2 週毎に 50～100mg ずつ漸増することができる。 患者によっては、効果を得るため 1 日用量 500mg が必要な場合がある。

2 歳～12 歳までの小児に対して推奨されるラミクタールのてんかん療法 (1 日総投与量 mg/kg/)

治療法	1+2 週	3+4 週	通常維持用量
-----	-------	-------	--------

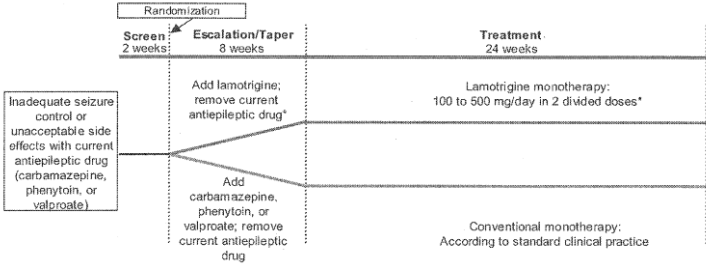
定型欠神発 作の単剤療 法	0.3mg/kg (1日1回ま たは2回に分割 投与)	0.6mg/kg (1日1回また は2回に分 割投与)	1～10mg/kg/日 (1日1回または2回に分割投与) 患者によっては効果を得るために高用量(最大 15mg/kg/日)が必要となる場合もある。 最適維持用量に達するまでに、1～2週間毎に最 大0.6mg/kg ずつ漸増することができる。
---------------------	--------------------------------------	--------------------------------------	---

文献・学会発表等のエビデンスに基づく安全性・有効性の評価 略号 AED：抗てんかん薬 LTG：ラモトリギン VPA：バルプロ酸 CBZ：カルバマゼピン TPM：トピラマート GBP：ガバペンチン PHT：フェニトイン	(1) 無作為化比較試験等の公表論文 1. 併用療法から単剤療法への切り替え これまでの AED で発作コントロール不良または許容できない副作用が原因で治療の変更を必要とするてんかん患者を対象に LTG または既存 AED (CBZ、PHT、VPA) を一旦併用した後、単剤に切り替える無作為化比較試験はこれまでに 3 件報告されている。発作頻度の変化や有害事象を評価した結果、これまでの治療でコントロール不良の患者や不耐性の副作用がある患者に対して、LTG 単剤療法は、既存 AED と同等に有効であり、忍容性がより高いと考えられる。 ・Kaminow L, et al.: Epilepsy Behav 4, 659-666, 2003. ・Gilliam F, et al.: Neurology 51, 1018-1025, 1998. ・Fakhoury T, et al.: Epilepsy Behav 5, 532-538, 2004. 2. 未治療患者に対する単剤療法 <u>LTG vs. CBZ</u> 小児、成人、高齢者の各年齢層で部分発作および強直間代発作のある未治療てんかん患者を対象とした試験実施されており、LTG は CBZ と同等の有効性を示し、忍容性がより高いことが報告されている。 ・Brodie MJ, et al.: Lancet 345, 476-479, 1995. ・Nieto-Barrera M, et al.: Epilepsy Res 46, 145-155, 2001. ・Reunanen M, et al.: Epilepsy Res 23, 149-155, 1996. ・Brodie M, et al.: Epilepsy Res 37, 81-87, 1999. ・Gillham R, et al.: Seizure 9, 375-379, 2000. ・Marson A, et al.: Lancet 369, 1000-1015, 2007. <u>LTG vs. VPA</u> 全般てんかん患者を対象とした大規模試験 (SANAD study) において、LTG は有効性では VPA より若干劣るものの、忍容性は同等であることが示されている (Marson A, et al.: Lancet
---	---

	369, 1016-1026, 2007.)。また、小児欠神てんかんを対象とした試験において、12 ヶ月後の LTG の発作消失率は VPA と同等であったが、効果発現時期は VPA のほうが早期であった (Coppola G, et al. : Epilepsia 45, 1049-1053, 2004.)。体重、気分、QOL への影響については LTG のほうが VPA よりも良好であることが示されている。(Biton V, et al. : Neurology 56, 172-177, 2001.、Sackellares JC, et al. : Epilepsy Behav. 3, 376-382, 2002.、Edwards K, et al. : Epilepsy Behav 2, 28-36, 2001.) これらの試験から、LTG は VPA よりも有効性はやや劣るものの、忍容性はより高いと考えられる。 <u>LTG vs. PHT</u> LTG は PHT と同等に有効であり、QOL は LTG 群で良好であった。 • Steiner TJ, et al. : Epilepsia 40, 601-607, 1999. <u>LTG vs. GBP</u> LTG と GBP の発作消失率、および有害事象による投与中止率は同等であった。 • Brodie MJ, et al. : Epilepsia 43, 993-1000, 2002. <u>LTG vs. Placebo</u> 小児の欠神発作に対して LTG を投与したところ 71.4% の症例で発作が消失した。その後 LTG を継続した症例では、Placebo に切り替えた症例よりも発作消失の維持率が高かった。 • Frank LM, et al. : Epilepsia 40, 973-979, 1999. 3. 健康被験者を対象とした試験 認知機能、行動への LTG の影響を評価するために健康被験者を対象に、VPA、CBZ、TPM との比較試験が行われ、LTG はいずれの対照薬よりも影響が少ないことが報告されている。 • Meador KJ, et al. ; Neurology 64, 2108-2114, 2005. (vs TPM) • Meador KJ et al. : Neurology 56, 1177-1182, 2001. (vs CBZ) • Aldenkamp AP, et al. : Epilepsia 43, 19-26, 2002. (vs VPA) 4. AED に子宮内曝露された小児の知能 米国および英国において、1999 年から 2004 年までの間に抗てんかん薬 (CBZ、LTG、PHT、または VPA) を単剤投与したてんかんを有する妊娠女性を、プロスペクティブ多施設共同観察研究に組入れ、誕生した小児 309 例の 3 歳の時点での認知機能 (IQ) を調査した。母親の IQ、母親の年齢、抗てんかん薬投与量、出生時の在胎週数、および
--	--

	母親の妊娠前の葉酸使用に調整後の平均 IQ は、LTG 曝露小児 101、PHT 曝露小児 99、CBZ 曝露小児 98 であり、VPA 曝露小児は 92 であった。VPA に曝露した小児の IQ スコアは、LTG 曝露小児のスコアより 9 ポイント (95%信頼区間[CI]3.1-14.6;P=0.009)低かった (Meador K, et al.: N Engl J Med 360, 1597-1605, 2009.)。 (3)peer-review journal の総説、メタアナリシス (総説等ごと) <u>Gamble C, et al.:Neurology 66, 1310-1317, 2006.</u> LTG と CBZ 単剤療法を比較した無作為化臨床試験 5 件のメタ解析を行った (被験者 1,384 例)。LTG は、CBZ よりも、投与中止となる可能性が有意に低い、初回発作までの時間で評価した有効性では CBZ のほうが発作コントロールに関して優れていることが示唆された。 <u>Meador K, et al.:Epilepsy Res 81, 1-13, 2008.</u> 女性てんかん患者 (WWE) が出産した新生児での先天性奇形発生 (CM) について発表された全ての登録およびコホート試験をレビューした。算出された CM 発生率は、WWE[7.08%]のほうが健康女性 [2.28%] より高かった。CM 発生率が最も高い AED は VPA であり、単剤療法で 10.73%であった。LTG 単剤の CM 発生率は 2.91%であった。 (4)学会又は組織・機構の診療ガイドライン (ガイドラインごと) <u>米国てんかん専門医の意見 (Karciski S, et.al,:Epilepsy behave 7, S1-S64, 2005.)</u> LTG は特発性全般てんかんの強直間代発作、欠神発作に対する初回単剤療法として「通常適当」、症候性部分てんかんでも単純部分発作および二次性全般化発作の初回単剤療法として「通常適当」とされている。複雑部分発作に対しては「第 1 選択」と評価されている。 さらに、特発性全般てんかんの強直間代発作、欠神発作で VPA が奏功しない場合の第 2 の単剤療法および症候性部分てんかんで CBZ または PHT が奏功しない症例での第 2 の単剤療法において「第 1 選択」とされている。 また、挙子希望患者、うつ症状を有する患者、高齢者において、全般てんかん、症候性部分てんかんとともに「第 1 選択」となっている。 <u>米國小児てんかん専門医の意見 (Wheless JW, et al.: J Child Neurol</u>
--	--

	<u>20, S1-S56, 2005.)</u> LTG は以下のてんかん症候群またはてんかん発作に対して「通常適当」とされる。 • 12 歳の精神遅滞のあるミオクロニーおよび強直間代発作 • 症候性強直間代発作（1 歳および 12 歳） • 潜因性複雑部分発作の初回単剤療法 • 潜因性複雑部分発作の CBZ が奏功しない症例への第 2 の単剤療法 • Lennox-Gastaut 症候群初回単剤療法 • Lennox-Gastaut 症候群で VPA が奏功しない症例への第 2 の単剤療法 <u>英国国立医療技術評価機構（NICE）</u> • LTG は以下の発作型に 1st-line に位置づけられている 強直間代発作、欠神発作、強直発作、脱力発作、部分発作 • LTG は以下のてんかん症候群で 1st-line に位置づけられている 小児欠神てんかん、若年性欠神てんかん、若年性ミオクロニーてんかん、強直間代発作のみでてんかん、症候性・潜因性部分てんかん、中心・側頭部に棘波をもつ良性てんかん、後頭部に棘波をもつ良性てんかん、徐波睡眠時持続性棘徐波、Lennox-Gastaut 症候群、Landau-Kleffner 症候群 <u>米国神経学会：新規発症てんかんの治療ガイドライン（French JA, et al. : Neurology 62, 1252-1260, 2004.）</u> LTG は部分発作・混合発作への単剤療法および欠神発作に対して推奨されている。 (5) (1) から (4) を踏まえたエビデンスレベルの総合的な評価 LTG の単剤療法については CBZ との比較ではほぼ同等の有効性、より優れた忍容性が報告されている。また、VPA との比較では発作抑制作用ではやや劣るものの、体重増加、気分、認知機能への影響が少なく、忍容性はより優れている。特に催奇形性、胎児の知的発達への影響が少ないとの報告から、LTG は挙子希望の患者では第 1 選択となりうる薬剤であると考えられる。 プラセボ対照および実薬対照の臨床試験ともに複数報告されており、米国をはじめとする海外のガイドラインで高い評価を得ている
--	--

	ことから、すでにその有効性・安全性は確立されていると考える。 (6) 追加すべき試験の種類とその実施方法案 現在 1 種類の抗てんかん薬で治療中で発作コントロール不良または不耐性の副作用のあるてんかん患者を対象に、ラモトリギンまたは従来の抗てんかん薬 (VPA、CBZ、PHT) を付加・漸増しながら、これまでの薬剤を減量・中止する。LTG 単剤または従来の抗てんかん薬単剤を 24 週間投与する。発作頻度、有害事象、全般改善度などを比較する。  Kaminow L, et al.: Epilepsy Behav 4, 659-666, 2003.
医療上の必要性に係る基準への該当性	1. 適応疾病の重篤性 ウ. その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 てんかん発作は、身体的な影響だけでなく、心理社会的、経済的側面からも日常生活に重大な影響を及ぼす。 2. 医療上の有用性 イ. 欧米の臨床試験において、有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている。 これまでの海外での報告から、LTG 単剤の発作抑制作用は既存の抗てんかん薬と同等と考えられる。しかし、認知機能や行動、気分、体重などへの影響の点から LTG の安全性は、既存薬よりも高く、これまでの治療よりも患者の QOL 向上が可能と考える。特に、LTG は VPA と同様の広いスペクトラムを持ち、催奇形性や児の IQ 低下等の影響を考慮すれば、挙子希望のてんかん患者における LTG の有用性はきわめて高い。 ウ. 欧米において標準的療法に位置づけられている。 異なる視点でまとめられた欧米の各種ガイドラインにおいて、LTG 単剤療法の選択順位は高く LTG は標準的治療と言える。

