

ラコサミドをうまく使う：導入・副作用・併用薬

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医長 寺田清人

はじめに

てんかんの有病率はおよそ1%であり、日本では約100万人のてんかんのある人がいるとされるが、その約70~80%は抗てんかん薬(anti-epileptic drug; AED)で発作がコントロールされる¹⁾。発作型やてんかん症候群により使用するAEDを選択するが、多くのガイドラインでは全般発作にはバルプロ酸、部分発作にはカルバマゼピンが第一選択薬とされている²⁾。しかし、挙児希望のある女性には催奇形性の高いAEDは使用し難く、脂質異常症のある人にはCYP誘導作用のあるAEDは使用し難いなど、実際の臨床の間では発作型や症候群診断以外の要因も検討を要する。さらに合併症が存在する場合には、AEDの合併症に対する影響や合併症のAEDに対する影響を考慮する必要がある。さらには合併症の治療薬とAEDの相互作用などにも注意を払わねばならない。AEDは基本的には単剤で治療するが、用量としては発作が抑制されるか、副作用でそれ以上の増量が困難な用量(最大許容量)まで漸増する。第一選択薬を最大許容量まで使用しても発作が抑制されない場合には2剤目の薬剤をやはり単剤で最大許容量まで漸増して発作抑制を試みる。2剤目でも発作が抑制されない場合には外科的な治療を検討し、外科的治療の適応がない場合にはさらなるAEDを、場合によっては多剤併用にて、検討する。多剤併用の場合にはAED同士の薬物相互作用、AEDの作用機序の違い、AEDの副作用の違いなどが存在することもあり、併用薬の選択には注意が必要である。

近年、各種の新規AEDが承認され、てんかん診療の場で用いることのできるAEDの幅が広がった。こ

れらの新規AEDは、従来のAEDに比べて発作抑制の劇的な改善を期待できるわけではないが、副作用が少ない、催奇形性が少ない、薬物相互作用が少ない、新しい作用機序を有しているなどの特徴があり、それぞれの特徴を生かした使い分けが期待されている。このような状況で2016年にラコサミド(Lacosamide; LCM)が承認されたが、本稿ではLCMの使い分けについて概説する。

1 ラコサミド(LCM)の特徴

LCMは2008年に欧米で承認され、その後70カ国以上の国・地域で承認され、2016年には本邦にて承認された新規AEDである。

カルバマゼピン、フェニトイン、ラモトリギンなどのAEDと同様にNaチャンネルを抑制するが(Sodium channel blocker; SCB)、従来のSCBがミリ秒単位の速い不活性化を促進することで発作抑制効果を示すのに対して、LCMは秒単位の緩徐な不活性化を促進することで過興奮状態にある神経細胞膜を安定化させ、その結果として発作抑制作用を示す(図1)^{3,4)}。

LCMは経口投与にてほぼ100%吸収され、血中濃度も投与量に比例する線形の薬物動態を示す⁵⁾。また、LCMは肝臓(CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4)で代謝を受けるが、30~40%は未変化体のまま腎臓からも排泄される。肝酵素の誘導は認められず、血中での蛋白結合率は15%未満と低い⁶⁾。経口投与にてほぼ100%吸収され、半減期は13.7~14.6時間であり、反復投与下では投与開始3日目より定常状態になる⁶⁾。