

No.13-31

2013年5月28日
エーザイ株式会社抗てんかん剤「イノベロン[®]錠 100mg、200mg」を日本で新発売

エーザイ株式会社(本社:東京都、社長:内藤晴夫)は、5月29日、抗てんかん剤「イノベロン[®]錠 100mg、同錠 200mg」(一般名:ルフィナミド)をレノックス・ガストー症候群(Lennox-Gastaut syndrome: LGS)に対する抗てんかん薬との併用療法に係る適応で、日本国内で新発売します。本剤は、厚生労働省より2011年6月に希少疾病用医薬品に指定され、2013年3月25日に製造販売承認を取得、同年5月24日に薬価収載されました。

LGSは小児から発症する重篤な難治性のてんかん症候群のひとつです。LGSは複数のてんかん発作型を示すため、発作の制御が極めて困難であり、通常、患者様は数種類の抗てんかん剤を服用しています。LGSに特徴的な強直発作や脱力発作は突然の意識消失を伴うため、患者様はしばしば転倒することがあります。また、発達遅延や行動障害を伴う場合もあることから、患者様とご家族のQOLに著しく影響を及ぼす疾患です。

本剤は、新規構造のトリアゾール誘導体であり、てんかん発作の原因となる過剰電荷を帯びている脳内ナトリウムチャンネルの活動を調節することでナトリウムチャンネルの不活性化状態を延長し、抗てんかん作用を示すと考えられています。本剤は、2009年10月に厚生労働省の「未承認薬使用問題検討会議」において未承認薬開発支援品目に指定され、当社が日本において臨床試験を実施しました。その結果、強直・脱力発作の発生頻度を、プラセボと比較して統計学的に有意に低下させました。主な副作用は、傾眠(20.7%)、食欲減退(17.2%)、嘔吐(12.1%)、便秘(10.3%)でした。

当社は、2004年2月に本剤の全世界における独占的開発、製造、販売に関する権利をNovartis Pharma AGより獲得し、現在、欧州、米国、カナダなど20カ国以上で販売しています。当社は、てんかん領域を重点疾患領域と位置づけ、日本においては本剤の新発売に加え、新規抗てんかん剤としてAMPA受容体拮抗剤「ペランパネル」の開発を進めるなど、更なる製品ラインナップの拡充に取り組んでいます。当社は、難治性てんかんで苦しむ患者様とご家族の多様なニーズの充足とベネフィット向上に貢献することをめざしてまいります。

以上

[参考資料として、製品概要、レノックス・ガストー症候群、ルフィナミド、日本における臨床試験、海外臨床Ⅲ相試験、エーザイのてんかん領域での取り組み、製品写真について添付しています]

参考資料

1. 製品概要

1) 製品名 : イノベロン®錠 100mg、イノベロン®錠 200mg

2) 一般名 : ルフィナミド

3) 効能・効果 :

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない Lennox-Gastaut 症候群における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法

4) 用法・用量 :

4 歳以上の小児

体重 15.0～30.0kg の場合:通常、ルフィナミドとして、最初の 2 日間は 1 日 200mg を 1 日 2 回に分けて食後に経口投与し、その後は 2 日ごとに 1 日用量として 200mg 以下ずつ漸増する。維持用量は 1 日 1000mg とし、1 日 2 回に分けて食後に経口投与する。なお、症状により、1 日 1000mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 日以上の間隔をあけて 1 日用量として 200mg 以下ずつ行うこと。

体重 30.1kg 以上の場合:成人の用法・用量に従う。

成人

通常、ルフィナミドとして、最初の 2 日間は 1 日 400mg を 1 日 2 回に分けて食後に経口投与し、その後は 2 日ごとに 1 日用量として 400mg 以下ずつ漸増する。維持用量は体重 30.1～50.0kg の患者には 1 日 1800mg、体重 50.1～70.0kg の患者には 1 日 2400mg、体重 70.1kg 以上の患者には 1 日 3200mg とし、1 日 2 回に分けて食後に経口投与する。なお、症状により維持用量を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 日以上の間隔をあけて 1 日用量として 400mg 以下ずつ行うこと。

5) 薬価 :

イノベロン®錠 100mg 1 錠 79.70 円

イノベロン®錠 200mg 1 錠 130.40 円

6) 包装 :

イノベロン®錠 100mg 100 錠 (PTP10T×10)

イノベロン®錠 200mg 100 錠 (PTP10T×10)

2. レノックス・ガストー症候群 (LGS) について

LGS は希少かつ重篤なてんかん症候群のひとつであり、その多くは脳症など何らかの脳の器質障害を有し、通常は就学前の小児で発症します。複数のてんかん発作型を示し、発作が頻回に発生することに加え、知的発達の遅れやパーソナリティ障害を伴うことがこの疾患の特徴です。ほとんどの症例で強直発作(筋肉の攣縮)、脱力発作(突然の筋緊張の弛緩)および欠神発作(短時間の意識消失)が認められます。強直間代発作(大発作)やミオクローニー発作(突発的な筋肉の攣縮)などを発現する場合があります。その中でも強直発作や脱力発作は、転倒発作と呼ばれる LGS に特徴的な発作のひとつで、突然激しく倒れ、しばしば外傷を負います。LGS の患者様は外傷予防のために顔面保護機能付きのヘルメットを装着することもあります。LGS の治療は抗てんかん薬による薬物治療が主体となりますが、薬物治療で発作の抑制が困難な重症例には外科的手術が行われる場合もあります。

3. ルフィナミドについて

ルフィナミドは、新規構造のトリアゾール誘導体であり、てんかん発作の原因となる過剰電荷を帯びている脳内ナトリウムチャネルの活動を調節することでナトリウムチャネルの不活性状態を延長し、抗てんかん作用を示すと考えられています。当社は、双極性障害、不安障害、眼科領域疾患を除き、ヒト治療用として、全世界における本剤の独占的開発、使用、製造および販売に関するライセンス契約を 2004 年 2 月にノバルティス社と締結しました。本剤は、欧州では「Inovelon®」として 2007 年 1 月に、米国では「Banzel®」として 2008 年 11 月に、LGS に対する抗てんかん薬との併用療法に係る適応で承認を得ております。現在は欧米・アジア地域の 20 カ国以上で販売しています。

4. 日本における臨床試験について

4歳～30歳のLGS患者様59人を対象にルフィナミドまたはプラセボを12週間投与する二重盲検比較試験(他の抗てんかん薬との併用療法)が実施されました。維持用量は海外試験を参考として体重別に1000mg、1800mg、2400mg、3200mgと設定されました。その結果、ルフィナミド投与群では、強直・脱力発作頻度(発作頻度変化率、ルフィナミド群:-24.2%、プラセボ群:-3.3%、 $p=0.003$)および総発作頻度(発作頻度変化率、ルフィナミド群:-32.9%、プラセボ群:-3.1%、 $p<0.001$)がプラセボ群と比較して有意に減少しました。二重盲検比較試験及び長期投与試験でルフィナミドを投与された58例において、主な副作用は、傾眠(20.7%)、食欲減退(17.2%)、嘔吐(12.1%)、便秘(10.3%)でした。

5. 海外臨床第Ⅲ相試験について

4歳～30歳のLGS患者様138人を対象にルフィナミドまたはプラセボを12週間投与する二重盲検比較試験(他の抗てんかん薬との併用療法)が実施されました。維持用量は45mg/kg/日を目安として体重別に1000mg、1800mg、2400mg、3200mgと設定されました。その結果、ルフィナミド投与群では、強直・脱力発作頻度(発作頻度変化率、ルフィナミド群:-42.5%、プラセボ群:1.4%、 $p<0.0001$)および総発作頻度(発作頻度変化率、ルフィナミド群:-32.7%、プラセボ群:-11.7%、 $p=0.0015$)がプラセボ群と比較して有意に減少しました。発現頻度の高かった副作用は、傾眠、食欲減退および嘔吐でした。

6. エーザイのてんかん領域での取り組みについて

当社は、てんかん領域を重点疾患領域と位置づけ、レノックス・ガストー症候群の治療剤である「Inovelon®/Banzel®」に加え、部分てんかん治療剤として「Zonegran®」(創製・ライセンス元:大日本住友製薬、Na/Caチャネル阻害等に基づく抗てんかん剤:欧州、米国、アジア)および「Zebinix®」(同:BIAL-Portela&Ca社、電位依存性Naチャネル阻害に基づく抗てんかん剤:欧州)、てんかん重積状態などの治療に用いる「ホストイン®」(販売提携:ノーベルファーマ、フェニトインの水溶性プロドラッグ:日本)を販売しています。

また、自社創製のAMPA受容体拮抗剤「Fycompa®(一般名:ペランパネル)」について、新規作用機序を有する部分てんかんの治療剤として2012年7月に欧州、2012年10月に米国で承認を取得し、2013年5月現在、欧州7カ国で販売しています。ペランパネルは、日本では部分てんかんを対象とした臨床第Ⅲ相試験を進行中で、全般てんかんについても国際共同治験として臨床第Ⅲ相試験を実施しています。当社は、てんかん領域に豊富な製品ラインナップを保有し、複数の治療オプションを提供することで、てんかん患者様とご家族の多様なニーズの充足とベネフィット向上に貢献してまいります。

[製品写真]

