

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	協和発酵キリン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	III - ③ - 50
	成分名 (一般名)	トピラマート
	販売名	トピナ錠 25mg, 同 50mg, 同 100mg, トピナ細粒 10%
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの <input type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	片頭痛発作の発症抑制
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	トピラマート 50~200 mg/日, 分 1~2
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法につ	約 2 万人 <推定方法>	

<p>いても記載する。)</p>	<p>国内における 15 歳以上の片頭痛の年間有病率は 8.4%と報告されており、潜在患者数は 840 万人程度とされる。そのうち、片頭痛の診断患者数は約 166 万人、予防的薬物投与患者は約 21 万人と推定した^{企業-1)}。慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 によれば、有害事象が少ない薬剤を低用量から開始することが勧められており^{企業-2)}、第一選択薬の一つである塩酸ロメリジンの有効率は 64%である^{企業-3)}ため、その無効例約 8 万人に対して現在使用可能な薬剤は 3 剤以上 (バルプロ酸ナトリウム、塩酸プロプラノロール、塩酸アミトリプチリン等) あることを加味し、本剤が投与される患者数は 2 万人程度と推定される。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p> <input type="checkbox"/>現在開発中 <input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中) <input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない <input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし) (特記事項等) 今回要望された本剤の効能・効果に対する弊社での国内開発はなし。 国内においては、ヤンセン ファーマ株式会社が、日本人片頭痛患者に対して、本剤の推奨用量の設定及びプラセボに対する優越性の検証を目的としたプラセボ対照用量設定試験 (第 II 相) 並びに継続投与試験 (第 II 相) を 2007 年 4 月に実施したことがインターネットサイト (ClinicalTrials.gov) にて報告されているが、現時点で日本人片頭痛患者に対する臨床試験を実施している報告は確認できなかった。 </p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p> <input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 現在、トピラマートにおける「てんかん」の効能・効果に係る承認は弊社、協和発酵キリン株式会社が有している。一方で、今回要望された「片頭痛」に係る国内開発権利は、ヤンセン ファーマ株式会社が有しており、要望内容の効能に対する国内臨床開発については、2007 年より同社にて実施されていた。しかしながら、公表情報によれば、本剤を片頭痛発作の発症抑制の標準治療薬とするに足る十分な成績は得られていないようである。 また、本領域での新たな国内臨床試験を行う場合には、2007 年当時と比べて現在では、既に適応を持つ使用可能な薬剤が 4 剤以上 (塩酸ロメリジン、バルプロ酸ナトリウム、塩酸プロプラノロール、塩酸アミトリプチリン等) 存在し、本効能に対する国内での使用実態 (「(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床実態について」参照) を踏まえると、対象となる患者は限定され、症例集積に時間を要することが予想される。 したがって、トピラマートの日本人に対する片頭痛発作の発症抑制効果は、 </p>

	<p>公表情報においては不明瞭であるものの、仮に本剤の開発が必要と判断された場合には、海外でのエビデンス及びヤンセン ファーマ株式会社の保有する国内外の開発知見を公知の情報として活用することにより、より早く医療上の必要性に応えるとともに、速やかに必要とされる患者に本剤を届けられる可能性が高いと考える。</p>
<p>「 医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>日本神経学会の評価どおり、片頭痛は、身体面、心理面、社会的側面において幅広く機能障害を生じさせる慢性疾患であり、発作発現時のみの苦痛のみならず非発作時においても日常的な発作への不安により、日常生活への影響が強い疾患である。したがって、適応疾病の重篤性は（ウ）に相当する。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>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</p> <p><input type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>トピラマートは成人における片頭痛発作に対する予防療法として米国、英国等で承認されている。また日本神経学会の評価どおり、欧米の治療ガイドライン^{企業-4, 要望-2}では、片頭痛発作に対する予防にトピラマートは有効とされ、欧米では標準的療法に位置付けられている。そのため、医療上の有用性については（ウ）に相当すると考えられる。</p> <p>しかしながら、国内で実施された片頭痛患者を対象としたプラセボ対照用量設定試験では、トピラマート 50 mg/日群又は 100 mg/日群のいずれの投与群においても、当該評価期間における片頭痛発作発現頻度について、プラセボ群との統計学的有意差は認められていない。</p> <p>国内の臨床試験成績及び臨床実態の論文等から判断し、現時点では、国内で十分に科学的な根拠となり得る検証データが不足しており、国内における有用性が期待できると主張することは適切でないと考え、国内における有用性は（エ）を選択した。</p>

備考

先発医薬品として、「てんかん」の効能・効果に対する承認を取得しているのは弊社であるが、要望されている「片頭痛」の効能・効果について、日本国内で開発権利を有する企業はヤンセン ファーマ株式会社である。

「開発要請先企業の指定の考え方について」では、『要望された適応外薬については、わが国において先発医薬品として承認を取得している企業に対して要請』とされている。そのため、今回の企業見解の提出を弊社に依頼されたと理解している。

一方、平成 27 年 7 月 1 日付の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望対象の拡大について」（医政研発 0701 第 2 号、薬食審査発 0701 第 2 号）において、第 2 の 3「関連学会及び関連企業の見解聴取」の項では、『(前略)日本国内での要望内容に関する開発権を有する企業が存在すると確認できる場合には、当該企業から、それぞれ当該要望の妥当性等について見解を聴取(後略)』とされている。また、第 2 の 6「企業への開発要請及び開発企業の公募」の項では、『検討会議において「医療上の必要性が高い」と評価された要望について、日本国内で要望内容に関する開発権を有する企業が確認できる場合には、当該企業に対して開発要請を行います。』とされている。これに従えば、要望される本領域での開発要請先はヤンセン ファーマ株式会社であると考えられる。

本要望に対して、より早く医療上の必要性に応えるとともに、速やかに必要とされる患者に届けるためには、両社の協力が必要不可欠と考える。本ケースでは、国内における先発品として承認を取得している弊社と片頭痛における開発権利、過去の国内臨床試験データ及びその知見を有する企業が異なっており、以下のような課題があると考えられる。

- ・国内における開発／販売権利及び知的財産（海外使用実績や海外臨床試験データを含む）の利用に関する契約について、両社がこれから協議することによる時間的損失や開発に係る経済性

- ・海外で先発品として開発権利を有する企業（本ケースでは Janssen Pharmaceuticals, Inc.）とのやり取りが煩雑となるおそれ

したがって、今後、より速やかに医療上の必要性に応えるためにも、行政からの企業見解の提出依頼先及び、開発要請先の指定の考え方についてご教示頂ければと考えている。

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p>■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 ■加国 ■豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>									
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>									
	<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名) TOPAMAX (Janssen Pharmaceuticals, Inc.)</p>								
	<p>効能・効果</p>	<p>てんかんを対象とした単剤療法 2歳以上の患者の部分発作又は特発性全般性強直間代発作の初期単剤療法として使用する。他の抗けいれん薬による前治療から本剤の単剤療法に変えた患者において安全かつ有効であるかについて、比較試験による確認は行われていない。</p> <p>てんかんを対象とした付加療法 成人及び 2~16 歳の小児における部分発作若しくは特発性全般性強直間代発作、又は 2 歳以上の患者における <u>Lennox-Gastaut 症候群</u> にみられる発作に対する付加療法として使用する。</p> <p><u>片頭痛</u> 成人及び 12 歳以上の青年期の患者の片頭痛予防に使用する。</p>								
<p>用法・用量</p>	<p>てんかん 単剤での使用 成人及び 10 歳以上の小児 成人及び 10 歳以上の小児における推奨用量は、400 mg/日の 2 分服である。400 mg/日に無作為割り付けした患者の約 58%が、単剤療法比較試験でこの最大用量に達し、この試験における平均用量は 275 mg/日であった。この用量に達するまでの漸増スケジュールは、以下のとおりとする。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>用量 (朝)</th> <th>用量 (夕)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 週目</td> <td>25 mg</td> <td>25 mg</td> </tr> <tr> <td>2 週目</td> <td>50 mg</td> <td>50 mg</td> </tr> </tbody> </table>		用量 (朝)	用量 (夕)	1 週目	25 mg	25 mg	2 週目	50 mg	50 mg
	用量 (朝)	用量 (夕)								
1 週目	25 mg	25 mg								
2 週目	50 mg	50 mg								

3 週目	75 mg	75 mg
4 週目	100 mg	100 mg
5 週目	150 mg	150 mg
6 週目	200 mg	200 mg

2 歳以上 10 歳未満の小児
 2 歳以上 10 歳未満の小児では、投与は体重に基づいて行う。漸増期間では、初回投与量として 25 mg/日を最初の 1 週間、就寝前に投与する。忍容性により、2 週目に 50 mg/日（25 mg を 1 日 2 回）に増量することが可能である。その後は忍容性により、週に 25~50 mg/日ずつ増量することが可能である。漸増期間のうち 5~7 週間をかけて最小維持用量まで増量する。忍容性および発作のコントロールにより、週に 25~50 mg/日ずつさらに高用量（最大維持用量）まで増量することが可能である。1 日用量は、各体重範囲の最大維持用量を超えないこと。

2 歳以上 10 歳未満の小児に対する単剤療法での目標 1 日維持量

体重 (kg)	1 日用量 (mg/日) * 最小維持量	1 日用量 (mg/日) * 最大維持量
11 以下	150	250
12~22	200	300
23~31	200	350
32~38	250	350
38 以上	250	400

*2 回に分けて投与用量を投与する。

付加療法での使用

成人（17 歳以上）の部分発作、特発性全般性強直間代発作、又は Lennox-Gastaut 症候群付加療法として用いる場合の推奨用量は、成人の部分発作においてはトピラマートとして 1 日 200~400 mg であり、これを 1 日 2 回に分けて投与する。成人の特発性全般性強直間代発作においては 1 日 400 mg であり、これを 1 日 2 回に分けて投与する。25~50 mg/日より治療を開始し、有効用量に達するまで週

に 25~50 mg/日ずつ漸増することを推奨する。週に 25 mg/日ずつの漸増速度では、有効用量に到達するのに時間がかかることがある。成人の部分発作を対象とした用量反応試験においては、400 mg/日を超える用量（600、800、1000 mg/日）で効果の増強は認められなかった。1日 1600 mg を超える用量での試験は実施されていない。

小児（2~16 歳）の部分発作、特発性全般性強直間代発作、又は Lennox-Gastaut 症候群部分発作、特発性全般性強直間代発作、又は Lennox-Gastaut 症候群に伴う発作のある小児患者に付加療法として用いる場合の推奨用量は、5~9 mg/kg/日であり、これを 1 日 2 回に分けて投与する。最初の 1 週間は 25 mg（又は、25 mg 未満で 1~3 mg/kg/日の範囲内）を就寝前に投与する。その後最適の臨床効果が得られるまで 1~2 週間隔で 1~3 mg/kg/日ずつ漸増する（2 回に分けて投与）。用量漸増は臨床症状に基づいて行うこと。

片頭痛

成人又は 12 歳以上の青年期の片頭痛の予防治療としての推奨用量は、1 日 100 mg で、これを 2 回に分けて投与する。片頭痛予防目的でのトピラマートの漸増速度は、100 mg/日に達するまで以下のとおりにすることを推奨する。

	用量（朝）	用量（夕）
1 週目	なし	<u>25 mg</u>
2 週目	<u>25 mg</u>	<u>25 mg</u>
3 週目	<u>25 mg</u>	<u>50 mg</u>
4 週目	<u>50 mg</u>	<u>50 mg</u>

用量と漸増速度は、臨床効果に基づいて決めなければならない。必要ならば、用量を調整する間隔をもっと長くしてもよい。

トピラマートは食前・食後を問わず服用できる。

		備考	
	英国	販売名（企業名）	TOPAMAX（Janssen-Cilag Ltd）
		効能・効果	<p>成人、青年及び6歳以上の小児における部分発作（二次性全般化発作の有無にかかわらず）及び特発性全般性強直間代発作に対する単剤療法。</p> <p>2歳以上の小児、青年及び成人における部分発作（二次性全般化発作の有無にかかわらず）又は特発性全般性強直間代発作並びにLennox-Gastaut症候群に関連した発作の治療を目的とした付加療法。</p> <p><u>トピラマートは、別の治療選択肢の可能性を慎重に評価した上で、成人の片頭痛の予防に使用される。トピラマートは急性期治療には使用されない。</u></p>
		用法・用量	<p>てんかんに対する単剤療法</p> <p>通常</p> <p>トピラマート単剤療法を実施するために抗てんかん薬（AED）の併用を中止する場合、発作コントロールへの影響を考慮すること。安全性の懸念により併用中のAEDの迅速な中止を必要としない限り、2週間ごとに併用量の約3分の1の割合でAEDを漸減中止することが推奨される。</p> <p>酵素誘導剤を中止すると、トピラマート濃度は増加する。その場合、Topamax（トピラマート）の減量が必要となることがある。</p> <p>成人</p> <p>投与量及び漸増法は臨床反応によって決定されるものとする。成人への投与は25 mg（就寝前、1週間）から開始し、以後、1週間又は2週間ごとに25 mg/日又は50 mg/日（1日2回）ずつ増量すること。患者がこの漸増法に忍容性が認められない場合は、増量幅を低減するか増量間隔を延長してもよい。</p> <p>成人のトピラマート単剤療法で推奨される初期目標用量は100~200 mg/日（1日2回）</p>

			<p>である。1日最大推奨用量は500 mg/日（1日2回）である。難治性てんかん患者の中には、1000 mg/日のトピラマート単剤療法に忍容性を示す者もいる。これらの投与推奨事項は、原疾患として腎疾患を認めない高齢者を含むすべての成人に適用される。</p> <p>小児（6歳以上） 投与量及び漸増法は臨床症状に基づいて行うこと。6歳以上の小児への投与は0.5~1 mg/kg（就寝前、最初の1週間）で開始し、以後、1又は2週間ごとに0.5~1 mg/kg/日（1日2回）ずつ増量すること。小児が漸増法に忍容性が認められない場合は、増量幅を低減するか増量間隔を延長してもよい。6歳以上の小児のトピラマート単剤療法で推奨される初期目標用量は、臨床反応に応じて100 mg/日である（6~16歳の小児で約2.0 mg/kg/日）。</p> <p>てんかんに対する付加療法 [部分発作（二次性全般化発作の有無にかかわらず）、全般性強直間代発作又はLennox-Gastaut症候群に関連した発作]</p> <p>成人 25~50 mg（就寝前、1週間）で投与を開始すること。これよりも少ない開始用量の使用が報告されているが、体系的な試験は実施されていない。以後、1又は2週間ごとに25~50 mg/日（1日2回）ずつ増量すること。1日1回の投与で効果が得られる患者もいる。</p> <p>付加療法としての臨床試験では、200 mgが最小有効量であった。通常の1日量は200~400 mg（1日2回）である。</p> <p>これらの投与推奨事項は、原疾患として腎疾患を認めない高齢者を含むすべての成人に適用される。</p> <p>小児（2歳以上） 付加療法として推奨されるトピラマートの1</p>
--	--	--	---

		<p>日総投与量は約 5~9 mg/kg/日（1 日 2 回）である。漸増は 25 mg [又はそれ以下（1~3 mg/kg/日に基づく）、就寝前、最初の 1 週間] から開始し、以後、最適な臨床効果を得るために 1 又は 2 週間ごとに 1~3 mg/kg/日（1 日 2 回）ずつ増量すること。</p> <p>最大 30 mg/kg/日の 1 日量で試験が実施され、概して忍容性は良好であった。</p> <p><u>片頭痛</u></p> <p><u>成人</u></p> <p><u>片頭痛の予防に対し推奨されるトピラマー</u> <u>トの 1 日総投与量は 100 mg/日（1 日 2 回）</u> <u>である。</u></p> <p><u>成人への投与は 25 mg（就寝前、1 週間）か</u> <u>ら開始し、以後、1 週間ごとに 25 mg/日ずつ</u> <u>増量すること。患者が漸増法に忍容性が認め</u> <u>られない場合は、増量間隔を延長してもよ</u> <u>い。</u></p> <p><u>1 日総投与量 50 mg/日で効果が得られる患者</u> <u>もいる。1 日総投与量として最大 200 mg/日</u> <u>が投与されている。この用量は、一部の患者</u> <u>で効果が認められる場合があるが、副作用の</u> <u>発現率が増加するため注意が必要である。</u></p> <p><u>小児</u></p> <p><u>安全性及び有効性に関するデータが不足し</u> <u>ているため、小児における片頭痛の治療又は</u> <u>予防に対するトピラマーの使用は推奨さ</u> <u>れていない。</u></p>
	備考	
独国	販売名（企業名）	TOPAMAX（JANSSEN-CILAG GmbH）
	効能・効果	<p>成人、青少年、及び 6 歳以上の小児に対する単剤療法：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・二次性全般化を伴う／伴わない焦点性発作 ・原発性全般性強直間代発作 <p>成人、未成年者、及び 2 歳以上の小児に対する付加療法：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・二次性全般化を伴う／伴わない焦点性発作

		<ul style="list-style-type: none"> ・ 原発性全般性強直間代発作 ・ Lennox-Gastaut 症候群に伴うてんかん発作 <p><u>本剤は成人に対する片頭痛の予防の適応を有する。ただし本剤の処方決定する前に、他の治療方法と慎重に比較吟味しなくてはならない。また、本剤を片頭痛の急性期治療に使用することはできない。</u></p>	
	用法・用量	<p>一般</p> <p>本剤による治療は低用量から開始し、有効量に達するまで徐々に増量するのが望ましい。用量及び漸増のタイミングは、臨床症状に基づいて決定すること。</p> <p>本剤による治療を最適化するために血漿中濃度をモニターする必要はない。フェニトイン療法に本剤を付加する場合、最適な臨床効果を得るために、フェニトインの用量調節が必要となる場合がまれにある。本剤の付加療法としてフェニトイン及びカルバマゼピンを追加、又は中止する場合、本剤の用量調節が必要となることがある。</p> <p>てんかん（発作の有無を問わない）の既往歴を有する場合、本剤を含む抗てんかん剤を中止する際は、用量を漸減すること。段階的な減量によって、発作の発生頻度が上昇するリスクを最小化できる。てんかんを有する成人を対象とした臨床試験では、1週間ごとに本剤の1日量を50~100 mg ずつ減量した。片頭痛の予防療法として本剤を100 mg/日最大用量を服用していた成人では、1週間ごとに1日量を25~50 mg ずつ減量した。小児を対象とした臨床試験では、2~8週間かけて本剤による治療を徐々に終了した。</p> <p>てんかんに対する単剤療法</p> <p>一般</p> <p>トピラマートの単剤療法へ切り替えるため</p>	

			<p>に、使用中の抗てんかん薬を中止する場合は、中止による発作コントロールへの影響を考慮すること。使用中の抗てんかん薬を中止する場合は、現在の用量を2週間ごとに約1/3ずつ減量することが望ましい。ただし安全性を理由に中止せざるを得ない場合を除く。</p> <p>酵素誘導作用のある併用薬を中止すると、本剤の血中濃度が上昇する。そのため、臨床症状に応じて、本剤の用量調節が必要となる場合がある。</p> <p>成人 用法及び用量漸増は、臨床症状に応じて決定すること。用量漸増は25 mgより開始し、これを1週間夕方に投与する。その後、1週間又は2週間毎に1日量(2分服)を25~50 mgずつ増量する。忍容性が不十分である場合は、増量幅を小さくする、又は増量する間隔を延長することも可とする。</p> <p>単剤療法における本剤の初期目標用量としての1日総投与量は、付加療法における本剤の推奨投与量である100~200 mg(2分服)である。本剤の推奨最大1日量は500 mg(2分服)である。難治性てんかんに対し、単剤療法として本剤1日量1000 mgで忍容性が認められた報告がある。これらの推奨用量は、高齢者も含めた成人に適用する。ただし、基礎疾患として腎疾患を有する場合を除く。</p> <p>青少年及び6歳以上の小児 用法及び用量漸増のタイミングは、臨床症状に応じて決定すること。6歳以上の小児の場合、最初の1週間は0.5~1 mg/kgを夕方に投与する。その後、1週間又は2週間毎に1日量(2分服)を0.5~1 mg/kgずつ増量する。忍容性が不十分の場合、増量幅を小さくす</p>
--	--	--	---

			<p>る、あるいは増量の間隔を延長することも可とする。</p> <p>臨床症状に関係なく、6歳以上の小児に対する単剤療法での本剤の初期目標用量は1日量として約100 mg とする(6~16歳の小児で、1日量2.0 mg/kg に相当)。</p> <p>付加療法 (二次性全般化を伴う／伴わない焦点性てんかん発作、Lennox-Gastaut 症候群に伴うてんかん発作)</p> <p>成人 最初の1週間は25~50 mg を夕方に投与する。これよりも少ない開始用量の報告もあるが、体系化された研究によるものではない。その後、1週間又は2週間ごとに1日量(2分服)を25~50 mg ずつ増量する。1日1回の投与で十分な場合もある。</p> <p>臨床試験では、付加療法として効果が認められた本剤の最小用量は200 mg であった。通常、1日量は、200~400 mg (2分服)である。推奨用量は、高齢者も含めた成人に適用される。ただし基礎疾患として腎疾患を有する場合を除く。</p> <p>青少年及び2歳以上の小児 付加療法における本剤の推奨1日総投与量は5~9 mg/kg (2分服)である。用量漸増は25 mg (又はこれよりも少なくてもよい。ただし1~3 mg/kg の範囲内とする)より開始し、これを1週間夕方に投与する。その後、1週間又は2週間毎に1日量(2分服)を1~3 mg/kg ずつ増量して、治療効果を最適化する。</p> <p>臨床試験では、1日量30 mg/kg までを試験し、忍容性はおおむね良好であった。</p>
--	--	--	---

		<p>片頭痛</p> <p><u>成人</u></p> <p>片頭痛に対する予防として本剤を用いる場合、推奨 1 日総投与量は 100 mg (2 分服) である。用量漸増は 25 mg より開始し、これを 1 週間夕方に投与する。その後 1 週間ごとに 1 日量 25 mg ずつ増量する。忍容性が不十分である場合、用量調節のために増量する間隔を延長してもよい。</p> <p>1 日総投与量 50 mg で有効性が認められる場合がある。最大 1 日総投与量として、200 mg の報告がある。この用量が適する場合もあるが、副作用の発生率が上昇することについても慎重に考慮しなくてはならない。</p> <p>未成年及び小児</p> <p>安全性及び有効性に対する十分なデータが得られていないため、小児での片頭痛の治療又は予防として本剤を投与することは推奨しない。</p>
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	EPITOMAX (JANSSEN-CILAG)
	効能・効果	<p>成人、未成年者及び 6 歳以上の小児における部分てんかん (全般化を伴う又は伴わない) 又は全般化強直間代発作に対する単剤療法。</p> <p>2 歳以上の小児、未成年者及び成人における部分てんかん (全般化を伴う又は伴わない) 又は全般化強直間代発作、並びに Lennox-Gastaut 症候群に伴う発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法。</p> <p>トピラマートは、成人における片頭痛の予防に使用する場合は、事前に他の治療法を入念に評価すること。片頭痛発作の治療はトピラマートの適応ではない。</p>
	用法・用量	<p>一般</p> <p>最初は低用量から開始し、有効量に達するま</p>

			<p>で徐々に増量するのが望ましい。臨床効果に基づいて増量を行うこと。</p> <p>EPITOMAX はフィルムコーティング錠及びカプセルとして販売されている。フィルムコーティング錠の分割は推奨されない。錠剤を嚥下しにくい患者、例えば小児及び高齢者にはカプセル剤を使用できる。</p> <p>EPITOMAX カプセルは、そのまま飲み込むか又はカプセルを注意深く開けて中身を少量（茶さじ一杯）の半固形の食物と混ぜてもよい。この混合物は咀嚼せず直ちに嚥下すること。後で服薬するために作り置きしないこと。</p> <p>EPITOMAX による治療を最適化するために血漿中濃度を測定する必要はない。トピラマートをフェニトインと併用する場合、最適臨床効果を得るためにフェニトインの用量調整が必要になることがまれにある。</p> <p>EPITOMAX との併用療法でフェニトイン及びカルバマゼピンを併用又は中止する場合は EPITOMAX の用量調整が必要になることがある。</p> <p>EPITOMAX は食事と無関係に投与できる。</p> <p>けいれん又はてんかんの既往歴の有無を問わず、けいれん発作の危険性又は発作頻度の増加を低減させるため、トピラマートを含む抗てんかん薬は徐々に中止しなければならない。成人を対象とした臨床試験では、てんかん治療には1週間ごとに50~100 mg ずつ、片頭痛予防には1日100 mg までのトピラマートが投与されている成人では25~50 mg ずつ1日量が徐々に減量された。小児を対象とした臨床試験では2~8週間かけてトピラマートが徐々に中止された。</p> <p>てんかん－単剤療法 一般</p>
--	--	--	--

			<p>併用療法からトピラマート単剤療法に切り替える場合は、併用薬中止が発作コントロールに及ぼす影響を考慮すること。忍容性に関する問題のため併用している抗てんかん薬を早急に中止することが必要な場合を除き、2週間ごとに約 1/3 ずつ段階的に減量することが望ましい。</p> <p>酵素誘導作用のある併用薬を中止するとトピラマートの血漿中濃度が上昇する。臨床的に妥当であれば、EPITOMAX (トピラマート) の減量が必要な場合がある。</p> <p>成人</p> <p>用量及び用量調整は臨床効果に基づくこと。25 mg から治療を開始し、この用量 (夜 1 回服薬) を 1 週間続けた後、1 週間又は 2 週間間隔で 1 日量 (2 分服) を 25 mg 又は 50 mg ずつ増量する。患者が増量を忍容できない場合は、増量分を低くするか、又は増量間隔を延長してもよい。</p> <p>トピラマート単剤療法の最初の推奨目標量は 1 日 100~200 mg の 2 分服である。最大推奨 1 日量は 500 mg の 2 分服である。難治性てんかん患者の中には 1 日 1000 mg のトピラマートによる単剤療法を忍容できた患者もいた。これら推奨用量はすべて、高齢者を含む腎機能障害のない成人に関するものである。</p> <p>小児集団 (6 歳以上の小児)</p> <p>小児における用量及び用量調整は臨床効果に基づくこと。6 歳以上の小児の治療は 0.5~1 mg/kg/日から開始し、この用量を 1 週間投与 (夜 1 回服薬) した後、1 週間又は 2 週間間隔で 1 日量 (2 分服) を 0.5~1 mg/kg ずつ増量する。小児が増量を忍容できない場合は、増量分を低くするかあるいは増量間隔を延長してもよい。</p> <p>6 歳以上の小児におけるトピラマート単剤療法の推奨初期量は臨床効果に応じて 100 mg/日 (6~16 歳の小児で約 2.0 mg/kg/日</p>
--	--	--	---

			<p>に相当)である。</p> <p>他の抗てんかん薬との併用療法〔部分てんかん(全般化を伴う又は伴わない)、全般化強直間代発作、又は Lennox-Gastaut 症候群に伴う発作]</p> <p>成人 治療は 25~50 mg の夜 1 回 1 週間投与から開始する。それよりも低い用量の使用は報告されてはいるものの、体系的試験は行われていない。したがって、1 週間又は 2 週間間隔で 25~50 mg/日 (2 分服) ずつ増量する。患者によっては有効量を 1 日 1 回投与できる場合もある。</p> <p>他の抗てんかん薬との併用に関する臨床試験では 200 mg が最小有効量であった。通常 1 日量は 200~400 mg (2 分服) である。これら推奨用量はすべて、高齢者を含む腎機能障害のない成人に関するものである (4.4 項参照)。</p> <p>小児集団 (2 歳以上の小児) 他の抗てんかん薬との併用療法における EPITOMAX (トピラマート) の推奨 1 日総投与量は約 5 mg/kg/日 (100 mg/日) であり、これを 1 日 2 回に分けて服薬する。治療は 25 mg (又はそれ以下、1 日 1~3 mg/kg ずつ増量) で開始し、この用量を最初の 1 週間投与 (夜 1 回服薬) した後、最適臨床用量に達するまで 1 日量 (2 分服) を 1~2 週間隔で 1~3 mg/kg/日 ずつ増量する。</p> <p>30 mg/kg/日までの 1 日量について臨床試験が行われており、忍容性はおおむね良好であった。</p> <p><u>片頭痛</u></p> <p><u>成人</u> <u>片頭痛の予防治療としてのトピラマートの推奨用量は、1 日 100 mg で、これを 2 回に分けて投与する。用量調整は 25 mg (夜 1 回</u></p>
--	--	--	---

		<p>服薬) から開始し、1 週間間隔で 25 mg/日ずつ増量する。患者が増量を忍容できない場合は、増量分を低くするか、又は増量間隔を延長してもよい。</p> <p>患者によっては 50 mg/日の 1 日量で臨床改善を示すことがある。200 mg/日までの 1 日量が患者に投与されている。この用量は一部の患者では調整できるが、副作用の発現率が高くなるため、慎重に行うことが望ましい。</p> <p>小児集団</p> <p>安全性及び有効性に関する十分なデータが存在しないため、EPITOMAX (トピラマート) は小児における片頭痛の治療又は予防には推奨されない。</p>
	備考	
加国	販売名 (企業名)	TOPAMAX (Janssen Inc.)
	効能・効果	<p>てんかん</p> <p>新たに診断されたてんかんを持つ成人又は 6 歳以上の小児の患者に単剤療法として適用される。</p> <p>従来の抗てんかん薬ではコントロールが不十分な成人又は 2 歳以上の小児のてんかん患者に付加療法として適用される。</p> <p>片頭痛の予防療法</p> <p>成人：</p> <p>片頭痛予防療法は、以下の状況の成人に対して考慮する。急性期治療に十分に反応せず 1 ヶ月に 4 回以上の片頭痛発作を経験する患者、日常生活を明らかに阻害する再発性発作がある患者、徐々に片頭痛発作が増加する患者、急性期治療に対する反跳性頭痛の発症リスクがある患者、急性期治療薬に対して無効又は禁忌、忍容できない副作用がある患者。継続治療を行う場合、6 ヶ月ごとに治療効果を評価する。トピラマートは片頭痛発作の急性期の治療に用いるべきではない。群発頭痛、片麻痺性片頭痛、脳底動脈片頭痛、眼筋麻痺性片頭痛、変容性片頭痛に対するトピラ</p>

			<p>マートの安全性と有効性は確立されていない。</p> <p>高齢者（65歳を超える患者）： 65歳を超える患者への投与については限られた情報しか得られていない。</p> <p>小児（2歳未満）： 2歳未満の小児には適用されない。</p>												
		<p>用法・用量</p>	<p>てんかん 単剤療法 成人及び小児（6歳以上） 成人及び6歳以上の小児に対するトピラマート単剤療法の推奨される初期目標用量は100 mg/日、推奨される最大用量は400 mg/日であり、必要かつ忍容される用量を1日2回に分けて投与する。 トピラマート単剤療法の100 mg/日までの推奨される漸増速度は以下のとおりである。</p> <table border="1" data-bbox="778 1014 1369 1160"> <thead> <tr> <th></th> <th>1週目</th> <th>2-3週目</th> <th>3-4週目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>用量（朝）</td> <td>なし</td> <td>25 mg</td> <td>50 mg</td> </tr> <tr> <td>用量（夕）</td> <td>25 mg</td> <td>25 mg</td> <td>50 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>100 mg/日を超える用量が必要な場合、1週間ごとに50 mg/日ずつ400 mg/日まで増量することができる。用量及び漸増速度は臨床効果に基づいて決定すること。より緩徐な漸増が有用なことがある。400 mg/日を超える用量については十分な試験が実施されていない。比較対照試験で14名の小児患者に500 mg/日が投与されたのみである。</p> <p>付加療法 成人（17歳以上） 付加療法については、50 mg/日から投与を開始し、必要かつ忍容される有効用量まで漸増する。1週間ごとに50 mg/日ずつ漸増し、1日2回に分けて投与する。25 mg/日など初期用量を減じることや、より緩徐な漸増が有用なことがある。1日1回投与が有効なこともある。</p>		1週目	2-3週目	3-4週目	用量（朝）	なし	25 mg	50 mg	用量（夕）	25 mg	25 mg	50 mg
	1週目	2-3週目	3-4週目												
用量（朝）	なし	25 mg	50 mg												
用量（夕）	25 mg	25 mg	50 mg												

			<p>推奨される維持用量は 200~400 mg/日（分 2）である。400 mg/日を超える用量では効果の増大はみられず、有害事象発現率の増加が認められている。最大推奨用量は 800 mg/日である。1600 mg/日を超える用量での試験は実施されていない。</p> <p>2~16 歳の小児 付加療法においては、就寝前に 25 mg/日（又はそれ未満（1~3 mg/kg/日に基づく））より投与を開始し、1 週間後から必要かつ忍容される有効用量まで漸増することが推奨される。漸増は 1 週間又は 2 週間間隔で、1~3 mg/kg/日ずつ行う（分 2）。初期用量を減じることや、より緩徐な漸増が有用なことがある。維持用量は約 5~9 mg/kg/日（分 2）が推奨される。</p> <p><u>片頭痛</u> <u>成人</u> <u>片頭痛予防療法についての通常用量は、100 mg/日（分 2）である。用量及び漸増速度は臨床効果に基づいて決定すること。必要であれば用量調整の間隔を延長してよい。100 mg/日を超える用量では、効果の増大は認められておらず、用量の増加とともに一部の有害事象の発現率が増加する。片頭痛予防におけるトピラマート 100 mg/日までの推奨される漸増速度は以下のとおりである。</u></p> <table border="1" data-bbox="778 1509 1369 1749"> <thead> <tr> <th></th> <th>用量（朝）</th> <th>用量（夕）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 週目</td> <td>なし</td> <td>25 mg</td> </tr> <tr> <td>2 週目</td> <td>25 mg</td> <td>25 mg</td> </tr> <tr> <td>3 週目</td> <td>25 mg</td> <td>50 mg</td> </tr> <tr> <td>4 週目</td> <td>50 mg</td> <td>50 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>小児</u> <u>小児の片頭痛治療又は予防におけるトピラマートの安全性及び有効性は確認されていない。</u></p>		用量（朝）	用量（夕）	1 週目	なし	25 mg	2 週目	25 mg	25 mg	3 週目	25 mg	50 mg	4 週目	50 mg	50 mg
	用量（朝）	用量（夕）																
1 週目	なし	25 mg																
2 週目	25 mg	25 mg																
3 週目	25 mg	50 mg																
4 週目	50 mg	50 mg																
	備考																	

	豪国	販売名（企業名）	TOPAMAX（Janssen-Cilag）
		効能・効果	<p>てんかん</p> <p>成人及び2歳以上の小児に対し、以下の場合に適用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たに診断されたてんかんに対する単剤療法 ・てんかん患者の単剤療法への変更 ・部分発作（二次性全般化発作の有無にかかわらず）、特発性全般性強直間代発作、Lennox-Gastaut 症候群による失立発作に対する付加療法 <p><u>片頭痛</u></p> <p><u>成人の片頭痛の予防に適用される。片頭痛急性期の治療における有用性については試験が実施されていない。</u></p>
		用法・用量	<p>てんかん単剤療法</p> <p>成人</p> <p>単剤療法は 25 mg/日（1日1回就寝前）から開始し、1週間以上投与すること。その後は推奨される目標用量である 100 mg/日まで、1週間以上の間隔を空けて 25~50 mg/日ずつ増量すること。患者がこの漸増法を忍容できない場合は、増量幅を低減するか増量間隔を延長してもよい。最大推奨用量は 500 mg/日である。難治てんかん患者では 1000 mg/日でも忍容されることがある。1日2回投与とすること。</p> <p>小児（2歳以上）</p> <p>単剤療法は 0.5~1 mg/kg/日（1日1回就寝前）から開始し、1週間投与すること。その後は推奨される目標用量である 3~6 mg/kg/日まで、1週間以上の間隔を空けて 0.5~1 mg/kg/日ずつ増量すること。小児患者がこの漸増法を忍容できない場合は、増量幅を低減するか増量間隔を延長してもよい。新たに部分発作と診断された一部の小児患者には、最大 500 mg/日が投与されている。1日2回投与とすること。</p>

			<p>てんかん付加療法</p> <p>成人</p> <p>付加療法は 25~50 mg/日（1 日 1 回就寝前又は分割投与）から開始し、1 週間以上投与すること。その後は推奨される目標用量である 200~400 mg/日まで、1 週間以上の間隔を空けて 25~100 mg/日ずつ増量すること。最大推奨用量は 1000 mg/日である。1 日 2 回投与とすること。</p> <p>小児（2 歳以上）</p> <p>付加療法は 1~3 mg/kg/日（最大 25 mg/日、1 日 1 回就寝前）から開始し、1 週間投与すること。その後は推奨される目標用量である 5~9 mg/kg/日まで、1 週間以上の間隔を空けて 1~3 mg/kg/日ずつ増量すること。最大 30 mg/kg/日まで試験が実施されており、概して忍容性は良好であった。1 日 2 回投与とすること。</p> <p><u>片頭痛</u></p> <p>成人</p> <p><u>25 mg/日（1 日 1 回就寝前）から開始し、1 週間投与すること。患者がこの漸増法に忍容できない場合は、用量調整の間隔を延長してもよい。</u></p> <p><u>片頭痛予防におけるトピラマートの推奨用量は 100 mg/日（1 日 2 回）である。50 mg/日で効果を認める患者もいる。これまで患者に投与された最大用量は 200 mg/日である。用量及び漸増速度は臨床効果に基づいて決定すること。</u></p>						
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外</p>	<p>備考</p>	<p>□米国 □英国 □独国 □仏国 □加国 □豪州</p> <p>〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="762 1890 986 1935"></td> <td colspan="2" data-bbox="986 1890 1390 1935">欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="762 1935 986 2027">米国</td> <td data-bbox="986 1935 1198 2027">ガイドライン名</td> <td data-bbox="1198 1935 1390 2027"></td> </tr> </table>		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		米国	ガイドライン名	
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）								
米国	ガイドライン名								

薬についての み、該当国に チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)			

		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<海外における臨床試験等>

要望書に記載されている海外臨床試験に関する文献情報に対して追加は無い。

医中誌 web、JMEDPlus、MEDLINE のデータベースにて「トピラマート×片頭痛×実薬（他剤）×比較」を検索した（検索日 2015 年 8 月 31 日）。その結果、海外における片頭痛発作の抑制に対する実薬対照比較試験は 20 報あったが、①試験デザインが非盲検試験である、②対象患者が小児又は青少年、③対照薬が国内未承認薬又は片頭痛発作の抑制に対して効能効果を有していない等の理由により要望書に記載されている文献以外は対象外と判断した。

<日本における臨床試験等[※]>

国内においては、ヤンセン ファーマ株式会社が、日本人片頭痛患者に対して、本剤の推奨用量の設定及びプラセボに対する優越性の検証を目的としたプラセボ対照用量設定試験（第 II 相）並びに継続投与試験（第 II 相）を 2007 年 4 月に実施したことがインターネットサイト（ClinicalTrials.gov）にて報告されている。

本インターネットサイトの内容を公表情報として採用し、概略を以下に示す。

1) A Placebo-Controlled Dose-Finding Study of JNS019 (Topiramate) in Migraine Patients : JNS019-JPN-02 (以下、検証試験)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01081795?term=topiramate+migraine+japan&rank=2> ^{企業-5)} (アクセス日：2015 年 8 月 26 日)

【試験目的】

日本人の片頭痛患者における本剤の推奨用量を設定し、プラセボに対する優越性を検証するとともに、本試験と海外臨床試験との間で一貫した治療効果が認められるかを検討する。

【試験対象】

- ・片頭痛患者
- ・年齢 20~64 歳
- ・同意取得前 6 ヶ月間以上にわたり、国際頭痛分類第 2 版^{企業-6)}の「1.1 前兆のない片頭痛」又は「1.2 前兆のある片頭痛」に合致する患者
- ・同意取得前 3 ヶ月間における片頭痛発作回数が、1 ヶ月当たり平均 8 回以下であり、かつ頭痛発現日（片頭痛及び非片頭痛）が平均 14 日間以下である患者
- ・同意取得前 2 週間にわたり、いずれの片頭痛予防療法薬も服薬していない患者又は服薬していた場合はベースライン測定期開始前に 2 週間以上の無投与期間を設けることができた患者

【試験デザイン】

多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験

【用法・用量】

前観察期間を終了し、組入れ基準に適合する被験者を本剤 50 mg 群、本剤 100 mg 群、又はプラセボ群に無作為割付けした。

<二重盲検期間>

- ・ 用量漸増期 (4 週間) : 治験薬を 1 日 1 回 (夕 1 錠) 経口投与から開始し、下表に従って、1 日 2 回 (朝 2 錠、夕 2 錠) に至るまで毎週 1 錠ずつ漸増した後、1 日 2 回 (朝 2 錠、夕 2 錠) の服薬を 22 日目から 28 日目まで 7 日間継続する。
- ・ 用量固定期 (18 週間) : 用量漸増期における最終投与量を 18 週間投与する。

週	日	服薬錠数		トピラマートの 1 日量		
		朝	夕	50 mg 群	100 mg 群	プラセボ群
用量漸増期						
第 1 週	1~7 日目	-	1 錠	25 mg	25 mg	プラセボ
第 2 週	8~14 日目	1 錠	1 錠	50 mg	50 mg	プラセボ
第 3 週	15~21 日目	1 錠	2 錠	50 mg	75 mg	プラセボ
第 4 週	22~28 日目	2 錠	2 錠	50 mg	100 mg	プラセボ
用量固定期						
第 5~22 週	29~155 日目	2 錠	2 錠	50 mg	100 mg	プラセボ

【試験結果】

治験薬は 387 名 (50 mg 群 130 名、100 mg 群 130 名、プラセボ群 127 名) に投与された。女性 306 名、男性 81 名、平均年齢は 40.3 歳であった。

<有効性>

有効性の主要評価項目は「二重盲検期間における 1 ヶ月当たりの片頭痛発作発現頻度をベースラインと比較した時の変化量 (24 時間ルール*)」とし、主要な解析対象集団である FAS を対象とした片頭痛発作発現頻度の平均値 (標準偏差) は、プラセボ群 -1.0 回 (2.42 回)、50 mg 群 -0.9 回 (2.50 回)、100 mg 群 -1.2 回 (2.72 回) であった。また、片頭痛発作発現頻度の変化量について、100 mg 群とプラセボ群及び 50 mg 群とプラセボ群との最小二乗平均値の差 (95%信頼区間) は、それぞれ -0.4 回 (-1.0~0.2 回) 及び -0.2 回 (-0.8~0.4) であり、統計学的有意差は認められなかった (それぞれ $p=0.1646$ 及び $p=0.4479$: 共分散分析)。

*24 時間ルール : 睡眠によって中断した片頭痛発作、又は一時的に軽減し、続いて発作発現後 24 時間以内に再発した片頭痛発作を 2 回ではなく 1 回の発作と記録する。

<安全性>

有害事象の発現割合は、プラセボ群 83.5% (106/127 名)、50 mg 群 96.2% (125/130 名)、100 mg 群 93.1% (121/130 名) であった。本剤群のいずれかで発現割合が 10% 以上の事象 (プラセボ群、50 mg 群、100 mg 群、以下同順) は、鼻咽頭炎 (29.1、34.6、30.0%)、体重減少 (8.7、33.1、39.2%)、錯感覚 (3.2、29.2、38.5%)、異常感覚 (5.5、26.9、20.0%)、傾眠 (11.8、16.2、12.3%)、上気道の炎症 (7.9、10.0、12.3%)、血中重炭酸塩減少 (0.8、8.5、11.5%) であった。

治験期間中の重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.6% (2/127 名)、50 mg 群 1.5% (2/130 名)、100 mg 群 3.1% (4/130 名) であり、2 名以上に報告された事象は認められなかった。

治験を中止した被験者の割合は、プラセボ群 23.6% (30/127 名)、50 mg 群 25.4%

(33/130名)、100 mg 群 26.9% (35/130名) であった。有害事象により中止した被験者の割合は、プラセボ群 4.7% (6/127名)、50 mg 群 13.8% (18/130名)、100 mg 群 17.7% (23/130名) であった。

2) A Continuous Treatment Study of JNS019 (Topiramate) in Migraine Patients : JNS019-JPN-03 (以下、継続試験)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01799590?term=topiramate+migraine+japan&rank=1> 企業-7) (アクセス日 : 2015 年 8 月 26 日)

【試験目的】

検証試験 (JNS019-JPN-02) を完了した片頭痛患者を対象に、本剤を 1 日 2 回経口投与した際の安全性及び有効性を検討する。

【試験対象】

- ・片頭痛患者
- ・検証試験を完了した被験者、又は検証試験の用量固定期 4 週以降に効果不十分のために治験を中止した被験者

【試験デザイン】

非盲検、多施設共同、用量調整試験

【用法・用量】

- ・盲検下移行期間 (検証試験終了後 3 週間) : 検証試験用治験薬の漸減と並行して、本治験用治験薬の服薬を 25 mg/日から開始し、毎週 25 mg/日単位で漸増。
- ・継続投与期間 (32 週間) : 50 mg/日から 100 mg/日の範囲で用量を調整し、25 mg 錠又は 50 mg 錠を 1 日 2 回経口投与する。なお、医師の判断により最高用量 200 mg/日まで増量可能。

【試験結果】

本試験では、計 296 名 [プラセボ/本剤群 (検証試験/継続試験投与群、以下同様) 111 名、本剤 50 mg/本剤群 (以下、50 mg 群) 94 名、本剤 100 mg/本剤群 (以下、100 mg 群) 91 名] に治験薬が投与された。

<有効性>

有効性の評価項目である「継続投与期間における 1 ヶ月当りの片頭痛発作発現頻度をベースライン (検証試験のベースライン) と比較したときの変化量 (24 時間ルール*)」の平均値 (標準偏差) は、プラセボ/本剤群 -2.1 回 (2.47 回)、50 mg 群 -1.0 回 (3.21 回)、100 mg 群 -1.6 回 (2.11 回) であった。

*24 時間ルール : 睡眠によって中断した片頭痛発作、又は一時的に軽減し、続いて発作発現後 24 時間以内に再発した片頭痛発作を 2 回ではなく 1 回の発作と記録する。

<安全性>

有害事象の発現割合は、プラセボ/本剤群 99.1% (110/111 名)、50 mg 群 90.4% (85/94 名)、100 mg 群 86.8% (79/91 名) であった。主な有害事象は、臨床検査、体重減少、鼻咽頭炎、異常感覚、錯覚感、血中重炭酸塩減少、上気道の炎症であった。治験期間

中の重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ／本剤群 2.7% (3/111 名)、100 mg 群 2.2% (2/91 名) であり、50 mg 群では認められなかった。また、2 名以上に報告された事象は認められなかった。

治験を中止した被験者の割合は、プラセボ／本剤群 23.4% (26/111 名)、50 mg 群 17.0% (16/94 名)、100 mg 群 15.4% (14/91 名) であり、有害事象により中止した被験者の割合は、プラセボ／本剤群 11.7% (13/111 名)、50 mg 群 7.4% (7/94 名)、100 mg 群 5.5% (5/91 名) であった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

以下、国内外の教科書の記載状況を示す。

<海外における教科書等>

1) Lowenstein DH. Seizure and Epilepsy. 福井次矢, 黒川清 (監修) ハリソン内科学, 第 4 版, メディカルサイエンスインターナショナル 2013:100-5. 企業-8)

Part 2 主要症候

一次性頭痛症候群

片頭痛

片頭痛に対する予防薬は、いずれも有効率は 50～70% である。低用量の amitriptyline、propranolol、topiramate、gabapentin、valproate で十分に治療できる患者が多い。これらの薬物が効果がないか副作用が生じた場合には、methysergide や phenelzine などの代替薬を使用する。

表 14-7 片頭痛の予防的治療 (抜粋)

抗痙攣薬

【薬物】 topiramate

【用量】 1 日 25～200 mg

【主な副作用】 感覚異常、認知障害、体重減少、緑内障、腎結石症に注意する

<日本における教科書等>

1) 鈴木則宏 (編集) 頭痛診療ハンドブック, 中外医学社 2009:124-9. 企業-9)

II. 各論

1. 片頭痛とその関連疾患

B 予防治療

3. 薬剤による予防療法

b) 予防療法に使用される薬剤

(4) 抗てんかん薬

抗てんかん薬のなかで片頭痛予防薬としてエビデンスレベルの高いのはバルプロ酸とトピラマートと思われる。バルプロ酸の有効性は高くこれまでに約 20 年間の使用経験が蓄積されており、米国では、β 遮断薬、アミトリプチリンに並んで、片頭痛予防薬の第一選択薬の一つとして記載されている。400 mg/日より開始し 800 mg/日位まで効果を確認しながら増量する。血中濃度が 50 µg/mL 以下でも有用性が証明されており副作用発現の観点からも、てんかんにおけるより少ない投与量が推奨される。

トピラマートは海外ではすでに有効性が確認されているが、有害事象としてうつ、体重減少、眠気などが問題となる。現在国内でも臨床治験が進んでおり、まもなく結果が明らかになるとと思われる。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 本邦での臨床試験成績

上記（1）以外での報告はない。

2) 本邦での臨床使用実態

医中誌 web、JMEDPlus、MEDLINE のデータベースにて「トピラマート×片頭痛×使用報告」を検索した（検索日 2015 年 8 月 26 日）。その結果、国内での本剤の片頭痛に対する使用報告は 15 報あった。いずれも症例報告又は学会報告であり、このうち有効性及び安全性について記載された報告について①～③に示す。

①前田倫. トピラマートの使用経験. 日本ペインクリニック学会誌. 2009;16:524 企業-10)

本剤使用 39 例のうち片頭痛 15 例、緊張型+片頭痛 9 例が含まれており、片頭痛 9 例、緊張型+片頭痛 4 例で薬効が認められた。片頭痛の予防効果は頭痛頻度 $18.6 \pm 8.1 \rightarrow 8.1 \pm 6.9$ 回/月であった。副作用は、眠気・フラツキ・会話障害などの中樞神経障害、体重減少、手指足趾のしびれが代表的であり、いずれも可逆的であった。

②丸山哲弘. 片頭痛発作予防薬 topiramate の体重減少作用について. 肥満研究. 2014;20:209 企業-11)

片頭痛の発作予防薬として本剤を投与した症例において、体重減少がどの程度認め

られるかを後ろ向きに検討した。対象は 24 例（すべて女性、平均年齢 32.5 歳）であり、本剤の用量は 100~200 mg/日であった。頭痛発作回数は本剤投与前 15.3 回/月から 5.2 回/月に改善し、前兆の有無に関係なく頭痛発作頻度を改善した。15 例で有効であった。副作用は悪心 4 例、疲労感 4 例、食欲減退 20 例、体重減少 20 例を認めたが、投与中止に至った有害事象はなかった。

③高瀬靖. 難治性頭痛に対するトピラマートの有効性. 日本頭痛学会誌. 2008;35:131 企業-12)

他の予防薬の効果があまり認められない慢性連日性頭痛 11 例（うち変容性片頭痛 9 例）、脳底型片頭痛 1 例に本剤を投与した。投与量は 1 日 25~200 mg であった。効果は、中等度改善 5 例、軽度改善 2 例、効果なし 2 例、副作用で中止した患者は 3 例であった。副作用はしびれ 5 例、吐き気・うつ症状 1 例、下痢 1 例であった。

（6）上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

要望書に記載のとおり、海外プラセボ対照ランダム化二重盲検試験 要望-5~7)により、トピラマートはプラセボに比し、片頭痛患者における頭痛発作頻度を有意に減少させることが示された。この結果により、欧米等においては片頭痛の予防療法として承認され、「片頭痛発作の抑制」を目的に標準的治療薬として使用されている。

一方、国内で実施された片頭痛患者を対象としたプラセボ対照用量設定試験（以下、国内検証試験）では、トピラマート 50 mg/日群又は 100 mg/日群のいずれの投与群においても、「二重盲検期間における 1 ヶ月当たりの片頭痛発作発現頻度をベースラインと比較した時の変化量」について、プラセボ群との統計学的有意差は認められておらず、国内での臨床的有用性は示されていない。

以上を踏まえると、要望効能・効果（片頭痛発作の抑制）が本邦において妥当か否かについては、現時点では判断できない。

<要望用法・用量について>

上述のとおり、国内検証試験においてトピラマート 50 mg/日又は 100 mg/日の片頭痛発作に対する有効性が示されておらず、要望用量（50~200 mg/日）が国内において妥当か否かについては、現時点では判断できない。

<臨床的位置づけについて>

片頭痛発作の予防薬として、米国神経学会のガイドライン 企業-4)では divalproex sodium、sodium valproate（抗てんかん薬）、metoprolol、propranolol、timilol（β ブロッカー）及び frovatriptan（トリプタン系、月経関連片頭痛に対して）、欧州連合神経学会のガイドライン 要望-2)では valproic acid（抗てんかん薬）、metoprolol、propranolol（β ブロッカー）及び flunarizine（カルシウム拮抗薬）とともに、トピラマートの推奨度は Level A とされており、国際的には標準的治療薬として位置付けられている。なお、

要望書 3.(1) で取り上げられたランダム化二重盲検試験^{要望-8~10)}の有効性の結果から、トピラマートの片頭痛発作の抑制に対する効果は sodium valproate 及び propranolol と比較して同程度かそれ以上と考えられる。しかしながら、国内検証試験及び使用実態を踏まえると、現時点においては、国内の片頭痛患者に対するトピラマートの有用性が期待できると主張することは適切でないとする。なお、要望書に記載のとおり、国内における片頭痛予防薬として、塩酸ロメリジン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、バルプロ酸ナトリウム、塩酸プロプラノロールの使用が認められており、更にベラパミル塩酸塩、塩酸アミトリプチリンの適応外使用も認められていることから、国内での薬剤ニーズについては限定的である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

該当なし。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

<企業見解>

企業-1) 出典：株式会社 日本医療データセンター (JMDC)

企業-2) 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会. 複数の予防療法をどのように使い分けるか. 慢性頭痛の診療ガイドライン; 日本神経学会・日本頭痛学会監修. 東京：医学書院; 2013. p.151-3.

企業-3) 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会. Ca拮抗薬（ロメリジン）は片頭痛の予防に有効か. 慢性頭痛の診療ガイドライン; 日本神経学会・日本頭痛学会監修. 東京：医学書院; 2013. p.159-61.

企業-4) Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78:1337-45.

企業-5) A Dose-Finding Study of Topiramate (JNS019) in Participants With Migraine [Internet]. [updated 2013 May 24; cited 2015 Aug 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01081795?term=topiramate+migraine+japan&rank=2>

企業-6) Cephalalgia. 2004;24 Suppl 1:9-160.

企業-7) Continuous Treatment Study of Topiramate in Migraine Participants [Internet]. [updated 2013 May 24; cited 2015 Aug 26]. Available from:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01799590?term=topiramate+migraine+japan&rank=1>

企業-8) Lowenstein DH. Seizure and Epilepsy. 福井次矢, 黒川清 (監修) ハリソン内科学. 第4版. メディカルサイエンスインターナショナル; 2013. p.100-5

企業-9) 鈴木則宏 (編集). 頭痛診療ハンドブック, 中外医学社; 2009. p.124-9

企業-10) 前田倫. トピラマートの使用経験[Abstract]. 日本ペインクリニック学会誌. 2009;16:524

企業-11) 丸山哲弘. 片頭痛発作予防薬 topiramate の体重減少作用について[Abstract]. 肥満研究. 2014;20:209

企業-12) 高瀬靖. 難治性頭痛に対するトピラマートの有効性[Abstract]. 日本頭痛学会誌. 2008;35:131

< 要望書 >

要望-1) Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology. 2012;78:1346-53.

要望-2) Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al.; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol. 2009;16:968-81.

要望-3) Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2007;47:170-80.

要望-4) 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会. 片頭痛患者の健康寿命の阻害、QOLの阻害はどの程度か. 慢性頭痛の診療ガイドライン; 日本神経学会・日本頭痛学会監修. 東京: 医学書院; 2013. p.103-4.

要望-5) Storey JR, Calder CS, Hart DE, Potter DL. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. Headache. 2001;41:968-75.

要望-6) Brandes JL, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;291:965-73.

要望-7) Silberstein SD, Hulihan J, Karim MR, et al. Efficacy and tolerability of topiramate 200 mg/d in the prevention of migraine with/without aura in adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind, 12-week pilot study. Clin Ther. 2006;28:1002-11.

要望-8) Dodick DW, Freitag F, Banks J, et al. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. Clin Ther. 2009;31:542-59.

要望-9) Ashtari F, Shaygannejad V, Akbari M. A double-blind, randomized trial of low-dose topiramate vs propranolol in migraine prophylaxis. Acta Neurol Scand.

2008;118:301-5.

- 要望-10) Shaygannejad V, Janghorbani M, Ghorbani A, Ashtary F, Zakizade N, Nasr V. Comparison of the effect of topiramate and sodium valproate in migraine prevention: a randomized blinded crossover study. *Headache*. 2006;46:642-8.
- 要望-11) Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 24;6:CD010610. doi: 10.1002/14651858.CD010610.
- 要望-12) Tfelt-Hansen P and Rolan P. Antiepileptic drugs in migraine prophylaxis. In: J Olesen, P Tfelt-Hansen, KMA Welch (Ed.), *The Headache* (3rd edition), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006. p.545-51.
- 要望-13) 柴田護, 鈴木則宏. 中枢神経系疾患 I-1 慢性頭痛／片頭痛 慢性頭痛診療ガイドライン (2005) . 診療ガイドライン UP-TO-DATE 2010-2011. 東京: メディカルレビュー社; 2010. p.1-10.
- 要望-14) 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会. 抗てんかん薬 (バルプロ酸) は片頭痛の予防に有効か. 慢性頭痛の診療ガイドライン ; 日本神経学会・日本頭痛学会監修. 東京: 医学書院; 2013. p.165-8.
- 要望-15) 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会. 予防療法にはどのような薬剤があるか. 慢性頭痛の診療ガイドライン ; 日本神経学会・日本頭痛学会監修. 東京: 医学書院; 2013. p.148-50.