

「医療上の必要性に係る基準」への該当性
に関する専門作業班（WG）の評価

＜精神・神経 WG＞

目 次

＜精神・神経用薬分野＞	小児分野 との関係
【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】	
本邦における未承認薬	
ビガバトリン（要望番号；243）……………	1 ○
本邦における適応外薬	
A型ボツリヌス毒素（要望番号；8）……………	21
ラモトリギン（要望番号；329）……………	29 ○
【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】	
本邦における適応外薬	
ガバペンチン（要望番号；91）……………	37
トピラマート（要望番号；194）……………	47

注) 「小児分野との関係」列の「○」について

要望内容に、小児に関連する内容が含まれるが、成人と小児に共通する疾患等であることから、各疾患分野のWGが主に担当する品目

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本てんかん学会 日本小児神経学会		243
2)	要望された医薬品	一般名	Vigabatrin
		販売名	Sabril
		会社名	サノフィ・アベンティス株式会社
3)	要望内容	効能・効果	點頭てんかん（West 症候群）
		用法・用量	<p><米国> 點頭てんかん（1 ヶ月児から 2 歳児）： 1 日 2 回食前あるいは食後に経口投与される。 開始用量は、50mg/kg/day を 2 回に分けて投与され、3 日毎に 25-50mg/kg/day を漸増し、最大量は 150mg/kg/day である。</p> <p><英国、独国、仏国> 點頭てんかん（West 症候群）に対する単独療法（乳幼児）： 推奨される開始用量は 50mg/kg/day である。 必要であれば、1 週間かけて漸増してもよい。 150mg/kg/day までの増量は良好の忍容性をもって行われている。</p>
		要望の分類（該当するものにチェックする）	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬（剤形追加も含む） [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	1. 適応疾病の重篤性：(ア) 致死的な疾患 點頭てんかんは小児の難治性、症候性全般てんかん、てんかん性脳症の一種であり、生後 12 ヶ月までに発症する。強直発作に加え、重篤な精神・運動機能障害を合わせ持ち、発作は 1 日数回～数十回繰り返す。予後も良好ではなく、2 割が 5 歳までに死亡す	

		<p>る。発作が消失しても知的障害を残すことが多く、約半数はレノックス・ガストー症候群（LGS）に移行する。</p> <p>2. 医療上の有用性：（ウ）欧米における標準的療法</p> <p>副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）は注射剤(筋注)であるのに対し、vigabatrin は経口剤であり、長期投与が可能である。vigabatrin の効果は ACTH よりやや劣るとされているが、結節性硬化症の患者には ACTH より効果が高く、ACTH 不応答の患者にも効果がみられる。視野狭窄以外は比較的安全性も高く、患者の登録、厳重な管理等を行うことにより、リスクとベネフィットの観点からも、有用であると考ええる。これらのことから、欧米においては標準治療のひとつとして位置づけられている。</p> <p>なお、視野狭窄が 15-30%の患者にみられるとされているが、網膜電図検査により早期に検出可能といわれており、またタウリンの補充により改善される可能性が報告されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Jammoul F, Wang Q, Nabbout R, Coriat C, Duboc A, Simonutti M, et al. Taurine deficiency is a cause of vigabatrin induced retinal phototoxicity. <i>Ann Neurol.</i> 2009; 65(1): 98-107.
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] <ul style="list-style-type: none"> ● 點頭てんかんは、米国（2009年8月21日）、英国（1989年9月22日）、独国（1991年12月19日）、仏国（1990年4月25日）にて承認されている。
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

<p>8)</p>	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見</p>	<p>(1) 適応疾病の重篤性： 點頭てんかんは精神運動発達の退行を来たす年齢依存性の乳幼児の難治性、症候性全般てんかん、てんかん性脳症の一種であり生後12ヵ月までに発症する。その主たる臨床兆候はスパズムであり、重篤な精神・運動機能障害を併発し、1日数回～数十回瞬間的に強直する発作を繰り返す。早期の治療がなされないと予後は不良で、2割が5歳までに死亡する。発作が消失しても知的障害が残存することも多く、約半数がレノックス・ガストー症候群や他のてんかんに移行する。 これらのことから「ア）生命に重大な影響のある疾患」に該当すると思われる。</p> <p>(2) 医療上の有用性： 本剤は欧米においては幼児點頭てんかんに対する標準治療法のひとつとして教科書、治療ガイドラン等に位置づけられており^{注)}、その効果は副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）よりやや劣るとされているが、結節性硬化症の患者には ACTH より効果が高く、ACTH 不応答の患者に対して代替薬の可能性がある。また、ACTH は注射剤（筋注）であるのに対し、本剤は経口剤であることから、投与方法についても異なる選択肢を提供するものとなる。 一方で、成人で30%以上に発現している視野狭窄の副作用は乳幼児に対してはさらに大きいリスクと考えられ、そのリスクとベネフィットを踏まえ、医療関係者、学会、患者団体及び規制当局の理解・賛同の下、使用の厳重な管理等を行うことが必要不可欠と考える。 以上のことから、本剤の医療上の必要性は高いものの、副作用リスクに対する十分な理解と対応が求められると考えている。</p> <p>^{注)} 国際的に信頼・評価されている教科書（Nelson Textbook of Pediatrics, 17th edition）や学術論文にも點頭てんかんに対する本剤の使用についての総説が掲載され、英国や米国では学会による治療ガイドライン（英国ガイドライン、米国神経学会及び小児神経学会合同ガイドライン（2004））において標準治療薬として位置づけられている。</p>
<p>9)</p>	<p>国内開発の状況 （該当するものにチェックする）</p>	<p><input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発中止</p>

		<p>〔特記事項〕</p> <p><乳児点頭てんかんについて></p> <p>国内開発経験なし。</p> <p><難治性部分てんかんについて></p> <p>成人の「難治性部分てんかん」を対象に国内開発を行い、1996年に第Ⅲ相試験を終了し、臨床試験のデータ回収を行い申請準備段階まで進めた。しかし、後述する視野狭窄発現の安全性に対する懸念への対応を優先的に進めたため、申請資料作成作業は実質行われなかった。</p> <p>1997年に海外安全性情報として本剤が投与された患者の約3割に不可逆性の視野狭窄が発現しているとの報告がなされ、アベンティス社（当時）から申請中であった米国では成人の「難治性部分てんかん」に対し不承認とされたこと、並びに既に成人の「難治性てんかんの他剤無効例における他剤との併用療法」及び小児の「点頭てんかんに対する単独療法」に対して市販されていた欧州でも、重篤な視野狭窄を誘発する可能性について本剤のリクス対ベネフィットの再検討が行われ、その限定的な使用を厳格に遵守していくことで、本剤の使用（承認）を継続することが結論付けられたことを考慮して、本邦での開発中の成人の「難治性部分てんかん」に対する適応での申請を断念し、その他の適応症での開発も行なわないこととした。</p>
10)	<p>企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合は、その理由)</p> <p>国内患者数が約 300~400 例（推定）のみであること及び対象患者となる乳幼児での視野狭窄に対する安全性確認のための確実な検査方法が確立されていないことを踏まえると、新たな治験を実施して臨床データを得るには 7~8 年以上の期間を要することになり、今回の要請により本剤の使用を可能とする方策としては現実的ではないと考えられることから、日本人での点頭てんかんに対するデータはほとんどないものの臨床試験は行わずに海外データ等を用いた公知申請することを検討している。</p> <p>この承認を受けるに際しては本剤を使用することによりかなりの頻度で発生することが予測される不利益な事象（視野狭窄）の副作用リスク（それに伴う事故等も含む）があることを慎重に捉え、国内での重篤な副作用リスクを有する薬剤を使用する際の状況なども鑑みて、以下に列挙する点に関して、医療関係者、学会、患</p>

		<p>者団体及び規制当局での本邦における本剤使用に関する理解・賛同を得ることが必須の条件になると考えている。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 乳幼児の視野狭窄の兆候を自覚的に把握することは困難でかつ脳が成人より脆弱である乳幼児ではさらに高いリスクが危惧されることから、処方医の制限、患児登録、使用用量及び使用期間の制限など厳重な治療管理を行うこと。 2. 投薬後に視野狭窄検査を含む眼科学的専門検査及び MRI・神経学的検査の定期的な長期追跡モニタリングを行う体制に応じられた医療機関（医師）で、保護者（代諾者）は本剤のリスクについて十分に説明を受け、同意（例えばインフォームドコンセントによる文書での同意）が得られた患児に使用を限定すること。（製品流通のコントロール） 3. 患児保護者は本剤による治療ベネフィットに対するリスク（視野狭窄そのもの、それに伴う転倒などの事故による有害事象発現）を把握し十分な保護観察の下に本剤を使用する必要があること。 4. 医師は本剤の使用に際しては、主に上述の視野狭窄に起因する本剤のリスクを十分に患児保護者に説明し、了解が得られた患児に限定して使用することを遵守すること。 5. 申請企業と規制当局においては市販後リスク対応措置として厳重で万全なものを規定し、規制当局ではその上でもなお市販後に予測される本剤のリスクを容認しうること。 6. 患児保護者、医師、規制当局、申請企業のいずれもが本剤のリスクを同様に理解し、使用することを受容することに応じられること。 <p>なお、上述の 6 点に関しては、本剤が承認され、実際に使用される際に考慮されるべき要件として列挙したものであり、市販後にどういった安全対策を具体的に講じるかの措置についてはこれまでにてんかんの専門医や眼科医とも十分な協議はできていない。そのため、具体的な市販後対策については承認される時点での社会状況も踏まえ、てんかん専門医、眼科専門医とも開発要請を正式に受けた後に協議を進め、審査当局とも討議を行いながら策定することを考えている。</p>
11)	備 考	<p><本剤の視野狭窄のリスク等について></p> <p>海外では點頭てんかんに対して、経口剤である本剤は副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）注射剤と並び第 1 選択薬としての位置付けでの使用で有効性が示唆されている（結節性硬化症による點頭てん</p>

		<p>かんに対しては第 1 選択の可能性が高いとされている)。また、本邦では、ACTH の不応例あるいは ACTH の副作用のため投与困難な患児に対する代替薬として使用されている。しかしながら、サノフィ・アベンティス株式会社では本邦での點頭てんかんに対する治験は実施していない。</p> <p>一方で、本剤の特記すべき安全性上の問題として、成人投薬例中の 30%以上に不可逆性の視野狭窄が発現することがある。</p> <p>近年の報告として、動物での報告では「ラットでタウリンの補充により眼毒性が軽減される」という報告や、ヒトでの報告で「ピガバトリンによる視野狭窄はすべてが不可逆的ではなく、半分程度は可逆的なものがある」、「発生率は成人よりも小児の方が出にくい」との報告もある。しかしながら、これまでの多くの報告で、本剤の投与により起こる視野狭窄は不可逆性であるとされてきたことを否定しうる確実なエビデンスはこれまでにない。また、ヒトに対してタウリン補充療法により確実に視野狭窄の発生が抑制されるとのエビデンスも現時点では得られていない。この視野狭窄に関しては、その発現が見られる可能性の高いリスクグループの特定、及び発生機序や投与量・投与期間との関係も現時点では未だ明確にはされていないことから、視野狭窄発現を完全に回避することは出来ないことやリスク因子の特定による予測が不可能である状況は変わっていないと考える。</p> <p>この視野狭窄発現の問題が 1997 年に報告されたことにより、当時既に本剤が販売されていた欧州では、リスク対ベネフィットの再検討がなされ、1999 年 5 月に「成人では他剤無効例に限って最終選択肢としての他剤との併用療法に」、また「小児では點頭てんかん（West 症候群）に対する単独療法に」と限定して使用をすることを厳守することで、本剤の使用を継続することが確認された。</p> <p>米国では 1994 年にマリオン・メレル・ダウ社（当時）より成人の部分てんかんに対して NDA が行われ、その後 2004 年にアベンティス社（当時）から権利を獲得したオベーション社（当時、現ルンドベック社）より、成人に対する申請の NDA Amendment が 2006 年 10 月と 2007 年 3 月に、小児の點頭てんかんに対する新たな申請が 2007 年 12 月に提出され、2009 年 8 月に承認された。その効能・効果は欧州同様にその使用は非常に限定されたものであり、加えてリスクを最小限にするために後述するような厳重な販売管理体制が求められている。なお、米国での承認審査時には、その他のリスクとして米国での承認審査時に、本剤が投与された幼児の約 20%の脳に MRI で異常所見が観察されたことにもフォーカスされているが、現在のところ脳の MRI での本異常所見の長期的な</p>
--	--	---

	<p>後遺症発現の可能性はまだデータがなく不明である。</p> <p>本剤のリスク/ベネフィットを評価する上で最も重要となる安全性の事象は視野狭窄と考えている。国内における本剤の視野狭窄の発現に関するデータとしては、国内での開発中止を決定する以前に、海外からの研究報告を受け、国内で本剤を服用した全症例（臨床試験参加者＋治験外提供者）を対象に 1997 年から 1999 年にかけて視野狭窄の発現を確認することを目的とした眼科検査を行い、その結果を 2000 年 8 月 31 日付けにて厚生大臣（当時）宛に正式に報告書として提出している〔「11）備考」項の＜本邦での「難治性部分てんかん」の開発時に、2000 年 8 月 31 日付で厚生大臣（当時）宛に提出した報告書（抜粋）＞参照〕。その結果では、視野狭窄の発現頻度はその当時の海外文献で言われていた頻度とほぼ同様（約 30%）であった。</p> <p>＜欧州及び米国における市販後での検討状況＞</p> <p>欧州においては、本剤が 1989 年 9 月に初めて承認されてから 8 年後の 1997 年に不可逆性の視野狭窄の報告がなされたことから、CPMP では 1998 年 10 月より本剤の使用継続についての評価を始め、1999 年 5 月にビガバトリン含有医薬品のリスクーベネフィットのバランスは好ましいものであり、以下の条件により販売承認取得を継続すべきであるとの判断がなされた。</p> <p>（条件）</p> <p>－下記の項目に重点をおいて製品概要（SPC）を改訂する。</p> <ul style="list-style-type: none">・適応症の制限：二次性全般化の有無に関わらず抵抗性部分てんかんの患者に対する他の抗てんかん剤との併用投与、ただし、他の適当な薬剤の併用がすべて不適切であるまたは忍容性がないと判断された場合。および、點頭てんかん（West 症候群）に対する単独投与。・投与開始は、てんかん科、神経科または小児神経科の専門医が行い、フォローアップは上記専門医の管理の下に行う。・VFD 発現に関する警告、および VFD を検出するためにビガバトリン投与患者では開始時および定期的に系統的なスクリーニング検査を実施する必要性を記載する。・有害事象の項の VFD およびその重症度、発現時期および有病率に関する記載を更新する。 <p>－販売承認取得者は下記の事項に関して次の CPMP 指示事項を履行すること：</p> <ul style="list-style-type: none">・非臨床試験：ビガバトリン誘因性の網膜毒性の機序を検討する
--	--

		<p>ため、また未成熟および成熟動物における網膜毒性の感受性の違いに関する知見を得るため、非臨床試験を実施すること。</p> <ul style="list-style-type: none">・臨床試験：VFD の発現頻度、重症度、経過および可逆性を評価するため臨床試験を実施すること。・患者のフォローアップ：患者のフォローアップには、ビガバトリンの曝露を受けた小児における VFD の有病率および特徴に関するデータ、および市販後調査および自発報告から得たフォローアップデータの 6 ヶ月ごとの概要を含めること。 <p>その指摘に基づき行なった非臨床試験としては、成熟ラットで網膜毒性が発現する用量では幼若ラットでは全身毒性が強く出てしまい、幼若動物と成熟動物の網膜毒性感受性比較は困難であった。組織分布測定を含む成熟ラットを用いた種々の追加試験では、SD ラットで網膜へのビガバトリンの用量依存的な分布が認められた。また、網膜での GABA 濃度及び分布測定ではビガバトリン投与による網膜中 GABA 濃度の上昇、Müller 細胞への GABA 分布増加が認められた。病理組織学的検査では外顆粒層の構築異常、視細胞層の欠損などが観察された。この変化の休薬期間中での進行及び回復は認められなかった。なお、幼若ラットでの脳への影響を調べた試験も追加実施しているが、脳内ミエリン形成が活発な時期にビガバトリン投与が重なると神経線維網の空胞化（ミエリン内浮腫）が顕著に観察されるが、休薬により回復することが確認された。</p> <p>臨床試験としては、本剤により 3 ヶ月以上の治療を受けた小児を対象として 長期の網膜への影響を調べることにした 4102 試験（英国：3 施設）、これまでに本剤が投与された患者で 1999 年 4 月以前に信頼される視野狭窄検査を受けた患者で現在も服薬している患者への視野狭窄への影響を継続して調べることにした 4103 試験（カナダ：1 施設、英国：1 施設）、既存の治療で十分な効果が得られずに初めて本剤による治療を切り替えることとされる 3 歳以上のてんかん患者への 3 年以上投与した時の視野狭窄の早期発見を調べる R003 試験（カナダ：4 施設）、本剤を長期使用した患者における視野狭窄の臨床経過やリスク因子を評価するためのレトロスペクティブなフォローアップの 4021 試験（フィンランド：1 施設）及び難治性部分てんかんの小児（8 歳以上）及び成人を対象とした他の治療薬群も設定した視野狭窄の発現頻度や臨床経過を評価するための 4020 試験（フランス他 3 カ国：46 施設）が実施された。しかしながら、2003 年 9 月の CPMP との協議において、4020 試験を除いては計画した症例が十分に集められずに当初計画した</p>
--	--	--

評価ができなかったが、それ以上の症例追加も限定的な使用制限のため見込めないとの判断によりいずれも試験を中止することが CPMP との間で合意された。4020 試験については 2003 年 4 月時点で 44 施設から 719 例の症例がエントリーされたものについて中間報告により評価がなされ、CPMP との合意によりこの時点で試験を終了することに合意された。2003 年 4 月時点の中間報告結果は、評価可能集団の 8 歳から 12 歳の小児では本剤投与中の症例は 22 例中 3 例 (13.6%)、過去に本剤を投与した症例では 22 例中 1 例 (4.6%)、他剤治療群は 15 例中 0 例 (0%)、成人では同様にそれぞれ 89 例中 26 例 (29.2%)、97 例中 23 例 (23.7%)、55 例中 3 例 (5.5%) という結果であった。

患者のフォローアップとして市販後安全性情報の収集が指示されたことに対しては、2000 年 10 月から 2 年間、視野異常に関する 6 ヶ月毎の特別調査 (SCOPE) が行われ、PSUR に含めて報告 (PSUR の各該当項目の件数のうち SCOPE で収集件数を呈示) された。この期間における SCOPE 報告件数は少なく、情報の質も限られており、視野狭窄自体は自発報告で収集されていることから 2002 年 9 月の CPMP の意見を受け、中止することとなった (調査報告は 2003 年 3 月まで継続)。

(SCOPE 実施中の視野狭窄の報告件数)

	視野狭窄(全数)	SCOPE 報告
2000 年 9 月－2001 年 3 月：	83 件	29 件
2001 年 3 月－2001 年 9 月：	51 件	26 件
2001 年 9 月－2002 年 3 月：	62 件	42 件
2002 年 3 月－2002 年 9 月：	45 件	16 件
2002 年 9 月－2003 年 3 月：	92 件	27 件

(報告期間は PSUR の期間による)

上述したように試験継続の困難さも考慮し、CPMP では得られた結果は限定的なものであったが、得られた結果から 2003 年 9 月にビガトリンの視野狭窄に対するベネフィット/リスクの評価に変更はなく、当時時点の添付文書 (SPC) を変更する必要はないと結論し、1999 年 5 月に指示した試験を終了することになった。

米国においてはルンドベック社が 2009 年 8 月に効能・効果として、欧州と同様に點頭てんかんでは単独療法に使用を限定することにより承認を受けたが、患者への処方の際しての手続きを欧州よりも厳重な管理体制下での使用とすることが条件とされた。

		<p>すなわち、適切な患者に治療メリットを提供するが本剤の投与により発生する可能性のある薬剤性視力障害を可能な限り早期に防ぐために好ましくない臨床症状を呈する患者の治療はリスク・ベネフィットを検討し、治療を中止することができるよう Risk Evaluation and Mitigation Strategy(REMS)を策定し（本剤では SHARE program として US Labeling 中にも記載されている）、それに基づき処方が行なわれることとなっている。具体的には本剤の処方を受けるためには</p> <ul style="list-style-type: none">● 全ての患者で眼科検査は必須とされ、患者登録され、定期的に眼科検査を受ける、● 眼科検査を行うのは特定の眼科専門医に限定、● 処方を行なう医師も認定制とし、認定医のみによる処方の限定、● 薬局も認定制をとり、薬局での薬剤の受け渡しにおいても REMS に規定された必要書類が全て揃っており安全使用の条件を満たした患者のみ薬剤が渡される● 処方を受ける患者は定期的に眼科検査を受けなければならず、定期的継続眼科検査を受けない場合には薬剤の処方は打ち切られる。 <p>など非常に厳しい使用制限下での使用が認められることとなっている。</p> <p>なお、承認に際して、非げっ歯類幼若動物に対する毒性、幼若ラット発達期に神経障害を生じさせるビガバトリン曝露の可能性、げっ歯類の網膜毒性へのタウリン補助投与の影響について調べる非臨床試験（できるだけ有色動物、ビガバトリンは経口投与で実施）と生後 1-5 ヶ月の點頭てんかん患児の臨床使用用量での単回及び反復投与時の PK データを確認するための臨床試験及び點頭てんかん患児に対してビガバトリンを使用する治療期間として最小期間を特定するための臨床試験を実施することが求められた。これらの非臨床ならびに臨床試験については、現在ルンドベック社にて試験実施に向けた準備を行なっているところである。なお、げっ歯類の網膜毒性へのタウリン補助投与の影響に関連する情報として、幼若 SD ラットでタウリン補助投与により網膜病変が軽減したとの文献報告が別途、2010 年 2 月になされている。</p> <p><本邦での「難治性部分てんかん」の開発時に、2000 年 8 月 31 日付で厚生大臣（当時）宛に提出した報告書（抜粋）> ビガバトリン（MDL71754）の視野狭窄に関する報告（国内）</p>
--	--	--

		<p>視野狭窄に関する経緯</p> <p>1. 第一報入手</p> <p>1996年9月にイギリスの眼科医からのビガバトリン投与患者3例における視野狭窄に関する自発報告を入手したことから、1997年10月上旬に日本の当局に報告を行なった。また、この対応について治験総括医師と協議し、治験に関与した医師に資料を送付し、注意を喚起すると共に投与中の全患者について眼の異常に関する調査を依頼することとした。その後、British Medical Journal (BMJ) に掲載予定の詳細情報を11月に治験に関与した医師に送付すると共に視野狭窄の発現状況について調査を実施した。その結果、当時ビガバトリン投与継続中の150例（長期継続投与試験54施設137例、継続提供・治験外提供11施設13例）において、BMJに報告された視野狭窄に該当するような異常のないことを確認した。</p> <p>なお、当該報告に関連し、本邦でのビガバトリンの眼に関する有害事象を再度確認・評価すると共に、眼科専門医にBMJの報告に関する評価を依頼した。</p> <p>1997年2月に入手した公表レポート (BMJ 1/18号) を治験に関与した医師に送付し、再度の注意喚起を行なった。</p> <p>2. カナダ当局の要請によるドクターレター(安全性情報)及びそれに伴う国内投与患者への対応</p> <p>1997年6月末にBMJの報告に関連したカナダ当局の要請によるドクターレターが発行されるとの情報を入手したことから、翌7月に当局への報告を行なった。</p> <p>そのドクターレターの内容は以下の通り。</p> <ul style="list-style-type: none">①投与前および投与後は定期的な(3ヵ月毎)視野検査が望ましい。②患者の眼の症状を頻繁に確認し、患者が異常に気付いた場合には速やかに医師に報告するよう指導すべきである。③異常が認められた場合は、リスク/ベネフィットを考え、使用中も考慮すべきである。④検査が難しい場合は、適応症が明確な時のみに使用し、継続の必要性については定期的に評価すべきである。 <p>この対応について治験総括医師との協議の結果、国内治験においてもドクターレターと同レベルの対応が必要と判断し、1997年7月に全医療機関の長及び治験に関与した医師にカナダ当局で出されたドクターレター及びそれに基づく本邦での対応要請資料(継続投与の再同意および眼科検査の実施)を送付し、投与</p>
--	--	--

		<p>継続中の全患者について以下の依頼を行なった。</p> <ol style="list-style-type: none">①本情報を早急に患者に連絡し、服薬継続についての意思確認を行うこと。②眼科検査を早急に行うこと。③眼科検査が実施できない患者では保護者等に眼の異常の観察を依頼し、診察時には十分な観察を行うこと。④患者が眼の異常に気付いた場合は担当医師に至急連絡し、眼の異常が疑われた場合は随時眼科での検査を行うこと。⑤検査により異常が認められた場合は本剤の使用中止も含めて継続の必要性について判断すること。 <p>この時点での対応依頼患者数は、130例（投与継続例 126例：長期継続投与試験 51施設 115例、継続提供・治験外提供 9施設 11例、および1ヵ月以内に中止された例：4施設 4例）であった。</p> <p>1997年7月下旬に国内における異常例として、精神遅滞のため検査不能であったが物を取り損なうなどの症状により視野異常が疑われた「視力低下あるいは視野狭窄の疑い」の1例を当局に報告し、社内で対応の再検討を行った。その結果、本事象については早急に患者に異常について知らせ、投与継続の意思確認を行う必要があると判断した。そのため担当医師に手紙で、</p> <ol style="list-style-type: none">①電話等で眼の異常の報告について患者に連絡し、投与継続の意思確認のため早急な来院（可能な限り8月中旬まで）を依頼すること、②患者来院の際には継続意思を文書で確認すること <p>を依頼すると共に、会社担当者が電話及び訪問により担当医師に連絡を取って依頼内容の再確認を行った。なお、度重なる依頼に関して、てんかん患者は精神的に敏感であり電話での説明は必要以上の不安を招きかねないため、診察時に面談の上、十分に説明する必要があるとの指摘を受けたケースも少なくなかったが、会社としては頻繁に担当医師に電話連絡等を行い患者の意思確認等の状況把握に努めた。</p> <p>1997年8月下旬の当局報告においては、投与継続中の126例中125例で投与継続に関する意思確認が終了（1例転居のため連絡取れず、来院待ち）し、投与継続は101例、投与中止・中止予定は24例、視野検査実施は精神遅滞等の理由により検査不能と判断された患者を除く106例中66例で実施され、異常例は12例（検査異常は検査結果が判明した40例中11例および精神遅滞例の視野異常疑い1例）であった。視野検査実施までに時間を要したことに関しては、</p> <ol style="list-style-type: none">①緊急性の伝達が担当医師に充分徹底できなかったこと
--	--	--

		<p>②院内あるいは院外の眼科の依頼等の対応および手続きに時間を要したこと、</p> <p>③検査、特に視野検査を特定の曜日に予約制で行っている施設が多数であったこと、</p> <p>④今回のように症状の訴えない患者よりも症状のある患者の検査を優先すること、</p> <p>⑤同じ病院に眼科がない施設においては特に受診日の指定が難しく、実施に関しても次の来院時に確認を行う場合があることから確認が遅れたこと</p> <p>などが要因として考えられた。</p> <p>また検査実施に並行し新たな情報提供として、海外情報及び国内の異常報告例増加に関する情報を 1997 年 8 月に医療機関の長および関係医師に送付し、患者への情報提供、意思確認を行ない、異常が認められた患者については可能な限り 9 月中に再検査を実施するよう担当医師に依頼した。なお、当局へはこの間 8 月より毎週、状況の報告を行なった。</p> <p>ほぼ全例の検査結果が得られた 1997 年 9 月下旬に「眼科的異常に関する検討会」を開催し、それまでに入手した眼科的異常、特に視野狭窄の結果について眼科専門医により同一の視点から評価・検討が行われた。</p> <p>眼科検査成績は以下の通り。</p> <p>①精神遅滞のない例 (視野検査実施例)</p> <table data-bbox="587 1265 1141 1489"> <tr> <td>視野狭窄</td> <td>25 例 (28.4%)</td> </tr> <tr> <td>眼底出血</td> <td>1 例</td> </tr> <tr> <td>原病による眼底変化</td> <td>1 例</td> </tr> <tr> <td>正常</td> <td>61 例</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>88 例</td> </tr> </table> <p>②精神遅滞のある例 (視野検査未実施例)</p> <table data-bbox="587 1639 1013 1908"> <tr> <td>視野狭窄疑い</td> <td>1 例</td> </tr> <tr> <td>白内障・黄斑変性</td> <td>1 例</td> </tr> <tr> <td>色覚異常</td> <td>1 例</td> </tr> <tr> <td>原病による眼底変化</td> <td>2 例</td> </tr> <tr> <td>正常</td> <td>14 例</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>19 例</td> </tr> </table> <p>③検査継続・結果未入手 13 例</p>	視野狭窄	25 例 (28.4%)	眼底出血	1 例	原病による眼底変化	1 例	正常	61 例	計	88 例	視野狭窄疑い	1 例	白内障・黄斑変性	1 例	色覚異常	1 例	原病による眼底変化	2 例	正常	14 例	計	19 例
視野狭窄	25 例 (28.4%)																							
眼底出血	1 例																							
原病による眼底変化	1 例																							
正常	61 例																							
計	88 例																							
視野狭窄疑い	1 例																							
白内障・黄斑変性	1 例																							
色覚異常	1 例																							
原病による眼底変化	2 例																							
正常	14 例																							
計	19 例																							

		<table border="0"> <tr> <td>眼科検査不能</td> <td>9 例</td> </tr> <tr> <td>検査未実施（患者転居）</td> <td>1 例</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>23 例</td> </tr> </table> <p>なお、精神遅滞のため検査不能であったが物を取り損なうなどの症状により異常が疑われた 1 例を除き、眼科的な自覚症状等の異常の訴えは認められなかった。</p> <p>この検討会において、眼科専門医より以下の見解が示された。</p> <ol style="list-style-type: none"> ①求心性視野狭窄の検出される原因としては、病的なもの他に患者の状態、性格、不慣れ、矯正不適切および検査の仕方がある。 ②検査結果の評価は充分に行う必要があり、基準を設定する必要がある。 ③因果関係は投与前データがなく、併用薬の存在もあり不明である。 ④異常決定例は転帰の確認と投与中止の可否が重要であり、異常の可能性のある患者は再検査（2 種類の視野計での検査）、別の視機能検査が必要である。 ⑤投与を中止した異常例については視野の状態が落ち着くまで検査継続が必要である。投与中の患者では、しばらくは原則 3 ヶ月毎の検査が必要である。 <p>一方、海外においては 1997 年 10 月に「サブリン®に関する神経-眼科学的諮問委員会」がロンドンで開催され、日本からは治験の世話人を務めた医師のうち一名が参加し、日本の状況を報告すると共に他国の情報を入手した。神経科医、精神科医、眼科医および弊社関係者によりそれまで得られている知見について検討の結果、以下の結論が報告された。</p> <ol style="list-style-type: none"> ①ビガバトリン投与と視野狭窄の関係については網膜へ何らかの影響を与えることが類推されるが、視野狭窄自体の発生メカニズムに不明な点が多く、現時点で明らかな関係を示す結果は報告されていない。 ②ビガバトリン投与患者の少数例において固有で特異的な症候性あるいは無症候性の両側性視野狭窄の兆候がみられた。その転帰は多様である。 ③視野検査は様々な要因で結果が左右されるものであり、客観性のある確立した視野検査法については一定の見解はなく、現時点ではビガバトリンを投与されている患者に対しては注意深い観察を行い、何らかの眼科的異常があった場合に視野検査を行うことが推奨される。 	眼科検査不能	9 例	検査未実施（患者転居）	1 例	計	23 例
眼科検査不能	9 例							
検査未実施（患者転居）	1 例							
計	23 例							

		<p>1997年9月下旬に本邦で行なわれた検討会の結果を踏まえ、速やかに医療機関の長および関係医師に対し最新情報を投与継続中の患者へ提供すると共に服薬継続に関する再同意取得を依頼した。また、実施中であった長期継続投与試験に関しては、翌10月に当局へ眼科検査追加に伴う治験計画変更届書(実施計画書等)を提出し、各施設の手続きを行い、以後、定期的な眼科検査を実施することとした。その状況については当局に定期的に(当初は毎週、1998年1月からは1ヵ月毎、1999年4月からは3ヵ月毎)に報告を、新たな異常例に関しては随時報告を行なった。</p> <p>3. 投与終了被験者に対する対応及び国内治験終了</p> <p>投与継続患者の眼科検査実施と並行し、1997年9月より投与終了被験者への対応の検討を始めた。その結果、投与終了被験者への対応について2ステップで行うことが適切であると判断した。まず、ビガバトリンの治験に参加いただいた全被験者でカルテ調査による眼の異常の有無を確認し、異常の認められた被験者は速やかに眼科検査を実施することとした。カルテ調査は以下の理由から第1ステップとして計画した。</p> <ul style="list-style-type: none">① 先ず緊急性をもって把握すべき重症例は既に自覚症状を訴えており、その旨はカルテに記載されていると考えられること。② 担当医師の問診の仕方によっては被験者からの回答が異なることが予想されることから、カルテ調査の方がより客観的な結果を得ることができること。③ てんかん患者では3ヵ月処方が行われているため、問診によっては速やかな調査と対応ができないこと。 <p>次に、第2ステップとしては、投与終了被験者に対する眼科検査試験を行い因果関係の評価の一資料とすることとし、本対応計画について1997年11月に当局に報告を行なった後、関係医師に対し、投与終了被験者(調査対象67施設341例)についてカルテにおける眼の異常(特に視野狭窄)の有無の調査を依頼した。その結果、23例の眼の異常を確認したが、緊急の眼科検査を必要とする患者は認められなかった。</p> <p>「ビガバトリン投与終了被験者に対する眼科検査試験」については、当局と相談した結果、治験として実施することとし、1997年12月および1998年1月の2回の治験調整委員会において実施計画書、症例報告書、同意説明文書・同意書(案)等の検討を行い、1998年2月に当局へ治験届書を提出し、各施設の手続きを開始</p>
--	--	---

		<p>した。</p> <p>実施計画書概要は以下の通り。</p> <p>対象被験者：</p> <p>ビガバトリンの治験（第Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ相臨床試験）に参加した被験者の内、現在ビガバトリンの継続投与を受けていないもの（プラセボ投与患者も含む）。対象被験者数 480 例。</p> <p>試験方法：</p> <p>1. 問診</p> <p>眼の状態について問診を行い、眼科検査が実施できないと判断される場合でも可能であれば対座法により視野の異常について確認する。</p> <p>2. 眼科検査</p> <p>眼科一般検査および視野計（Goldmann または Humphrey(30 度)）による視野測定を実施する。なお、初回検査で視野異常が疑われた場合は再検査を実施する。ただし、視野異常の判定は眼科検査判定委員会が行う。</p> <p>集 計：</p> <p>ビガバトリン治験に参加した被験者の眼科検査実施例について視野狭窄発生頻度を算出する。</p> <p>試験実施期間：</p> <p>1998 年 3 月～1999 年 3 月（1998 年 12 月に期間延長（～1999 年 9 月）の当局届出）</p> <p>また、本試験に関する眼科検査判定委員会は 2 回開催され、以下の事項が検討された。</p> <p>1998 年 3 月 第一回眼科検査判定委員会</p> <ul style="list-style-type: none">・海外状況報告・国内で認められた視野異常例の確認および特異パターン（鼻側欠損）の検討・眼科検査試験の進め方 <p>1999 年 7 月 第二回眼科検査判定委員会</p> <ul style="list-style-type: none">・眼科検査試験の集計結果の中間報告（異常・異常疑い：ビガバトリン群 30.5%、プラセボ群 13.3%） 視野狭窄のパターンの分類（これまで投与継続例で認められビガバトリンの特徴と考えられていた鼻側欠損があまり認められない。）・長期継続投与試験および眼科検査試験の異常例のフォロー期間について、「異常が確認された症例については、原則として 1 年間はフォローする。1 年後の検査においてその症状の進行が認められない場合、フォローは終了とする。
--	--	--

		<p>症状の回復ということに重点を置くのであれば、少なくとも 3～5 年間のフォローが必要であるが、確認された異常が悪化するか否かを判断するのであればフォロー期間は 1 年間で妥当である。」との指針が確認された。</p> <p>本試験は、①治験薬の投与を伴わない臨床試験であり、このような治験の前例がないこと、②複数科の受診が必要となり、受診日の調整が困難であったこと、③治験の趣旨より転医患者を追跡する必要があったこと、④眼科のない施設においては外部の眼科への依頼が必要となったこと等の要因で、その調整や協力依頼等にも時間を要したため、当初予定の期間から 6 ヶ月間延長し実施した。また、一部施設では医療機関側の協力が得られず、実施できなかった。</p> <p>1999 年 11 月に「ビガバトリン (MDL71754) 研究会」が開催され、投与終了被験者に対する眼科検査試験の結果報告ならびに本試験結果と海外状況を踏まえた上での方針が決定された。</p> <p>①眼科検査試験の結果報告</p> <p>試験対象症例 477 例</p> <p>試験参加例 228 例 (眼科検査対象例 182 例、眼科検査実施不能例 46 例)</p> <p>試験不参加例 249 例 (死亡 19 例、所在不明 44 例、患者拒否 46 例、施設拒否 61 例、検査済 10 例、試験参加不能 69 例)</p> <p>②眼科検査結果</p> <p>視野検査施行例：178 例 (ビガバトリン投与群 134 例、プラセボ投与群 44 例)、視野検査不可能例：4 例</p> <p>正常：ビガバトリン群 66.4% (89/134)、プラセボ群 86.4% (38/44)</p> <p>異常：ビガバトリン群 33.6% (45/134)、プラセボ群 13.6% (6/44)</p> <p>< 異常例の内訳 ></p> <p>原因不明：ビガバトリン群 27.6% (37/134)、プラセボ群 6.8% (3/44)</p> <p>原因が明確*：ビガバトリン群 6.0% (8/134)、プラセボ群 6.8% (3/44) *手術等</p> <p>本試験の結果より、ビガバトリンと視野狭窄との因果関係が示唆された。ビガバトリンとの関連が疑われる視野狭窄例はそのほとんどが本剤投与開始後 2 年以内に、また累積</p>
--	--	---

		<p>投与量で 2000g 以内に発生していたことが推測され、それを超えて新たに発生するケースは稀であると考えられた。さらに、累積投与量 500g がリスクファクターのひとつであることも示唆された。また、今回認められた視野狭窄例で本治験参加以前に視野狭窄に係わる自覚症状を訴えた例はなかった。てんかんの種類や発作型で本剤に関係する視野狭窄のリスクファクターとして疑われるもの、また、抗てんかん薬の市販薬や治験薬で視野狭窄との因果関係が疑われるものがあったが、いずれもデータ不足のため断定には至らない。</p> <p>なお、本試験において補償に該当するような視野異常例は確認されなかった。</p> <p>③今後の方針</p> <p>長期継続投与試験を 2000 年 3 月で終了する。(下記に示す欧州、米国の状況を踏まえ、リスク／ベネフィットの観点から治験を継続することは困難と判断。)</p> <p>治験終了以降も継続投与が必要な症例については個人輸入で対応していただく。(当局と相談の結果、治験実施がなくなった場合、治験外提供の対象とならないことを確認。継続服薬の方法は個人輸入のみ。)</p> <p>點頭てんかんに対しては患者団体、医師の要望が強いので申請に対して前向きに検討する。</p> <p>この間、海外の情報として以下に示す欧州 EMEA：ピガバトリン含有製剤に関する CPMP の意見書を 1999 年 6 月に日本の当局に報告した。</p> <p>CPMP の意見書の内容は以下の通り。</p> <p>①添付文書中に視野狭窄に関する定期検査および詳細な情報等を記載し、これに従って慎重投与した場合、本医薬品の販売承認を継続することを推奨する。</p> <p>②成人および小児の難治性部分てんかんには他剤併用による上乗せ投与、小児の點頭てんかんには単剤投与で有効性がある。</p> <p>③ピガバトリンの投与は以下の場合において、リスク／ベネフィットの観点から好ましい。</p> <ul style="list-style-type: none">－成人および小児の難治性てんかんに対する他剤併用による上乗せ投与では、他の適当な薬剤併用が全て不適切または忍容性がないと判断された場合の投与。－小児の點頭てんかんでは単剤投与。
--	--	--

		<p>④網膜毒性の発現機序に関する非臨床試験、視野狭窄の発現頻度に関する臨床試験および患者の追跡調査を実施する。</p> <p>また、2000年1月の定期報告において状況報告と共に米国の状況（FDAとの相談の結果、成人てんかんへの適応に関する承認申請は取り下げ、よりベネフィットの優る點頭てんかんへの適用に集約した承認申請に切替えを決定）を報告した。</p> <p>日本におけるビガバトリンの開発については眼科検査試験および海外の状況を踏まえ、現時点では成人のてんかんに対する承認申請を断念し、長期継続投与試験を2000年3月で終了すると決定したことを合わせて報告した。</p> <p>2000年3月に投与終了被験者に対する眼科検査試験の治験終了届書を、翌4月には同試験の総括報告書を当局に提出した。長期継続投与試験については2000年7月に、また継続提供および治験外提供に関しては翌8月に、それぞれ終了届出書を提出し、これを以って国内における治験、継続提供および治験外提供をすべて終了した。</p> <p><本邦における本剤の點頭てんかんの開発に係る企業側の見解></p> <p>以上の経緯から、2000年8月に本剤ビガバトリンの成人の難治性てんかんに対する開発/承認申請は行わないこととし、日本の規制当局にその旨を連絡していたものである。</p> <p>しかしながら、今回改めて點頭てんかんに限定して、本剤開発の要請があり、昨年米国において、それまでの欧州での申請に用いられた臨床データを用い、特に追加臨床試験を行うことなく、點頭てんかんへの使用について、上述した視野狭窄のリスクだけでなく、幼児の約20%の脳にMRIで異常所見が観察されるといったリスクに対しても、厳格な管理の下に本剤を使用することで點頭てんかん患者へのベネフィットがあるとの判断から承認が得られたことを踏まえ、本邦での開発の可能性について再考を行なった。視野狭窄の副作用についてはこれまでに様々な検討が行なわれてきているが、これまでにその発現が見られる可能性の高いリスクグループの特定、及び発生機序や投与量・投与期間との関係は明確にされてはいない。また、點頭てんかんへの使用対象となる幼児での視野狭窄の発現頻度についての情報も、幼児では視野狭窄の検査自体が困難なために明確な情報は得られていない。このため、點頭てんかんへの使用において視野狭窄のリスクが小さいと</p>
--	--	---

		<p>いうエビデンスは存在しないが、一方で視野狭窄が小児に限定的に発現する事象であるものでもないことから、成人での発症頻度を上回るものではないと推察される。</p> <p>點頭てんかんは精神運動発達の退行を来たす年齢依存性の乳幼児の難治性、症候性全般てんかん、てんかん性脳症の一種であり生後 12 ヶ月までに発症し、重篤な精神・運動機能障害を併発して、1 日数回～数十回瞬間的に強直する発作を繰り返すもので、早期の治療がなされないと予後は不良で、2 割が 5 歳までに死亡する。</p> <p>成人に対する難治性てんかんとは異なり、點頭てんかんへの有効な薬剤は現在でもない状況を考慮すると、視野狭窄等の副作用のリスクがあるとしても、患児保護者、医師、規制当局、申請企業のいずれもが本剤のリスクを同様に理解した上で患児保護者が処方に同意し、厳重な管理の下で薬剤を使用することにできるものであれば、欧米と同様に本剤により治療できる機会を提供するベネフィットがリスクを上回ると判断し、本剤の點頭てんかんでの承認取得を検討することとした。</p>
--	--	---

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

12)	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)</p>	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）</p> <p><input checked="" 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 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>[特記事項]</p> <p>なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</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 checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</p>
13)	備考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本眼科学会 日本弱斜視学会		8
2)	要望された 医薬品	一般名	A型ボツリヌス毒素
		販売名	ボトックス注用 50・100 単位
		会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社
3)	要望内容	効能・効果	斜視の効能追加
		用法・用量	<p><米国></p> <p>12歳以上の斜視：筋当たり 0.05-0.15ml</p> <p>I. 初回投与量（単位）偏位が少ない患者の治療には以下の用量で投与する。増量は偏位が大きい患者に対してのみ行う。</p> <p>A. 垂直筋及び 20 プリズムディオプトリー未満の水平斜視の場合：1筋当たり 1.25-2.5 単位</p> <p>B. 20-50 プリズムディオプトリーの水平斜視の場合：1筋当たり 2.5-5.0 単位</p> <p>C. 1ヶ月以上の持続性の第VI神経麻痺の場合：内側直筋に 1.25-2.5 単位</p> <p>II. 残存又は再発性斜視に対する再投与量</p> <p>A. 各回の注射後 7-14 日目時点で再度診察し、当該投与量の効果を調べることを望ましい。</p> <p>B. 対象筋に十分な麻痺効果が得られた患者に再投与する場合は、初回と同じ用量で投与すること。</p> <p>C. 対象筋に十分な麻痺効果が得られなかった患者に再投与する場合は、前回の 2 倍量まで投与してもよい。</p> <p>D. 投与筋及び隣接筋の実質的な機能から前回の投与の効果が消失したことが確認されるまで、再投与は行わないこと。</p> <p>E. 1回の投与で推奨される 1筋当たりの最大用量は 25 単位である。</p>

		<p><仏国> 眼球運動障害：斜視 成人および 12 歳以上の小児： 0.1ml 当り 2.5 単位を含有する薬液を調整する。 27 ゲージ針（長さ 40mm）を使用する。 必ず筋電図ガイドで外眼筋内に本剤を注射する。 本剤を眼に注射する際、投与数分前に眼の局所麻酔剤及び鬱血除去剤を数滴点眼することが望ましい。 初回用量：軽度の斜視の場合には最低用量を、重度の斜視の場合には最大用量を投与する。 垂直筋及びプリズム屈折力が 20 未満の水平斜視の場合：いずれの筋にも 1.25-2.5 単位（0.05-0.10ml）を投与する。 プリズム屈折力が 20-50 の水平斜視の場合：いずれの筋にも 2.5-5 単位（0.10-0.20ml）を投与する。 外転神経の麻痺が 1 ヶ月以上持続する場合：1.25-2.5 単位（0.05-0.10ml）内直筋内に投与する。 通常、初回用量の本剤希釈液投与後 1-2 日で投与筋に麻痺が生じ、第 1 週目には麻痺の程度が上昇する。麻痺は 2-6 週間持続し、ほぼ同様の期間をかけて徐々に緩解する。6 ヶ月以上持続する過剰矯正はまれである。初回投与後の筋麻痺が不十分、重度斜視又は制限などの機械的な要因、又は眼位を安定させる両眼間融合ができない、といった理由で、約半分の患者が追加投与を必要とする。</p>	
		<p>要望の分類（該当するものにチェックする）</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬（剤形追加も含む） [特記事項] なし</p>
<p>4)</p>	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見</p>	<p><日本眼科学会> 1. 適応疾病の重篤性 斜視患者においては複視や両眼視機能欠損、弱視などをきたすため、日常生活に著しい影響を及ぼし、重篤性がある。</p>	

		<p>2. 医療上の有用性</p> <p>本邦では斜視の薬物療法としての既存の療法はなく、もっぱら手術療法がおこなわれている。</p> <p>欧米では手術療法と並行して行われる標準的な療法として位置づけられている。</p> <p><日本弱斜視学会></p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>後天斜視の最も重篤な自覚症状は複視や混乱視といったいわゆる異常な知覚であり、この異常知覚によって日常生活に不具合が生じる。特に自動車・自転車の運転困難、階段等段差の認識障害などによる事故の危険性が増大する。また、乳幼児期は両眼視が発達する時期であるため、乳幼児期発症の斜視では両眼視の発達が妨げられて抑制が視覚中枢に生じてしまうため回復が困難な三次元認知の障害が残存する。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>麻痺性斜視では麻痺筋の拮抗筋に拘縮が発症すると、麻痺が治癒しても拘縮による進展障害によって斜視が残存し複視・混乱視による日常生活に支障がでる。麻痺筋の拮抗筋へのボツリヌス毒素注射によって拘縮を予防することにより麻痺の完全治癒率を向上させることができる。また、ボツリヌス毒素注射は斜視手術に完全に置き換わる治療法ではないが、筋を切断しないので侵襲が少なく術後傷跡がつかない、繰り返し治療が容易である、手技が容易で外来で短時間に施行可能なため入院が不要、などの治療上の長所があり、使用量も本邦で認可されている眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足で使用される量より少量であるため副作用を含む安全の観点からも有益な治療法と考えられる。</p>
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	<p>海外での承認状況 (該当国にチェックする)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</p>
----	----------------------------------	---

7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についての み、該当国にチェック する)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の 必要性に係 る基準」へ の該当性 に関する 企業側 の意見	<p>今回の要望に係る医療上の必要性に関しては、以下のとおり提示されている判断基準に該当することから、その医療上の必要性は以下のとおり高いと考える。</p> <p>軽度の斜視であれば眼鏡やコンタクトレンズで矯正が可能ではあるが、矯正しきれない場合には手術療法の対象となる。手術療法は根治的ではあるが、侵襲性が高いため患者負担も大きく、また、低矯正、過矯正のために再手術を必要とすることも少なからずあるのが現状である。ボツリヌス毒素による斜視治療は、外眼筋の張力を一時的に減弱させることにより眼位を復位させる治療法であり、既存の斜視手術の中では後転術（外眼筋を切断して眼球の後方に縫着する術式）に相当し、最大効果が 20Δ 程度であり、短期（数ヶ月程度）の効果しか見込めないため数ヶ月ごとの反復投与を必要とすることから、二重対応間欠性外斜視や陳旧性麻痺性斜視、異常神経支配などには良い適応とは言えない。しかしながら、筋を切断しないため侵襲性が少なく、手技が容易であり外来実施が可能であること、繰り返し治療が容易であること、また、副作用の多くは一過性である、という利点を有するため、幼児の先天性内斜視、高度な麻痺性斜視の早期、恒常性外斜視、部分性調節性内斜視、甲状腺眼症などには良い適応と考えられ、これらの疾患に対しては手術に代わる非常に有効な治療法の一つとなることが期待出来る。</p> <p>(1) 適応疾病の重篤性が次のいずれかの場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） 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 ウ <input checked="" type="checkbox"/> その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <p>(2) 医療上の有用性が次のいずれかの場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ア 既存の治療法が国内にない 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>⑦ 欧米において標準的療法に位置付けられている</p>
<p>9) 国内開発の状況 (該当するものにチェックする)</p>		<p><input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み</p> <p><input type="checkbox"/> 国内開発なし <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発中止</p> <p>[特記事項]</p> <p>本邦については、アラガン・ジャパン社において過去に A 型ボツリヌス毒素 (AGN191622) の斜視に対する至適用量を検討することを目的としたオープン試験を実施しているので以下にその成績の概略を示す。</p> <p>麻痺性斜視 20 例、共同性斜視 17 例、麻痺性/共同性斜視 1 例を対象として、A 型ボツリヌス毒素 (AGN191622) の投与を外眼筋に対して 0.5U/筋、1.25U/筋、2.5U/筋、5.0U/筋の 4 用量を漸増法により投与した。漸増は投与 4 週後に効果が十分得られない場合に行うこととし、有効投与量が確定した後は 4 週ごとに 16 週まで有効性を評価した。</p> <p>麻痺性斜視 (麻痺性/共同性を含む) と共同性斜視別に、各投与量別に投与開始前からの正面眼位の斜視角の最大変化時の変化量を検討した結果、麻痺性斜視では 0.5U/筋で 12.3Δ(N=15)、1.25U/筋で 20.0Δ(N=21)、2.5U/筋で 17.7Δ(N=10)、5.0U/筋で 26.3Δ(N=5) であり、斜視角の変化量を基にした症状改善度は 1.25U/筋および 5.0U/筋で著明改善 (斜視角の変化量: 20Δ 以上)、0.5U/筋および 2.5U/筋で改善 (斜視角の変化量: 10Δ 以上 20Δ 未満) とすべての用量で投与前から改善しているものの用量依存性は確認できなかった。また、共同性斜視においても、0.5U/筋で 18.8Δ(N=16)、1.25U/筋で 17.3Δ(N=15)、2.5U/筋で 28.5Δ(N=8)、5.0U/筋で 18.0Δ(N=2) であり、斜視角の変化量を基にした症状改善度は 2.5U/筋で著明改善 (斜視角の変化量: 20Δ 以上)、0.5U/筋、1.25U/筋および 5.0U/筋で改善 (斜視角の変化量: 10Δ 以上 20Δ 未満) とすべての用量で投与前から改善しているものの用量依存性は確認できなかった。なお、規定外の投与量を投与した場合は集計から除外している。</p> <p>海外臨床試験では、初回投与量として、斜視の状態に応じ、1.25~5.0U/筋を投与し (体重 12.5Kg 以下の小児には、体重に応じて)、7 日以上経過後、2 倍量まで追加投与できることとして、その有効性および安全性が検討した。海外臨床試験では 0.5U/筋が用いられていなかったものの、本邦においては、海外より低用量の必要性を検討するため、0.5U/筋を初回投与量と設定して試験が実施されました。用量および試験方法が海外と異なり、海外臨床試験成績には用量別の有効性評価結果がないため、一概に比較することは</p>

		<p>難しいが、成人の水平斜視における斜視角の最大変化量（主要な治験担当医師による）は、平均投与量 3.3U/筋（初回投与）で 29.4Δ（N=210）、4.5U/筋（2 回目投与）で 22.7Δ（N=108）、6.8U/筋（3 回以上投与）で 21.5Δ であり、国内の試験と最大変化量はほぼ同様であった。</p> <p>また、安全性については、本邦では副作用として眼瞼下垂、上下偏位および複視がみられ、その他にみられた副作用はなかった。これらは海外臨床試験においてもみられており、斜視への本剤投与により最も一般的にみられる症状である。</p> <p>以上より、本邦における臨床試験では、本剤は斜視に対して効果は得られたが、用量依存性は確認できなかった。斜視はその原因筋の種類や状態、程度が均一でなく、本剤の投与は、麻痺している筋の状態を見て、その拮抗筋（正常な筋）に投与し、それぞれの筋のバランスにより眼位を正常に戻すことを目的としているため、投与量と効果の関連性を示すことが非常に難しいと考えられ、用量設定に必要な同程度の患者を多数必要とする大規模な試験を再度実施することは困難と判断したため、斜視の承認取得を断念し治験中止届を提出している。</p>
10)	<p>企業の開発の意思 （該当するものにチェックする）</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし</p> <p>（開発が困難とする場合は、その理由）</p> <p>斜視は様々な要因により引き起こされ、また、その病態や程度が患者により多種多様である。このため、同程度の患者を多数集積することを必要とする臨床試験の実施は困難であると考えられる。</p>
11)	<p>備 考</p>	<p><欧米の教科書における記載></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 欧米の教科書（Magoon EH: Clinical use of botulium toxin. Clinical trials for strabismus. In Jankovic J, Hallet M eds. Therapy with Botulinum Toxin. New York: Maccel Dekker, 1994; 371-376）では本剤を標準的な治療として位置付けている。 ● より新しいボツリヌス毒素療法に関する教科書（Lee J: Chapter 16 Ophthalmic indications. In Moore P, Naumann M eds. Handbook of Botulinum Toxin Treatment (second edition). Malden: Blackwell Science, Inc., 2003; 383-403.）では斜視（特に成人の斜視）に対する、本剤の投与は安全なものとして浸透しているとされている。 ● その他のボツリヌス療法に関する教科書（John E: Chapter 13 Clinical Uses of Botulinum toxins. Clinical Uses of botulinum toxin.

		<p>Cambridge University Press., 2007; 262-282., Peter R, Alan BS: Chapter 10 Botulinum toxin applications in ophthalmology. Manual of Botulinum Toxin Therapy. Cambridge University Press., 2009; 77-85.) においても、本剤の斜視に対する治療方法が記載されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 眼科領域の教科書 (Gary RD, Part11.13 Forms of nonsurgical strabismus management. Ophthalmology. Mosby., 2008; 1368-1370.) では、斜視の非外科的な治療法の一つとして本剤による治療が記載されている。
--	--	---

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班 (WG) の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</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>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</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 checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項] なし</p>
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号									
	日本てんかん学会 日本脳神経外科学会 日本小児神経学会		329									
2)	要望された 医薬品	一般名	ラモトリギン									
		販売名	ラミクタール錠 100mg 他									
		会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社									
3)	要望内容	効能・効果	<p>①成人における部分発作（二次性全般性発作を含む）に対する単剤療法</p> <p>②小児における部分発作（二次性全般性発作を含む）に対する単剤療法</p> <p>③成人における強直間代発作に対する単剤療法</p> <p>④小児における強直間代発作に対する単剤療法</p> <p>⑤成人に対する Lennox-Gastaut 症候群に対する単剤療法</p> <p>⑥小児に対する Lennox-Gastaut 症候群に対する単剤療法</p> <p>⑦小児における定型欠神に対する単剤療法</p>									
		用法・用量	<p>成人における単剤療法</p> <table border="1" data-bbox="715 1391 1391 1469"> <tr> <td>欧州（英国・独国・仏国）</td> <td>米国</td> </tr> <tr> <td>100-200 mg/日¹⁾</td> <td>500 mg/日²⁾</td> </tr> </table> <p>¹⁾ 併用療法で効果が認められた場合に、ラモトリギンのみを残し他の薬剤を終了することは可能</p> <p>²⁾ 他の抗てんかん薬からの切り替えのみ可能</p> <p>小児における単剤療法³⁾</p> <table border="1" data-bbox="715 1653 1391 1839"> <tr> <td>欧州（英国・独国・仏国）</td> <td>米国</td> </tr> <tr> <td>13 歳以上の小児； 100-200 mg/日⁴⁾</td> <td rowspan="2">未承認</td> </tr> <tr> <td>2～12 歳； 1-10 mg/kg/日⁴⁾</td> </tr> </table> <p>³⁾ 効能・効果は、欠神発作</p> <p>⁴⁾ 併用療法で効果が認められた場合に、ラモトリギンのみを残し他の薬剤を終了することは可能</p>	欧州（英国・独国・仏国）	米国	100-200 mg/日 ¹⁾	500 mg/日 ²⁾	欧州（英国・独国・仏国）	米国	13 歳以上の小児； 100-200 mg/日 ⁴⁾	未承認	2～12 歳； 1-10 mg/kg/日 ⁴⁾
欧州（英国・独国・仏国）	米国											
100-200 mg/日 ¹⁾	500 mg/日 ²⁾											
欧州（英国・独国・仏国）	米国											
13 歳以上の小児； 100-200 mg/日 ⁴⁾	未承認											
2～12 歳； 1-10 mg/kg/日 ⁴⁾												

		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p><日本てんかん学会、日本小児神経学会></p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>ウ.その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>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。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>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>これまでの海外での報告から、ラモトリギン (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 はバルプロ酸 (VPA) と同様の広いスペクトラムを持ち、催奇形性や小児の 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。</p> <p>ウ.欧米において標準的療法に位置づけられている。</p> <p>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。</p> <p><日本脳神経外科学会></p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>ウ.その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>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。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>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>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、認知機能や気分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</p>	

		<p>れまでの治療よりも患者の QOL 向上が可能と考える。特に、高容量 VPA 投与における催奇形性や児の IQ 低下等の影響を考慮すれば、VPA に同様のスペクトラムをもつ難治てんかん患者が挙子希望である場合における LTG の有用性はきわめて高い。</p> <p>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。</p>
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <p>[特記事項]</p> <p>成人 ¹⁾における単剤療法の国内外の承認状況の比較</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>発作の分類</th> <th>本邦</th> <th>欧州 (英・独・仏)</th> <th>米国</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>部分発作 (要望①)</td> <td>未承認</td> <td>○</td> <td>○³⁾</td> </tr> <tr> <td>強直間代発作 (要望③)</td> <td>未承認</td> <td>○²⁾</td> <td>未承認</td> </tr> <tr> <td>Lennox-Gastaut 症候群における全般発作 (要望⑤)</td> <td>未承認</td> <td>未承認</td> <td>未承認</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹⁾ 本邦：15 歳以上、欧州：13 歳以上、米国：16 歳以上 ²⁾ 強直間代発作を含む全般発作 ³⁾ 他の抗てんかん薬 (カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン、又はバルプロ酸のいずれか 1 剤) からの切り替えのみ可能</p> <p>小児 ⁴⁾における単剤療法の国内外の承認状況の比較</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>発作の分類</th> <th>本邦</th> <th>欧州 (英・独・仏)</th> <th>米国</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>部分発作 (要望②)</td> <td>未承認</td> <td>未承認</td> <td>未承認</td> </tr> <tr> <td>強直間代発作 (要望④)</td> <td>未承認</td> <td>未承認</td> <td>未承認</td> </tr> <tr> <td>Lennox-Gastaut 症候群における全般発作 (要望⑥)</td> <td>未承認</td> <td>未承認</td> <td>未承認</td> </tr> <tr> <td>定型欠神発作 (要望⑦)</td> <td>未承認</td> <td>○</td> <td>未承認</td> </tr> </tbody> </table> <p>⁴⁾ 本邦：15 歳未満、欧州：2~12 歳、米国：2~15 歳</p>	発作の分類	本邦	欧州 (英・独・仏)	米国	部分発作 (要望①)	未承認	○	○ ³⁾	強直間代発作 (要望③)	未承認	○ ²⁾	未承認	Lennox-Gastaut 症候群における全般発作 (要望⑤)	未承認	未承認	未承認	発作の分類	本邦	欧州 (英・独・仏)	米国	部分発作 (要望②)	未承認	未承認	未承認	強直間代発作 (要望④)	未承認	未承認	未承認	Lennox-Gastaut 症候群における全般発作 (要望⑥)	未承認	未承認	未承認	定型欠神発作 (要望⑦)	未承認	○	未承認
発作の分類	本邦	欧州 (英・独・仏)	米国																																			
部分発作 (要望①)	未承認	○	○ ³⁾																																			
強直間代発作 (要望③)	未承認	○ ²⁾	未承認																																			
Lennox-Gastaut 症候群における全般発作 (要望⑤)	未承認	未承認	未承認																																			
発作の分類	本邦	欧州 (英・独・仏)	米国																																			
部分発作 (要望②)	未承認	未承認	未承認																																			
強直間代発作 (要望④)	未承認	未承認	未承認																																			
Lennox-Gastaut 症候群における全般発作 (要望⑥)	未承認	未承認	未承認																																			
定型欠神発作 (要望⑦)	未承認	○	未承認																																			
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <p>[特記事項]</p> <p><部分発作に対する単剤療法 (要望②) について> 小児においては、米国、英国、独国、仏国のいずれも公</p>																																				

		<p>的医療保険の適応が確認されなかった。</p> <p><強直間代発作に対する単剤療法（要望④）について> 小児においては、米国、英国、独国、仏国のいずれも公的医療保険の適応が確認されなかった。</p> <p><Lennox-Gastaut 症候群に対する単剤療法（要望⑤及び要望⑥）について> 成人及び小児において、米国、英国、独国、仏国のいずれも公的医療保険の適応が確認されなかった。</p>
--	--	---

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

<p>8) 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見</p>	<p><「成人における部分発作（二次性全般性発作を含む）に対する単剤療法（要望①）」、「成人における強直間代発作に対する単剤療法（要望③）」、「小児における定型欠神に対する単剤療法（要望⑦）」について></p> <p>要望のあった 3 学会からの要望に記載の通り、本剤の医療上の必要性に係る基準への該当性に関し、下記の通り医療上その必要性が高いと考える。</p> <p>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」</p> <p>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疾患である。てんかんの治療にあたっては、長期的継続が必要なため、海外および本邦ともに単剤投与が最も望ましく、発作の種類にあわせて選択できる有効性および忍容性が高い薬剤が求められる。この点において、既存薬と比較して忍容性の高さが既に確認されているラモトリギンはてんかんの治療の第一選択薬として適していると考えられる。よって、本邦においても現状の治療では十分な治療効果が得られていないてんかん患者およびてんかん患者の 60%と言われる単剤で治療可能な早期てんかん患者に対するラモトリギンの単剤療法の適用は必要と考える。</p> <p>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」</p> <p>海外で実施した臨床試験の結果から、ラモトリギンの単剤療法に</p>
---	--

	<p>おける有用性が以下のように示されている。</p> <ol style="list-style-type: none">(1) ラモトリギン単剤による発作抑制効果は、既存の抗てんかん薬単剤と同等であることが示されており、本剤の忍容性についてはカルバマゼピン（CBZ）と比較して非常に高いことが示されている。(2) 単剤で使用するにより、他の抗てんかん薬との相互作用の問題、ひいては副作用の減少が考えられ、本剤独自の効果が期待できる。(3) 発作に対する効果のほかに、認知機能や行動、気分、体重などに与える影響も少なく、他の抗てんかん薬に比べ安全性が高いと考えられており患者の QOL 向上に貢献できる薬剤である。(4) 単剤療法における薬剤について評価したデータによると、バルプロ酸投与における奇形発現率は高い数値を示している一方、本剤はバルプロ酸と比較すると低い発現率であることが示されている。つまり、挙児希望のてんかん患者に対する治療薬として、本剤はバルプロ酸に変わる役割を担うものと期待できる。 <p>3. 医療上の有用性：「ウ.欧米において標準的療法に位置づけられている」</p> <p>米国のエキスパートコンセンサス、欧州エキスパートコンセンサス、英国国立医療技術評価機構（NICE）、米国神経学会ガイドライン、国際抗てんかん連盟（ILAE）などの国際的ガイドラインにおいて、本剤の単剤療法の選択順位は高く、ラモトリギンの単剤療法はすでに国際的には標準的療法に位置づけられている。</p> <p>4. 本邦における状況</p> <p>ラモトリギンは、2008年12月に発売して以来、多くの先生方に処方いただいている。本邦において、てんかん患者に対する単剤療法が行われている状況は確認できないものの、弊社（グラクソ・スミスクライン株式会社）カスタマーケアセンターには、2010年3月8日までにMR経由もしくは医療関係者より以下のような問い合わせが寄せられている。たとえば、「単剤治療での用法用量など」は30件以上、また「単剤治療に関する関心または要望など」は70件以上であった。この中には、併用療法で使用後に症状の安定が見られたため、併用薬を減量中止したいという要望や、妊娠希望患者に対して現在の抗てんかん薬からラモトリギンへの切り替え</p>
--	---

		<p>たいという要望、妊娠希望者に併用薬を減量したいので、その際のラモトリギンの用量の確認なども寄せられている。また、本邦におけるガイドラインにおいても、日本てんかん学会「新規抗てんかん薬を用いたガイドライン案」では、推奨度 B としてラモトリギンの単剤治療が位置付けされており、日本神経学会「てんかん治療ガイドライン 2002」においても、治療開始時の第一選択薬として、当時発売されていなかったラモトリギンは括弧つきで記載されている。これらからも、本邦の臨床現場においてラモトリギンによる単剤治療の要望が高いことが高いことがうかがえる。</p> <p>さらに、弊社（グラクソ・スミスクライン株式会社）が 2009 年 11 月～2010 年 2 月に行った治験デザインに対する調査時に、単剤治療の必要性に関して医師から聴取した代表的な意見は以下のようであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ラモトリギンは単剤投与でのエビデンスが海外で非常に豊富であり、ガイドライン、教科書でも多くの発作型で単剤治療の第一選択薬として紹介されているため、海外と同様の選択基準薬剤としてラモトリギンを使用したい。 ・ ラモトリギンは催奇形性の発現リスクが少ないため、特に女性に発症時から投与を行いたい。もしくは発作がコントロールされている状況下で本剤に切り替えたい（ただし、慎重に発作をコントロールしながら切り替えなければならない）。 ・ 最近、高齢化で注目されている高齢発症のてんかん患者に対し使用したい。 ・ 多剤併用でラモトリギンを使用し発作が消失している場合は、最終的にはラモトリギンでの単剤治療を目指したいと考える（ただし、慎重に発作をコントロールしながら長い期間をかけ切り替えなければならない）。 ・ てんかん患者の QOL への効果が期待できるので、第一選択薬にラモトリギンを使用したい。 <p>以上のように、ラモトリギンの単剤療法の医療ニーズは本邦においても非常に高いことが伺えた。</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] なし

10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	<p><「成人における部分発作（二次性全般性発作を含む）に対する単剤療法（要望①）」、「成人における強直間代発作に対する単剤療法（要望③）」、「小児における定型欠神に対する単剤療法（要望⑦）」について></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）</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>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</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 checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項] なし</p>
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本サイコオンコロジー学会		91
2)	要望された 医薬品	一般名	ガバペンチン
		販売名	ガバペン錠 200mg、同 300mg、同 400mg
		会社名	ファイザー株式会社
3)	要望内容	効能・効果	原発性・転移性脳腫瘍による部分発作（二次性全般性発作を含む）への単独療法
		用法・用量	<p><英国、独国、仏国> 成人および青少年：</p> <p>臨床試験における有効な用量の範囲は 900-3600mg/day であった。表 1 の記載に従って用量を漸増するか、投与 1 日目に 300mg を 1 日 3 回（TID）投与して治療を開始してもよい。その後、各患者の反応性や忍容性に基づき、2-3 日毎に 300mg/day ずつ、最高 3600mg/day までさらに増量してもよい。各患者に対する本剤の漸増は徐々に行うのが適切と考えられる。1800mg/day の用量に到達するまでの期間は最低 1 週間、2400mg/day までは計 2 週間、3600mg/day までは計 3 週間である。長期の非盲検臨床試験では、最高 4800mg/day の用量に対する忍容性は良好であった。1 日 3 回に分けて単回投与し、突出したけいれんを防ぐため、投与間隔は最長で 12 時間を超えないこと。</p> <p>表 1：開始時投与量 1 日目 1×300mg/day 2 日目 2×300mg/day 3 日目 3×300mg/day</p>

		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	1. 適応疾病の重篤性 てんかん発作をともなう転移性脳腫瘍・原発性脳腫瘍であり、疾病の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす。 2. 医療上の有用性 欧米においては、従来型抗てんかん薬（フェニトイン、フェノバル）は抗悪性腫瘍薬との相互作用（抗悪性腫瘍薬の効果減弱）が大きいため、従来型抗てんかん薬を避け、新規抗てんかん薬を用いることが標準的な療法となっている。 日本においては、保険適応に難治性、2剤目の条件が付されており、用いることができない状態である。	
5)	備 考		

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] ・「原発性・転移性脳腫瘍によるてんかん部分発作（2次性全般化発作を含む）への単剤療法」としては、米国、英国、独国及び仏国いずれも未承認であるが、「部分発作の治療における単剤療法」として、英国、独国及び仏国で承認されている。
7)	海外での公的保険適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見</p>	<p>てんかんの部分発作という疾病に関しては、疾病の進行性の不可逆性、日常生活への著しい影響を踏まえると、(1) 疾病の重篤性については、ウ（その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患）に該当すると考えます。さらに原発性・転移性脳腫瘍による部分発作（2 次性全般化発作を含む）を考えた場合でも、進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を与えることから、ウ（その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患）に該当すると考えます。</p> <p>しかし、これら疾患に対する単独療法の医療上の有用性を考えた場合、国内にはてんかんに対する単独療法の適応症を持つ第一選択薬が既にあり、本剤の単独療法が唯一の治療法ではありません。また本剤の単独療法の有効性について既存療法と比較し優れているとする試験成績及び文献報告もありません。国際てんかん学会（ILAE）作成の“てんかんに対する治療ガイドライン（Glaser T et al. <i>Epilepsia</i> 47: 1094-1120, 2006）”では、ガバペンチン、ラモトリギン、トピラマートの 3 剤はいずれも有効性があるかもしれないとする Level C に位置付けられていますが、それぞれの国内及び外国臨床試験の結果から、ガバペンチンは類似薬であるラモトリギン、トピラマートと比べ有効性の面で若干劣っており、“ハリソン内科学”、“米国におけるてんかん専門家の抗てんかん薬の使用意識調査（Karceski S, Morrell MJ and Carpenter D. Treatment of Epilepsy in adults: expert opinion, 2005. <i>Epilepsy Behav</i> 2005;7:S1-64.）”でも、これらの 3 剤と比較すると、ラモトリギン、トピラマート、ガバペンチンの順で使用を考慮するとなっています。以上のことから、ガバペンチンの医療上の必要性は高くないものと考えます。</p>
9)	<p>国内開発の状況 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止</p> <p>〔特記事項〕 なし</p>
10)	<p>企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし</p> <p>(開発が困難とする場合は、その理由)</p> <p><脳腫瘍によるてんかん部分発作（二次性全般化発作を含む）に対しての単独療法について></p> <p>患者数が非常に少ないこと、有効性・安全性を評価することは非常に困難であることから開発の意思はありません。</p>

		<p><てんかん部分発作に対するの単独療法について></p> <p>エビデンスレベルの高い医学的論文又は国際機関で評価された総説等はなく、国際てんかん学会（ILAE）作成の“てんかんに対する治療ガイドライン（Glaser T et al. <i>Epilepsia</i> 47: 1094-1120, 2006）”でも有効性があるかもしれないとする Level C に位置付けられていることから、医学的に公知であるとは判断できません。</p> <p>単独療法の有効性及び安全性評価のためには、多くの症例が必要であり、臨床試験実施が非常に困難であると考えられることから、開発の意思はありません。</p> <p><抗てんかん薬であるラモトリギン、トピラマート、ガバペンチンの3剤の比較></p> <p>抗てんかん薬であるラモトリギン、トピラマート、ガバペンチンの3剤について、米国てんかん治療の専門家における使用意識調査結果（Karceski S, Morrell MJ and Carpenter D. <i>Treatment of Epilepsy in adults: expert opinion</i>, 2005. <i>Epilepsy Behav</i> 2005;7:S1-64.）をまとめた文献によれば、単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化発作に対する第一選択薬としては、いずれの発作型においてもラモトリギンは Usually appropriate で評価が高く、トピラマートは Equivocal～Usually appropriate、ガバペンチンは Equivocal となっています。また、第一選択薬がカルバマゼピンの場合にも、第二選択薬としてはラモトリギンの評価が高く、ついでトピラマートであり、ガバペンチンは3剤の中では3番目に評価されています。併用療法についても、単独療法と同様に、他剤との併用においてラモトリギン、トピラマートの評価がガバペンチン併用よりも上回っていた結果でした。“ハリソン内科学第2版（Harrison’s Principles of Internal Medicine 16th edition）”でも、部分発作に対する抗てんかん薬の第1選択薬はラモトリギン、第2選択薬はトピラマート、ガバペンチンとなっております。</p> <p>参考ではありますが、国内外で実施された臨床試験の結果（承認申請資料 M2^{1),2),3)}より引用）から成人に対する有効性・安全性を比較検討したところ、ガバペンチンは重篤な有害事象が認められず、薬物相互作用が少ないため、安全性の面から抗てんかん薬を含む他剤との併用において投与しやすい薬剤であると考えられました。しかしその一方で、他の抗てんかん薬との併用療法において、ガバペンチンは、発作を減少させる効果が他剤よりも弱いと推察され、単独療法における有効性についても他の2剤と比較して劣ると考えざるを得ないものと考えます。</p>
--	--	---

		<p>医療現場におけるてんかん専門医の印象においても、てんかんの単独療法及び併用療法において、ラモトリギン、トピラマートに比べてガバペンチンの位置付けは低く、これは臨床試験結果を裏付けているものと推察されます。</p> <p>参考文献</p> <p>1) ガバペンチン http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g060702/index.html?</p> <p>2) ラモトリギン http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g081001/index.html?</p> <p>3) トピラマート http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g070702/index.html?</p>
11)	備 考	<p><抗てんかん薬であるラモトリギン、トピラマート、ガバペンチンの3剤の比較></p> <p>1. 米国におけるてんかん治療の専門家に対する抗てんかん薬の使用意識調査結果¹⁾</p> <p>米国におけるてんかん治療の専門家 48 名（回答率 90%）に抗てんかん薬の使用について調査した使用意識調査結果¹⁾によると、今回検討した3剤の比較では、単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化発作に対する第一選択薬としては、いずれの発作型においてもラモトリギンは Usually appropriate で評価が高く、トピラマートは Equivocal～Usually appropriate、ガバペンチンは Equivocal でした。また、第一選択薬がカルバマゼピンの場合にも、第二選択薬としてはラモトリギンの評価が高く、ついでトピラマートであり、ガバペンチンは3剤の中では3番目に評価されていました。併用療法についても、単独療法と同様に、他剤との併用においてラモトリギン、トピラマートの評価がガバペンチン併用よりも上回っていました。</p> <p>2. ハリソン内科学第2版（Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition）²⁾</p> <p>部分発作に対する抗てんかん薬は以下の通りです。</p> <p>第1選択薬 carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, valproic acid</p> <p>第2選択薬 topiramate, levetiracetam, tiagabine, zonisamide, gabapentin, primidone, phenobarbital</p>

		<p>3. てんかん部分発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法の国内及び外国の臨床試験成績結果^{3), 4), 5)}</p> <p>わが国における新規抗てんかん薬であるガバペンチン、ラモトリギン、トピラマートは、いずれも国内では成人てんかん患者の補助療法として承認されています。これら3剤について、患者背景や試験方法が異なる臨床試験の比較であり、その解釈には制限がありますが、それぞれの成人を対象とした臨床試験成績（承認申請書 M2 より引用^{3), 4), 5)}）から、成人てんかん患者に対する補助療法としての有効性及び安全性を比較しました。</p> <p>1) 有効性についての比較</p> <p>ガバペンチン、ラモトリギン、トピラマートの主要な国内及び外国試験の結果から、共通の評価項目である発作減少率（中央値）及びレスポonder率/50%発作減少率を主に比較しました^{注1)}。</p> <p>^{注1)} 発作減少率及びレスポonder率は、ガバペンチンの国内及び外国試験では副次評価項目でした。ラモトリギンの国内試験ではいずれも副次評価項目として、外国試験では発作減少率は主要評価項目、レスポonder率は副次評価項目でした。トピラマートでは、国内及び外国試験で、発作減少率が主要評価項目であり、レスポonder率は副次評価項目でした。</p> <p>◆ 発作減少率</p> <p>➤ 国内試験成績／発作減少率（中央値）</p> <p>ガバペンチン（治験 No. 945-08J）では 1200 mg/日群-21.2%、1800 mg/日群-27.9%、ラモトリギン（治験 No. LTG-2-02）では 100 及び 300 mg 群で各々 3.8%、29.8%、100 mg→300 mg あるいは 50 mg→150 mg の範囲で増量する治験（治験 No. LTG-2-03）では 20.0%、トピラマート（治験 No. 9809）では 400 mg/日群で 33.4%でした。</p> <p>■ ガバペンチン及びラモトリギンの発作減少率が、トピラマートに比較して若干低い値を示していました。</p> <p>➤ 外国試験成績／発作減少率（中央値）</p> <p>ガバペンチン（治験 No. 877-210P、945-5、945-6、945-9/10）は、R Ratio から算出した発作減少率は、600 mg/日群、900 mg/日群、1200 mg/日群、1800 mg/日群で、それぞれ-22.4%、-24.1%、-28.6%、-37.1%であったのに対し、ラモトリギン（治</p>
--	--	--

		<p>験 No. P42-05 試験) では、1～12 週では 300 及び 500 mg 群で各々 19.2%、30.9%、13～24 週では各々 22.9%、31.8% でした。またラモトリギン (治験 No. P42-06 試験) では、全投与期 (1～84 日目) 及び維持用量期 (22～84 日目) において各々 24.8%、23.4% でした。トピラマート (YD 試験) では 200 mg/日群で 29.6%、400 mg/日群で 47.8%、600 mg/日群で 44.7% であり、トピラマート (YE 試験) では 600 mg/日群で 40.7%、800 mg/日群で 41.0%、1000 mg/日群で 37.5% でした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 国内試験の結果と同様に、ガバペンチン及びラモトリギンの発作減少率が、トピラマートと比較して若干低い値を示していました。 <p>◆ レスポンダー率/50%発作減少率</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 国内試験成績/レスポンダー率/50%発作減少率 <ul style="list-style-type: none"> ガバペンチン (治験 No. 945-08J) では、1200 mg/日群 16.3%、1800 mg/日群 20.0% に対して、ラモトリギン (治験 No. LTG-2-02) では 100 及び 300 mg 群で各々 15%、39%、100 mg → 300 mg あるいは 50 mg → 150 mg の範囲で増量する治験 (治験 No. LTG-2-03 試験) では、25% でした。トピラマート (治験 No. 9809) では、400 mg/日群で 32.8% でした。 ■ ガバペンチンのレスポンダー率が、ラモトリギン及びトピラマートよりも若干低い値を示していました。 ➤ 外国試験成績/レスポンダー率/50%発作減少率 <ul style="list-style-type: none"> ガバペンチン (治験 No. 877-210P、945-5、945-6、945-9/10) は、600 mg/日群、900 mg/日群、1200 mg/日群、1800 mg/日群でそれぞれ 19.6%、20.3%、22.8%、25.0% であったのに対して、ラモトリギン (治験 No. P42-05 試験) では、1～12 週では 300 及び 500 mg 群で各々 18%、33%、13～24 週では各々 20%、34%、ラモトリギン (治験 No. P42-06 試験) では、全投与期及び維持用量期において各々 19%、20%、トピラマート (YD 試験) では TPM 200 mg/日群で 26.7%、400 mg/日群で 46.7%、600 mg/日群で 45.7%、トピラマート (YE 試験) では、600 mg/日群で 43.8%、800 mg/日群で 39.6%、1000 mg/日群で 38.3% でした。 ■ 国内試験と同様に、ガバペンチンのレスポンダー率が、トピラマート及びラモトリギンよりも若干低い値を示していました。
--	--	---

		<p>以上より、患者背景や試験方法が異なる臨床試験の結果の比較ではありますが、部分発作を有する他の抗てんかん薬と併用した場合に、ガバペンチンは発作減少率、さらにレスポonder率（発作頻度が投与前と比較して 50%以上減少した被験者の割合）で、ラモトリギン及びトピラマートと比較して若干低く、有効性の面ではラモトリギン、トピラマートの方が高いものと推察されました。</p> <p>2) 安全性についての比較</p> <p>ラモトリギンでは発疹、スティーブンス・ジョンソン症候群などの皮膚障害を重要な副作用としてとらえ、国内添付文書でも警告欄にて注意喚起しています。また、トピラマートでは海外の市販後に急性近視及び続発性閉塞隅角緑内障、乏汗症及び高熱、代謝性アシドーシスの報告が集積されたことから使用上の注意に記載し十分な観察及び適切な検査を喚起するとしています。ガバペンチンでは重篤な副作用は認められておらず、安全域が広く薬物相互作用が少ないものと考えられます。</p> <p>1～3 を踏まえたまとめ</p> <p>医療現場におけるてんかん専門医の印象^{1),2)}として、てんかんの単独療法及び併用療法において、ガバペンチンの位置付けは、ラモトリギン、トピラマートに比べて低い結果となっています。また、国内及び外国臨床試験の結果^{3),4),5)}から、部分発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法において、ガバペンチンは、発作減少率、レスポonder率（発作頻度が投与前と比較して 50%以上減少した被験者の割合）で、ラモトリギン及びトピラマートと比較して若干低く、有効性の面ではラモトリギン、トピラマートの方が高いものと推察されました。</p> <p>参考文献</p> <ol style="list-style-type: none">1) Karceski S, Morrell MJ and Carpenter D. Treatment of Epilepsy in adults: expert opinion, 2005. <i>Epilepsy Behav</i> 2005;7:S1-64.2) ハリソン内科学第 2 版. 日本語版監修 福井次矢, 黒川清. メディカルサイエンス・インターナショナル. p. 24413) ガバペンチン http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g060702/index.html?4) ラモトリギン http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g081001/index.html?
--	--	---

		5) トピラマート http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g070702/index.html?
--	--	--

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	<p><てんかん部分発作に対するの単独療法について></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</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>[特記事項]</p> <p>なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</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いる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>精神・神経 WG は、「ガバペンチンのてんかん部分発作に対するの単独療法」については、(1) 本邦で「てんかんに対する単独療法」に対して承認を有する第一選択薬が既にあること、(2) ガバペンチンのてんかん部分発作の単独療法の有効性について、既存療法と比較し優れているとする試験成績及び文献報告がないこと、(3) 欧米における教科書（ハリソン内科学第 2 版）及び米国におけるてんかん治療の専門家に対する抗てんかん薬の使用意識調査結果（Karceski S, Morrell MJ and Carpenter D. Treatment of Epilepsy in adults: expert opinion, 2005. <i>Epilepsy Behav</i> 2005;7:S1-64）等を考慮すると、現時点において、本邦における医療上の必要性はラモトリギン及びトピラマートに比べて高いとまでは言えないと考える。</p>
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本サイコオンコロジー学会		194
2)	要望された 医薬品	一般名	トピラマート (JAN)
		販売名	トピナ錠
		会社名	協和発酵キリン株式会社
3)	要望内容	効能・効果	原発性・転移性脳腫瘍による部分発作（二次性全般化発作を含む）への単剤療法
		用法・用量	<p><米国> 単剤療法： 成人または10歳以上の小児に対する推奨用量は400mg/dayであり、これを1日2回に分けて投与する。以下の投与スケジュールに従って目標用量まで漸増する。〔投与期間：1回あたり投与量（1日2回朝夕投与）〕、1週目25mg/回、2週目50mg/回、3週目75mg/回、4週目100mg/回、5週目150mg/回、6週目200mg/回。</p> <p><英国> 単剤療法 成人および16歳以上の小児： 用量および増量速度は臨床効果に基づいて行うこと。用量調節は25mgより開始し、就寝前に1週間投与する。その後、1または2週間隔で1日25または50mgずつ増量する。1日2回に分けて投与する。患者がこの漸増法に耐えられない場合は、増量幅を狭くするかあるいは増量間隔を延長してもよい。 成人てんかん患者における単剤療法の推奨初回目標量は100-200mg/dayであり、これを1日2回に分けて投与する。最大推奨用量は500mg/dayであり、1日2回に分けて投与する。</p>

			<p>発作コントロールが十分でない一部の患者では、1000mg/day の耐用性が確認されている。投与に関する以上の推奨事項は基礎腎疾患のない高齢者を含むすべての成人に適応できる。</p> <p>6-16 歳の小児： 用量および増量速度は臨床効果に基づいて行うこと。6 歳以上の小児では、最初の 1 週間 0.5-1mg/kg を就寝前に投与することから始める。その後、1 または 2 週間隔で 0.5-1mg/kg/day ずつ増量する。1 日 2 回に分けて投与する。小児がこの漸増法に耐えられない場合は、増量幅を狭くするかあるいは増量間隔を延長してもよい。6 歳以上の小児てんかん患者における単剤療法の推奨初回目標量範囲は 100mg/day（体重換算で約 2.0mg/kg/day に相当）である。</p> <p><独国> 単剤療法 成人： 週 1 回夕方 25mg/day を投与。その後 1-2 週間毎に 1 日量トピラマートとして 25-50mg ずつ増量し、2 回に分けて投与。 成人の単剤療法において推奨する初回目的用量は 100mg/day で、推奨最大用量は 1 日トピラマート量として 500mg である。</p> <p>2 歳以上の小児： 週 1 回夕方 0.5-1mg/kg を投与。その後 1-2 週間毎に 1 日量トピラマートとして 0.5-1mg/kg ずつ増量し、2 回に分けて投与。 2 歳以上の小児の単剤療法において推奨する初回目的用量は 3-6mg/kg/day である。</p> <p><仏国> 前治療失敗後に単剤療法として用いる場合 成人および高齢者（腎不全がない場合）： 本剤を単剤で使用する場合の推奨用量は 100mg/day である。25mg から治療を開始する。最初の 1 週間 25mg を投与（夜服用）した後、1 週間または 2 週間間隔で 1 日量(2 分服)を 25mg</p>
--	--	--	--

			<p>または 50mg ずつ増量する。1 日の最大推奨量は 500mg である。</p> <p>難治性てんかん患者の中には、本剤 1000mg/day の単剤療法を忍容できた患者もあった。</p> <p>2 歳以上の小児： 0.5-1mg/kg/day から治療を開始する。最初の 1 週間 0.5-1mg/kg/day を投与（夜 1 回服用）した後、1-2 週間間隔で 1 日量（2 分服）を 0.5-1mg/kg ずつ増量する。単剤療法の場合の推奨 1 日総投与量は 3-6mg/kg/day である。</p> <p>臨床試験では、診断後日が浅い部分てんかん患者の中に、500mg/day まで増量された患者もあった。</p>
		<p>要望の分類 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬（剤形追加も含む）</p> <p>[特記事項] なし</p>
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性 てんかん発作をともなう転移性脳腫瘍・原発性脳腫瘍であり、疾病の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす。</p> <p>2. 医療上の有用性 欧米においては、従来型抗てんかん薬（フェニトイン、フェノバル）は抗悪性腫瘍薬との相互作用（抗悪性腫瘍薬の効果減弱）が大きいため、従来型抗てんかん薬を避け、新規抗てんかん薬を用いることが標準的な療法となっている。 日本においては、保険適応に難治性、2 剤目の条件が付されており、用いることができない状態である。</p>	
5)	備 考		

2. 海外での承認等の状況

6)	<p>海外での承認状況 (該当国にチェックする)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国</p> <p>[特記事項]</p>
----	----------------------------------	--

		<p>ただし、けいれん発作の原疾患を「原発性・転移性脳腫瘍」に限定しない場合の「部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法」で承認されている。</p> <p>（上記承認取得の対象となった欧米の治験において、原疾患を「原発性・転移性脳腫瘍」とする部分発作は除外規定となっているが、欧米で承認後の添付文書は脳腫瘍患者への処方除外していない）</p>
7)	<p>海外での公的保険適応状況 （適応外薬についてのみ、該当国にチェックする）</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国</p> <p>[特記事項] なし</p>

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見</p>	<p>以下の通り、医療上の必要性に係る基準に該当するものと考えられる。</p> <p>(1) 適応疾患となるてんかんは、70-80%の患者が薬物治療により通常の社会生活を営んでいる（日本てんかん協会）。しかし、残りの20-30%は難治であり、その発作により受傷や窒息を防ぐ配慮が必要となるなど、疾病が与える日常生活への影響は少なくない。さらに、てんかん発作の原疾患が「原発性・転移性脳腫瘍」であることを考慮すると、適応疾病の重篤性は（イ）または（ウ）に該当すると考えられる。</p> <p>(2) 「原発性・転移性脳腫瘍による部分発作に対する単剤療法」に対する有効性・安全性を支持するエビデンスは、無作為化プラセボ対照試験の報告はなく高いとは言えない。しかし、原発性・転移性脳腫瘍に起因する発作に限らず、「部分発作に対する単剤療法」においては、欧米で承認されていることから標準的な治療選択肢になり得ると考えられ¹⁾、医療上の有用性は（ウ）に相当する可能性はある。しかしながら、「10) 企業の開発の意思」項で示したとおり現在実施中の（1）Rapid 漸増法と Slow 漸増法の安全性、有効性を比較する製造販売後臨床試験（併用療法）、（2）小児部分発作を対象とした臨床試験（併用療法）の臨床試験成績が得られた時点で本剤の本要望に対する医療上の有用性について判断することが適切と考える。</p>
----	--------------------------------------	---

		1) Karceski S, Morrel M, Carpenter D: Treatment of epilepsy in adult: expert opinion, 2005. <i>Epilepsy & Behavior</i> 2005; 7 : S1-64
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] なし
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由) 今回要望された「原発性・転移性脳腫瘍による部分発作（二次性全般化発作を含む）への単剤療法」については、原疾患の病態進行や治療が本剤の安全性および有効性に関する解釈を複雑にするため、エビデンスレベルの高い臨床試験の実施は困難である。 一方、てんかんの原因が脳腫瘍か否かに拘らず、新規抗てんかん薬の国内患者に対する単剤適応を考える際、開発上の留意点が存在する。例えば、カルバマゼピン、フェニトインやバルプロ酸等の標準的治療法がある中、新規抗てんかん薬の単剤療法の開発は同意取得等の観点から容易でない。このため、本剤を含め、新規抗てんかん薬の開発は難治例に対する付加療法が先行するのが実情である。換言すれば、国内患者における併用療法の安全性と有効性を十分に確認することが、単剤療法での成績を予測する上で非常に重要と考えられる。 本剤は2007年7月に国内で成人の部分発作に対する併用療法としての製造販売承認を取得した後、現在以下の2試験を実施中である。 (1) Rapid 漸増法と Slow 漸増法の安全性、有効性を比較する製造販売後臨床試験（併用療法） (2) 小児部分発作を対象とした臨床試験（併用療法） てんかんが小児期に多く発症することも踏まえ、単剤に対する忍容性の高い試験計画を検討するにあたり、いずれの試験の結果も重要である。 また、これまでに得られている国内臨床試験および使用成績調査の成績に加え、これらの進行中の試験の結果が得られることにより、本剤の国内成績と海外成績の異同が、比較可能となる。 以上より、本剤の本要望に対する開発の可能性については、上記(1)、(2)試験の成績が得られた時点で判断することが適切と考

		える。
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	<p><部分発作に対する単剤療法について></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</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>〔特記事項〕 なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</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いる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕 精神・神経 WG は、現時点で欧米においてはトピラマートの「部分発作に対する単剤療法」が標準的療法の候補である点については否定しないものの、トピラマートについては、現在、日本人の「部分発作の併用療法」に対する製造販売後臨床試験（Rapid 漸増法と Slow 漸増法の比較試験）が実施されており、併用療法においても有効性及び安全性が十分に確立しているとは言えず、本邦での「部分発作に対する単剤療法」の医療上の必要性については、併用療法における製造販売後臨床試験の成績等が得られた時点で判断することが適切と考える。</p>
13)	備 考	