

(別添様式)

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	II-135
	成分名 (一般名)	トピラマート、Topiramate (INN)
	販売名	トピナ [®] 錠 25mg、同 50mg、同 100mg
	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 checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
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。)	小児における部分発作に対する単剤療法
	用法・用量 (要望された用法・用量 について記載する。)	1回量 50mg を 1日 1回又は 1日 2回の経口投与で開始したのち漸増を行い、維持量として 1日量 400mg を 2回に分割経口投与する。
	備考 (該当する場合は チェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<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)	
企業として	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段の理由</u>)	

の 開 発 の 意 思	
「 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	<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>てんかんは大脳皮質神経細胞の過剰な異常放電によって、多彩な中枢神経症状が発作的に反復する慢性の症候群である。てんかんに苦しむ成人及び小児は世界中で5,000万人にも及んでいるといわれ、本邦でも約100万人が罹患している（日本てんかん協会）。てんかん発作は、運動障害、発達障害、認知機能、生殖機能等の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ため、（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。</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 checked="" 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</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>本剤は成人及び小児における部分発作及び全般性強直間代発作に対する単剤療法として米国、英国等で承認されている。また、米国の治療ガイドライン¹⁾では、新たに部分発作、全般性強直間代発作と診断された集団に対してトピラマートは有効とされており、欧米においては標準的療法に位置づけられている。トピラマート（TPM）は、小児の部分発作に対する単剤療法として効果が期待できることから、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>

について記載する。 。)	
備考	

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

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。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

	豪国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 <u>（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、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。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州			
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕			
		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		
		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	
	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	

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

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

(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

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(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)

(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>

要望書に記載の通り、国内においても、本剤は小児の部分発作に対する単剤療法の適応の有益性が期待される。

<要望用法・用量について>

日本てんかん学会ならびに日本小児神経学会からの要望書では、米国で承認されている用法・用量に基づき、初回用量として 50mg/日、維持用量として 400mg/日が記載されている。一方、英・独・仏・加における小児の推奨用量は 100mg/日 (約 2mg/kg/日に相当) とされており、400mg/日よりも低用量で有効性を示す可能性がある。以上のことから、海外承認状況及び海外臨床試験成績に加え、今後実施予定の国内臨床試験成績を踏まえて、適切な維持用量を設定したいと考えている。

<臨床的位置づけについて>

要望書に記載の通り、本剤の単剤療法に対するガイドライン上の位置づけに関しては、既存の抗てんかん薬のうち phenobarbital (PB) , primidone (PRM) よりも高く、phenytoin (PHT) , zonisamide (ZNS) , valproic acid (VPA) と同程度と考えられる。また、3. (1) で取り上げられた無作為化比較試験²⁾ の有効性の結果から、TPM の単剤療法は carbamazepine (CBZ) の単剤療法と比較して同程度かそれ以上の有用性が期待される。

本剤は CBZ 等の既存薬で十分な効果が得られない患者や副作用で投与継続が困難な患者に対する切り替え薬として、または発作抑制までの期間短縮や既存薬による初回治療不応後の多剤併用を回避するという考えに基づき、治療開始後も難治に経過する可能性の高い基礎疾患を有する患者等に対する第一選択薬となりうる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

要望書に記載された通り、新規抗てんかん薬の単剤療法に対する国内臨床試験の実施は、患者 (あるいは代諾者) からの同意取得等の観点から容易ではなく、少なくとも検証的試験の実施は不可能と考えている。そこで、国内の小児における部分発作に対する単剤療法の適応取得にあたり、海外臨床試験成績等を参考にして、国内で想定される維持用量での有効性・安全性を確認する非盲検試験を、実施可能な症例数の範囲で実施する計画である。なお、今回は成人における部分発作に対する単剤療法の要望書 (要望書番号 136.1 及び 136.2) も提出されていることから、本試験 (1 試験) の対象を成人及び小児患者とする予定である。

5. 備考

<その他>
なし

6. 参考文献一覧

- 1) J. A. French, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy. *Neurology*. 2004; 62: 1252-60. (要望書-1 と同じ)
- 2) Privitera MD, et al Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2003; 107: 165-75. (要望書-9 と同じ)