

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

| | | |
|----------------------------------|---|--|
| 要望者 (該当するものにチェックする。) | <input type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本てんかん学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;) | |
| 優先順位 | 3位 (全9品目要望中) | |
| 要望する医薬品 | 成分名 (一般名) | トピラマート、Topiramate (INN) |
| | 販売名 | トピナ [®] 錠 |
| | 会社名 | 協和発酵キリン株式会社 |
| | 国内関連学会 | 日本小児神経学会からも要望している (要望内容は同じ) |
| | 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 (要望する効能・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 (要望する用法・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) |
| 「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものに) | 1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 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 | |

| | |
|-----------------------------------|---|
| <p>チェックし、該当すると考えた根拠について記載する。）</p> | <p>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>(ウ) 欧米等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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</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> |
| <p>備考</p> | |

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況^{2)、3)、4)、5)、6)、7)}

| <p>欧米等 6 か国での承認状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</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 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>米国</td> <td> <p>販売名 (企業名) TOPAMAX[®] TABLETS (Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc.)</p> <p>効能・効果 <u>10 歳以上の部分発作もしくは全般性強直間代発作を有する患者に対する初期単剤療法</u></p> <p>用法・用量 <u>推奨用量：400mg/日を 1 日 2 回に分割経口投与。</u> <u>初回用量：50mg/日を 1 日 2 回に分割経口投与を推奨。</u> <u>漸増幅：投与開始 4 週までは 50 mg/週、投与開始 5,6 週は 100 mg/週とする。</u></p> <p>備考</p> </td> </tr> <tr> <td>英国</td> <td> <p>販売名 (企業名) TOPAMAX[®] TABLETS (Janssen-Cilag Ltd.)</p> <p>効能・効果 成人、青年及び小児における 6 歳以上の部</p> </td> </tr> </tbody> </table> | 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 | <p>販売名 (企業名) TOPAMAX[®] TABLETS (Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc.)</p> <p>効能・効果 <u>10 歳以上の部分発作もしくは全般性強直間代発作を有する患者に対する初期単剤療法</u></p> <p>用法・用量 <u>推奨用量：400mg/日を 1 日 2 回に分割経口投与。</u> <u>初回用量：50mg/日を 1 日 2 回に分割経口投与を推奨。</u> <u>漸増幅：投与開始 4 週までは 50 mg/週、投与開始 5,6 週は 100 mg/週とする。</u></p> <p>備考</p> | 英国 | <p>販売名 (企業名) TOPAMAX[®] TABLETS (Janssen-Cilag Ltd.)</p> <p>効能・効果 成人、青年及び小児における 6 歳以上の部</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) | | | | | | | |
| 米国 | <p>販売名 (企業名) TOPAMAX[®] TABLETS (Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc.)</p> <p>効能・効果 <u>10 歳以上の部分発作もしくは全般性強直間代発作を有する患者に対する初期単剤療法</u></p> <p>用法・用量 <u>推奨用量：400mg/日を 1 日 2 回に分割経口投与。</u> <u>初回用量：50mg/日を 1 日 2 回に分割経口投与を推奨。</u> <u>漸増幅：投与開始 4 週までは 50 mg/週、投与開始 5,6 週は 100 mg/週とする。</u></p> <p>備考</p> | | | | | | |
| 英国 | <p>販売名 (企業名) TOPAMAX[®] TABLETS (Janssen-Cilag Ltd.)</p> <p>効能・効果 成人、青年及び小児における 6 歳以上の部</p> | | | | | | |

| | | | |
|----|----------|---|---|
| | | | <p><u>分発作（二次性全般化発作の有無に関わらない）もしくは全般性強直間代発作を有する患者に対する単剤療法</u></p> |
| | | 用法・用量 | <p>成人 用量及び漸増方法は、臨床的な反応に基づいて決定する。推奨用量：初期目標用量は 100～200mg/日（1日2回に分割経口投与）。最大用量は 500mg/日（1日2回に分割経口投与）。反復性のてんかん患者の一部では 1000mg/日の忍容性が確認されている。初回用量：25 mg を 1 週間就寝前に投与。漸増幅：1 または 2 週間毎に、25 mg/日または 50 mg/日ずつ漸増。忍容性が無い場合は漸増用量を少なくするか漸増間隔を延長する。</p> <p><u>小児（6歳以上）</u> 用量及び漸増方法は、臨床的な反応に基づいて決定する。推奨用量：初期目標用量は <u>100mg/日（6-16歳の小児では、約 2.0 mg/kg/日に相当）</u>。初回用量：<u>0.5～1mg/kg を 1 週間就寝前に投与</u>。漸増幅：<u>1 または 2 週間毎に、0.5～1 mg/kg/日ずつ漸増</u>。忍容性が無い場合は漸増用量を少なくするか漸増間隔を延長する。</p> |
| | | 備考 | |
| 独国 | 販売名（企業名） | TOPAMAX [®] Filmtabletten (JANSSEN-CILAG GmbH) | |
| | 効能・効果 | <p><u>成人、若年者及び 6 歳以上の小児の焦点性発作（二次性全般化を伴う、または伴わない）、または原発性全般性強直間代発作（primary generalized tonic-clonic seizure）に対する単剤療法。</u></p> | |
| | 用法・用量 | <p><u>トピラマートの単剤療法へ切り替えるために、現在使用中の抗てんかん薬を中止する場合は、漸次減量すること。酵素誘導作用を有する抗てんかん薬を中止すると、トピラマートの血漿中濃度が上昇する（場合によってはトピラマートの減量が必要となる）。</u></p> <p>成人：</p> | |

| | | |
|----|----------|--|
| | | <p>25 mg/日から治療を開始し、これを1週間投与する(夜)。その後1、2週間間隔で1日量を25~50 mg ずつ増量し、2分服とする。</p> <p>成人の単剤療法として推奨する初期目標用量を100~200 mg/日とする。最大推奨用量は500 mg/日である。</p> <p><u>6歳以上の小児：</u> <u>0.5~1 mg/kg/日から治療を開始し、これを1週間投与する(夜)。その後1、2週間ごとに1日量を0.5~1 mg/kg ずつ増量し、2分服とする。</u></p> |
| | 備考 | |
| 仏国 | 販売名(企業名) | EPITOMAX [®] comprimé pelliculé (JANSSEN CILAG SA) |
| | 効能・効果 | 成人、 <u>若年者及び6歳以上の小児の部分てんかん(二次性全般化を伴うまたは伴わない)または全般化強直間代発作の単剤療法。</u> |
| | 用法・用量 | <p><u>総論</u></p> <p><u>併用中の抗てんかん薬を中止しトピラマー</u> <u>トの単剤療法に切り替える場合は、併用薬の</u> <u>中止が発作コントロールに及ぼす影響を考</u> <u>慮すること。忍容性の問題で併用抗てんかん</u> <u>薬を早急に中止することが必要な場合を除</u> <u>き、併用抗てんかん薬は2週間間隔でおおよそ</u> <u>3分の1量ずつ漸減することが望ましい。</u></p> <p><u>酵素誘導作用のある薬剤を中止するとトピ</u> <u>ラマーの濃度が増加する。臨床上的判断に</u> <u>応じて本剤(トピラマー)の減量が必要に</u> <u>なる場合がある。</u></p> <p>成人： 用量設定及び用量調整は臨床効果に基づいて行うこと。25 mg から治療を開始し、これを1週間投与(夜服用)する。その後、1週間または2週間間隔で1日量(2分服)を25 mg または50 mg ずつ増量する。患者が増量に耐えられない場合は、増量幅を減らすかあるいは増量間隔を延長してもよい。</p> |

| | | | | | | | | | |
|----|---------------|---|--------------|---------------|--------------|--------------|--|--|------------|
| | | <p>単剤療法時の推奨初回目標量は 1 日 100 mg ~200 mg (2 分服) である。1 日の最大推奨量は 500 mg (2 分服) である。難治性てんかん患者の中には、本剤 1000 mg/日の単剤療法を忍容できた患者もあった。用量に関する以上の推奨事項は腎不全のないすべての成人 (高齢者を含む) にあてはまる。</p> <p>1 日の治療費 : 1.14~5.25 ユーロ</p> <p><u>小児 (6 歳以上) :</u></p> <p><u>小児での用量設定及び用量調整は臨床効果に基づいて行うこと。6 歳以上の小児では 0.5 ~1 mg/kg から治療を開始し、これを 1 週間投与 (夜服用) する。その後、1~2 週間間隔で 1 日量 (2 分服) を 0.5~1 mg/kg ずつ増量する。患者が増量に耐えられない場合は、増量幅を減らすかあるいは増量間隔を延長してもよい。</u></p> <p><u>6 歳以上の小児における単剤療法時の推奨初回量は臨床効果に応じて 1 日 100 mg である (6~16 歳の小児でおよそ 2.0 mg/kg/日に相当)。</u></p> <p><u>1 日の治療費 : 0.06 ユーロ/kg (15 mg カプセル)、0.03 ユーロ/kg (25 mg カプセル)、0.02 ユーロ/kg (50 mg カプセル)。</u></p> | | | | | | | |
| | 備考 | | | | | | | | |
| 加国 | 販売名 (企業名) | TOPAMAX [®] TABLETS (Janssen-Ortho Inc.) | | | | | | | |
| | 効能・効果 | <u>新たにてんかんと診断された患者 (成人及び 6 歳以上の小児) の管理としての単剤療法</u> | | | | | | | |
| | 用法・用量 | <p>成人及び小児 (6 歳以上)</p> <p>成人及び 6 歳以上の小児におけるトピラマート単剤療法として、推奨される開始用量は <u>100 mg/day</u> であり、必要かつ認容可能な範囲での最大推奨用量は <u>400mg/day</u> である。(いずれも 1 日 2 回投与)</p> <p><u>トピラマート単剤療法として、100 mg/day までの推奨漸増量は下表の通り。</u></p> <table border="1" data-bbox="778 1917 1334 2009"> <tr> <td></td> <td><u>Week 1</u></td> <td><u>Weeks</u></td> <td><u>Weeks</u></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td><u>2-3</u></td> <td><u>3-4</u></td> </tr> </table> | | <u>Week 1</u> | <u>Weeks</u> | <u>Weeks</u> | | | <u>2-3</u> |
| | <u>Week 1</u> | <u>Weeks</u> | <u>Weeks</u> | | | | | | |
| | | <u>2-3</u> | <u>3-4</u> | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | |
|----|----------|---|---|----|---|-------|-------|----|-------|-------|-------|
| | | | <table border="1"> <tr> <td>午前</td> <td>無</td> <td>25 mg</td> <td>50 mg</td> </tr> <tr> <td>午後</td> <td>25 mg</td> <td>25 mg</td> <td>50 mg</td> </tr> </table> | 午前 | 無 | 25 mg | 50 mg | 午後 | 25 mg | 25 mg | 50 mg |
| 午前 | 無 | 25 mg | 50 mg | | | | | | | | |
| 午後 | 25 mg | 25 mg | 50 mg | | | | | | | | |
| | | | <p>もし 100 mg/day を超える用量が必要な場合は、1 週感毎に 50 mg/day ずつ最大 400 mg/day まで増量してよい。用量及び漸増量は、臨床的な反応に基づいて決定する。患者によっては、より緩徐な漸増スケジュールに利益がある場合がある。400 mg/day を超える用量は十分に検討されていない。比較臨床試験で 500mg/day のトピラマートが投与されたのは 14 人の小児患者のみであった。</p> | | | | | | | | |
| | | 備考 | | | | | | | | | |
| 豪国 | 販売名（企業名） | TOPAMAX [®] TABLETS (JANSSEN-CILAG Pty Ltd.) | | | | | | | | | |
| | 効能・効果 | <p>成人及び 2 歳以上の小児：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新規にてんかんと診断された患者における単剤療法 ・てんかん患者における単剤療法の置き換え ・部分発作（二次性全般化発作の有無を問わない）もしくは全般性強直間代発作、または Lennox-Gastaut 症候群にみられる転倒発作に対する付加療法 | | | | | | | | | |
| | 用法・用量 | <p>新規にてんかんと診断された患者では、<u>TOPAMAX 単剤療法は低用量から開始すべきである。</u>TOPAMAX 単剤療法に切り替える患者では、併用抗てんかん薬を中止する際に発作コントロールへの影響を考慮すべきである。併用抗てんかん薬を急に中止する必要のあるような安全性の懸念が無いならば、2 週間毎に約 1/3 程度の割合で併用抗てんかん薬を徐々に中止することが推奨される。酵素を誘導する薬剤を中止する際は、トピラマートを増量する。臨床的に必要ならば、TOPAMAX の減量が必要な場合がある。</p> <p>成人： 単剤療法の漸増は、就寝前の 25 mg 単回投与を 1 週間以上投与することから開始すべき</p> | | | | | | | | | |

| | | |
|--|----|--|
| | | <p>である。その後、推奨目標用量である 100 mg/day.まで、1 週間以上の間隔を置いて 25 ~ 50 mg/day ずつ増量すべきである。もし、患者がこの漸増方法に認容不可能ならば、より少ない漸増量またはより長い漸増間隔を用いてよい。最大推奨用量は 500 mg/day.である。難治てんかん患者は 1,000 mg/day.まで認容可能な場合がある。1 日用量は 2 回に分割投与すべきである。</p> <p><u>小児 (2 歳以上) :</u> <u>単剤療法の漸増は、就寝前の 0.5 ~ 1 mg/kg 単回投与を最初の 1 週に投与することから開始すべきである。その後、推奨目標用量である 3 ~ 6 mg/kg/day まで、1 週間以上の間隔を置いて 0.5 ~ 1 mg/kg/day ずつ増量すべきである。もし、患者がこの漸増方法に認容不可能ならば、より少ない漸増量またはより長い漸増間隔を用いてよい。部分発作を有すると直近に診断された患者は、500 mg/day までの用量が投与された。1 日用量は 2 回に分割投与すべきである。</u></p> |
| | 備考 | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|---|-------------|--|---------------------------------------|--|---------------------------------------|--|-----------------|--|----|--|----|-------------|
| <p>欧米等 6 개국での標準的使用状況 (欧米等 6 개국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。)</p> | <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</p> | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>[欧米等 6 개국での標準的使用内容]</p> | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>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)</p> | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>米国</p> | <table border="1"> <tr> <td data-bbox="715 1400 821 1496">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="821 1400 1382 1496"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1496 821 1641">効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)</td> <td data-bbox="821 1496 1382 1641"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1641 821 1787">用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)</td> <td data-bbox="821 1641 1382 1787"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1787 821 1883">ガイドライ ンの根拠論文</td> <td data-bbox="821 1787 1382 1883"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1883 821 1928">備考</td> <td data-bbox="821 1883 1382 1928"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1928 821 2016">英国</td> <td data-bbox="821 1928 1382 2016">ガイドライ ン名</td> </tr> </table> | 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 |
| 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⁸⁾、⁹⁾

1) 検索方法

無作為化比較試験：PubMedにより文献検索を行った。(2011.09.08 検索実施)
 検索式：((topiramate[Title] AND first[Title] AND line[Title]) OR (topiramate[Title] AND monotherapy[Title] AND newly[Title] AND diagnosed[Title])) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]

2) 検索結果

検索結果として下記4報が得られた。そのうち、i)、ii)はTPM初回単剤治療の有効性と忍容性を評価した用量比較試験(無作為化比較試験)であり、同一試験であるためi)を除外した。また、iii)、iv)新たにてんかん(小児部分発作を含む)と診断された患者に対してトピラマートを単剤投与した際の有

効性を検証した無作為化比較試験であり、これらも同一試験であるため iii) を除外した。

i) Glauser TA, et al. Topiramate monotherapy in newly diagnosed epilepsy in children and adolescents. *J Child Neurol.* 2007; 22(6): 693-9.

ii) Arroyo S, et al. Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2005; 112(4): 214-22.

iii) Wheless JW, et al. Topiramate, carbamazepine, and valproate monotherapy: double-blind comparison in children with newly diagnosed epilepsy. *J Child Neurol.* 2004; 19(2): 135-41.

iv) Privitera MD, et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2003; 107(3): 165-75.

<海外における臨床試験等>

ii) Arroyo S, et al. Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2005; 112(4): 214-22.

【試験概要】

(目的) 用量比較試験デザインを用いて、単剤療法としての TPM の有効性と忍容性を評価する。

(方法) 目標維持用量 400mg/日または 50mg/日の TPM 群に無作為割付を行う際に治療歴の無いてんかんを有する 6 歳以上の小児及び成人において、国際共同による無作為化二重盲検試験を実施した。生後 2 回以上の非誘発性の発作に加え、患者は 3 ヶ月以内に 1~2 回の部分発作または全般性強直間代発作を発現している必要があった。主要有効性評価項目は初回発作までの期間であり、副次的有効性評価項目は 6 ヶ月、1 年時点での発作抑制率であった。二重盲検による治療は、試験終了まで（最後の患者が無作為割付されてから 6 ヶ月が経過するまで）継続した。なお、試験薬は錠剤が使用された（投与経路の記載無し）。

(結果) 初回発作までの期間に関する Kaplan-Meier 生存分析では、目標維持用量として 50mg/日よりも 400mg/日の方が優れていた ($p=0.0002$ 、 $n=470$ (ITT))。高用量が有意 ($p=0.046$) に優れていた初めの評価時期は、患者が 100 または 25mg/日を投与された 14 日時点であった。6 ヶ月時点での発作抑制率は、400mg/日に割付けられた患者で 83%、50mg/日に割付けられた患者で 71%であった ($p=0.005$)。12 ヶ月時点での発作抑制率は、それぞれ 76%、59%であった ($p=0.001$)。部分発作及び全般性強直間代発作において、高用量は顕著に優れていた ($p=0.009$ 、 $p=0.005$)。用量関連の主な有害事象は、錯感覚、体

重減少、食欲低下であった。認知関連の有害事象による中止は、50mg で 2%、400mg 群で 7%であった。全体として、9 ヶ月（治療期間の中央値）の有害事象による中止は、7%、19%であった。

（結論）TPM は成人及び小児における単剤療法として有効である。治療効果は漸増中に現われるので、患者の反応を評価し最適な維持用量に到達するために、臨床医は途中で漸増を中止して（100mg/日等）、段階的に用量調整しなければならない。

iv) Privitera MD, et al Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. Acta Neurol Scand. 2003; 107(3): 165-75.

【試験概要】

（目的）新たにてんかんと診断された患者の初回治療として、トピラマートと医師の選択した薬剤（carbamazepine (CBZ) または valproate (VPA)）を比較検討する。

（方法）過去 3 ヶ月以内にてんかんと診断された患者において、患者の臨床状況に基づく適切な治療法として、責任医師は CBZ (600 mg/day) または VPA (1250 mg/day) を選択した。医師の選択した治療法に基づいて、患者 (n=613) は CBZ 治療群または VPA 治療群に割付けられた。いずれの群においても、患者は二重盲検下で既存抗てんかん薬（CBZ または VPA）、TPM 100 mg/day、または TPM 200 mg/kg のいずれかに無作為割付された。なお、CBZ 群では TPM の錠剤が使用され、VPA 群では TPM のカプセルが使用された（投与経路の記載無し）。二重盲検による治療は、試験終了まで（最後の患者が無作為割付されてから 6 ヶ月が経過するまで）継続した。

（結果）試験中止までの期間、発作発現までの期間、治療の後半 6 ヶ月における発作抑制患者割合などの有効性評価において、TPM 固定用量と CBZ または VPA 固定用量の間で統計的有意差は認められなかった。TPM 100mg/day は有害事象による中止が最も少なかった。

（結論）新たにてんかんと診断された患者では、少なくとも TPM 100mg/day の初回目標用量は CBZ、VPA の治療用量と同程度に有効である。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況¹⁰⁾

i) Katherrine A. Lyseng-Williamson and Lily P.H. Yang: A Review of its Use in the treatment of Epilepsy. Drugs. 2007; 67(15): 2231-56.

【要約】トピラマート (Topamax[®]) は構造的に新規で幅広い活性を有する抗てんかん薬 (AED) であり、全般性強直間代性発作、部分発作（二次性全般化発作を含む）及び Lennox-Gastaut 症候群に伴う発作を有する成人及び小児患者の治療において、単剤治療及び併用療法としての有効性が確立されている。中枢関連事象を含む多くの有害事象の発現率及び重症度は、忍容性が良好な有

効用量に達するまで緩徐に増量することによって低減できると考えられる。本剤は、他の薬剤との併用において相互作用が少なく、他の AED との併用治療が有効であり、薬剤誘発性の体重増加がみられず、さらに、低用量では経口避妊薬の有効性に影響しない。したがって、成人及び小児患者のてんかん治療において、本剤は単剤治療としても併用治療としても有用な選択枝である。

【治療効果】臨床試験において、本剤は特発性全般性強直間代発作、部分発作及び Lennox-Gastaut 症候群に伴う発作を有する患者に対して、単剤治療または併用治療として用いたいずれの場合も、承認用量（400mg/日以下）で発作発現頻度の減少に有効であった。特発性全般性強直間代発作または部分発作の成人及び/または小児患者を対象とした 8~12 週間の無作為化二重盲検試験において、本剤はベースラインからの発作発現頻度減少率の中央値を、プラセボよりも有意に改善した（30~57% vs 9~13%）。

【忍容性】本剤を投与したてんかん患者では、浮動性めまい、運動失調、言語失調、言語障害、しびれ感、協調異常、不随意性筋収縮、昏睡、回転性めまいなどの中枢性及び末梢性の神経系有害事象がよくみられる。本剤の忍容性は、緩徐に増量して用量調節することによって改善すると考えられる。本剤の投与に伴う認知機能障害は一般的に軽度ないし中等度であり、主として認知言語及びワーキングメモリーが影響される。本剤の炭酸脱水素酵素阻害作用によって、代謝性アシドーシス、腎結石、発汗減少が誘発される可能性がある。本剤の投与に伴い、多くの患者で体重減少がみられ、継続投与中の体重減少は肥満患者より顕著であった。

【用法・用量】多くの国において、本剤は単剤治療または併用治療として成人及び小児のてんかん治療に適応される。併用治療では、成人及び 2 歳以上の小児における全般性強直間代発作、部分発作（二次性全般化発作を含む）及び Lennox-Gastaut 症候群に伴う発作の治療に適応される。本剤の推奨用量は適応症及び対象患者によって異なり、また国によっても異なる場合がある。一般に本剤の投与は 1 日 2 回で、食事に関係なく投与してもよい。併用療法では本剤または併用他剤の用量調節が必要になる場合がある。

- ・部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤治療（6~16 歳（欧州）または 10~16 歳（米国）の小児）
 - 英国
 - ・漸増法：最初の 1 週間は毎晩 0.5~1.0 mg/kg を投与し、その後は 1 または 2 週間毎に 0.5~1.0 mg/kg/日ずつ増量
 - ・推奨される初期目標用量：3~6 mg/kg/日
 - これよりも高い用量（まれに 16mg/kg/日まで）が投与された例もあり、これらの例では忍容性が認められている。
 - 米国
 - ・漸増法：初めの 1 週間は 1 日 2 回 25mg を投与し、その後 2~4 週目は 1 週毎に 50mg/日ずつ、5 及び 6 週目は 1 週毎に 100mg/日ずつ増量
 - ・推奨用量：400mg/日

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況^{11)、12)}

i) The treatment of epilepsy, 3rd edition.: 673-83.

主な適応：部分発作及び二次性全般化発作における付加療法又は単剤療法。また、Lennox-Gastaut 症候群及び全般性強直間代発作に対しても有用である。

用量：初期用量 25mg/day (成人)、0.5mg/kg/day (小児)

維持用量 100-500mg/day (成人)、2-9mg (小児)

投与頻度：1日2回

有害事象：眩暈、運動失調、頭痛、錯感覚、振戦、傾眠、認知機能障害、混乱、興奮、健忘症、抑鬱、情緒不安定、悪心、下痢、複視、体重減少

ii) Pediatric Epilepsy, 3rd Ed.: 671-83.

FDA 適応：TPM は、部分発作または全般性強直間代発作を有する 10 歳以上の患者における初期単剤療法、部分発作または全般性強直間代発作を有する 2~16 歳の小児と成人患者及び Lennox-Gastaut 症候群に関連する発作を有する 2 歳以上の患者に対する付加療法として適応がある。また、成人の片頭痛予防としての適応もある。

用量：てんかんを有する小児では、通常、0.5~1mg/kg/day の TPM 初期用量を用いる。引き続き、毎週 0.5~1mg/kg/day ずつ増量する。単剤療法として典型的な TPM 目標用量は 3 mg/kg/day であり、併用療法の TPM 目標用量は 6~9mg/kg/day である。このような緩徐な漸増方法のため、有効性評価開始までには 6~8 週間を必要とする。過度な不安や葛藤を回避するために、患者の両親にこの期間を説明することが重要である。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況^{1)、13)、14)}

i) J. A. French, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy. Neurology. 2004; 62: 1252-60.

学会・組織名：米国神経学アカデミー及び米国てんかん学会

国名：米国

本ガイドラインでは 1987 年から 2003 年にかけて発表されたエビデンスを基に、抗てんかん薬の使用について以下の内容が推奨されている (カッコ内は TPM のエビデンスレベル)。

・新たにてんかんと診断され、治療を必要とする患者は、CBZ, PHT, VPA, PB のような標準的な抗てんかん薬、または LTG, GBP, OXC, TPM のような新規抗てんかん薬で治療を開始する。抗てんかん薬の選択は個々の患者背景に基づいて決定する (Level A)。

ii) てんかん治療ガイドライン. 2010, 27-8.

学会名：日本神経学会

国名：日本

CQ3-3 新規発症の部分てんかんでの選択薬はなにか

推奨：

- 1) 部分てんかんでの諸部分発作に対して、カルバマゼピンが第一選択薬として推奨される。第二選択薬はフェニトイン、ゾニサミドであり、バルプロ酸も候補となり得る（グレード A）。
- 2) 新規抗てんかん薬（クロバザム、ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタム）の中では、ラモトリギン、次いでカルバマゼピンと同様にレベチラセタム、次いでトピラマートが推奨される（グレード B）。

iii) 新規抗てんかん薬を用いたてんかんの薬物治療ガイドライン。てんかん研究. 2010; 28(1): 54-7, 59-61.

組織名：日本てんかん学会ガイドライン作成委員会

国名：日本

CQ 2 新しい抗てんかん薬の単剤治療は有効か？

ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、levetiracetam 及び oxcarbazepine の単剤治療は新たに診断されたてんかん(小児/成人の部分てんかん/混合てんかん)に有効である(推奨度 B)

CQ 4-2) 新しい抗てんかん薬は小児のてんかんに有効か？

ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン及び oxcarbazepine の単剤療法は新たに診断された小児/思春期の部分てんかん/混合てんかんに有効である(推奨度 B)

(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

該当なし

(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>

小児の部分発作に対する単剤療法の適応症は、海外の主要 6 カ国全てにおいて承認されている。また、新たにてんかんと診断された患者における TPM 単剤療法と既存治療（CBZ 単剤または VPA 単剤）の有効性を比較した二重盲検比較試験では、TPM 単剤療法は既存治療と同等の有効性が認められている。この臨床試験結果、教科書、総説、診療ガイドライン等から、本剤は小児の部分発作に対する単剤療法について有効性が確立した薬剤であると考えられる。

一方、国内のてんかん治療ガイドラインにおいては、新規発症の部分てんかんに対して TPM が推奨されており、また、新規抗てんかん薬を用いたてんか

んの薬物治療ガイドラインでは、TPM 単剤治療は新たに診断されたてんかんに有効とされている。

以上より、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 >

TPM 単剤療法と既存治療 (CBZ 単剤または VPA 単剤) の有効性を比較した二重盲検比較試験では、100 mg/日及び 200 mg/日の用量で既存治療と同等の有効性が示された。また TPM 単剤療法における低用量群 (50 mg/日) と高用量群 (400 mg/日) の二重盲検比較試験では、初回発作までの期間に関する Kaplan-Meier 生存分析において高用量群が有意に優れていた。これらの結果に基づき、米国では小児の推奨維持用量として 400mg/日が承認されているものと考えられる。今回、国内における単剤使用実績の報告が乏しいことから、米国で承認されている用法・用量を参考に要望書に記載した。

< 臨床的位置づけについて >

小児における部分発作に対する単剤療法として、国内の承認効能・効果の範囲内で使用可能な主な抗てんかん薬は、現在 CBZ,PHT,ZNS,VPA,PB,PRM である。日本のてんかん治療ガイドラインにおいて、新規発症の部分てんかんでの第一選択薬として CBZ、第二選択薬として PHT,ZNS,VPA が挙げられている。また新規抗てんかん薬の中では、LTG、次いで CBZ と同様に LEV、次いで TPM が推奨されている。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 PB,PRM よりも高く、PHT,ZNS,VPA と同程度と考えられる。なお、3. (1) で取り上げた無作為化比較試験⁹⁾ の有効性の結果において、統計学的な有意差は認められていないものの、治療維持期間 (試験中止までの期間) の中央値は、CBZ 群よりも TPM 群の方がより長かった (TPM 群 610 日、CBZ 群 434 日)。この結果から TPM の単剤療法は、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

新規発症のてんかんに対する標準的治療法がガイドラインにて定められている中、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ないと考えられる。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、実施可能な範囲で実施することが望ましいと考える。

5. 備考

1) 国内推定患者数

(てんかん患者数については、1. 要望内容に関連する事項の「医療上の必要性に係る基準」への該当性)に記載)

<その他>

1) 本剤の要望は日本小児神経学会からも提出している。内容は同一である。

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.
- 2) (米国承認情報) PRESCRIBING INFORMATION. Revised 03/2011.
- 3) (英国承認情報) Summary of Product Characteristics. last updated on the eMC:12/05/2011.
- 4) (独国承認情報) ROTE LISTE 2010.
- 5) (仏国承認情報) ViDAL 2011.
- 6) (加国承認情報) PRODUCT MONOGRAPH. Date of Revision April 08, 2010.
- 7) (豪国承認情報) PRODUCT INFORMATION. Date of most recent amendment: 2 December 2010.
- 8) Arroyo S, et al. Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2005; 112(4):214-22.
- 9) Privitera MD, et al Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2003; 107(3): 165-75.
- 10) Katherrine A. Kyseng-Willamson and Lily P.H. Yang : A Review of its Use in the treatment of Epilepsy. *Drugs*. 2007; 67(15): 2231-56.
- 11) The treatment of epilepsy, 3rd edition.: 673-83.
- 12) Pediatric Epilepsy, 3rd Ed.: 671-83.
- 13) 日本神経学会監修. てんかん治療ガイドライン. 2010, 27-8.
- 14) 藤原建樹. 新規抗てんかん薬を用いたてんかんの薬物治療ガイドライン. てんかん研究. 2010; 28(1): 54-7, 59-61.