（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。）	☑ 学会 （学会名； 日本神経学会 ） ☐ 患者団体 （患者団体名； ） ☐ 個人 （氏名； ）	
優先順位	位（全 要望中）	
要望する医薬品	成 分 名 （一 般 名）	トピラマート (topiramate)
	販 売 名	トピナ
	会 社 名	協和発酵キリン
	国内関連学会	日本頭痛学会，日本神経治療学会 （選定理由） 頭痛の診療および研究に関係する学会を選定
	未承認薬・適応外薬の分類 （該当するものにチェックする。）	☐ 未承認薬 ☐ 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 ☐ 上記以外のもの ☑ 適応外薬 ☐ 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 ☐ 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 （要望する効能・効果について記載する。）	片頭痛発作の発症抑制

	用法・用量 （要望する用法・用量について記載する。）	トピラマート 50～200mg/日，分 1～2
	備　　考 （該当する場合はチェックする。）	☐ 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、推定方法についても記載する。）	約　5 万　人 ＜推定方法＞ 本剤の頭痛発作頻度軽減治療により最も恩恵を受けると考えられるわが国における片頭痛患者 840 万人のうち受療者 84 万人と推定される．予防療法が必要な重度片頭痛患者 16 万人中本剤による治療を要する患者 5 万人．	
国内の承認内容（適応外薬のみ）	（効能・効果及び用法・用量を記載する） 効能・効果：他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法 用法・用量 通常，成人にはトピラマートとして 1 回量 50 mg を 1 日 1 回または 1 日 2 回の経口投与で開始する．以後，1 週間以上の間隔をあけて漸増し，維持量として 1 日量 200～400 mg を 2 回に分割経口投与とする．なお，年齢、症状により適宜増減する．	
「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、該当すると考えた根拠について記載する。）	１．適応疾病の重篤性 ☐ ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） ☐ 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 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） 片頭痛は慢性的な疾患であり，身体面，心理面，社会的側面において幅広く機能障害を生ずることが知られており，世界保健機関（WHO）の調査では，心身ともに自立し，健康的に生活できる期間を指す健康寿命を短縮する疾患の中で第 19 位（女性に限定すれば第 12 位）に位置づけられている．片頭痛は SF -20, SF-36 を用いた調査において，慢性疾患を持たない健康対象に比較して，有意に健康関連 Quality of life (HRQoL)阻害が認められた．米国および英国で行われた電話インタビューによる大規模研究では片頭痛は健康対照と比較して，身体面および心理面の両面において HRQoL が有意に阻害されており，片頭痛の発作頻度と HRQoL の支障度には相間がみられ，片頭痛はうつとの共存率が有意に高く，片頭痛とうつはそれぞれ独立して HRQoL の阻害因子であった．また，片頭痛は発作性の疾患であるが，非発作時においても，片頭痛患者は健康対照に比し，QOL が阻害されており，より強い心的ストレスを受けていたことが報告されている[4)]．	

	２．医療上の有用性 ☐ ア 既存の療法が国内にない ☐ イ 欧米等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 ☑ 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 （上記の基準に該当すると考えた根拠） 国際的には片頭痛の予防療法として，バルプロ酸ナトリウム，トピラマートなどの抗てんかん薬，塩酸プロプラノロール，メトプロロール酒石酸塩などのβ遮断薬，塩酸アミトリプチリンなどの抗うつ薬，ベラパミル塩酸塩などのカルシウム拮抗薬が長年の使用経験と多くの臨床試験のデータやメタ解析があり，高いエビデンスがある標準的治療薬と位置づけられている[1),2)]．わが国では片頭痛に対し，塩酸ロメリジン（ミグシス，テラナス），メシル酸ジヒドロエルゴタミン（ジヒデルゴット）に加えて，2010 年にはバルプロ酸ナトリウム，2012 年には塩酸プロプラノロールが片頭痛予防薬として公知申請により適応を追加していただいた．また，2010 年にはベラパミル塩酸塩，2012 年には塩酸アミトリプチリンが片頭痛で適応外使用の適応を認めていただいている．これらの治療薬はわが国の片頭痛患者に効果を示しており，これまでの経験から国内外の医療環境の違い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．
備考	

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。）	☑ 米国　☑ 英国　☑ 独国　☑ 仏国　☑ 加国　☑ 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に下線）	
米国	販売名（企業名）	TOPAMAX（Janssen Pharmaceuticals）
	効能・効果	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もしくは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であり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。

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>てんかんを対象とした付加療法
成人および2～16 歳の小児における部分発作もしくは特発性全般性強直間代発作、または2 歳以上の患者におけるレンノックス・ガストー症候群にみられる発作に対する付加療法として使用する。
<u>片頭痛</u>
<u>成人および12歳以上の青年期の患者の片頭痛予防療法として使用する。</u></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>用法・用量</td><td>てんかん
単剤での使用
成人および10歳以上の小児
成人および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。
<table>
<tr><td></td><td>用量(朝)</td><td>用量(夕)</td></tr>
<tr><td>1 週目</td><td>25mg</td><td>25mg</td></tr>
<tr><td>2 週目</td><td>50mg</td><td>50mg</td></tr>
<tr><td>3 週目</td><td>75mg</td><td>75mg</td></tr>
<tr><td>4 週目</td><td>100mg</td><td>100mg</td></tr>
<tr><td>5 週目</td><td>150mg</td><td>150mg</td></tr>
<tr><td>6 週目</td><td>200mg</td><td>200mg</td></tr>
</table>
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、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</td></tr>
</table>

				は、各体重範囲の最大維持用量を超えないこと。 付加療法としての使用 成人（17 歳以上）の部分発作、特発性全般性強直間代発作、またはレンノックス・ガストー症候群 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25～50 mg/週ずつ漸増することを推奨する。25 mg/日/週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、またはレンノックス・ガストー症候群部分発作、全般性強直間代発作、またはレンノックス・ガストー症候群に伴う発作のある患者 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 25mg（または、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 1～3mg/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。 <u>片頭痛</u> <u>成人または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</u>

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>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とすることを推奨する。
<table>
<tr><td></td><td>用量(朝)</td><td>用量(夕)</td></tr>
<tr><td>1 週目</td><td>なし</td><td>25mg</td></tr>
<tr><td>2 週目</td><td>25mg</td><td>25mg</td></tr>
<tr><td>3 週目</td><td>25mg</td><td>50mg</td></tr>
<tr><td>4 週目</td><td>50mg</td><td>50mg</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>備考</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>英国</td><td>販売名（企業名）</td><td>TOPAMAX （Janssen-Cilag）</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>効能・効果</td><td>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。
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。
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。</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>用法・用量</td><td>てんかんに対する単剤療法
通常
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。
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、トピラマートの減量が必要となることがある。
成人
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</td></tr>
</table>

				mg（就寝前、1 週間）から開始し、以後、1 又は2 週間ごとに25 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。 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 mg/日～200 mg/日（1 日2 回）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、1,000mg/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。 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）。 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］ 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、系統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。 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 200～400mg（1 日2 回）である。 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。 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 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。 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。 片頭痛 成人 片頭痛の予防に対し推奨されるトピラマートの1 日総投与量は100 mg/日（1 日2 回）である。 成人への投与は25 mg（就寝前、1 週間）から開始し、以後、1 週間ごとに25 mg/日ずつ増量すること。患者が漸増法に忍容性が認められない場合は、増量間隔を延長してもよい。 1 日総投与量50 mg/日で効果が得られる患者もいる。1 日総投与量として最大200 mg/日が投与されている。この用量は、一部の患者で効果が認められる場合があるが、副作用の発現率が増加するため注意が必要である。 小児 安全性及び有効性に関するデータが不足しているため、小児における片頭痛の治療又は予防に対するトピラマートの使用は推奨されていない。

		備考	
	独国	販売名（企業名）	TOPAMAX (JANSSEN-CILAG GmbH)
		効能・効果	成人、未成年者、及び 6 歳以上の小児に対する単剤療法： 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 成人、未成年者、及び 2 歳以上の小児に対する付加療法： 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 レノックス・ガストー症候群に伴うてんかん発作 本剤は成人に対する片頭痛の予防の適応を有する。ただし本剤の処方を決定する前に、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。
		用法・用量	一般 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。 本剤にはフィルムコーティング錠とハードカプセル剤がある。フィルムコーティング錠は分割しないこと。ハードカプセル剤は小児や高齢者など、錠剤を嚥下できない場合に適している。 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、または中止する場合、本剤の用量調節が必要となることがある。

				本剤は食前、食間、食後を問わずに服用できる。 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ができる。てんかんを有する成人を対象とした臨床試験では、1 週間毎に本剤の 1 日量を 50～100 mg ずつ減量した。偏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 週間毎に 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。 てんかんに対する単剤療法 *一般* トピラマートの単剤療法へ切り替えるために、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 週間毎に約 1/3 ずつ減量することがのぞましい。ただし安全性を理由に中止せざるを得ない場合を除く。 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。 *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 週間または 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、あるいは増量する間隔を延長することも可とする。

				単剤療法における本剤の初期目標用量として、1 日総投与量は付加療法における本剤の推奨 1 日総投与量は 100～200 mg/日（2 分服）である。推奨する。本剤の推奨最大 1 日量は 500 mg/日（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。 *未成年及び 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 週間または 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、増量幅を小さくする、あるいは増量の間隔を延長することも可とする。 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）。 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、レノックス・ガストー症候群に伴うてんかん発作） *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 週間または 2 週間毎に 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。

				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（4.4 項参照）。 *未成年及び 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（また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 週間または 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。 臨床試験では、1 日量 30 mg/kg までを試験し、忍容性は概ね良好であった。 片頭痛 *成人* 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/日（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 週間毎に 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。 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。 *未成年及び小児*

				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または予防として本剤を投与することは推奨しない。
			備考	
		仏国	販売名（企業名）	EPITOMAX (JANSSEN-CILAG)
			効能・効果	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）あるいは全般化強直間代発作に対する単剤療法。 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）あるいは全般化強直間代発作、ならびにレノックス・ガストー症候群を伴う発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法。 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。
			用法・用量	一般 最初は低量から開始し、有効量に達するまで徐々に増量するのが望ましい。臨床効果に基づいて増量を行うこと。 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。 EPITOMAX カプセルは、そのままで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。 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。

				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。 EPITOMAX は食事と無関係に投与できる。 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。 てんかん－単剤療法 *一般* 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。 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。 *成人* 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、あるいは増量間隔を延長してもよい。 トピラマート単剤療法の最初の推奨目標量は 1 日 100 mg～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不全のない成人に関するものである。. *小児集団（6 歳以上の小児 ）* 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 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。 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/日に相当）である。 T 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、あるいはレノックス・ストー症候群を伴う発作) *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、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。

				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不全のない成人に関するものである（4.4 項参照）。 *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。 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、忍容性は概ね良好であった。 片頭痛 *成人* 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、あるいは増量間隔を延長してもよい。 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。 *小児集団*

				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。
			備考	
		加国	販売名（企業名）	TOPAMAX　(Janssen Inc.)
			効能・効果	てんかん 新たに診断されたてんかんを持つ成人または6歳以上の小児の患者に単剤療法として適用される。 従来の抗てんかん薬ではコントロールが不十分な成人または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。 片頭痛の予防療法 片頭痛の予防療法として成人に適用される。片頭痛予防療法は、以下の状況の成人に考慮する。適切な急性期治療に反応せず1か月に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繰り返す発作がある患者、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に発展する危険性がある患者、急性期治療薬に対して無効あるいは禁忌、忍容できない副作用がある患者。継続治療を行い、6か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マートの安全性と効果は確立されていない。
			用法・用量	てんかん 単剤療法 成人および小児(6 歳以上) 成人および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100mg/日、推奨される最大用量は400mg/日である。 トピラマート単剤療法の100mg/日までの推奨される漸増速度は以下のとおりであ

る。

	1 週目	2-3 週目	3-4 週目
用量(朝)	なし	25mg	50mg
用量(夕)	25mg	25mg	50mg

100mg/日を超える用量が必要な場合、1 週間ごとに 50mg/日ずつ 400mg/日まで増量することができる。用量および増量速度は臨床効果に基づいて行うこと。より緩徐な漸増が有用であることがある。400mg/日を超える用量については十分な研究がない。

付加療法

成人(17 歳以上)

付加療法については、50mg/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 50mg/日ずつ漸増し、1 日 2 回投与する。25mg/日など初期用量を減じることや、より緩徐な漸増が有用であることがある。1 日 1 回投与が有効なこともある。

推奨される維持用量は 200～400mg/日(分 2)である。400mg/日を超える投与量では効果の増大はみられず、有害事象発現の増加がみられた。最大推奨用量は 800mg/日である。1600mg/日を超える研究はない。

2～16 歳の小児

付加療法においては、就寝前に 25mg/日(又はそれ以下（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 ないしは 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であることがある。

維持用量は約 5～9mg/kg/日(分 2)が推奨される。

<u>片頭痛</u>

<u>成人</u>

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>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。用量および増量速度は臨床効果に基づいて行うこと。
必要であれば漸増間隔の延長や漸増用量の調整を行う。100mg/日を超える投与量では、追加の利益はなく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 100mg/日までの推奨される漸増速度は以下のとおりである。
<table><tr><td></td><td>用量(朝)</td><td>用量(夕)</td></tr><tr><td>1 週目</td><td>なし</td><td>25mg</td></tr><tr><td>2 週目</td><td>25mg</td><td>25mg</td></tr><tr><td>3 週目</td><td>25mg</td><td>50mg</td></tr><tr><td>4 週目</td><td>50mg</td><td>50mg</td></tr></table></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>備考</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>豪国</td><td>販売名（企業名）</td><td>TOPAMAX　(Janssen-Cilag)</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>効能・効果</td><td>てんかん
成人および 2 歳以上の小児に適用される。
・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ない)、特発性全般性強直間代発作、レンノックス-ガスト症候群による失立発作
片頭痛
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は適用されない。</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>用法・用量</td><td>てんかん単剤療法
成人
単剤療法は 25mg/日(1 日 1 回就寝前)から開始し、1 週間ないしはそれ以上投与すること。1 週間ないしはそれ以上の間隔を空けて推奨される目標用量である 100mg/日まで、25～50mg/日ずつ増量すること。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。最大推奨用量は500mg/日である。難治てんかん患者では1000mg/日で</td></tr>
</table>

				も忍容されることもある。1日2回投与とすること。 小児(2歳以上) 単剤療法は0.5～1mg/日(1日1回就寝前)から開始し、1週間投与すること。1週間ないしはそれ以上の間隔を空けて推奨される目標用量である3～6mg/kg/日まで、0.5～1mg/日ずつ増量すること。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。最近診断された部分発作を持つ患者では500mg/日以上投与されることもある。1日2回投与とすること。 てんかん付加療法 成人 付加療法は25～50mg/日(1日1回就寝前ないしは分割投与)から開始し、1週間ないしはそれ以上投与すること。1週間ないしはそれ以上の間隔を空けて推奨される目標用量である200～400mg/日まで、25～100mg/日ずつ増量すること。最大推奨用量は1000mg/日を超えないこと。1日2回投与とすること。 小児(2歳以上) 付加療法は1～3mg/日(最大25mg、1日1回就寝前)から開始し、1週間投与すること。1週間ないしはそれ以上の間隔を空けて推奨される目標用量である5～9mg/kg/日まで、1～3mg/日ずつ増量すること。最大30mg/日までは研究されており、概して忍容性は良い。1日2回投与とすること。 <u>片頭痛</u> <u>成人</u> <u>25mg/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。</u> <u>片頭痛予防におけるトピラマートの推奨</u>

			用量は 100mg/日(1 日 2 回)である。50mg/日で有用性を認める患者もある。最大用量は 200mg/日までとする。用量および増量速度は臨床効果に基づいて行うこと。
		備考	

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。）

☐ 米国　☐ 英国　☐ 独国　☐ 仏国　☐ 加国　☐ 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に下線）	
米国	ガイドライン名	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[1]. (Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E) Neurology. 2012, 78: 1337-45.
	効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）	4 つの Class I プラセボ対照試験と 7 つの Class II 試験でトピラマートの片頭痛予防効果が実証されている. 28 日間における片頭痛頻度を減少と頭痛重症度の軽減が認められ, 効果はプロプラノロールとバルプロ酸と同等であると記載されている.
	用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所）	トピラマート 25～200 mg で片頭痛予防効果が実証されている.
	ガイドラインの根拠論文	16) Ashtari F, Shaygannejad V, Akbari M. A double-blind, randomized trial of low-dose topiramate vs propranolol in migraine prophylaxis. Acta Neurol Scand 2008;118:301–305 17) 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;46:642–648 18) Storey JR, Calder CS, Hart DE, Potter DL. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study.

			Headache 2001;41:968–975
		備考	
	英国	ガイドライン名	British Association for the Study of Headache Guidelines for All Healthcare Professionals in the Diagnosis and Management of Migraine, Tension-Type, Cluster and Medication-Overuse Headache Writing Committee (EA MacGregor, TJ Steiner, PTG Davies 3rd edition (1st revision); approved for publication, September 2010)
		効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）	バルプロ酸と共にセカンドラインの薬剤と位置づけられている。トピラマートはバルプロ酸と同等の効果を有すると考えられる。
		用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所）	トピラマート 25 mg/日　分 1 あるいは 50 mg/日　分 2
		ガイドラインの根拠論文	119) 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;46:642–648
		備考	
	独国	ガイドライン名	Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne Leitlinie der Deutschen Migräne- und opfschmerzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (S. Evers, A. May, G. Fritsche, P. Kropp, C. Lampl, V. Limmroth, V. Malzacher, P. Sandor, A. Straube, H.-C. Diener, Klinik und Poliklinik für Neurologie)
		効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）	レベル A に分類
		用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所）	トピラマート 25-100mg/日
		ガイドラインの根拠論文	22) Brandes JL, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:965-973.
		備考	

	仏国	ガイドライン名	Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children Michel (Lanteri-Minet, Dominique Valade, Gilles Geraud, Christian Lucas and Anne Donnet)	
		効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）	Grade A として推奨（バルプロ酸・メトプロロール・プロプラノロールと共に).	
		用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所）	トピラマート 50～100 mg/日	
		ガイドラインの根拠論文	16) Brandes JL, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:965-973. 125) 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;46:642–648.	
		備考		
	加国	ガイドライン名	Canadian Journal of Neurological Sciences The official Journal of: The Canadian Neurological Society, The Canadian Neurosurgical Society, The Canadian Headache Society Guideline for Migraine Prophylaxis	
		効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）	多くの質の高い研究があり，予防薬として強く勧められる．片頭痛発作頻度の減少が期待できる．	
		用法・用量（または効能・効果に関連のある記載箇所）	トピラマート 100 mg/日の投与が片頭痛発作予防に有効	
		ガイドラインの根拠論文	17) Brandes JL, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:965-973. 21) 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;28:1482. 22) Storey JR, Calder CS, Hart DE, Potter DL. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. Headache 2001;41:968–975Schellenberg R, Lichtenthal A, Wohling H, Graf C, Brixius K. Nebivolol and metoprolol for treating migraine: an advance on beta-blocker treatment? Headache. 2008; 48: 118-25.
			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＞

topiramate, migraine, clinical trial の 183 件で RCT の行われているものを中心に選定

＜海外における臨床試験等＞

１）Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study.[5)]

論文：Headache 2001;41:968-975.

著者：Storey JR, Calder CS, Hart DE, Potter DL.

研究デザイン：プラセボ対照ランダム化二重盲検試験

対象患者（疾患名、重症度、症例数、年齢）：40 例の片頭痛患者、年齢 18～65 歳、4 週間の観察期間に 2 回以上の発作

投与（使用剤型、投与経路、用法・用量）: 錠剤、経口、実薬群 19 例では 8 週間にわたってトピラマートを 25～200 mg/日のレベルで忍容可能な最大用量まで増量後，さらに 8 週間その用量を維持。プラセボ 21 例。

有効性評価（主要評価項目、例数や統計学的評価）: 28 日間の発作の回数、片頭痛発作の 50%減少率 (レスポンダー率)
トピラマートはプラセボに比較して発作頻度減少率・レスポンダー率ともに有意に良好.

安全性評価（有害事象の頻度、程度、主な有害事象名）: トピラマート（19 例）: 異常感覚 13 例、体重減少 10 例、味覚異常 7 名、食思不振 4 名、記憶障害 4 名、感情不安定 3 例、構音障害 3 例、頻尿 3 例、視覚異常 3 例、不安 2 例
プラセボ (19 例): 異常感覚 4 例、体重減少 6 例、味覚異常 0 名、食思不振 1 名、記憶障害 1 名、感情不安定 1 例、構音障害 0 例、頻尿 1 例、視覚異常 0 例、不安 0 例

2）Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. [6)]

論文 : JAMA 2004;291:965-973.

著者 : Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, Neto W, Schwabe S, Jacobs D; MIGR-002 Study Group.

研究デザイン : プラセボ対照ランダム化二重盲検試験

対象患者（疾患名、重症度、症例数、年齢）: 483 例の片頭痛患者、6 ヵ月以上の既往、1 ヵ月の発作 3～12 回。年齢 12～65 歳。

投与（使用剤型、投与経路、用法・用量）: 錠剤、経口、トピラマート 50 mg, 100 mg, 200 mg/日あるいはプラセボに無作為割付け。トピラマートは 25 mg/週の速度で増量後、割付け用量に達した後に、8 週間同用量を維持。

有効性評価（主要評価項目、例数や統計学的評価）: ベースラインに対する 1 ヵ月間の発作頻度の変化、レスポンダー率 (発作頻度がベースラインの 50%以下になった症例の割合)、1 ヵ月間の片頭痛を認める日数の減少、片頭痛の重症度の減少、片頭痛の持続時間の減少、急性期頭痛薬の使用が必要な 1 ヵ月あたりの日数、有害事象
トピラマート 100 mg および 200 mg はプラセボに比較して発作頻度減少に関する有効性が証明.

安全性評価（有害事象の頻度、程度、主な有害事象名）: トピラマート (50 mg, 100 mg, 200 mg/日): 異常感覚 (34, 50, 49%)、疲労 (19, 14, 18%)、食思不振 (8, 13, 15%)、下痢 (10, 11, 12%)、

体重減少 (6, 11, 12%)
プラセボ：異常感覚 (4%)、疲労 (9%)、食思不振 (8%)、下痢 (4%)、体重減少 (3%)

3）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. [7)]

論文：Clin Ther 2006;28:1002-1011.

著者：Silberstein SD, Hulihan J, Karim MR, et al.

研究デザイン：プラセボ対照ランダム化二重盲検試験

対象患者（疾患名、重症度、症例数、年齢）：18～65 歳の前兆のある片頭痛および前兆のない片頭痛患者で，月に 3～8 回片頭痛発作を認める者.

投与（使用剤型、投与経路、用法・用量）：トピラマートを 25 mg/週の速度で漸増し 200 mg/日を 12 週間維持し，プラセボと比較

有効性評価（主要評価項目、例数や統計学的評価）：1 ヵ月あたりの平均片頭痛発作頻度，1ヵ月あたりの片頭痛発作頻度減少率の中間値，レスポンダー率 (1ヵ月あたりの発作頻度減少率が 75%以上・50%以上・100%)
Intent-to-treat 集団の解析ではトピラマートは1ヵ月あたりの平均片頭痛発作頻度をプラセボ群に比較して有意に減少させた.

安全性評価（有害事象の頻度、程度、主な有害事象名）：
211 名の中で 138 名がトピラマート群に割付けられたが，45 名が脱落しそのうち 21 名は増量中に脱落．プラセボ群では総脱落例 13 例の中で同時期に 3 例が脱落.
トピラマート 138 例：異常感覚 45%、めまい 16%、疲労感 16%、悪心 14%、体重減少 14%
プラセボ 73 名：異常感覚 45%、めまい 16%、疲労感 16%、悪心 14%、体重減少 14%

4）Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs.[8)].

論文：Clin Ther 2009;31:542-559.

著者：Dodick DW, Freitag F, Banks J, et al. CAPSS-277 Investigator Group

研究デザイン：ランダム化二重盲検パラレルグループ試験

対象患者（疾患名、重症度、症例数、年齢）：18 歳以上の片頭痛患者で 1 ヵ月に 3～12 回の発作を呈する.

投与（使用剤型、投与経路、用法・用量）：経口、トピラマートあるいはアミトリプチリン 25 mg を初期投与量としてランダムに割り付け、その後徐々に漸増して最終投与量 100 mg とした. 4 週間を増量時期，その後の 22 週を維持期間として臨床症状を観察.

有効性評価（主要評価項目、例数や統計学的評価）：1ヵ月あたりの片頭痛発作頻度のベースラインからの変化，1 ヵ月あたりの頭痛を認める日数のベースラインからの変化，1ヵ月あたりの急性期治療薬を用いる回数の平均，片頭痛持続時間の平均，片頭痛重症度の平均
いずれの評価項目もトピラマートとアミトリプチリンで有意差なし (トピラマートの非劣性が証明).

安全性評価（有害事象の頻度、程度、主な有害事象名）：
トピラマート 177 例：異常感覚 29.9%、めまい 8.5%、疲労感 16.9%、悪心 10.2%、食思不振 6.8%、口渇 6.8%
アミトリプチリン 169 名：異常感覚 4.7%、めまい 7.1%、疲労感 24.3%、悪心 7.1%、体重増加 13.6%

５）A double-blind, randomized trial of low-dose topiramate vs propranolol in migraine prophylaxis.[9)]

論文：Acta Neurol Scand 2008;118:301-305.

著者：Ashtari F, Shaygannejed V, Akbari M.

研究デザイン：ランダム化二重盲検試験

対象患者（疾患名、重症度、症例数、年齢）：発作高頻度の片頭痛患者，18-65 歳，発作頻度 3 回/月以上

投与（使用剤型、投与経路、用法・用量）：錠剤経口、トピラマート 50 mg/日あるいはプロプラノロール 80 mg/日をランダムに割り付けて 8 週間にわたって臨床症状を観察。

有効性評価（主要評価項目、例数や統計学的評価）：1 ヵ月の平均発作頻度のベースラインからの変化，VAS による片頭痛重症度のベースラインからの変化，頭痛を認めた時間，両薬共にベースラインに比較して有意に改善させた. 両群間比較ではトピラマートの方がより良好な成績であった.

安全性評価（有害事象の頻度、程度、主な有害事象名）：トピラマート (26 名)：異常感覚 7 例，

体重減少 5 例，眠気 4 例，めまい 3 例
プロプラノロール (23 名)：徐脈，低血圧，めまい

6）Comparison of the effect of topiramate and sodium valproate in migraine prevention: A randomized blinded crossover study.[10)]

論文：Headache 2006;46:642-648.

著者：Shaygannejad V, Jangorbani M, Ghorbani A, et al.

研究デザイン：ランダム化二重盲検クロスオーバー試験

対象患者（疾患名、重症度、症例数、年齢）：過去 3 ヵ月に 3 回/月以上の発作を認めている片頭痛患者

投与（使用剤型、投与経路、用法・用量）：錠剤経口、トピラマート投与は 25 mg/日から始めて 50 mg/日まで増量して 8 週間投与，バルプロ酸投与は 200 mg/日から開始して 400 mg/日で 8 週間投与を行い，2 ヵ月の washout period を経てクロスオーバー.

有効性評価（主要評価項目、例数や統計学的評価）：発作頻度，発作重症度，発作持続時．両両群ともに有意な改善効果あり。

安全性評価（有害事象の頻度、程度、主な有害事象名）：バルプロ酸 (32 名): 体重増加 34.5%, 眠気 3.1% トピラマート: 体重減少 18.8%, 異常感覚 9.4%

＜日本における臨床試験等※＞
１） 報告はない

※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）著者: Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC.
タイトル: Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults (Review).
論文: Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 24;6:CD010610. doi: 10.1002/14651858.CD010610.
トピラマートは 1 日あたり約 100 mg の投与量をもって，プラセボに比較して 1 ヵ月あたりの片頭痛あるいは片頭痛様の頭痛を認める日数の有意な軽減効果を示す [11)]。

（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＞
著者: Tfelt-Hansen P and Rolan P (2006).

タイトル: Antiepileptic drugs in migraine prophylaxis.
文献: J Olesen, P Tfelt-Hansen, KMA Welch (Ed.), The Headache (3rd edition), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 545-551.
トピラマートは 25～200 mg/日で片頭痛に対するファーストライン治療薬として使用できる. 有効性と忍容性を考慮すると 100 mg/日が最も望ましい. [12)]
＜日本における教科書等＞
著者: 柴田 護
タイトル: 慢性頭痛/片頭痛.
文献: 診療ガイドライン UP-TO-DATE 2010-2011. 門脇 孝, 小室一成, 宮地良樹監修. pp1-10. メディカルレビュー社. 東京. 2010 年.
片頭痛の病態にはイオンチャネルの異常が関与すると考えられている. トピラマートやガバペンチンも有効である. [13)]

（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）米国神経学会のガイドライン [1)]
著者: 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.
タイトル: 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.
論文: Neurology. 2012; 78: 1337-45.
4 つの Class I プラセボ対照試験と 7 つの Class II 試験でトピラマートの片頭痛予防効果が実証されている. 28 日間における片頭痛頻度を減少と頭痛重症度の軽減が認められ, 効果はプロプラノロールとバルプロ酸と同等であると記載され, Grade A として位置づけらrている.
2) 欧州連合神経学会のガイドライン [2)]
著者: Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS; European Federation of Neurological Societies.
タイトル: EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force.
文献: Eur J Neurol. 2009; 16: 968-81.
トピラマート 25～100 mg/日はプラセボに比較して片頭痛予防に有効であることが実証されており、効果はメトプロロール・プロプラノロール・フルナリジンと同等である。しかも、慢性片頭痛や薬剤の使用過多による頭痛が合併した症例にも有効性が示されている。
＜日本におけるガイドライン等＞
慢性頭痛の診療ガイドライン 2013[14)]
著者: 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会
タイトル: 抗てんかん薬（バルプロ酸）は片頭痛の予防に有効か
文献: 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, 医学書院: 東京,

pp165-168, 2013
トピラマートは，片頭痛における RCT で予防効果の有効性が確認されている．ただし，推奨文には記載されておらず，解説・エビデンスの項目にのみ記載．
推奨用量は予防療法のエビデンスサマリ表に 50～200mg/日と掲載されている（p148-150）[15)]

（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）**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＞
１）**片頭痛発作の発症抑制**
＜要望用法・用量について＞
１）　**トピラマート** 50～200mg （平均 100mg）/日、分 1～2
用法・用量の設定根拠：米国のガイドラインでは 25-200mg/日、英国、独国、仏国ではそれぞれ、25-50mg/日, 25-100mg/日, 50-100mg/日と記載されており、わが国の慢性頭痛の診療ガイドラインでは 50～200mg/**日が推奨されている** [15)]。**てんかんにおける使用経験、血中動態から 1 日、1 回又は 2 回の服用が推奨される。**

＜臨床的位置づけについて＞
１）　**片頭痛予防薬**
国際的には片頭痛の予防療法として，トピラマートはバルプロ酸あるいはダイバルプロエックス（divalproex)などの他の抗てんかん薬，塩酸プロプラノロール，メトプロロール酒石酸塩などのβ遮断薬，塩酸アミトリプチリンなどの抗うつ薬，ベラパミル塩酸塩などのカルシウム拮抗薬が長年の使用経験と多くの臨床試験のデータやメタ解析があり，高いエビデンスがある標準的治療薬と位置づけられている [1),2)]．その至適濃度投与量は 50-200 mg/日であることが示されている．わが国では片頭痛に対し，塩酸ロメリジン（ミグシス，テラナス)，メシル酸ジヒドロエルゴタミン（ジヒデルゴット）に加えて，2010 年にはバルプロ酸ナトリウム，2012 年には塩酸プロプラノロールが片頭痛の発症抑制で公知申請により適応追加がなされた．また，2010 年にはベラパミル塩酸塩，2012 年には塩酸アミトリプチリンが片頭痛で適応外使用の適応が認められ，片頭痛治療の環境が整いつつある．しかしながら，これらの薬剤では十分な発作頻度の減少と頭痛発作の重症度の軽減が得られない患者も多く，急性期治療薬の不適切な過剰使用に陥る患者も少なくない．現在わが国では，トピラマートはてんかん治療に使用されている。しかし，前述のようにトピラマートは片頭痛予防薬としての効果が国際的に高く評価されているのに加えて，慢性片頭痛（月に 15 日以上頭痛を認め，少なくとも 8 日以上は片頭痛としての特徴を有する頭痛を呈する状態で，一般に難治性の片頭痛サブタイプである．)に対す

る有効性も実証されていることから,非常に有用性が高い薬剤と考えられる[3].
また，バルプロ酸やアミトリプチリンと異なり体重を減少させる作用があるが，これは片頭痛慢性化危険因子である肥満を有する患者に好影響を与えることが期待されている.

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

１）わが国における片頭痛に対するトピラマートの臨床使用実態を調査する

1. 調査方法

1.1　対象

各調査実施施設の調査担当医師によって、調査期間中にトピラマートを処方された投与継続例及び投与開始例の内、片頭痛発作予防効果が確認された患者を調査対象とする。

1.2　評価例数

一定期間調査を行い、データ収集が可能な調査対象患者 200 例。

1.3　調査期間

任意の 3 カ月を調査期間とする。

1.4　調査デザイン

多施設共同、レトロスペクティブ調査

1.5　調査手順

この調査をおこなう代表施設において、倫理委員会の審査を受け承認を得る。その後、頭痛を専門とする学会である日本頭痛学会がこの調査が実施可能と判断した専門医のいる各施設に文書にての調査を依頼。データは調査票に記入し、データセンターでデータベース化し、集計・解析を実施。

1.6　調査項目

1.6.1　施設情報

1）施設名

2）診療科名

3）調査医師名

4）調査医師記入日

1.6.2　患者背景

1）性別、年齢、体重

2）基礎疾患（予防療法の前治療歴、合併症、片頭痛分類）

3）トピラマートにより片頭痛への予防効果が認められたと判断する理由

1.6.3　調査期間中の片頭痛への併用療法

1）急性期治療の有無、薬剤の種類

2）予防薬の有無、薬剤の種類

1.6.4　トピラマートの用法・用量

1.6.4.1 初回投与時の用法・用量

1）初回投与年月日

2）投与開始時の 1 日用量（投与開始時に実際に処方した用量が不明な場合は、通常目安としている投与開始時の体重当たりの用量について記入。）
3 日日投与回数
4）用法・用量の選択理由
1. 6. 4. 2 現在あるいは直近の用法・用量
1）現在（調査期間中）の処方の投与有無
2）現在あるいは直近の投与開始日
3）現在あるいは直近の 1 日用量
4）1 日投与回数
5）投与状況
1. 6. 4. 3　用法・用量の変更
1）初回用量からの変更の有無
2）変更回数
3）変更年月日
4）変更後の 1 日用量（変更回数が 2 回以上の場合は、過去 6 ケ月以内の最も高い用量を記載）
5）変更後の一日の投与回数
6）変更理由
1. 6. 5　　副作用
投与開始時点から調査期間終了までに発生したトピラマートの投与に支障をきたす副作用（投与中止、投与中断、用量液量等）があった場合、以下を記入。
1）副作用名
2）服薬状況
3）重症度
4）重篤性及び重篤と判断した場合にはその理由
5）処置等の有無、何か処置を施した場合は具体的な処置内容
6）転帰
7）その他コメント
1. 6. 6　トピラマートの片頭痛予防投与の中止暮中断の理由
投与開始時点から調査期間終了までにトピラマートの投与を中止あるいは中断した場合、その理由を記入。

2　集計・解析の方法
データから、下記の事項について集計・解析を行う。
1）調査実施施設
2）症例の構成
3）対象患者に関する事項（患者背景、併用療法）
4）用法・用量に関する事項（開始用量・維持用量、用量の変更、投与の中止・中断、投与期間）

5）安全性に関する事項

5．備考

＜担当者氏名及び連絡先＞
＜その他＞

6．参考文献一覧

1) 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.
2) Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS; 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.
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.
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（片頭痛患者の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），医学書院：東京，pp103-104, 2013.
5) Storey JR, Calder CS, Hart DE, Potter DL. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. Headache 2001;41:968–975
6) Brandes JL, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:965-973.
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;28:1482.
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;31:542-559.
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;118:301–305.
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;46:642–648.
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.

12) Tfelt-Hansen P and Rolan P (2006). Antiepileptic drugs in migraine prophylaxis. In: J Olesen, P Tfelt-Hansen, KMA Welch (Ed.), The Headache (3rd edition), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 545-551.
13) 柴田　護　慢性頭痛/片頭痛．診療ガイドライン UP-TO-DATE 2010-2011．門脇　孝，小室一成，宮地良樹監修. pp1-10．メディカルレビュー社．東京. 2010 年.
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），医学書院：東京，pp165-168, 2013
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），医学書院：東京，pp148-150, 2013