

(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-137
	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
医薬品	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。)	2～16 歳の小児における全般性強直間代発作に対する付加療法
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	2 歳以上の小児に、最初の 1 週間はトピラマートとして 25 mg (または、1～3 mg/kg/日の範囲になるように 25 mg 未満) を就寝前に投与したのち漸増を行い、維持量として 1 日量 5～9 mg/kg/日を 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	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	

以下の理由から、小児における全般性強直間代発作に対する付加療法の適応については、現在開発中である小児部分発作の適応を取得し、国内小児および成人患者に対する使用実績が十分蓄積した時点で、公知申請の可能性を検討したい。

発
の
意
思

- ① 小児部分発作の適応が取得されれば、国内小児および成人部分発作に対する有効性と安全性について、海外実績との詳細な比較が可能になると期待される。
- ② 今回の要望では、日本てんかん学会から9件、日本小児神経学会から11件の要望書が提出された。そのうち、本剤関連の要望書は6件ずつ提出され、両学会ともに同一内容であった。全ての要望に対し同時期に開発を行うことは極めて困難であるため、要望順位が高い成人及び小児における部分発作に対する単剤療法の開発を優先したいと考えている（要望番号 135.1～2 及び 136.1～2）。それぞれの要望順位は以下の通り。

要望内容	日本てんかん学会 要望番号：順位	日本小児神経学会 要望番号：順位
小児・部分発作・単剤	135.1: 3位/9件	135.2: 4位/11件
成人・部分発作・単剤	136.1: 4位/9件	136.2: 5位/11件
小児・全般性強直間代発作・併用	137.1: 5位/9件	137.2: 6位/11件
成人・全般性強直間代発作・併用	138.1: 6位/9件	138.2: 7位/11件
小児・Lennox-Gastaut 症候群・併用	139.1: 7位/9件	139.2: 8位/11件
成人・Lennox-Gastaut 症候群・併用	140.1: 8位/9件	140.2: 9位/11件

「
医
療
上
の
必
要
性
に
係
る
基
準
」
の
該

1. 適応疾病の重篤性

- 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 その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

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）。全般性強直間代発作は既存の抗てんかん薬で発作の改善を認める患者がいる一方では、既存の抗てんかん薬で十分な発作の抑制が認められない難治てんかん患者が20～30%存在し¹⁾、これらの難治てんかんの発作型の一つとして全般性強直間代性発作が認められる。難治てんかんでは知能予後及び社会的予後は不良であり、学業、就労、結婚などの面で大きな不利益がある。特に発作が抑制されないほど両者とも不良である。てんかん患者の予期せぬ突然死（sudden unexpected death in epilepsy; SUDEP）も一般人より多い²⁾。トピラマートはてんかん性

<p>当 性 (該 当 す る も の に チ ェ ッ ク し 、 分 類 し た 根 拠 に つ い て 記 載 す る 。)</p>	<p>脳症を含む様々な難治てんかんに有効性が期待される抗てんかん薬であるが、てんかんのなかでもこれらの難治てんかんは（イ）の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に該当する。その中には死亡率が高く（ア）生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）に該当するものも含まれる。</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 (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、全般性強直間代発作及びLennox-Gastaut 症候群にみられる発作に対する付加療法（2歳以上で承認）に用いる第二世代の抗てんかん薬として米国、英国等で承認されている。さらに米国の治療ガイドライン³⁾では、成人と小児の部分てんかん、特発性全般てんかん及び症候性全般てんかんに対してエビデンスを有している第二世代の抗てんかん薬であり、欧米においては標準的療法に位置づけられている。</p> <p>トピラマート（TPM）は、治療に難渋する多剤抵抗性の小児全般性強直間代発作に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>	

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

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><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か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <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 rowspan="4">米国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></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	販売名（企業名）		効能・効果		用法・用量		備考	
	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		
	<p>〔欧米等 6 か国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>	
	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、本剤は小児における全般性強直間代発作に対する付加療法の適応の有益性が期待されると考える。

<要望用法・用量について>

要望書に記載の通り、国内維持用量は5~9mg/kg/日が妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

要望書に記載の通り、TPMは既存の抗てんかん薬のうち zonisamide (ZNS), phenytoin (PHT), primidone (PRM) よりも位置づけが高く、carbamazepine (CBZ), lamotrigine (LTG), valproic acid (VPA) と同程度の位置づけの薬剤と考えられ、重篤な有害事象のリスクを考慮すると、TPMはCBZ, LTG, VPAを含めた既存の薬物療法よりも位置づけの高い薬剤になり得ると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

要望書に記載の通り、国内の小児全般性強直間代発作に対する付加療法の適応取得にあたり、国内臨床試験の実施は不要と考える。適応取得の方策として、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて（研第4号・医薬審第104号）」（公知申請）の通知に則り、現在開発中である小児部分発作の適応を取得し、国内小児および成人患者に対する使用実績が十分蓄積した時点で適応追加申請を行うことを検討している。

5. 備考

<その他>
なし

6. 参考文献一覧

- 1) 八木和一. 難治性てんかんの治療. 脳の科学. 2001; 23: 923-9. (要望書-1 と同じ)
- 2) 日本神経学会監修. てんかん治療ガイドライン. 2010, 60. (要望書-2 と同じ)
- 3) French JA, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy. Neurology. 2004; 62: 1261-73. (要望書-3 と同じ)