

(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 | 5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。) | 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。) | 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 (要望する用法・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25mg (または、1~3mg/kg/日の範囲になるように25mg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5~9mg/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。) | 小児に関する要望 あり (特記事項等) 第1回受付時の要望番号193の一部と同一内容であり、今回、新たなエビデンスを追加して提出した。 |
| 「医療上の必要性に係る基準」への該当性 | 1. 適応疾病の重篤性 (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 (致命的な疾患) に該当するものも含まれる。 (上記の基準に該当すると考えた根拠) | |

| | |
|---|--|
| <p>(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。)</p> | <p>てんかんは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>(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、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> | |

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況^{4)、5)、6)、7)、8)、9)}

| | |
|-----------------------|--|
| <p>欧米等 6 개국での承認状況</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 개국での承認内容]</p> |
|-----------------------|--|

| | | |
|----------------------------|---|--|
| (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。) | 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) TOPAMAX[®] TABLETS (Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc.) |
| | | 効能・効果 成人及び <u>2～16 歳の小児における部分発作</u> もしくは <u>全般性強直間代発作</u> 、または 2 歳以上の患者における <u>Lennox-Gastaut 症候群にみられる発作に対する付加療法</u> |
| | | 用法・用量 成人 (17 歳以上) 推奨用量：部分発作または <u>Lennox-Gastaut 症候群は 200～400 mg/日</u> 、 <u>全般性強直間代発作は 400mg/日</u> (いずれも 1 日 2 回に分割経口投与)。 初回用量：25～50 mg/日を推奨。 漸増幅：25～50 mg/週を推奨。 <u>小児 (2～16 歳) の部分発作、全般性強直間代発作、または Lennox-Gastaut 症候群</u> 推奨用量：5～9 mg/kg/日 (1 日 2 回に分割経口投与)。 初回用量：最初の 1 週間は 25 mg (または、 <u>1～3 mg/kg/日の範囲になるように 25 mg 未満</u>) を就寝前に投与。 漸増幅：1～2 週間隔で 1～3 mg/kg/日ずつ漸増。 |
| | | 備考 |
| | 英国 | 販売名 (企業名) TOPAMAX[®] TABLETS (Janssen-Cilag Ltd.) |
| | | 効能・効果 <u>2 歳以上の小児、青年及び成人における部分発作</u> もしくは <u>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</u> |
| | 用法・用量 成人 推奨用量：200～400 mg/日 (1 日 2 回に分割経口投与)。 初回用量：25～50mg を 1 週間就寝前に投与。 漸増幅：1 または 2 週間毎に、25～50 mg/日ずつ漸増。 <u>小児 (2 歳以上)</u> 推奨用量：5～9 mg/kg/日 (1 日 2 回に分割経口投与)。 | |

| | | | |
|----|----------|---|--|
| | | | <p>初回用量：最初の 1 週間は 25 mg（または、<u>1~3 mg/kg/日の範囲になるように 25 mg 未満</u>）を就寝前に投与。</p> <p>漸増幅：1~2 週間隔で 1~3 mg/kg/日ずつ漸増。</p> |
| | | 備考 | |
| 独国 | 販売名（企業名） | <p>TOPAMAX[®] Filmtabletten (JANSSEN-CILAG GmbH)</p> | |
| | 効能・効果 | <p><u>2 歳以上の小児、若年者及び成人の焦点性発作（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に対する付加療法、並びに Lennox-Gastaut 症候群に伴うてんかん発作の治療。</u></p> | |
| | 用法・用量 | <p>成人： 25~50 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 週間ごとに 1 日量を 25~50 mg ずつ増量し、2 分服とする。ただし、患者により 1 日 1 回の投与でよい場合もある。</p> <p>成人の付加療法における維持用量は通常 200~400 mg/日で、2 分服とする。</p> <p><u>2 歳以上の小児：</u> <u>2 歳以上の小児における付加療法での推奨用量は 5~9 mg/kg/日で、2 分服とする。25 mg/日（または 25 mg 未満。1~3 mg/kg/日の用量範囲内に定める。）より治療を開始し、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 1~3 mg/kg ずつ増量し、2 分服とする。1 日量は 30 mg/kg まで試験されており、忍容性は概ね良好であった。</u></p> | |
| | | 備考 | |
| 仏国 | 販売名（企業名） | <p>EPITOMAX[®] comprimé pelliculé (JANSSEN CILAG SA)</p> | |
| | 効能・効果 | <p><u>2 歳以上の小児、若年者及び成人の部分てんかん（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他剤との併用療法、並びに Lennox-Gastaut 症候群による発</u></p> | |

| | | | |
|----|----------|---|--|
| | | | 作の併用療法。 |
| | | 用法・用量 | <p>成人：</p> <p>25～50 mg から治療を開始し、これを1週間投与（夜服用）する。これより低い用量を使用したとの報告もあるが、系統的な試験は行われていない。その後、1週間または2週間間隔で1日量（2分服）を25 mg～50 mg ずつ増量する。患者によっては、1日1回の投与で有効量に達する場合もある。</p> <p>臨床試験における併用療法時の最小有効量は200 mgであった。常用量は1日200~400 mg（2分服）である。</p> <p>1日の治療費：2.23～4.11 ユーロ。</p> <p>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（「警告」及び「使用上の注意」参照）。</p> <p>小児（2歳以上）：</p> <p><u>他の抗てんかん薬併用時の本剤（トピラマート）の推奨1日総投与量は約5～9 mg/kg（2分服）である。25 mg（またはそれ以下、1～3 mg/kg/日の範囲内）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1～3 mg/kg ずつ、臨床上の最適用量に達するまで増量する。</u></p> <p><u>1日の治療費：0.16 ユーロ/kg～0.29 ユーロ/kg（15 mg カプセル）、0.09 ユーロ/kg～0.15 ユーロ/kg（25 mg カプセル）、0.06 ユーロ/kg～0.10 ユーロ/kg（50 mg カプセル）。</u></p> <p><u>1日量 30 mg/kg まで試験が行われているが、忍容性に特に問題はない。</u></p> |
| | | 備考 | |
| 加国 | 販売名（企業名） | TOPAMAX [®] TABLETS（Janssen-Ortho Inc.） | |
| | 効能・効果 | <u>既存療法でコントロール不十分なてんかんを有する患者（成人及び2歳以上の小児）に対する付加療法</u> | |
| | 用法・用量 | 成人（17歳以上）： | |

| | | |
|----|-----------|--|
| | | <p>初回用量は 50 mg/日から開始し、必要に応じて忍容可能な有効用量まで漸増を行う。1 週毎に用量を 50 mg/日ずつ増量し、1 日 2 回に分割経口投与する。患者によっては、開始用量をより低くしたり (25mg 等)、漸増スケジュールをより緩徐にすることにベネフィットがある場合がある。また、患者によっては 1 日 1 回投与で有効性が得られる場合がある。1 日あたりの推奨維持用量は 200-400 mg/日である (1 日 2 回に分割経口投与)。400 mg/日を超える用量では、反応性の改善は示されておらず、有害事象発現率の顕著な増加との関連も認められていない。最大の推奨用量は 800 mg/日である。1,600 mg を超える用量は未検討である。</p> <p><u>小児 (2 - 16 歳) :</u> <u>最初の 1 週間は 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、必要に応じて忍容可能な有効用量まで漸増を行う。その後は、1~2 週間隔で 1~3 mg/kg/日ずつ用量を漸増すべきである (1 日 2 回に分割経口投与)。また、患者によっては、開始用量をより低くしたり、漸増スケジュールをより緩徐にすることにベネフィットがある場合がある。1 日あたりの推奨維持用量は 5~9 mg/kg/日である (1 日 2 回に分割経口投与)。</u></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 <u>2 歳以上の小児 :</u></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 <u>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</u> |
| | 用法・用量 | 成人 : |

| | | |
|--|----|--|
| | | <p>開始用量として、25～50mg を 1 週間以上就寝前、または 1 日 2 回に分割経口投与する。その後は、200～400 mg/日の目標用量に到達するまで、1 週間以上の間隔を置いて 25～100 mg/日ずつ増量すべきである。最大推奨用量は、1000 mg/日を超えないようにすべきである。また、1 日用量は 1 日 2 回に分割経口投与すべきである。</p> <p><u>小児 (2 歳以上)</u></p> <p><u>最初の 1 週間は 1～3 mg/kg/日 (最大 25 mg/日) を就寝前に投与し、必要に応じて忍容可能な有効用量まで漸増を行う。その後は、5～9 mg/kg/日の推奨用量に到達するまで、1 週間以上の間隔を置いて、1～3 mg/kg/日ずつ用量を漸増すべきである。30 mg/kg/日までの用量が検討されており、概して良い忍容性が認められた。また、1 日用量は 1 日 2 回に分割経口投与すべきである。</u></p> |
| | 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¹⁰⁾

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。(2011.08.24 検索実施)
検索式：primary[Title] AND generalized[Title] AND tonic-clonic[Title] AND seizures[Title] AND Clinical Trial[ptyp]

2) 検索結果

検索結果として下記1報が得られた。小児を含む全般性強直間代発作に対する付加療法としてトピラマートを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、米国添付文書に掲載されている試験であるため選定した。

i) Biton V, et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology*. 1999; 52(7): 1330-7.

【試験概要】

全般性強直間代発作 (PGTC: primary generalized tonic-clonic seizure) を持つ患者 (3~59歳) に対し、トピラマート併用療法 (約 6 mg/kg/day、錠剤、投与経路記載無し) の有効性及び安全性を多施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験によって検討した。観察期間 (8週間) に3回以上のPGTCがあった患者を対象とし、実薬群 39例、プラセボ群 41例に対して20週間の投与期間 (漸増期: 8週間、用量固定期: 12週間) を設けた。主要評価項目である、観察期間に対する投与期間でのPGTC頻度減少率の中央値は、実薬群で56.7%、プラセボ群で9.0%であり、有意に ($p=0.019$) 実薬群で高かった。投与期間において50%以上PGTCが減少した患者の割合は、実薬群で56.4% (22/39例)、プラセボ群で20.0% (8/40例) であり有意に ($p=0.001$) 実薬群で高かった。さらに全ての全般発作を対象とした発作発現頻度減少率の中央値は実薬群で42.1%、プラセボ群で0.9%と有意に ($p=0.003$) 実薬群で高かった。また50%以上発作が減少した患者の割合は実薬群で46.2% (18/39例)、プラセボ群で17.1% (7/41例) と有意に ($p=0.003$) 実薬群で高かった。主な有害事象は眠気、疲労感、体重減少、記憶障害、神経質であった。また有害事象により投与中止となった被験者は、実薬群 (食欲不振及び体重減少) とプラセボ群 (顆粒球減少症及び血小板減少症) で各1例であった。以上より、トピラマートはPGTCに対して有効であると考えられた。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況¹¹⁾

i) Katherrine A. Lyseng-Willamson 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。

・全般性強直間代発作に対する併用治療 (2~16 歳の小児)

英国 ・漸増法：最初の 1 週間は毎晩 25 mg/日を投与し、その後は 1 または 2 週間毎に 1~3 mg/kg/日ずつ増量

・推奨される初期目標用量：約 5~9 mg/kg/日

これよりも高い用量 (30mg/kg/日まで) の検討も行なわれており、忍容性は概して良好であった。

米国 ・漸増法：最初の 1 週間は毎晩 25 mg 以下 (1~3 mg/kg/日) を投与し、その後は 1 または 2 週間毎に 1~3 mg/kg/日ずつ増量

・ 一般的用量：約 5～9 mg/kg/日

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況^{12)、13)}

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^{3)、14)、15)}

i) French JA, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy. Neurology. 2004; 62: 1261-73.

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)。

・成人難治部分てんかんの併用療法では、ガバペンチン(GBP)、ラモトリギン(LTG)、タイアガビン(TGB)、トピラマート(TPM)、オクスカルバゼピン(OXC)、レベチラセタム(LEV)、ゾニサミド(ZNS)を使用することが適切である (Level A)。

・成人難治部分てんかんの単剤療法では OXC や TPM を使用する (Level A)。

- ・成人、小児の難治全般性強直間代発作には TPM を使用する (Level A)。
- ・小児の難治部分てんかんの併用療法では GBP、LTG、OXC、TPM を使用する (Level A)。
- ・成人、小児の Lennox-Gastaut 症候群にみられる転倒発作には TPM または LTG を使用する (Level A)。

ii) てんかん治療ガイドライン. 2010, 55-9.

学会名：日本神経学会

国名：日本

第 5 章 難治てんかんの薬物療法

CQ 5-4 難治てんかんへの対応をどうするか

推奨：真の難治性か見せかけの難治性かを検討し、みせかけの難治性ではその要因を除き、真の難治性では薬物療法を再検討（診断、薬剤選択、投与量、合理的な多剤併用療法など）し、新規抗てんかん薬、手術、新しい治療法を検討する（グレード B）。

薬の選択と投与量の再検討：

てんかん症候群や発作型に対し薬剤が適切か（表 1～3）、十分に使用しているか（投与量、血中濃度など）、耐性が起こっていないかを検討する。多剤併用の場合は、それぞれの発作型に対する薬剤となっているか、血中濃度を下げる相互作用が無いか、同じ作用機序の薬剤の組み合わせになっていないかを検討する。これに対しては、適切な薬剤に変更し、副作用が出なければ治療域の血中濃度を超えて最高耐用量まで増量して効果を確認する。結局、それぞれの発作型に対する薬剤の選択、相互作用を考慮した薬剤の増減、作用機序の異なる薬剤の組み合わせを行って合理的多剤併用療法を行う。

表 1 国際てんかん連盟 (ILAE) 治療ガイドラインによる単剤治療開始時の抗てんかん薬 (アルファベット順)

| 発作型・てんかん症候群 | レベル A | レベル B | レベル C | レベル D |
|---------------|-------|-------|--------------------|-------|
| 全般強直間代発作 (小児) | なし | なし | CBZ,PB,PHT,TPM,VPA | OXC*1 |

*1：わが国では未承認・未発売の商品名

表 2 英国の NICE のガイドラインによる発作型に対する薬剤選択 (アルファベット順)

| 発作型 | 第一選択薬 | 第二選択薬 | 考慮し得る薬 | 避けるべき薬 |
|------|----------|----------|-------------|-------------|
| 全般強直 | CBZ,LTG, | CLB,LEV, | AZM,CZP,PB, | VGB*1,TGB*1 |

| | | | | |
|------|----------------|-------------|---------|--|
| 間代発作 | <u>TPM,VPA</u> | OXC*1,ZNS*2 | PHT,PRM | |
|------|----------------|-------------|---------|--|

*1：わが国では未承認・未発売の商品名
 *2：ZNSはこの当時欧米では治験も終了せず、市販もされていないため、ミオクロニー発作以外は評価されていないが、わが国の治験と市販後調査を踏まえて追記した。

表3 英国 NICE のガイドラインによるてんかん症候群に対する薬剤選択（アルファベット順）

| 発作型 | 第一選択薬 | 第二選択薬 | 考慮し得る薬 | 避けるべき薬 |
|------------|----------------------------|-------|--|-------------|
| 全般強直間代発作のみ | CBZ,LTG, <u>TPM,VPA</u> | LEV | AZM,CLB,CZP, OXC*1,PB,PHT, PRM,ZNS*2 | VGB*1,TGB*1 |

*1：わが国では未承認・未発売の商品名
 *2：ZNSはこの当時欧米では治験も終了せず、市販もされていないため、ミオクロニー発作以外は評価されていないが、わが国の治験と市販後調査を踏まえて追記した。

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): 57-9.
 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 3 新しい抗てんかん薬は特発性全般てんかんに有効か？
 3) ラモトリギン、トピラマート、及び levetiracetam は特発性全般てんかんの全般強直間代発作に併用治療法で有効である（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^{16)、17)、18)、19)}

| |
|--|
| <p>i) 浜野晋一郎ら. 小児難治性てんかんにおけるトピラマートの部分発作と全般発作に対する有用性. てんかん研究. 2009; 27: 3-11.</p> <p>【要旨】</p> <p>小児難治性てんかんにおけるトピラマート (TPM) の部分発作と全般発作に対する有用性を検討した。2 剤以上の抗てんかん薬で発作が抑制できず、2 ヶ月間平均で月 2 回以上の発作があった 53 例（16 歳未満：48 例、16 歳以上 19 歳未満：5 例）を対象とした。TPM の初期量は 1.4 ± 0.7 mg/kg/day、最大量は 6.4 ± 4.2 mg/kg/day だった。50%以上の発作減少が得られた有効例は部分発作 44.4% (16/36 例)、全般発作 52.9% (9/17 例)、全体で 47.2% (25/53 例) に有効で、発作型別の差は認めず増悪例はなかった。副作用は 15 例に認め、眠気 8 例、発汗低下 4 例、流涎、ふらつき、異常行動が各 1 例だった。副作用はいずれも軽度で、6 例では継続投与が可能、残りの 9 例では TPM を中止し軽</p> |
|--|

快した。TPM は部分発作とともに全般発作に対しても有効であり、小児難治性てんかんの治療において有用性が高いと考えられた。

ii) 渡邊年秀ら. 小児難治性症候性全般てんかんに対する Topiramate の使用経験. てんかんをめぐって. 2009; 28: 60-5.

当院に通院中あるいは入院中の症候性全般てんかんの患者のうち、従来の抗てんかん薬では発作のコントロールが不十分な難治性全般発作を有する患者を対象とし、小児難治性全般てんかんに対する TPM の有効性を検討した。

平均年齢 11 歳 8 ヶ月 (1 歳 4 ヶ月から 33 歳 4 ヶ月) の患者 17 例に、それまでの抗てんかん薬は変更せず、TPM を追加投与した。てんかん分類としては Lennox-Gastaut 症候群 5 例、Doose 症候群 1 例、West 症候群後を含む症候性全般てんかんが 11 例であった。TPM の平均内服期間は 85.5 日で、TPM の検討時での平均投与量は 130mg/日で、体重 kg あたりに換算すると、平均で 5.27mg/kg/日 (2.63~9.72mg/kg/日) であった。検討時に維持量 (5~8mg/kg/日) まで到達していたのは、17 例中 8 例であった。TPM の効果は、著効 3 例、やや有効 9 例、無効 1 例、悪化 1 例であった。副作用は 17 例中 7 例に計 12 件の副作用を認めた。食欲低下と眠気が 3 例、その他はそれぞれ 1 例であった。

今回は、観察期間が短く種々の薬物との相互作用は検討できておらず、維持量にまで到達した症例も 8 例であり、初期効果をみている段階である。しかし、副作用は添付文書の範囲内であり、重篤なものは無く、難治な症候性全般てんかんに使用しても 35%の有効性を示すことにより、部分発作のみならず全般発作にも試みる価値のある薬剤と思われた。

iii) 足立昌夫ら. 小児期発症てんかんに対する topiramate の有効性. 脳と発達. 2010; 42: 360-6.

【要旨】

小児期発症てんかんに対する topiramate (TPM) の有効性と安全性について検討した。抗てんかん薬 2 剤以上でもけいれん発作が抑制されず、平均で月 1 回以上観察できた 45 例を対象とした。年齢は 4 ヶ月~30 歳 (平均 11 歳 7 ヶ月) で、15 歳未満が 32 例であった (15 歳以上: 13 例)。全般てんかん 13 例、局在関連性てんかん 30 例、未決定てんかん 2 例であった。発作頻度 50% 減少率は全般てんかん 53.8%、局在関連性てんかん 73.3%、うち発作寛解は各 23.1%、23.3%であった。主な有害事象は、眠気 28.9%、体重減少 13.3%、代謝性アシドーシス 4.4%で、いずれも軽症一過性であった。TPM は高い有効性を示し、特徴的な有害事象に留意すれば安全な薬剤である。

iv) 渡邊年秀ら. 小児難治性全般てんかんに対する topiramate の短期効果と長期効果に関する検討. てんかんをめぐって. 2011; 43: 223-7.

【要旨】

25例の小児難治性全般てんかん患者に topiramate (TPM) を追加投与し、TPM 投与開始2ヶ月後の短期効果と1年後の長期効果を比較検討した。TPM 投与開始時年齢は1歳9ヶ月から34歳2ヶ月で、平均11歳9ヶ月であった。TPMの有効率は短期56%、長期45%と比較的高かったが、Lennox-Gastaut症候群では有効率が低かった。短期効果で著効を認めた症例は長期でも著効を維持し、短期が有効でもその後長期で著効になる症例がみられた。しかし、短期が有効とならなかった症例は長期でも有効以上には至らなかった。無効または悪化のためTPMを途中で中止した症例が5例みられたが、TPMは重大な副作用を認めず、短期のみならず長期有効率も比較的高いため、小児の難治性全般てんかんに試みる価値のある薬剤と思われた。

(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>

全般性強直間代発作に対するTPM併用療法のプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤の全般性強直間代発作に対する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、本剤は小児の全般発作に対する併用療法について有効性が確立した薬剤であると考えられ、主要6カ国全てにおいて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が取得されている。

一方、日本におけるてんかん治療ガイドラインにおいては、難治てんかんに対して海外のガイドラインを踏まえた抗てんかん薬の選択が推奨されており、全般強直間代発作に対する治療薬として、TPMは上位に位置づけられていると考えられる。

以上のことから、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。

<要望用法・用量について>

全般性強直間代発作に対するTPM併用療法のプラセボ対照二重盲検比較試験においては、約6mg/kg/日の維持用量で有効性が示され、主要6カ国においては、小児の推奨維持用量として5~9mg/kg/日が承認されている。また、(5)に示した国内臨床使用実態の通り、国内でも海外と類似した用量にて有効性が認められている。以上から、国内維持用量は5~9mg/kg/日が妥当と考えられる。

<臨床的位置づけについて>

小児における全般性強直間代発作に対する付加療法として、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,LTG,VPA,CLB,ZNS,PHT,PRMである。日本におけるてんかん治療ガイドラインにおいて、難治てんかんに対する抗てんかん薬選択の際の参照先として引用されている英国NICEのガイドラインでは、全般性強直間代発作に対する第一選択薬として、

CBZ,LTG,TPM,VPA が挙げられており、TPM は既存の抗てんかん薬のうち ZNS,PHT,PRM よりも位置づけが高く、CBZ,LTG,VPA と同程度の位置づけの薬剤と考えられる。なお、TPM には米国 FDA の black-box warning (最も重大な注意書き) の対象となる重篤な有害事象は存在しないが、CBZ には再生不良貧血及び肝毒性、LTG にはスティーブンス・ジョンソン症候群などの重篤な過敏反応、VPA には肝毒性、膵炎及び催奇形性が記載されている。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。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

海外の臨床試験成績、教科書、総説、診療ガイドライン等から、本剤は小児の全般発作に対する併用療法について有効性が確立した薬剤であると考えられ、主要 6 カ国全てにおいて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が取得されている。一方、日本におけるてんかん治療ガイドラインにおいては、難治てんかんに対して海外のガイドラインを踏まえた抗てんかん薬の選択が推奨されており、全般強直間代発作に対する治療薬として、TPM は上位に位置づけられている。

さらに、(5) に記載した通り、国内でも既に適応外使用の報告がなされており、海外データと国内使用実績を総合的に評価することにより、国内の小児全般性強直間代発作に対する付加療法としての本剤の有用性が評価できるものとする。

以上より、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。

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>

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) 八木和一. 難治性てんかんの治療. 脳の科学. 2001; 23: 923-9.
- 2) 日本神経学会監修. てんかん治療ガイドライン. 2010, 60.
- 3) French JA, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy. Neurology. 2004; 62: 1261-73.
- 4) (米国承認情報) PRESCRIBING INFORMATION. Revised 03/2011.
- 5) (英国承認情報) Summary of Product Characteristics. last updated on the eMC:12/05/2011.

- 6) (独国承認情報) ROTE LISTE 2010.
- 7) (仏国承認情報) ViDAL 2011.
- 8) (加国承認情報) PRODUCT MONOGRAPH. Date of Revision April 08, 2010.
- 9) (豪国承認情報) PRODUCT INFORMATION. Date of most recent amendment: 2 December 2010.
- 10) Biton V, et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology*. 1999; 52(7): 1330-7.
- 11) Katherrine A. Lyseng-Willamson and Lily P.H. Yang : A Review of its Use in the treatment of Epilepsy. *Drugs*. 2007; 67(15): 2231-56.
- 12) The treatment of epilepsy, 3rd edition.: 673-83.
- 13) Pediatric Epilepsy, 3rd Ed.: 671-83.
- 14) 日本神経学会監修. てんかん治療ガイドライン. 2010, 55-9.
- 15) 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): 57-9.
- 16) 浜野晋一郎ら. 小児難治性てんかんにおけるトピラマートの部分発作と全般発作に対する有用性. てんかん研究. 2009; 27: 3-11.
- 17) 渡邊年秀ら. 小児難治性症候性全般てんかんに対する Topiramate の使用経験. てんかんをめぐって. 2009; 28: 60-5.
- 18) 足立昌夫ら. 小児期発症てんかんに対する topiramate の有効性. 脳と発達. 2010; 42: 360-6.
- 19) 渡邊年秀ら. 小児難治性全般てんかんに対する topiramate の短期効果と長期効果に関する検討. てんかんをめぐって. 2011; 43: 223-7.