

未承認薬の要望

要 望 者	日本てんかん学会	
優 先 順 位	9 位 (全 12 要望中)	
医 薬 品 名	成 分 名	英名 : oxcarbazepine (INN)
	販 売 名	Trileptal (米・英・独・仏)
会 社 名	ノバルティス ファーマ株式会社	
承 認 国	米国・英国・独国・仏国で承認	
効能・効果	1. 米国 : Trileptal (oxcarbazepine)は年齢 2 歳以上の小児のてんかん部分発作の多剤併用療法として使用する。 2. 英国 : Trileptal は二次性全般化発作の有無に関係なく、部分発作を適応とする。Trileptal は年齢 6 歳以上の小児の多剤併用療法として使用する。 3. 独国 : てんかん : 6 歳以上の小児の部分発作 (二次性全般性化発作の有無は問わない) における多剤併用療法。 4. 仏国 : てんかんの部分発作の治療。二次性全般化発作の有無を問わない。他の抗てんかん剤との併用投与で、6 歳以上の小児に対し使用できる。	
用法・用量	1. 米国 : Trileptal (oxcarbazepine)は年齢 2-16 歳の小児の部分発作の多剤併用療法に推奨される。全ての投与量は、1 日 2 回に分けて投薬する。 小児／多剤併用療法 (年齢 2-16 歳) 年齢 4-16 歳の小児患者では、1 日用量 8-10mg/kg (1 日 2 回に分割投与) で治療を開始するが、1 日用量が 600 mg を超えないこととする。Trileptal の目標維持用量への到達には、2 週間以上をかけて、次のチャートに従い、患者体重に基づいて行う。 20～29 kg - 900 mg/日 29.1～39 kg - 1200 mg/日 39 kg 以上 - 1800 mg/日 年齢 2-4 歳未満の小児患者においても、1 日用量 8-10mg/kg (1 日 2 回に分割投与) で治療を開始するが、1 日用量が 600 mg/日を超えないこととする。体重 20kg 未満の患者では、初期用量として 16-20mg/kg を検討する。最大維持用量は 2-4 週以上をかけて到達させるが、60mg/kg/日 (1 日 2 回に分割投与) を超えないこと。	

2. 英国：多剤併用療法の場合、本剤での治療は臨床有効用量を2回に分割して投与を開始する。この用量は患者の臨床反応をみて増量することもできる。多剤併用療法の場合には患者への抗てんかん薬の総負荷が増すため、併用する抗てんかん薬の用量を減らすか、又は Trileptal の用量をより緩徐に上げていく必要があると思われる。

小児

多剤併用療法の場合、Trileptal は 8～10mg/kg/日の 1 日 2 回投与より開始する。多剤併用療法試験では、1 日維持用量の中央値である約 30mg/kg/日で治療効果が認められた。臨床的に必要性が認められたときは、約 1 週間ごとに、最大 10mg/kg/日ずつ増量し、最大 46mg/kg/日まで、十分な臨床反応が達成されるまで増量する。

Trileptal は年齢 6 歳以上の小児に対して使用が勧められる。安全性及び有効性は 6 歳未満（生後 1 ヶ月以上）の小児約 230 名を含め、管理された臨床試験で検討された。6 歳未満の小児における安全性及び有効性は十分に示されなかったため、6 歳未満の小児においては Trileptal は推奨されない。

3. 独国：小児の多剤併用療法：1 日 8～10mg/kg/日の用量にて 1 日 2 回に分けた投与より開始する。1 日用量は 1 週間ごとに最大 10mg/kg/日ずつ、最大投与量は 46mg/kg/日まで増量してもよい。

4. 仏国：多剤併用療法の場合、oxcarbazepine を用いた治療は、臨床有効用量を 1 日 2 回に分けて投与を開始する。臨床反応に応じて用量を増加させることができる。多剤併用療法の場合には患者への抗てんかん薬の総負荷が増すため、併用する抗てんかん薬の用量を減らすか、oxcarbazepine の用量をより緩徐に上げていく必要があると思われる。

小児

多剤併用療法の治療開始時には、8～10mg/kg/日の用量にて 1 日 2 回に分けて投与する。多剤併用療法では、平均 30mg/kg/日で継続的に投与することにより治療効果が認められる。望ましい臨床効果を得られるように、約 1 週間ごとに用量を最大 10mg/kg/日ずつ、最大 46mg/kg/日まで増加させることができる。

oxcarbazepine は 6 歳以上の小児に対し適切に投与することができる。忍容性及び有効性については、6 歳未満（生後 1 ヶ月以上）の小児約 230 人も含め、管理された臨床試験において評価が実施

	されている。忍容性及び有効性が十分証明されていないことを考慮し、6歳未満の小児においては Trileptal は推奨されない。
文献・学会発表等のエビデンスに基づく安全性・有効性の評価	(1)無作為化比較試験等の公表論文（論文ごと） a)小児てんかん患者に対する多剤併用療法 標題：1～2 剤の抗てんかん薬にてコントロール不良の小児てんかん患者を対象としたオクスカルバゼピンの有効性および安全性の評価 文献：Epilepsy.2000;54（12） 27:2237-2244 要約：十分にコントロールされていない部分発作を有する 3 から 17 歳の 267 名の小児てんかん患者を対象とした治験薬 112 日間投与による二重盲検，無作為化，プラセボ対照試験である。 ベースラインからの発作減少率はオクスカルバゼピンの 35% に対してプラセボ群では 9% であり，プラセボに対してオクスカルバゼピンは有意にてんかん部分発作を減少させた（$p=0.0001$）。また，ベースラインからの部分発作の回数が 50% 以上減少した患者の割合はオクスカルバゼピン群 82%，プラセボ群 22% であり，オクスカルバゼピンによる有意な改善が認められた（$p=0.0005$）。オクスカルバゼピン群 91%，プラセボ群 82% に有害事象が認められ，オクスカルバゼピン群での主な有害事象は嘔吐，眠気，浮動性めまい，傾眠および嘔気であった。 b)幼児および小児てんかん患者に対する多剤併用療法 標題：部分発作を有する幼児および若年小児を対象としたオクスカルバゼピンの多剤併用療法 文献：Neurology.2005;65（9）:1370-1375 要約：1～2 剤の抗てんかん薬にて十分にコントロールされていない部分発作を有する幼児および若年小児（1 ヶ月から 4 歳未満）を対象にオクスカルバゼピン高用量（60mg/kg/day）または低用量（10mg/kg/day）の評価者盲検，無作為化試験である。 主要評価項目である 72 時間の連続脳波ビデオによる 24 時間あたりの行動所見を伴う部分発作回数の減少度は，高用量群で－2.00，低用量群で－1.37 であり，高用量群が有意に優れていた。いずれかの投与群で 10% 以上の頻度で認められた有害事象は，眠気と発熱であった。

	(2)教科書等（標準的治療としての記載のあるものごと） 特になし。 (3)peer-review journal の総説，メタアナリシス（総説等ごと） 本剤の小児多剤併用療法におけるメタアナリシス実施されていない。 (4)学会又は組織・機構の診療ガイドライン（ガイドラインごと） ①米国「てんかん治療ガイドライン（2004 年 4 月）」 文献：Neurology 2004;62:1252-1260, Neurology 2004;62:62:1261-1273 成人の単剤療法並びに多剤併用および小児多剤併用療法の部分発作に対して有効性が確立しているとされている。 ②国際てんかん学会の治療ガイドライン 文献：Epilepsia 2006;47(7):1094-1120 これまでに実施された無作為試験の結果から小児てんかん部分発作に対して推奨される（Evidence レベル A：単剤療法として第 1 選択薬と考えるべき）薬剤として評価されている。 (5)(1)から(4)を踏まえたエビデンスレベルの総合的な評価 既存の抗てんかん薬はその治療において 20～30%程度の患者が治療抵抗性を示すとされ，その副作用及び忍容性についても問題がある。オクスカルバゼピンは多剤併用療法により治療抵抗性のてんかん部分発作においてその有効性が確認されており，その臨床試験結果から部分発作に対する薬剤としてそのガイドラインに高く評価されている。 また，本剤は経口懸濁液の剤型を有しておりコンプライアンスが問題となる小児には使用しやすい薬剤である。 以上を総合的に評価すると本剤は本邦における小児てんかんの部分発作に対する多剤併用療法として必要な薬剤と考えられる。 (6)追加すべき試験の種類とその実施方法案 現在本剤は，既存の抗てんかん薬によりコントロール不十分な小児部分てんかんを対象とした多剤併用療法における二重盲検比較試験が必要である（2009 年 7 月開始，現在実施中）。
	1. 適応疾病の重篤性：(ウ) てんかんは大脳皮質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。てんかんによって

医療上の必要性に係る基準への該当性	苦しむ成人および小児は世界中で 5,000 万人にも及んでいるといわれ、本邦でも成人および小児の 100 万人が罹患しており、その 7～8 割は小児期に発病する。てんかん患者の約 3 割は既存の抗てんかん薬に不応性の難治てんかんであると言われる。これらの難治てんかんでは、発作の存続だけでなく、様々な重複障害の存在により社会生活や学校生活に支障を来す。これらのことより、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」と考えられる。 2. 医療上の有用性：(イ) と (ウ) てんかん治療の目的は、発作を抑制することによって患者の QOL を改善することにある。てんかんの治療は薬物療法が主体であるが、従来の抗てんかん薬（第一世代）に抵抗性を示す患者が 30～40% 存在しており、新しい抗てんかん薬の開発が望まれている。海外では本剤を含む第二世代の抗てんかん薬がいくつか承認されているが、本邦では、第二世代の抗てんかん薬としてガバペンチンなど 5 剤が承認されているものの、ラモトリギンを除いて小児患者に対する適応は取得されておらず、治療選択肢が少ないことから「ア 既存の療法が国内にない」ことに準ずると言える。 本剤はカルバマゼピンと類似構造を有しながら、カルバマゼピンで問題視されてきた副作用、忍容性及び薬物相互作用が改善された薬剤であり、カルバマゼピンや他の抗てんかん薬による治療が奏功しなかった患者に対しての多剤併用療法でも効果があるとされていることから「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」と言える。 また、本剤は世界 84 ヶ国以上で部分発作に用いる抗てんかん薬として承認されており、米国の「てんかん治療ガイドライン（2004 年 4 月）」においても部分発作に対して有効性が確立しているとされていることから「ウ 欧米において標準的療法に位置付けられている」と言える。 以上、適応疾患の重篤性及び医療上の有用性を総合的に評価し、本剤は医療上その必要性が高いと考える。
--------------------------	---