

(別添様式1-1)

未承認薬の要望

要望者	日本てんかん学会									
優先順位	2位 (全12要望中)									
医薬品名	成分名	ルフィナマイド								
	販売名	Inovelon (欧州)、Banzel (米国)								
会社名	エーザイ									
承認国	欧州29カ国 (英国、独国、仏国を含む)、米国									
効能・効果	レノックス・ガストー症候群 (4歳以上) に伴う発作に対する併用療法									
用法・用量	【欧州】 小児患者：200 mg/日から投与開始する (1日2回投与)。2日ごとに200 mgずつ増量し、最大推奨用量として1000 mg/日 (バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合) 又は600 mg/日 (バルプロ酸ナトリウムを併用する場合) まで増量が可能である。 成人患者：400 mg/日から投与開始する (1日2回投与)。2日ごとに400 mgずつ増量し、体重ごとに以下に示す最大推奨用量まで増量が可能である (1日2回投与)。									
	<table border="1"><thead><tr><th>体重</th><th>30.0-50.0 kg</th><th>50.1-70.0 kg</th><th>70.1 kg以上</th></tr></thead><tbody><tr><td>最大推奨用量 (mg/日)</td><td>1800</td><td>2400</td><td>3200</td></tr></tbody></table>			体重	30.0-50.0 kg	50.1-70.0 kg	70.1 kg以上	最大推奨用量 (mg/日)	1800	2400
体重	30.0-50.0 kg	50.1-70.0 kg	70.1 kg以上							
最大推奨用量 (mg/日)	1800	2400	3200							
	【米国】 小児患者：約10 mg/kg/日から投与開始する (1日2回投与)。2日ごとに約10 mg/kg/日ずつ増量し、目標用量として45 mg/kg/日又は3200 mg/日のいずれか低い用量まで増量が可能である (1日2回投与)。 成人患者：400-800 mg/日から投与開始する (1日2回投与)。2日ごとに400-800 mg/日ずつ増量し、最大3200 mg/日まで増量が可能である (1日2回投与)。									

<p>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</p>	<p>(1)無作為化比較試験等の公表論文（論文ごと） Glaser T, Kluger G, Sachdeo R, Krauss G, Perdomo C, Arroyo S. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. <i>Neurology</i> 2008;70:1950-8.</p> <p>本試験は 4-30 歳の 1-3 剤の抗てんかん薬を投与されながらコントロール不良の LGS 症例 138 例を対象に、ルフィナマイド（74 例）もしくはプラセボ（64 例）を 12 週間併用した、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験である。ルフィナマイドの投与量は 45mg/kg/日（最大投与量は体重当たりの最大推奨量）を目標とされた。</p> <p>有効性について、この試験において主要評価項目とされた、1) 28 日あたりの総発作頻度の減少率（中央値：32.7% vs 11.7%、$p=0.0015$）、2) 28 日あたりの強直・脱力発作の頻度の変化率（中央値：42.5%減少 vs 1.4%増加、$p<0.0001$）、3) 全般臨床症状のてんかん重症度サブスケール（改善率：53.4% vs 30.6%、$p=0.0041$）のいずれにおいてもルフィナマイドの有効性が示された。また、副次評価項目とされた 28 日あたりの強直・脱力発作の頻度が 50%以上減少した患者の割合においても、ルフィナマイドの有効性が示された（42.5% vs 16.7%、$p=0.002$）。</p> <p>安全性について、有害事象発現率はルフィナマイド群、プラセボ群でそれぞれ 81.1%（60/74 例）、81.3%（52/64 例）であった。主な有害事象は傾眠（24.3% vs 12.5%）、嘔吐（21.6% vs 6.3%）、発熱（13.5% vs 17.2%）及び下痢（5.4% vs 10.9%）であった。</p> <p>(2)教科書等（標準的治療としての記載のあるものごと） 該当なし</p> <p>(3)peer-review journal の総説、メタアナリシス（総説等ごと） Ferrie CD, Patel A. Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome (LGS). <i>Eur J Paediatr Neurol.</i> 2009 [ahead of print (PMID: 19204878)]</p> <p>本総説では、種々の薬剤のレノックス・ガストー症候群を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験の結果がまとめられており、ルフィナマイドはラモトリギン、トピラマートなどととともに、第二選択薬として位置づけられている。</p> <p>(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）</p>
-------------------------------------	---

該当なし

(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

(1)はルフィナマイドが海外での承認に至った根拠とされた臨床試験である。レノックス・ガストー症候群は希少疾患であることから高質なエビデンスは多くない。プラセボとの比較試験が行われ、適応取得に至っている薬剤は、海外においてもルフィナマイドの他にフェルバメート、ラモトリギン、トピラマートのみである。従って、無作為化されたプラセボ対照比較試験が実施され、欧米でその結果が認められていることは、それ自体がエビデンスとして評価できる。また、他の薬剤の臨床試験の結果と比較しても、ルフィナマイドの有用性は特筆すべきものと評価できる。

但し、ルフィナマイドは承認取得が欧州で 2007 年、米国で 2008 年と世界的にもまだ新しい薬剤であるためか、現時点では教科書や学会等のガイドラインには採用されていない。従って、現時点での総合的なエビデンスはラモトリギンやトピラマートには及ばないといえるが、今後の使用報告の蓄積とともに、教科書やガイドラインにも登場するものと予想される。

(6)追加すべき試験の種類とその実施方法案

現時点でのエビデンスレベルを考慮すると、可能であればプラセボを対照とした比較試験を実施することが望ましいと思われる。しかし、レノックス・ガストー症候群は国内患者数が約数 100～1000 名程度と希少な疾患であり、治験に登録可能な患者は 100～200 名程度に留まると思われることから、プラセボを設定した治験として多くの症例を収集することは現実的に困難である。

また、すでに厚生労働省の未承認薬使用問題検討会議のワーキンググループによって検討がなされ、対象疾患の重篤性を踏まえ、海外データの活用を積極的に検討するべきであると結論づけられている。

以上のことから、海外データの活用が可能であれば、国内で追加すべき臨床試験は例え統計学的な評価が困難であるとしても、現実的に収集可能な限りの被験者数で実施し、治験を推進することが妥当であると思われる。

なお、レノックス・ガストー症候群の発作情報の全てを正確に聴取することは必ずしも容易ではなく、治験の難易度は他のてん

	<p>かんの治験に比べても高いと思われる。そのため、治験の実施にあたっては、治験コーディネーターなどからも十分な協力が得られるように十分留意する必要がある。</p>
<p>医療上の必要性に係る基準への該当性</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性：(イ) と (ア)</p> <p>レノックス・ガストー症候群は小児のてんかん症候群の中でも最も重篤なもののひとつである。通常、抗てんかん薬の多剤併用にも関わらず発作の抑制は困難であり、長期予後は極めて不良である（完治例は10%以下とされている）。さらに、頻発する発作のみならず、抗てんかん薬の蓄積作用や社会的刺激の不足に起因して不可逆的な精神遅滞も進行する。</p> <p>死亡率については評価が難しく、詳細な研究はないが、他の重症の続発性てんかん全体の死亡率とほぼ同様であると報告されている（13～27年にわたる追跡調査の結果、死亡率は17%であったという報告がある）。</p> <p>以上より、少なくとも判断基準イ「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」に合致するとともに、判断基準ア「生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」についても合致する可能性がある。</p> <p>2. 医療上の有用性：(イ)</p> <p>前述のとおり、レノックス・ガストー症候群の発作は薬剤抵抗性である。国内においては、昨今、ラモトリギンがレノックス・ガストー症候群を適応症に含めて承認されたが、未だ治療ニーズは満たされておらず、新たな薬剤が大いに望まれているのが実情である。</p> <p>一方、海外で実施されたプラセボ対照試験の結果から、有効性及び安全性の両方において、フェルバメート、ラモトリギン、トピラマートと比較して、ルフィナマイドの結果は特筆すべきものと考えられる。</p>

	<p>以上より、ルフィナマイドは一刻も早く国内で使用可能になることが望ましく、医療上の有用性に関する判断基準ア「既存の療法が国内にない」及び判断基準イ「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」に合致する。</p>
--	---