

第 1 章

クリニカル クエスチョン

結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて、mTOR 阻害薬の併用は同剤を併用しないことよりも推奨されるか

推奨

結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて、mTOR 阻害薬の併用は同剤を併用しないことに比べて条件付きで推奨される。

推奨度：2(弱い推奨)／エビデンスの確実性(強さ)：C(弱い)

付帯事項：

□内炎や感染症などの副作用を高率に認めること、間質性肺疾患などの重篤な副作用が生じる可能性を念頭におき、2種類以上の抗発作薬を投与しても抑制できない場合に考慮される。特に年少者には、生ワクチンの接種時期についても考慮する必要がある。

解説

はじめに

mTOR 阻害薬であるエベロリムスは、結節性硬化症(TSC)の原因となる *TSC1* / *TSC2* 遺伝子関連複合蛋白の機能異常により異常亢進している mTOR 活性を選択的に抑制する。

欧州では、2歳以上の TSC に伴う薬剤抵抗性焦点起始発作に対する併用療法として、2016年に欧州医薬品庁(EMA)の承認を受けた。わが国では2012年より TSC に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)と腎血管筋脂肪腫に対して、2019年に TSC 自体に対して保険適用となり、てんかん合併の有無にかかわらず、エベロリムスの内服薬が使用可能となった。mTOR 阻害薬の内服薬にはシロリムス(ラパマイシン)も存在するが、こちらは TSC に対しては、本ガイドライン発刊時点(2025年6月)において、肺リンパ脈管筋腫症(LAM)にのみ適応となっている。

背景、この問題の優先度

TSC に伴うてんかんは、薬剤抵抗性で発作のコントロールに難渋することが多い。小児期の長期にわたる発作コントロール不良は、精神運動発達遅滞の原因となるため、抗発作薬(ASMs)に代わる治療としてあげられる mTOR 阻害薬の有効性について評価する必要

がある。

エビデンスの要約

TSC における薬剤抵抗性てんかん(DRE)を対象に、mTOR 阻害薬の有用性に関して、PubMed, 医中誌を検索対象として systematic review を行った。PRISMA2009 Flow Diagram¹⁾に従い、ランダム化比較試験(RCT)の文献検索を行った対象論文は 2 件あったが^{2, 3)}、うち 1 件は同一の研究対象から 18 歳未満の小児に絞って事後解析した研究であったため除外し、対象論文は 1 件のみであった³⁾。ワーキンググループ内でのパネル会議の結果、以下の 5 項目を重大なアウトカムとして選定した。

アウトカム 1：発作完全消失率

アウトカム 2：50% 発作減少率

アウトカム 3：発作減少割合

アウトカム 4：有害事象による投与中止率

アウトカム 5：グレード 3 および 4 の副作用出現率

1. アウトカム 1：発作完全消失率

コア期の維持期間 12 週間終了時(18 週時)での焦点起始発作完全消失率は、エベロリムス低トラフ群で 5.1%(95% 信頼区間 <CI>：1.9-10.8)，エベロリムス高トラフ群で 3.8%(95%CI：1.3-8.7)と、プラセボ群 0.8%(95%CI：0-4.6)と比較してエベロリムス使用群で高かった。

2. アウトカム 2：50% 発作減少率

18 週後における 50% 以上の発作減少率は、低トラフ群 28%(95%CI：20.3-37.3)，高トラフ群 40.0%(95%CI：31.5-49.0)，プラセボ群 15%(95%CI：9.2-22.8)で、両エベロリムス群はプラセボ群間と比較し継続治療の効果を認めた(層別 Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定 低トラフ群 $p=0.0077$ ，高トラフ群 $p<0.0001$)。

3. アウトカム 3：発作減少割合

18 週時での発作減少率中央値は、低トラフ群 29%(95%CI：18.8-41.9)，高トラフ群 40%(95%CI：35.0-48.7)，プラセボ群 15%(95%CI：0.1-21.7)で、両エベロリムス群とプラセボ群間に有意差(順位 ANOVA 低トラフ群 $p=0.0028$ ，高トラフ群 $p<0.0001$)を認め、短期的な有効性も確認された。

4. アウトカム 4：忍容性(有害事象による投与中止率)

維持期間 12 週間での投与中止率は、エベロリムス低トラフ群で 5%，エベロリムス高トラフ群で 3% と、プラセボ群 2% であった。中止に至ったおもな理由は口内炎であった。

5. アウトカム 5：グレード 3 および 4 の副作用出現率

維持期間 12 週間でのグレード 3 および 4 の副作用出現率は、エベロリムス投与群の低

トラフ群で 18%，高トラフ群で 24%，プラセボ群 11% であった。投与群では口内炎が最も多く認められた。

パネル会議

パネル会議においては外部委員として弁護士(1 名)，看護師(1 名)，患者家族会代表(2 名)，教員・心理学者(1 名)，脳神経内科医(2 名)，精神科医(1 名)，脳外科医(1 名)が参加した。

パネル会議の前に，結節性硬化症という疾患についての説明，日本におけるガイドラインの制作背景，このガイドラインの制作背景，mTOR 阻害薬についての説明，mTOR 阻害薬以外の治療を含めた治療の選択肢と説明を記述したスライドを事前に外部委員に送付して，当日も説明した。

外部委員からの質問としては，mTOR 阻害薬以外の治療選択と，それぞれの想定される利益と害について，mTOR 阻害薬の副作用について，mTOR 阻害薬による治療を行った場合と行わなかった場合のてんかんの予後や見通しについて，mTOR 阻害薬のてんかん以外への効果とその患者利益についての質問があり，それぞれについて説明を行った。

以下の 1～5 について，本ガイドライン策定ワーキンググループによるパネル会議で評価した。

1. アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか

バイアスリスクに関して，当該論文における選択・施行・検出・報告においていずれも低リスクと考えられたため，「深刻でない」と判断した。結果の非一貫性に関して，当該文献が 1 つの RCT 研究であり，「評価できない」と判断した。非直接性は本 CQ で設定した PICO と差異がなく，「深刻でない」と判断した。不精確性は，RCT が 1 つであり，サンプル数とイベント数が少ないため，2 段階グレードダウンして「非常に深刻である」と判断した。出版バイアスは当該文献が 1 件であるため，出版バイアスの否定は困難であった。各アウトカムのエビデンスの質は「弱」であり，これらを統括してエビデンス総体の確実性は「低」とした。

2. 利益と害のバランスはどうか

本剤を投与することにより，投与しない場合と比べてエベロリムスの発作完全消失率，50% 発作減少率，発作減少割合がいずれも増加しており，グレード 3 および 4 の副作用が増加していた。各群での投与中止に至った割合の差は少なかった。使用しない場合の他の治療選択での見込みや，患者および家族の視点を含め，おそらく利益が害を上回ると判断した。

3. 患者の価値観や好みはどうか

エベロリムスによる口内炎や間質性肺疾患のリスクについて患者が許容可能かにより選択しない場合が考えられる。乳児期～1 歳の患者へのエベロリムスの使用に伴って生ワクチンが接種できないことによる感染症の罹患のリスクから選択しない場合が考えられる。

4. 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか

エベロリムスの薬価は、頻繁な入院や外科的治療による総医療費を勘案すると、コストの差は小さいと考える。

5. 推奨のグレーディング

パネル会議では、mTOR 阻害薬を使用する場合、mTOR 阻害薬を使用しない場合に比べて「当該介入をすることへ条件付きで推奨する」が1回目の投票で100%の得票率を得た。エビデンスの確実性は「弱い」であり、推奨度:2(弱い推奨)/エビデンスの確実性(強さ):C(弱い)とした。条件としては患者や家族への十分な利益と害の説明、他の治療選択の提示、生ワクチン接種など他のイベントの考慮、患者価値観の考慮があげられた。

関連する他の診療ガイドラインにおける記載

日本皮膚科学会から「結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン—改訂版—」が、日本泌尿器科学会、日本結節性硬化症学会から「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン 2016 年版」が公表されているが、同様の CQ の記載は国内のガイドラインにおいては無い。

治療中のモニタリングと評価

mTOR 阻害薬の使用については、おもにてんかん専門医、小児神経専門医、脳神経内科専門医により処方されることが考えられる。専門的知識および経験に基づき、mTOR 阻害薬の血中濃度トラフ値および副作用をモニタリングし評価する。

今後の研究の可能性

TSC における薬剤抵抗性てんかん(DRE)を対象に、mTOR 阻害薬の有用性に関する RCT は1件のみであった。今後、さらに症例数の多い RCT が行われる可能性はある。これらの結果により推奨グレードが変更される可能性はある。

本推奨の適用

適用については前述した利益と害のバランスを考慮して行う。一方、DRE の状態でエベロリムスと他のてんかん外科手術、迷走神経刺激療法(VNS)、食事療法のいずれを優先するか示すエビデンスが無いため、選択においては担当する医師の考えや、患者の医療環境に左右されることが考えられる。パネル会議にてもこの点は今後解決すべき課題としてあげられた。

本 CQ で対象とした RCT 論文

French JA 2016³⁾

資料一覧(以下後出)

資料 systematic review の解説

資料 CQ1 フローダイアグラムと検索式

資料 CQ1 Risk of bias サマリー

資料 CQ1 Risk of bias グラフ

資料 CQ1 Summary of findings (SoF) テーブル

資料 CQ1 Evidence to Decision テーブル

システマティックレビュー

1. 文献解説

データベース検索により Medline (PubMed) 32 件, 医中誌 2 件の研究が同定された。ハンドサーチで 1 件追加された計 35 件から, タイトル・アブストラクトスクリーニングで 22 件を除外し, 質的に統合された研究は 13 件であった。そのなかで, TSC の DRE において mTOR 阻害薬の有効性を検討した RCT は同群を扱った 2 件で^{2,3)}, 一方²⁾は一部抽出データの解析のため除外した。使用したのは 1 件³⁾であり, meta-analysis は行わなかった。

2. 結果

TSC に伴う ASMs の単剤, または併用による 2 種類以上のレジメンでの治療で抑制できないてんかん焦点起始発作を対象とした第 III 相国際共同比較検証試験 (EXIST-3 試験) で, 366 例 (日本人 35 例) に対し, エベロリムス低トラフ群 (3~7ng/mL), 高トラフ群 (9~15ng/mL), プラセボ群にランダムに割りづけし, ASMs の併用下でエベロリムスまたはプラセボを投与した³⁾。18 週後における焦点起始発作の 50% 発作減少率は, 低トラフ群 28% (95%CI : 20.3-37.3), 高トラフ群 40% (95%CI : 31.5-49.0), プラセボ群 15% (95%CI : 9.2-22.8) で, 両エベロリムス群はプラセボ群間と比較し継続治療の効果を認めた (層別 Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定 低トラフ群 $p=0.0077$, 高トラフ群 $p<0.0001$)。また, 12~18 週後の発作減少率は, 低トラフ群 29% (95%CI : 18.8-41.9), 高トラフ群 40% (95%CI : 35.0-48.7), プラセボ群 15% (95%CI : 0.1-21.7) で, 両エベロリムス群とプラセボ群間に有意差 (順位分散分析 〈analysis of variance : ANOVA〉 低トラフ群 $p=0.0028$, 高トラフ群 $p<0.0001$) を認め, 短期的な有効性も確認された。

エベロリムスに関するいくつかの観察研究^{4~8)}が報告されている。前方視的非盲検の第 I/II 相臨床試験で, エベロリムスを 48 か月間治療継続した症例 (2.0~21.3 歳 : 中央値 8.0 歳) では, 投与 12 週間での 50% 以上発作の減少を認めたのは, 17/20 例 (85%) で, 中央値は 73% であった⁴⁾。

長期継続投与例 (10 か月, 13 か月, 36 か月, 40 か月) で, 50% 以上の発作減少は, それぞれ 13/17 例 (76%), 12/16 例 (75%), 12/15 例 (80%), 13/14 例 (93%) となり, 継続投与

の期間が長くなるほど発作減少率は上昇した⁵⁾。また、別の前方視的観察研究において、15人(1～18歳：中央値6歳)にエベロリムスを投与し、6～50か月(中央値22か月)の観察終了時点で、80%(12/15例)がレスポnderであり、58%(7/12例)に発作は認めなかった。なお、発作頻度全体の減少は、焦点起始発作で60%、全身性强直間代発作で80%、転倒発作で87%と多くの発作型で有効であった。一過性の副作用は93%(14/15例)で認めたが、投与中止となるような重篤な副作用は認めなかった⁶⁾。

また、TSCに伴うてんかん発作にリンパ脈管筋腫に適応のあるmTOR阻害薬であるシロリムス(ラパマイシン)を投与した報告がある^{7,8)}。23人(1.0～10.9歳)の小児例の非盲検RCTでは、シロリムス早期投与群、後期投与はITT(intention-to-treat)解析し、発作頻度が41%(95%CI：-69% - +14%, p=0.11)減少した⁷⁾。治療6か月後に目標トラフ値に達した14例の小児では、Per protocol解析で発作頻度が61%(95%CI：-86% - +6%, p=0.06)減少したが、有意差はなかった。

1年以上シロリムス(ラパマイシン)を服用した長期投与例では、108例(3か月～10歳：平均2.2歳、中央値1.4歳)のうち、53例(49%)で発作が消失、32例(30%)で50%減少し効果を認めた⁸⁾。

RCTとこれらの観察研究の結果を総合的に判断した結果、TSCのDREにおいて、mTOR阻害薬は推奨されると結論した。

前述のEXIST-3試験において、何らかの有害事象(高トラフ群：低トラフ群：プラセボ群でそれぞれ95%：92%：77%)、口内炎(64%：55%：9%)、下痢(22%：17%：5%)、鼻咽頭炎(16%：14%：16%)、上気道感染症(15%：13%：13%)、発熱(14%：20%：5%)において認め、口内炎をはじめ少なからぬ有害事象を認めた。

注意が必要である副作用に間質性肺疾患があり、死亡例が報告されている。その他、感染症の重篤化、B型肝炎の再活性化による肝不全に至った例での死亡が報告されている。また、生ワクチン接種は、本剤による免疫抑制で発症するおそれがあり禁忌である。生ワクチンの接種時期にあたる乳児期～1歳は特に注意が必要である。

検索式

- PubMed 検索：2021年7月14日
"tuberous sclerosis" [mesh] AND ("TOR Serine-Threonine Kinases" [mesh] OR everolimus [mesh] OR sirolimus [mesh] OR mTOR [tiab]) AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 32件
"tuberous sclerosis" [mesh] AND "randomized controlled trial" AND ("TOR Serine-Threonine Kinases" [mesh] OR everolimus [mesh] OR sirolimus [mesh] OR mTOR [tiab]) AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 29件
- 医中誌検索：2021年7月14日
(((結節性硬化症／TH or 結節性硬化症／AL) and (てんかん - 薬物抵抗性／TH or てんかん - 薬物抵抗性／AL)) and ((Everolimus／TH or everolimus／AL) or (Sirolimus／TH or sirolimus／AL) or (Sirolimus／TH or rapamycin／AL) or ("TOR Serine-Threonine Kinases"／TH or mTOR／AL))) and (DT=1983 : 2021 and PT= 会議録除く)
= 2件
PubMedにおいてハンドサーチによる文献検索も行った。
医中誌においてハンドサーチによる文献検索も行った(日本語による文献)。

文献

- 1) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG ; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses : the PRISMA Statement. *Open Med* 2009 ; **3** : e123-30. Epub 2009 Jul 21.
- 2) Curatolo P, Franz DN, Lawson JA, et al. Adjunctive everolimus for children and adolescents with treatment-refractory seizures associated with tuberous sclerosis complex : post-hoc analysis of the phase 3 EXIST-3 trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2018 ; **2** : 495-504.
- 3) French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3) : a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016 ; **388** : 2153-63.
- 4) Krueger DA, Wilfong AA, Holland-Bouley K, et al. Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 2013 ; **74** : 679-87.
- 5) Krueger DA, Wilfong AA, Mays M, et al. Long-term treatment of epilepsy with everolimus in tuberous sclerosis. *Neurology* 2016 ; **87** : 2408-15.
- 6) Samuelli S, Abraham K, Dressler A, et al. Efficacy and safety of Everolimus in children with TSC - associated epilepsy - Pilot data from an open single-center prospective study. *Orphanet J Rare Dis* 2016 ; **11** : 145.
- 7) Overwater IE, Rietman AB, Bindels-de Heus K, et al. Sirolimus for epilepsy in children with tuberous sclerosis complex : A randomized controlled trial. *Neurology* 2016 ; **87** : 1011-8.
- 8) Zhang MN, Zou LP, Wang YY, et al. Calcification in cerebral parenchyma affects pharmacoresistant epilepsy in tuberous sclerosis. *Seizure* 2018 ; **60** : 86-90.

文献検索式とフローダイアグラム

文献検索

PICO

P : 結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて

I : mTOR 阻害薬を使用すると

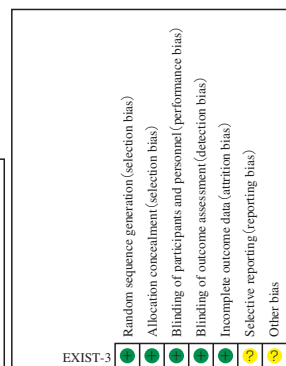
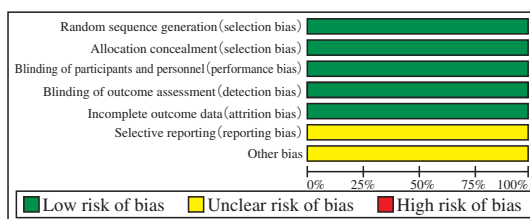
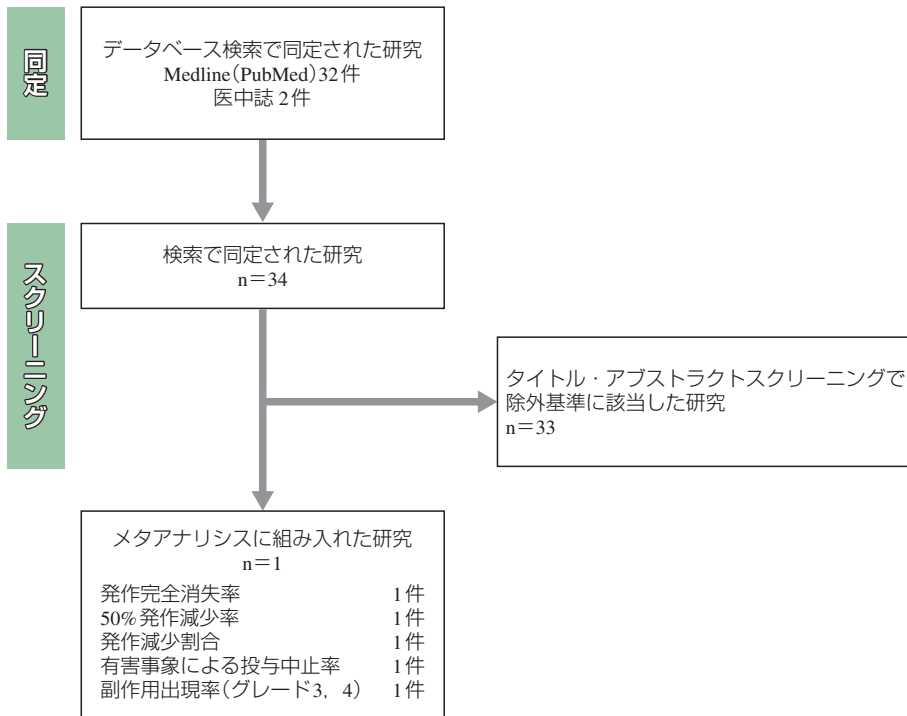
C : mTOR 阻害薬を使用しない場合に比べて

O : 1) 焦点てんかん発作の発作完全消失率, 2) 50% 発作減少率, 3) 発作減少割合はそれぞれ上昇し, 4) 有害事象による投与中止率, 5) グレード3 および4 の副作用出現率は減少するか

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索 : 2021 年 7 月 14 日
"tuberous sclerosis" [mesh] AND ("drug resistant epilepsy" [mesh] OR (epilepsy [mesh] AND "drug resistance" [mesh]) OR (refractory [tiab] AND epilepsy [tiab])) AND ("TOR Serine-Threonine Kinases" [mesh] OR everolimus [mesh] OR sirolimus [mesh] OR mTOR [tiab]) AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 32 件
- 医中誌検索 : 2021 年 7 月 14 日
(((結節性硬化症 / TH or 結節性硬化症 / AL) and (てんかん - 薬物抵抗性 / TH or てんかん - 薬物抵抗性 / AL)) and ((Everolimus / TH or everolimus / AL) or (Sirolimus / TH or sirolimus / AL) or (Sirolimus / TH or rapamycin / AL) or ("TOR Serine-Threonine Kinases" / TH or mTOR / AL))) and (DT=1983 : 2021 and PT= 会議録除く)
= 2 件
PubMed においてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献検索フローダイアグラム (PRISMA2009 改変)



CQ1 Risk of bias サマリー (右)

CQ1 Risk of bias グラフ (左)

対象の一次研究が 1 報であり、すべてのアウトカムで共通

アウトカム 1: 発作完全消失率

アウトカム 2: 50% 発作減少率

アウトカム 3: 発作減少割合

アウトカム 4: 有害事象による投与中止率

アウトカム 5: グレード 3 および 4 の副作用出現率

CQ1 Forest plot

アウトカム 1：発作完全消失率

アウトカム 2：50% 発作減少率

アウトカム 3：発作減少率割合

アウトカム 4：有害事象による投与中止率

アウトカム 5：グレード 3 および 4 の副作用出現率

対象の一次研究が 1 報であるために、フォレストプロットは記載していない。

CQ1 Summary of findings (SoF) テーブル

【結果のまとめ (SoF 表) (ペア比較の meta-analysis)】

重要臨床課題 : CQ: 結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて, mTOR 阻害薬の併用は同剤を併用しないことよりも推奨されるか

疾患/対象者 : 2 歳 ~ 65 歳の結節性硬化症に合併した 1 ~ 3 剤の抗てんかん薬を内服中の薬剤抵抗性てんかん患者

セッティング : 米国, 日本を含む世界 25 개국, 99 医療施設

介入 : mTOR 阻害薬使用

対照 : mTOR 阻害薬不使用

アウトカム 対象者数 (研究数)	期待される絶対効果* (95%信頼区間)		相対効果 : オッズ比 OR (95%信頼区間)	エビデンス の質	コメント
	対照	介入			
アウトカム 1: 発作完全消失率 経過観察期間 : 18 週間 対象者数 (研究数) : 366 名 : 対象 群 119 名, 介入 (低トラフ群) 117 名, 介入 (高トラフ群) 130 名 (366 エピソード)	0.8% (0-4.6)	低トラフ群 5.1% (1.9- 10.8) 高トラフ群 3.8% (1.3- 8.7)	不測定	⊕⊕○○ 低 不精確性に 懸念点がある	mTOR 阻害 薬の投与に より発作完 全消失率を 上げることが期待され る.
アウトカム 2: 50% 発作減少率 経過観察期間 : 18 週間 対象者数 (研究数) : 366 名 : 対象 群 119 名, 介入 (低トラフ群) 117 名, 介入 (高トラフ群) 130 名	15.1% (9.2-22.8)	低トラフ群 28.2% (20.3-37.3) p=0.0077 高トラフ群 40.0% (31.5-49.0) p<0.0001	低トラフ群 2.2 (1.2-4.2) 高トラフ群 3.9 (2.1-7.3)	⊕⊕○○ 低 不精確性に 懸念点がある	mTOR 阻害 薬の投与に より 50% 発 作消失率を 上げることが期待され る.
アウトカム 3: 発作減少割合 経過観察期間 : 18 週間 対象者数 (研究数) : 366 名 : 対象 群 119 名, 介入 (低トラフ群) 117 名, 介入 (高トラフ群) 130 名	14.9% (0.1-21.7)	低トラフ群 29.3% (18.8-41.9) p=0.0028 高トラフ群 39.6% (35.0-48.7) p<0.0001	不測定	⊕⊕○○ 低 不精確性に 懸念点がある	mTOR 阻害 薬の投与に より発作減 少割合を上げることが 期待される.
アウトカム 4: 有害事象による 投与中止率 経過観察期間 : 18 週間 対象者数 (研究数) : 388 名 : 対象 群 119 名, 介入 (低トラフ群) 117 名, 介入 (高トラフ群) 130 名	2%	低トラフ群 5% 高トラフ群 3%	不測定	⊕⊕○○ 低 不精確性に 懸念点がある	mTOR 阻害 薬の投与に よる有害事 象の発生は 低いことが 期待される.
アウトカム 5: グレード 3, 4 の副作用出現率 経過観察期間 : 18 週間 対象者数 (研究数) : 388 名 : 対象 群 119 名, 介入 (低トラフ群) 117 名, 介入 (高トラフ群) 130 名	11%	低トラフ群 17.9% 高トラフ群 23.8%	不測定	⊕⊕○○ 低 不精確性に 懸念点がある	mTOR 阻害 薬の投与に よる重篤な 副作用の発 生は低いこ とが期待さ れる.

* : 介入群のリスク (および 95% 信頼区間) は, 対照群におけるリスクと介入による効果 (および 95% 信頼区間) に基づいて推定した.

解説

1RCT が 1 報のみで, サンプルサイズが小さいため, 不精確性が懸念され結果の解釈に慎重が必要である.

CQ1 Evidence to Decision テーブル

【RC-7 EtD フレームワーク (Clinical recommendation: Individual perspective)】

疑問

CQ1: 結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて、mTOR 阻害薬の併用は同剤を併用しないことよりも推奨されるか

集団	2 歳～65 歳の結節性硬化症に合併した 1～3 剤の抗てんかん薬を内服中の薬剤抵抗性てんかん患者
介入	mTOR 阻害薬使用
比較対照	mTOR 阻害薬不使用
主要なアウトカム	発作完全消失率, 発作減少率平均値, 発作減少率中央値, 忍容性 (有害事象による投与中止率), 副作用 (グレード 3, 4)
セッティング	米国, 日本を含む世界 25 か国, 99 医療施設
視点	individual perspective
背景	結節性硬化症に合併する薬剤抵抗性てんかんの薬物治療の選択
利益相反	なし

評価

基準 1. 問題 この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ いいえ ☐ おそらく, いいえ ☐ おそらく, はい ☒ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	TSC に伴うてんかんは, 薬剤抵抗性で発作のコントロールに難渋することが多い. 小児期の長期にわたる発作コントロール不良は, 精神運動発達遅滞の原因となるため, ASMs に代わる治療としてあげられる mTOR 阻害薬の有効性について評価する必要がある.	TSC に合併する多臓器の過誤腫に対して使用されるが, ASMs としてもその有用性が期待できる点で臨床的な優先事項が高いと考えられる.

基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察												
☐ わずか ☐ 小さい ☒ 中 ☐ 大きい ☐ さまざま ☐ 分からない	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値 (The relative importance of values of the main outcomes of interests) <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th><th>相対効果</th><th>エビデンス確実性</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発作完全消失率</td><td>重要</td><td>⊕⊕○○ 低</td></tr> <tr> <td>50% 発作減少率</td><td>重要</td><td>⊕⊕○○ 低</td></tr> <tr> <td>発作減少割合</td><td>重要</td><td>⊕⊕○○ 低</td></tr> </tbody> </table>	アウトカム	相対効果	エビデンス確実性	発作完全消失率	重要	⊕⊕○○ 低	50% 発作減少率	重要	⊕⊕○○ 低	発作減少割合	重要	⊕⊕○○ 低	RCT 以外の症例報告などでもてんかん発作に対する有効性が複数報告されている.
アウトカム	相対効果	エビデンス確実性												
発作完全消失率	重要	⊕⊕○○ 低												
50% 発作減少率	重要	⊕⊕○○ 低												
発作減少割合	重要	⊕⊕○○ 低												

基準 3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察									
☐ 大きい ☐ 中 ☒ 小さい ☐ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	<table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th><th>相対効果</th><th>エビデンス確実性</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有害事象による投与中止率</td><td>重要</td><td>⊕⊕○○ 低</td></tr> <tr> <td>グレード 3, 4 の副作用出現率</td><td>重要</td><td>⊕⊕○○ 低</td></tr> </tbody> </table>	アウトカム	相対効果	エビデンス確実性	有害事象による投与中止率	重要	⊕⊕○○ 低	グレード 3, 4 の副作用出現率	重要	⊕⊕○○ 低	口内炎や感染症などの副作用を高率に認めること, 間質性肺疾患などの重篤な副作用が生じる可能性を念頭に置き, 2 種類以上の ASMs を投与しても抑制できない場合に考慮される.
アウトカム	相対効果	エビデンス確実性									
有害事象による投与中止率	重要	⊕⊕○○ 低									
グレード 3, 4 の副作用出現率	重要	⊕⊕○○ 低									

基準 4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察												
☐ 非常に弱い ☒ 弱 ☐ 中 ☐ 強 ☐ 採用研究なし	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値(The relative importance of values of the main outcomes of interests) <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th><th>相対的な重要性</th><th>エビデンスの確実性</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発作消失・減少率</td><td>重要</td><td>⊕⊕○○ 低 不精確性に懸念点がある</td></tr> <tr> <td>有害事象による投与中止率</td><td>重要</td><td>⊕⊕○○ 低 不精確性に懸念点がある</td></tr> <tr> <td>グレード 3, 4 の副作用出現率</td><td>重要</td><td>⊕⊕○○ 低 不精確性に懸念点がある</td></tr> </tbody> </table>	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性	発作消失・減少率	重要	⊕⊕○○ 低 不精確性に懸念点がある	有害事象による投与中止率	重要	⊕⊕○○ 低 不精確性に懸念点がある	グレード 3, 4 の副作用出現率	重要	⊕⊕○○ 低 不精確性に懸念点がある	該当する RCT が 1 つであったため、エビデンスの確実性が弱いと判断した。今後さらなる RCT 結果の蓄積が期待される。
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの確実性												
発作消失・減少率	重要	⊕⊕○○ 低 不精確性に懸念点がある												
有害事象による投与中止率	重要	⊕⊕○○ 低 不精確性に懸念点がある												
グレード 3, 4 の副作用出現率	重要	⊕⊕○○ 低 不精確性に懸念点がある												

基準 5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 重要な不確実性またはばらつきあり ☐ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ☐ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ☒ 重要な不確実性またはばらつきはなし	発作完全消失率・減少率、有害事象による投与中止率、グレード 3, 4 の副作用出現率は、投与を検討する人々にとって価値判断に重要な不確実性や多様性はない。	TSC に合併するてんかんは難治に経過するため、発作コントロールへの有効性に関する情報は様々なステークホルダーにとって期待されるものと考えられる。

基準 6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 比較対照が優れている ☐ 比較対照がおそらく優れている ☐ 介入も比較対照もいずれも支持しない ☒ おそらく介入が優れている ☐ 介入が優れている ☐ さまざま ☐ 分からない	ASMs に追加して行われた治療介入で mTOR 阻害薬の低トラフ群、高トラフ群ともにプラセボ群に対して有効性が示されており、おそらく介入が優れている。	個々の症例により mTOR 阻害薬の利益と害の発現は異なるものの、本剤の害がそれほど重篤ではないことから利益が上回ると考えられる。

基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 比較対照の費用対効果がよい ☐ 比較対照の費用対効果がおそらくよい ☒ 介入も比較対照もいずれも支持しない ☐ 介入の費用対効果がおそらくよい ☐ 介入の費用対効果がよい ☐ さまざま ☐ 採用研究なし	長期的な有効性については不明であり、費用対効果に対しては判断不能である。	TSC に合併するてんかんは難治であり、多剤併用療法や外科手術を要することもあるため、mTOR 阻害薬の投与だけの費用対効果を評価するのは困難と考える。
基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きい？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ 大きな増加 ☐ 中等度の増加 ☐ 無視できるほどの増加や減少 ☐ 中等度の減少 ☐ 大きな減少 ☐ さまざま ☒ わからない	評価未実施	mTOR 阻害薬は TSC の症例に対して、わが国では保険適用があり、今後の検討課題と考える。
基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☒ はい ☐ さまざま ☐ わからない	DRE に罹患する患者にとって治療選択が増える選択肢は妥当である。	mTOR 阻害薬は TSC の症例に対してわが国では保険適用があり、利害関係者にとっても容認できると考えられる。
基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☒ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	専門医が在籍する医療機関であれば実施可能である。	mTOR 阻害薬は TSC の症例に対して、わが国では保険適用があるため実行可能である。

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	わからない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	わからない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	わからない
エビデンスの 確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあり	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確実性 またはばらつき はおそらくなし	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバラン ス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく優 れている	介入も比較対照 もいずれも支持 しない	おそらく介 入が優れて いる	介入が優れ ている	さまざま	わから ない
費用対効果	比較対照の 費用対効果が よい	比較対照の 費用対効果が おそらくよ い	介入も比較対照 もいずれも支持 しない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できるほど の増加や減少	中等度の 減少	大きな 減少	さまざま	わから ない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	わから ない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	わから ない

推奨のタイプ

当該介入に反対する 強い推奨	当該介入に反対する 条件付きの推奨	当該介入または比較対 照のいずれかについて の条件付きの推奨	当該介入の条件付き の推奨	当該介入の強い 推奨
○	○	●	○	○

結論

推奨

mTOR 阻害薬を使用する場合、mTOR 阻害薬を使用しない場合に比べて利益が害を上回ると考えられ「mTOR 阻害薬の併用は同剤を併用しないことに比べて条件付きで推奨される」が 1 回目の投票で 100% の得票率を得た。エビデンスの確実性は「低」であり、推奨度：2 (弱い推奨) / エビデンスの確実性 (強さ) : C (弱い) とした。

付帯事項：□ 内炎や感染症などの副作用を高率に認めること、間質性肺疾患などの重篤な副作用が生じる可能性を念頭に置き、2 種類以上の ASMs を投与しても抑制できない場合に考慮される。

正当性

疑問(CQ)：結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて、mTOR 阻害薬の併用は同剤を併用しないことよりも推奨されるか

P：結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて

I：mTOR 阻害薬を使用すると

C：mTOR 阻害薬を使用しない場合に比べて

O：てんかん発作の消失率、減少率、発作減少率中央値は上昇し、忍容性(有害事象による投与中止率)、副作用(グレード 3, 4)は減少するか

患者(P)：結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかん患者

介入(I)：mTOR 阻害薬を使用すると

対照(C)：mTOR 阻害薬を使用しない場合に比べて

アウトカム(O)：1) てんかん発作の完全消失率

2) 発作減少率平均値

3) 発作減少率中央値

4) 忍容性(有害事象による投与中止率)

5) 副作用(グレード 3, 4)

エビデンスの要約：SRの結果、2件のRCTが該当した。しかし、1件は同一の研究対象から18歳未満の小児に絞って事後解析した研究であったため除外し、該当するRCTは1件とした。発作完全消失率は、エベロリムス低トラフ群で5.1%、高トラフ群で3.8%と、プラセボ群0.8%と比較してエベロリムス使用群で高かった。50%発作減少率平均値は、低トラフ群、高トラフ群ともにプラセボ群間と比較し効果を認めた(低トラフ群:28.2%, $p=0.0077$, 高トラフ群:40.0%, $p < 0.0001$)。18週時での発作減少率中央値は、低トラフ群、高トラフ群ともにプラセボ群間に短期的な有効性(低トラフ群:29.3%, $p=0.0028$, 高トラフ群:39.6%, $p < 0.0001$)が確認された。投与中止率は、エベロリムス低トラフ群で5%、エベロリムス高トラフ群で3%と、プラセボ群2%であった。グレード3-4の副作用出現率は、エベロリムス投与群で低トラフ群18%、高トラフ群24%、プラセボ群11%であった。

エビデンスの確実性：バイアスリスクは該当文献がRCTであるため「深刻でない」と判断した。結果の非一貫性は当該文献が1つのRCT研究であり「評価できない」と判断した。非直線性は本CQで設定したPICOと差異がなく、「深刻ではない」と判断した。不精確性は、RCTが1つであり、サンプル数とイベント数が少ないため「非常に深刻である」と判断した。出版バイアスは該当文献が1件であるため、否定は困難であった。各アウトカムの質は「低」であり、これらを総括してエビデンス総体の確実性は「低」とした。

利益と害、負担、コストの判定：mTOR 阻害薬の使用による発作完全消失率、50%発作減少率、発作減少割合はいずれも使用しない場合に比べ増加し、副作用(Grade3, 4)も増加した。副作用は既存の他のASMsと大きな差はなく、その他の治療選択での副作用も考慮して利益が害を上回ると考えた。mTOR 阻害薬の薬価と、入院や外科手術による医療費を勘案すると、本剤だけの費用対効果を判断するのは困難と考えられた。

サブグループに関する検討事項

特になし。

実施にかかわる検討事項

内服投与が正確に行われることを確認する。内服中は、生ワクチン接種は禁忌である。

監視と評価

エベロリムス内服継続による口内炎や感染症、間質性肺炎などの副作用の出現に注意する。重篤な副作用が出現した際には投与中止を検討する。

研究上の優先事項

結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて mTOR 阻害薬の有用性に関する研究報告は多数あるものの、RCTの報告は1件である。今後さらに症例数の多いRCTが行われる可能性はあり、その結果によっては推奨の強さやエビデンスの強さも変わる可能性はある。

[Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook. より作成]