

## 再審査報告書

平成 29 年 11 月 20 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① トピナ錠 50 mg ② トピナ錠 100 mg ③ トピナ錠 25 mg ④ トピナ細粒 10%
有 効 成 分 名	トピラマート
申 請 者 名	協和発酵キリン株式会社*
承 認 の 効 能 ・ 効 果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法
承 認 の 用 法 ・ 用 量	成人：通常、成人にはトピラマートとして 1 回量 50 mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回の経口投与で開始する。以後、1 週間以上の間隔をあけて漸増し、維持量として 1 日量 200～400 mg を 2 回に分割経口投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 600 mg までとする。 小児：通常、2 歳以上の小児にはトピラマートとして 1 日量 1 mg/kg の経口投与で開始し、2 週間以上の間隔をあけて 1 日量 2 mg/kg に増量する。以後、2 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 2 mg/kg 以下ずつ漸増し、維持量として 1 日量 6 mg/kg を経口投与する。症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 9 mg/kg 又は 600 mg のいずれか少ない投与量までとする。なお、いずれも 1 日 2 回に分割して経口投与すること。
承 認 年 月 日 承認事項一部変更 承認 年 月 日	1. 平成 19 年 7 月 31 日：①②について成人に対する効能・効果及び用法・用量の承認取得 2. 平成 22 年 6 月 9 日：③の剤形追加 3. 平成 25 年 11 月 22 日：①～③について小児に対する用法・用量の追加 4. 平成 26 年 1 月 17 日：④の剤形追加
再 審 査 期 間	1. 8 年 2. 1. の残余期間（平成 22 年 6 月 9 日～平成 27 年 7 月 30 日） 3. 4 年 4. 成人：1. の残余期間（平成 26 年 1 月 17 日～平成 27 年 7 月 30 日）、 小児：4 年
備 考	*：会社合併により協和発酵工業株式会社より承継された（平成 20 年 10 月 1 日）。

下線部：今回の再審査対象

## 1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、トピナ錠 50mg、同錠 100mg、同錠 25mg 及び同細粒 10%（以下、「本剤」）の使用実態下における安全性及び有効性を確認することを目的に、目標症例数を 3,000 例とし、平成 20 年 4 月から平成 23 年 9 月までに中央登録方式にて実施され、426 施設から 3,905 例が収集された<sup>1</sup>。

特定使用成績調査は、使用成績調査の登録症例のうち 6 カ月を超えて本剤の投与を継続した症例を対象として、使用実態下における本剤長期使用時（6 カ月超～12 カ月）の安全性及び有効性を確認することを目的に、平成 20 年 4 月から平成 24 年 3 月までに中央登録方式にて実施され、369 施設から 2,477 例が収集された<sup>2</sup>。

<sup>1</sup> トピナ細粒 10%の成績は含まれていない。<sup>2</sup> トピナ細粒 10%の成績は含まれていない。

製造販売後臨床試験は、承認時の治験を製造販売後臨床試験に切り替えた 2 つの試験が継続され、また、製造販売後に新たに計画された 1 つの試験が実施された<sup>3</sup>。

てんかん患者に対する第Ⅱ相長期投与試験から製造販売後臨床試験に切り替えた試験では、11 施設の 12 例を対象に、平成 19 年 7 月から平成 20 年 1 月まで実施された。

症候性局在関連性てんかん患者に対する検証的比較試験（延長投与を含む第Ⅲ相試験）から製造販売後臨床試験に切り替えた試験では、19 施設の 44 例を対象に、平成 19 年 7 月から平成 20 年 1 月まで実施された。

製造販売後に新たに計画された、部分てんかん患者を対象とした製造販売後臨床試験は、無作為化二重盲験並行群間比較試験であり、漸増法の差異が安全性及び有効性に与える影響を比較することを目的に、60 施設の 183 例を対象に、平成 20 年 12 月から平成 22 年 6 月まで実施された。

## 2. 使用成績調査の概要

### 2-1 安全性

収集された 3,905 例から、162 例（登録期間外症例 137 例、安全性評価不能症例 18 例、本剤未投与症例及び契約期間外症例各 8 例（重複あり））を除外した 3,743 例が安全性解析対象とされた。

副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 26.9%（1,008/3,743 例）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの臨床試験の副作用発現率 75.2%（228/303 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。器官別大分類別の副作用発現率は、神経系障害 11.3%（424/3,743 例）、臨床検査 7.3%（273/3,743 例）、代謝および栄養障害 4.7%（175/3,743 例）、精神障害 3.5%（131/3,743 例）、一般・全身障害および投与部位の状態 3.2%（119/3,743 例）、胃腸障害 2.2%（84/3,743 例）、皮膚および皮下組織障害 1.9%（71/3,743 例）等であった。承認時までの副作用発現率と比較した結果、妊娠、産褥および周産期の状態（1/3,743 例）を除き、本調査において副作用発現率が高いものはみられなかった。主な副作用は、傾眠（249 件）、食欲減退（152 件）、体重減少（110 件）、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（55 件）、浮動性めまい（51 件）であった。重篤な副作用は、1.7%（63/3,743 例）に 105 件認められ、内訳は食欲減退（8 件）、体重減少（7 件）、てんかん重積状態（6 件）、妄想、肝機能異常及び発熱（各 3 件）等であった。なお、安全性解析対象除外例における副作用発現率は 27.8%（45/162 例）であり、解析対象で生じた副作用と異なる傾向はみられなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢（年齢 1；0～16 歳未満、16～65 歳未満、65 歳以上、年齢 2；0～16 歳未満、16 歳以上、年齢 3；0～65 歳未満、65 歳以上）、発作型（部分発作）、解剖学的局在、既往歴、過敏症体質、合併症、合併症（腎疾患）、合併症（精神疾患）、併用抗てんかん薬、併用抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン、クロバザム、ゾニサミド、ガバペンチン、クロナゼパム）、抗てんかん薬以外の併用薬（併用）及び本剤投与日数（日）について、副作用発現率に有意差が認められた。

年齢 1 別では、0～16 歳未満 23.1%（228/989 例）、16～65 歳未満 29.7%（723/2,431 例）、65 歳以上 18.4%（56/305 例）であり、16～65 歳未満での副作用発現率が他群より高い傾向がみられ

<sup>3</sup> トピナ錠 25mg 及びトピナ細粒 10%の成績は含まれていない。

た。年齢 2 別では、0～16 歳未満 23.1% (228/989 例)、16 歳以上 28.5% (779/2,736 例) であり、16 歳以上群での副作用発現率が他群より高い傾向がみられた。年齢 3 別の副作用発現率は、0～65 歳未満で 27.8% (951/3,420 例)、65 歳以上 18.4% (56/305 例) であり、0～65 歳未満群での副作用発現率が他群より高い傾向がみられたが、これら年齢別の副作用発現率への影響は不明であった。年齢 2 及び年齢 3 については、「2-3 特別な背景を有する患者」に関する事項の小児及び高齢者の項で述べる。

発作型 (部分発作) 有無別では、「無」33.9% (65/192 例)、「有」26.6% (943/3,551 例) であり、「無」群での副作用発現率が「有」群より高い傾向がみられた。安全性解析対象の部分発作「無」群は全般発作を有する患者が多く含まれていることが影響している可能性が考えられた。

解剖学的局在別での副作用発現率は、前頭葉てんかん患者で 23.8% (219/919 例) と最も低く、後頭葉てんかん患者の 30.6% (38/124 例) と最も高かったが、後頭葉てんかん患者で副作用発現率が高かった原因は不明である。

既往歴有無別の副作用発現率は、「無」25.4% (675/2,661 例)、「有」30.7% (306/996 例) であり、有意差は認められたものの発現率に大きな違いはみられなかった。

合併症有無別の副作用発現率は、「無」24.6% (341/1,386 例)、「有」28.4% (664/2,342 例) であり、有意差は認められたものの発現率に大きな違いはみられなかった。

過敏症体質有無別の副作用発現率は、「無」25.8% (870/3,372 例)、「有」38.0% (84/221 例) であった。器官別大分類別の副作用では、皮膚および皮下組織障害において過敏症体質「有」群の患者での発現率が 4.1% (9/221 例) であり、「無」群の 1.7% (59/3,372 例) 及び全体の 1.9% (71/3,743 例) と比べて高い傾向がみられた。しかし、皮膚および皮下組織障害で副作用発現率が高い傾向にあるのは「薬疹」及び「発疹」の 1.4% (3 件/221 例) であり、過敏症体質という患者背景の影響が考えられた。

合併症 (腎疾患) 有無別の副作用発現率は、「無」27.1% (995/3,665 例)、「有」15.9% (10/63 例) であった。詳細については、「2-3 特別な背景を有する患者」に関する事項の腎機能障害患者の項で述べる。

合併症 (精神疾患) 有無別の副作用発現率は、「無」26.1% (863/3,306 例)、「有」33.6% (142/422 例) であり、有意差は認められたものの発現率に大きな違いはみられなかった。

併用抗てんかん薬有無別の副作用発現率は、「無」16.1% (15/93 例)、「有」27.2% (993/3,650 例) であり、「有」群で副作用発現率が高かった。本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用することとなっており、本剤以外の抗てんかん薬が影響している可能性が考えられた。併用抗てんかん薬において併用の多い 10 薬剤のうち 6 薬剤について有意差が認められたものの発現率に大きな違いはみられなかった。また、複数の抗てんかん薬を併用している症例が多いことが影響している可能性が考えられた。

抗てんかん薬以外の併用薬 (併用) 有無別の副作用発現率は、「無」23.8% (500/2,103 例)、「有」31.0% (506/1,634 例) であり、「有」群で副作用発現率が高い傾向がみられた。「有」群の方が合併症を有する患者が多いこと等が影響している可能性があるが、詳細は不明である。

本剤投与日数 (日) 別の副作用発現率は、「1～90 日」52.9% (387/731 例)、「91～180 日」20.5% (611/2,983 例) で、「1～90 日」群の副作用発現率が高かった。副作用が発現した際は、処置の一つとして本剤投与を中止又は休薬するため、副作用が発現した症例において、結果的に本剤投与日数が短くなったものと考えられた。

申請者は本調査結果から、本剤の安全性について現時点で新たな安全対策は不要と考えると判断し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）はこれを了承した。

## 2-2 有効性

安全性解析対象 3,743 例から、276 例（部分発作なし症例 192 例、他の抗てんかん薬の併用なし症例 90 例、てんかん以外の症例 8 例（ジスキネジア、視床痛、チック、顔面痙攣、気分変化、躁うつ病、食欲不振及び不明各 1 例）、全般改善度不明かつ発作発現頻度減少率が算出不能であった有効性評価不能症例 1 例（重複あり））を除外した 3,467 例が有効性解析対象とされた。3,467 例のうち、部分発作発現頻度減少率を算出できない（発作の有無が未記載・不明など）症例（326 例）を除外した 3,141 例において、部分発作発現頻度減少率（中央値、以下同様）が算出された。その結果、本剤投与 6 カ月時点（0～6 カ月までの中止時評価を含む）の部分発作発現頻度減少率は、「部分発作：全体」60.0%及び発作型別（「SPS：単純部分発作」66.7%、「CPS：複雑部分発作」50.0%、「SGTC：二次性全般化発作」100%）のいずれにおいても、本剤投与開始前と比較して部分発作発現頻度が減少していた。承認時の臨床試験（9809 試験）における部分発作発現頻度減少率は、33.4%（中央値）であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢 1、年齢 2、年齢 3、罹病期間（年）、てんかん分類、解剖学的局在、投与開始前の部分発作発現頻度（回/4 週）、投与開始前の重積発作、併用抗てんかん薬剤数、併用抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン、クロバザム、フェノバルビタール、ガバペンチン、ジアゼパム、ラモトリギン）、本剤最大投与量（mg）及び本剤投与日数（日）について、有効症例率<sup>4</sup>に有意差が認められた。

性別では、男性の有効症例率が 60.0%（1,001/1,667 例）であったのに対して、女性では 53.8%（793/1,474 例）であり、男性で有効症例率が高かったが原因は不明である。

年齢 1 別では、65 歳以上の患者の有効症例率が 84.9%（214/252 例）であったのに対し、0～16 歳未満では 51.7%（419/810 例）、16～65 歳未満では 55.9%（1,154/2,066 例）であり、65 歳以上の群で有効症例率が高かった。年齢 2、年齢 3 においても年齢 1 と同様に高齢の群の有効症例率が高かった。高齢者で有効症例率が高かった原因として、何らかの背景要因が影響している可能性が考えられたが、詳細は不明である。

罹病期間（年）別では、罹病期間が 0～5 年及び 6～10 年と比較的短い患者の有効症例率が 64.3%及び 60.7%であるのに対し、11～20 年、21～30 年及び 31 年以上と比較的長い患者の有効症例率はそれぞれ 50.0%、50.5%及び 49.6%であり、罹病期間が短い患者の方が長い患者よりも有効症例率が高い傾向がみられた。

てんかん分類別では、特発性局在関連性てんかん患者の有効症例率が 69.2%（290/419 例）であったのに対し、症候性局在関連性てんかん患者、潜因性局在関連性てんかん患者及びその他の患者はそれぞれ 56.0%、54.9%及び 40.9%であり、特発性局在関連性てんかん患者の有効症例率が高い傾向がみられた。

解剖学的局在別では頭頂葉てんかん患者の有効症例率が 73.7%（112/152 例）であったのに対し、他群の有効症例率は 51.4～59.2%であり、頭頂葉てんかん患者の有効症例率が高い傾向にあ

<sup>4</sup> 有効症例率は、レスポナー症例（発作頻度が 50%以上減少した症例）を「有効」症例、それ以外を「無効」症例とし、{「有効」/「有効+無効」×100}にて算出された。

った。

投与開始前の部分発作発現頻度(回/4週)別では0~4回未満の有効症例率が69.1%(928/1,343例)であったのに対し、4回以上は48.2%(866/1,798例)であり、0~4回未満の有効症例率が高かった。

投与開始前の重積発作有無別では「無」の有効症例率が55.6%(1,616/2,905例)であったのに対し、「有」は75.4%(178/236例)であり、「有」群の有効症例率が高かった。有効性評価指標である部分発作発現頻度の集計にあたり、重積発作有の場合は発作回数の加算処理を実施していることが影響していると考えた。

併用抗てんかん薬剤数別では、併用する抗てんかん薬が1剤の患者での有効症例率が74.1%であったのに対し、2、3、4剤以上ではそれぞれ57.7%、50.3%、39.3%であり、併用する薬剤数が多いほど有効症例率が低いことが示された。また、カルバマゼピン、フェニトイン、クロバザム、フェノバルビタール等の各抗てんかん薬の併用有無別では、「無」群は「有」群と比較して有効症例率が高かったが、これら抗てんかん薬は単剤投与ではなく複数の薬剤を重複投与されていることから、各薬剤単独の影響を検討するには至らなかった。

本剤最大投与量(mg)別では、200mg未満、200~400mg未満の群が有効症例率58.0%、57.3%であったのに対し、400~600mg未満及び600mg以上の群では42.0%及び47.1%であり、1日量が承認の用法・用量の維持量である200~400mgを超えると有効症例率が低くなる傾向が認められた。

本剤投与日数(日)別では、1~90日群の有効症例率が42.1%であったのに対し、91~180日群は60.6%であり、投与日数の短い患者群の有効症例率が低い傾向が認められた。これは、投与日数が短い症例は、効果不十分や有害事象発現等の理由で中止されたためと推察される。

申請者は本調査結果から、本剤の有効性について現時点で新たな対応は不要と考えると判断し、機構はこれを了承した。

### 2-3 特別な背景を有する患者

**小児**：安全性解析対象症例として989例が収集された。小児(16歳未満)の副作用発現率は23.1%(228/989例)であり、16歳以上の患者における副作用発現率28.5%(779/2,736例)と比較して有意差が認められた。主な副作用は、傾眠(69件)、食欲減退(46件)、体重減少(26件)及び乏汗症(23件)であった。16歳以上の患者群と比べて乏汗症に関連する副作用の発現率が高い傾向にあったが、既に使用上の注意において注意喚起している。有効性解析対象症例として810例が収集された。小児の有効症例率は51.7%(419/810例)であり、16歳以上の患者59.0%(1,368/2,318例)と比較して有意差が認められた。小児で有効症例率が低かった原因として、何らかの背景要因が影響している可能性が考えられたが、詳細は不明である。

**高齢者**：安全性解析対象症例として305例が収集された。高齢者(65歳以上)の副作用発現率は18.4%(56/305例)であり、非高齢者(65歳未満)の副作用発現率27.8%(951/3,420例)と比較して有意差が認められた。高齢者で副作用発現率が低かった原因として、何らかの背景要因が影響している可能性が考えられたが、詳細は不明である。主な副作用は、傾眠(19件)、食欲減退(9件)、浮動性めまい、肝機能異常及び血中尿素増加(各7件)等であった。有効性解析対象症例として252例が収集された。高齢者の有効症例率は84.9%(214/252例)であり、非高齢者54.7%(1,573/2,876例)と比較して有意差が認められた。高齢者で有効症例率が高か

った原因として、何らかの背景要因が影響している可能性が考えられたが、詳細は不明である。

**妊産婦：**女性（1,749例）のうち、妊娠している患者（8例）の2例（25.0%）に副作用が認められた。内訳は、幻覚、妄想症及び流産（各1件）であった。幻覚及び妄想症の1例は重篤、転帰は回復であった。最終月経の約1週間後には本剤を中止し速やかに消失しており、正常出産にて新生児に異常は認められていないことから、本剤服用による妊娠、胎児成長や分娩への影響はなかったと考えられる。流産の1例については、本剤との因果関係を評価する情報が乏しく判断できないが、年齢や妊娠周期を考慮すると自然流産の可能性も考えられた。流産が生じた患者の転帰は回復している。以上のことから、現時点で新たな安全対策を講じる必要はない。妊娠症例の有効症例率は57.1%（4/7例）であり、妊娠なしの53.8%（779/1,447例）と有意差は認められなかった。

**腎機能障害患者：**安全性解析対象症例として63例が収集された。副作用発現率は15.9%（10/63例）であり、腎疾患を合併していない患者における副作用発現率27.1%（995/3,665例）と比較して有意差が認められた。腎機能障害患者で副作用発現率が低かった原因は不明であるが、腎機能障害患者の症例数が63例と少ないことが影響している可能性が考えられた。主な副作用は、傾眠（3件）、血小板数減少（2件）であった。

**肝機能障害患者：**安全性解析対象として316例が収集された。副作用発現率は26.6%（84/316例）であり、肝疾患を合併していない患者における副作用発現率27.0%（921/3,412例）と比較して有意差は認められなかった。主な副作用は、傾眠（20件）、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（10件）、食欲減退（9件）、体重減少（8件）、浮動性めまい（7件）であった。

申請者は、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害患者、肝機能障害患者）について、現時点で新たな対応が必要となるような問題点はなかったと説明し、機構はこれを了承した。

### 3. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

#### 3-1 安全性

収集された2,477例から、113例（使用成績安全性除外86例、観察期間内投与なし17例、安全性評価不能8例（有害事象の有無を確認できなかった症例）等）を除外した2,364例が安全性解析対象とされた。副作用発現率は25.6%（606/2,364例）であり、承認時までの臨床試験の副作用発現率75.2%（228/303例）と比べて高くなる傾向はみられなかった。器官別大分類別の副作用発現率は、臨床検査11.1%（262/2,364例）、神経系障害9.5%（224/2,364例）、代謝および栄養障害5.1%（120/2,364例）、精神障害2.3%（54/2,364例）、一般・全身障害および投与部位の状態2.1%（50/2,364例）、胃腸障害1.9%（44/2,364例）、皮膚および皮下組織障害1.6%（39/2,364例）であった。承認時までの副作用発現率と比較した結果、本調査において副作用発現率が高いものはみられなかった。主な副作用は、傾眠（141件）、体重減少（112件）、食欲減退（95件）、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（54件）、浮動性めまい（30件）、血中アルカリホスファターゼ増加（25件）、乏汗症（24件）であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、使用成績調査と同様の背景因子が検討された。その結果、副作用発現率に有意差が認められたのは、年齢1、年齢3、罹病期間（年）、発作型（部分発作）、既往歴、過敏症体質、合併症、合併症（腎疾患）、併用抗てんかん薬剤数、併用抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン、クロバザム、ガバペンチン）、抗てんかん薬以外の併

用薬（併用）及び本剤投与日数（日）であった。これらの検討結果は、本剤投与 6 カ月時点の患者背景別副作用発現率の検討結果（使用成績調査）と比較して大きな変化は認められなかったことから、本検討では長期投与時の副作用発現に影響を及ぼす新たな要因は認められないと考えられる。

使用成績調査では有意差が認められなかった罹病期間（年）及び併用抗てんかん薬剤数並びに使用成績調査から区分を変更している本剤投与日数（日）について検討した。

罹病期間（年）別の副作用発現率は、0～5年で23.4%（180/770例）、6～10年で23.2%（74/319例）、11～20年で25.5%（121/475例）、21～30年で30.9%（97/314例）、31年以上で32.7%（91/278例）であり、罹病期間が長い患者で副作用発現率が高い傾向が認められた。罹病期間（年）が長い患者は合併症などの患者要因が増えることが推測されることなど、本剤との関連性が明確ではないことから、現時点で新たな安全対策を講じる必要はないと判断した。

併用抗てんかん薬剤数別の副作用発現率は、0剤で11.1%（3/27例）、1剤で21.8%（116/533例）、2剤で23.3%（160/687例）、3剤で28.8%（183/635例）、4剤以上で29.9%（144/482例）であり、併用抗てんかん薬剤数が多い患者で副作用発現率が高い傾向が認められた。抗てんかん薬を複数使用している際に1剤のみの副作用を切り出すことは困難な場合もあり、薬剤数が多い患者での副作用発現にはこれら併用抗てんかん薬が影響している可能性も考えられるが、詳細は不明である。

本剤投与日数（日）別の副作用発現率は、181～270日で39.9%（71/178例）、271～360日で24.2%（521/2,153例）であり、投与日数が短い患者では副作用発現率が高い傾向が認められた。副作用が発現した際は、処置の一つとして本剤投与を中止又は休薬するため、副作用が発現した症例において、結果的に本剤投与日数が短くなったものと考えられた。投与日数1～90日及び91～180日の患者の副作用発現率はそれぞれ66.7%（2/3例）、60.0%（3/5例）であったが、本調査の観察期間（181日以降）に到達していない少数例の結果であることから、181日以降の副作用発現率との比較は困難であると考えられる。

申請者は本調査結果から、本剤の安全性について現時点で新たな安全対策は不要と考えると判断し、機構はこれを了承した。

### 3-2 有効性

安全性解析対象 2,364 例から、34 例（部分発作なし症例 6 例、他の抗てんかん薬の併用なし症例 27 例、有効性評価不能症例 1 例（全般改善度不明かつ発作発現頻度減少率が算出不能）を除外した 2,330 例が有効性解析対象とされた。

部分発作発現頻度減少率を算出できない症例（224 例）を除外した 2,106 例において、部分発作発現頻度減少率（中央値、以下同様）が算出された。その結果、本剤投与 12 カ月時点（6 カ月超～12 カ月までの中止時評価を含む）の部分発作発現頻度減少率は、「部分発作：全体」75.0% 及び発作型別（「SPS」94.0%、「CPS」66.7%、「SGTC」100%）で、いずれの時点においても使用成績調査と同様、本剤投与開始前と比較して部分発作発現頻度が減少していた。6 カ月時点（0～6 カ月までの中止時評価を含む）及び 12 カ月時点（6 カ月超～12 カ月までの中止時評価を含む）の部分発作発現頻度減少率の推移では、「部分発作：全体」における 6 カ月時点及び 12 カ月又は中止時点のいずれの時点でも部分発作発現頻度の減少が認められ、発作型別でも同様であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性と同様の背景因子が検討された。その結果、有意差が認められた背景因子は、年齢1、年齢3、罹病期間（年）、てんかん分類、解剖学的局在、合併症、投与開始前の部分発作発現頻度（回/4週）、投与開始前の重積発作、併用抗てんかん薬剤数、併用抗てんかん薬（フェニトイン、クロバザム、ゾニサミド、フェノバルビタール、ガバペンチン、ラモトリギン）、本剤最大投与量（mg）及び本剤投与日数（日）であった。これらの結果は、本剤投与6カ月時点の患者背景別有効症例率の検討結果（使用成績調査）と比較して大きな変化は認められなかったことから、本検討では長期投与時の有効性に影響を及ぼす新たな要因は認められないと考えられる。使用成績調査では有意差が認められなかった合併症及び併用抗てんかん薬（ゾニサミド）、並びに使用成績調査から区分を変更している本剤投与日数（日）について以下に検討した。

合併症別では、有効症例率が「無」群では67.9%（511/753例）、「有」群では62.6%（845/1,350例）であった。併用抗てんかん薬（ゾニサミド）別では、有効症例率が「無」群では65.7%（1,061/1,615例）、「有」群では60.5%（297/491例）であった。合併症や併用抗てんかん薬の存在により、有効症例率が低下した可能性が考えられるが、いずれも有効症例率の差が約5%と小さいことから、母数の大きさが影響した可能性も否定できない。

本剤投与日数（日）別では、有効症例率は、181～270日で36.2%（54/149例）、271～360日で66.9%（1,289/1,928例）であり、投与日数が長い患者では有効症例率が高い傾向が認められた。これは、投与日数が短い症例は、効果不十分や有害事象発現等の理由で中止されたためと推察される。

申請者は本調査結果から、本剤の有効性について現時点で新たな対応は不要と考えると判断し、機構はこれを了承した。

### 3-3 特別な背景を有する患者

**小児：**安全性解析対象症例として 653 例が収集された。小児（16 歳未満）における副作用発現率は 23.0%（150/653 例）であった。16 歳以上の患者における副作用発現率 26.7%（454/1,703 例）と比較して有意差は認められなかった。主な副作用は、傾眠（42 件）、食欲減退（26 件）、乏汗症及び体重減少（各 20 件）であった。16 歳以上の患者と比べて乏汗症に関連する副作用の発現率が高い傾向にあったが、既に使用上の注意において注意喚起している。有効性解析対象症例として 594 例が収集された。小児の有効症例率は 62.0%（368/594 例）、16 歳以上の患者では 65.4%（986/1,508 例）であり、有意差は認められなかった。

**高齢者：**安全性解析対象症例として 162 例が収集された。高齢者（65 歳以上）における副作用発現率は 17.3%（28/162 例）であり、非高齢者（65 歳未満）の副作用発現率 26.3%（576/2,194 例）と比較して有意差が認められた。高齢者で副作用発現率が低かった原因として、何らかの背景要因が影響している可能性が考えられたが、詳細は不明である。主な副作用は、傾眠（8 件）、体重減少（6 件）、血中尿素増加（5 件）であった。有効性解析対象症例として 136 例が収集された。高齢者の有効症例率は 84.6%（115/136 例）であり、非高齢者 63.0%（1,239/1,966 例）と比較して有意差が認められた。高齢者で有効症例率が高かった原因として、何らかの背景要因が影響している可能性が考えられたが、詳細は不明である。

**妊産婦：**女性（1,089 例）のうち、妊娠している患者への投与例は 6 例であった。当該 6 例に副作用は認められなかった。妊娠している患者 10 例（うち 4 例は使用成績調査から特定使用成



績調査に移行したため重複)の妊娠帰結は、出産6例、不明2例、流産、人工流産各1例で、出生児6例の帰結は5例が正常、1例は不明であった。なお、人工流産の胎児には異常は認められなかった。妊娠症例の有効症例率は50.0% (2/4例)、妊娠なしの63.3% (615/972例)と有意差は認められなかった。

**腎機能障害患者：**安全性解析対象症例として39例が収集された。副作用発現症例率は5.1% (2/39例)であり、腎疾患を合併していない患者における副作用発現率26.0% (603/2,319例)と比較して有意差が認められた。腎機能障害患者で副作用発現率が低かった原因は不明であるが、腎機能障害患者の症例数が39例と少ないことが影響している可能性が考えられた。副作用は、傾眠(2件)、血中乳酸脱水素酵素増加、血液pH低下及び好酸球数増加(各1件)であった。

**肝機能障害患者：**安全性解析対象症例として214例が収集された。副作用発現率は29.9% (64/214例)であり、肝疾患を合併していない患者における副作用発現率25.2% (541/2,144例)と比較して有意差は認められなかった。主な副作用は、傾眠(15件)、体重減少(10件)、食欲減退及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加(6件)であった。

申請者は、特別な背景を有する患者(小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害患者、肝機能障害患者)について、現時点で新たな対応が必要となるような問題点はなかったと説明し、機構はこれを了承した。

#### 4. 製造販売後臨床試験

##### 4-1 てんかん患者対象の第Ⅱ相長期投与試験から製造販売後臨床試験に切り替えた継続試験

第Ⅱ相長期投与試験から移行した12例全例が安全性解析対象とされた。中止例は認められなかった。有害事象発現率は50.0% (6/12例)であり、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。本剤との因果関係が否定されなかった事象は、歩行障害、アンモニア増加、蛋白尿及び血中重炭酸塩減少(2例4件)であった。

申請者は、いずれも既知で軽度又は中等度の事象であること、事象の発現後も本剤が継続されたことから、新たな対応は不要と考えることを説明した。

##### 4-2 症候性局在関連性てんかん患者対象の検証的比較試験(延長投与を含む第Ⅲ相試験)に切り替えた継続試験

第Ⅲ相試験延長投与から移行した44例が安全性解析対象とされた。因果関係が否定されなかった有害事象は11例に27件認められた。主な事象は、尿管結石(1例4件)及び浮動性めまい(2例2件)であった。

重篤な有害事象として、てんかん重積状態が1例に1件認められ、本剤との因果関係について「関連なし」と判断された。

申請者は、本試験で認められた副作用は、重度の1件以外は軽度であり、これらの事象による中止がなかったこと、重度とされた尿管結石も既知の事象であることから、新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

##### 4-3 部分てんかん患者対象の製造販売後臨床試験(Rapid 漸増法と Slow 漸増法の二重盲験比較試験)

#### 4-3-1 安全性

Rapid 群では 100mg/日から開始し、1 週間後に 200mg/日、その 1 週間後から 400mg/日を 10 週間投与、Slow 群では 50mg/日から開始し、1 週間毎に 50mg/日ずつ漸増し、8 週目から 400mg/日を 5 週間投与された。

主要評価項目とされた「本剤投与の中止・中断が必要であった有害事象の有無」について、当該事象の発現率 [95%信頼区間] は、Rapid 群 18.9 [11.6,28.3] %、Slow 群 14.8 [8.1,23.9] % であり、群間に有意差は認められなかった。

副作用発現率は、Rapid 群で 80% (76/95 例)、Slow 群で 70.5% (62/88 例) であった。両群で最も多く発現した事象は、傾眠 (Rapid 群 28 件、Slow 群 23 件) であった。10%以上の被験者に発現した事象は、Rapid 群では体重減少 (16.8%)、血中重炭酸塩減少 (15.8%)、食欲減退 (14.7%)、浮動性めまい (13.7%)、Slow 群では体重減少 (14.8%)、血中重炭酸塩減少 (13.6%) であった。

申請者は、両群の安全性に大きな違いは認められなかったと説明した。

#### 4-3-2 有効性

有効性の解析は FAS を解析対象とし、除外基準に抵触した Slow 群の 1 例を除く 182 例 (Rapid 群 95 例、Slow 群 87 例) が FAS に採用された。試験薬投与期のてんかん発作発現頻度減少率 (中央値) は、Rapid 群 32.2%、Slow 群 40.0% であり、群間に有意差は認められなかった (Wilcoxon の 2 標本検定)。漸増終了までの期間別てんかん発作発現頻度減少率 (中央値) は、投与後 3 週間では Rapid 群 18.1%、Slow 群 35.0% であり、Rapid 群と比べて Slow 群の減少率が大きく、群間に有意差が認められた ( $p=0.039$ )。投与後 8 週間では Rapid 群 29.4%、Slow 群 33.8% であり、群間に有意差は認められなかった。

申請者は、漸増法の違いによる有効性への影響はなく、Slow 漸増法においても有効であったことを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

### 5. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、機構に報告された副作用は 159 例 271 件であった。内訳は自発報告 62 例 108 件、使用/特定使用成績調査 77 例 137 件、文献・学会情報症例 17 例 20 件、健康被害救済制度報告 3 例 6 件であった。主な副作用は、食欲減退 (15 例)、てんかん重積状態及び妄想 (妄想症及び被害妄想を含む) (各 11 例)、代謝性アシドーシス及び体重減少 (各 9 例)、幻覚 (7 例)、肝胆道系障害 (肝機能異常及び肝障害を含む) (6 例)、尿路結石、薬疹 (発疹及び全身性皮疹を含む) 及び薬物相互作用 (各 5 例)、活動性低下、消化管狭窄及び閉塞 (イレウス、麻痺性イレウス及び腸閉塞を含む) 関連事象並びに発熱 (各 4 例)、カタトニー、幻聴、落ち着きのなさ、記憶障害、状態悪化、死亡 (突然死を含む) 及び血小板数減少 (各 3 例) であった。再審査期間中に収集した使用上の注意から予測できない副作用は 238 例に 301 件 (重篤 : 59 例 82 件、非重篤 : 183 例 219 件) 認められた。なお、再審査期間を通して、感染症症例報告に該当する症例はなかった。

申請者は、副作用については、他の要因 (患者背景、併用薬等) の関与が考えられる副作用や、情報不足のため評価困難な副作用であり、本剤との関連性が明確ではないことから、現時点では

使用上の注意への追記は行わないことを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 6. 相互作用

再審査期間中に本剤との相互作用と考えられる症例<sup>5</sup>が39例報告されたことについて、申請者は以下のように説明した。

本剤との併用によりフェニトインの血中濃度が上昇した症例（12例）、フェニトインの血中濃度が低下した症例（4例）が報告された。本剤との併用によるフェニトインの血中濃度上昇については既に承認時より添付文書で注意喚起しており、フェニトインの血中濃度が低下した4例については、入手した情報からはいずれも本剤との関連性は明確ではないため特に新たな対応は行わない。

本剤との併用によりバルプロ酸の血中濃度が上昇した症例（9例）、バルプロ酸の血中濃度が低下した症例（2例）が報告された。バルプロ酸の血中濃度上昇及び血中濃度低下については、入手した情報からは本剤との関連性が明確ではないため特に新たな対応は行わない。

フェノバルビタールとの相互作用については、併用により本剤の血中濃度が予測値より低くなるとの報告（6例）があった。当該6例については、健康成人の本剤単剤投与時の薬物動態を勘案すると、投与量に比して特別血中濃度が低いとは考えられない症例（1例）であることや、本剤単剤投与時の血中濃度が測定されていない症例（5例）であったことから、いずれも本剤との関連性が明確ではないため特に新たな対応は行わない。

本剤との併用によりカルバマゼピンの血中濃度が上昇した症例（1例）、カルバマゼピンの血中濃度が低下した症例（2例）が報告された。いずれの症例も入手した情報からは本剤との関連性が明確ではないため特に新たな対応は行わない。

また、本剤との併用によりクロバザムの血中濃度が上昇した症例（2例）、クロバザムの血中濃度が低下した症例（1例）、本剤との併用によりゾニサミドの血中濃度が低下した症例（2例）が報告されたが、入手した情報からはいずれも本剤との関連性が明確ではないため特に新たな対応は行わない。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 29 年 1 月 18 日時点で 109 の国又は地域で承認されている。再審査期間中に機構に報告された措置報告は 31 件あり、いずれも安全性に関する海外措置報告であった。

海外措置報告の内訳は、抗てんかん薬服用時の自殺念慮及び自殺企図のリスク上昇に関する報告 4 報（米国食品医薬品局（以下、「FDA」）をはじめとして、海外規制当局による外国添付文書や企業中核データシート（CCDS）の改訂等に関するもの）、トピラマートの子宮内曝露（妊娠中に服薬）による口唇裂などの催奇形性のリスク上昇等に関する報告 7 報（欧州医薬品庁による

<sup>5</sup> MedDRA PT で「薬物相互作用」、「抗痙攣剤濃度減少」、「抗痙攣剤濃度増加」、「薬物濃度減少」及び「薬物濃度増加」に該当する事象

外国添付文書や CCDS の改訂等に関するもの)、視野欠損に関する報告 5 報 (米国をはじめとする外国添付文書や CCDS の改訂等に関するもの)、高アンモニア血症や脳症、代謝性アシドーシスの発症や増悪等に関する報告 9 報 (米国をはじめとする外国添付文書や CCDS の改訂等に関するもの)、製品回収に関する報告 7 報 (米国における GMP 試験不適合による回収に関するものなど)、減量を目的とした適応外使用に関する報告 3 報であった (オーストラリアをはじめとする適正使用の注意喚起に関するもの)。なお、措置内容は一部重複していた。これらについて、申請者は以下のように説明した。

抗てんかん薬服用時の自殺念慮及び自殺企図のリスク上昇については、FDA がトピラマートを含む 11 種類の抗てんかん薬のプラセボ対照臨床試験 199 試験のデータを評価し、プラセボ群に比べて抗てんかん薬群では自殺念慮及び自殺企図のリスクが有意に高くプラセボ群の約 2 倍であったことを平成 20 年 1 月付けで公表した。それを受けて、各国の添付文書改訂等を行ったものであり、平成 21 年 7 月に本剤の添付文書を改訂し注意喚起している。

子宮内暴露による口唇裂などの催奇形性のリスク上昇等については、非臨床試験において生殖毒性や胎盤通過性が示されたこと、また、米国の妊娠登録データにより妊娠中のトピラマート使用と先天性奇形 (例: 口唇/口蓋裂などの頭蓋顔面異常、尿道下裂などの種々の体組織に関わる異常) との関連性が示唆されたもので、承認時の添付文書を改訂して注意喚起している (改訂日: 平成 21 年 7 月)。

視野欠損については、米国臨床試験において、眼圧の上昇には依存しない視野欠損が報告され、投与を中止すると回復していることから、視覚障害が発現した場合には投与の中止を考慮する旨が米国添付文書や CCDS 等に追記されたものである。本邦においては緑内障に関連した視野欠損は 1 件集積されているのみであり、本剤との因果関係を判断するには情報不足であることから、今後も引き続き副作用情報の収集に努めることとし、現時点では特に対応は行わない。

高アンモニア血症や脳症、代謝性アシドーシスの発症や増悪等に関する報告 9 報 (各国の添付文書や CCDS 改訂等) のうち、小児への投与に関する注意喚起については、本邦で平成 25 年 11 月に 2 歳以上の小児に対する用法及び用量の承認を取得したことから、添付文書の「小児への投与」に記載し注意喚起している。その他の事象については、添付文書にて注意喚起している内容であること、又は本邦における症例集積がない若しくは 1 件のみの事象であることから、今後も引き続き副作用情報の収集に努めることとし、現時点では特に対応は行わない。

製品回収については、いずれも本剤と関連のない海外製品 (GMP 試験に不適合等の理由により回収された海外工場の海外製品で本剤製造関連施設ではないこと) の回収であること、減量を目的とした適応外使用 (急性閉塞性隅角緑内障発症に関する報告 1 報を含む) については、本邦でも適用外であること、また、閉塞性隅角緑内障の発現については本邦の添付文書にて既に続発性閉塞隅角緑内障及びそれに伴う急性近視について注意喚起していることから、いずれも特に対応は行わない。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 8. 研究報告

再審査期間中に機構へ報告した研究報告は 13 件であり、いずれも公表文献で安全性に関する報告であった。トピラマートの子宮内曝露 (妊娠中に服薬) により口唇裂などの催奇形性のリスク

上昇が認められたとの報告5報、トピラマートの投与により自殺関連事象の発現リスク上昇が認められたとの報告2報については（内容は「7. 重大な措置、海外からの情報」の項の記載と同様である。）、添付文書に記載し注意喚起している。また、トピラマートの急速漸増投与によりうつ病の発現リスク上昇が認められたとの報告1報、トピラマートを投与したてんかんを有する閉経前女性患者において、血清カルシウム濃度が低値となり骨代謝回転が促進されるとの報告1報、トピラマートとバルプロ酸の併用投与によりバルプロ酸誘発性脳症の発現リスク上昇が認められたとの報告1報、トピラマートの子宮内曝露により脳の発達異常、低出生体重、低出生身長、小頭症のリスク上昇が認められたとの報告4報があった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

トピラマートの急速漸増投与によるうつ病の発現リスク上昇については、当該研究が限定的な集団で行われたレトロスペクティブな解析であり、本研究のみで関連性を評価することは困難であることから、現時点で特に対応は行わない。

トピラマートを投与したてんかんを有する閉経前女性患者において、血清カルシウム濃度が低値となり、骨代謝回転が促進されたとの報告については、当該研究によってトピラマートが骨に長期的に悪影響を及ぼす可能性が示唆されたものの、トピラマートの投与による骨代謝回転の促進が、臨床的にどのような影響を及ぼすかは不明であり、当該研究の制約要件として、横断的方法、単独療法期間の短さ、被験者数が少ないことなどがあることから、現時点で特に対応は行わない。

トピラマートとバルプロ酸の併用投与により、バルプロ酸誘発性脳症の発現リスクが上昇する報告については、当該研究の対象が単一施設での実施でバルプロ酸誘発性脳症を発現した患者11名のみであり、さらなる検討が必要であると考えられることから、現時点で特に対応は行わない。

トピラマートの子宮内曝露による脳の発達異常、低出生体重、低出生身長、小頭症のリスクが上昇する報告については、母体の体質や栄養状態、薬剤の投与量など考慮されていない因子があること、脳の発達異常のリスク上昇については解析対象が少ないこと、他の抗てんかん薬との併用例が含まれている可能性があることから、本剤との関連性を評価することは困難であり、現時点で特に対応は行わない。なお、本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は、使用上の注意の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に「治療上の有益性（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。」と記載している。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上