

再審査報告書

平成 31 年 1 月 31 日

独立行政法人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	1. ①② 平成19年7月31日（成人の用法・用量） 2. ③ 平成22年6月9日（剤形の追加） 3. ①～③ 平成25年11月22日（小児の用法・用量の追加） 4. ④ 平成26年1月17日（剤形の追加）
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
承認条件	なし
備 考	

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の小児の用法・用量について、カテゴリー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（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

トピナ錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 25 mg、同細粒 10%（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

長期使用に関する調査（小児）	
目的	小児患者（2歳から16歳未満）に対する本剤の使用実態下での（1）未知の副作用の検出（2）副作用発現状況の把握（3）安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握（4）重点調査項目等を検討し、長期使用（1年間）における安全性及び有効性について確認する。
重点調査項目	代謝性アシドーシス、腎・尿路結石、乏汗症、成長への影響
調査方法	中央登録方式
対象患者	平成 26 年 5 月 13 日（細粒剤発売日）以降に、本剤（錠・細粒）を初めて投与した小児患者及び本剤の錠から細粒に初めて切り替えた小児患者
実施期間	登録期間：平成 26 年 5 月（細粒剤販売開始）～平成 28 年 10 月 調査期間：平成 26 年 5 月（細粒剤販売開始）～平成 29 年 11 月
目標症例数	評価可能症例（1年間継続投与症例）として 300 例 （本剤を初めて投与された症例として 30 例）
観察期間	1 症例あたり最長 2 年間（投与開始日が平成 27 年 11 月以降の場合は 1 年間）
実施施設数	70 施設
収集症例数	321 例
安全性解析対象症例数	313 例
有効性解析対象症例数	276 例（うち、本剤を初めて投与した症例は 206 例）
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査（小児を対象とした特定使用成績調査（長期使用に関する調査））

4.1.1. 副作用発現状況

本調査の安全性解析対象症例 313 例中、副作用は 89 例に 120 件認められ、副作用発現割合は 28.4%（89/313 例）であった。これは承認時の国内臨床試験における副作用発現割合 76.7%（66/86 例）を上回らず、承認時までと比較して特記すべき問題点を認めなかった。特定使用成績調査における主な副作用（2 件以上発現）とその発現割合は、表 2 のとおりであった。

表2 特定使用成績調査における主な副作用

副作用発現状況		発現件数（発現割合%）
代謝および栄養障害	代謝性アシドーシス	2 (0.6)
	食欲減退	14 (4.5)
精神障害	攻撃性	2 (0.6)
	激越	3 (1.0)
	易刺激性	2 (0.6)
神経系障害	浮動性めまい	3 (1.0)
	てんかん	2 (0.6)
	運動過多	2 (0.6)
	傾眠	29 (9.3)
胃腸障害	下痢	2 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	乏汗症	12 (3.8)
	汗腺障害	5 (1.6)
一般・全身障害および 投与部位の状態	無力症	2 (0.6)
	発熱	4 (1.3)
臨床検査	体重減少	8 (2.6)

MedDRA/J version 20.1

4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目の副作用の発現件数及びその発現割合は表3のとおりであった。なお、乏汗症関連副作用の乏汗症、汗腺障害、発熱及び体温上昇はいずれも非重篤であった。また、成長への影響に関連する副作用（体重増加不良）の発現はなかった。

表3 安全性に関わる重点調査項目

副作用発現状況		発現件数（発現割合%）
代謝性アシドーシス	代謝性アシドーシス	2 (0.6)
腎・尿路結石	尿路結石	1 (0.3)
「乏汗症」関連副作用	乏汗症	12 (3.8)
	汗腺障害	5 (1.6)
	発熱	4 (1.3)
	体温上昇	1 (0.3)

MedDRA/J version 20.1

小児を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査の結果、本剤の安全性について特に問題は認められなかった。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間及び平成30年4月30日まで¹⁾（以下、「本調査期間」）に収集した重篤な副作用は76例143件であった。なお、本調査期間中に感染症報告はなかった。再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない主な副作用（重篤2件以上又は総数で3件以上発現）は表4のとおりであった。これらの副作用については、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ることから、本剤との関連性が明確ではないため、現時点では使用上の注意への追記は不要と考えるが、今後も副作用の発現状況等に十分に留意し、必要に応じて対応を検討していくこととした。

1) 特定使用成績調査のすべての収集症例のデータが固定された平成30年4月30日までとした。

表4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤		
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数	
合計	98	135	33	56	71	79	
精神障害	攻撃性	5	5	0	0	5	5
神経系障害	意識変容状態	2	3	2	3	0	0
心臓障害	洞停止	1	4	1	4	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	誤嚥性肺炎	2	2	2	2	0	0
	くしゃみ	4	4	0	0	4	4
一般・全身障害および投与部位の状態	薬物相互作用	5	5	2	2	3	3
	医療機器関連合併症	10	10	0	0	10	10
臨床検査	血中尿素増加	3	3	0	0	3	3
	抗痙攣剤濃度増加	3	3	0	0	3	3

MedDRA/J version(20.1)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査（小児を対象とした特定使用成績調査（長期使用に関する調査））

有効性の指標として、部分発作発現頻度減少率、部分発作レスポンス率及び全般改善度の3項目とした。なお、本調査には本剤の錠剤から細粒剤に切り替えた患者が含まれており、その有効性評価は本調査登録前に服用していた錠剤の効果の影響を受けるため、有効性解析対象症例（全例）276例の検討に加え、本剤を初めて投与した患者のみを対象として検討した。最終評価時点の部分発作発現頻度減少率及び部分発作レスポンス率は表5のとおりであった。また、主治医判定による全般改善度は表6のとおりであった。

表5 最終評価時点¹⁾の部分発作発現頻度減少率及び部分発作レスポンス率²⁾

本剤の投与状況	評価可能症例数 ³⁾	部分発作発現頻度減少率		部分発作レスポンス率	
		「部分発作：全体」の減少率中央値（%）	95%信頼区間	レスポンス率（%）	95%信頼区間
全体	223	50.0	[37.5, 75.0]	53.4	[46.8, 59.9]
本剤を初めて投与した患者	183	58.3	[50.0, 85.7]	57.4	[50.2, 64.5]

- 0～12ヵ月までの中止時評価を含む。
- 部分発作レスポンス率は、部分発作発現頻度が投与前に比べて50%以上減少した症例の割合。
- 評価可能症例数は、有効性解析対象症例から投与前・最終評価時点のいずれかの部分発作回数が数値として無効ないし投与前・最終評価時点のいずれかの重積発作の有無が「未記載・不明」の症例を除外した。

表6 最終評価時点の全般改善度¹⁾

本剤の投与状況	有効性解析対象症例数	著明改善		改善		やや改善		不変		悪化		判定不能	
		%	該当症例	%	該当症例	%	該当症例	%	該当症例	%	該当症例	%	該当症例
全体	276	15.6	43	23.9	66	16.3	45	38.0	105	2.9	8	3.3	9
本剤を初めて投与した患者	206	18.4	38	26.2	54	16.5	34	31.6	65	3.4	7	3.9	8

- 全般改善度は、主治医が本剤投与前と比較した投与後の症状を「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」及び「判定不能」の6段階で評価した。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の措置はなかった。

本調査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告した外国の措置報告5件、研究報告6件であり、それぞれの概要は表7に示すとおりであった。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表7 措置報告及び研究報告の概要*

措置報告*	<ul style="list-style-type: none"> ① トピラマートの企業中核データシート（CCDS）改訂版の Warnings and Precautions の項に、高アンモニア血症及びアンモニア脳症に関する記載が追記された（平成 28 年 12 月）。 ② 米国にてトピラマート製剤の片頭痛適応追加時に添付文書の「胎児毒性」の項に「妊娠週に比して小さい児」が追記された（平成 29 年 4 月）。 ③ 米国にてトピラマート製剤の添付文書、医薬品ガイドの「胎児毒性」及び「妊娠」の項に「妊娠週に比して小さい児」に関する注意喚起が追記された（平成 29 年 5 月）。 ④ 欧州医薬品庁（EMA）は催奇形性及び胎児発育不全、授乳による曝露のリスクを追記するために、欧州製品概要（SmPC）の改訂が決定された（平成 29 年 11 月）。 ⑤ CCDS の Warnings and Precautions の項に妊娠の可能性のある女性が新設され、Pregnancy and Breast-feeding の項に先天性奇形及び妊娠週に比して小さい児の用量依存性、切迫早産及び早産、授乳の影響に関する記載が追記された（平成 30 年 4 月）。
研究報告*	<ul style="list-style-type: none"> ① 妊娠中でのてんかん患者への抗てんかん薬の投与により、分娩後出血、陣痛誘発、児の発育遅延リスクが上昇する（平成27年12月）。 ② トピラマート投与がうつ病発症リスクを増加させる（平成28年3月）。 ③ トピラマートによる口唇裂・尿道下裂の先天性奇形リスク上昇が認められた（平成29年5月）。 ④ 抗てんかん薬を服用している若年患者では骨折の発現割合が高く、骨密度が減少した（平成29年12月）。 ⑤ 子宮内での胎児の抗てんかん薬曝露により妊娠週に比して小さい児及び早産のリスクが高まり、トピラマート、フェノバルビタール及びゾニサミドを用いた単剤療法において高リスクを示した（平成30年3月）。 ⑥ 抗てんかん薬の妊娠時曝露症例の検討において、トピラマートやバルプロ酸のような特定の抗てんかん薬の併用により先天性大奇形に対する相対リスクが高くなることが認められた（平成30年4月）。
備考	* トピナ錠（成人に対する用法・用量）の再審査時に評価済みの措置報告・研究報告を除く。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上