

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

使用上の注意改訂のお知らせ

抗てんかん剤

処方箋医薬品*

トピナ[®]錠25mg・50mg・100mg トピナ[®]細粒 10%

トピラマート製剤

*注意—医師等の処方箋により使用すること

2024年2-3月

協和キリン株式会社

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしました。

今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

(改訂箇所を抜粋、下線部追記)

改訂後(下線部)	←	改訂前
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性に使用する場合には、<u>本剤投与により出生した児に生じるリスクについて患者に十分説明すること。</u>[9.5.1、9.5.2参照]</p> <p>9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。<u>妊娠中に本剤を使用する場合、又は本剤を使用中に妊娠した場合は、本剤投与により出生した児に生じるリスクについて患者に十分説明すること。以下のことが報告されている。</u></p> <p>9.5.1 妊娠中に本剤を投与された患者が奇形(口唇裂、口蓋裂、男児の尿道下裂)を有する児を出産したとの報告があり、動物実験(ラット、ウサギ)で胎児の欠指、口蓋裂、血管系の異常及び骨格異常等が報告されている。また、ヒトで胎盤を通過することが認められている。[9.4参照]</p> <p>9.5.2 妊娠中に本剤を投与された患者より出生した児は、<u>神経発達症(自閉スペクトラム症、知的発達症、注意欠如・多動症)の発症に関連する可能性があることが、海外で実施された観察研究において報告されている。</u>^{1), 2)} [9.4参照]</p>		<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (新設)</p> <p>9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。</p> <p>妊娠中に本剤を投与された患者が奇形(口唇裂、口蓋裂、男児の尿道下裂)を有する児を出産したとの報告があり、動物実験(ラット、ウサギ)で胎児の欠指、口蓋裂、血管系の異常及び骨格異常等が報告されている。また、ヒトで胎盤を通過することが認められている。 (新設)</p>

1) Bjørk MH, et al.: JAMA Neurol. 2022 ; 79 : 672-681.

2) Dreier JW, et al.: JAMA Neurol. 2023 ; 80 : 568-577.

「使用上の注意」の全文は、4～6ページをご参照ください。

【改訂理由】

令和6年2月15日付厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知（医薬安通知）に基づき、「生殖能を有する者」及び「妊婦」の項を改訂しました。

EMA (European Medicines Agency: 欧州医薬品庁) のPRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee: ファーマコビジランス・リスク評価委員会) の評価結果に基づき、妊娠中の本剤曝露による児の神経発達症に関する海外疫学調査文献の評価が行われました。海外観察研究 (Bjørk MH, et al.: JAMA Neurol. 2022 ; 79 : 672-681^{文献1)}、Dreier JW, et al.: JAMA Neurol. 2023 ; 80 : 568-577^{文献2)}) において、妊娠中に本剤を投与された患者より出生した児における神経発達症の発症の可能性が示唆されたことを踏まえ、神経発達症は本剤の潜在的なリスクとして考慮すべきであり、既に注意喚起済みの奇形に関する注意も含め、「生殖能を有する者」及び「妊婦」の項を改訂して情報提供を行うこととしました。

妊娠する可能性のある女性又は妊娠中に本剤を使用する場合には、出生した児に奇形や神経発達症が生じる可能性について十分に説明し、本剤の使用が適切であるか慎重に判断いただくようお願いいたします。

(令和6年2月15日付 厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知 医薬安発0215第1号)

【文献概略】

主要文献である海外観察研究の概要（本剤に関する記述）を以下に紹介いたします。

文献1) Bjørk MH, et al.: JAMA Neurol. 2022 ; 79 : 672-681.	
調査デザイン	デンマーク、フィンランド、アイスランド、ノルウェー、スウェーデンの保健・社会登録データを用いた妊娠中の抗てんかん薬に関する集団ベースのコホート研究(1996-2017年) 目的: 単剤療法および二剤併用療法で抗てんかん薬に胎児期に曝露された小児において、8歳時に神経発達症(NDD) のリスク増加の有無を明らかにすること
母集団/治療	出生児4,494,926例(追跡調査終了時の年齢中央値[IQR]: 8[4.0-12.1]歳)。抗てんかん薬の胎児期曝露例は24,825例(0.6%)、そのうちてんかんを有する母親からの出生児は16,170例であった。トピラマート胎児期曝露例は471例、そのうちてんかんを有する母親からの出生児は246例であった。
曝露	抗てんかん薬への胎児期曝露を、最終月経開始日から出産までと定義した。
結果概要	てんかんを有する母親の抗てんかん薬非曝露児では、8歳までに1.5%が自閉スペクトラム症(ASD)、0.8%が知的発達症(ID)と診断された。トピラマート単剤およびバルプロ酸単剤に曝露されたてんかんの母親をもつ同年齢の小児では、ASDがそれぞれ4.3%、2.7%、IDが3.1%、2.4%であった。ASDおよびIDの調整ハザード比aHR(95%CI)は、トピラマート曝露後ではそれぞれ2.77(1.35-5.65) および3.47(1.40-8.63)、バルプロ酸曝露後では2.40(1.73-3.30) および2.50(1.70-3.69)であった。 神経発達症(NDD)のaHR(95%CI)は、トピラマート曝露児で2.13(1.13-4.01)、バルプロ酸曝露児で2.44(1.94-3.07)であった。NDDのaHRも、一般集団の非曝露児と比較して、抗てんかん薬の投与量が多いほど上昇した。トピラマートではaHR(95%CI)は100mg/日未満で1.71(1.04-2.79)、100mg/日以上で2.93(1.32-6.55)、バルプロ酸ではaHR(95%CI)は750mg/日未満で2.27(1.86-2.77)、750mg/日以上で5.64(4.65-6.84)であった。 トピラマートとラモトリギンの二剤併用は、てんかんを有する母親からの出生児におけるNDDのリスク増加と関連していた(8年間の累積発症率7.5%、aHR=2.35(95%CI: 1.13-4.87))。
PRAC評価	本研究の解釈からは、トピラマートとNDDとの推定された関連性はある程度臨床的に重要と考えられるものの、例数が少ないため精度は低い。トピラマートへの胎児期曝露の割合は低く、その背景にある強い薬剤選択メカニズムがこのリスクの重要な部分に関係しているという明確な指摘があり、適応症による交絡がリスク推定の妥当性を脅かしている可能性がある。推定された相対リスクがどの程度、患者背景や疾患特性ではなくトピラマート自体によるものかを判断することはできない。また、例数が少ないため絶対リスクは推定/提示されなかった。研究データに基づく、胎児期曝露後に認められたNDDの発症とトピラマートとの関連の可能性のあるものの、エビデンスは依然として低い。

文献2) Dreier JW,et al.; JAMA Neurol. 2023 ; 80 : 568-577.	
調査デザイン	デンマーク、フィンランド、アイスランド、ノルウェー、スウェーデンの保健・社会登録データを用いた妊娠中の抗てんかん薬に関する集団ベースのコホート研究(1996-2017年) 目的:てんかんを有する母親からの出生児における抗てんかん薬への胎児期曝露と小児期および青年期の精神障害との関連を検討すること
母集団/治療	出生児4,546,605例。てんかんを有する母親からの出生児は38,661例、このうち抗てんかん薬の曝露例は16,458例(42.6%)であった(追跡調査終了時点の平均[SD]年齢は7.5[4.6]歳)。てんかんを有する母親からの出生児でのトピラマート曝露例は290例であった(平均[SD]追跡期間:7.0[3.7]年間)。
曝露	抗てんかん薬への胎児期曝露を、最終月経開始日の30日前から出産までと定義した。
結果概要	てんかんを有する母親の抗てんかん薬非曝露児では、18歳までに精神障害と診断されるリスクが31.3%(95%CI:28.9%-33.6%)であったのに対し、バルプロ酸単剤曝露でのリスクは42.1%(95%CI:38.2%-45.8%)であった。トピラマートについては追跡例数不足のため18歳時の精神障害の累積発生率は示されなかった。10歳時に精神障害と診断されるリスクは抗てんかん薬非曝露児では13.9%であったのに対して、トピラマート曝露児では20.4%、バルプロ酸曝露児では27.2%であった。 トピラマートの胎児期曝露は注意欠陥多動性障害(ADHD)(aHR 2.38;95%CI:1.40-4.06)のリスク増加と関連していた。
PRAC評価	本研究は、基本的にはBjørk(2022)らの研究と同じデータセットで実施されたが、てんかんを有する母親のみに焦点を当て、主に小児期及び青年期の広範な精神障害を評価項目とした。曝露期間は広げられ、対象とする小児はてんかんを有する母親からの出生児に狭められた。トピラマートに曝露された小児(n=290)の例数はBjørk(2022)らの研究(n=246)よりもやや多いが依然として少なかった。いずれの研究でもトピラマートの妊娠時曝露後にIDおよびASDのリスクが増加したが、Dreierらの研究ではIDおよびASDについて統計的有意差は認められなかった。

[参考]

PRAC recommends new measures to avoid topiramate exposure in pregnancy :

<https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-recommends-new-measures-avoid-topiramate-exposure-pregnancy>

PRAC Topiramate Article-31 referral - Assessment report :

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/topiramate-article-31-referral-assessment-report_en.pdf

〔使用上の注意〕全文

トピナ錠25・50・100mg

トピナ細粒10%

(下線部分:改訂箇所)

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 海外では、成人てんかん患者を対象とした試験において1日量50mgで開始し、1週間ごとに50mgずつ増量するなど、開始用量及び増量幅を低減することで、投与初期の有害事象発現率が低下したとの報告があることから、本剤の投与開始にあたっては、患者の状態に応じて、成人には1日1回50mgから開始すること又は増量幅を1日100mgではなく1日50mgに低減することについても考慮すること。[17.1.6、17.1.7参照]
- 7.2 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。
- 7.3 本剤は主として腎臓より排泄されるため、腎機能障害のある患者では、本剤のクリアランスが低下することがあるので、クレアチニンクリアランスが70mL/分未満の場合には、投与量を半量にするなど慎重に投与すること。[9.2.1、16.6.1参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 代謝性アシドーシスがあらわれることがあるので、本剤投与中、特に長期投与時には、重炭酸イオン濃度測定等の検査を患者の状態に応じた適切な間隔で実施することが望ましい。[9.1.2、9.7.2、9.7.3、11.1.3参照]
- 8.2 発汗減少があらわれることがあり、特に夏季に体温が上昇することがあるので、本剤投与中は体温の上昇に留意し、このような場合には高温環境下をできるだけ避けること。なお、あらかじめ水分を補給することにより症状が緩和される可能性がある。[9.7.2、11.1.4参照]
- 8.3 体重減少を来すことがあるので、本剤投与中、特に長期投与時には、定期的に体重計測を実施するなど患者の状態を慎重に観察すること。[9.7.3参照]
- 8.4 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、発作頻度が増加する可能性があるため、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。[9.1.5、9.8.2参照]
- 8.5 続発性閉塞隅角緑内障を伴う急性近視があらわれることがあるので、定期的に眼科検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[9.1.1、11.1.1参照]
- 8.6 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 閉塞隅角緑内障の患者
症状が悪化するおそれがある。[8.5、11.1.1参照]
- 9.1.2 アシドーシスの素因を有する患者又はアシドーシスを来しやすい治療を受けている患者
高クロール性の代謝性アシドーシスが生じるおそれがある。[8.1、11.1.3参照]
- 9.1.3 自殺企図の既往及び自殺念慮を有するうつ病の患者
自殺企図や自殺念慮が悪化するおそれがある。[15.1参照]
- 9.1.4 結石を生じやすい患者
十分水分を摂取するよう指導すること。腎・尿路結石があ

らわれることがある。[9.7.2、11.1.2参照]

9.1.5 虚弱者

投与を中止する場合には、徐々に減量するなど特に注意すること。[8.4参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 本剤のクリアランスが低下することがある。[7.3、16.6.1参照]

9.2.2 血液透析施行中の腎機能障害患者

透析実施日は本剤の補充投与を考慮すること。本剤は血液透析により除去される。[16.6.2参照]

9.3 肝機能障害患者

本剤のクリアランスが低下することがある。[16.6.3参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性に使用する場合には、本剤投与により出生した児に生じるリスクについて患者に十分説明すること。[9.5.1、9.5.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。妊娠中に本剤を使用する場合、又は本剤使用中に妊娠した場合は、本剤投与により出生した児に生じるリスクについて患者に十分説明すること。以下のことが報告されている。

9.5.1 妊娠中に本剤を投与された患者が奇形(口唇裂、口蓋裂、男児の尿道下裂)を有する児を産出したとの報告があり、動物実験(ラット、ウサギ)で胎児の欠指、口蓋裂、血管系の異常及び骨格異常等が報告されている。また、ヒトで胎盤を通過することが認められている。[9.4参照]

9.5.2 妊娠中に本剤を投与された患者より出生した児は、神経発達症(自閉スペクトラム症、知的発達症、注意欠如・多動症)の発症に関連する可能性があることが、海外で実施された観察研究において報告されている。^{1), 2)} [9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児、2歳未満の幼児を対象とした国内臨床試験は実施していない。

9.7.2 市販後の自発報告において、小児における腎・尿路結石、代謝性アシドーシス、乏汗症(発汗減少)の報告が成人に比べて多い傾向が認められている。[8.1、8.2、9.1.4、11.1.2-11.1.4参照]

9.7.3 海外で実施されたてんかんを有する小児患者(63例)を対象とした本剤(28例)による慢性的な代謝性アシドーシスに関連するものと考えられている成長、発達、骨密度への影響を検討したレベチラセタムとの比較試験において、両群で継続的な成長は認められたが、体重と骨密度のZスコアに関してレベチラセタム群に比べ本剤群で統計学的に有意な減少が認められた。[8.1、8.3、11.1.3、17.3参照]

9.8 高齢者

9.8.1 本剤は、主として腎臓より排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多い。[16.6.4参照]

9.8.2 投与を中止する場合には、徐々に減量するなど特に注意すること。[8.4参照]

10. 相互作用

本剤の代謝に關する主なチトクロームP450分子種はCYP3A4である。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
肝代謝酵素(CYP3A4)誘導作用を有する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン等 [16.7.1、16.7.2参照]	併用中の左記薬剤を減量又は中止する場合には本剤の血中濃度が上昇することがある。	左記薬剤により肝代謝酵素(CYP3A4)が誘導され、併用により本剤の血中濃度は非併用時に比べ低下する。
フェニトイン [16.7.1参照]	左記薬剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤が左記薬剤の代謝を阻害することがある。
中枢抑制薬 バルピツール酸誘導体等	相互に作用が増強されることがある。	本剤及び左記薬剤の中枢神経抑制作用による。
炭酸脱水酵素阻害剤 アセタゾラミド等	腎・尿路結石を形成するおそれがある。	本剤は弱い炭酸脱水酵素阻害作用を有する。
リスパリドン [16.7.3参照]	左記薬剤の血中濃度が低下することがある。	左記薬剤のクリアランスが上昇することがある。
メトホルミン [16.7.4参照]	左記薬剤の血中濃度が上昇し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	左記薬剤のクリアランスが上昇することがある。
ピオグリタゾン [16.7.5参照]	左記薬剤のAUCが低下し、血糖降下作用が減弱するおそれがある。	左記薬剤のクリアランスが上昇することがある。
アミトリプチリン [16.7.6参照]	左記薬剤の血中濃度が上昇することがあるので、必要に応じて用量を調節すること。	機序は不明である。
リチウム [16.7.7参照]	左記薬剤の血中濃度が上昇又は低下することがある。	機序は不明である。
ジゴキシン [16.7.8参照]	ジゴキシンのAUCが低下することがある。	機序は不明である。
ヒドロクロロチアミド [16.7.9参照]	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、必要に応じて本剤の用量を調節すること。	左記薬剤により本剤の腎排泄が低下し、血中濃度が上昇すると考えられる。
経口避妊薬 エチニルエストラジオール等 [16.7.10参照]	左記薬剤の血中濃度が低下し、効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が增大するおそれがある。	本剤により誘導された代謝酵素(CYP3A4)が左記薬剤の代謝を促進することがある。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	左記含有食品により誘導された代謝酵素(CYP3A4)が本剤の代謝を促進することがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 続発性閉塞隅角緑内障及びそれに伴う急性近視（頻度不明）

視力の急激な低下、眼痛等の症状があらわれた場合には、

投与を中止し適切な処置を行うこと。なお、投与1ヵ月以内にあらわれることが多い。[8.5、9.1.1参照]

11.1.2 腎・尿路結石（2.3%）

腎仙痛、腹部痛等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.4、9.7.2参照]

11.1.3 代謝性アシドーシス（1.8%）

過換気、不整脈、昏睡等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、疲労、食欲不振等の症状があらわれた場合には必要に応じて重炭酸イオン濃度の測定を行うこと。[8.1、9.1.2、9.7.2、9.7.3参照]

11.1.4 多汗症及びそれに伴う高熱（0.3%）

発汗減少、体温上昇等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.2、9.7.2参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	0.1～5%未満	頻度不明
精神神経系	傾眠(30.3%)、めまい、摂食異常	しびれ感、頭痛、思考力低下	会話障害、不安、易刺激性、抑うつ、歩行異常、不眠、記憶力低下、妄想、幻覚、振戦、味覚異常、動作緩慢、眼振、けいれん・てんかん増悪、筋緊張、自殺企図、気分不良、平衡障害、感覚異常、躁状態、思考異常、協調運動異常、多動、昏迷、認知障害	錯乱、離人症、興奮
消化器			腹痛、悪心、便秘、下痢、嘔吐、腹部不快感、口内炎、胃腸炎、歯肉腫脹	鼓腸放屁、嘔下障害、唾液分泌過多、便失禁
代謝及び栄養	血中重炭酸塩減少、電解質（カリウム、カルシウム、リン、クロール、ナトリウム）異常		トリグリセリド上昇、血中アンモニウム値上昇、血中コレステロール増加、総蛋白減少	低血糖
眼			複視、視覚異常、眼痛、視力低下、羞明、眼精疲労、涙液減少	
肝臓	肝機能異常〔AST、ALT、γ-GTP、Al-P、LDHの上昇〕		ウロビリノーゲン陽性、胆石症	
血液			白血球分画異常、白血球減少、貧血、血小板減少、白血球増加	プロトンピン量増加、鼻出血
腎臓・泌尿器			尿沈渣陽性、血尿、尿蛋白陽性、頻尿、尿中リン増加、尿失禁	
循環器			胸痛、心電図異常、起立性低血圧、動悸	徐脈、血圧上昇
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、鼻炎	
皮膚		発汗減少	発疹、脱毛、皮膚炎、多汗、多毛	脂漏
感覚器			耳鳴、聴力低下	
筋骨格			筋肉痛、関節痛、四肢重感、筋痙攣	

	10%以上	5～10% 未満	0.1～5%未満	頻度不明
内分泌			月経異常	乳房痛
その他	体重減少 (21.3%)	倦怠感	発熱、CK上昇、脱力、浮腫、口渇、熱感、四肢冷感、体重増加	悪寒、性欲減退、体臭

13. 過量投与

13.1 症状

痙攣、傾眠、精神障害、昏迷、激越、めまい、抑うつ、会話障害、代謝性アシドーシス、協調運動異常、霧視、複視、低血圧、腹痛等があらわれることがある。

13.2 処置

必要に応じて血液透析を行う。なお、*in vitro*では、活性炭が本剤を吸着することが示されている。

14. 適用上の注意（錠のみ）

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。[9.1.3参照]

医薬品添付文書改訂情報については、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ(<https://www.pmda.go.jp/>)」に最新の電子添文並びに医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されますので、ご参照ください。

協和キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2
電話 0120-850-150