

貯 法：室温保存  
有効期間：3年

## 抗てんかん剤

トピラマート製剤

**トピラマート錠25mg「アメル」**  
**トピラマート錠50mg「アメル」**  
**トピラマート錠100mg「アメル」**

Topiramate Tablets 「AMEL」

処方箋医薬品

注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠25mg	錠50mg	錠100mg
承認番号	22800AMX00495	22800AMX00496	22800AMX00497
販売開始	2016年12月	2016年12月	2016年12月

### 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

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名	トピラマート錠 25mg「アメル」	トピラマート錠 50mg「アメル」
有効成分	1錠中、トピラマート25mgを含有する。	1錠中、トピラマート50mgを含有する。
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ポビドン、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、カルナウバロウ	乳糖水和物、結晶セルロース、ポビドン、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、カルナウバロウ
販売名	トピラマート錠 100mg「アメル」	
有効成分	1錠中、トピラマート100mgを含有する。	
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ポビドン、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、カルナウバロウ	

#### 3.2 製剤の性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
トピラマート錠 25mg「アメル」	フィルムコーティング錠		KW TPM /25
	白色	直径：約 5.6mm 厚さ：約 2.6mm 質量：約 64.0mg	
トピラマート錠 50mg「アメル」	フィルムコーティング錠		KW TPM /50
	白色	直径：約 7.1mm 厚さ：約 3.2mm 質量：約 127.0mg	
トピラマート錠 100mg「アメル」	フィルムコーティング錠		KW TPM /100
	白色	直径：約 8.1mm 厚さ：約 3.6mm 質量：約 190.0mg	

### 4. 効能又は効果

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

### 6. 用法及び用量

成人：

通常、成人にはトピラマートとして1回量50mg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200～400mg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600mg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1mg/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2mg/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2mg/kg以下ずつ漸増し、維持量として1日量6mg/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9mg/kg又は600mg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。

### 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。[17.1.5、17.1.6 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ため、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ため、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を行うこと。[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に注意すること。

**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]

**9.5 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。

**9.6 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 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**

本剤の代謝に関与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 バルビツール酸誘導体等	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。
リスベリドン [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低下することがある。
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。
ヒドロクロロチアジド [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増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 乏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、嚥下障害、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、血中アンモニア値上昇、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	

	10%以上	5~10%未満	0.1~5%未満	頻度不明
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	プロトロンビン量増加、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	
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

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]



16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 成人

健康成人にトピラマート 25~400mg を絶食下单回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>1)</sup>。

健康成人に単回投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (mg)	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
25	2.4±1.6	0.25±0.03	1.7±2.2 <sup>a)</sup>	- <sup>b)</sup>
50	1.4±0.9	0.84±0.25	40.9±7.7	46.7±10.9
100	2.0±1.4	2.12±0.39	76.2±15.1	30.9±6.2
200	0.8±0.3	5.10±0.47	159.1±17.5	25.3±2.2
300	2.3±1.4	6.20±2.04	222.0±65.0	28.9±7.4
400	3.0±1.1	8.27±1.27	315.2±47.0	28.5±4.3

mean±S.D., n=6

a)AUC<sub>0-t</sub>

b)算出せず

16.1.2 反復投与

(1) 成人

健康成人 6 例にトピラマート 1 回 50mg を 1 日 2 回 13 日間 (計 25 回投与) 反復経口投与したときの血漿中濃度は 5 日目以降はほぼ定常状態に達し、単回投与後の 12 時間値と最終回投与後の 12 時間値の比 (蓄積率) は 5.20 であった<sup>2)</sup>。

(2) 小児

2~15 歳の症候性又は潜因性局在関連性てんかん患児に、トピナ細粒を 1 日 2 回開始用量 1mg/kg/日から 1 週ごとに 2mg/kg/日ずつ、9mg/kg/日まで漸増投与した。1 及び 5mg/kg/日を投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>3)</sup>。

症候性又は潜因性局在関連性てんかん患児に反復投与したときの薬物動態パラメータ

群	用量 (mg/kg/日)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-12</sub> <sup>a)</sup> (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
誘導 (2~15 歳) (n=22)	1	1.05±0.38	9.3±4.1	9.8±4.0 <sup>b)</sup>
誘導 (2~15 歳) (n=16)	5	5.31±1.69	44.3±18.0	9.1±3.7 <sup>c)</sup>
非誘導 (12~15 歳) (n=5)	1	1.95±0.27	19.9±3.3	17.3±4.4 <sup>d)</sup>
非誘導 (12~15 歳) (n=3)	5	8.51±2.14	86.6±26.9	23.4 <sup>e)</sup>

mean±S.D.

a)血漿中濃度の 0 時間値を 12 時間値として算出、b)n=13、c)n=10、d)n=2、e)n=1

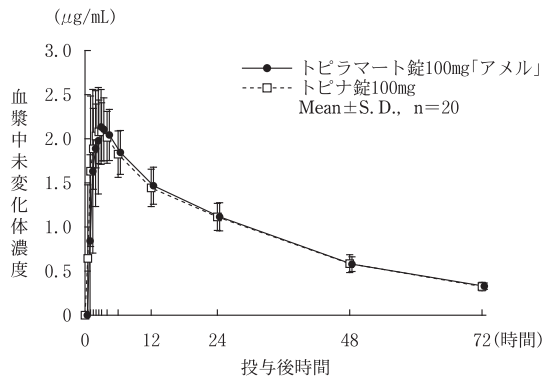
16.1.3 生物学的同等性試験

トピラマート錠 100mg 「アメル」とトピナ錠 100mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (トピラマートとして 100mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C<sub>max</sub>) について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>4)</sup>。

薬物動態パラメータ (生物学的同等性)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (0-72) (μg·hr/mL)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
トピラマート錠 100mg 「アメル」	67.38±8.58	2.42±0.39	1.85±0.95	27.40±2.20
トピナ錠 100mg	67.00±8.66	2.35±0.36	2.15±1.34	27.37±2.66

(Mean±S.D., n = 20)



血漿中未変化体濃度 (生物学的同等性)

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

外国人健康成人にトピラマート 100mg 錠及びトピラマート 100mg 水溶液を単回経口投与したとき、トピラマート水溶液との比較から算出したトピラマート 100mg 錠の相対的バイオアベイラビリティは、約 80% であった<sup>5)</sup>。

16.2.2 食事の影響

健康成人にトピラマート 100mg 錠を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、t<sub>max</sub> は空腹時投与で 1.5 時間、食後投与で 3.6 時間であり、食後投与の t<sub>max</sub> は空腹時投与と比べ有意に遅延した。C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub> 及び t<sub>1/2</sub> に有意な差は認められなかった<sup>6)</sup>。

16.3 分布

16.3.1 体組織への分布

雄性ラットに<sup>14</sup>C-トピラマート 40mg/kg を単回経口投与したとき、大部分の組織では投与後 30 分に最も高い放射能濃度を示した。投与後 30 分では胃>膀胱>肝臓>腎臓>副腎>血液の順に放射能濃度が高かった<sup>7)</sup>。

16.3.2 血液-脳関門通過性

雄性ラットに<sup>14</sup>C-トピラマート 40mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 4 時間までの脳内 (大脳・小脳) 放射能濃度は、血漿中放射能濃度の 0.4~0.5 倍であった<sup>7)</sup>。

16.3.3 血液-胎盤関門通過性

妊娠ラットに<sup>14</sup>C-トピラマート 40mg/kg を単回経口投与したとき、胎盤及び胎児への放射能の移行が認められ、胎盤及び胎児全身の放射能濃度は、母体血漿中放射能濃度とほぼ同程度であった<sup>7)</sup>。

16.3.4 母乳中への移行性

授乳期のラットに<sup>14</sup>C-トピラマート 40mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は、血漿中放射能濃度の 0.07~0.73 倍であった<sup>7)</sup>。

16.3.5 血漿蛋白結合率

*in vitro* でのヒト血漿蛋白結合率は以下のとおりであった<sup>8)</sup>。

添加濃度 (μg/mL)	0.5	200
血漿蛋白結合率 (%)	41	15

限外超過法による

16.4 代謝

ヒト CYP 発現系ミクロソームを用いた試験から、トピラマートの代謝には、主に CYP3A4 が関与し、CYP1A1、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 も一部関与していると考えられた<sup>9)</sup> (*in vitro*)。[10. 参照]

16.5 排泄

外国人健康成人に<sup>14</sup>C-トピラマート 100mg を単回経口投与後、10 日目までに主に尿中に未変化体として (投与量の約 60%) 排泄される。血漿中、尿中及び糞中には 6 種の代謝物 (水酸化体、加水分解体及びグルクロン酸抱合体) が認められたが、いずれも投与量の 2.5% 未満である<sup>10)</sup>。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

中等度 (クレアチニンクリアランス 30~69mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 及び重度 (クレアチニンクリアランス < 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>) の外国人腎機能障害患者にトピラマート 100mg を単回経口

投与した。トピラマートの見かけの全身クリアランス (CL/F) は、腎機能正常者 (クレアチニンクリアランス  $\geq 70\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) と比べ、中等度の腎機能障害患者では 42%、重度の腎機能障害患者では 54%低下した<sup>11)</sup>。[7.3、9.2.1 参照]

#### 16.6.2 血液透析患者

外国人血液透析患者にトピラマート 100mg を単回経口投与後、400mL/min の速度で血液透析を 3 時間実施したとき、3 時間後の血漿中トピラマート濃度は約半分に低下した。トピラマートの透析時間中の CL/F は約 7.2L/h (120mL/min) であり、これは健康成人における CL/F<sub>1.2~1.8L/h</sub> (20~30mL/min) よりも大きく、血液透析によりトピラマートは血漿から急速に除去される<sup>11)</sup>。[9.2.2 参照]

#### 16.6.3 肝機能障害患者

中等度から重度 (Child-Pugh スコア 5~9) の外国人肝機能障害患者では、外国人健康成人と比較して AUC<sub>0-∞</sub> は 29%増加し、CL/F は 26%低下した<sup>12)</sup>。[9.3 参照]

#### 16.6.4 高齢者

外国人健康高齢者 (65~81 歳) にトピラマート 100mg を単回経口投与したとき、外国人健康成人に比べ C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> はそれぞれ 23%及び 25%増加し、t<sub>1/2</sub> が約 13%延長した<sup>13)</sup>。[9.8.1 参照]

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 フェニトイン

フェニトイン単剤 (130~300mg を 1 日 2 回若しくは 360~480mg を 1 日 1 回) で治療を受けている外国人部分てんかん患者 12 例にトピラマート (100、200、400mg を 1 日 2 回) <sup>注)</sup>を反復投与したとき、トピラマートの血漿中濃度はトピラマート単独投与時 (400mg を 1 日 2 回) <sup>注)</sup>に比べ 48%低下した。一方、12 例の患者のうち 6 例で、トピラマートの併用によりフェニトインの AUC が 25%程度上昇した<sup>14)</sup>。[10.2 参照]

#### 16.7.2 カルバマゼピン

カルバマゼピン単剤 (300~800mg を 1 日 3 回) で治療を受けている外国人部分てんかん患者 12 例にトピラマート (100、200、400mg を 1 日 2 回) <sup>注)</sup>を反復投与したとき、トピラマートの血漿中濃度はトピラマート単独投与時 (400mg を 1 日 2 回) <sup>注)</sup>に比べ 40%低下した。一方、トピラマートはカルバマゼピンの体内動態に影響を及ぼさなかった<sup>15)</sup>。[10.2 参照]

#### 16.7.3 リスベリドン

外国人健康成人 12 例にリスベリドン (2mg) を単回投与したとき、リスベリドンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> は、トピラマート (50~100mg を 1 日 2 回) の併用により、それぞれ 29%及び 23%低下した<sup>16)</sup>。[10.2 参照]

#### 16.7.4 メトホルミン

外国人健康成人 25 例にメトホルミン (500mg を 1 日 2 回) を反復投与したとき、メトホルミンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-12</sub> は、トピラマート (100mg を 1 日 2 回) の併用により、それぞれ 18%及び 25%増加した<sup>17)</sup>。[10.2 参照]

#### 16.7.5 ピオグリタゾン

外国人健康成人 26 例にピオグリタゾン (30mg/日) を反復投与したとき、ピオグリタゾンの AUC<sub>0-24</sub> は、トピラマート (16~96mg を 1 日 2 回) の併用により 15%低下した。一方、ピオグリタゾンはトピラマートの体内動態に影響を及ぼさなかった<sup>18)</sup>。[10.2 参照]

#### 16.7.6 アミトリプチリン

外国人健康成人 18 例にアミトリプチリン (25mg/日) を反復投与したとき、アミトリプチリンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> は、トピラマート (25~100mg を 1 日 2 回) の併用により、それぞれ 12%及び 13%増加した<sup>19)</sup>。[10.2 参照]

#### 16.7.7 リチウム

外国人健康成人 12 例にリチウム (300mg を 1 日 3 回) を反復投与したとき、リチウムの AUC<sub>0-8</sub> は、トピラマート (50~100mg を 1 日 2 回) の併用により 12%低下した。一方、リチウムで治療を受けている外国人双極性障害患者 32 例のリチウムの AUC<sub>0-12</sub> は、低用量のトピラマート (200mg/日) の併用では影響を受けなかったが、高用量のトピラマート (600mg/日) の併用により 26%増加した<sup>20)</sup>。[10.2 参照]

#### 16.7.8 ジゴキシシ

外国人健康成人男性 12 例にジゴキシシ (0.6mg) を単回投与したとき、ジゴキシシの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> は、トピラマート (100mg を 1 日 2 回) の併用により、それぞれ 16%及び 12%低下した<sup>21)</sup>。[10.2 参照]

#### 16.7.9 ヒドロクロロチアジド

外国人健康成人 24 例にヒドロクロロチアジド (25mg/日) を反復投与したとき、ヒドロクロロチアジドの体内動態は、トピラマート (64~96mg を 1 日 2 回) の併用により影響を受けなかった。一方、トピラマート (64~96mg を 1 日 2 回) を反復投与したとき、トピラマートの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-12</sub> は、ヒドロクロロチアジド (25mg/日) の併用により、それぞれ 27%及び 29%増加した<sup>22)</sup>。[10.2 参照]

#### 16.7.10 経口避妊薬

バルプロ酸単剤 (375~1250mg を 1 日 2 回) で治療を受けている外国人てんかん女性患者 12 例にノルエチステロン (1mg/日) 及びエチニルエストラジオール (0.035mg/日) を反復投与したとき、ノルエチステロンの体内動態は、トピラマート (100、200、400mg を 1 日 2 回) <sup>注)</sup>の併用により影響を受けなかったが、エチニルエストラジオールの AUC<sub>0-24</sub> は、トピラマートの併用により 18~30%減少した<sup>23)</sup>。[10.2 参照]

注) 本剤の承認用量は 1 日 600mg までである。

### 16.8 その他

トピラマート錠 25mg「アメル」及びトピラマート錠 50mg「アメル」について、それぞれ「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、トピラマート錠 100mg「アメル」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた<sup>24)</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内第Ⅲ相試験 (成人)

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分てんかん患者 127 例 (プラセボ群 65 例、トピラマート群 62 例) を対象とした二重盲検比較試験 (他の抗てんかん薬との併用療法) において、トピラマート群 (400mg/日) はプラセボ群と比較し、発作発現頻度の有意な減少が認められた<sup>25)</sup>。

発作発現頻度減少率 <sup>a)</sup>	プラセボ群 (65 例 <sup>b)</sup> )	トピラマート群 (61 例 <sup>b)</sup> )	優越性検定 <sup>c)</sup>
中央値	13.7%	33.4%	0.006
最小値~最大値	-102.2~82.3%	-178.3~96.6%	

a) 発作発現頻度減少率は、観察期 (12 週間) と有効性評価期 (漸増期 3 週間 + 固定期 12 週間) の期間中に発現した発作回数をそれぞれ 28 日あたりの発現頻度に換算して算出した。

b) 有効性評価症例

c) Wilcoxon の二標本検定の p 値

副作用発現頻度は 80.6% (50/62 例) であった。主な副作用は、傾眠 30.6% (19/62 例)、浮動性めまい及び感覚減退 各 17.7% (11/62 例)、体重減少 16.1% (10/62 例)、無食欲および大食症候群 14.5% (9/62 例)、頭痛 12.9% (8/62 例)、倦怠感及び易刺激性 各 11.3% (7/62 例) であった<sup>26)</sup>。

#### 17.1.2 国内第Ⅱ相試験 (成人)

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られないてんかん患者を対象として、非盲検試験 3 試験 (他の抗てんかん薬との併用療法) を実施した。各試験の部分てんかん患者における最終全般改善度の改善割合 (「中等度改善」以上) は以下のとおりであった<sup>27)、28)</sup>。

試験	用量 (mg/日)	投与例数	最終全般改善度改善割合 <sup>c)</sup>
前期第Ⅱ相試験	100~400	39	41.2% (14/34 例)
前期第Ⅱ相試験 その 2	200~600	18 <sup>a)</sup>	50.0% (6/12 例)
後期第Ⅱ相試験	100~600	122 <sup>b)</sup>	41.1% (39/95 例)

a) 全般てんかん 4 例含む

b) 全般てんかん 7 例含む

c) 部分てんかん患者での有効性評価症例における最終全般改善度が「中等度改善」以上であった症例の割合



各試験の副作用発現頻度は以下のとおりであった。

- ・前期第Ⅱ相試験の副作用発現頻度は34.2% (13/38例)であった。主な副作用は、傾眠10.5% (4/38例)、倦怠感、体重減少、運動緩慢、感覚減退及び精神的機能障害各5.3% (2/38例)であった<sup>27)</sup>。
- ・前期第Ⅱ相試験その2の副作用発現頻度は38.9% (7/18例)であった。主な副作用は、体重減少11.1% (2/18例)であった<sup>28)</sup>。
- ・後期第Ⅱ相試験の副作用発現頻度は57.4% (70/122例)であった。主な副作用は、傾眠18.9% (23/122例)、倦怠感及び体重減少各7.4% (9/122例)、浮動性めまい6.6% (8/122例)及び無食欲および大食症候群5.7% (7/122例)であった<sup>29)</sup>。

#### 17.1.3 国内第Ⅱ相長期投与試験 (成人)

第Ⅱ相試験終了後、継続投与が必要と認められたてんかん患者58例<sup>註)</sup>を対象として、長期投与試験(最高用量600mg/日、最長569週)を実施した。評価例数は1年目が51例、2年目が42例、3年目が27例、4年目が24例、5年目が19例であり、5年目の最終全般改善度が「中等度改善」以上であった症例の改善割合は84.2% (16/19例)であった<sup>30)</sup>。副作用発現頻度は72.4% (42/58例)であった。主な副作用は、傾眠17.2% (10/58例)、体重減少13.8% (8/58例)及び浮動性めまい12.1% (7/58例)であった<sup>29)</sup>。

注) 全般てんかん3例含む

#### 17.1.4 国内第Ⅲ相長期投与試験 (成人)

第Ⅲ相試験(延長投与を含む)におけるトピラマートの長期投与(最高用量600mg/日、最長233週)の有効性評価症例(124例)では、「投与開始～6ヵ月目」は124例、「6ヵ月目～1年目」は102例、「1年目～2年目」は36例であり、「1年目～2年目」の発作発現頻度減少率の中央値は47.15%であった<sup>31)</sup>。

副作用発現頻度は97.6% (122/125例)であった。主な副作用は、体重減少46.4% (58/125例)、傾眠44.8% (56/125例)、浮動性めまい25.6% (32/125例)、感覚減退及び無食欲および大食症候群各17.6% (22/125例)、頭痛15.2% (19/125例)、倦怠感14.4% (18/125例)、血中重碳酸塩減少12.8% (16/125例)、 $\gamma$ -グルタミントランスフェラーゼ増加12.0% (15/125例)、複視及び腹痛各11.2% (14/125例)、易刺激性10.4% (13/125例)であった<sup>31)</sup>。

#### 17.1.5 海外第Ⅲ相試験 (成人)

海外で部分てんかん患者188例を対象として、通常の漸増法(開始用量100mg/日、1週ごとに200、400mg/日と増量)と緩徐な漸増法(開始用量50mg/日、1週ごとに50mg/日ずつ増量)とで目標用量を400mg/日とした二重盲検比較試験(他の抗てんかん薬との併用療法)が実施された。その結果、最終来院時点における発作発現頻度減少率の中央値は、通常の漸増法33.3% (92例)及び緩徐な漸増法42.0% (93例)であった。

副作用発現頻度は通常の漸増法95.7% (89/93例)及び緩徐な漸増法88.4% (84/95例)であった<sup>31)</sup>。主な副作用は、通常の漸増法、緩徐な漸増法でそれぞれ、注意集中困難19.4% (18/93例)、13.7% (13/95例)、記憶障害17.2% (16/93例)、5.3% (5/95例)、傾眠16.1% (15/93例)、21.1% (20/95例)、浮動性めまい14.0% (13/93例)、17.9% (17/95例)、頭痛14.0% (13/93例)、9.5% (9/95例)、錯感覚12.9% (12/95例)、7.4% (7/95例)であった<sup>31)</sup>。

トピラマートの治療を変更(中止、中断又は減量)した有害事象発現頻度は、通常の漸増法37.6% (35/93例)及び緩徐な漸増法25.3% (24/95例)であり、変更までの投与期間を考慮したとき、緩徐な漸増法で有意に低かった( $p = 0.048$ )<sup>32)</sup>。[7.1 参照]

#### 17.1.6 海外第Ⅲ相試験 (成人)

海外で既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分てんかん患者263例を対象に、緩徐な漸増法(開始用量50mg/日、1週ごとに50mg/日ずつ増量)とより緩徐な漸増法(開始用量25mg/日、1週ごとに25mg/日ずつ増量)とで目標用量を200mg/日としたプラセボ対照二重盲検比較試験(他の抗てんかん薬との併用療法)が実施された。その結果、トピラマート群(168例)の発作発現頻度減少率の中央値はプラセボ群(91例)よりも有意に高く( $p < 0.001$ )、緩徐な漸増法(83例)とより緩徐な漸増法(85例)では有

意差は認められなかった( $p = 0.065$ )<sup>32)</sup>。

副作用発現頻度は緩徐な漸増法64.0% (55/86例)、より緩徐な漸増法58.8% (50/85例)であった。主な副作用は、緩徐な漸増法、より緩徐な漸増法でそれぞれ、頭痛11.6% (10/86例)、11.8% (10/85例)、錯感覚10.5% (9/86例)、5.9% (5/85例)、傾眠14.0% (12/86例)、15.3% (13/85例)、無食欲および大食症候群10.5% (9/86例)、8.2% (7/85例)であった<sup>33)</sup>。[7.1 参照]

#### 17.1.7 国内第Ⅲ相試験 (小児)

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない2歳から15歳のてんかん患児59例を対象とした非盲検試験(他の抗てんかん薬との併用療法、トピラマート1~6mg/kg/日)において、有効性評価期間(漸増期間8週間及び用量維持期間8週間)における観察期間からの4週あたりの部分発作発現頻度減少率の中央値[95%信頼区間]は34.0 [16.3,50.3] %であり、部分発作発現頻度の減少が認められた<sup>34)</sup>。

副作用発現頻度は50.8% (30/59例)であった。主な副作用は、血中重碳酸塩減少20.3% (12/59例)、傾眠15.3% (9/59例)、乏汗症10.2% (6/59例)、食欲減退5.1% (3/59例)、尿中リン増加及び抗痙攣剤濃度増加各3.4% (2/59例)であった<sup>34)</sup>。

#### 17.1.8 国内第Ⅲ相長期投与試験 (小児)

第Ⅲ相試験終了後、継続投与が必要と認められたてんかん患児48例を対象として、長期投与試験(最高用量9mg/kg/日又は600mg/日のいずれか低い投与量まで、最長36週)を実施した。各評価期間の部分発作発現頻度減少率の中央値は、12週後で46.2%、24週後で49.5%、36週後で55.6%であった<sup>35)</sup>。

副作用発現頻度は64.6% (31/48例)であった。主な副作用は、血中重碳酸塩減少29.2% (14/48例)、傾眠22.9% (11/48例)、乏汗症12.5% (6/48例)、発汗障害8.3% (4/48例)、尿中リン増加及び食欲減退各4.2% (2/48例)であった<sup>35)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

トピラマートにより、持続性脱分極パルスによって起こる頻回発火の抑制、L型カルシウム電流の抑制、カイン酸誘発内向き電流の抑制、GABA<sub>A</sub>受容体を介したGABAによるクロライドイオン流入の促進及びヒト炭酸脱水酵素(Ⅱ型及びⅣ型)の阻害が認められた。これらの事実から、トピラマートの抗てんかん作用は電位依存性ナトリウムチャネル抑制作用、電位依存性L型カルシウムチャネル抑制作用、AMPA ( $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid) /カイン酸型グルタミン酸受容体機能抑制作用、GABA存在下におけるGABA<sub>A</sub>受容体機能増強作用及び炭酸脱水酵素阻害作用に基づくものと推定されている<sup>36)-40)</sup>。

### 18.2 薬理作用

18.2.1 最大電撃痙攣を抑制する(ラット、マウス)<sup>41)</sup>。

18.2.2 部分てんかんモデルのキンドリング痙攣を抑制する(ラット)<sup>42)</sup>。

18.2.3 遺伝性てんかんモデルの強直性痙攣及び欠伸様発作(自然発症てんかんラット)、聴原発作(DBA/2マウス)を抑制する<sup>43),44)</sup>。

18.2.4 一過性全脳虚血及び出生後低酸素負荷誘発痙攣を抑制する(ラット)<sup>45),46)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

### 一般名

トピラマート (Topiramate)

### 化学名

(-)-2,3 : 4,5-Di-*O*-isopropylidene- $\beta$ -D-fructopyranose sulfamate

### 分子式

C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>8</sub>S

### 分子量

339.36

### 性状

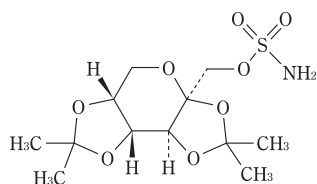
白色の結晶又は結晶性の粉末である。

メタノール又はエタノール(99.5)に溶けやすく、水に溶け

にくい。

融点：約 126℃。

### 構造式



## 22. 包装

### 〈トピラマート錠 25mg 「アメル」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

200 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

### 〈トピラマート錠 50mg 「アメル」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

100 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

### 〈トピラマート錠 100mg 「アメル」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

100 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

## 23. 主要文献

- 1) 単回経口投与 (トピナ錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.1 (1))
- 2) 反復経口投与 (トピナ錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.1 (2))
- 3) 大塚頌子, 他：てんかん研究. 2014；32：13-24
- 4) 社内資料：生物学的同等性試験 [錠 100mg]
- 5) バイオアベイラビリティ (健康成人・外国人) (トピナ錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.5.2.3)
- 6) 食事の影響試験 (トピナ錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.5.2.4)
- 7) 大岩弘幸, 他：薬理と治療. 2008；36：493-499
- 8) タンパク結合 (トピナ錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.1.1)
- 9) 代謝試験 (トピナ錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.1.3)
- 10) マスバランス試験 (トピナ錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.2 (3))
- 11) 腎機能の影響 (外国人) (トピナ錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.3)
- 12) 肝機能の影響 (外国人) (トピナ錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.4)
- 13) 高齢者 (外国人) (トピナ錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.5.1)
- 14) フェニトイン (トピナ錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.6.1 (1))
- 15) カルバマゼピン (トピナ錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.6.1 (2))
- 16) リスベリドン (トピナ錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.6.4 (4))
- 17) メトホルミン (トピナ錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.6.4 (1))
- 18) ピオグリタゾン (トピナ錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.6.4 (7))
- 19) アミトリプチリン (トピナ錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.6.4 (5))
- 20) リチウム (トピナ錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.6.4 (3))
- 21) ジゴキシン (トピナ錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.6.2)
- 22) ヒドロクロロチアジド (トピナ錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.6.4 (6))
- 23) 経口避妊薬 (トピナ錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.6.3 (2))
- 24) 社内資料：生物学的同等性試験 (溶出挙動比較)
- 25) 松田一己, 他：新薬と臨床. 2007；56：1385-1403
- 26) 第Ⅲ相比較試験 (試験 No.9809) (トピナ錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.6)
- 27) 前期第Ⅱ相試験その 1 (試験 No.9204) (トピナ錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.6)
- 28) 前期第Ⅱ相試験その 2 (試験 No.9305) (トピナ錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.6)
- 29) 大沼梯一, 他：新薬と臨床. 2007；56：1659-1681
- 30) 第Ⅱ相長期投与試験 (試験 No.9407) (トピナ錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.6)
- 31) 第Ⅲ相比較試験 (延長投与を含む) (試験 No.9809long) (トピナ錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.6)
- 32) 海外第Ⅲ相試験 (試験 No.TPS-TR) (トピナ錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.6)
- 33) 海外第Ⅲ相試験 (試験 No.119) (トピナ錠：2007 年 7 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.6)
- 34) 大塚頌子：てんかん研究. 2013；31：19-29
- 35) 部分発作を有する小児てんかん患者の長期投与試験 (トピナ錠：2013 年 11 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.6.7)
- 36) DeLorenzo RJ, et al. : Epilepsia. 2000；41 (Suppl.1) : S40-S44
- 37) Zhang X, et al. : Epilepsia. 2000；41 (Suppl.1) : S52-S60
- 38) Gibbs JW 3rd, et al. : Epilepsia. 2000；41 (Suppl.1) : S10-S16
- 39) White HS, et al. : Epilepsy Res. 1997；28：167-179
- 40) Dodgson SJ, et al. : Epilepsia. 2000；41 (Suppl.1) : S35-S39
- 41) Shank RP, et al. : Epilepsia. 1994；35：450-460
- 42) Wauquier A, et al. : Epilepsy Res. 1996；24：73-77
- 43) Kanda T, et al. : Life Sci. 1996；59：1607-1616
- 44) Nakamura J, et al. : Eur J Pharmacol. 1994；254：83-89
- 45) Edmonds HL Jr, et al. : Life Sci. 1996；59:PL127-PL131
- 46) Koh S, et al. : Ann Neurol. 2001；50：366-372

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口

〒530-0005 大阪市北区中之島 3-2-4

☎ 0120-041-189

FAX 06-6121-2858

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**共和薬品工業株式会社**

大阪市北区中之島 3-2-4