

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗てんかん剤

トピラマート錠

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」

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	トピラマート錠 25mg「アメル」: 1錠中、トピラマート 25mg を含有する。 トピラマート錠 50mg「アメル」: 1錠中、トピラマート 50mg を含有する。 トピラマート錠 100mg「アメル」: 1錠中、トピラマート 100mg を含有する。
一般名	和名:トピラマート(JAN) 洋名:Topiramate(JAN、INN)
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載年月日・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日:2016年8月15日 薬価基準収載年月日:2016年12月9日 販売開始年月日:2016年12月9日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本IFは2024年2月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、I Fと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I F は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが I F の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I F を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	3. 用法及び用量	19
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	19
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	20
3. 製品の製剤学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	24
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	24
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	24
6. RMPの概要	2	2. 薬理作用	24
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	25
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移	25
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	29
3. 構造式又は示性式	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	29
4. 分子式及び分子量	3	4. 吸収	29
5. 化学名(命名法)又は本質	3	5. 分布	30
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	6. 代謝	30
III. 有効成分に関する項目	5	7. 排泄	31
1. 物理化学的性質	5	8. トランスポーターに関する情報	31
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	9. 透析等による除去率	31
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	10. 特定の背景を有する患者	31
IV. 製剤に関する項目	6	11. その他	32
1. 剤形	6	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	33
2. 製剤の組成	7	1. 警告内容とその理由	33
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	2. 禁忌内容とその理由	33
4. 力価	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	33
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	33
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	33
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	33
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	5. 重要な基本的注意とその理由	33
9. 溶出性	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	34
10. 容器・包装	18	7. 相互作用	36
11. 別途提供される資材類	18	8. 副作用	37
12. その他	18	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	39
V. 治療に関する項目	19	10. 過量投与	39
1. 効能又は効果	19	11. 適用上の注意	39
2. 効能又は効果に関連する注意	19	12. その他の注意	39

IX. 非臨床試験に関する項目	40
1. 薬理試験.....	40
2. 毒性試験.....	40
X. 管理的事項に関する項目	41
1. 規制区分.....	41
2. 有効期間.....	41
3. 包装状態での貯法.....	41
4. 取扱い上の注意.....	41
5. 患者向け資材.....	41
6. 同一成分・同効薬.....	41
7. 国際誕生年月日.....	41
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基 準収載年月日、販売開始年月日.....	41
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容.....	42
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容.....	42
11. 再審査期間.....	42
12. 投薬期間制限に関する情報.....	42
13. 各種コード.....	42
14. 保険給付上の注意.....	42
X I . 文献	43
1. 引用文献.....	43
2. その他の参考文献.....	45
X II . 参考資料	46
1. 主な外国での発売状況.....	46
2. 海外における臨床支援情報.....	46
X III . 備考	47
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報.....	47
2. その他の関連資料.....	50

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トピラマート錠 25mg、錠 50mg、錠 100mg 「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成 17 年 3 月 31 日 薬食発第 0331015 号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、平成 28 年 8 月に承認を取得して同年 12 月に上市した。

トピラマート錠 25mg、錠 50mg、錠 100mg 「アメル」は、平成 30 年 4 月に小児に対する適応を追加取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 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_A 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 (α -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_A 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と推定されている^{1~5)}。(「Ⅵ.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) 重大な副作用として、続発性閉塞隅角緑内障及びそれに伴う急性近視、腎・尿路結石、代謝性アシドーシス、乏汗症及びそれに伴う高熱があらわれることがある。(「Ⅷ.8.副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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」

(2) 洋名

Topiramate Tablets 「AMEL」

(3) 名称の由来

本剤の一般名「トピラマート」、共和薬品工業(株)の屋号「アメル」(AMEL)に由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

トピラマート(JAN)

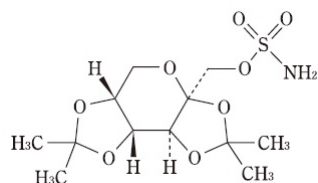
(2) 洋名(命名法)

Topiramate (JAN、INN)

(3) ステム(s t e m)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₂H₂₁NO₈S

分子量：339.36

5. 化学名(命名法)又は本質

(-)-2,3:4,5-Di-*O*-isopropylidene-β-D-fructopyranose sulfamate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：TPM

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

溶 媒	日局表現
メタノール エタノール(99.5)	溶けやすい
水	溶けにくい

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 126℃。

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-28.6 ~ 32.5° (脱水物に換算したものの 0.35 g、メタノール、50 mL、100 mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

有効成分の定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤(フィルムコーティング錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード (表/裏)
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	

(3) 識別コード

IV.1.(2) 参照

錠剤本体、PTP 包装資材に表示。

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

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」	トピラマート錠 100mg 「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。	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	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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

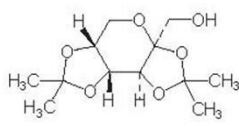
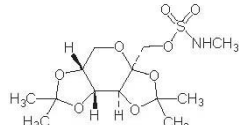
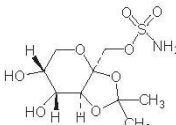
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

予想される類縁物質は以下の通り。

類縁物質	構造式
RWJ-34826 2,3:4,5-Bis-O-(1-methylethylidene)- β -D-fructopyranose	
RWJ-35137 2,3:4,5-Di-O-isopropylidene- β -D- fructopyranose methylsulfamate	
RWJ-36638 2,3-O-Isopropylidene- β -D- fructopyranose 1-sulfamate	

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験での安定性⁶⁾

トピラマート錠「アメル」(25mg、50mg、100mg)

保存条件	保存形態*	試験期間	試験項目	試験結果
40±1℃、 75±5%RH	PTP 包装、 バラ包装	6 ヶ月	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内

※PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔、乾燥剤、アルミニウム袋
 バラ包装：ポリエチレン瓶、乾燥剤

(2) 無包装下での安定性⁷⁾

トピラマート錠 25mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±2℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、純度試験、硬度	規格内
40±2℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法、純度試験、硬度	規格内
25℃、 120 万 lx・hr (光)	気密容器	1000 lx、 50 日間	性状、溶出性、定量法、純度試験、硬度	60 万 lx・hr：規格内、 120 万 lx・hr：純度試験で規格外
	ポリセロ分包		性状、溶出性、定量法、純度試験、硬度	規格内

トピラマート錠 50mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±2℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、純度試験、硬度	規格内
40±2℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法、純度試験、硬度	規格内
25℃、 120 万 lx・hr (光)	気密容器	1000 lx、 50 日間	性状、溶出性、定量法、純度試験、硬度	規格内
	ポリセロ分包		性状、溶出性、定量法、純度試験、硬度	規格内

トピラマート錠 100mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±2℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、純度試験、硬度	規格内
40±2℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法、純度試験、硬度	規格内
25℃、 120 万 lx・hr (光)	気密容器	1000 lx、 50 日間	性状、溶出性、定量法、純度試験、硬度	規格内
	ポリセロ分包		性状、溶出性、定量法、純度試験、硬度	規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性⁸⁾

(1) 溶出挙動における類似性

「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン等の一部改正について」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」(平成 24 年 2 月 9 日付 0229 第 10 号)に基づき、トピラマート錠 25mg、錠 50mg 「アメル」とトピラマート錠 100mg 「アメル」の溶出挙動の同等性を評価した。

トピラマート錠 25mg 「アメル」

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 バドル法
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃

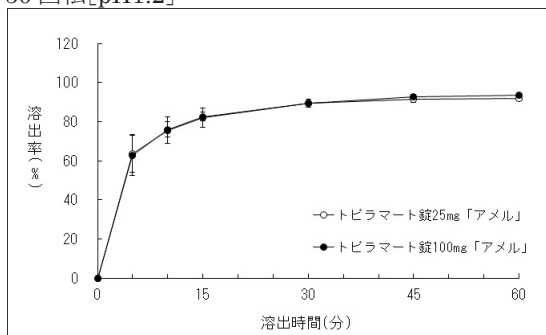
判定基準：

回転数	試験液	判定
50	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が 60% 及び 85% 付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10% の範囲にある。
	pH5.0	
	pH6.8 水	f ₂ 関数の値が 50 以上である。
100	pH6.8	試験製剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出する。

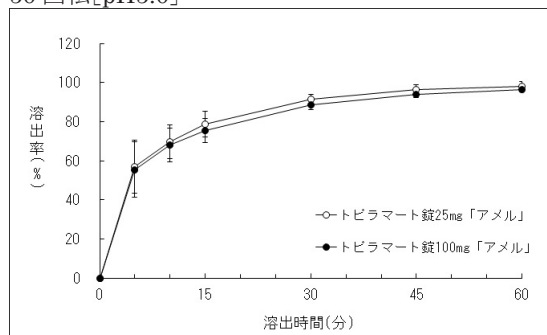
下記の溶出曲線及び試験結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D)

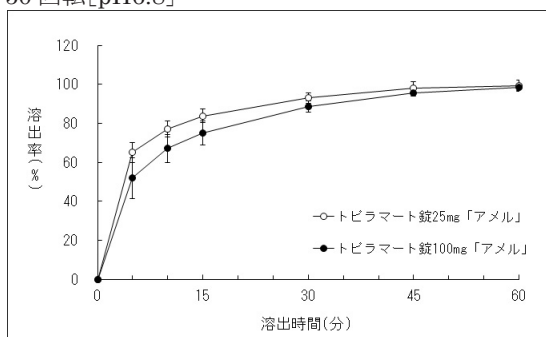
50 回転 [pH1.2]



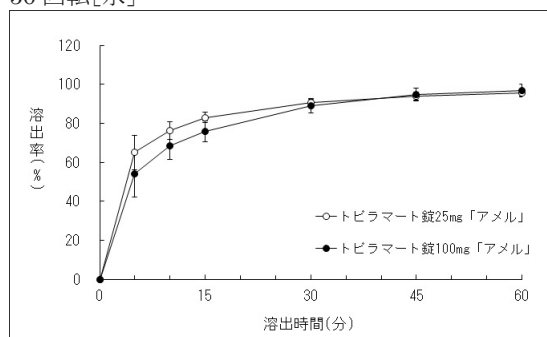
50 回転 [pH5.0]



50 回転 [pH6.8]



50 回転 [水]



100 回転 [pH6.8]

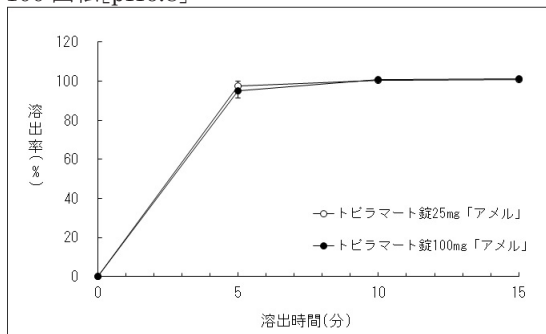


表 1. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果	
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤		
パドル法	50	pH1.2	60%付近	5分	62.6	63.6	適合	
			85%付近	15分	82.5	82.0	適合	
		pH5.0	60%付近	5分	55.4	56.9	適合	
			85%付近	30分	88.5	91.4	適合	
		pH6.8	f ₂ 値 : 50 以上	15分	75.0	83.8	適合	
				30分	88.5	92.9		
				45分	95.4	98.0		
		水	f ₂ 値 : 50 以上	15分	75.9	82.9	適合	
				30分	88.8	90.7		
				45分	94.8	93.9		
		100	pH6.8	85%以上	15分	101.2	101.0	適合

表 2. 溶出挙動の同等性判定(個々の溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
			平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
50	pH1.2	15分	82.0	88.0	6.0	個々の溶出率が ±15%を超えるもの : 1 個以下 ±25%を超えるもの : 0 個	適合
				85.4	3.4		
				74.8	-7.2		
				70.9	-11.1		
				83.3	1.3		
				82.9	0.9		
				85.9	3.9		
				84.7	2.7		
				82.5	0.5		
				84.5	2.5		
				83.9	1.9		
76.7	-5.3						
50	pH5.0	30分	91.4	87.9	-3.5	個々の溶出率が ±15%を超えるもの : 1 個以下 ±25%を超えるもの : 0 個	適合
				91.8	0.4		
				91.6	0.2		
				92.2	0.8		
				94.6	3.2		
				87.9	-3.5		
				91.7	0.3		
				90.9	-0.5		
				92.2	0.8		
				95.6	4.2		
				90.3	-1.1		
90.0	-1.4						

50	pH6.8	45分	98.0	92.6 103.7 98.1 97.1 94.2 95.6 97.3 101.9 99.5 96.1 102.1 98.2	-5.4 5.7 0.1 -0.9 -3.8 -2.4 -0.7 3.9 1.5 -1.9 4.1 0.2	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
50	水	45分	93.9	94.6 93.2 95.0 89.9 94.3 94.6 92.8 92.2 91.2 95.8 97.0 96.5	0.7 -0.7 1.1 -4.0 0.4 0.7 -1.1 -1.7 -2.7 1.9 3.1 2.6	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
100	pH6.8	15分	101.0	101.1 101.4 100.7 102.0 102.3 99.5 103.2 100.7 99.7 100.0 101.5 99.5	0.1 0.4 -0.3 1.0 1.3 -1.5 2.2 -0.3 -1.3 -1.0 0.5 -1.5	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合

トピラマート錠 50mg 「アメル」

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃

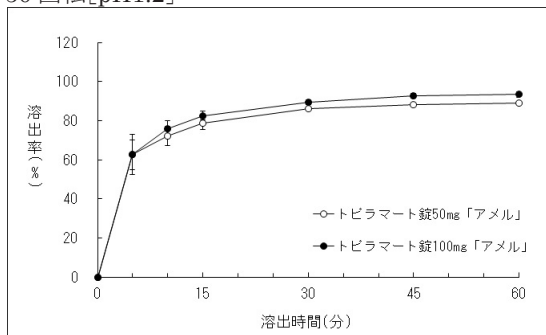
判定基準：

回転数	試験液	判定
50	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。
	pH5.0	
	pH6.8	
	水	f ₂ 関数の値が 50 以上である。
100	pH6.8	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

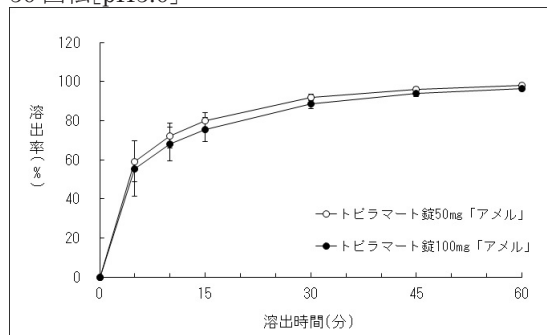
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D)

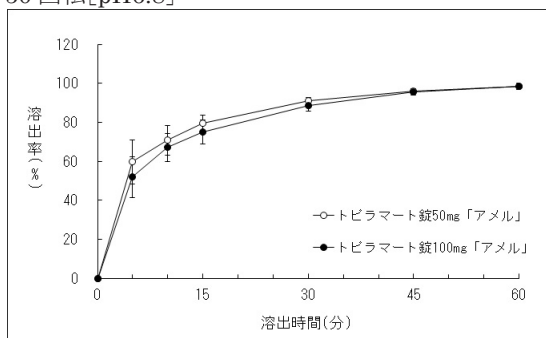
50回転[pH1.2]



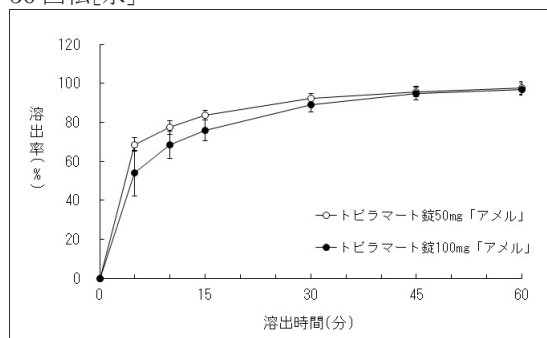
50回転[pH5.0]



50回転[pH6.8]



50回転[水]



100回転[pH6.8]

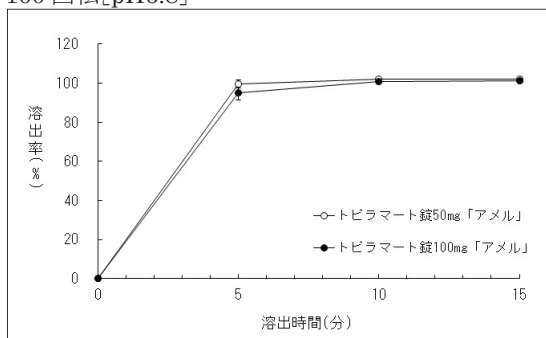


表 1. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	60%付近	5分	62.6	62.5	適合
			85%付近	15分	82.5	78.6	適合
		pH5.0	60%付近	5分	55.4	59.0	適合
			85%付近	30分	88.5	91.8	適合
		pH6.8	60%付近	10分	67.0	70.8	適合
			85%付近	30分	88.5	91.0	適合
	水	f ₂ 値 : 50 以上	15分	75.9	83.7	適合	
			30分	88.8	92.4		
			45分	94.8	95.7		
	100	pH6.8	85%以上	15分	101.2	102.0	適合

表 2. 溶出挙動の同等性(個々の溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
			平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
50	pH1.2	15分	78.6	79.3 71.7 80.4 79.7 80.8 80.4 76.8 74.3 77.3 81.0 81.6 79.5	0.7 -6.9 1.8 1.1 2.2 1.8 -1.8 -4.3 -1.3 2.4 3.0 0.9	個々の溶出率が ±15%を超えるもの : 1個以下 ±25%を超えるもの : 0個	適合
50	pH5.0	30分	91.8	90.3 92.6 92.3 92.1 95.4 90.8 91.9 89.6 90.4 93.0 91.9 91.1	-1.5 0.8 0.5 0.3 3.6 -1.0 0.1 -2.2 -1.4 1.2 0.1 -0.7	個々の溶出率が ±15%を超えるもの : 1個以下 ±25%を超えるもの : 0個	適合

50	pH6.8	30分	91.0	88.6 90.7 89.8 89.5 93.6 91.5 92.7 89.8 90.7 92.3 92.4 90.0	-2.4 -0.3 -1.2 -1.5 2.6 0.5 1.7 -1.2 -0.3 1.3 1.4 -1.0	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
50	水	45分	95.7	99.8 101.2 97.1 96.0 96.0 93.9 95.1 94.2 94.9 93.2 94.2 92.7	4.1 5.5 1.4 0.3 0.3 -1.8 -0.6 -1.5 -0.8 -2.5 -1.5 -3.0	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
100	pH6.8	15分	102.0	102.2 101.7 101.8 102.6 102.0 101.4 103.4 103.0 101.6 100.9 101.2 102.3	0.2 -0.3 -0.2 0.6 0.0 -0.6 1.4 1.0 -0.4 -1.1 -0.8 0.3	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合

トピラマート錠 100mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 9 日付 0229 第 10 号)」に基づき、トピラマート錠 100mg 「アメル」及びトピナ錠 100mg (標準製剤)の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃

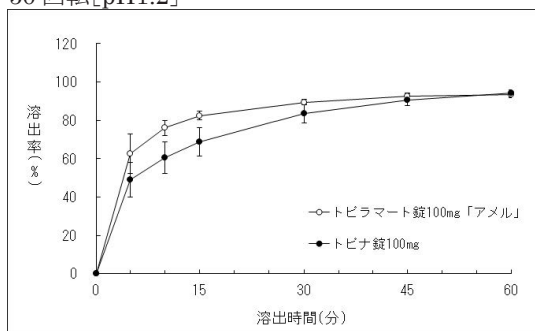
判定基準：

回転数	試験液	判定
50	pH1.2	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH4.0	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH6.8	
	水	
100	pH1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

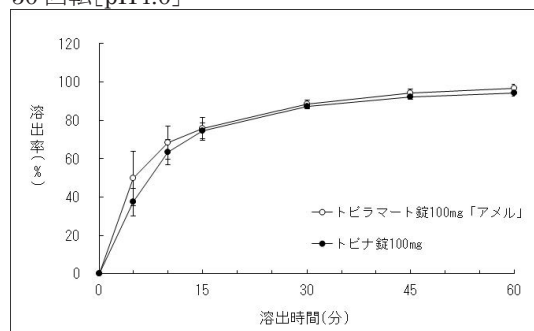
下記の溶出曲線及び試験結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D)

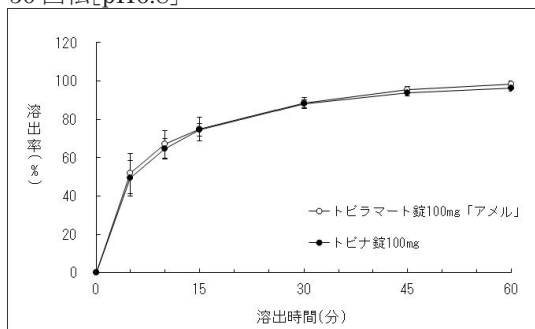
50 回転 [pH1.2]



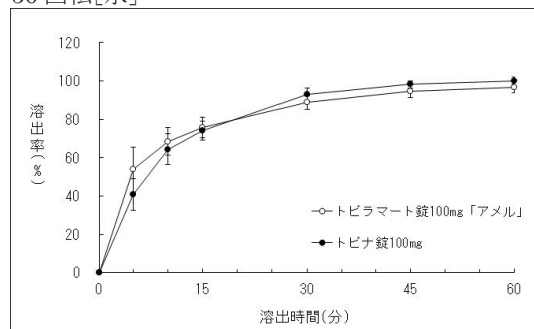
50 回転 [pH4.0]



50 回転 [pH6.8]



50 回転 [水]



100回転[pH1.2]

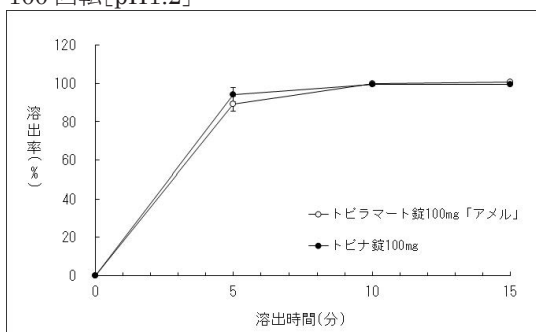


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	40%付近	5分	49.0	62.6	適合
			85%付近	30分	83.5	89.5	適合
		pH4.0	60%付近	10分	63.5	68.4	適合
			85%付近	30分	87.3	88.5	適合
		pH6.8	60%付近	10分	64.7	67.0	適合
			85%付近	30分	88.1	88.5	適合
		水	60%付近	10分	64.4	68.5	適合
			85%付近	30分	93.0	88.8	適合
	100	pH1.2	85%以上	15分	99.6	100.6	適合

(2) 溶出規格

日本薬局方一般試験法溶出試験法パドル法に基づき試験を実施し、以下の溶出規格に適合していることが確認されている。

販売名	表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
トピラマート錠 25mg 「アメル」	25 mg	50 rpm	水	30分	76%以上
トピラマート錠 50mg 「アメル」	50 mg	50 rpm	水	30分	76%以上
トピラマート錠 100mg 「アメル」	100 mg	50 rpm	水	30分	76%以上

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 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]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

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

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィル+アルミニウム箔、アルミニウム袋、乾燥剤

バラ包装：ポリエチレン瓶(ポリプロピレンキャップ)、乾燥剤

PTP サイズ：トピラマート錠 25mg 「アメル」 31×83 (mm)

トピラマート錠 50mg 「アメル」 35×88 (mm)

トピラマート錠 100mg 「アメル」 35×88 (mm)

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

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50 mgで開始し、1週間ごとに50 mg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50 mgから開始すること又は増量幅を1日100 mgではなく1日50 mg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]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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(400 mg/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⁹⁾。

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

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¹⁰⁾。

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^{11, 12)}。

試験	用量(mg/日)	投与例数	最終全般改善度改善割合 ^{c)}
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 ^{a)}	50.0% (6/12 例)
後期第Ⅱ相試験	100～600	122 ^{b)}	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¹¹⁾。
- ・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¹²⁾。
- ・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¹³⁾。

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^{注)}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¹⁴⁾。

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¹³⁾。

注) 全般てんかん3例含む

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¹⁵⁾。

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)、血中重炭酸塩減少12.8% (16/125例)、 γ -グルタミル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¹⁵⁾。

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、通常の高増法(開始用量100mg/日、1週ごとに200、400mg/日と増量)と緩徐な高増法(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、通常の高増法33.3% (92例)及び緩徐な高増法42.0% (93例)であった。

副作用発現頻度は通常の高増法95.7% (89/93例)及び緩徐な高増法88.4% (84/95例)であった¹⁵⁾。主な副作用は、通常の高増法、緩徐な高増法でそれぞれ、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¹⁵⁾。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($p = 0.048$)¹⁶⁾。

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 50 mg/日、1 週ごとに 50 mg/日ずつ増量)とより緩徐な漸増法(開始用量 25 mg/日、1 週ごとに 25 mg/日ずつ増量)とで目標用量を 200 mg/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($p = 0.065$)¹⁶⁾。

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¹⁷⁾。

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 ~ 6 mg/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¹⁸⁾。

副作用発現頻度は 50.8% (30/59 例)であった。主な副作用は、血中重炭酸塩減少 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¹⁸⁾。

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 9 mg/kg/日又は 600 mg/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¹⁹⁾。

副作用発現頻度は 64.6% (31/48 例)であった。主な副作用は、血中重炭酸塩減少 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¹⁹⁾。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ラモトギリン、ガバペチン、クロバザム、フェニトイン、ゾニサミド、バルプロ酸ナトリウム(抗てんかん薬として)、レベチラセタム、カルバマゼピン等

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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、カイニン酸誘発内向き電流の抑制、GABA_A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ンネル抑制作用、電位依存性L型カルシウムチャンネル抑制作用、AMPA (α -Amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid) /カイニ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_A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と推定されている^{1~5)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

- 1) 最大電撃痙攣を抑制する(ラット、マウス)²⁰⁾。
- 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)²¹⁾。
- 3) 遺伝性てんかんモデルの強直性痙攣及び欠神様発作(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^{22, 23)}。
- 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)^{24, 25)}。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

<成人>

健康成人にトピラマート 25 ~ 400 mg 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²⁶⁾。

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_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
25	2.4±1.6	0.25±0.03	1.7± 2.2 ^{a)}	— ^{b)}
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_{0-t}

b) 算出せず

2) 反復投与

<成人>

健康成人 6 例にトピラマート 1 回 50 mg 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²⁷⁾。

<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 1 mg/kg/日から 1 週ごとに 2 mg/kg/日ずつ、9 mg/kg/日まで漸増投与した。1 及び 5 mg/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²⁸⁾。

症候性又は潜因性局在関連性で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 _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ₀₋₁₂ ^{a)} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	t _{1/2} (h)
誘導 (2～15歳)(n=22)	1	1.05±0.38	9.3±4.1	9.8±4.0 ^{b)}
誘導 (2～15歳)(n=16)	5	5.31±1.69	44.3±18.0	9.1±3.7 ^{c)}
非誘導 (12～15歳)(n=5)	1	1.95±0.27	19.9±3.3	17.3±4.4 ^{d)}
非誘導 (12～15歳)(n=3)	5	8.51±2.14	86.6±26.9	23.4 ^{e)}

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

3) 生物学的同等性試験

トピラマート錠 100mg 「アメル」

トピラマート錠 100mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、トピラマート錠 100mg 「アメル」又はトピナ錠 100mg (標準製剤)を健康成人男子 20 例(1 群 10 例)に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した²⁹⁾。

治験デザイン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等一部改正について(平成 24 年 2 月 9 日日薬食審査発 0229 第 10 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。初めの 4 泊 5 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とした。なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 10 日間以上とした。
投与条件	被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にトピラマートとして 100 mg 含有するトピラマート錠 100mg 「アメル」1 錠又はトピナ錠 100mg (標準製剤) 1 錠を 150 mL の水とともに単回経口投与した。
採血時点	第 I 期及び第 II 期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、12、24、48 及び 72 時間後の 13 時点とした。
分析法	LC/MS/MS 法

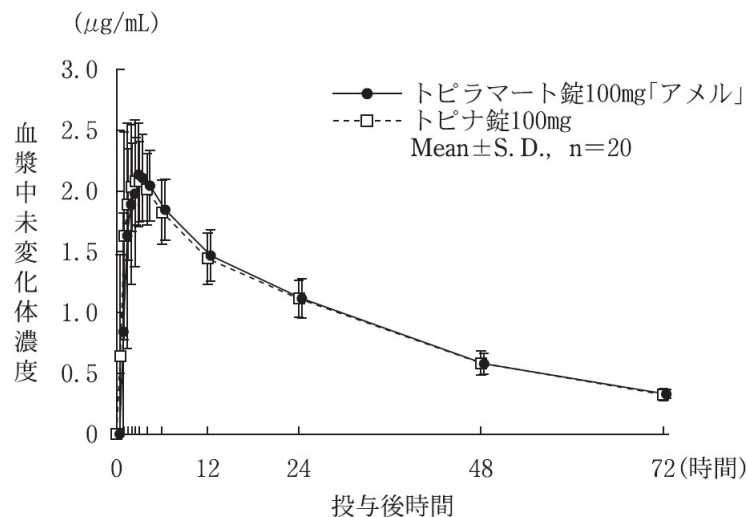
薬物動態パラメータ(生物学的同等性)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₍₀₋₇₂₎ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (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)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→72)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(1.01)$	$\log(1.03)$
90%信頼区間	$\log(0.98) \leq \delta \leq \log(1.03)$	$\log(0.97) \leq \delta \leq \log(1.09)$



血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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_{max} 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_{max} は空腹時投与と比べ有意に遅延した。Cmax、AUC_{0-∞}及び $t_{1/2}$ に有意な差は認められなかった³⁰⁾。

併用薬の影響：

1) フェニトイン

フェニトイン単剤(130 ~ 300 mg を 1 日 2 回若しくは 360 ~ 480 mg 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、400 mg を 1 日 2 回)^{注)}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(400 mg を 1 日 2 回)^{注)}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³¹⁾。

注)本剤の承認用量は 1 日 600 mg までである。

2) カルバマゼピン

カルバマゼピン単剤(300～800 mg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、400 mgを1日2回)^{註)}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(400 mgを1日2回)^{註)}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³²⁾。

3) リスペリドン

外国人健康成人12例にリスペリドン(2 mg)を単回投与したとき、リスペリドンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は、トピラマート(50～100 mgを1日2回)の併用により、それぞれ29%及び23%低下した³³⁾。

4) メトホルミン

外国人健康成人25例にメトホルミン(500 mgを1日2回)を反復投与したとき、メトホルミンのC_{max}及びAUC₀₋₁₂は、トピラマート(100 mgを1日2回)の併用により、それぞれ18%及び25%増加した³⁴⁾。

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(30 mg/日)を反復投与したとき、ピオグリタゾンのAUC₀₋₂₄は、トピラマート(16～96 mg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³⁵⁾。

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(25 mg/日)を反復投与したとき、アミトリプチリンのC_{max}及びAUC₀₋₂₄は、トピラマート(25～100 mgを1日2回)の併用により、それぞれ12%及び13%増加した³⁶⁾。

7) リチウム

外国人健康成人12例にリチウム(300 mgを1日3回)を反復投与したとき、リチウムのAUC₀₋₈は、トピラマート(50～100 mg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AUC₀₋₁₂は、低用量のトピラマート(200 mg/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(600 mg/日)の併用により26%増加した³⁷⁾。

8) ジゴキシシン

外国人健康成人男性12例にジゴキシシン(0.6 mg)を単回投与したとき、ジゴキシシンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は、トピラマート(100 mgを1日2回)の併用により、それぞれ16%及び12%低下した³⁸⁾。

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(25 mg/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(64～96 mg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(64～96 mgを1日2回)を反復投与したとき、トピラマートのC_{max}及びAUC₀₋₁₂は、ヒドロクロロチアジド(25 mg/日)の併用により、それぞれ27%及び29%増加した³⁹⁾。

注)本剤の承認用量は1日600 mgまでである。

10) 経口避妊薬

バルプロ酸単剤(375 ~ 1250 mg 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(1 mg/日)及びエチニルエストラジオール(0.035 mg/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、400 mg を 1 日 2 回)³⁹⁾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 AUC₀₋₂₄ は、トピラマートの併用により 18 ~ 30%減少した⁴⁰⁾。

注)本剤の承認用量は 1 日 600 mg までである。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数²⁹⁾

トピラマート錠 100mg 「アメル」: 0.0255±0.0021(hr⁻¹)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

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⁴¹⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

雄性ラットに ^{14}C -トピラマート 40 mg/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⁴²⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

ヒトで胎盤を通過することが認められている。

<参考：ラット>

妊娠ラットに ^{14}C -トピラマート 40 mg/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⁴²⁾。

(3) 乳汁への移行性

ヒトで乳汁中への移行が報告されている。

<参考：ラット>

授乳期のラットに ^{14}C -トピラマート 40 mg/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⁴²⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

雄性ラットに ^{14}C -トピラマート 40 mg/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⁴²⁾。

(6) 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⁴³⁾。

添加濃度($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.5	200
血漿蛋白結合率(%)	41	15

限外ろ過法による

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

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⁴⁴⁾ (*in vitro*)。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

外国人健康成人に ¹⁴C-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⁴⁵⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

血液透析により除去される

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

中等度(クレアチンクリアランス 30 ~ 69 mL/min/1.73 m²)及び重度(クレアチンクリアランス < 30 mL/min/1.73 m²)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(クレアチンクリアランス ≥ 70 mL/min/1.73 m²)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⁴⁶⁾。

(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、400 mL/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 7.2 L/h (120 mL/min)であり、これは健康成人における CL/F 1.2 ~ 1.8 L/h (20 ~ 30 mL/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⁴⁶⁾。

(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_{0-∞}は 29%増加し、CL/F は 26%低下した⁴⁷⁾。

(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_{max}及びAUC_{0-∞}はそれぞれ23%及び25%増加し、t_{1/2}が約13%延長した⁴⁸⁾。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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]

(2) 腎機能障害患者

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]

(3) 肝機能障害患者

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]

(4) 生殖能を有する者

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]

(5) 妊婦

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。

- 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]
- 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^{49, 50)}。[9.4 参照]

<参考：ラット、ウサギ>

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、ラット 400 mg/kg/日、ウサギ 120 mg/kg/日の経口投与で、外部、内部あるいは骨格異常が認められた。

また、同試験において、ラット 30 mg/kg/日の経口投与で胎児体重減少及び出生児体重増加抑制、ウサギ 120 mg/kg/日の経口投与で胎児死亡率上昇及び内部・骨格異常が認められたことから、各試験の次世代の発生に関する無毒性量は、ラット 2.5 mg/kg/日、ウサギ 35 mg/kg/日であった。

(6) 授乳婦

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。

<参考：ラット>

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、1 mg/kg/日の経口投与で出生児体重増加抑制が認められたことから、本試験の次世代の発生に関する無毒性量は 0.5 mg/kg/日であった。

(7) 小児等

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]

(8) 高齢者

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]

7. 相互作用

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]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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。
リスペリドン [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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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 ヶ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]

(2) その他の副作用

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	
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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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。

11. 適用上の注意

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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]

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

有効成分：トピラマート 該当しない

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：トピナ錠 25mg、錠 50mg、錠 100mg、細粒 10%

同効薬：ラモトギリン、ガバペチン、クロバザム、フェニトイン、ゾニサミド、バルプロ酸ナトリウム(抗てんかん薬として)、レベチラセタム、カルバマゼピン等

7. 国際誕生年月日

1995年7月

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
トピラマート錠 25mg 「アメル」	2016年8月15日	22800AMX00495	2016年12月9日	2016年12月9日
トピラマート錠 50mg 「アメル」	2016年8月15日	22800AMX00496	2016年12月9日	2016年12月9日
トピラマート錠 100mg 「アメル」	2016年8月15日	22800AMX00497	2016年12月9日	2016年12月9日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2018年4月11日：小児に対する用法用量を追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
トピラマート錠 25mg「アメル」	1139008F3038	1139008F3038	125297201	622529701
トピラマート錠 50mg「アメル」	1139008F1035	1139008F1035	125298901	622529801
トピラマート錠 100mg「アメル」	1139008F2031	1139008F2031	125299601	622529901

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

1. 引用文献

- 1) DeLorenzo RJ, et al. : *Epilepsia*. 2000 ; 41 (Suppl.1) : S40-S44 (PMID : 10768299) (D-001557)
- 2) Zhang X, et al. : *Epilepsia*. 2000 ; 41 (Suppl.1) : S52-S60 (PMID : 10768302) (D-001558)
- 3) Gibbs JW 3rd, et al. : *Epilepsia*. 2000 ; 41 (Suppl.1) : S10-S16 (PMID : 10768293) (D-001559)
- 4) White HS, et al. : *Epilepsy Res*. 1997 ; 28 : 167-179 (PMID : 9332882) (D-001560)
- 5) Dodgson SJ, et al. : *Epilepsia*. 2000 ; 41 (Suppl.1) : S35-S39 (PMID : 10768298) (D-001561)
- 6) 社内資料 : 安定性試験(加速試験)
- 7) 社内資料 : 安定性試験(無包装)
- 8) 社内資料 : 生物学的同等性試験(溶出挙動比較)
- 9) 松田一己, 他 : *新薬と臨床*. 2007 ; 56 : 1385-1403 (D-001546)
- 10) 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) (D-001547)
- 11) 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) (D-001548)
- 12) 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) (D-001549)
- 13) 大沼悌一, 他 : *新薬と臨床*. 2007 ; 56 : 1659-1681 (D-001550)
- 14) 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) (D-001551)
- 15) 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) (D-001552)
- 16) 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) (D-001553)
- 17) 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) (D-001554)
- 18) 大塚頌子 : *てんかん研究*. 2013 ; 31 : 19-29 (D-001555)
- 19) 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) (D-001556)
- 20) Shank RP, et al. : *Epilepsia*. 1994 ; 35 : 450-460 (PMID : 8156972) (D-001562)
- 21) Wauquier A, et al. : *Epilepsy Res*. 1996 ; 24 : 73-77 (PMID : 8796355) (D-001563)
- 22) Kanda T, et al. : *Life Sci*. 1996 ; 59 : 1607-1616 (PMID : 8913326) (D-001564)
- 23) Nakamura J, et al. : *Eur J Pharmacol*. 1994 ; 254 : 83-89 (PMID : 8206119) (D-001565)

- 24)Edmonds HL Jr, et al. : Life Sci. 1996 ; 59 : PL127-PL131 (PMID : 8761322)
(D-001566)
- 25)Koh S, et al. : Ann Neurol. 2001 ; 50 : 366-372 (PMID : 11558793) (D-001567)
- 26)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))
(D-001524)
- 27)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))
(D-001525)
- 28)大塚頌子, 他 : てんかん研究. 2014 ; 32 : 13-24 (D-001526)
- 29)社内資料 : 生物学的同等性試験[錠 100mg]
- 30)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) (D-001528)
- 31)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)) (D-001536)
- 32)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))
(D-001537)
- 33)リスペリドン(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)) (D-001538)
- 34)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)) (D-001539)
- 35)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))
(D-001540)
- 36)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))
(D-001541)
- 37)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)) (D-001542)
- 38)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) (D-001543)
- 39)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)) (D-001544)
- 40)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)) (D-001545)
- 41)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) (D-001527)
- 42)大岩弘幸, 他 : 薬理と治療. 2008 ; 36 : 493-499 (D-001529)
- 43)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) (D-001530)
- 44)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) (D-001531)
- 45)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))
(D-001532)
- 46)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)
(D-001533)
- 47)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)
(D-001534)
- 48)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) (D-001535)
- 49)Björk MH, et al. : JAMA Neurol. 2022 ; 79 : 672-681 (PMID : 35639399)
(D-002832)
- 50)Dreier JW, et al. : JAMA Neurol. 2023 ; 80 : 568-577 (PMID : 37067807)
(D-002833)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

トピラマート錠 25mg 「アメル」

粉砕状態における安定性は、湿度(25°C75%RH、90日)、光(60万lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であったが、光(120万lx・hr)において純度試験が規格外となった。

湿度(25±2°C、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	白色のフィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験 ^{※1}	500 ppm 以下	①ND、 ②ND	①ND、 ②ND	①ND、 ②ND	①ND、 ②ND
定量法 ^{※2}	95.0～105.0%	101.0	99.2	100.5	100.0

※1. ①スルファミン酸イオン ②硫酸イオン ND：検出せず

※2. 3回の平均値(%)

光(25°C、120万lx・hr^{※1}、ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	60万lx・hr	120万lx・hr
性状	白色のフィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし	変化なし
純度試験 ^{※2}	500 ppm 以下	①ND、②ND	①440、②ND	①880(規格外)、 ②ND
定量法 ^{※3}	95.0～105.0%	101.0	99.2	99.9

※1. 1000lx、50日間

※2. ①スルファミン酸イオン ②硫酸イオン ND：検出せず

※3. 3回の平均値(%)

トピラマート錠 50mg 「アメル」

粉碎状態における安定性は、湿度(25°C75%RH、90日)、光(120万lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2°C、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	白色のフィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験 ^{※1}	500 ppm 以下	①ND、②ND	①ND、②ND	①ND、②ND	①ND、②ND
定量法 ^{※2}	95.0 ~ 105.0%	101.3	99.7	100.9	100.1

※1. ①スルファミン酸イオン ②硫酸イオン ND：検出せず

※2. 3回の平均値(%)

光(25°C、120万lx・hr^{※1}、ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	60万lx・hr	120万lx・hr
性状	白色のフィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし	変化なし
純度試験 ^{※2}	500 ppm 以下	①ND、②ND	①460、②ND	①400、②ND
定量法 ^{※3}	95.0 ~ 105.0%	101.3	99.4	100.6

※1. 1000 lx、50日間

※2. ①スルファミン酸イオン ②硫酸イオン ND：検出せず

※3. 3回の平均値(%)

トピラマート錠 100mg 「アメル」

粉碎状態における安定性は、湿度(25℃75%RH、90日)、光(60万lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であったが、光(120万lx・hr)において純度試験が規格外となった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	白色のフィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験 ^{※1}	500 ppm 以下	①ND、②ND	①ND、②ND	①ND、②ND	①ND、②ND
定量法 ^{※2}	95.0～105.0%	101.2	98.4	99.9	100.8

※1. ①スルファミン酸イオン ②硫酸イオン ND：検出せず

※2. 3回の平均値(%)

光(25℃、120万lx・hr^{※1}、ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	60万lx・hr	120万lx・hr
性状	白色のフィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし	変化なし
純度試験 ^{※2}	500 ppm 以下	①ND、②ND	①460、②ND	①1060(規格外)、②ND
定量法 ^{※3}	95.0～105.0%	101.2	98.7	100.6

※1. 1000lx、50日間

※2. ①スルファミン酸イオン ②硫酸イオン ND：検出せず

※3. 3回の平均値(%)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第4版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部客員教授)、梶じほう、2020)を参考にした。

使用器具：

ニプロシリンジ GA (20 mL) (ニプロ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr、120 cm)(日本シャーウッド製)

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55°Cの湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

トピラマート錠 25mg 「アメル」：水(約55°C)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

トピラマート錠 50mg 「アメル」：水(約55°C)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

トピラマート錠 100mg 「アメル」：水(約55°C)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

2. その他の関連資料

該当資料なし