

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)閉塞隅角緑内障の患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (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。]
- (3)腎機能障害、肝機能障害のある患者[本剤のクリアランスが低下することがある。]
- (4)自殺企図の既往及び自殺念慮を有するうつ病の患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (5)高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1)腎・尿路結石があらわれることがあるので、結石を生じやすい患者に投与する場合には十分水分を摂取するよう指導すること。[「重大な副作用」の項2)、「小児等への投与」の項(2)参照]
- (2)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。[「重大な副作用」の項3)、「小児等への投与」の項(2)参照]
- (3)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。[「重大な副作用」の項4)、「小児等への投与」の項(2)参照]
- (4)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し、徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- (5)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。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。
- (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。
- (7)本剤は**血液透析により除去される**ので、透析実施日は本剤の補充投与を考慮すること。
- (8)投与開始に先立ち、主な副作用について患者に説明し、異常が認められた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指示すること。

3. 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。

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	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	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	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メトホルミン	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	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	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	左記薬剤の血中濃度が上昇又は低下することがある。	
ジゴキシン	ジゴキシンのAUCが低下することがある。	
ヒドロクロロチアジド	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	左記薬剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	機序は不明である。
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。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1)重大な副作用(頻度不明)

1)続発性閉塞隅角緑内障及びそれに伴う急性近視

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、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。

2)腎・尿路結石

腎・尿路結石があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腎仙痛、腹部痛等の症状があらわれた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項(1)、「小児等への投与」の項(2)参照]

3)代謝性アシドーシス

高クロール性の代謝性アシドーシスがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。[「重要な基本的注意」の項(2)、「小児等への投与」の項(2)参照]

4)乏汗症及びそれに伴う高熱

乏汗症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発汗減少、体温上昇等の症状があらわれた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項(3)、「小児等への投与」の項(2)参照]

(2)その他の副作用

下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	頻度不明
精神神経系	傾眠、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(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALP、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、倦怠感、発熱、CK(CPK)上昇、脱力、浮腫、口渴、熱感、四肢冷感、体重増加、悪寒、性欲減退、体臭

5. 高齢者への投与

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ので、慎重に投与すること。なお、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- * (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中にトピラマート製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。]

(参考)

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400mg/kg/日、ウサギ120mg/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30mg/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120mg/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2.5mg/kg/日、ウサギ35mg/kg/日であった。

- * (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[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0.5mg/kg/日であった。

7. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(国内における使用経験がない)。
(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ので、観察を十分に行うこと。[「重要な基本的注意」の項(1)、(2)及び(3)、「重大な副作用」の項(2)、(3)及び(4)参照]

8. 過量投与

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。

処 置：

過量投与後早期の場合は、催吐、胃洗浄、活性炭投与、十分な水分補給による尿排泄の促進等の一般的な支持・対症療法を行う。また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。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：

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報告されている。]

10. その他の注意

海外で実施されたトピラマート製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1000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1000人あたり2.4人多いと計算されている。

【薬 物 動 態】

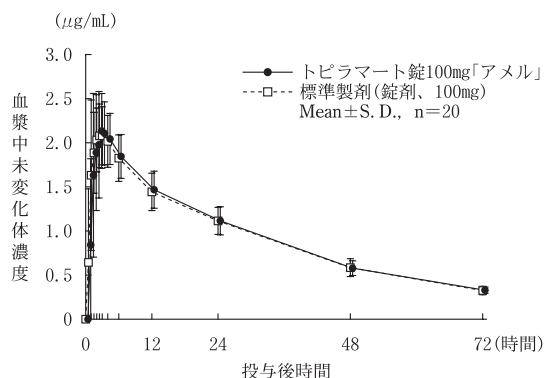
〈生物学的同等性試験〉

トピラマート錠100mg「アメル」と標準製剤を、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、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。¹⁾

また、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、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。²⁾

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₍₀₋₇₂₎ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
トピラマート錠100mg「アメル」	67.38 $\pm$ 8.58	2.42 $\pm$ 0.39	1.85 $\pm$ 0.95	27.40 $\pm$ 2.20
標準製剤 (錠剤、100mg)	67.00 $\pm$ 8.66	2.35 $\pm$ 0.36	2.15 $\pm$ 1.34	27.37 $\pm$ 2.66

(Mean $\pm$ S. D., n = 20)



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。

【薬効薬理】

トピラマートは小脳の顆粒細胞で電位依存性のNa⁺チャネルを抑制する。さらに過分極性のK⁺電流を活性化し、シナプス後部GABA_A受容体電流を増強し、AMPA-カイニン酸kainate型のグルタミン酸受容体の活性化を抑制する。また、炭酸脱水酵素に對し弱い阻害作用を持つ。

キンドリングモデルでの部分発作と二次性で全般性の強直-間代発作だけでなく、最大電撃痙攣発作やベンチレンテトラゾール誘発発作を抑制する。³⁾

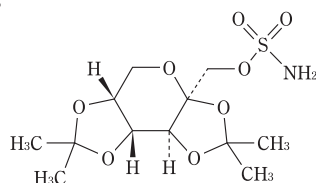
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トピラマート (Topiramate)

分子式：C₁₂H₂₁NO₈S

分子量：339.36

構造式：



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

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℃。

【取扱い上の注意】

〈安定性試験〉⁴⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、トピラマート錠25mg「アメル」・錠50mg「アメル」・錠100mg「アメル」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包装】

トピラマート錠25mg「アメル」：

PTP100錠(10錠×10)

トピラマート錠50mg「アメル」：

PTP100錠(10錠×10)

トピラマート錠100mg「アメル」：

PTP100錠(10錠×10)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 2) 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験(溶出挙動比較)
- 3) グッドマン・ギルマン：薬理書 第12版，廣川書店，761(2013)
- 4) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験

〈文献請求先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本ジェネリック株式会社 お客様相談室

〒100-6739 東京都千代田区丸の内一丁目9番1号

TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172

販売元
JG 日本ジェネリック株式会社
東京都千代田区丸の内一丁目9番1号

※※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