

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2013に準拠して作成（一部2018に準拠）



剤形	トピナ錠：フィルムコーティング錠 トピナ細粒：細粒剤			
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	トピナ錠 25 mg：1錠中トピラマート 25 mg 含有 トピナ錠 50 mg：1錠中トピラマート 50 mg 含有 トピナ錠 100 mg：1錠中トピラマート 100 mg 含有 トピナ細粒 10%：1 g 中トピラマート 100 mg 含有			
一般名	和名：トピラマート 洋名：Topiramate			
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日		トピナ錠 25 mg	トピナ錠 50 mg トピナ錠 100 mg	トピナ細粒 10%
	製造販売承認年月日	2010年 6月 9日	2007年 7月 31日	2014年 1月 17日
	薬価基準収載年月日	2010年 9月 24日	2007年 9月 21日	2014年 4月 17日
	発売年月日	2010年 10月 5日	2007年 9月 26日	2014年 5月 13日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：協和キリン株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社 くすり相談窓口 電話 0120-850-150 受付時間 9：00～17：30（土・日・祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.kyowakirin.co.jp/			

本IFは2019年12月改訂（第1版）のトピナ錠添付文書、2019年12月改訂（第1版）のトピナ細粒添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF 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 IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 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薬剤師等自らが内容を充実させ、IF 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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

IF を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1.開発の経緯	1	1.効能又は効果	11
2.製品の治療学的・製剤学的特性	1	2.用法及び用量	11
		3.臨床成績	12
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1.販売名	2	1.薬理的に関連ある化合物又は化合物群	40
2.一般名	2	2.薬理作用	40
3.構造式又は示性式	2	VII. 薬物動態に関する項目	
4.分子式及び分子量	2	1.血中濃度の推移・測定法	45
5.化学名（命名法）	3	2.薬物速度論的パラメータ	51
6.慣用名、別名、略号、記号番号	3	3.吸収	52
7.CAS登録番号	3	4.分布	52
		5.代謝	53
III. 有効成分に関する項目		6.排泄	55
1.物理化学的性質	4	7.トランスポーターに関する情報	56
2.有効成分の各種条件下における安定性	4	8.透析等による除去率	56
3.有効成分の確認試験法	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
4.有効成分の定量法	5	1.警告内容とその理由	57
		2.禁忌内容とその理由	57
IV. 製剤に関する項目		3.効能又は効果に関連する注意とその理由	57
1.剤形	6	4.用法及び用量に関連する注意とその理由	57
2.製剤の組成	6	5.重要な基本的注意とその理由	57
3.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	6.特定の背景を有する患者に関する注意	58
4.製剤の各種条件下における安定性	7	7.相互作用	62
5.調製法及び溶解後の安定性	9	8.副作用	66
6.他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	9.臨床検査結果に及ぼす影響	104
7.溶出性	9	10.過量投与	105
8.生物学的試験法	9	11.適用上の注意	105
9.製剤中の有効成分の確認試験法	9	12.その他の注意	105
10.製剤中の有効成分の定量法	9	IX. 非臨床試験に関する項目	
11.力価	10	1.薬理試験	107
12.混入する可能性のある夾雑物	10		
13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10		
14.その他	10		

2.毒性試験	112
X. 管理的事項に関する項目	
1.規制区分	114
2.有効期間又は使用期限	114
3.貯法・保存条件	114
4.薬剤取扱い上の注意点	114
5.承認条件等	114
6.包装	114
7.容器の材質	115
8.同一成分・同効薬	115
9.国際誕生年月日	115
10.製造販売承認年月日及び承認番号	115
11.薬価基準収載年月日	116
12.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	116
13.再審査結果、再評価結果公表年 月日及びその内容	116
14.再審査期間	116
15.投薬期間制限医薬品に関する情報	117
16.各種コード	117
17.保険給付上の注意	117
X I. 文献	
1.引用文献	118
2.その他の参考文献	120
X II. 参考資料	
1.主な外国での発売状況	121
2.海外における臨床支援情報	124
X III. 備考	
その他の関連資料	132

I. 概要に関する項目

1.開発の経緯

トピラマートは、米国 McNeil Pharmaceutical 社にて 1979 年に創製された fructopyranose 骨格に sulfamate 構造を有する新規の抗てんかん薬である。

海外では、1995 年 7 月に成人の部分発作に対する併用療法剤として英国で承認されて以来、2018 年 1 月までに米国、フランス、ドイツを含む世界 108 カ国で承認を受け、現在、欧米を中心に広く臨床使用されている。

本邦においては 1990 年より当社が開発を行い、国内の臨床試験成績の結果をもって既存の抗てんかん薬では効果が不十分な部分発作に対して、他の抗てんかん薬との併用療法剤としての有用性が認められた。そして 2007 年 7 月、「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」を効能又は効果として、成人に対する用法及び用量がトピナ錠 50 mg、トピナ錠 100 mg で承認され、2010 年 6 月にはトピナ錠 25 mg の剤形追加が承認された。

さらに 2013 年 11 月には 2 歳以上の小児に対する用法及び用量が追加承認され、2014 年 1 月にはトピナ細粒 10%の剤形追加が承認された。

2.製品の治療学的・製剤学的特性

(1)フルクトピラノース骨格にスルファマート構造を有する新規抗てんかん薬である。（「II. 名称に関する項目」参照）

(2)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など幅広い作用機序を有している。（「VI.薬理に関する項目」参照）

(3)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 歳以上の部分てんかん患者に対し、併用療法により良好な効果が認められている。（「V.治療に関する項目 3.(2)-(5)」参照）

(4)二次性全般化発作に対しても、既存の抗てんかん薬との併用療法により良好な効果が認められている。（「V.治療に関する項目 3.(5) 2) 1」参照）

(5)副作用（「VIII.安全性（使用上の注意）」に関する項目 8.」参照）

以下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。

- ・ 重大な副作用

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）、腎・尿路結石（2.3%）、代謝性アシドーシス（1.8%）、乏汗症及びそれに伴う高熱（0.3%）

- ・ 主な副作用（10%以上）

傾眠（30.3%）、めまい、摂食異常、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、肝機能異常〔AST,ALT, γ -GTP,Al-P,LDH の上昇〕

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

トピナ[®]錠 25 mg、トピナ[®]錠 50 mg、トピナ[®]錠 100 mg
トピナ[®]細粒 10%

(2) 洋名：

Topina[®] Tablets 25 mg、Topina[®] Tablets 50 mg、Topina[®] Tablets 100 mg
Topina[®] Fine Granules 10%

(3) 名称の由来：

一般名（トピラマート）に由来する。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）：

トピラマート

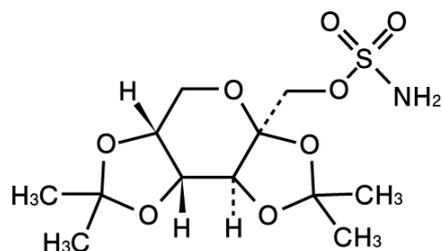
(2) 洋名（命名法）：

Topiramate (INN)

(3) ステム：

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）

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

6.慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：トピナ錠…KW-6485

トピナ細粒…KW-6485P

7.CAS 登録番号

97240-79-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の結晶であり、においはなく、味は苦い。

(2) 溶解性：

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。

(3) 吸湿性：

吸湿性なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

融点：126.8℃

(5) 酸塩基解離定数：

pKa：8.7

(6) 分配係数：

$\log P'_{\text{oct}}=0.59$

（測定法：フラスコシェイキング法、*n*-オクタノール/pH7 緩衝溶液）

(7) その他の主な示性値：

pH：5.8（1 mg/mL 水溶液、20℃）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃、60%RH	二重ポリエチレン袋/ファイバードラム	36 ヶ月	30 ヶ月安定 (1 ロットにつき、36 ヶ月で外観（色）の変化、水分の増加、含量の低下及び分解生成物の増加が認められた)	
加速試験	40℃、75%RH	二重ポリエチレン袋/ファイバードラム	6 ヶ月	外観（色）の変化、水分の増加、含量の低下及び分解生成物の増加が認められた	
	30℃、60%RH	二重ポリエチレン袋/ファイバードラム	12 ヶ月	安定	
苛酷試験	温度	50℃	ガラス瓶（開栓）	3 ヶ月	外観（色）の変化が認められた
		60℃	ガラス瓶（開栓）	30 日	外観（色）の変化、含量の低下、分解生成物の増加が認められた
	湿度	25℃、90%RH	ガラス瓶（開栓）	3 ヶ月	変化なし
	光	D65 ランプ	ガラスシャーレ	60 日	変化なし

試験項目：性状（外観）、確認試験、純度試験、水分、含量等

3.有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

4.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、外観及び性状：

品名	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	表面	裏面	側面	色調剤皮	識別記号
トピナ錠 25 mg	6.1	2.8	0.08				白色フィルム コーティング 錠	KH115 (錠剤本体、 PTP シートに 表示)
トピナ錠 50 mg	7.1	3.3	0.13				白色フィルム コーティング 錠	KH116 (錠剤本体、 PTP シートに 表示)
トピナ錠 100 mg	8.1	3.6	0.19				白色フィルム コーティング 錠	KH117 (錠剤本体、 PTP シートに 表示)
トピナ細粒 10%	白色・フィルムコーティング細粒							

(2) 製剤の物性：

■トピナ錠

硬度：30N 以上

(3) 識別コード：

「IV. 1. (1) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量：

トピナ錠 25 mg : 1 錠中にトピラマート 25 mg を含有

トピナ錠 50 mg : 1 錠中にトピラマート 50 mg を含有

トピナ錠 100 mg : 1 錠中にトピラマート 100 mg を含有

トピナ細粒 10% : 1g 中にトピラマート 100 mg を含有

(2) 添加剤：

■トピナ錠 25 mg ・ 50 mg ・ 100 mg

カルナウバロウ、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース（置換度タイプ：2910）、マクロゴール 6000

■トピナ細粒 10%

アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液、エチルセルロース水分散液、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、タルク、沈降炭酸カルシウム、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール

(3) その他：

該当しない

3.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4.製剤の各種条件下における安定性

■トピナ錠 25 mg・50 mg・100 mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果 ^{a)}	
長期保存試験	25℃、60%RH	PTP/アルミ袋	39 カ月	安定	
		ポリエチレン ボトル			
加速試験	40℃、75%RH	PTP/アルミ袋	6 カ月	安定	
		ポリエチレン ボトル			
苛酷試験	温度	50℃	3 カ月	変化なし ^{b)}	
			20 日	変化なし	
		60℃	30 日	外観（色）の変化 ^{c)} が認められた（25 mg 錠） 変化なし（50 mg, 100 mg 錠）	
	湿度	25℃、90%RH	ガラス瓶（開栓）	3 カ月	水分の増加に伴う硬度の低下が認められた
			PTP/アルミ袋	3 カ月	変化なし ^{b)}
			ポリエチレン ボトル	3 カ月	変化なし ^{b)}
	光	D65 ランプ	ガラスシャーレ	50 日	変化なし（25 mg 錠） わずかに分解生成物の増加が認められた（50 mg, 100 mg 錠）
				60 日	変化なし
		白色蛍光 ランプ	ガラスシャーレ	91 日	外観（色）の変化 ^{d)} が認められた（25 mg 錠） 変化なし（50 mg, 100 mg 錠）

a) 試験項目：性状（外観）、確認試験、純度試験、溶出性、含量、硬度、水分等

b) 50 mg 錠及び 100 mg 錠のみ試験実施

c) 薄い黒色

d) ごく薄い黄色

■トピナ細粒 10%

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果 ^{a)}	
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	ボトル包装	36 ヶ月	安定	
加速試験	40℃	75%RH	暗所	ボトル包装	6 ヶ月	安定	
苛酷試験	温度	50℃	-	暗所	ガラス瓶 (開放)	3 ヶ月	変化なし
		60℃	-	暗所	ガラス瓶 (開放)	1 ヶ月	外観 (色) の変化 ^{d)} が認められた
	湿度	25℃	90%RH	暗所	ガラス瓶 (開放)	3 ヶ月	変化なし
	温湿度	30℃	75%RH	暗所	ガラス瓶 (開放)	3 ヶ月	変化なし
		40℃	75%RH	暗所	ガラス瓶 (開放)	3 ヶ月	変化なし
光	25℃	60%RH	c)	ガラスシャーレ	41 時間 ^{b)}	変化なし	

- : 湿度は制御せず

a) 試験項目 : 性状 (外観)、確認試験、純度試験、溶出性、含量等

b) 41 時間の総照度は 121 万 lx・h、総近紫外放射エネルギーは 228 W・h/m²

c) キセノンランプ (30000 lx)

d) わずかに灰色を帯びた状態

〈参考〉

トピナ錠 粉砕後の下記保存条件での 90 日間の外観、重量変化率、残存率は下記の通りである。

トピナ錠 50 mg の粉砕後の安定性 (n=2)

保存条件	試験項目	Initial	7 日	15 日	30 日	60 日	90 日	
グラシン紙分包	25℃ 75%RH	外観	白色粉末	-	-	-	-	
		重量変化率(%)	0	1.3	1	1.1	1	1.5
		残存率(%)	100	99.5	101.2	99.5	99.7	99.5
	25℃ 1,000 lx 60%RH	外観	白色粉末	-	-	-	-	-
		重量変化率(%)	0	0.4	0.1	-0.2	-0.1	-0.6
		残存率(%)	100	99.9	100.2	99.3	100	99.1
	40℃	外観	白色粉末	-	-	-	-	-
		重量変化率(%)	0	-0.4	-0.7	-0.4	-1	0.1
		残存率(%)	100	98.3	98.9	98.6	99.9	100.4
ガラス瓶開放	25℃ 75%RH	外観	白色粉末	-	-	-	-	
		重量変化率(%)	0	2.3	2.2	2.1	2.1	1.7
		残存率(%)	100	100.4	97.3	101	100.2	100.9
	25℃ 1,000 lx 60%RH	外観	白色粉末	-	-	-	-	-
		重量変化率(%)	0	0.8	0.7	0.4	0.6	0.2
		残存率(%)	100	100.1	97.5	100.5	100.4	100.5
	40℃	外観	白色粉末	-	-	-	-	-
		重量変化率(%)	0	0.3	0.2	0.1	-0.1	0.1
		残存率(%)	100	98.6	98.7	100.7	100.5	100.2

外観 - : 変化なし

トピナ錠 100 mg の粉碎後の安定性 (n=2)

保存条件		試験項目	Initial	7日	15日	30日	60日	90日
グラス ン紙分 包	25°C 75%RH	外観	白色粉末	—	—	—	—	—
		重量変化率(%)	0	1.7	1.7	1.8	1.1	0.6
		残存率(%)	100	99.7	99.1	98.9	99.8	99.5
	25°C 1,000 lx 60%RH	外観	白色粉末	—	—	—	—	—
		重量変化率(%)	0	0.5	0.3	0.4	0.3	0.3
		残存率(%)	100	99	98.9	98.4	99.9	98.8
	40°C	外観	白色粉末	—	—	—	—	—
		重量変化率(%)	0	-0.6	0.2	-1.1	-0.7	-1.2
		残存率(%)	100	99.2	98.3	98.7	99.2	98.6
ガラ ス瓶開 放	25°C 75%RH	外観	白色粉末	—	—	—	—	—
		重量変化率(%)	0	2.2	2.1	2.1	2	2.1
		残存率(%)	100	99.7	99.4	99.9	100.2	99.4
	25°C 1,000 lx 60%RH	外観	白色粉末	—	—	—	—	—
		重量変化率(%)	0	0.9	0.8	0.4	0.3	0.2
		残存率(%)	100	99.4	99	99	99.4	98.8
	40°C	外観	白色粉末	—	—	—	—	—
		重量変化率(%)	0	-0.2	-0.2	-0.1	-0.2	-0.1
		残存率(%)	100	99	98.9	99.3	99.2	99.3

外観 — : 変化なし

5.調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6.他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7.溶出性

溶出試験法パドル法

（トピナ細粒とトピナ錠（50 mg）で類似の溶出挙動が確認されている）

8.生物学的試験法

該当しない

9.製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

10.製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11.力価

該当しない

12.混入する可能性のある夾雑物

硫酸イオン、スルファミン酸イオン

13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14.その他

該当しない

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. 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 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。

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。[17.1.6、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、クレアチンクリアランスが 70 mL/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]

〔解説〕

- 7.1 個々のてんかん患者で本剤に対する忍容性が異なるため、緩やかな漸増が必要な場合もあることから海外での使用状況を参考に設定した。[「V.3.(2)」の項参照]
- 7.2 国内臨床試験は本剤と他の抗てんかん薬との併用で実施され、単独投与の経験はない。
- 7.3 海外において実施された薬物動態試験（外国人データ）で、中等度（クレアチンクリアランス 30～69mL/分）及び重度（クレアチンクリアランス 30 mL/分未満）の腎機能障害患者を対象として、本剤 100 mg を単回経口投与した結果、本剤の全身クリアランス（CL/F）が、腎機能が正常な患者（クレアチンクリアランス 70 mL/分以上）と比べて、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% 低下したとの結果が得られている。したがって、中等度もしくは重度の腎機能障害患者に対しては、用量を通常の半量にするなど慎重に投与する必要がある。[「VIII.6.(2)」、「VII.1.(3)」の項参照]

3.臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

■ <参考> 成人適応取得時（国内評価資料）

試験の種類 (試験番号)		対象	剤形・投与量 ^{a)}	被験者数 ^{b)}	生物学的同等性	薬物動態	有効性	安全性
臨床薬理試験 (単回投与試験)	プラセボ対照 単盲検試験 (6485-9101)	健康 成人	錠剤 50～400 mg	25		●		●
臨床薬理試験 (反復投与試験)	プラセボ対照 単盲検試験 (6485-9203)		錠剤 50 mg/回 (反復投与回数：25回、 投与期間：13日間)	6		●		●
臨床薬理試験 (食事の影響試験)	非盲検クロスオーバ ー試験 (6485-9102)		錠剤 100 mg/日 (空腹時、食後)	7		●		
臨床薬理試験 (生物学的同等性試験)	非盲検クロスオーバ ー試験 (6485-9808)		錠剤 100 mg/日 (50 mg 錠 2 錠、 100 mg 錠 1 錠)	20	●			
探索試験 (前期第Ⅱ相試験)	多施設、オープン 試験 (6485-9204)	成人 てんかん 患者	錠剤 100～400 mg/日	39			●	●
探索試験 (前期第Ⅱ相試験)	多施設、オープン 試験 (6485-9305)		錠剤 200～600 mg/日	18			●	●
用量設定試験 (後期第Ⅱ相試験)	多施設、オープン 試験 (6485-9406)		錠剤 100～600 mg/日	122			●	●
用量検証試験 (第Ⅲ相比較試験)	多施設、無作為化、 プラセボ対照 二重盲検平行群間比 較試験 (6485-9809)		錠剤 400 mg/日	62			●	●
長期投与試験 (第Ⅱ相長期投与試験)	多施設、オープン 試験 (6485-9407)		錠剤 100～600 mg/日	58			●	●
長期投与試験 (第Ⅲ相比較試験延長投与)	多施設、無作為化、 プラセボ対照 二重盲検平行群間比 較試験 ^{c)} (6485-9809 long)		錠剤 100～600 mg/日	125			●	●

a) 有効成分量

b) トピラマト投与症例数

c) プラセボ服用期以降は、オープン試験

■小児適応取得時（評価資料）

実施国	試験の種類 (試験番号)		対象	剤形・投与量 ^{a)}	被験者数 ^{b)}	生物学的 同等性	薬物 動態	有効性	安全性
日本	臨床薬理試験 (バイオアベイラビリティ比較試験)	クロスオーバー試験 (6485P-0801)	健康 成人	錠剤 50 mg 細粒剤 50 mg	12	●			
	臨床薬理試験 (生物学的同等性試験)	クロスオーバー試験 (6485P-007)		錠剤 50 mg 細粒剤 50 mg	24	●			
	臨床薬理試験 (薬物動態試験)	非盲検非対照試験 (6485P-0802)	小児 てんかん 患者	細粒剤 1～9 mg/kg/日	27		●		●
	検証試験	非盲検非対照試験 (6485P-004)		細粒剤 6 mg/kg/日	59		●	●	●
	長期投与試験	非盲検非対照試験 (6485P-0803)		細粒剤 1～9 mg/kg/日	26			●	●
非盲検非対照試験 (6485P-005)		細粒剤又は錠剤 5～9 mg/kg/日	48		●	●	●		
米国	検証試験	プラセボ対照 二重盲検試験 (非盲検非対照 ^{c)} (YP)		錠剤 約 6 mg/kg/日 (錠剤≤1600 mg/日 ^{c)})	84 (43 ^{d)})			●	●

a) 有効成分量

b) トピラマート投与症例数

c) 長期投与期

d) 二重盲検期にプラセボが投与された被験者数

(2) 臨床効果：

有効性及び安全性に関する試験

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¹⁾。

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	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。

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。

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 ²⁾	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。
- ・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。
- ・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。

2) 大沼悌一ほか：新薬と臨床. 2007; 56: 1659-1681

3 国内第Ⅱ／Ⅲ相試験における発作型別レスポンド率（成人）

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験成績を統合した結果、部分発作を有するてんかん患者210例における発作型別レスポンド率（発作発現頻度が50%以上減少した症例の割合）は以下のとおりであった。

発作型 ^{a)}	レスポンド率
単純部分発作	33.8%（27/80例）
複雑部分発作	32.0%（58/181例）
二次性全般化強直間代発作	27.8%（10/36例）

a) 観察期に発現した発作型（重複あり）

4 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。

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。

注) 全般てんかん 3 例含む

5 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) における本剤の長期投与 (最高用量 600 mg/日、最長 233 週) の有効性評価症例 (124 例) では、「投与開始～6 ヶ月目」は 124 例、「6 ヶ月目～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。

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。

6 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、通常の新増法 (開始用量 100 mg/日、1 週ごとに 200、400 mg/日と増量) と緩徐な新増法 (開始用量 50 mg/日、1 週ごとに 50 mg/日ずつ増量) とで目標用量を 400 mg/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、通常の新増法 33.3% (92 例) 及び緩徐な新増法 42.0% (93 例) であった。

副作用発現頻度は通常の新増法 95.7% (89/93 例) 及び緩徐な新増法 88.4% (84/95 例) であった。主な副作用は、通常の新増法、緩徐な新増法でそれぞれ、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。

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、通常の新増法 37.6% (35/93 例) 及び緩徐な新増法 25.3% (24/95 例) であり、変更までの投与期間を考慮したとき、緩徐な新増法で有意に低かった ($p=0.048$)。[添付文書 7.1 参照]

7 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、緩徐な新増法 (開始用量 50 mg/日、1 週ごとに 50 mg/日ずつ増量) とより緩徐な新増法 (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 ($p<0.001$)、緩徐な新増法 (83 例) とより緩徐な新増法 (85 例) では有意差は認められなかった ($p=0.065$)。

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。[添付文書 7.1 参照]

8 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³⁾。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。

3) 大塚頌子：てんかん研究. 2013; 31: 19-29

9 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⁴⁾。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。

4) 社内資料：部分発作を有する小児てんかん患者の長期投与試験（2013 年 11 月 22 日承認、CTD2.7.6.7）

(3) 臨床薬理試験：

1. 成人

1) 単回経口投与試験（試験番号：6485-9101）⁵⁾ [錠剤]

日本人健康成人男性を対象として、トピラマート（25、50、100、200、300、400 mg）及びプラセボを 12 時間の絶食後に単回経口投与したときの安全性を検討した [各トピラマート投与群 6 例*、プラセボ投与群 9 例]。

その結果、精神身体症状が、トピラマート投与群で 25 例すべての症例に、プラセボ投与群で 9 例中 8 例に認められた。主な精神身体症状は、25 mg 及び 50 mg 投与群ではそれぞれ「ねむけ」が 6 例中 6 例、100 mg 投与群では「ねむけ」が 6 例中 5 例、200 mg 投与群では「ねむけ」が 6 例中 6 例、「ぼっとする」が 6 例中 5 例、300 mg 投与群では「ぼっとする」が 6 例中 5 例、400 mg 投与群では「ぼっとする」・「しびれる」・「だるい」が各 6 例中 6 例、「(頭が)重い」・「のぼせる」・「だるい」・「めまい」・「ふらつき」・「たちくらみ」・「脱力感」・「ねむけ」が各 6 例中 5 例、

プラセボ投与群では「ねむけ」が9例中8例、「ぼつとする」が9例中6例であった。重篤な副作用は認められなかった。

以上の結果より、トピラマート 25～400 mg を日本人健康成人男性に単回経口投与したときの忍容性が確認された。

※：同一の被験者が別々のステップに参加したため、トピラマートを投与した例数は 25 例であった。

【本剤の承認された用法及び用量】：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。

5) 社内資料：単回経口投与試験（2007年7月31日承認、CTD2.7.6〔試験 No.9101〕）

2) 反復経口投与試験（試験番号：6485-9203）⁶⁾〔錠剤〕

日本人健康成人男性を対象として、トピラマート 50 mg を 1 日 2 回（100 mg/日）13 日間（計 25 回投与）反復経口投与時（反復経口投与に先立ち同一被験者に単回経口投与）の安全性を検討した〔トピラマート投与群 6 例、プラセボ投与群 2 例〕。

結果、精神身体症状はトピラマート群で 6 例中 5 例、プラセボ群で 2 例中 2 例に認められた。主な精神身体症状は、トピラマート投与群では「ねむけ」・「本が読めない」が各 6 例中 4 例、「ぼつとする」・「鼻がつまる」・「だるい」が各 6 例中 3 例、プラセボ投与群では「ふらつき」・「だるい」・「顔がほてる」・「脱力感」・「ねむけ」が各 2 例中 2 例であった。重篤な副作用は認められなかった。

日本人健康成人男性に対して、トピラマート 50 mg を朝夕 1 日 2 回反復経口投与したときの忍容性は良好と考えられた。

6) 社内資料：反復経口投与試験（2007年7月31日承認、CTD2.7.6〔試験 No.9203〕）

2. 小児

1) 第 I / II 相薬物動態試験（試験番号：6485P-0802）⁷⁾〔細粒剤〕

2 歳から 15 歳の症候性又は潜因性局在関連性てんかん患児 27 例に、トピラマートを 1 日 2 回 5 週間経口投与した（開始用量 1 mg/kg/日から、原則 1 週ごとに 2 mg/kg/日ずつ、9 mg/kg/日まで漸増）。

薬物代謝酵素誘導系の抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール及びプリミドン）のうち少なくとも 1 剤を併用した被験者を対象に、2～4 歳、5～7 歳、8～11 歳及び 12～15 歳（誘導例）の 4 群を設定し、更に上記の薬物代謝酵素誘導系の抗てんかん薬以外の抗てんかん薬のみを併用している被験者を対象に、12～15 歳（非誘導例）の 1 群を設定した。

その結果、27 例中 24 例（88.9%）に副作用が発現した（下表に主な副作用の発現状況を示す）。なお、重篤な副作用は認められなかった。

主な副作用の発現状況

副作用名 ^{a)}	全体 (n=27)		群別 発現被験者数				
	発現被 験者数	発現割合 (%)	(誘導例)				(非誘導例)
			2-4 歳 (n=5)	5-7 歳 (n=5)	8-11 歳 (n=6)	12-15 歳 (n=6)	12-15 歳 (n=5)
全体	24	88.9	3	5	5	6	5
傾眠	18	66.7	3	4	5	4	2
血中重炭酸塩減少	9	33.3	2	0	2	2	3
食欲減退	4	14.8	1	0	1	1	1
体重減少	3	11.1	0	1	1	1	0

a) MedDRA/J version 12.1 PT

【本剤の承認された用法及び用量】：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。

7) 社内資料：てんかん患児を対象とした第I/II相薬物動態試験（2013年11月22日承認、CTD2.7.6.3）

(4) 探索的試験：

1. 成人

■前期第II相試験（試験番号：6485-9204）⁸⁾ [錠剤]

試験デザイン

多施設、オープン試験

対 象

部分てんかん(局在関連性てんかん)及び全般てんかん患者

主な登録基準

- ・従来の抗てんかん治療薬で十分な発作抑制が得られない患者
 - (1)部分てんかん（単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化強直間代発作）
 - (2)全般てんかん
- ・少なくとも2年以上にわたる治療によっても、臨床発作を平均月2回以上の頻度で反復している患者
- ・少なくとも治験薬投与開始前8週間に既用の抗てんかん薬の種類や用量が固定されている。既用の抗てんかん薬はフェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン、カルバマゼピン、バルプロ酸、ゾニサミド、エトスクシミドに限定し薬剤数は2剤以内とする。さらにそれらの薬剤の治験薬投与開始前血清中濃度は治療的範囲内にあることとする。

主な除外基準

- ・粗大な知的障害や精神症状を呈する患者
- ・進行性の神経疾患を合併している患者で、その症状が治験期間中に変動する可能性がある患者

- ・ 治験開始時に、てんかん発作重積状態にある患者、あるいは既往から治験中に重積状態に陥る危険性が高いと想定される患者

試験方法

トピラマートを1日2回朝・夕投与した。投与量は1日量100 mg(50 mg錠1日2回朝・夕)より開始した。効果が不十分であり、かつ増量を阻害する副作用の発現がみられない場合には1日量100 mgずつ、4週ごとに効果が認められるまで増量し以後の投薬を継続した。最高用量は1日量400 mgとした。発作の完全消失が認められた場合、同用量を維持量として規定の投与期間、投薬を継続した。投与期間は16週間とした。

主な評価項目

- ・ 有効性 (最終全般改善度)
- ・ 安全性

症例数 (安全性解析症例、丸括弧内は有効性解析症例)

38 (34) 例 [いずれも、全例が部分てんかん患者]

結 果

●有効性 (最終全般改善度)

解析対象34例中著明改善例が7例(20.6%)、中等度改善例が7例(20.6%)、軽度改善例が6例(17.6%)、不変例が10例(29.4%)、悪化例が4例(11.8%)であった。著明改善及び中等度改善例は合計で14例(41.2%)であった。

●安全性

38例中13例(34.2%)に副作用が発現した。主な副作用は、傾眠4例(10.5%)、倦怠感、体重減少、運動緩慢、感覚減退、精神的機能障害が各2例(5.3%)であった。重篤な副作用は認められなかった。

8) 社内資料：前期第Ⅱ相試験 (その1) (2007年7月31日承認、CTD2.7.6 [試験No.9204])

■前期第Ⅱ相試験 (試験番号：6485-9305)⁹⁾ [錠剤]

試験デザイン

多施設、オープン試験

対 象

部分てんかん(局在関連性てんかん)及び全般てんかん患者

主な登録基準及び除外基準

前期第Ⅱ相試験 (試験番号：6485-9204) と同じ

試験方法

トピラマートを1日2回朝・夕投与した。トピラマートの投与量は1日量200 mg(100 mg錠1日2回朝・夕)より開始した。効果が不十分であり、かつ増量を阻害する副作用の発現がみられない場合には1日量200 mgずつ、2~4週ごとに効果が認められるまで増量し以後の投薬を継続した。最高用量は1日量600 mgとした。発作の完全消失が認められた場合、同用量を維持量として規定の投与期間、投薬を継続した。投与期間は12週間とした。

主な評価項目

前期第Ⅱ相試験 (試験番号：6485-9204) と同じ

症例数 (安全性解析症例、丸括弧内は有効性解析症例)

18例〔部分てんかん：14例、全般てんかん患者：4例〕（15例〔部分てんかん：12例、全般てんかん患者：3例〕）

結 果

●有効性（最終全般改善度）

解析対象15例中著明改善例が3例(20.0%)、中等度改善例が3例(20.0%)、軽度改善例が2例(13.3%)、不変例が5例(33.3%)、悪化例が2例(13.3%)であった。著明改善及び中等度改善例は合計で6例(40.0%)であった。

部分てんかんでは12例中著明改善例が3例(25.0%)、中等度改善例が3例(25.0%)、軽度改善例が2例(16.7%)、不変例が4例(33.3%)であった。著明改善例及び中等度改善例は合計で6例(50.0%)であった。

同様に全般てんかんでは3例中不変例が1例(33.3%)、悪化例が2例(66.7%)であった。

●安全性

18例中7例（38.9%）に副作用が発現した。主な副作用は、体重減少2例（11.1%）であった。重篤な副作用は認められなかった。

9) 社内資料：前期第Ⅱ相試験（その2）（2007年7月31日承認、CTD2.7.6〔試験No.9305〕）

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

1. 成人

■後期第Ⅱ相試験（試験番号：6485-9406）²⁾〔錠剤〕

試験デザイン

多施設、オープン試験

対 象

部分てんかん及び全般てんかん患者

主な登録基準

- ・従来のでんかん治療薬で、少なくとも2年以上にわたる治療によっても臨床発作を平均月2回以上の頻度で反復している下記の患者

(1)部分てんかん（単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化強直間代発作）

(2)全般てんかん

- ・少なくとも治験薬投与開始前8週間（発作頻度が明らかに多い患者の場合は4週間）に既用の抗てんかん薬の種類や用量が固定されている患者。抗てんかん薬はフェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン、カルバマゼピン、バルプロ酸、ゾニサミド、エトスクシミドのうち原則として2剤以内。なおbenzodiazepinesは使用可とするが、治験薬投与開始前8週間から投与期間中は用量変更を行わず、抗てんかん薬の数には含めない。

主な除外基準

前期第Ⅱ相試験（試験番号：6485-9204）と同じ

試験方法

試験期間は、観察期、投与期（増量期、固定期）からなる。

観察期：既用の抗てんかん薬を固定された種類や用量で服用する期間（通常8週間、発作頻度が明らかに多い患者は4週間）。

増量期：トピラマート 100 mg/日より投与を開始し、以後 4 週間ごと（発作頻度が明らかに多い患者は 2 週間ごと）に 200 mg/日、400 mg/日、600 mg/日と漸増（最高用量 600 mg/日）した。

固定期：増量後、最終用量を 8 週間投与。増量途中で発作が消失した場合には、その用量を 8 週間継続投与し、同一用量で 8 週間発作が完全に消失した場合にはその時点で評価を行った。

主な評価項目

- ・有効性（最終全般改善度、発作発現頻度改善度）
- ・安全性

症例数（投与症例、丸括弧内は最終全般改善度採用例）

122 例（102 例〔部分てんかん：95 例、全般てんかん患者：7 例〕）

結 果

●有効性

・最終全般改善度

102 例中、「著明改善」は 16 例、「中等度改善」25 例、「軽度改善」は 11 例、「不変」は 33 例、「悪化」は 17 例であり、「中等度改善」以上の割合は 40.2%（41/102 例）であった。また、部分てんかん及び全般てんかんにおける「中等度改善」以上の割合はそれぞれ 41.1%（39/95 例）、28.6%（2/7 例）であった。

・発作発現頻度改善度

発作発現頻度の経過判定で「中等度改善」と定義されたてんかん発作発現頻度減少率が 50%以上であった症例の占める割合は、100 mg/日 22.7%（27/119 例）、200 mg/日 32.4%（34/105 例）、400 mg/日 29.8%（25/84 例）、600 mg/日 30.5%（18/59 例）で、200 mg/日以上用量でほぼ一定であった。

発作発現頻度の経過判定で「著明改善」と定義されたてんかん発作発現頻度減少率が 75%以上であった症例の占める割合は、100 mg/日 10.1%（12/119 例）、200 mg/日 7.6%（8/105 例）、400 mg/日 11.9%（10/84 例）、600 mg/日 18.6%（11/59 例）であり、200 mg/日以上では用量とともに効果が増大している可能性があった。

なお、部分てんかん患者のみを対象として同様に解析したが全例での結果と大きな違いは認められなかった。

●安全性

122 例中 70 例（57.4%）に副作用が発現した。主な事象は傾眠 23 例（18.9%）、倦怠感、体重減少各 9 例（7.4%）、浮動性めまい 8 例（6.6%）、血中塩化物増加、血中リン減少、無食欲及び大食症候群が各 7 例（5.7%）であった。重篤な副作用は被害妄想の 1 例であったが、治験中止後に軽快した。

2) 大沼悌一ほか：新薬と臨床. 2007; 56: 1659-1681

2) 比較試験：

1. 成人

■第Ⅲ相比較試験（試験番号：6485-9809）¹⁾〔錠剤〕

試験デザイン

多施設、無作為化、プラセボ対照二重盲検平行群間比較試験

対 象

症候性局在関連性てんかん（潜因性局在関連性てんかんを含む）患者

主な登録基準

- ・部分発作を有する患者（二次性全般化強直間代発作を含む）
- ・観察期組入れ前5年以内に、焦点性のてんかん性脳波所見がみられた患者
- ・規定の抗てんかん薬（フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン、カルバマゼピン、バルプロ酸、ゾニサミド、クロナゼパム、ニトラゼパム、クロバザム）を2剤以内服用し、その用法・用量が観察期開始2週間前より変更がない患者。なおクロバザムの単剤例は除く。

主な除外基準

- ・治療可能な基礎疾患に基づく発作を持つ患者
- ・てんかんに対する治療が開始された後に、てんかん重積状態に陥った患者
- ・中等度以上の精神遅滞を有する患者

試験方法

試験期間は、観察期（12週間）、有効性評価期（漸増期3週間、固定期12週間）からなる。

観察期：規定の抗てんかん薬を一定の用法・用量にて服用した。

漸増期：トピラマート（またはプラセボ）の100 mg/日（分2）を規定の抗てんかん薬に付加して開始し、1週ごとに400 mg/日もしくは最高耐用量まで漸増した。

固定期：400 mg/日もしくは最高耐用量を固定用量として12週間付加投与した。

主要評価項目

- ・観察期に対する有効性評価期^{*}のてんかん発作発現頻度減少率
- ※：漸増期開始から固定期終了までの期間

主な副次評価項目

- ・有効性評価期におけるレスポンド率
レスポンド率は、各投与群における観察期に対して有効性評価期の発作発現頻度が50%以上減少した患者の割合。
- ・有効性評価期における二次性全般化強直間代発作発現頻度減少率
- ・安全性

症例数（安全性解析症例、括弧内は有効性解析症例）

127（126）例

結 果

●主要評価項目

・観察期に対する有効性評価期のてんかん発作発現頻度減少率

有効性評価期におけるてんかん発作発現頻度減少率（中央値）は、プラセボ群の13.70%に対し、トピラマート群が33.40%であった。トピラマート群では、プラセボ群に比しててんかん発作発現頻度の有意な減少が認められた（ $p=0.006$ 、Wilcoxonの2標本検定）。

●主な副次評価項目（安全性以外）

・有効性評価期におけるレスポonder率

有効性評価期におけるレスポonder率は、プラセボ群の13.8%（9/65例）に対し、トピラマート群が32.8%（20/61例）であり、トピラマート群では、プラセボ群に比し発作を改善した症例が有意に多かった（ $p=0.019$ 、Fisherの直接確率法）。

・有効性評価期における二次性全般化強直間代発作発現頻度減少率

有効性評価期における二次性全般化強直間代発作発現頻度減少率（中央値）は、プラセボ群の0.00%に対し、トピラマート群が73.30%であり、トピラマート群はプラセボ群に比し有意に二次性全般化強直間代発作を減少することが確認された（ $p=0.032$ 、Wilcoxonの2標本検定）。

●安全性

トピラマート群（以下T群）では62例中50例（80.6%）に、プラセボ群（以下P群）では65例中38例（58.5%）に副作用が発現した。主な副作用（T群とP群との発現割合の差が10%以上）は、傾眠〔T群19例（30.6%）、P群10例（15.4%）〕、浮動性めまい〔T群11例（17.7%）、P群3例（4.6%）〕、感覚減退〔T群11例（17.7%）、P群2例（3.1%）〕、無食欲及び大食症候群〔T群9例（14.5%）、P群1例（1.5%）〕であった。

重篤な副作用はT群で3例（胸痛・振戦、無力症、ジストニー・筋緊張亢進・筋力低下）に認められたが、これらの副作用は、トピラマートの中止もしくは継続のまま回復あるいは軽快した。

1) 松田一己ほか：新薬と臨床. 2007; 56: 1385-1403

2. 小児

■第Ⅲ相試験（試験番号：6485P-004）³⁾〔細粒剤〕

試験デザイン

非盲検、非対照

対象

症候性又は潜因性局在関連性てんかん患児

主な登録基準

- ・単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化発作を単独または併有する患児
- ・同意取得時の年齢が2歳以上15歳以下の患児
- ・抗てんかん薬1～3剤で治療されており、観察期間開始時点で4週間以上その種類が変更されておらず、かつ2週間以上用法・用量が変更されていない患児

主な除外基準

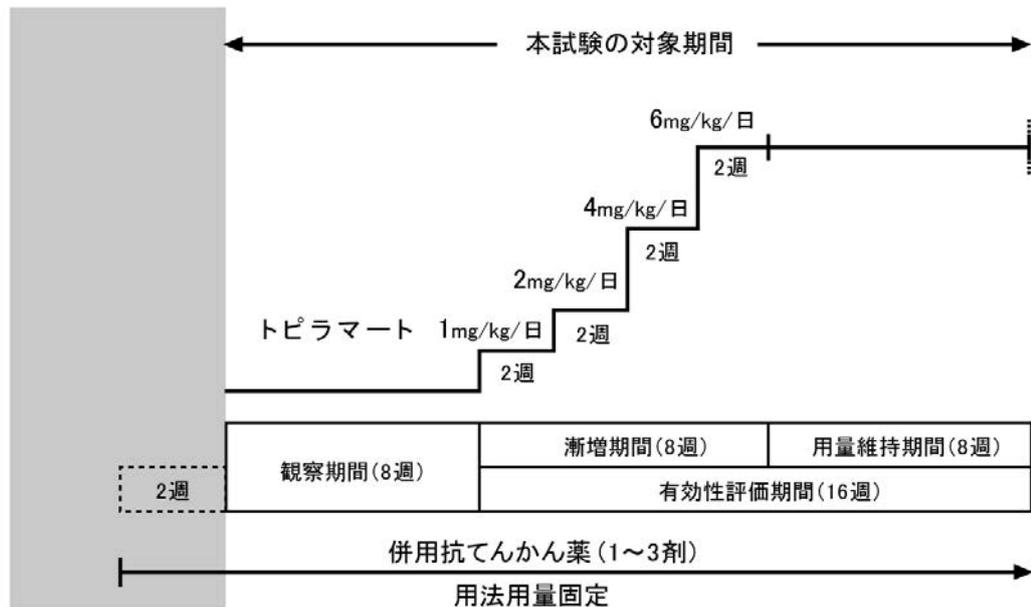
- ・ 観察期間への組入れ前 3 ヶ月以内に、てんかん重積状態に陥ったことのある患児
- ・ 治療可能な基礎疾患に基づくてんかん発作を有する患児（代謝異常、腫瘍、又は感染症によって発作が発現している場合）

試験方法

試験期間は、観察期間（8 週間）及び有効性評価期間（漸増期間と用量維持期間、各 8 週間）とした。

8 週間の観察期間を終了した後、トピラマート 1 mg/kg/日（分 2）を開始用量として、2 週ごとに、2、4、6 mg/kg/日（分 2）の順に漸増後、用量維持期間に 6 mg/kg/日（分 2）を 8 週間経口投与した。なお、用量維持期間において有害事象によりトピラマートの減量が必要と判断された場合には、5 mg/kg/日への減量を可とした。

併用抗てんかん薬は 1～3 剤とし、観察期間開始前 2 週間と同一の種類及び用法・用量を有効性評価期間中も継続し、有害事象が発現した場合を除き、変更不可とした。



主要評価項目

- ・ 有効性評価期間の部分発作発現頻度減少率*

※：{(観察期間の部分発作発現頻度－有効性評価期間の部分発作発現頻度)／観察期間の部分発作発現頻度}×100 (%)

主な副次評価項目

- ・ 用量維持期間の部分発作発現頻度減少率
- ・ 有効性評価期間のレスポンス
- ・ 有効性評価期間の二次性全般化発作発現頻度減少率

症例数（安全性解析症例、括弧内は有効性解析症例）

59（59）例

結 果

●主要評価項目

- ・ 有効性評価期間の部分発作発現頻度減少率

部分発作発現頻度減少率の中央値は 34.0%（95%信頼区間：16.3～50.3%）であった。

●主な副次評価項目

- ・ 用量維持期間の部分発作発現頻度減少率

部分発作発現頻度減少率の中央値は 48.4%（95%信頼区間：24.4～58.4%）であった。

- ・ 有効性評価期間のレスポonder

レスポonder ^a被験者数及びレスポonder率 ^b（95%信頼区間）は、それぞれ 59 例中 22 例及び 37.3%（25.0～50.9%）であった。

a：部分発作発現頻度減少率が 50%以上であった被験者

b：解析対象被験者数に対するレスポonder被験者数の割合

- ・ 有効性評価期間の二次性全般化発作発現頻度減少率

二次性全般化発作発現頻度減少率の中央値は 38.7%（95%信頼区間：-28.6～75.0%）であった。

●安全性

59 例中 30 例（50.8%）に副作用が発現した。事象別では、血中重炭酸塩減少が最も多く 12 例（20.3%）に発現した。次いで、傾眠が 9 例（15.3%）、乏汗症が 6 例（10.2%）、食欲減退が 3 例（5.1%）、尿中リン増加及び抗痙攣剤濃度増加が各 2 例（3.4%）に発現した。

重篤な副作用として、「てんかん重積状態」が 1 例に発現したが、処置により回復した。

3) 大塚頌子：てんかん研究. 2013; 31: 19-29

3) 安全性試験：

1. 成人

■第Ⅱ相長期投与試験（試験番号：6485-9407）¹⁰⁾〔錠剤〕

試験デザイン

多施設、オープン試験

対 象

部分てんかん及び全般てんかん患者

主な登録基準・除外基準

前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験からの継続

試験方法

トピラマートを 1 日 2 回(朝、夕)、原則として有用性の認められた用量(100 mg/日～600 mg/日)を継続投与した。ただし途中で効果が不十分になった場合は 600 mg を上限として適宜用量を増加した。また有害事象が発現した場合は適宜用量を減量するか中止した。

評価項目

(1)安全性

(2)有効性

症例数（安全性解析症例、括弧内は有効性解析症例）

58（51）例

結果

(1)安全性

58 例中 42 例（72.4%）に副作用が発現した。主な事象は傾眠 10 例（17.2%）、体重減少 8 例（13.8%）、浮動性めまい 7 例（12.1%）であった。重篤な副作用は胆石症、腸炎、腹部損傷・自殺企図、幻覚・妄想性障害(被害型)、胆管結石及び白内障の 6 例であり、処置により消失または軽快した。

(2)有効性

最終全般改善度の改善割合（中等度改善以上）は、1 年目が 49.0%（25/51 例）、2 年目が 61.9%（26/42 例）、3 年目が 85.2%（23/27 例）、4 年目が 95.8%（23/24 例）、5 年目が 84.2%（16/19 例）であった。

発作頻度（平均値）は、投与開始前 11.66 回/4 週間であり、長期投与試験移行後 2.95～5.02 回/4 週間であった。長期投与試験移行後の 3 ヶ月ごとの発作頻度（平均値）は、全期間を通して大きな変動は認められず、18 ヶ月時点以降まで継続された症例の約半数が、症例選択基準の最低ラインの 2 回以下に概ね抑えられていた。

10) 社内資料：第Ⅱ相長期投与試験（2007 年 7 月 31 日承認、CTD2.7.6〔試験 No.9407〕）

■第Ⅲ相比較試験延長投与（試験番号：6485-9809 long）¹¹⁾〔錠剤〕

試験デザイン

多施設、無作為化、プラセボ対照二重盲検平行群間比較試験（プラセボ服用期以降は、オープン試験）

対象

第Ⅲ相比較試験（試験番号：6485-9809）と同じ

主な登録基準・除外基準

第Ⅲ相比較試験からの継続

試験方法

試験期間は、延長投与準備期(8 週間)、延長移行期(3 週間)、延長期からなり、いずれの期間においても、1 日用量を朝夕 2 分服とした（最長 233 週）。

①延長投与準備期(二重盲検下)

各患者が、比較試験期に割付けられた薬剤の服用を継続。

②延長移行期(二重盲検下)

比較試験期に服用していた薬剤に加えて、各患者ごとに割付けられた薬剤を服用することにより、比較試験期にプラセボを服用していた患者が、トピラマート錠を漸増服用した。この間、比較試験期にトピラマート錠を服用していた患者は、同様の手順でプラセボを服用した。

③延長期(非盲検)

全ての患者が、トピラマートを服用する期間。延長期移行後、増量が必要な場合には、600 mg/日（最高用量）まで増量可とした。

評価項目

- (1)安全性
- (2)有効性

症例数（安全性解析症例、括弧内は有効性解析症例）

125（124）例

結果

- (1)安全性

125 例中 122 例（97.6%）に副作用が発現した。主な事象は、体重減少 58 例（46.4%）、傾眠 56 例（44.8%）、浮動性めまい 32 例（25.6%）、感覚減退、無食欲及び大食症候群各 22 例（17.6%）、頭痛 19 例（15.2%）、倦怠感 18 例（14.4%）、血中重炭酸塩減少 16 例（12.8%）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 15 例（12.0%）、複視、腹痛の各 14 例（11.2%）、易刺激性 13 例（10.4%）であった。この他、本剤に特徴な事象である腎/尿路結石が 3.2%（4/125 例）に認められた。

重篤な副作用は、13 例（胸痛・振戦、無力症、ジストニー・筋緊張亢進・筋力低下、幻覚（幻聴）、てんかん精神病、浮動性めまい、関節拘縮、脱水・足骨折、深部静脈血栓症、皮膚裂傷、くも膜下出血の各 1 件、てんかんの 3 件）に認められたが、いずれも治験薬中止や他剤処方などの処置により回復または軽快した。

- (2)有効性

てんかん発作発現頻度減少率（中央値）は、「投与開始～6 ヶ月目」が 39.40%（124 例）、「6 ヶ月目～1 年目」が 43.65%（102 例）、「1 年目～2 年目」が 47.15%（36 例）であった。また、レスポンス率（%）は、「投与開始～6 ヶ月目」が 34.7%（43/124 例）、「6 ヶ月目～1 年目」が 42.2%（43/102 例）、「1 年目～2 年目」は、44.4%（16/36 例）であった。

11) 社内資料：第Ⅲ相比較試験延長投与（2007 年 7 月 31 日承認、CTD2.7.6〔試験 No.9809 long〕）

2. 小児

■第Ⅱ相長期投与試験（試験番号：6485P-0803）¹²⁾〔細粒剤〕

試験デザイン

非盲検、非対照

対象

第Ⅰ/Ⅱ相薬物動態試験（試験番号：6485P-0802）を完了した患児（2 歳から 15 歳の症候性又は潜因性局在関連性てんかん患児）

主な登録基準・除外基準

第Ⅰ/Ⅱ相薬物動態試験からの継続

試験方法

第 I / II 相薬物動態試験の観察期間（4 週間）及び薬物動態試験期間（5 週間）に引き続く、52 週の長期投与試験として実施した。また、52 週の長期投与を完了した被験者については、それ以降の継続投与を可とした。

第 I / II 相薬物動態試験終了時の投与量で投与を開始した（用法：朝夕 2 分服）。ただし、有害事象発現のため、治験責任医師等が直ちに治験薬を減量する必要があると判断した場合には、当該用量から 1 又は 2 mg/kg/日を減量して投与を開始して良いこととした。その後症状に応じて、適宜増減可能としたが、一日量としてトピラマート 9 mg/kg/日かつ 600 mg/日を超えないようにした。なお、投与量は各来院日の体重を用いて算出した。

評価項目

- (1) 安全性
- (2) 有効性

症例数（安全性解析症例、括弧内は有効性解析症例）

26 (25) 例

結果

- (1) 安全性

本試験 104 週目来院日（104 週目来院日以前に中止した場合は、中止時来院日）までのカットオフデータで成績を取りまとめた。

26 例中 24 例（92.3%）に副作用が発現した。最も多く発現した事象は傾眠であり、15 例（57.7%）に発現した。次いで血中重炭酸塩減少が 10 例（38.5%）、食欲減退が 9 例（34.6%）、体重減少及び発汗障害が各 7 例（26.9%）、乏汗症が 3 例（11.5%）に発現した。

重篤な副作用はてんかん、複雑部分発作、熱中症及びてんかん重積状態がそれぞれ 1 例であった（複雑部分発作及び熱中症は同一の被験者に認められた）。これらの重篤な副作用は、いずれも無処置又は処置（治験薬の増量、中止又は他剤使用）により回復した。

- (2) 有効性

有効性の評価は 52 週までとした。

てんかん発作発現頻度（中央値）は観察期間では、18.0 回/4 週であり、本試験 12 週後で 10.8 回/4 週と減少し、それ以降 52 週後まで 11.2～13.6 回/4 週で、ほぼ一定の範囲を推移した。てんかん発作発現頻度の観察期間に対する変化量（中央値）は本試験 12 週後で 4.2 回/4 週であり、それ以降 52 週後まで 4.8～7.1 回/4 週の範囲で推移した。

てんかん発作発現頻度減少率（中央値）は、本試験 12 週後では 40.5%、24 週後では 42.8%、36 週後では 45.6%、52 週後では 40.9%であった。

レスポonder率（95%信頼区間）は、本試験 12 週後では 41.7%（22.1～63.4%）、24 週後では 36.4%（17.2～59.3%）、36 週後では 40.0%（16.3～67.7%）及び 52 週後では 35.7%（12.8～64.9%）と、本試験期間中のレスポonder率は 40%前後を推移した。

12) 社内資料：てんかん患児を対象とした第 II 相長期投与試験（2013 年 11 月 22 日承認、CTD2.7.6.6）

■第Ⅲ相長期投与試験（試験番号：6485P-005）⁴⁾〔錠剤、細粒剤〕

試験デザイン

非盲検、非対照

対 象

第Ⅲ相試験（試験番号：6485P-004）と同じ

主な登録基準・除外基準

第Ⅲ相試験からの継続

試験方法

開始用量は原則として第Ⅲ相試験終了時の用量とした。

本試験開始後の用量は、36週目まで5～9 mg/kg/日（上限600 mg/日）、36週目以降1～9 mg/kg/日（上限600 mg/日）とし、各来院日の体重を用いて算出した投与量を朝夕2分服することとした。また、12週目までは細粒剤の投与のみとしたが、12週目以降は錠剤の投与も可とした。

評価項目

- (1)安全性
- (2)有効性

症例数（安全性解析症例、括弧内は有効性解析症例）

48（48）例

結 果

本試験に組み入れられたすべての被験者が36週目の検査を終了（それ以前の中止を含む）した時点でデータカットオフし、成績を取りまとめた。

(1)安全性

48例中31例（64.6%）に副作用*が発現した。事象別では、血中重炭酸塩減少が最も多く14例（29.2%）に発現した。次いで、傾眠が11例（22.9%）、乏汗症が6例（12.5%）、発汗障害が4例（8.3%）、尿中リン増加及び食欲減退が各2例（4.2%）に発現した。重篤な副作用は認められなかった。

※：第Ⅲ相試験の治験薬投与開始後に発現した副作用

(2)有効性

部分発作発現頻度減少率の中央値（95%信頼区間）は、12週後、24週後及び36週後でそれぞれ46.2%（27.2～70.7%）、49.5%（26.4～69.6%）及び55.6%（34.3～81.4%）であった。

レスポンス率（95%信頼区間）は、12週後、24週後及び36週後でそれぞれ43.8%（29.5～58.8%）、50.0%（34.9～65.1%）及び51.2%（35.5～66.7%）であった。

二次性全般化発作発現頻度減少率の中央値（95%信頼区間）は、12週後、24週後及び36週後でそれぞれ32.0%（-51.4～85.6%）、36.1%（-50.0～100.0%）及び30.2%（-96.8～60.0%）であった。

4) 社内資料：部分発作を有する小児てんかん患者の長期投与試験（2013年11月22日承認、CTD2.7.6.7）

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）：

①使用成績調査¹³⁾

2008年4月から2011年9月までの間に中央登録方式にて国内426施設を対象に調査を実施した*1。

1. 安全性

本調査で収集された3,905例から、162例（登録期間外症例137例、安全性評価不能症例18例、本剤未投与症例及び契約期間外症例各8例（重複あり））を除外した3,743例が安全性解析対象とされた。

副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は26.9%（1,008/3,743例）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの臨床試験の副作用発現率75.2%（228/303例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。

器官別大分類別の副作用発現率は、神経系障害11.3%（424/3,743例）、臨床検査7.3%（273/3,743例）、代謝および栄養障害4.7%（175/3,743例）、精神障害3.5%（131/3,743例）、一般・全身障害および投与部位の状態3.2%（119/3,743例）、胃腸障害2.2%（84/3,743例）、皮膚および皮下組織障害1.9%（71/3,743例）等であった。承認時までの副作用発現率と比較した結果、妊娠、産褥および周産期の状態（1/3,743例）を除き、本調査において副作用発現率が高いものはみられなかった。

主な副作用は、傾眠（249件）、食欲減退（152件）、体重減少（110件）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（55件）、浮動性めまい（51件）であった。重篤な副作用は、1.7%（63/3,743例）に105件認められ、内訳は食欲減退（8件）、体重減少（7件）、てんかん重積状態（6件）、妄想、肝機能異常及び発熱（各3件）等であった。なお、安全性解析対象除外例における副作用発現率は27.8%（45/162例）であり、解析対象で生じた副作用と異なる傾向はみられなかった。

本剤の安全性について、新たな安全対策は不要と考えられた。

※本調査の患者背景別副作用発現率については、「Ⅷ.8.(2)」に記載されている「基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度」の項を参照の事

2. 有効性

本調査の安全性解析対象3,743例から、276例（部分発作なし症例192例、他の抗てんかん薬の併用なし症例90例、てんかん以外の症例8例（ジスキネジア、視床痛、チック、顔面痙攣、気分変化、躁うつ病、食欲不振及び不明各1例）、全般改善度不明かつ発作発現頻度減少率が算出不能であった有効性評価不能症例1例（重複あり））を除外した3,467例が有効性解析対象とされた。3,467例のうち、部分発作発現頻度減少率を算出できない（発作の有無が未記載・不明など）症例（326例）を除外した3,141例において、部分発作発現頻

度減少率（中央値、以下同様）が算出された。その結果、本剤投与6ヵ月時点（0～6ヵ月までの中止時評価を含む）の部分発作発現頻度減少率は、「部分発作：全体」60.0%及び発作型別（「SPS：単純部分発作」66.7%、「CPS：複雑部分発作」50.0%、「SGTC：二次性全般化発作」100%）のいずれにおいても、本剤投与開始前と比較して部分発作発現頻度が減少していた。承認時の臨床試験（9809試験）における部分発作発現頻度減少率は33.4%（中央値）であった。有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、罹病期間（年）、てんかん分類、解剖学的局在、投与開始前の部分発作発現頻度（回/4週）、投与開始前の重積発作、併用抗てんかん薬剤数、併用抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン、クロバザム、フェノバルビタール、ガバペンチン、ジアゼパム、ラモトリギン）、本剤最大投与量（mg）及び本剤投与日数（日）について、有効症例率^{*2}に有意差が認められた。

- ・ **性別**：男性の有効症例率が60.0%（1,001/1,667例）であったのに対して、女性では53.8%（793/1,474例）であり、男性で有効症例率が高かったが原因は不明である。
- ・ **年齢**：年齢1（0～16歳未満、16～65歳未満、65歳以上）別では、65歳以上の患者の有効症例率が84.9%（214/252例）であったのに対し、0～16歳未満では51.7%（419/810例）、16～65歳未満では55.9%（1,154/2,066例）であり、65歳以上の群で有効症例率が高かった。年齢2（0～16歳未満、16歳以上）、年齢3（0～65歳未満、65歳以上）においても年齢1と同様に高齢者の群の有効症例率が高かった。高齢者で有効症例率が高かった原因として、何らかの背景要因が影響している可能性が考えられたが、詳細は不明である。
- ・ **罹病期間（年）**：罹病期間が0～5年及び6～10年と比較的短い患者の有効症例率が64.3%及び60.7%であるのに対し、11～20年、21～30年及び31年以上と比較的長い患者の有効症例率はそれぞれ50.0%、50.5%及び49.6%であり、罹病期間が短い患者の方が長い患者よりも有効症例率が高い傾向がみられた。
- ・ **てんかん分類**：特発性局在関連性てんかん患者の有効症例率が69.2%（290/419例）であったのに対し、症候性局在関連性てんかん患者、潜因性局在関連性てんかん患者及びその他の患者はそれぞれ56.0%、54.9%及び40.9%であり、特発性局在関連性てんかん患者の有効症例率が高い傾向がみられた。
- ・ **解剖学的局在**：頭頂葉てんかん患者の有効症例率が73.7%（112/152例）であったのに対し、他群の有効症例率は51.4～59.2%であり、頭頂葉てんかん患者の有効症例率が高い傾向にあった。
- ・ **投与開始前の部分発作発現頻度（回/4週）**：0～4回未満の有効症例率が69.1%（928/1,343例）であったのに対し、4回以上は48.2%（866/1,798例）であり、0～4回未満の有効症例率が高かった。
- ・ **投与開始前の重積発作**：発作「無」の有効症例率が55.6%（1,616/2,905例）であったのに対し、「有」は75.4%（178/236例）であり、「有」群の有効症例率が高かった。有効性評価指標である部分発作発現頻度の集計にあ

たり、重積発作有の場合は発作回数の加算処理を実施していることが影響していると考えられた。

- ・併用抗てんかん薬剤数：併用する抗てんかん薬が1剤の患者での有効症例率が74.1%であったのに対し、2、3、4剤以上ではそれぞれ57.7%、50.3%、39.3%であり、併用する薬剤数が多いほど有効症例率が低いことが示された。
- ・併用抗てんかん薬：カルバマゼピン、フェニトイン、クロバザム、フェノバルビタール等の各抗てんかん薬の併用有無別では、「無」群は「有」群と比較して有効症例率が高かったが、これら抗てんかん薬は単剤投与でなく複数の薬剤を重複投与されていることから各薬剤単独の影響を検討するには至らなかった。
- ・本剤最大投与量（mg）：200 mg 未満、200～400 mg 未満の群が有効症例率58.0%、57.3%であったのに対し、400～600 mg 未満及び600 mg 以上の群では42.0%及び47.1%であり、1日量が承認の用法・用量の維持量である200～400 mg を超えると有効症例率が低くなる傾向が認められた。
- ・本剤投与日数（日）：1～90日群の有効症例率が42.1%であったのに対し、91～180日群は60.6%であり、投与日数の短い患者群の有効症例率が低い傾向が認められた。これは、投与日数が短い症例は、効果不十分や有害事象発現等の理由で中止されたためと推察される。

本剤の有効性について、新たな対応は不要と考えられた。

※1：トピナ細粒10%の成績は含まれていない。

※2：有効症例率は、レスポnder症例（発作頻度が50%以上減少した症例）を「有効」症例、それ以外を「無効」症例とし、 $\{「有効」 / 「有効+無効」 \times 100\}$ にて算出された。

13)再審査報告書（平成29年11月20日）

②特定使用成績調査（長期使用に関する調査）¹³⁾

本調査は使用成績調査の登録症例のうち6ヵ月を超えて本剤の投与を継続した症例を対象として、2008年4月から2012年3月までの間に中央登録方式にて国内369施設を対象に調査を実施した^{※1}。

（使用成績調査については、「V. 3. (6) 1) ①使用成績調査」の項を参照）

1. 安全性

本調査で収集された2,477例から、113例（使用成績安全性除外86例、観察期間内投与なし17例、安全性評価不能8例（有害事象の有無を確認できなかった症例）等）を除外した2,364例が安全性解析対象とされた。

副作用発現率は25.6%（606/2,364例）であり、承認時までの臨床試験の副作用発現率75.2%（228/303例）と比べて高くなる傾向はみられなかった。

器官別大分類別の副作用発現率は、臨床検査11.1%（262/2,364例）、神経系障害9.5%（224/2,364例）、代謝および栄養障害5.1%（120/2,364例）、精神障害2.3%（54/2,364例）、一般・全身障害および投与部位の状態2.1%（50/2,364例）、胃腸障害1.9%（44/2,364例）、皮膚および皮下組織障害1.6%（39/2,364例）であった。承認時までの副作用発現率と比較した結果、本調査において副

作用発現率が高いものはみられなかった。主な副作用は、傾眠（141件）、体重減少（112件）、食欲減退（95件）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（54件）、浮動性めまい（30件）、血中アルカリホスファターゼ増加（25件）、乏汗症（24件）であった。

本剤の安全性について、新たな安全対策は不要と考えられた。

※本調査の患者背景別副作用発現率については、「Ⅷ.8.(2)」に記載されている「基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度」の項を参照の事

2. 有効性

本調査の安全性解析対象 2,364 例から、34 例（部分発作なし症例 6 例、他の抗てんかん薬の併用なし症例 27 例、有効性評価不能症例 1 例（全般改善度不明かつ発作発現頻度減少率が算出不能）を除外した 2,330 例が有効性解析対象とされた。

部分発作発現頻度減少率を算出できない症例（224 例）を除外した 2,106 例において部分発作発現頻度減少率（中央値、以下同様）が算出された。その結果、本剤投与 12 カ月時点（6 カ月超～12 カ月までの中止時評価を含む）の部分発作発現頻度減少率は、「部分発作：全体」75.0%及び発作型別（「SPS」94.0%、「CPS」66.7%、「SGTC」100%）で、いずれの時点においても使用成績調査と同様、本剤投与開始前と比較して部分発作発現頻度が減少していた。6 カ月時点（0～6 カ月までの中止時評価を含む）及び 12 カ月時点（6 カ月超～12 カ月までの中止時評価を含む）の部分発作発現頻度減少率の推移では、「部分発作：全体」における 6 カ月時点及び 12 カ月又は中止時点のいずれの時点でも部分発作発現頻度の減少が認められ、発作型別でも同様であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、有意差が認められたものは、年齢 1（0～16 歳未満、16～65 歳未満、65 歳以上）、年齢 3（0～65 歳未満、65 歳以上）、罹病期間（年）、てんかん分類、解剖学的局在、合併症、投与開始前の部分発作発現頻度（回/4 週）、投与開始前の重積発作、併用抗てんかん薬剤数、併用抗てんかん薬（フェニトイン、クロバザム、ゾニサミド、フェノバルビタール、ガバペンチン、ラモトリギン）、本剤最大投与量（mg）及び本剤投与日数（日）であった。これらの結果は、本剤投与 6 カ月時点の患者背景別有効症例率の検討結果（「Ⅴ. 3. (6) 1」①使用成績調査」の項参照）と比較して大きな変化は認められなかったことから、長期投与時の有効性に影響を及ぼす新たな要因は認められないと考えられた。

使用成績調査では有意差が認められなかった合併症及び併用抗てんかん薬（ゾニサミド）、並びに使用成績調査から区分を変更している本剤投与日数（日）について以下に検討した。

- ・ **合併症及び併用抗てんかん薬（ゾニサミド）**：合併症別では、有効症例率が「無」群では 67.9%（511/753 例）、「有」群では 62.6%（845/1,350 例）であった。

併用抗てんかん薬（ゾニサミド）別では、有効症例率が「無」群では 65.7%（1,061/1,615 例）、「有」群では 60.5%（297/491 例）であった。

合併症や併用抗てんかん薬の存在により、有効症例率が低下した可能性が考えられるが、いずれも有効症例率の差が約 5%と小さいことから、母数の大きさが影響した可能性も否定できない。

- ・ **本剤投与日数（日）**：有効症例率は、181～270 日で 36.2%（54/149 例）、271～360 日で 66.9%（1,289/1,928 例）であり、投与日数が長い患者では有効症例率が高い傾向が認められた。これは、投与日数が短い症例は、効果不十分や有害事象発現等の理由で中止されたためと推察される。

本剤の有効性について、新たな対応は不要と考えられた。

※1：トピナ細粒 10%の成績は含まれていない。

13)再審査報告書（平成 29 年 11 月 20 日）

③製造販売後臨床試験¹³⁾

■てんかん患者対象の第Ⅱ相長期投与試験（試験番号：6485-9407）から製造販売後臨床試験に切り替えた継続試験

本試験は国内 11 施設を対象に 2007 年 7 月から 2008 年 1 月まで実施した。第Ⅱ相長期投与試験から移行した 12 例全例が安全性解析対象とされた。中止例は認められなかった。有害事象発現率は 50.0%（6/12 例）であり、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。本剤との因果関係が否定されなかった事象は、歩行障害、アンモニア増加、蛋白尿及び血中重碳酸塩減少（2 例 4 件）であった。

いずれも既知で軽度又は中等度の事象であり、事象の発現後も本剤が継続されたことから、新たな対応は不要と考えられた。

■症候性局在関連性てんかん患者対象の検証的比較試験（延長投与を含む第Ⅲ相試験（試験番号：6485-9809long））に切り替えた継続試験

本試験は国内 19 施設を対象に 2007 年 7 月から 2008 年 1 月まで実施した。第Ⅲ相試験延長投与から移行した 44 例が安全性解析対象とされた。因果関係が否定されなかった有害事象は 11 例に 27 件認められた。主な事象は、尿管結石（1 例 4 件）及び浮動性めまい（2 例 2 件）であった。

本試験で認められた副作用は、重度の 1 件以外は軽度であり、これらの事象による中止がなかったこと、重度とされた尿管結石も既知の事象であることから、新たな注意喚起は不要と考えられた。

■部分てんかん患者対象の製造販売後臨床試験（Rapid 漸増法と Slow 漸増法の二重盲験比較試験）¹⁴⁾

本試験は無作為化二重盲験並行群間比較試験であり、漸増法の差異が安全性及び有効性に与える影響を比較することを目的として、国内 60 施設の 183 例を対象に、2008 年 12 月から 2010 年 6 月まで実施した。

1. 安全性

Rapid 群では 100 mg/日から開始し、1 週間後に 200 mg/日、その 1 週間後から 400 mg/日を 10 週間投与、Slow 群では 50 mg/日から開始し、1 週間毎に 50 mg/日ずつ漸増し、8 週目から 400 mg/日を 5 週間投与された。

主要評価項目とされた「本剤投与の中止・中断が必要であった有害事象の有無」について、当該事象の発現率（95%信頼区間）は、Rapid群 18.9%（11.6～28.3%）、Slow群 14.8%（8.1～23.9%）であり、群間に有意差は認められなかった。

副作用発現率は、Rapid群で 80%（76/95例）、Slow群で 70.5%（62/88例）であった。両群で最も多く発現した事象は、傾眠（Rapid群 28件、Slow群 23件）であった。10%以上の被験者に発現した事象は、Rapid群では体重減少（16.8%）、血中重炭酸塩減少（15.8%）、食欲減退（14.7%）、浮動性めまい（13.7%）、Slow群では体重減少（14.8%）、血中重炭酸塩減少（13.6%）であった。

両群の安全性に大きな違いは認められなかった。

2. 有効性

有効性の解析は最大の解析対象集団（FAS）を解析対象とし、除外基準に抵触した Slow群の 1例を除く 182例（Rapid群 95例、Slow群 87例）が FASに採用された。

試験薬投与期のてんかん発作発現頻度減少率（中央値）は、Rapid群 32.2%、Slow群 40.0%であり、群間に有意差は認められなかった（Wilcoxonの2標本検定）。漸増終了までの期間別てんかん発作発現頻度減少率（中央値）は、投与後3週間では Rapid群 18.1%、Slow群 35.0%であり、Rapid群と比べて Slow群の減少率が大きく、群間に有意差が認められた（ $p=0.039$ ）。投与後8週間では Rapid群 29.4%、Slow群 33.8%であり、群間に有意差は認められなかった。

漸増法の違いによる有効性への影響はなく、Slow漸増法においても有効であった。

13) 再審査報告書（平成29年11月20日）

14) 兼子 直ほか：日本神経精神薬理学雑誌. 2012; 32: 73-83 (PMID : 22708259)

④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))¹⁵⁾

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

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	2014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:2014年5月(細粒剤販売開始)~2016年10月 調査期間:2014年5月(細粒剤販売開始)~2017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2015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)

1. 安全性

1.1 特定使用成績調査における副作用

1.1.1 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

使用成績調査における副作用等の発現症例一覧については、「Ⅷ.8.(2)」に記載されている「④副作用発現症例一覧：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））」の項を参照

1.1.2 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。

1.2 副作用及び感染症

再審査期間及び2018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2018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、胸部および縦隔障害	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

2. 有効性

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onder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onder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]

※1) 0～12 ヶ月までの中止時評価を含む。

※2) 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。

※3) 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

※1) 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。

15) 再審査報告書 (平成 31 年 1 月 31 日)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

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

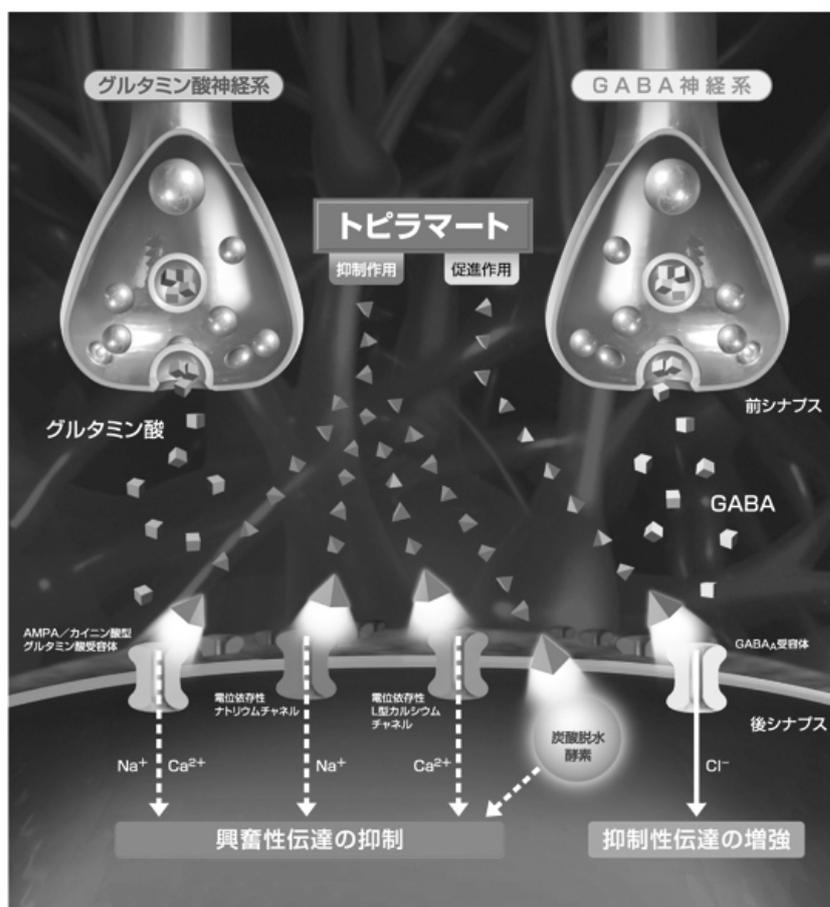
フェニトイン、ゾニサミド、カルバマゼピンなど

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{16~21)}：

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*/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。

* α -Amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid

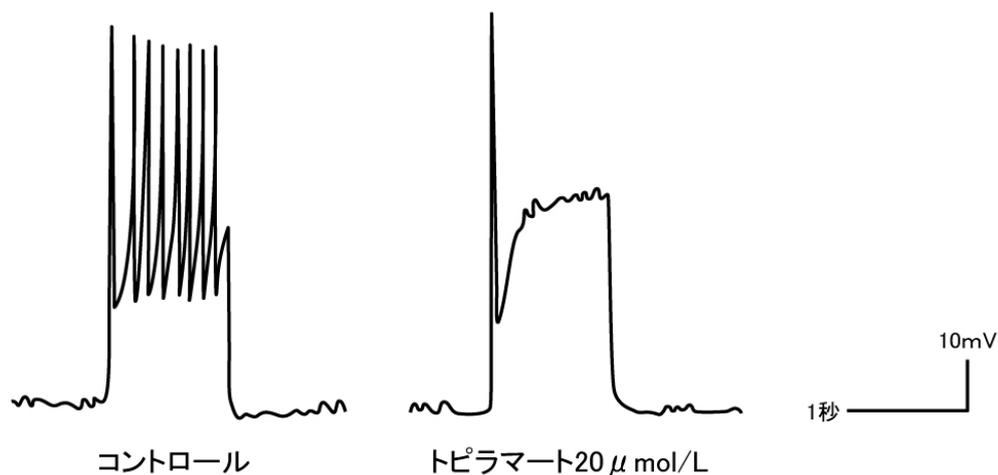


(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 電位依存性ナトリウムチャネル抑制作用¹⁷⁾ (*in vitro* [ラット])

ラット初代培養海馬錐体細胞において、トピラマートは、10 $\mu\text{mol/L}$ 以上で、持続性 (1 秒) 脱分極パルスによって起こる頻回発火を抑制した。

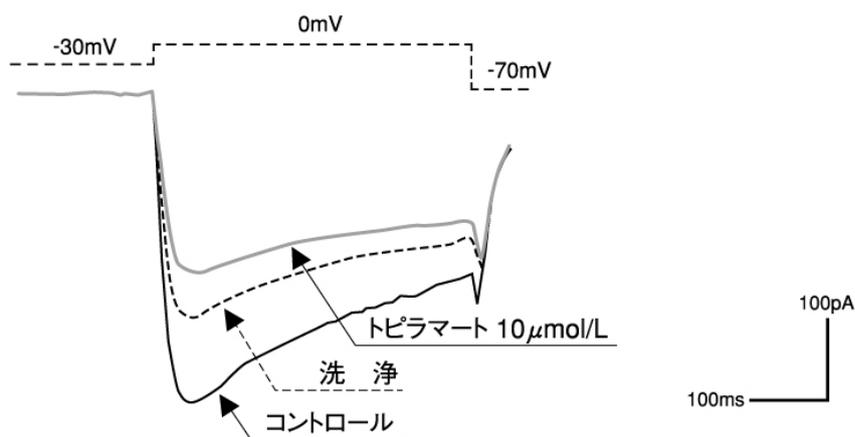
トピラマートの初代培養海馬錐体細胞の持続的な頻回発火に対する作用



2) 電位依存性L型カルシウムチャネル抑制作用¹⁸⁾ (*in vitro* [ラット])

ラット海馬歯状回顆粒細胞 (スライス標本) において、トピラマートは 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上でL型カルシウム電流を抑制した。

トピラマートのラット海馬歯状回顆粒細胞の電位依存性L型カルシウム電流に対する作用



3)AMPA/カイニン酸型グルタミン酸受容体機能抑制作用¹⁹⁾ (*in vitro* [ラット])

ラット初代培養海馬錐体細胞において、トピラマートはカイニン酸誘発内向き電流を抑制した。

トピラマートのラット初代培養海馬錐体細胞のカイニン酸誘発内向き電流に対する作用



4)GABA 存在下における GABA_A 受容体機能増強作用²⁰⁾ (*in vitro* [マウス])

マウス初代培養小脳顆粒細胞において、トピラマートは、GABA_A 受容体を介した GABA によるクロライドイオン流入を 10 μmol/L で促進した。

トピラマートのマウス小脳顆粒細胞における GABA 誘発クロライドイオン流入に対する作用

		% コントロール ^{a)}	n
実験 1	無処置 (コントロール)	100±4	14
	GABA (10 μmol/L)	147±7*	14
	GABA (10 μmol/L) +トピラマート (10 μmol/L)	172±8**	14
実験 2	無処置 (コントロール)	100±9	12
	トピラマート (10 μmol/L)	111±4	12

a) 結果は無処置 (コントロール) の平均値を 100 として表した。
mean±S.E.M.

* : p<0.05 vs コントロール (Student's t-test)

** : p<0.05 vs GABA 処置群 (Student's t-test)

5)炭酸脱水酵素阻害作用 (*in vitro* [ヒト赤血球])²¹⁾

ヒト赤血球炭酸脱水酵素 (II型及びIV型) に対して、トピラマートは阻害作用を示し、その K_i はそれぞれ 5 及び 6 $\mu\text{mol/L}$ であった。

トピラマートの炭酸脱水酵素阻害作用 (平均値)

種	アイソザイム	標品	反応温度 (°C)	K_i ($\mu\text{mol/L}$) ^{a)}	
				トピラマート	アセタゾラミド
ヒト	II	赤血球 (精製酵素)	0	5	0.04
	IV	赤血球	0	6	1

a) K_i は、Easson-Stedman Plot 法あるいは Lineweaver-Burk Plot 法により算出した。

6)最大電撃痙攣に対する作用^{22, 23)} (マウス、ラット)

トピラマートは最大電撃痙攣試験において、単回経口投与における用量の増加に伴い強直性伸展痙攣を抑制した。トピラマートの ED_{50} を求めた試験は複数存在するが、マウス及びラットにおいてそれぞれ 18.46~66 mg/kg、5.7~17.5 mg/kg の範囲の値が報告されている。

トピラマート及び他の抗痙攣薬のマウスにおける最大電撃痙攣に対する作用

薬剤	投与経路	時間 (min) ^{a)}	ED_{50} (mg/kg) (95%信頼区間)
トピラマート	経口	90	66 (50.4-86.5)
ゾニサミド	経口	60	54 (47.4-61.6)
フェニトイン	皮下	180	14 (11.2-17.5)
カルバマゼピン	経口	90	28 (25.0-31.4)
バルプロ酸ナトリウム	経口	50	450 (402-504)
フェノバルビタール	皮下	90	27 (23.0-31.5)

Litchfield & Wilcoxon 法により ED_{50} と 95%信頼区間を算出した。

a) 薬剤前処置時間

7)扁桃核キンドリング痙攣に対する作用²⁴⁾ (ラット)

トピラマートは、用量の増加に伴い痙攣発作の重篤度を低下させた。また、痙攣発作及び扁桃核・大脳皮質後発射の持続時間を短縮 (ED_{50} : 約 7 mg/kg、経口投与) した。

トピラマート及び他の抗痙攣薬のラット扁桃核キンドリング痙攣に対する作用

薬剤 ^{a)}	動物数	投与経路	ED_{50} (mg/kg)			
			発作持続抑制作用		後発射持続抑制作用	
			ステージ 1 以上 ^{b)}	ステージ 3 以上 ^{b)}	扁桃核	大脳皮質
トピラマート	10	経口	7.39	7.25	7.09	7.12
	14	腹腔内	13.3	10.6	13.9	10.4
フェニトイン	5	腹腔内	78.9	72.4	77.6	71.8
カルバマゼピン	5	腹腔内	34.8	28.6	34.2	32.3

Sigmoid non-linear regression 法により ED_{50} を算出した。

a) 薬剤前処置時間: トピラマート 240 分、フェニトイン 60 分、カルバマゼピン 60 分

b) Racine の方法による

ステージ 1: 咀嚼運動 2: 点頭痙攣 3: 前肢の間代性痙攣 4: カンガルー様姿勢 5: カンガルー様姿勢&転倒

8) 遺伝性てんかんモデルに対する作用 (マウス、ラット)

自然発症てんかんラット (SER) に対する作用^{25, 26)}

トピラマートは、自然発症てんかんラット (SER) の強直性痙攣を 20 mg/kg 腹腔内投与で抑制し、海馬細胞外グルタミン酸濃度を低下させた。ヒト欠神発作に対するトピラマートの有効性は現在のところ確認されていないが、トピラマートは SER の欠神様発作も抑制した。

DBA/2 マウスに対する作用²⁶⁾

聴原発作を発症する DBA/2 マウスにおいては、トピラマートは音刺激誘発間代性痙攣と強直性痙攣を抑制し、経口投与時の ED₅₀ は、それぞれ 8.6 及び 3.5 mg/kg であった。

トピラマート及び他の抗痙攣薬の DBA/2 マウスにおける聴原発作に対する作用

薬 剤	薬剤前処置時間 (min)	ED ₅₀ (95%信頼区間) (mg/kg,p.o.) ^{a)}	
		間代性痙攣	強直性痙攣
トピラマート	120	8.6 (6.1-12.0)	3.5 (2.6-4.4)
ゾニサミド	120	31.4 (24.3-42.6)	13.4 (11.2-16.0)
フェニトイン	120	1.0 (0.5-1.6)	0.61 (0.38-0.91)
カルバマゼピン	30	2.0 (0.8-4.6)	1.0 (0.6-1.6)
フェノバルビタール	120	1.7 (1.0-2.5)	1.3 (0.7-2.0)
バルプロ酸ナトリウム	30	42.5 (28.6-61.8)	42.5 (28.6-61.8)

a) ED₅₀ 及び 95%信頼区間はプロビット法により算出した。

9) その他の痙攣モデルに対する作用 (ラット)

一過性全脳虚血ラットに対する作用²⁷⁾

トピラマートは、ラットにおける脳虚血後の音刺激誘発疾走発作、間代性痙攣及び強直性伸展痙攣を抑制し、経口投与時の ED₅₀ は、それぞれ 36.1、13.0 及び 8.2 mg/kg であった。

出生後低酸素負荷ラットに対する作用²⁸⁾

トピラマートは、ラットにおける出生後低酸素負荷誘発急性期痙攣発作を、5~30 mg/kg 腹腔内投与で有意に抑制した (p < 0.05、t 検定)。

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間：

「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

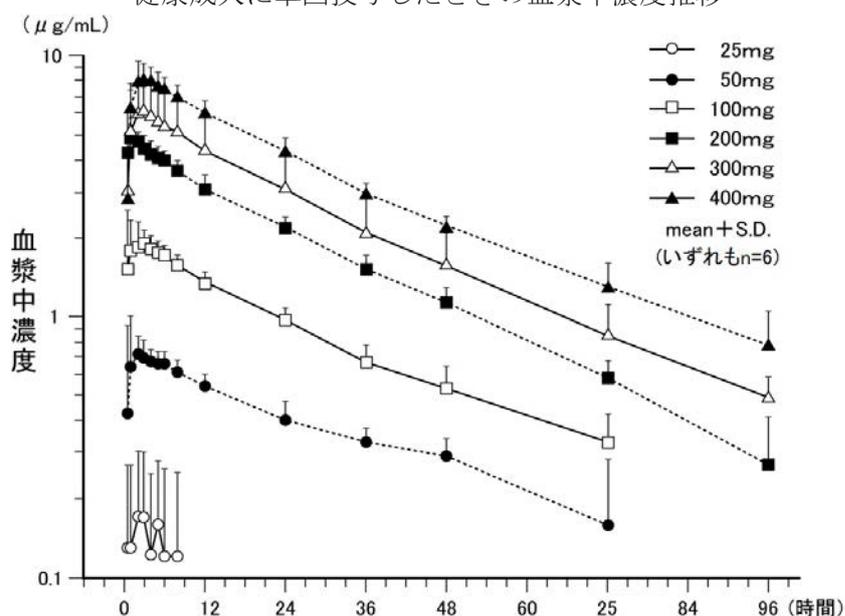
(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

〈健康成人〉

① 単回投与⁵⁾〔錠剤〕

健康成人男性にトピラマート 25～400 mg を絶食下单回経口投与した場合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。

健康成人に単回投与したときの血漿中濃度推移



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)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	CL/F (L/h)	Vd_{ss}/F (L)
25	0.25±0.03	2.4±1.6	— ^{a)}	1.7±2.2 ^{b)}	—	—
50	0.84±0.25	1.4±0.9	46.7±10.9	40.9±7.7	1.26±0.26	80.80±11.70
100	2.12±0.39	2.0±1.4	30.9±6.2	76.2±15.1	1.36±0.27	56.77±6.59
200	5.10±0.47	0.8±0.3	25.3±2.2	159.1±17.5	1.27±0.13	44.65±4.89
300	6.20±2.04	2.3±1.4	28.9±7.4	222.0±65.0	1.55±0.81	68.53±59.42
400	8.27±1.27	3.0±1.1	28.5±4.3	315.2±47.0	1.29±0.17	51.27±5.80

平均値±標準偏差 (n=6) a) 算出せず b) AUC_{0-t}

トピラマートは投与後速やかに吸収され、投与後 0.8～3.0 時間で最高血漿中濃度に達した。その後、半減期 25～47 時間で消失した。50～400 mg までの投与量範囲において C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量との間に線形性が認められた。

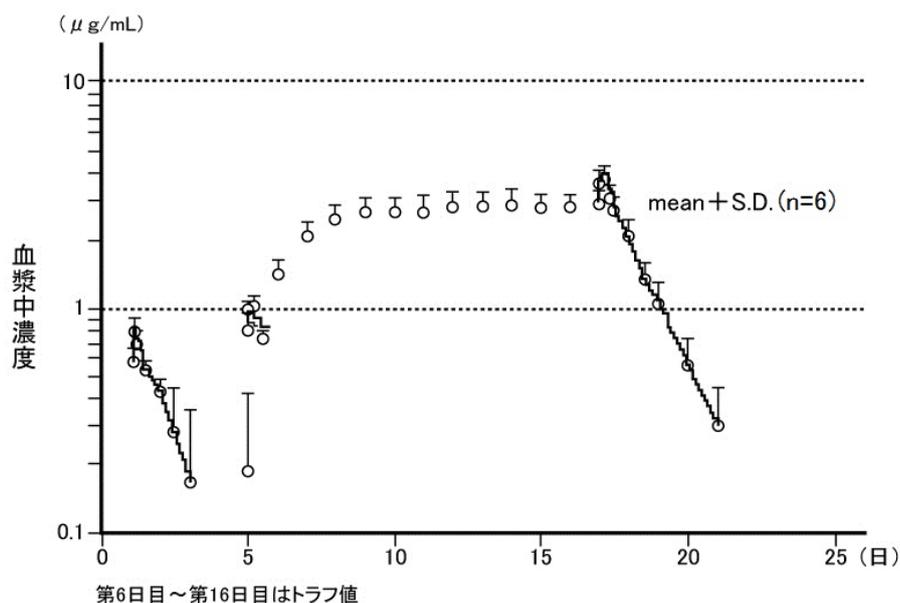
血液中では血漿中よりもトピラマートは有意に遅い消失を示し、血液中濃度の $AUC_{0-\infty}$ は血漿中濃度の $AUC_{0-\infty}$ より 2～13 倍大きかった。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増量に伴い増加したが、用量に比例した増加に比べてその増加は低く、血球移行に飽和性が認められた。

【本剤の承認された用法及び用量】：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。

②反復投与²⁹⁾〔錠剤〕

健康成人男性にトピラマート 50 mg を 1 日 2 回 (100 mg/日) 13 日間 (計 25 回投与) 反復経口投与^{*}した場合の薬物動態パラメータは下記のとおりである。

※：反復経口投与に先立ち同一被験者に単回経口投与を行った。



血漿中薬物動態パラメータ

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	蓄積率
単回投与	0.87 ± 0.15	3.2 ± 0.8	$37.9 \pm 14.9^{\text{a)}$	$37.8 \pm 14.0^{\text{a)}$	—
初回投与	1.04 ± 0.11	3.0 ± 0.6	—	—	—
最終回投与	3.95 ± 0.44	2.3 ± 0.8	27.6 ± 3.6	—	5.20 ± 0.82

平均値±標準偏差 (n=6) a) n=5

各回投与の投与直前の血漿中トピラマート濃度は、反復投与開始 5 日目以降一定値を示し、トピラマートの体内動態は投与 5 日目以降ほぼ定常状態に達すると考えられた。最終回投与後 2.3 時間に C_{\max} 3.95 $\mu\text{g/mL}$ を示した後 1 相性に消失した。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。単回投与後の $t_{1/2}$ は、37.9 時間、最終回投与後の $t_{1/2}$ は 27.6 時間であり、反復投与による体内動態変化は認められなかった。

【本剤の承認された用法及び用量】：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。

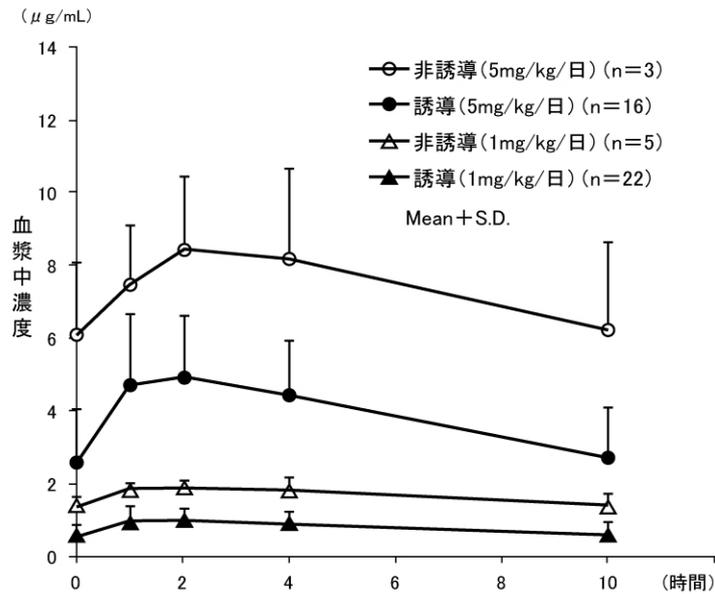
③日本人及び外国人における薬物動態比較³⁰⁾

日本人及び外国人のトピラマートの体内動態には、単回及び反復経口投与時ともに民族差が認められた。しかしながら、血漿中濃度及び薬物動態パラメータは体重補正により類似することが示され、薬物動態の民族差は体重差に起因するものと推定された。

〈小児〉³¹⁾〔細粒剤〕

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。肝代謝酵素誘導作用を有する抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン、プリミドン、フェノバルビタール）と併用（誘導例）した場合に比べ、非併用（非誘導例）では、 C_{\max} で約 1.6 倍、 AUC_{0-12} で約 2.0 倍（いずれも 5 mg/kg/日投与時）であった。

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血漿中濃度推移



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	投与量 (mg/kg/日)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₁₂ ^{e)} (µg · h/mL)
誘導 (2~15 歳) (n=22)	1	1.05±0.38	2.0±2.0	9.8±4.0 ^{a)}	9.3±4.1
誘導 (2~15 歳) (n=16)	5	5.31±1.69	1.8±0.9	9.1±3.7 ^{b)}	44.3±18.0
非誘導 (12~15 歳) (n=5)	1	1.95±0.27	2.4±1.5	17.3±4.4 ^{c)}	19.9±3.3
非誘導 (12~15 歳) (n=3)	5	8.51±2.14	2.6±1.1	23.4 ^{d)}	86.6±26.9

平均値±標準偏差

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

【本剤の承認された用法及び用量】：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。

〈特別な患者集団〉

① 高齢者 (外国人データ)³²⁾ [錠剤]

健康高齢者 (65~81 歳) にトピラマート 100 mg を単回経口投与した場合、健康高齢者では健康成人 (18~38 歳) 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。

トピラマート 100 mg を単回経口投与後の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差、n=16）

対象	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0~∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min)	CL _R (mL/min)
健康成人	2.03±0.69	74.2±14.1	32.8±7.3	23.3±4.4	12.4±2.4
健康高齢者	2.50±0.79	92.7±15.3	37.0±5.9	18.5±3.3	10.0±3.1

②腎機能障害患者（外国人データ）³³⁾【錠剤】

中等度（クレアチニンクリアランス 30~69 mL/min/1.73 m²）及び重度（クレアチニンクリアランス<30 mL/min/1.73 m²）の腎機能障害患者にトピラマート 100 mg 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、腎機能が正常な患者（クレアチニンクリアランス≥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。したがって、中等度若しくは重度の腎機能障害患者に対しては、通常用量の半量の使用が推奨される。

腎障害患者にトピラマート 100 mg を単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差、n=7)

対象	AUC _{0~∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min)	CL _R (mL/min)
正常腎機能者 ^{a)} 重度腎機能障害患者	88.1±24.2 190.8±49.9*	31.6±4.8 58.8±11.2*	20.25±5.83 9.24±2.25*	10.82±2.32 2.54±0.42*
正常腎機能者 ^{a)} 中等度腎機能障害患者	73.8±12.1 136.8±45.6*	37.5±8.2 54.6±11.2*	23.13±3.97 13.38±4.33*	13.13±2.80 6.18±2.83*

a) 重度腎機能障害患者と中等度腎機能障害患者とでそれぞれ対照群を設置

* : p<0.05（正常腎機能者との比較：対応のある t-検定）

③肝機能障害患者（外国人データ）³⁴⁾【錠剤】

中等度から重度（Child-Pugh スコア 5~9）の肝機能障害患者では、健康成人と比較して AUC_{0~∞}は 29%増加し、CL/F は 26%低下した。

肝障害患者にトピラマート 100 mg を単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

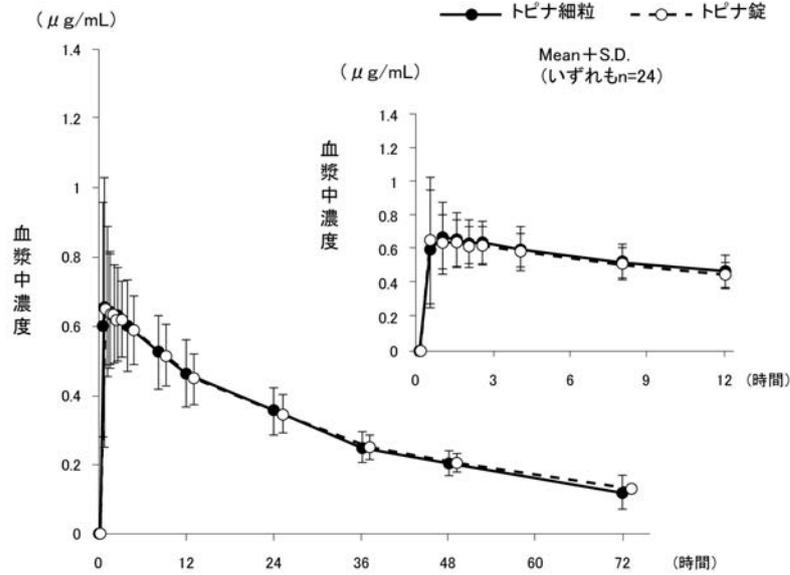
対象	AUC _{0~∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min)	CL _R (mL/min) ^{a)}
健康成人 (n=6)	55.9±15.5	24.65±4.99	31.78±8.93	26.44±6.03
肝機能障害患者 (n=5)	72.2±10.3	33.61±10.7	23.45±3.27	13.49±3.44

a) n=3

〈生物学的同等性〉³⁵⁾

健康成人にトピナ細粒又はトピナ錠（それぞれトピラマートとして 50 mg）をそれぞれ絶食下にて水とともに単回経口投与した生物学的同等性試験では、C_{max} 及び AUC_{0-t} のトピナ錠に対するトピナ細粒の比の 90%信頼区間はそれぞれ 86.1~103.5% 及び 96.0~100.9%であり、両製剤の同等性が確認された。

健康成人にトピナ細粒とトピナ錠を単回投与したときの血漿中濃度推移



(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

1) 食事の影響^{36, 37)} [錠剤]

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。 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ に有意な差は認められなかった。

	n	t_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
空腹時投与	7	1.5±1.2*	2.01±0.37	74.2±11.6	32.4±4.8	1.37±0.20
食後投与	7	3.6±1.5	1.80±0.15	72.7±6.6	31.0±4.0	1.39±0.12

* : $p < 0.05$ (t 検定、vs 食後投与) 平均値±標準偏差

2) 併用薬の影響

「Ⅷ.7.(2) 併用注意とその理由」の項参照

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因³⁸⁾：

日本人患者におけるトピラマートの見かけの全身クリアランス (CL/F) に及ぼす併用薬の影響をポピュレーションファーマコキネティクス (PK) 法により解析した。

1) 内因性要因

併用薬の影響を検討する前に CL/F、見かけの分布容積 (V/F) 及び吸収速度定数 (ka) に影響を与える内因性要因を検討したところ、CL/F には体重及び年齢、V/F には体重の影響が認められた。一方、これら薬物動態パラメータに性差は認められなかった。

2)外因性要因

下表に示した薬剤(群)を併用投与時のトピラマートのCL/Fは、健康成人にトピラマートを反復経口投与時のCL/Fと比して1.8~2.8倍に上昇することが示された。

トピラマートのCL/Fに及ぼす併用薬の影響(ポピュレーションPK解析)

群	PHT	CBZ	PRM	PB	CLB	ベンゾジアゼピン系 ^{a)}	CL/F (L/h) ^{b)}	CL/Fの上昇率 ^{c)}
①	○						3.09	2.51
②	○	○					3.18	2.58
③	○		○				3.88	2.81
④	○			○			3.07	2.50
⑤	○	○				○	2.85	2.32
⑥		○					2.40	1.95
⑦		○				○	2.26	1.83
⑧		○		○			3.14	2.55
⑨					○		2.41	1.96
⑩		○			○		2.84	2.31
⑪	○				○		2.39	1.94
—							1.23 ^{d)}	

PHT：フェニトイン、CBZ：カルバマゼピン、PRM：プリミドン、PB：フェノバルビタール、CLB：クロバザム

○：服用あり

a)ベンゾジアゼピン系：エスタゾラム、フルニトラゼパム、塩酸リルマザホン、オキサゾラム、クロキサゾラム、ジアゼパム、フルジアゼパム、プロマゼパム、ロフラゼブ酸エチル、ロラゼパム、クロラゼブ酸ニカリウム、フルトプラゼパム及びロルメタゼパム

b)CL/Fは反復経口投与試験における被験者の体重(65 kg)及び年齢(25才)の平均値を用いて算出した。

c)各併用群のCL/Fを単独投与時のCL/Fで除することにより算出した。

d)トピラマート単独投与時のCL/Fは、健康成人の反復経口投与試験より得られたCL/Fを使用した。

2.薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法：

薬物動態モデルは一次吸収過程のある1-コンパートメントモデルとし、血漿中濃度データは全て定常状態で得られたものとして解析した。

(2)吸収速度定数：

$$k_a = 1.09 \text{ (h}^{-1}\text{)}$$

(3)バイオアベイラビリティ：

〈外国人データ〉³⁹⁾

健康成人男性(外国人)を対象としてトピラマート100 mg錠及びトピラマート100 mg水溶液を単回経口投与した。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の相対的バイオアベイラビリティは約80%であった。

(4) 消失速度定数 :

トピラマート 50 mg 錠 2 錠投与群ならびに 100 mg 錠 1 錠投与群の消失速度定数は、ともに $0.0266 \pm 0.0027 \text{h}^{-1}$ であった。

(5) クリアランス :

「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6) 分布容積 :

「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(7) 血漿蛋白結合率⁴⁰⁾ :

ヒト血液を用いた *in vitro* タンパク結合試験ならびに血球移行試験において、トピラマート (0.5~200 $\mu\text{g/mL}$) のタンパク結合率は低く (15~41%)、血漿中濃度の上昇に伴いタンパク結合率は低下した。

添加濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	0.5	10	200
血漿蛋白結合率 (%)	41	24	15

限外ろ過法による

3.吸収

〈参考:ラット〉

- 消化管を結紮した雄性ラットに ^{14}C -トピラマート 10 mg/kg を消化管ループ内投与したところ、十二指腸から小腸下部までの広い範囲で高い吸収率を示した。吸収率は十二指腸 (99.1 \pm 0.2%)、小腸上部 (97.0 \pm 0.4%)、小腸中部 (93.8 \pm 0.7%)、小腸下部 (90.3 \pm 1.4%)、胃 (4.2 \pm 3.3%) の順であった⁴¹⁾。
- 胆管にカニューレを挿入した雄性ラットに ^{14}C -トピラマートを 10、40 及び 200 mg/kg 単回経口投与した時の放射能の累積排泄率は、胆汁中で 20.2~48.3%、尿中で 47.0~73.7% であり、用量の増加に伴い胆汁中排泄率の低下と尿中排泄率の上昇が認められた。この胆汁を、胆管にカニューレを挿入した別の雄性ラットに十二指腸内投与した時、放射能の累積胆汁中排泄率は 45.8%、累積尿中排泄率は 33.7% であり、胆汁中に排泄されたトピラマートあるいは代謝物は約 80% が再吸収されたことから ^{14}C -トピラマートは腸肝循環していると考えられた。

4.分布

(1) 血液-脳関門通過性 :

〈参考:ラット (放射能濃度での検討)〉⁴²⁾

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ころ、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。

(2) 血液-胎盤関門通過性 :

〈参考:ラット (放射能濃度での検討)〉⁴²⁾

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ころ、胎盤及び胎児への放射能の移行が認められ、胎盤、胎児全身及び胎児の各組織での放射能濃度は、投与後 30 分、4 時間、24 時間のいずれにおいてもほぼ母体血漿中放射能濃度と同程度であった。

(3) 乳汁への移行性：

〈参考：ラット（放射能濃度での検討）〉⁴²⁾

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ころ、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。

(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：

〈参考：ラット（放射能濃度での検討）〉⁴²⁾

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ころ、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。

〈参考：*in vitro*〉⁴³⁾

^{14}C -トピラマート (0.5～200 $\mu\text{g}/\text{mL}$) はヒト血球への高い移行性を示した。ヒトでは血液中濃度の上昇に伴い血液中濃度－血漿中濃度比は 21.1 から 1.05 に低下し、血球移行に飽和が認められた。結合解析の結果、血球にはトピラマートの結合に関与する高親和性で低容量の結合部位と低親和性で高容量の結合部位の 2 種の結合部位が存在することが示されていることから、血液中濃度の上昇に伴い高親和性で低容量の結合部位が飽和するために血球移行率が低下したものと考えられた。

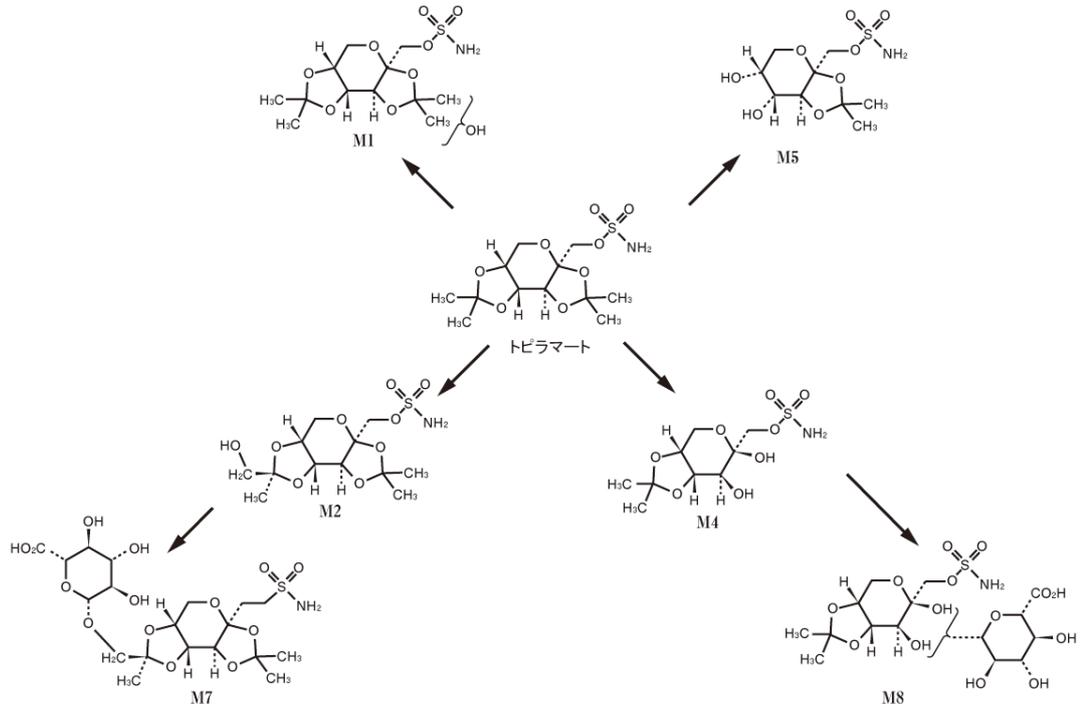
5.代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

〈外国人データ〉⁴⁴⁾

健常成人男性（外国人）に ^{14}C -トピラマート 100 mg を単回経口投与後、血漿、尿及び糞を用いて代謝物の検討を行った結果、6 種の代謝物が血漿、尿及び糞中において認められた。トピラマートの推定代謝経路を以下に示した。6 種の代謝物は水酸化体 (M1、M2)、加水分解体 (M4、M5)、M2 及び M4 のグルクロン酸抱合体 (M7、M8) であった。血漿中には M1、M4 及び M5 が認められ、それぞれの組成比は血漿中放射能の 5%未満であった。尿中にはさらに M2 及び M2、M4 のグルクロン酸抱合体である M7、M8 が認められたが、いずれも投与量の 2.5%未満であった。糞中には M1、M2、M4 及び M5 が認められたが、いずれも投与量の 0.03%未満であった。

トピラマートの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 :

〈参考 : *in vitro*〉⁴⁵⁾

ヒト CYP 発現系マイクロソーム (バキュロウイルス系) を用いた検討において、代謝される程度は少なかったが、トピラマートのヒト代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP3A4 であると推定された。また、CYP1A1、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 においてもわずかに代謝物の生成が認められたことから、これら分子種もトピラマートの代謝に一部関与していると考えられた。

ヒト肝マイクロソーム及びヒト CYP 発現系マイクロソームを用いた代謝阻害試験では、トピラマートは CYP2A6、CYP2B6 及び CYP2D6-Val に対する阻害作用を有することが認められたが、その阻害率はいずれも 100 µmol/L (33.9 µg/mL) 以上の濃度で最高でも約 30%であった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 :

〈参考 : ラット〉⁴⁶⁾

絶食下の雄性ラット (SD) にトピラマート 10 mg/kg 経口あるいは静脈内投与した時の血漿中未変化体濃度を観察したところ、経口投与後の AUC と静脈内投与後の AUC から算出した生物学的利用率 (BA) はほぼ 100%であり、雄性ラットではトピラマートはほとんど初回通過効果を受けないと推察された。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 :

〈参考 : マウス〉⁴⁷⁾

トピラマートをラットあるいは健康成人男性に経口投与したとき、血漿中では大部分が未変化体として存在することが報告されているが、血漿、尿あるいは糞中に検出された代謝物 M2 及び M5 については、マウス最大電撃けいれん (MES) 試験を行い、単回投与時の抗痙攣作用を検討した。M2 は 300 mg/kg で抗痙攣作用を示したが、75 mg/kg では作用を示さなかった。他方、M5 は 200 mg/kg でも抗痙攣作用を示さなかった。この試験系におけるトピラマートの ED₅₀ は 43.8 mg/kg であった。したがって、M2 及び M5 がトピラマートの抗痙攣作用に寄与している可能性は低いものと考えられる。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ :

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路 :

トピラマートの主排泄経路は腎であり、血漿、尿及び糞中に代謝物は認められるが、その存在量は少なく主に未変化体として尿中に排泄された。

(2) 排泄率⁴⁴⁾ :

健康成人男性にトピラマート*25~400 mg を単回経口投与後の未変化体の尿中排泄率は 35.1~59.2%であり、用量の増加に伴い上昇する傾向が認められた。

※：錠剤

〈外国人データ〉

健常成人男性（外国人）に ^{14}C -トピラマート 100 mg を単回経口投与 10 日後までに、放射能の 80.6%が尿中に排泄され、その時の未変化体の排泄率は 59.3%であった。投与 5 日後までの累積糞中排泄率は 0.72%であった。

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

〈参考：in vitro〉⁴⁸⁾

ヒト有機アニオントランスポーター (hOAT) 及びヒト有機カチオントランスポーター (hOCT) を発現させた S2 細胞(マウス腎近位尿細管中間部 S2 細胞)を用い、各 hOAT 及び hOCT の基質輸送に対するトピラマートの阻害作用を検討した。

トピラマート濃度 1 mmol/L(339 µg/mL)の添加では hOAT1、hOAT2、hOAT4 及び hOCT2 の輸送活性に影響は認められなかった。hOAT3 及び hOCT1 の輸送はトピラマート濃度 1 mmol/L の添加で 46.1 及び 44.6%に低下したが、 IC_{50} はそれぞれ 624.4 及び 1063 µmol/L であったことから、トピラマートは両トランスポーターに親和性を有するがその程度はかなり弱いと考えられた。

8. 透析等による除去率

腹膜透析：該当資料なし

血液透析：外国人血液透析患者にトピラマート 100 mg 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 7.2L/h (120 mL/min) であり、これは健康成人における CL/F1.2~1.8L/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。

直接血液灌流：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

〔解説〕

薬剤に対する過敏症は医療用医薬品に共通の注意事項である。

本剤の成分（有効成分、添加剤）に過敏症の既往のある患者には投与を避けること。

〔トピナ錠〕

有効成分	トピラマート
添加剤	カルナウバロウ、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース（置換度タイプ：2910）、マクロゴール 6000

〔トピナ細粒〕

有効成分	トピラマート
添加剤	アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液、エチルセルロース水分散液、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、タルク、沈降炭酸カルシウム、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

該当しない

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、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。
- 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に注意すること。

[解説]

- 8.1 「VIII.8.(1)」の [解説] 11.1.3 を参照のこと。[「VIII.6.(1)」、「VIII.6.(7)」の項参照]
- 8.2 「VIII.8.(1)」の [解説] 11.1.4 を参照のこと。[「VIII.6.(7)」の項参照]
- 8.3 承認時までに実施した国内臨床試験において、体重減少は成人では 24.8% (75/303 例)、小児では 9.3% (8/86 例) に認められている。
また、反復投与毒性試験において、ラット及びイヌで体重増加抑制が認められている。なお、ラットでは摂餌量の低下が認められない場合にも体重増加抑制が認められたことから、体重減少の機序としては、エネルギー消費量の増加あるいはエネルギー同化効率の低下が関与する可能性が考えられる。
- 8.4 承認時までに実施した成人を対象とした国内臨床試験において、漸減せず中止した症例 (16 例) にてんかん発作の重積状態は認められなかったが、一般的に抗てんかん薬を中止する場合は、てんかん発作の発現頻度が増加する危険性を最小限にするために、徐々に減量し中止することが推奨されている。[「VIII.6.(1)」、「VIII.6.(8)」の項参照]
- 8.5 「VIII.8.(1)」の [解説] 11.1.1 を参照のこと。[「VIII.6.(1)」の項参照]
- 8.6 本剤の中樞神経抑制作用を踏まえ、記載した。

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]

〔解説〕

9.1.1 「VIII.8.(1)」の〔解説〕11.1.1を参照のこと。[「VIII.5.」の項参照]

9.1.2 「VIII.8.(1)」の〔解説〕11.1.3を参照のこと。[「VIII.5.」の項参照]

9.1.3 承認時まで実施した国内臨床試験及び海外において、うつ病が報告されていることより、CCDS (Company Core Data Sheet ; 企業中核データシート) を参考に記載した。[「VIII.12.」の項参照]

9.1.4 「VIII.8.(1)」の〔解説〕11.1.2を参照のこと。[「VIII.6.(7)」の項参照]

9.1.5 「VIII.5」の〔解説〕8.4を参照のこと。

(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]

〔解説〕

9.2.1 海外において実施された薬物動態試験 (外国人データ) で、中等度 (クレアチニンクリアランス 30~69 mL/分) 及び重度 (クレアチニンクリアランス 30 mL/分未満) の腎機能障害患者において、本剤の全身クリアランス (CL/F) は正常腎機能者と比較してそれぞれ 42%及び 54%低下することが認められている。[「V.2.」、「VII.1.(3)」の項参照]

9.2.2 海外において実施された薬物動態試験 (外国人データ) で、血液透析患者を対象として本剤 100 mg を単回経口投与後の体内動態に及ぼす血液透析の影響を標準的な薬物動態試験で検討し、400 mL/分の速度で血液透析を 3 時間行ったところ、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見かけの全身クリアランス (CL/F) は約 7.2L/時 (120 mL/分) であり、これは健康成人における CL/F1.2~1.8L/時 (20~30 mL/分) よりも大きく、血液透析によりトピラマートが血漿から急速に除去されることが示された。[「VII.8.」の項参照]

(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]

〔解説〕

海外において実施された薬物動態試験（外国人データ）で、Child-Pugh スコア 5～9 の肝機能障害患者において本剤 100 mg を単回経口投与後の体内動態を検討した結果、肝機能障害患者では健常成人と比較して $AUC_{0\sim\infty}$ は 29% 増加し、CL/F は 26% 低下することが認められている。〔「VII.1.(3)」の項参照〕

Child-Pugh 分類

	1 点	2 点	3 点	
ビリルビン	< 2	2～3	> 3	Class A : 5～6 Class B : 7～9 Class C : 10～15
アルブミン	> 3.5	3.5～2.8	< 2.8	
PT (%)	> 80	80～50	< 50	
腹水	なし	コントロール可	コントロール困難	
昏睡度	なし	軽度 (I～II)	重症 (III～IV)	

(4) 生殖能を有する者：

設定されていない

(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（母体ので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。

〔解説〕

承認時まで実施した成人の国内臨床試験では妊婦、産婦、授乳婦等を対象とした試験は実施していない。なお、母体でてんかん発作が頻発し、胎児が低酸素状態に陥る危険性が危惧された場合を想定し、治療上の有益性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とした。

成人を対象とした承認時、CCDS（Company Core Data Sheet；企業中核データシート）を参考に「尿道下裂を有する男児」を記載し、その後 CCDS に「口唇裂、口蓋裂」が追記された^{49, 50)}ことから、2009 年 7 月に「口唇裂、口蓋裂」について追記を行った。

<追記：2018年5月改訂時（自主改訂）>

EMA（欧州医薬品庁）はトピラマートの定期的安全性最新報告に関する PRAC（ファーマコビジランス・リスク評価委員会）の評価報告を踏まえ、ヒトにおける胎盤通過性及び乳汁中への移行等に関して、欧州のトピラマート製剤の添付文書の改訂を決定した。また、本内容に関して SmPC（製品特性概要）への追記が行われた。

この対応を受け、国内においても本項目にヒトで観察された情報を反映することとした。
<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。

【解説】

上記妊婦の項参照

<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]

【解説】

9.7.1 本剤の国内臨床試験（小児）において、2～15歳の小児に対する安全性は確認されたが、低出生体重児、新生児、乳児、2歳未満の幼児における使用経験がないことから設定した。

9.7.2 本剤発売（2007年9月26日）以降2013年7月17日までの国内集積件数を患者年齢区分別に以下に示す。「腎・尿路結石」については、成人よりも集積件数が少なくなっているが使用患者数が少ない点を考慮すると、発現頻度は高くなると考えられる。[「VIII.5.」、 「VIII.6.(1)」、 「VIII.8.(1)」の項参照]

◆国内集積件数（2007年9月26日～2013年7月17日）

《腎・尿路結石》

副作用名 (MedDRA PT)	16 歳以上	16 歳未満
膀胱結石	1	0
尿管結石	1	1
尿路結石	5	3
腎結石症	1	1
合計	8	5

《代謝性アシドーシス》

副作用名 (MedDRA PT)	16 歳以上	16 歳未満
アシドーシス	1	1
代謝性アシドーシス	7	17
腎尿細管性アシドーシス	1	0
合計	9	18

《発汗減少》

副作用名 (MedDRA PT)	16 歳以上	16 歳未満
無汗症	1	1
異汗性湿疹	2	7
乏汗症	13	43
高熱	1	0
発熱	20	9
体温上昇	1	2
合計	39	62

(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]

〔解説〕

9.8.1 本剤は、主として腎臓より排泄されるが、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、腎機能も低下していると考えられることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要がある。[「VII.1.(3)」の項参照]

9.8.2 「VIII.5.」の〔解説〕8.4を参照のこと。

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。
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。

【解説】

本剤の代謝に関与する主なチトクローム P450 分子種

ヒト CYP 発現系ミクロソーム（バキュロウイルス系）を用いた検討より、代謝される程度は少ないものの、本剤のヒト代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP3A4 であると推察される。また、CYP1A1、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 においてもわずかに代謝物の生成が認められたことから、これら分子種も本剤の代謝に一部関与していると考えられる。

なお、ヒト肝ミクロソームまたはヒト CYP 発現系ミクロソームを用いた代謝阻害試験では、本剤 100 µmol/L で CYP2B6 及び CYP2A6 に対する阻害作用が認められたが、その阻害率は 28% 及び 18% と低い値であった。また、本剤 200 µmol/L では CYP2D6-Val に対する阻害作用が認められたが、その阻害率は 33.1% であった。さらに高濃度の 300 µmol/L 及び 900 µmol/L では CYP2C19 に対する阻害作用が認められたが、その阻害率は 11% 及び 29% であった。[「VII.5.(2)」の項参照]

肝代謝酵素（CYP3A4）誘導作用を有する薬剤

小児を対象とした薬物動態を検討した試験や母集団薬物動態解析では、フェニトイン及びカルバマゼピンに加え、CYP3A4 等を誘導することが知られるフェノバルビタール及びプリミドンをあわせた 4 剤のうち、少なくとも 1 剤を併用している小児てんかん患者を誘導例、これら 4 剤以外の抗てんかん薬のみを併用している小児てんかん患者を非誘導例として本剤の薬物動態を検討した。その結果、CYP3A4 等を誘導するこれらの抗てんかん薬の併用が本剤の薬物動態に影響を及ぼすことが確認されたため、肝代謝酵素誘導作用を有する薬剤全体に注意が必要と判断した。

フェニトイン〈外国人データ〉⁵¹⁾

フェニトイン単剤（130～300 mg を 1 日 2 回もしくは 360～480 mg を 1 日 1 回）で治療を受けている部分てんかん患者 12 例に本剤（100、200、400 mg を 1 日 2 回）を反復投与したところ、本剤の血漿中濃度は本剤単独投与時（400 mg を 1 日 2 回）と比較して 48% 低下した。フェニトインはヒトにおいて CYP3A を誘導することが報告されている^{52, 53)}。したがって、フェニトインとの併用により本剤の CYP3A4 による代謝が促進され、本剤の血漿中濃度が低下すると考えられる。一方、12 例の患者のうち 6 例においてはフェニトインの AUC が 25% 程度上昇した。フェニトインの代謝には CYP2C19 が関与することが報告されていることから⁵⁴⁾、本剤が CYP2C19 を阻害した結果、フェニトインの血漿中濃度を上昇させた可能性が推察される。

カルバマゼピン〈外国人データ〉⁵⁵⁾

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部分てんかん患者 12 例に本剤（100、200、400 mg を 1 日 2 回）を反復投与したところ、本剤の血漿中濃度は本剤単独投与時（400 mg を 1 日 2 回）と比較して 40% 低下した。カルバマゼピンはヒトにおいて CYP3A ならびに CYP2C を誘導することが報告されている^{53, 56)}。したがって、カルバマゼピンとの併用により本剤の CYP3A4 による代謝が促進され、本剤の血漿中濃度が低下すると考えられる。一方、カルバマゼピンの体内動態に対して本剤は影響を及ぼさなかった。

中枢抑制薬（バルビツール酸誘導体等）

本剤は中枢神経抑制作用を有するため、相互に作用が増強される可能性が考えられることより記載した。

炭酸脱水酵素阻害剤（アセタゾラミド等）

本剤は弱い炭酸脱水酵素阻害作用を有するため、アセタゾラミド等の他の炭酸脱水酵素阻害剤と併用すると、腎・尿路結石が形成されやすくなる可能性が考えられることより記載した。

リスペリドン〈外国人データ〉

健常成人 12 例にリスペリドン (2 mg) を単回投与したとき、本剤 (50~100 mg を 1 日 2 回) の併用により、リスペリドンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ 29% 及び 23% 低下した。また、リスペリドンで治療を受けている双極性障害あるいは統合失調性感情障害患者を対象とした薬物相互作用試験において、投与量で補正したリスペリドンの C_{max} 及び AUC_{0-12} は、それぞれ 24% 及び 33% 低下した。

メトホルミン〈外国人データ〉

健常成人 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、本剤 (100 mg を 1 日 2 回) の併用により、メトホルミンの C_{max} と AUC_{0-12} はそれぞれ 18% 及び 25% 増加し、見かけの全身クリアランス (CL/F) は 20% 低下した。なお、 t_{max} には影響を及ぼさなかった。

ピオグリタゾン〈外国人データ〉

健常成人 26 例にピオグリタゾン (30 mg/日) を反復投与したとき、本剤 (16~96 mg を 1 日 2 回) の併用により、ピオグリタゾンの C_{max} は変化しなかったが、 AUC_{0-24} は 15% 低下し、CL/F は 18% 増加した。また、ピオグリタゾンの活性代謝物であるケトン体 (M-III) の C_{max} 及び AUC_{0-24} はいずれも 60% 低下し、水酸化体 (M-IV) の C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ 13% 及び 16% 低下した。一方、ピオグリタゾンは本剤の体内動態に影響を及ぼさなかった。

アミトリプチリン〈外国人データ〉

健常成人 18 例にアミトリプチン (25 mg/日) を反復投与したとき、本剤 (25~100 mg を 1 日 2 回) の併用により、アミトリプチリンの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、それぞれ 12% 及び 13% 増加した。

リチウム〈外国人データ〉

健常成人 12 例にリチウム (300 mg を 1 日 3 回) を反復投与したとき、本剤 (50~100 mg を 1 日 2 回) の併用により、リチウムの全身クリアランス及び腎クリアランスは、それぞれ 21.7% 及び 15.6% 増加し、リチウムの AUC_{0-8} は 12% 低下した。一方、リチウムで治療を受けている双極性障害患者 32 例のリチウムの AUC_{0-12} は、低用量の本剤 (200 mg/日) の併用では影響を受けなかったが、高用量の本剤 (600 mg/日) の併用により 26% 増加した。

ジゴキシン〈外国人データ〉

健常成人男性 12 例にジゴキシン (0.6 mg) を単回投与したとき、本剤 (100 mg を 1 日 2 回) の併用により、ジゴキシンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 16% 及び 12% 低下した。しかしながら、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ には変化は認められなかった。

ヒドロクロロチアジド〈外国人データ〉

健常成人 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、本剤 (64~96 mg を 1 日 2 回) の併用により、本剤の C_{max} 及び AUC_{0-12} は、本剤単独投与時 (96 mg を 1 日 2 回) と比較してそれぞれ 27% 及び 29% 増加した。一方、本剤はヒドロクロロチアジドの体内動態に影響を及ぼさなかった。

経口避妊薬 (エチニルエストラジオール等)〈外国人データ〉⁵⁷⁾

健常成人女性 60 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) と本剤 (25、50 及び 100 mg を 1 日 2 回) を併用した場合、ノルエ

チステロン及びエチニルエストラジオールの血漿中濃度に変化は認められなかった。一方、バルプロ酸単剤（375～1250 mg を 1 日 2 回）で治療を受けているてんかん女性患者 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、本剤（100、200、400 mg を 1 日 2 回）の併用により、本剤はノルエチステロンの体内動態に影響を及ぼさなかったが、エチニルエストラジオールの AUC_{0~24} は 18～30%低下した。

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

セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素（CYP3A4）が本剤の代謝を促進する可能性が考えられることより記載した。

【本剤の承認された用法及び用量】：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。

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 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]

〔解説〕

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）

承認時まで実施した国内臨床試験では成人、小児ともに報告はなかったが、海外において市販後に閉塞隅角緑内障が報告されていることより、CCDS (Company Core Data Sheet ; 企業中核データシート) を参考に記載した。続発性閉塞隅角緑内障を伴う急性近視症候群の患者では、視力の急激な低下及び眼痛などが出現し、それに伴う突然の頭痛や吐き気、嘔吐が生じることがある。眼科所見では近視、浅前眼房、眼の充血 (発赤)、眼圧上昇がみられ、更に散瞳が認められる場合もある。海外において、これらの症状が本剤投与開始後 1 ヶ月以内に発現することが多く、その発現は成人だけではなく小児からも報告されていることから、本剤投与中は観察を十分に行い、必要に応じて眼科的検査を行い、また視力の急激な低下、眼痛等の症状が発現した場合には、本剤を中止し適切な処置を行うことが必要である。[「VIII.5.」、 「VIII.6.(1)」の項参照]

《発現機序》

本剤は、構造骨格においてスルホンアミド類に類似するスルファマート構造を有しているが、スルホンアミド類においては、一過性近視及び閉塞隅角緑内障に関する研究結果が報告されており、その発症要因としてスルホンアミド類に対する過敏反応が関連していると考えられている^{58, 59)}。

本剤による続発性閉塞隅角緑内障の関連性及び発症機序についても、構造の類似性から、スルホンアミド類と同様な機序が関与していると考えた文献^{60, 61)}もあるが、発症機序は不明である。

《症例の集積状況》

国内臨床試験では成人、小児ともに「閉塞隅角緑内障」を発現した症例はなかったが、閉塞隅角緑内障に随伴する可能性のある症状として成人では「眼痛」が 303 例中 4 例 (1.3%)、「視力検査異常」が 3 例 (1.0%)、「視野検査異常」が 3 例 (1.0%) に認められた。これらの重症度は、中等度の「眼痛」の 1 例を除き、いずれも軽度であった。小児においては眼に関する副作用の発現は認められなかった。

《参考：緑内障について》

緑内障とは視神経が損傷を受ける疾患で、眼圧の上昇を伴うことが多く、進行性で回復不能の視力喪失を起こすことがある。緑内障は、虹彩根部によって隅角が閉塞され房水流出が傷害される結果、眼圧が上昇する閉塞隅角緑内障と、隅角閉塞はないが隅角繊維柱帯を含む房水水路のどこかに存在する病変に起因する房水流出障害のために眼圧が上昇する開放隅角緑内障に大きく分類される。

もっとも多く見られる開放隅角緑内障は、患者の自覚なしに障害が徐々に進行する。一方、閉塞隅角緑内障は開放隅角緑内障に比べるとはるかに頻度の低い疾患であるが、眼圧が急上昇し視力の急激な低下及び眼痛などが突然出現するため患者本人がすぐに異常に気づく。閉塞隅角緑内障では、症状が現れてから早期に治療しないと視力が失われるおそれがあるため対応は緊急を要する。

11.1.2 腎・尿路結石 (2.3%)

海外における臨床試験等及び国内臨床試験で「腎・尿路結石」が報告されていることより記載した。

腎疝痛、腹部痛等の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置が必要である。

他の炭酸脱水酵素阻害剤との併用やケトン食療法中の患者への投与は、結石が形成されやすくなる生理的環境を作り出す可能性があるため注意が必要である。また結石のリスク軽減のためには十分な水分補給が推奨されている⁶²⁾。[「VIII.6.(1)」、「VIII.6.(7)」の項参照]

《発現機序》

アセタゾラミドなどの炭酸脱水酵素阻害剤において、クエン酸塩の尿中排泄量の減少と尿 pH 値の上昇を引き起こすことにより結石の形成を促すとの報告⁶³⁾があることから、本剤も弱い炭酸脱水酵素阻害作用を有しており同様の原因が考えられる。

《症例の集積状況》

国内臨床試験では「腎・尿路結石」が成人で 303 例中 8 例 (2.6%)、小児で 86 例中 1 例 (1.2%) に認められた。

11.1.3 代謝性アシドーシス (1.8%)

海外における臨床試験等及び国内臨床試験で「代謝性アシドーシス」が報告されていることより記載した。

本剤投与中は観察を十分に行い、過換気、疲労、食欲不振、不整脈、昏睡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を測定の上、本剤を減量または中止するなど適切な処置を行うことが必要である。また、アシドーシスの素因を持つ患者や治療を受けている患者では、相加的に重炭酸イオン濃度が減少するおそれがあるため、特に注意が必要である。欧米の添付文書では、アシドーシスの素因となる状態又は治療として、「腎疾患、重度の呼吸疾患、てんかん重積状態、下痢、ケトン食療法又は特定の薬剤」が記載されている。

なお、治療中のどの時点においても発現する可能性があるが、通常は早い段階で発現する。また、本剤による重炭酸イオン濃度減少は、多くは軽度から中等度（成人の場合 1 日 100 mg 投与以上、小児の場合 1 日 6 mg/kg 投与で平均 4 mEq/L の減少）であるが、重炭酸イオン濃度が 10 mEq/L 以下（基準値； 24 ± 2 mEq/L）になった例も報告されている。[「VIII.5.」、「VIII.6.(1)」、「VIII.6.(7)」の項参照]

《発現機序》

高クロール性の非アニオンギャップ性代謝性アシドーシス（慢性呼吸性アルカローシスがない状態で、基準値以下の重炭酸イオン濃度減少）については、本剤が有する炭酸脱水酵素阻害作用により腎臓において重炭酸イオンが失われることで発現すると考えられる。

《症例の集積状況》

国内臨床試験では「代謝性アシドーシス」が成人で 303 例中 6 例 (2.0%)、小児で 86 例中 1 例 (1.2%) に認められた。

11.1.4 乏汗症及びそれに伴う高熱 (0.3%)

海外において市販後に入院加療を必要とした「乏汗症(発汗減少)」が報告されており、国内臨床試験でも報告されていることより、記載した。[「VIII.5.」、「VIII.6.(7)」の項参照]

本剤投与中は観察を十分に行い、体温の上昇に留意して高温環境下をできるだけ避け、発汗減少、体温上昇等の症状が発現した場合には、症状の程度に応じ、本剤を減量または中止するなど適切な処置を行うことが必要である。なお、あらかじめ水分を補給することで症状が緩和される可能性がある。

《発現機序》

本剤は、*in vitro*においてII型及びIV型炭酸脱水酵素に対して選択的な阻害作用を示すことが知られている²¹⁾。一方、ヒトのエクリン汗腺においては、I型及びII型炭酸脱水酵素が存在することが明らかとなっており⁶⁴⁾、本剤のもつ炭酸脱水酵素阻害作用が、汗生成を阻害する可能性が考えられる。

《症例の集積状況》

国内臨床試験では「無汗症」が成人で1例(0.7%)に、「異汗性湿疹」が小児11例(12.8%)に、「乏汗症」が小児13例(15.1%)に、「熱中症」が小児1例(1.2%)に認められた。これらのうち「熱中症」として報告された1例は、高熱を伴い、重篤な副作用として報告されたことから、「乏汗症及びそれに伴う高熱」の頻度の根拠(389例中1例、0.3%)としている。なお、汗に関する副作用は、「その他の副作用」の皮膚の項にも「発汗減少」を記載して注意喚起を行っている。

<追記：2018年5月改訂時(自主改訂)>

副作用の発現状況について、承認時と再審査期間終了までに得られた情報を比較した結果、新たに注意喚起が必要な情報はなかった。

(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

【解説】

その他の副作用は、承認時まで実施した成人及び小児での国内臨床試験(389例)において発現した副作用及び、海外添付文書に基づいて記載した。

<追記：2018年5月改訂時（自主改訂）>

副作用の発現状況について、承認時と再審査期間終了までに得られた情報を比較した結果、新たに注意喚起が必要な情報はなかった。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

①副作用発現症例一覧：承認時までの臨床試験

承認時までの国内の臨床試験における副作用発現状況は以下のとおり。

試験	成人	小児	合計	
安全性評価症例数	303	86	389	
副作用発現症例数（発現率）	228（75.2%）	66（76.7%）	294（75.6%）	
副作用発現件数	1063	139	1202	
分類・副作用名	発現件数			発現率 （%）
	成人	小児	合計	
血液およびリンパ系障害				
貧血	7	—	7	1.8
白血球減少症	1	—	1	0.3
紫斑	1	—	1	0.3
血小板血症	1	—	1	0.3
心臓障害				
期外収縮	1	—	1	0.3
心筋虚血	1	—	1	0.3
動悸	2	—	2	0.5
第一度房室ブロック	—	1	1	0.3
心室性期外収縮	1	—	1	0.3
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1	—	1	0.3
耳および迷路障害				
感音性難聴	1	—	1	0.3
複聴	1	—	1	0.3
耳痛	1	—	1	0.3
聴覚障害	1	—	1	0.3
耳不快感	1	—	1	0.3
耳鳴	5	—	5	1.3
回転性めまい	—	1	1	0.3
聴力低下	1	—	1	0.3
眼障害				
眼の異常感	6	—	6	1.5
眼精疲労	2	—	2	0.5
眼瞼痙攣	1	—	1	0.3
白内障	1	—	1	0.3
複視	18	—	18	4.6
眼痛	4	—	4	1.0
眼乾燥	1	—	1	0.3
涙液分泌低下	1	—	1	0.3
羞明	2	—	2	0.5
光視症	2	—	2	0.5
視覚障害	3	—	3	0.8
眼そう痒症	1	—	1	0.3

分類・副作用名	発現件数			発現率
	成人	小児	合計	(%)
両眼球運動障害	1	—	1	0.3
眼瞼障害	1	—	1	0.3
胃腸障害				
腹部膨満	3	—	3	0.8
腹痛	15	—	15	3.9
口唇炎	2	—	2	0.5
便秘	10	1	11	2.8
下痢	9	—	9	2.3
腸炎	1	—	1	0.3
胃ポリープ	1	—	1	0.3
胃炎	2	—	2	0.5
腹部不快感	1	—	1	0.3
歯肉出血	1	—	1	0.3
歯肉腫脹	2	—	2	0.5
舌炎	1	—	1	0.3
悪心	11	1	12	3.1
胃不快感	2	—	2	0.5
嘔吐	6	—	6	1.5
口の感覚鈍麻	4	—	4	1.0
全身障害および投与局所様態				
無力症	6	—	6	1.5
胸痛	5	—	5	1.3
疲労	2	—	2	0.5
熱感	3	—	3	0.8
足のもつれ	2	—	2	0.5
倦怠感	29	3	32	8.2
浮腫	1	—	1	0.3
末梢性浮腫	4	—	4	1.0
発熱	6	1	7	1.8
肝胆道系障害				
胆管結石	1	—	1	0.3
胆石症	3	—	3	0.8
肝機能異常	1	—	1	0.3
感染症および寄生虫症				
細菌尿	1	—	1	0.3
咽頭炎	—	1	1	0.3
傷害、中毒および処置合併症				
水疱	1	—	1	0.3
足骨折	1	—	1	0.3
手骨折	1	—	1	0.3
熱射病	1	—	1	0.3
裂傷	1	—	1	0.3

分類・副作用名	発現件数			発現率 (%)
	成人	小児	合計	
腹部損傷	1	—	1	0.3
熱中症	—	1	1	0.3
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	—	4	1.0
アルブミン・グロブリン比増加	1	—	1	0.3
アンモニア増加	5	—	5	1.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	—	4	1.0
血中重炭酸塩減少	19	26	45	11.6
血中クロール異常	1	—	1	0.3
血中クロール減少	2	—	2	0.5
血中クロール増加	22	2	24	6.2
血中コレステロール増加	4	—	4	1.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7	—	7	1.8
血中乳酸脱水素酵素減少	2	—	2	0.5
血中乳酸脱水素酵素増加	3	—	3	0.8
血圧低下	1	—	1	0.3
血中ナトリウム減少	3	—	3	0.8
血中トリグリセリド増加	8	—	8	2.1
血中尿素増加	1	—	1	0.3
血中尿酸減少	2	—	2	0.5
血中尿酸増加	—	1	1	0.3
C-反応性蛋白増加	1	—	1	0.3
色覚検査異常	1	—	1	0.3
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	2	—	2	0.5
心電図異常	1	—	1	0.3
心電図 ST 部分上昇	1	—	1	0.3
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	24	1	25	6.4
尿中ブドウ糖陽性	1	—	1	0.3
ヘマトクリット減少	5	—	5	1.3
尿 pH 上昇	1	—	1	0.3
血小板数減少	6	—	6	1.5
総蛋白減少	3	—	3	0.8
視力検査異常	3	—	3	0.8
視野検査異常	3	—	3	0.8
体重減少	75	8	83	21.3
体重増加	1	—	1	0.3
白血球数減少	13	—	13	3.3
白血球数増加	3	—	3	0.8
血中リン減少	16	—	16	4.1
尿沈渣陽性	14	—	14	3.6
血中リン増加	2	—	2	0.5
好塩基球百分率増加	1	—	1	0.3

分類・副作用名	発現件数			発現率 (%)
	成人	小児	合計	
好酸球百分率減少	2	—	2	0.5
好酸球百分率増加	6	—	6	1.5
好中球百分率減少	6	—	6	1.5
好中球百分率増加	3	—	3	0.8
単球百分率減少	1	—	1	0.3
単球百分率増加	2	—	2	0.5
リンパ球百分率減少	4	—	4	1.0
リンパ球百分率増加	2	—	2	0.5
尿中血陽性	7	—	7	1.8
尿中蛋白陽性	5	—	5	1.3
尿中ウロビリノーゲン増加	5	—	5	1.3
尿中リン増加	—	2	2	0.5
抗痙攣剤濃度増加	13	2	15	3.9
体温上昇	—	1	1	0.3
血中アルカリホスファターゼ増加	14	—	14	3.6
尿沈渣異常	—	1	1	0.3
代謝および栄養障害				
脱水	1	—	1	0.3
高カリウム血症	2	—	2	0.5
低カルシウム血症	3	—	3	0.8
低クロール血症	1	—	1	0.3
低カリウム血症	3	—	3	0.8
低ナトリウム血症	1	—	1	0.3
代謝性アシドーシス	6	1	7	1.8
口渇	3	—	3	0.8
代謝障害	1	—	1	0.3
食欲減退	2	12	14	3.6
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	2	—	2	0.5
背部痛	2	—	2	0.5
関節拘縮	1	—	1	0.3
筋力低下	1	—	1	0.3
骨粗鬆症	1	—	1	0.3
四肢痛	6	—	6	1.5
足底筋膜炎	1	—	1	0.3
重感	2	—	2	0.5
筋骨格硬直	1	—	1	0.3
椎間板障害	1	—	1	0.3
良性・悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
胆道新生物	1	—	1	0.3
子宮平滑筋腫	1	—	1	0.3

分類・副作用名	発現件数			発現率 (%)
	成人	小児	合計	
神経系障害				
健忘	—	1	1	0.3
失語症	4	—	4	1.0
運動失調	1	—	1	0.3
運動緩慢	3	—	3	0.8
複雑部分発作	—	1	1	0.3
協調運動異常	1	—	1	0.3
意識レベルの低下	1	—	1	0.3
注意力障害	1	—	1	0.3
浮動性めまい	44	1	45	11.6
体位性めまい	11	—	11	2.8
構語障害	3	—	3	0.8
味覚異常	2	—	2	0.5
構音障害	1	—	1	0.3
ジストニー	1	—	1	0.3
てんかん	2	1	3	0.8
パーキンソン歩行	11	—	11	2.8
頭痛	25	1	26	6.7
不全片麻痺	1	—	1	0.3
知覚過敏	1	—	1	0.3
運動過多	—	2	2	0.5
筋緊張亢進	4	—	4	1.0
筋緊張低下	—	1	1	0.3
感覚減退	29	—	29	7.5
味覚減退	1	—	1	0.3
判断力低下	2	—	2	0.5
精神的機能障害	9	—	9	2.3
不随意性筋収縮	1	—	1	0.3
末梢性ニューロパシー	1	—	1	0.3
眼振	4	—	4	1.0
錯感覚	1	—	1	0.3
感覚障害	2	—	2	0.5
傾眠	90	28	118	30.3
会話障害	8	—	8	2.1
てんかん重積状態	—	2	2	0.5
くも膜下出血	1	—	1	0.3
振戦	5	—	5	1.3
計算力障害	7	—	7	1.8
平衡障害	2	—	2	0.5
認知障害	—	1	1	0.3
精神障害				
激越	1	1	2	0.5

分類・副作用名	発現件数			発現率 (%)
	成人	小児	合計	
無食欲および大食症候群	32	—	32	8.2
不安	5	—	5	1.3
無感情	1	—	1	0.3
活動性低下	1	—	1	0.3
妄想	2	—	2	0.5
離人症	4	—	4	1.0
抑うつ気分	6	—	6	1.5
うつ病	7	—	7	1.8
希死念慮を有するうつ病	1	—	1	0.3
不快気分	1	—	1	0.3
情動障害	1	—	1	0.3
幻覚	6	—	6	1.5
幻味	1	—	1	0.3
心気症	1	—	1	0.3
軽躁	1	—	1	0.3
関連念慮	3	—	3	0.8
初期不眠症	1	—	1	0.3
不眠症	10	—	10	2.6
易刺激性	15	—	15	3.9
自発発語の減少	2	—	2	0.5
躁病	1	—	1	0.3
記憶障害	7	—	7	1.8
悪夢	1	—	1	0.3
強迫性障害	1	—	1	0.3
記憶錯誤	1	—	1	0.3
被害妄想	2	—	2	0.5
人格障害	1	—	1	0.3
自殺企図	1	—	1	0.3
思考異常	2	—	2	0.5
精神緩慢	4	—	4	1.0
自傷行動	2	—	2	0.5
妄想性障害、被害型	1	—	1	0.3
感情不安定	1	1	2	0.5
不安障害	1	—	1	0.3
てんかん精神病	1	—	1	0.3
精神障害	3	—	3	0.8
精神症状	1	3	4	1.0
適応障害	1	—	1	0.3
精神病性障害	1	—	1	0.3
腎および尿路障害				
膀胱痛	1	—	1	0.3
尿管結石	1	—	1	0.3

分類・副作用名	発現件数			発現率
	成人	小児	合計	(%)
尿路結石	3	—	3	0.8
血尿	2	—	2	0.5
水腎症	1	—	1	0.3
尿意切迫	1	—	1	0.3
腎結石症	5	1	6	1.5
頻尿	1	—	1	0.3
尿失禁	—	1	1	0.3
生殖系および乳房障害				
月経困難症	2	—	2	0.5
不規則月経	2	—	2	0.5
頻発月経	1	—	1	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
喘息	1	—	1	0.3
咳嗽	3	—	3	0.8
発声障害	1	—	1	0.3
呼吸困難	2	—	2	0.5
過換気	1	—	1	0.3
口腔咽頭不快感	1	—	1	0.3
鼻炎	1	—	1	0.3
アレルギー性鼻炎	1	—	1	0.3
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡	1	—	1	0.3
脱毛症	2	—	2	0.5
無汗症	2	—	2	0.5
アトピー性皮膚炎	1	—	1	0.3
皮膚乾燥	1	—	1	0.3
異汗性湿疹	—	11	11	2.8
湿疹	4	—	4	1.0
紅斑	1	—	1	0.3
乏汗症	—	13	13	3.3
発疹	2	1	3	0.8
多毛症	1	—	1	0.3
爪の障害	1	—	1	0.3
寝汗	1	—	1	0.3
そう痒症	1	—	1	0.3
蕁麻疹	1	—	1	0.3
乾皮症	—	1	1	0.3
血管障害				
起立性低血圧	4	—	4	1.0
末梢冷感	2	—	2	0.5
深部静脈血栓症	1	—	1	0.3

副作用名については MedDRA/J version 16.0 の基本語 (PT) を使用して集計した。

②副作用発現症例一覧：使用成績調査

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合計
安全性評価症例数	303	3743	4046
副作用発現症例数（発現率）	228 (75.25%)	1008 (26.93%)	1236 (30.55%)
副作用発現件数	1134	1610	2744
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率 (%)		
	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合計
感染症および寄生虫症	2 (0.66)	5 (0.13)	7 (0.17)
細菌尿	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 蜂巣炎	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 易感染性亢進	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 鼻咽頭炎	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 肺炎	-	1 (0.03)	1 (0.02)
鼻炎	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 尿路感染	-	1 (0.03)	1 (0.02)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.33)	2 (0.05)	3 (0.07)
* 結腸癌	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 子宮平滑筋腫	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 癌疼痛	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* ランゲルハンス細胞組織球症	-	1 (0.03)	1 (0.02)
血液およびリンパ系障害	2 (0.66)	13 (0.35)	15 (0.37)
貧血	2 (0.66)	8 (0.21)	10 (0.25)
好酸球減少症	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 鉄欠乏性貧血	-	1 (0.03)	1 (0.02)
白血球減少症	-	2 (0.05)	2 (0.05)
好中球減少症	-	1 (0.03)	1 (0.02)
免疫系障害	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 季節性アレルギー	1 (0.33)	-	1 (0.02)
代謝および栄養障害	46 (15.18)	175 (4.68)	221 (5.46)
* 脱水	1 (0.33)	1 (0.03)	2 (0.05)
高アンモニア血症	-	1 (0.03)	1 (0.02)
高クロール血症	-	9 (0.24)	9 (0.22)
高コレステロール血症	-	2 (0.05)	2 (0.05)
高ナトリウム血症	-	2 (0.05)	2 (0.05)
高リン酸塩血症	-	1 (0.03)	1 (0.02)
高トリグリセリド血症	-	2 (0.05)	2 (0.05)
低アルブミン血症	-	1 (0.03)	1 (0.02)
低カルシウム血症	1 (0.33)	-	1 (0.02)
低クロール血症	1 (0.33)	1 (0.03)	2 (0.05)
低血糖症	-	1 (0.03)	1 (0.02)
低カリウム血症	-	5 (0.13)	5 (0.12)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
低ナトリウム血症	2 (0.66)	3 (0.08)	5 (0.12)
代謝性アシドーシス	6 (1.98)	5 (0.13)	11 (0.27)
* 体重増加不良	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 代謝障害	1 (0.33)	-	1 (0.02)
脂質異常症	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 食欲減退	-	1 (0.03)	1 (0.02)
食欲減退	36 (11.88)	151 (4.03)	187 (4.62)
精神障害	57 (18.81)	131 (3.50)	188 (4.65)
激越	-	20 (0.53)	20 (0.49)
怒り	2 (0.66)	2 (0.05)	4 (0.10)
不安	5 (1.65)	2 (0.05)	7 (0.17)
無感情	1 (0.33)	6 (0.16)	7 (0.17)
* 転換性障害	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 譫妄	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 妄想	-	1 (0.03)	1 (0.02)
妄想	3 (0.99)	3 (0.08)	6 (0.15)
抑うつ気分	6 (1.98)	2 (0.05)	8 (0.20)
うつ病	8 (2.64)	17 (0.45)	25 (0.62)
希死念慮を有するうつ病	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 解離性障害	-	1 (0.03)	1 (0.02)
不快気分	1 (0.33)	3 (0.08)	4 (0.10)
摂食障害	-	1 (0.03)	1 (0.02)
高揚状態	-	1 (0.03)	1 (0.02)
多幸気分	1 (0.33)	-	1 (0.02)
幻覚	4 (1.32)	8 (0.21)	12 (0.30)
幻聴	2 (0.66)	5 (0.13)	7 (0.17)
幻視	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 心気症	1 (0.33)	-	1 (0.02)
軽躁	1 (0.33)	-	1 (0.02)
関連念慮	3 (0.99)	1 (0.03)	4 (0.10)
* 無関心	-	1 (0.03)	1 (0.02)
初期不眠症	1 (0.33)	1 (0.03)	2 (0.05)
不眠症	11 (3.63)	14 (0.37)	25 (0.62)
故意の自傷行為	-	2 (0.05)	2 (0.05)
易刺激性	3 (0.99)	15 (0.40)	18 (0.44)
自発発語の減少	2 (0.66)	-	2 (0.05)
躁病	-	3 (0.08)	3 (0.07)
気分変化	11 (3.63)	7 (0.19)	18 (0.44)
* 神経過敏	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 悪夢	1 (0.33)	2 (0.05)	3 (0.07)
強迫性障害	2 (0.66)	-	2 (0.05)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
記憶錯誤	1 (0.33)	-	1 (0.02)
妄想症	1 (0.33)	1 (0.03)	2 (0.05)
被害妄想	3 (0.99)	1 (0.03)	4 (0.10)
* パーソナリティ障害	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 徘徊癖	-	1 (0.03)	1 (0.02)
発語の乏しさ	-	1 (0.03)	1 (0.02)
落ち着きのなさ	2 (0.66)	7 (0.19)	9 (0.22)
* 絶叫	-	1 (0.03)	1 (0.02)
絶叫	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 睡眠時驚愕	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 独語	-	2 (0.05)	2 (0.05)
* 夢遊症	-	1 (0.03)	1 (0.02)
自殺企図	1 (0.33)	-	1 (0.02)
思考異常	2 (0.66)	1 (0.03)	3 (0.07)
* チック	-	1 (0.03)	1 (0.02)
精神緩慢	4 (1.32)	4 (0.11)	8 (0.20)
* 群集恐怖症	-	1 (0.03)	1 (0.02)
抑うつ症状	-	2 (0.05)	2 (0.05)
感情不安定	3 (0.99)	4 (0.11)	7 (0.17)
不安障害	1 (0.33)	-	1 (0.02)
消極的思考	-	1 (0.03)	1 (0.02)
てんかん精神病	1 (0.33)	-	1 (0.02)
精神障害	3 (0.99)	1 (0.03)	4 (0.10)
* 異常行動	1 (0.33)	3 (0.08)	4 (0.10)
* 精神症状	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 適応障害	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 精神病性障害	1 (0.33)	-	1 (0.02)
自傷行動	2 (0.66)	2 (0.05)	4 (0.10)
* 頑固	-	2 (0.05)	2 (0.05)
神経系障害	155 (51.16)	424 (11.33)	579 (14.31)
* アカシジア	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 意識変容状態	-	1 (0.03)	1 (0.02)
健忘	4 (1.32)	5 (0.13)	9 (0.22)
失語症	4 (1.32)	-	4 (0.10)
* 失行症	-	1 (0.03)	1 (0.02)
運動失調	1 (0.33)	5 (0.13)	6 (0.15)
運動緩慢	3 (0.99)	19 (0.51)	22 (0.54)
協調運動異常	1 (0.33)	-	1 (0.02)
認知症	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 意識レベルの低下	-	1 (0.03)	1 (0.02)
意識レベルの低下	1 (0.33)	-	1 (0.02)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
注意力障害	1 (0.33)	3 (0.08)	4 (0.10)
浮動性めまい	50 (16.50)	51 (1.36)	101 (2.50)
体位性めまい	9 (2.97)	-	9 (0.22)
よだれ	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 異常感覚	-	1 (0.03)	1 (0.02)
構語障害	11 (3.63)	5 (0.13)	16 (0.40)
味覚異常	3 (0.99)	2 (0.05)	5 (0.12)
ジスキネジア	-	3 (0.08)	3 (0.07)
構音障害	1 (0.33)	2 (0.05)	3 (0.07)
ジストニア	1 (0.33)	1 (0.03)	2 (0.05)
* 脳症	-	1 (0.03)	1 (0.02)
てんかん	2 (0.66)	-	2 (0.05)
* 錐体外路障害	-	1 (0.03)	1 (0.02)
頭痛	24 (7.92)	37 (0.99)	61 (1.51)
* 不全片麻痺	1 (0.33)	-	1 (0.02)
知覚過敏	1 (0.33)	-	1 (0.02)
運動過多	-	1 (0.03)	1 (0.02)
過眠症	-	2 (0.05)	2 (0.05)
筋緊張亢進	1 (0.33)	1 (0.03)	2 (0.05)
感覚鈍麻	29 (9.57)	28 (0.75)	57 (1.41)
味覚減退	1 (0.33)	-	1 (0.02)
判断力低下	2 (0.66)	1 (0.03)	3 (0.07)
嗜眠	1 (0.33)	-	1 (0.02)
記憶障害	3 (0.99)	1 (0.03)	4 (0.10)
精神的機能障害	10 (3.30)	15 (0.40)	25 (0.62)
* 片頭痛	-	1 (0.03)	1 (0.02)
ミオクローヌス	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 末梢性ニューロパチー	1 (0.33)	-	1 (0.02)
末梢性ニューロパチー	-	1 (0.03)	1 (0.02)
眼振	4 (1.32)	-	4 (0.10)
錯感覚	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 麻痺	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 鎮静	5 (1.65)	-	5 (0.12)
感覚障害	2 (0.66)	2 (0.05)	4 (0.10)
傾眠	91 (30.03)	249 (6.65)	340 (8.40)
会話障害	-	13 (0.35)	13 (0.32)
てんかん重積状態	-	6 (0.16)	6 (0.15)
* くも膜下出血	1 (0.33)	-	1 (0.02)
緊張性頭痛	1 (0.33)	1 (0.03)	2 (0.05)
振戦	6 (1.98)	5 (0.13)	11 (0.27)
計算力障害	7 (2.31)	1 (0.03)	8 (0.20)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
平衡障害	2 (0.66)	1 (0.03)	3 (0.07)
* 無表情	-	1 (0.03)	1 (0.02)
認知障害	-	2 (0.05)	2 (0.05)
* 顔面痙攣	1 (0.33)	-	1 (0.02)
言語障害	-	5 (0.13)	5 (0.12)
眼障害	35 (11.55)	13 (0.35)	48 (1.19)
眼の異常感	2 (0.66)	1 (0.03)	3 (0.07)
眼精疲労	3 (0.99)	1 (0.03)	4 (0.10)
* 眼瞼痙攣	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 白内障	1 (0.33)	-	1 (0.02)
複視	18 (5.94)	2 (0.05)	20 (0.49)
眼痛	4 (1.32)	2 (0.05)	6 (0.15)
涙液分泌低下	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 眼充血	1 (0.33)	-	1 (0.02)
羞明	2 (0.66)	-	2 (0.05)
光視症	2 (0.66)	-	2 (0.05)
* 霧視	2 (0.66)	-	2 (0.05)
霧視	5 (1.65)	-	5 (0.12)
視力低下	-	1 (0.03)	1 (0.02)
視力障害	-	5 (0.13)	5 (0.12)
* 眼の異物感	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 結膜充血	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 眼そう痒症	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 眼瞼痛	-	1 (0.03)	1 (0.02)
両眼球運動障害	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 眼瞼障害	1 (0.33)	-	1 (0.02)
耳および迷路障害	10 (3.30)	3 (0.08)	13 (0.32)
難聴	-	1 (0.03)	1 (0.02)
感音性難聴	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 複聴	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 耳痛	2 (0.66)	-	2 (0.05)
* 聴覚障害	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 聴覚過敏	-	1 (0.03)	1 (0.02)
耳鳴	5 (1.65)	1 (0.03)	6 (0.15)
聴力低下	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 耳不快感	1 (0.33)	-	1 (0.02)
心臓障害	6 (1.98)	10 (0.27)	16 (0.40)
* 心不全	-	1 (0.03)	1 (0.02)
期外収縮	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 心筋虚血	1 (0.33)	-	1 (0.02)
動悸	2 (0.66)	7 (0.19)	9 (0.22)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
* 洞性頻脈	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 頻脈	-	1 (0.03)	1 (0.02)
心室性期外収縮	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1 (0.33)	-	1 (0.02)
血管障害	7 (2.31)	1 (0.03)	8 (0.20)
起立性低血圧	4 (1.32)	-	4 (0.10)
末梢冷感	2 (0.66)	-	2 (0.05)
* 深部静脈血栓症	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* ほてり	-	1 (0.03)	1 (0.02)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (3.96)	9 (0.24)	21 (0.52)
* 喘息	1 (0.33)	1 (0.03)	2 (0.05)
* 息詰まり感	1 (0.33)	-	1 (0.02)
咳嗽	3 (0.99)	-	3 (0.07)
発声障害	1 (0.33)	-	1 (0.02)
呼吸困難	2 (0.66)	3 (0.08)	5 (0.12)
過換気	1 (0.33)	-	1 (0.02)
アレルギー性鼻炎	1 (0.33)	-	1 (0.02)
鼻漏	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 喀痰増加	-	2 (0.05)	2 (0.05)
* 喘鳴	-	2 (0.05)	2 (0.05)
* 高粘稠性気管支分泌物	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 口腔咽頭不快感	2 (0.66)	-	2 (0.05)
胃腸障害	44 (14.52)	84 (2.24)	128 (3.16)
腹部不快感	3 (0.99)	6 (0.16)	9 (0.22)
腹部膨満	3 (0.99)	1 (0.03)	4 (0.10)
腹痛	5 (1.65)	6 (0.16)	11 (0.27)
下腹部痛	2 (0.66)	1 (0.03)	3 (0.07)
上腹部痛	10 (3.30)	2 (0.05)	12 (0.30)
* 唾液欠乏	-	1 (0.03)	1 (0.02)
口唇炎	3 (0.99)	1 (0.03)	4 (0.10)
慢性胃炎	2 (0.66)	-	2 (0.05)
便秘	10 (3.30)	8 (0.21)	18 (0.44)
* 便意切迫	-	1 (0.03)	1 (0.02)
下痢	10 (3.30)	13 (0.35)	23 (0.57)
* 十二指腸潰瘍	-	1 (0.03)	1 (0.02)
嚥下障害	-	1 (0.03)	1 (0.02)
腸炎	1 (0.33)	-	1 (0.02)
便失禁	-	1 (0.03)	1 (0.02)
放屁	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 胃ポリープ	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 胃潰瘍	-	2 (0.05)	2 (0.05)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
胃炎	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 歯肉出血	1 (0.33)	-	1 (0.02)
歯肉肥厚	-	1 (0.03)	1 (0.02)
歯肉腫脹	2 (0.66)	1 (0.03)	3 (0.07)
舌炎	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 血便排泄	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 痔核	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* イレウス	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 過敏性腸症候群	1 (0.33)	-	1 (0.02)
悪心	11 (3.63)	27 (0.72)	38 (0.94)
流涎過多	-	5 (0.13)	5 (0.12)
口内炎	-	2 (0.05)	2 (0.05)
嘔吐	6 (1.98)	5 (0.13)	11 (0.27)
* 消化管運動低下	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 糞石	1 (0.33)	-	1 (0.02)
口の感覚鈍麻	5 (1.65)	3 (0.08)	8 (0.20)
* 口の錯感覚	-	1 (0.03)	1 (0.02)
肝胆道系障害	5 (1.65)	31 (0.83)	36 (0.89)
胆管結石	1 (0.33)	-	1 (0.02)
胆石症	3 (0.99)	-	3 (0.07)
肝機能異常	1 (0.33)	25 (0.67)	26 (0.64)
* 黄疸	-	1 (0.03)	1 (0.02)
肝障害	-	5 (0.13)	5 (0.12)
* 胆嚢ポリープ	1 (0.33)	-	1 (0.02)
皮膚および皮下組織障害	20 (6.60)	71 (1.90)	91 (2.25)
* ざ瘡	1 (0.33)	-	1 (0.02)
脱毛症	2 (0.66)	1 (0.03)	3 (0.07)
無汗症	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 水疱	1 (0.33)	1 (0.03)	2 (0.05)
アレルギー性皮膚炎	-	1 (0.03)	1 (0.02)
アトピー性皮膚炎	1 (0.33)	-	1 (0.02)
薬疹	-	9 (0.24)	9 (0.22)
* 皮膚乾燥	1 (0.33)	-	1 (0.02)
湿疹	4 (1.32)	5 (0.13)	9 (0.22)
紅斑	1 (0.33)	2 (0.05)	3 (0.07)
* 多形紅斑	-	1 (0.03)	1 (0.02)
多汗症	-	1 (0.03)	1 (0.02)
多毛症	1 (0.33)	1 (0.03)	2 (0.05)
乏汗症	4 (1.32)	27 (0.72)	31 (0.77)
* 白斑	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 爪の障害	1 (0.33)	-	1 (0.02)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率 (%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
寝汗	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* そう痒症	2 (0.66)	2 (0.05)	4 (0.10)
発疹	2 (0.66)	14 (0.37)	16 (0.40)
斑状皮疹	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 皮膚剥脱	1 (0.33)	-	1 (0.02)
汗腺障害	-	4 (0.11)	4 (0.10)
蕁麻疹	1 (0.33)	1 (0.03)	2 (0.05)
筋骨格系および結合組織障害	13 (4.29)	9 (0.24)	22 (0.54)
関節痛	2 (0.66)	-	2 (0.05)
背部痛	3 (0.99)	1 (0.03)	4 (0.10)
関節拘縮	1 (0.33)	-	1 (0.02)
筋痙縮	-	1 (0.03)	1 (0.02)
筋力低下	2 (0.66)	1 (0.03)	3 (0.07)
筋骨格痛	2 (0.66)	-	2 (0.05)
筋肉痛	-	2 (0.05)	2 (0.05)
* 頸部痛	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 骨粗鬆症	1 (0.33)	-	1 (0.02)
四肢痛	6 (1.98)	-	6 (0.15)
* 足底筋膜炎	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 変形性脊椎症	-	1 (0.03)	1 (0.02)
筋緊張	-	2 (0.05)	2 (0.05)
筋骨格硬直	2 (0.66)	1 (0.03)	3 (0.07)
椎間板障害	1 (0.33)	-	1 (0.02)
腎および尿路障害	16 (5.28)	22 (0.59)	38 (0.94)
* 膀胱痛	1 (0.33)	-	1 (0.02)
尿管結石	1 (0.33)	-	1 (0.02)
尿路結石	3 (0.99)	3 (0.08)	6 (0.15)
遺尿	-	2 (0.05)	2 (0.05)
血尿	2 (0.66)	2 (0.05)	4 (0.10)
* 水腎症	1 (0.33)	-	1 (0.02)
失禁	-	1 (0.03)	1 (0.02)
尿意切迫	1 (0.33)	-	1 (0.02)
腎結石症	6 (1.98)	-	6 (0.15)
夜間頻尿	-	2 (0.05)	2 (0.05)
頻尿	2 (0.66)	2 (0.05)	4 (0.10)
蛋白尿	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 腎障害	-	2 (0.05)	2 (0.05)
尿失禁	-	6 (0.16)	6 (0.15)
* 尿閉	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 腎機能障害	-	2 (0.05)	2 (0.05)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
妊娠、産褥および周産期の状態	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 流産	-	1 (0.03)	1 (0.02)
生殖系および乳房障害	4 (1.32)	4 (0.11)	8 (0.20)
乳房痛	-	1 (0.03)	1 (0.02)
月経困難症	2 (0.66)	-	2 (0.05)
* 乳汁漏出症	1 (0.33)	-	1 (0.02)
不規則月経	3 (0.99)	1 (0.03)	4 (0.10)
* 前立腺炎	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 乳頭腫脹	-	1 (0.03)	1 (0.02)
一般・全身障害および投与部位の状態	57 (18.81)	119 (3.18)	176 (4.35)
無力症	5 (1.65)	8 (0.21)	13 (0.32)
胸部不快感	3 (0.99)	2 (0.05)	5 (0.12)
胸痛	2 (0.66)	2 (0.05)	4 (0.10)
悪寒	-	1 (0.03)	1 (0.02)
状態悪化	-	29 (0.77)	29 (0.72)
活動性低下	1 (0.33)	11 (0.29)	12 (0.30)
* 不快感	-	1 (0.03)	1 (0.02)
不快感	2 (0.66)	1 (0.03)	3 (0.07)
* 薬物相互作用	-	3 (0.08)	3 (0.07)
薬物相互作用	-	2 (0.05)	2 (0.05)
疲労	2 (0.66)	2 (0.05)	4 (0.10)
異常感	3 (0.99)	5 (0.13)	8 (0.20)
冷感	1 (0.33)	-	1 (0.02)
熱感	3 (0.99)	2 (0.05)	5 (0.12)
歩行障害	11 (3.63)	7 (0.19)	18 (0.44)
高熱	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 低体温	-	1 (0.03)	1 (0.02)
足のもつれ	2 (0.66)	-	2 (0.05)
倦怠感	31 (10.23)	23 (0.61)	54 (1.33)
浮腫	1 (0.33)	-	1 (0.02)
末梢性浮腫	3 (0.99)	-	3 (0.07)
* 疼痛	2 (0.66)	-	2 (0.05)
発熱	7 (2.31)	17 (0.45)	24 (0.59)
不活発	-	3 (0.08)	3 (0.07)
* 突然死	-	1 (0.03)	1 (0.02)
口渇	3 (0.99)	1 (0.03)	4 (0.10)
末梢腫脹	1 (0.33)	-	1 (0.02)
臨床検査	147 (48.51)	273 (7.29)	420 (10.38)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.32)	16 (0.43)	20 (0.49)
* アルブミン・グロブリン比増加	1 (0.33)	-	1 (0.02)
アンモニア増加	6 (1.98)	-	6 (0.15)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率 (%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.32)	11 (0.29)	15 (0.37)
血中アルブミン減少	-	1 (0.03)	1 (0.02)
血中重炭酸塩減少	19 (6.27)	5 (0.13)	24 (0.59)
* 血中重炭酸塩増加	-	2 (0.05)	2 (0.05)
血中カルシウム減少	2 (0.66)	1 (0.03)	3 (0.07)
血中クロール異常	1 (0.33)	-	1 (0.02)
血中クロール減少	2 (0.66)	1 (0.03)	3 (0.07)
血中クロール増加	22 (7.26)	12 (0.32)	34 (0.84)
血中コレステロール増加	4 (1.32)	6 (0.16)	10 (0.25)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (2.31)	4 (0.11)	11 (0.27)
* 血中クレアチニン増加	-	2 (0.05)	2 (0.05)
* 血中ブドウ糖増加	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 血中乳酸脱水素酵素減少	2 (0.66)	-	2 (0.05)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.99)	10 (0.27)	13 (0.32)
血液pH低下	-	2 (0.05)	2 (0.05)
血中カリウム減少	3 (0.99)	1 (0.03)	4 (0.10)
血中カリウム増加	2 (0.66)	1 (0.03)	3 (0.07)
* 血圧低下	1 (0.33)	-	1 (0.02)
血中ナトリウム減少	3 (0.99)	2 (0.05)	5 (0.12)
血中トリグリセリド増加	8 (2.64)	6 (0.16)	14 (0.35)
* 血中尿素減少	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 血中尿素増加	1 (0.33)	9 (0.24)	10 (0.25)
* 血中尿酸減少	2 (0.66)	-	2 (0.05)
体温上昇	-	2 (0.05)	2 (0.05)
* C-反応性蛋白増加	1 (0.33)	1 (0.03)	2 (0.05)
色覚検査異常	1 (0.33)	-	1 (0.02)
白血球百分率数異常	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 薬物濃度減少	-	2 (0.05)	2 (0.05)
心電図異常	1 (0.33)	-	1 (0.02)
心電図ST部分上昇	1 (0.33)	-	1 (0.02)
好酸球数増加	-	6 (0.16)	6 (0.15)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	24 (7.92)	55 (1.47)	79 (1.95)
* 尿中ブドウ糖	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 尿中ブドウ糖陽性	1 (0.33)	-	1 (0.02)
ヘマトクリット減少	5 (1.65)	4 (0.11)	9 (0.22)
* ヘマトクリット増加	-	1 (0.03)	1 (0.02)
尿中血陽性	7 (2.31)	1 (0.03)	8 (0.20)
ヘモグロビン減少	6 (1.98)	4 (0.11)	10 (0.25)
好中球数減少	-	1 (0.03)	1 (0.02)
好中球数増加	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 尿pH上昇	1 (0.33)	-	1 (0.02)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率 (%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
* 血小板数減少	-	1 (0.03)	1 (0.02)
血小板数減少	7 (2.31)	8 (0.21)	15 (0.37)
総蛋白減少	3 (0.99)	2 (0.05)	5 (0.12)
赤血球数減少	5 (1.65)	4 (0.11)	9 (0.22)
視力検査異常	3 (0.99)	-	3 (0.07)
視野検査異常	3 (0.99)	-	3 (0.07)
体重減少	79 (26.07)	110 (2.94)	189 (4.67)
体重増加	1 (0.33)	5 (0.13)	6 (0.15)
白血球数減少	14 (4.62)	15 (0.40)	29 (0.72)
白血球数増加	3 (0.99)	6 (0.16)	9 (0.22)
血中リン減少	16 (5.28)	2 (0.05)	18 (0.44)
尿沈渣陽性	14 (4.62)	-	14 (0.35)
血中リン増加	2 (0.66)	-	2 (0.05)
* 血小板数増加	1 (0.33)	1 (0.03)	2 (0.05)
好塩基球百分率増加	1 (0.33)	-	1 (0.02)
好酸球百分率減少	2 (0.66)	-	2 (0.05)
好酸球百分率増加	6 (1.98)	7 (0.19)	13 (0.32)
好中球百分率減少	6 (1.98)	3 (0.08)	9 (0.22)
好中球百分率増加	3 (0.99)	-	3 (0.07)
単球百分率減少	1 (0.33)	-	1 (0.02)
単球百分率増加	2 (0.66)	-	2 (0.05)
リンパ球百分率減少	4 (1.32)	-	4 (0.10)
リンパ球百分率増加	2 (0.66)	-	2 (0.05)
尿中蛋白陽性	5 (1.65)	1 (0.03)	6 (0.15)
* 抗痙攣剤濃度増加	2 (0.66)	1 (0.03)	3 (0.07)
抗痙攣剤濃度増加	11 (3.63)	2 (0.05)	13 (0.32)
血中アルカリホスファターゼ増加	14 (4.62)	23 (0.61)	37 (0.91)
肝酵素上昇	-	1 (0.03)	1 (0.02)
尿沈渣異常	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 血中クレアチンホスホキナーゼ減少	2 (0.66)	-	2 (0.05)
尿中ウロビリノーゲン増加	5 (1.65)	-	5 (0.12)
傷害、中毒および処置合併症	5 (1.65)	-	5 (0.12)
* 足骨折	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 手骨折	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 熱射病	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 裂傷	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 挫傷	1 (0.33)	-	1 (0.02)
* 腹部損傷	1 (0.33)	-	1 (0.02)

副作用名については MedDRA/J version 18.0 を使用して集計した。

* : 「使用上の注意」から予測できない副作用

③副作用発現症例一覧：特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

本調査は使用成績調査の登録症例を対象とした長期使用に対する調査であり、使用成績調査と本調査の観察期間を合わせて集計解析を実施した。（使用成績調査の副作用発現症例一覧については、「VIII. 8. (4). ②副作用発現症例一覧：使用成績調査」の項を参照）

	承認時迄 の状況	使用成績調査・ 特定使用成績調査 の累計	合計
安全性評価症例数	303	2364	2667
副作用発現症例数（発現率）	228 (75.25%)	606 (25.63%)	834 (31.27%)
副作用発現件数	1134	1037	2171
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率 (%)		
	承認時迄 の状況	使用成績調査・ 特定使用成績調査 の累計	合計
感染症および寄生虫症	2 (0.66)	2 (0.08)	4 (0.15)
細菌尿	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 鼻咽頭炎	-	1 (0.04)	1 (0.04)
* 肺炎	-	1 (0.04)	1 (0.04)
鼻炎	1 (0.33)	-	1 (0.04)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.33)	1 (0.04)	2 (0.07)
* 子宮平滑筋腫	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* ランゲルハンス細胞組織球症	-	1 (0.04)	1 (0.04)
血液およびリンパ系障害	2 (0.66)	16 (0.68)	18 (0.67)
貧血	2 (0.66)	11 (0.47)	13 (0.49)
好酸球減少症	-	1 (0.04)	1 (0.04)
* 鉄欠乏性貧血	-	2 (0.08)	2 (0.07)
好中球減少症	-	1 (0.04)	1 (0.04)
血小板減少症	-	1 (0.04)	1 (0.04)
免疫系障害	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 季節性アレルギー	1 (0.33)	-	1 (0.04)
代謝および栄養障害	46 (15.18)	120 (5.08)	166 (6.22)
アシドーシス	-	1 (0.04)	1 (0.04)
* 脱水	1 (0.33)	1 (0.04)	2 (0.07)
高アンモニア血症	-	1 (0.04)	1 (0.04)
高クロール血症	-	11 (0.47)	11 (0.41)
高コレステロール血症	-	2 (0.08)	2 (0.07)
高ナトリウム血症	-	1 (0.04)	1 (0.04)
高リン酸塩血症	-	1 (0.04)	1 (0.04)
高トリグリセリド血症	-	2 (0.08)	2 (0.07)
低カルシウム血症	1 (0.33)	-	1 (0.04)
低クロール血症	1 (0.33)	-	1 (0.04)
低カリウム血症	-	5 (0.21)	5 (0.19)
低ナトリウム血症	2 (0.66)	1 (0.04)	3 (0.11)
* 低尿酸血症	-	1 (0.04)	1 (0.04)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率 (%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査・特定使用成績調査の累計	合計
代謝性アシドーシス	6 (1.98)	3 (0.13)	9 (0.34)
* 体重増加不良	-	2 (0.08)	2 (0.07)
* 代謝障害	1 (0.33)	-	1 (0.04)
脂質異常症	-	1 (0.04)	1 (0.04)
高アルカリホスファターゼ血症	-	1 (0.04)	1 (0.04)
食欲減退	36 (11.88)	95 (4.02)	131 (4.91)
精神障害	57 (18.81)	54 (2.28)	111 (4.16)
激越	-	4 (0.17)	4 (0.15)
怒り	2 (0.66)	2 (0.08)	4 (0.15)
不安	5 (1.65)	1 (0.04)	6 (0.22)
無感情	1 (0.33)	2 (0.08)	3 (0.11)
妄想	3 (0.99)	4 (0.17)	7 (0.26)
抑うつ気分	6 (1.98)	-	6 (0.22)
うつ病	8 (2.64)	6 (0.25)	14 (0.52)
希死念慮を有するうつ病	1 (0.33)	-	1 (0.04)
不快気分	1 (0.33)	2 (0.08)	3 (0.11)
摂食障害	-	1 (0.04)	1 (0.04)
高揚状態	-	1 (0.04)	1 (0.04)
多幸気分	1 (0.33)	-	1 (0.04)
幻覚	4 (1.32)	2 (0.08)	6 (0.22)
幻聴	2 (0.66)	2 (0.08)	4 (0.15)
* 心気症	1 (0.33)	-	1 (0.04)
軽躁	1 (0.33)	-	1 (0.04)
関連念慮	3 (0.99)	1 (0.04)	4 (0.15)
初期不眠症	1 (0.33)	-	1 (0.04)
不眠症	11 (3.63)	8 (0.34)	19 (0.71)
易刺激性	3 (0.99)	8 (0.34)	11 (0.41)
自発発語の減少	2 (0.66)	-	2 (0.07)
気分変化	11 (3.63)	3 (0.13)	14 (0.52)
* 神経過敏	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 悪夢	1 (0.33)	2 (0.08)	3 (0.11)
強迫性障害	2 (0.66)	-	2 (0.07)
記憶錯誤	1 (0.33)	-	1 (0.04)
妄想症	1 (0.33)	-	1 (0.04)
被害妄想	3 (0.99)	-	3 (0.11)
* パーソナリティ障害	1 (0.33)	-	1 (0.04)
落ち着きのなさ	2 (0.66)	3 (0.13)	5 (0.19)
絶叫	-	1 (0.04)	1 (0.04)
* 独語	-	1 (0.04)	1 (0.04)
自殺企図	1 (0.33)	-	1 (0.04)
思考異常	2 (0.66)	-	2 (0.07)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率 (%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査・特定使用成績調査の累計	合計
精神緩慢	4 (1.32)	1 (0.04)	5 (0.19)
抑うつ症状	-	1 (0.04)	1 (0.04)
感情不安定	3 (0.99)	1 (0.04)	4 (0.15)
不安障害	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 心因性発作	-	1 (0.04)	1 (0.04)
てんかん精神病	1 (0.33)	-	1 (0.04)
精神障害	3 (0.99)	1 (0.04)	4 (0.15)
* 異常行動	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 精神症状	1 (0.33)	1 (0.04)	2 (0.07)
* 適応障害	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 精神病性障害	1 (0.33)	-	1 (0.04)
自傷行動	2 (0.66)	1 (0.04)	3 (0.11)
* 寡黙	-	1 (0.04)	1 (0.04)
* アイコンタクト減少	-	1 (0.04)	1 (0.04)
神経系障害	155 (51.16)	224 (9.48)	379 (14.21)
* 無動	-	1 (0.04)	1 (0.04)
* 意識変容状態	-	1 (0.04)	1 (0.04)
健忘	4 (1.32)	2 (0.08)	6 (0.22)
失語症	4 (1.32)	-	4 (0.15)
運動失調	1 (0.33)	2 (0.08)	3 (0.11)
運動緩慢	3 (0.99)	8 (0.34)	11 (0.41)
協調運動異常	1 (0.33)	-	1 (0.04)
意識レベルの低下	1 (0.33)	-	1 (0.04)
注意力障害	1 (0.33)	2 (0.08)	3 (0.11)
浮動性めまい	50 (16.50)	30 (1.27)	80 (3.00)
体位性めまい	9 (2.97)	-	9 (0.34)
よだれ	-	1 (0.04)	1 (0.04)
* 異常感覚	-	1 (0.04)	1 (0.04)
異常感覚	-	1 (0.04)	1 (0.04)
構語障害	11 (3.63)	2 (0.08)	13 (0.49)
味覚異常	3 (0.99)	-	3 (0.11)
ジスキネジア	-	2 (0.08)	2 (0.07)
構音障害	1 (0.33)	2 (0.08)	3 (0.11)
ジストニア	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 脳症	-	1 (0.04)	1 (0.04)
てんかん	2 (0.66)	-	2 (0.07)
頭痛	24 (7.92)	13 (0.55)	37 (1.39)
* 不全片麻痺	1 (0.33)	-	1 (0.04)
不全片麻痺	-	1 (0.04)	1 (0.04)
知覚過敏	1 (0.33)	-	1 (0.04)
筋緊張亢進	1 (0.33)	-	1 (0.04)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率 (%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査・特定使用成績調査の累計	合計
感覚鈍麻	29 (9.57)	11 (0.47)	40 (1.50)
味覚減退	1 (0.33)	-	1 (0.04)
判断力低下	2 (0.66)	1 (0.04)	3 (0.11)
嗜眠	1 (0.33)	-	1 (0.04)
記憶障害	3 (0.99)	-	3 (0.11)
精神的機能障害	10 (3.30)	8 (0.34)	18 (0.67)
* 片頭痛	-	1 (0.04)	1 (0.04)
ミオクローヌス	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 末梢性ニューロパチー	1 (0.33)	-	1 (0.04)
末梢性ニューロパチー	-	1 (0.04)	1 (0.04)
眼振	4 (1.32)	-	4 (0.15)
錯感覚	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 麻痺	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 鎮静	5 (1.65)	1 (0.04)	6 (0.22)
感覚障害	2 (0.66)	1 (0.04)	3 (0.11)
傾眠	91 (30.03)	141 (5.96)	232 (8.70)
会話障害	-	7 (0.30)	7 (0.26)
てんかん重積状態	-	4 (0.17)	4 (0.15)
* くも膜下出血	1 (0.33)	-	1 (0.04)
緊張性頭痛	1 (0.33)	1 (0.04)	2 (0.07)
振戦	6 (1.98)	2 (0.08)	8 (0.30)
計算力障害	7 (2.31)	-	7 (0.26)
平衡障害	2 (0.66)	-	2 (0.07)
認知障害	-	1 (0.04)	1 (0.04)
* 顔面痙攣	1 (0.33)	-	1 (0.04)
言語障害	-	3 (0.13)	3 (0.11)
眼障害	35 (11.55)	8 (0.34)	43 (1.61)
眼の異常感	2 (0.66)	-	2 (0.07)
眼精疲労	3 (0.99)	1 (0.04)	4 (0.15)
* 眼瞼痙攣	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 白内障	1 (0.33)	-	1 (0.04)
複視	18 (5.94)	2 (0.08)	20 (0.75)
眼痛	4 (1.32)	-	4 (0.15)
涙液分泌低下	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 眼充血	1 (0.33)	-	1 (0.04)
羞明	2 (0.66)	-	2 (0.07)
光視症	2 (0.66)	-	2 (0.07)
* 霧視	2 (0.66)	-	2 (0.07)
霧視	5 (1.65)	-	5 (0.19)
視力障害	-	2 (0.08)	2 (0.07)
* 眼の異物感	1 (0.33)	-	1 (0.04)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率 (%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査・特定使用成績調査の累計	合計
* 結膜充血	-	2 (0.08)	2 (0.07)
* 眼そう痒症	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 眼瞼痛	-	1 (0.04)	1 (0.04)
両眼球運動障害	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 眼瞼障害	1 (0.33)	-	1 (0.04)
耳および迷路障害	10 (3.30)	3 (0.13)	13 (0.49)
難聴	-	1 (0.04)	1 (0.04)
感音性難聴	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 複聴	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 耳痛	2 (0.66)	-	2 (0.07)
* 聴覚障害	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 聴覚過敏	-	1 (0.04)	1 (0.04)
耳鳴	5 (1.65)	1 (0.04)	6 (0.22)
聴力低下	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 耳不快感	1 (0.33)	-	1 (0.04)
心臓障害	6 (1.98)	4 (0.17)	10 (0.37)
* チアノーゼ	-	1 (0.04)	1 (0.04)
期外収縮	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 心筋虚血	1 (0.33)	-	1 (0.04)
動悸	2 (0.66)	2 (0.08)	4 (0.15)
* 洞性頻脈	-	1 (0.04)	1 (0.04)
心室性期外収縮	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1 (0.33)	-	1 (0.04)
血管障害	7 (2.31)	1 (0.04)	8 (0.30)
* 潮紅	-	1 (0.04)	1 (0.04)
起立性低血圧	4 (1.32)	-	4 (0.15)
末梢冷感	2 (0.66)	-	2 (0.07)
* 深部静脈血栓症	1 (0.33)	-	1 (0.04)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (3.96)	5 (0.21)	17 (0.64)
* 喘息	1 (0.33)	1 (0.04)	2 (0.07)
* 息詰まり感	1 (0.33)	-	1 (0.04)
咳嗽	3 (0.99)	-	3 (0.11)
発声障害	1 (0.33)	-	1 (0.04)
呼吸困難	2 (0.66)	2 (0.08)	4 (0.15)
過換気	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 低換気	-	1 (0.04)	1 (0.04)
アレルギー性鼻炎	1 (0.33)	-	1 (0.04)
鼻漏	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 喘鳴	-	1 (0.04)	1 (0.04)
* 口腔咽頭不快感	2 (0.66)	-	2 (0.07)
胃腸障害	44 (14.52)	44 (1.86)	88 (3.30)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査・特定使用成績調査の累計	合計
腹部不快感	3 (0.99)	-	3 (0.11)
腹部膨満	3 (0.99)	-	3 (0.11)
腹痛	5 (1.65)	3 (0.13)	8 (0.30)
下腹部痛	2 (0.66)	1 (0.04)	3 (0.11)
上腹部痛	10 (3.30)	-	10 (0.37)
口唇炎	3 (0.99)	-	3 (0.11)
慢性胃炎	2 (0.66)	-	2 (0.07)
便秘	10 (3.30)	8 (0.34)	18 (0.67)
下痢	10 (3.30)	6 (0.25)	16 (0.60)
* 十二指腸潰瘍	-	1 (0.04)	1 (0.04)
嚥下障害	-	1 (0.04)	1 (0.04)
腸炎	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 胃ポリープ	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 胃潰瘍	-	3 (0.13)	3 (0.11)
胃炎	-	2 (0.08)	2 (0.07)
* 胃食道逆流性疾患	-	1 (0.04)	1 (0.04)
* 歯肉出血	1 (0.33)	-	1 (0.04)
歯肉腫脹	2 (0.66)	-	2 (0.07)
舌炎	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 痔核	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 過敏性腸症候群	1 (0.33)	-	1 (0.04)
悪心	11 (3.63)	16 (0.68)	27 (1.01)
流涎過多	-	3 (0.13)	3 (0.11)
嘔吐	6 (1.98)	3 (0.13)	9 (0.34)
* 消化管運動低下	-	1 (0.04)	1 (0.04)
* 糞石	1 (0.33)	-	1 (0.04)
口の感覚鈍麻	5 (1.65)	-	5 (0.19)
肝胆道系障害	5 (1.65)	13 (0.55)	18 (0.67)
胆管結石	1 (0.33)	-	1 (0.04)
胆石症	3 (0.99)	-	3 (0.11)
肝機能異常	1 (0.33)	12 (0.51)	13 (0.49)
肝障害	-	1 (0.04)	1 (0.04)
* 胆嚢ポリープ	1 (0.33)	-	1 (0.04)
皮膚および皮下組織障害	20 (6.60)	39 (1.65)	59 (2.21)
* ざ瘡	1 (0.33)	1 (0.04)	2 (0.07)
脱毛症	2 (0.66)	2 (0.08)	4 (0.15)
* 水疱	1 (0.33)	-	1 (0.04)
アトピー性皮膚炎	1 (0.33)	-	1 (0.04)
薬疹	-	2 (0.08)	2 (0.07)
* 皮膚乾燥	1 (0.33)	-	1 (0.04)
湿疹	4 (1.32)	1 (0.04)	5 (0.19)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率 (%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査・特定使用成績調査の累計	合計
紅斑	1 (0.33)	-	1 (0.04)
多毛症	1 (0.33)	-	1 (0.04)
乏汗症	4 (1.32)	24 (1.02)	28 (1.05)
* 爪の障害	1 (0.33)	-	1 (0.04)
寝汗	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 光線過敏性反応	-	1 (0.04)	1 (0.04)
* そう痒症	2 (0.66)	1 (0.04)	3 (0.11)
発疹	2 (0.66)	2 (0.08)	4 (0.15)
* 皮膚剥脱	1 (0.33)	-	1 (0.04)
汗腺障害	-	5 (0.21)	5 (0.19)
蕁麻疹	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 色素沈着障害	-	1 (0.04)	1 (0.04)
筋骨格系および結合組織障害	13 (4.29)	5 (0.21)	18 (0.67)
関節痛	2 (0.66)	-	2 (0.07)
背部痛	3 (0.99)	1 (0.04)	4 (0.15)
関節拘縮	1 (0.33)	-	1 (0.04)
筋痙縮	-	1 (0.04)	1 (0.04)
筋力低下	2 (0.66)	-	2 (0.07)
筋骨格痛	2 (0.66)	-	2 (0.07)
筋肉痛	-	1 (0.04)	1 (0.04)
* 頸部痛	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 骨粗鬆症	1 (0.33)	-	1 (0.04)
四肢痛	6 (1.98)	-	6 (0.22)
* 足底筋膜炎	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 変形性脊椎症	-	1 (0.04)	1 (0.04)
斜頸	-	1 (0.04)	1 (0.04)
筋骨格硬直	2 (0.66)	-	2 (0.07)
椎間板障害	1 (0.33)	-	1 (0.04)
腎および尿路障害	16 (5.28)	10 (0.42)	26 (0.97)
* 膀胱痛	1 (0.33)	-	1 (0.04)
尿管結石	1 (0.33)	-	1 (0.04)
尿路結石	3 (0.99)	2 (0.08)	5 (0.19)
遺尿	-	1 (0.04)	1 (0.04)
血尿	2 (0.66)	1 (0.04)	3 (0.11)
* 水腎症	1 (0.33)	-	1 (0.04)
尿意切迫	1 (0.33)	-	1 (0.04)
腎結石症	6 (1.98)	-	6 (0.22)
頻尿	2 (0.66)	1 (0.04)	3 (0.11)
蛋白尿	-	1 (0.04)	1 (0.04)
尿失禁	-	2 (0.08)	2 (0.07)
* 尿閉	-	1 (0.04)	1 (0.04)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率 (%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査・特定使用成績調査の累計	合計
* 腎機能障害	-	1 (0.04)	1 (0.04)
生殖系および乳房障害	4 (1.32)	3 (0.13)	7 (0.26)
乳房痛	-	1 (0.04)	1 (0.04)
月経困難症	2 (0.66)	-	2 (0.07)
* 乳汁漏出症	1 (0.33)	-	1 (0.04)
不規則月経	3 (0.99)	1 (0.04)	4 (0.15)
* 乳頭腫脹	-	1 (0.04)	1 (0.04)
一般・全身障害および投与部位の状態	57 (18.81)	50 (2.12)	107 (4.01)
無力症	5 (1.65)	1 (0.04)	6 (0.22)
胸部不快感	3 (0.99)	-	3 (0.11)
胸痛	2 (0.66)	1 (0.04)	3 (0.11)
状態悪化	-	13 (0.55)	13 (0.49)
* 死亡	-	1 (0.04)	1 (0.04)
活動性低下	1 (0.33)	7 (0.30)	8 (0.30)
* 不快感	-	1 (0.04)	1 (0.04)
不快感	2 (0.66)	-	2 (0.07)
* 薬物相互作用	-	5 (0.21)	5 (0.19)
疲労	2 (0.66)	1 (0.04)	3 (0.11)
異常感	3 (0.99)	2 (0.08)	5 (0.19)
冷感	1 (0.33)	-	1 (0.04)
熱感	3 (0.99)	-	3 (0.11)
歩行障害	11 (3.63)	3 (0.13)	14 (0.52)
足のもつれ	2 (0.66)	-	2 (0.07)
倦怠感	31 (10.23)	7 (0.30)	38 (1.42)
浮腫	1 (0.33)	-	1 (0.04)
末梢性浮腫	3 (0.99)	-	3 (0.11)
* 疼痛	2 (0.66)	-	2 (0.07)
発熱	7 (2.31)	10 (0.42)	17 (0.64)
口渇	3 (0.99)	-	3 (0.11)
末梢腫脹	1 (0.33)	-	1 (0.04)
臨床検査	147 (48.51)	262 (11.08)	409 (15.34)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.32)	10 (0.42)	14 (0.52)
* アルブミン・グロブリン比増加	1 (0.33)	-	1 (0.04)
アンモニア増加	6 (1.98)	-	6 (0.22)
* アミラーゼ増加	-	1 (0.04)	1 (0.04)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.32)	6 (0.25)	10 (0.37)
血中アルブミン減少	-	3 (0.13)	3 (0.11)
血中重炭酸塩減少	19 (6.27)	8 (0.34)	27 (1.01)
* 血中重炭酸塩増加	-	1 (0.04)	1 (0.04)
血中カルシウム減少	2 (0.66)	1 (0.04)	3 (0.11)
血中クロール異常	1 (0.33)	-	1 (0.04)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率 (%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査・特定使用成績調査の累計	合計
血中クロール減少	2 (0.66)	-	2 (0.07)
血中クロール増加	22 (7.26)	14 (0.59)	36 (1.35)
血中コレステロール増加	4 (1.32)	6 (0.25)	10 (0.37)
* 血中クレアチンホスホキナーゼ異常	-	1 (0.04)	1 (0.04)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (2.31)	4 (0.17)	11 (0.41)
* 血中クレアチニン増加	-	1 (0.04)	1 (0.04)
* 血中ブドウ糖増加	-	1 (0.04)	1 (0.04)
* 血中乳酸脱水素酵素減少	2 (0.66)	-	2 (0.07)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.99)	7 (0.30)	10 (0.37)
* 血液pH低下	-	3 (0.13)	3 (0.11)
血液pH低下	-	3 (0.13)	3 (0.11)
血中カリウム減少	3 (0.99)	2 (0.08)	5 (0.19)
血中カリウム増加	2 (0.66)	1 (0.04)	3 (0.11)
* 血圧低下	1 (0.33)	-	1 (0.04)
血中ナトリウム減少	3 (0.99)	3 (0.13)	6 (0.22)
血中トリグリセリド増加	8 (2.64)	5 (0.21)	13 (0.49)
* 血中尿素減少	-	1 (0.04)	1 (0.04)
* 血中尿素増加	1 (0.33)	7 (0.30)	8 (0.30)
* 血中尿酸減少	2 (0.66)	-	2 (0.07)
* 血中尿酸増加	-	1 (0.04)	1 (0.04)
体温上昇	-	1 (0.04)	1 (0.04)
* C-反応性蛋白増加	1 (0.33)	-	1 (0.04)
色覚検査異常	1 (0.33)	-	1 (0.04)
白血球百分率数異常	-	1 (0.04)	1 (0.04)
* 薬物濃度減少	-	1 (0.04)	1 (0.04)
心電図異常	1 (0.33)	-	1 (0.04)
心電図ST部分上昇	1 (0.33)	-	1 (0.04)
好酸球数増加	-	8 (0.34)	8 (0.30)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	24 (7.92)	54 (2.28)	78 (2.92)
* 尿中ブドウ糖	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 尿中ブドウ糖陽性	1 (0.33)	1 (0.04)	2 (0.07)
ヘマトクリット減少	5 (1.65)	5 (0.21)	10 (0.37)
* ヘマトクリット増加	-	2 (0.08)	2 (0.07)
尿中血陽性	7 (2.31)	1 (0.04)	8 (0.30)
ヘモグロビン減少	6 (1.98)	4 (0.17)	10 (0.37)
* 眼圧上昇	-	1 (0.04)	1 (0.04)
単球数増加	-	1 (0.04)	1 (0.04)
好中球数減少	-	1 (0.04)	1 (0.04)
* 尿pH上昇	1 (0.33)	-	1 (0.04)
血小板数減少	7 (2.31)	10 (0.42)	17 (0.64)
総蛋白減少	3 (0.99)	7 (0.30)	10 (0.37)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率 (%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査・特定使用成績調査の累計	合計
赤血球数減少	5 (1.65)	4 (0.17)	9 (0.34)
視力検査異常	3 (0.99)	-	3 (0.11)
視野検査異常	3 (0.99)	-	3 (0.11)
体重減少	79 (26.07)	112 (4.74)	191 (7.16)
体重増加	1 (0.33)	4 (0.17)	5 (0.19)
白血球数減少	14 (4.62)	21 (0.89)	35 (1.31)
白血球数増加	3 (0.99)	5 (0.21)	8 (0.30)
血中リン減少	16 (5.28)	2 (0.08)	18 (0.67)
尿沈渣陽性	14 (4.62)	-	14 (0.52)
血中リン増加	2 (0.66)	1 (0.04)	3 (0.11)
* 血小板数増加	1 (0.33)	2 (0.08)	3 (0.11)
好塩基球百分率増加	1 (0.33)	-	1 (0.04)
好酸球百分率減少	2 (0.66)	-	2 (0.07)
好酸球百分率増加	6 (1.98)	4 (0.17)	10 (0.37)
好中球百分率減少	6 (1.98)	1 (0.04)	7 (0.26)
好中球百分率増加	3 (0.99)	-	3 (0.11)
単球百分率減少	1 (0.33)	-	1 (0.04)
単球百分率増加	2 (0.66)	-	2 (0.07)
リンパ球百分率減少	4 (1.32)	-	4 (0.15)
リンパ球百分率増加	2 (0.66)	-	2 (0.07)
尿中蛋白陽性	5 (1.65)	1 (0.04)	6 (0.22)
* 抗痙攣剤濃度増加	2 (0.66)	2 (0.08)	4 (0.15)
抗痙攣剤濃度増加	11 (3.63)	1 (0.04)	12 (0.45)
* 抗痙攣剤濃度減少	-	1 (0.04)	1 (0.04)
血中アルカリホスファターゼ増加	14 (4.62)	25 (1.06)	39 (1.46)
肝酵素上昇	-	3 (0.13)	3 (0.11)
尿沈渣異常	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 血中クレアチンホスホキナーゼ減少	2 (0.66)	-	2 (0.07)
尿中ウロビリノーゲン増加	5 (1.65)	-	5 (0.19)
傷害、中毒および処置合併症	5 (1.65)	2 (0.08)	7 (0.26)
* 足関節部骨折	-	1 (0.04)	1 (0.04)
* 足骨折	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 手骨折	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 熱射病	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 裂傷	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 挫傷	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 脳挫傷	-	1 (0.04)	1 (0.04)
* 腹部損傷	1 (0.33)	-	1 (0.04)
* 各種物質毒性	-	1 (0.04)	1 (0.04)

副作用名については MedDRA/J version 18.0 を使用して集計した。

* : 「使用上の注意」から予測できない副作用

④副作用発現症例一覧：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））

	承認時迄 の状況	特定使用成績 調査「長期使用 に関する調査」 の累計	合計
安全性評価症例数	86	313	399
副作用等の発現症例数（発現率）	66 (76.74%)	89 (28.43%)	155 (38.85%)
副作用等の発現件数	139	120	259
副作用等の種類	承認時迄 の状況	特定使用成績調 査「長期使用に 関する調査」の 累計	合計
感染症および寄生虫症	1 (1.16)	2 (0.64)	3 (0.75)
胃腸炎	-	1 (0.32)	1 (0.25)
* 上咽頭炎	-	1 (0.32)	1 (0.25)
* 咽頭炎	1 (1.16)	-	1 (0.25)
代謝および栄養障害	13 (15.12)	18 (5.75)	31 (7.77)
高アンモニア血症	-	1 (0.32)	1 (0.25)
代謝性アシドーシス	1 (1.16)	2 (0.64)	3 (0.75)
高アルカリホスファターゼ血症	-	1 (0.32)	1 (0.25)
食欲減退	12 (13.95)	14 (4.47)	26 (6.52)
精神障害	5 (5.81)	11 (3.51)	16 (4.01)
* 攻撃性	-	2 (0.64)	2 (0.50)
激越	1 (1.16)	3 (0.96)	4 (1.00)
無感情	-	1 (0.32)	1 (0.25)
易刺激性	-	2 (0.64)	2 (0.50)
気分変化	-	1 (0.32)	1 (0.25)
* 神経症	-	1 (0.32)	1 (0.25)
感情不安定	1 (1.16)	1 (0.32)	2 (0.50)
* 精神症状	3 (3.49)	-	3 (0.75)
神経系障害	32 (37.21)	38 (12.14)	70 (17.54)
健忘	1 (1.16)	-	1 (0.25)
運動緩慢	-	1 (0.32)	1 (0.25)
浮動性めまい	1 (1.16)	3 (0.96)	4 (1.00)
ジスキネジア	-	1 (0.32)	1 (0.25)
てんかん	1 (1.16)	2 (0.64)	3 (0.75)
頭痛	1 (1.16)	-	1 (0.25)
運動過多	2 (2.33)	2 (0.64)	4 (1.00)
* 筋緊張低下	1 (1.16)	-	1 (0.25)
精神的機能障害	-	1 (0.32)	1 (0.25)
傾眠	28 (32.56)	29 (9.27)	57 (14.29)
てんかん重積状態	2 (2.33)	1 (0.32)	3 (0.75)

副作用等の種類	承認時迄 の状況	特定使用成績調 査「長期使用に 関する調査」の 累計	合計
振戦	-	1 (0.32)	1 (0.25)
認知障害	1 (1.16)	-	1 (0.25)
群発発作	-	1 (0.32)	1 (0.25)
認知障害発作	1 (1.16)	1 (0.32)	2 (0.50)
耳および迷路障害	1 (1.16)	1 (0.32)	2 (0.50)
* 聴覚過敏	-	1 (0.32)	1 (0.25)
回転性めまい	1 (1.16)	-	1 (0.25)
心臓障害	1 (1.16)	1 (0.32)	2 (0.50)
第一度房室ブロック	1 (1.16)	-	1 (0.25)
徐脈	-	1 (0.32)	1 (0.25)
血管障害	-	1 (0.32)	1 (0.25)
* ほてり	-	1 (0.32)	1 (0.25)
胃腸障害	2 (2.33)	3 (0.96)	5 (1.25)
便秘	1 (1.16)	1 (0.32)	2 (0.50)
下痢	-	2 (0.64)	2 (0.50)
* 消化不良	-	1 (0.32)	1 (0.25)
悪心	1 (1.16)	-	1 (0.25)
肝胆道系障害	-	1 (0.32)	1 (0.25)
肝機能異常	-	1 (0.32)	1 (0.25)
皮膚および皮下組織障害	24 (27.91)	16 (5.11)	40 (10.03)
乏汗症	13 (15.12)	12 (3.83)	25 (6.27)
発疹	1 (1.16)	-	1 (0.25)
汗腺障害	11 (12.79)	5 (1.60)	16 (4.01)
* 乾皮症	1 (1.16)	-	1 (0.25)
腎および尿路障害	2 (2.33)	2 (0.64)	4 (1.00)
尿路結石	-	1 (0.32)	1 (0.25)
血尿	-	1 (0.32)	1 (0.25)
腎結石症	1 (1.16)	-	1 (0.25)
尿失禁	1 (1.16)	-	1 (0.25)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.65)	9 (2.88)	13 (3.26)
無力症	-	2 (0.64)	2 (0.50)
活動性低下	-	1 (0.32)	1 (0.25)
倦怠感	3 (3.49)	1 (0.32)	4 (1.00)
発熱	1 (1.16)	4 (1.28)	5 (1.25)
* 体温調節障害	-	1 (0.32)	1 (0.25)
臨床検査	33 (38.37)	10 (3.19)	43 (10.78)
血中重炭酸塩減少	26 (30.23)	-	26 (6.52)
血中クロール増加	2 (2.33)	-	2 (0.50)
* 血中尿酸増加	1 (1.16)	-	1 (0.25)
体温上昇	1 (1.16)	1 (0.32)	2 (0.50)

副作用等の種類	承認時迄の状況	特定使用成績調査「長期使用に関する調査」の累計	合計
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.16)	-	1 (0.25)
体重減少	8 (9.30)	8 (2.56)	16 (4.01)
尿中リン増加	2 (2.33)	-	2 (0.50)
抗痙攣剤濃度増加	2 (2.33)	-	2 (0.50)
尿沈渣異常	1 (1.16)	-	1 (0.25)
肝機能検査値上昇	-	1 (0.32)	1 (0.25)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.16)	-	1 (0.25)
熱中症	1 (1.16)	-	1 (0.25)

副作用名については MedDRA/J version 20.1 を使用して集計した。

*：「使用上の注意」から予測できない副作用

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

①使用成績調査¹³⁾

収集された 3,905 例から、162 例（登録期間外症例 137 例、安全性評価不能症例 18 例、本剤未投与症例及び契約期間外症例各 8 例（重複あり））を除外した 3,743 例が安全性解析対象とされた。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢（年齢 1；0～16 歳未満、16～65 歳未満、65 歳以上、年齢 2；0～16 歳未満、16 歳以上、年齢 3；0～65 歳未満、65 歳以上）、発作型（部分発作）、解剖学的局在、既往歴、過敏症体質、合併症、合併症（腎疾患）、合併症（精神疾患）、併用抗てんかん薬、併用抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン、クロバザム、ゾニサミド、ガバペンチン、クロナゼパム）、抗てんかん薬以外の併用薬（併用）及び本剤投与日数（日）について、副作用発現率に有意差が認められた。また、特別な背景を有する者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害患者、肝機能障害患者）は収集された症例より抽出され、副作用発現率について検討が行われた。

- ・ **年齢**：年齢 1 別の副作用発現率は、0～16 歳未満 23.1% (228/989 例)、16～65 歳未満 29.7% (723/2,431 例)、65 歳以上 18.4% (56/305 例) であり、16～65 歳未満での副作用発現率が他群より高い傾向がみられたが、年齢別の副作用発現率への影響は不明であった。

年齢 2 及び年齢 3 については、小児及び高齢者の項を参照の事。

- ・ **発作型（部分発作）**：有無別の副作用発現率は、「無」 33.9% (65/192 例)、「有」 26.6% (943/3,551 例) であり、「無」群での副作用発現率が「有」群より高い傾向がみられた。安全性解析対象の部分発作「無」群は全般発作を有する患者が多く含まれていることが影響している可能性が考えられた。
- ・ **解剖学的局在**：副作用発現率は、前頭葉てんかん患者で 23.8% (219/919 例) と最も低く、後頭葉てんかん患者の 30.6% (38/124 例) が最も高かったが、後頭葉てんかん患者で副作用発現率が高かった原因は不明であった。
- ・ **既往歴**：有無別の副作用発現率は、「無」 25.4% (675/2,661 例)、「有」 30.7% (306/996 例) であり、有意差は認められたものの発現率に大きな違いはみられなかった。

- ・ **過敏症体質**：有無別の副作用発現率は、「無」25.8% (870/3,372 例)、「有」38.0% (84/221 例)であった。器官別大分類別の副作用では、皮膚および皮下組織障害において過敏症体質「有」群の患者での発現率が4.1% (9/221 例)であり、「無」群の1.7% (59/3,372 例)及び全体の1.9% (71/3,743 例)と比べて高い傾向がみられた。しかし、皮膚および皮下組織障害で副作用発現率が高い傾向にあるのは「薬疹」及び「発疹」の1.4% (3 件/221 例)であり、過敏症体質という患者背景の影響が考えられた。
- ・ **合併症**：有無別の副作用発現率は、「無」24.6% (341/1,386 例)、「有」28.4% (664/2,342 例)であり、有意差は認められたものの発現率に大きな違いはみられなかった。
- ・ **合併症（腎疾患）**：詳細については、腎機能障害患者の項を参照の事。
- ・ **合併症（精神疾患）**：有無別の副作用発現率は、「無」26.1% (863/3,306 例)、「有」33.6% (142/422 例)であり、有意差は認められたものの発現率に大きな違いはみられなかった。
- ・ **併用抗てんかん薬**：有無別の副作用発現率は、「無」16.1% (15/93 例)、「有」27.2% (993/3,650 例)であり、「有」群で副作用発現率が高かった。本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用することとなっており、本剤以外の抗てんかん薬が影響している可能性が考えられた。併用抗てんかん薬において併用の多い10薬剤のうち6薬剤（カルバマゼピン、フェニトイン、クロバザム、ゾニサミド、ガバペンチン、クロナゼパム）について有意差が認められたものの発現率に大きな違いはみられなかった。また、複数の抗てんかん薬を併用している症例が多いことが影響している可能性が考えられた。
- ・ **抗てんかん薬以外の併用薬（併用）**：有無別の副作用発現率は、「無」23.8% (500/2,103 例)、「有」31.0% (506/1,634 例)であり、「有」群で副作用発現率が高い傾向がみられた。「有」群の方が合併症を有する患者が多いこと等が影響している可能性があるが、詳細は不明であった。
- ・ **本剤投与日数（日）**：副作用発現率は、「1～90日」52.9% (387/731 例)、「91～180日」20.5% (611/2,983 例)で、「1～90日」群の副作用発現率が高かった。副作用が発現した際は、処置の一つとして本剤投与を中止又は休薬するため、副作用が発現した症例において、結果的に本剤投与日数が短くなったものと考えられた。
- ・ **小児**：安全性解析対象症例として989例が収集された。小児（16歳未満）の副作用発現率は23.1% (228/989 例)であり、16歳以上の患者における副作用発現率28.5% (779/2,736 例)と比較して有意差が認められた。主な副作用は、傾眠（69件）、食欲減退（46件）、体重減少（26件）及び乏汗症（23件）であった。16歳以上の患者群と比べて乏汗症に関連する副作用の発現率が高い傾向にあったが、既に使用上の注意において注意喚起している。
- ・ **高齢者**：安全性解析対象症例として305例が収集された。高齢者（65歳以上）の副作用発現率は18.4% (56/305 例)であり、非高齢者（65歳未満）の副作用発現率27.8% (951/3,420 例)と比較して有意差が認められた。高齢者で副作用発現率が低かった原因として、何らかの背景要因が影響している可能性が考えられたが、詳細は不明である。主な副作用は、傾眠（19件）、食欲減退（9件）、浮動性めまい、肝機能異常及び血中尿素増加（各7件）等であった。
- ・ **妊産婦**：女性（1,749例）のうち、妊娠している患者（8例）の2例（25.0%）に副作用が認められた。内訳は、幻覚、妄想症及び流産（各1件）であった。幻覚及び妄想

症の1例は重篤、転帰は回復であった。最終月経の約1週間後には本剤を中止し速やかに消失しており、正常出産にて新生児に異常は認められていないことから、本剤服用による妊娠、胎児成長や分娩への影響はなかったと考えられる。流産の1例については、本剤との因果関係を評価する情報が乏しく判断できないが、年齢や妊娠周期を考慮すると自然流産の可能性も考えられた。流産が生じた患者の転帰は回復している。

- ・ **腎機能障害患者**：安全性解析対象症例として63例が収集された。副作用発現率は15.9% (10/63例) であり、腎疾患を合併していない患者における副作用発現率27.1% (995/3,665例) と比較して有意差が認められた。腎機能障害患者で副作用発現率が低かった原因は不明であるが、腎機能障害患者の症例数が63例と少ないことが影響している可能性が考えられた。主な副作用は、傾眠(3件)、血小板数減少(2件)であった。
- ・ **肝機能障害患者**：安全性解析対象として316例が収集された。副作用発現率は26.6% (84/316例) であり、肝疾患を合併していない患者における副作用発現率27.0% (921/3,412例) と比較して有意差は認められなかった。主な副作用は、傾眠(20件)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加(10件)、食欲減退(9件)、体重減少(8件)、浮動性めまい(7件)であった。

②特定使用成績調査(長期使用に関する調査)¹³⁾

本調査は使用成績調査の登録症例のうち6ヵ月を超えて本剤の投与を継続した症例を対象として、収集された2,477例から、113例(使用成績安全性除外86例、観察期間内投与なし17例、安全性評価不能8例(有害事象の有無を確認できなかった症例)等)を除外した2,364例が安全性解析対象とされた。

(使用成績調査については、「VIII. 8. (5) ①使用成績調査」の項を参照)

安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢1(0~16歳未満、16~65歳未満、65歳以上)、年齢3(0~65歳未満、65歳以上)、罹病期間(年)、発作型(部分発作)、既往歴、過敏症体質、合併症、合併症(腎疾患)、併用抗てんかん薬剤数、併用抗てんかん薬(カルバマゼピン、フェニトイン、クロバザム、ガバペンチン)、抗てんかん薬以外の併用薬(併用)及び本剤投与日数(日)について、副作用発現率に有意差が認められた。これらの検討結果は、本剤投与6ヵ月時点の患者背景別副作用発現率の検討結果(使用成績調査)と比較して大きな変化は認められなかった。また、特別な背景を有する者(小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害患者、肝機能障害患者)は収集された症例より抽出され、副作用発現率について検討が行われた。使用成績調査では有意差が認められなかった罹病期間(年)、併用抗てんかん薬剤数及び使用成績調査から区分を変更している本剤投与日数(日)並びに特別な背景を有する者についての検討結果は以下の通りである。

- ・ **罹病期間(年)**：副作用発現率は、0~5年で23.4%(180/770例)、6~10年で23.2%(74/319例)、11~20年で25.5%(121/475例)、21~30年で30.9%(97/314例)、31年以上で32.7%(91/278例)であり、罹病期間が長い患者で副作用発現率が高い傾向が認められた。罹病期間(年)が長い患者は合併症などの患者要因が増えることが推測されることなど、本剤との関連性が明確ではなかった。
- ・ **併用抗てんかん薬剤数**：副作用発現率は、0剤で11.1%(3/27例)、1剤で21.8%(116/533例)、2剤で23.3%(160/687例)、3剤で28.8%(183/635例)、4剤以上で29.9%(144/482例)であり、併用抗てんかん薬剤数が多い患者で副作用発現率が高い傾向が認められた。抗てんかん薬を複数使用している際に1剤のみの副作用を切り出すことは困難な

場合もあり、薬剤数が多い患者での副作用発現にはこれら併用抗てんかん薬が影響している可能性も考えられるが、詳細は不明であった。

- **本剤投与日数（日）**：副作用発現率は、181～270日で39.9%（71/178例）、271～360日で24.2%（521/2,153例）であり、投与日数が短い患者では副作用発現率が高い傾向が認められた。副作用が発現した際は、処置の一つとして本剤投与を中止又は休薬するため、副作用が発現した症例において、結果的に本剤投与日数が短くなったものと考えられた。
- **小児**：安全性解析対象症例として653例が収集された。小児（16歳未満）における副作用発現率は23.0%（150/653例）であった。16歳以上の患者における副作用発現率26.7%（454/1,703例）と比較して有意差は認められなかった。主な副作用は、傾眠（42件）、食欲減退（26件）、乏汗症及び体重減少（各20件）であった。16歳以上の患者と比べて乏汗症に関連する副作用の発現率が高い傾向にあったが、既に使用上の注意において注意喚起している。
- **高齢者**：安全性解析対象症例として162例が収集された。高齢者（65歳以上）における副作用発現率は17.3%（28/162例）であり、非高齢者（65歳未満）の副作用発現率26.3%（576/2,194例）と比較して有意差が認められた。高齢者で副作用発現率が低かった原因として、何らかの背景要因が影響している可能性が考えられたが、詳細は不明であった。主な副作用は、傾眠（8件）、体重減少（6件）、血中尿素増加（5件）であった。
- **妊産婦**：女性（1,089例）のうち、妊娠している患者への投与例は6例であった。当該6例に副作用は認められなかった。妊娠している患者10例（うち4例は使用成績調査から特定使用成績調査に移行したため重複）の妊娠帰結は、出産6例、不明2例、流産、人工流産各1例で、出生児6例の帰結は5例が正常、1例は不明であった。なお、人工流産の胎児には異常は認められなかった。
- **腎機能障害患者**：安全性解析対象症例として39例が収集された。副作用発現症例率は5.1%（2/39例）であり、腎疾患を合併していない患者における副作用発現率26.0%（603/2,319例）と比較して有意差が認められた。腎機能障害患者で副作用発現率が低かった原因は不明であるが、腎機能障害患者の症例数が39例と少ないことが影響している可能性が考えられた。副作用は、傾眠（2件）、血中乳酸脱水素酵素増加、血液pH低下及び好酸球数増加（各1件）であった。
- **肝機能障害患者**：安全性解析対象症例として214例が収集された。副作用発現率は29.9%（64/214例）であり、肝疾患を合併していない患者における副作用発現率25.2%（541/2,144例）と比較して有意差は認められなかった。主な副作用は、傾眠（15件）、体重減少（10件）、食欲減退及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（6件）であった。

9.臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

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。

【解説】

13.1 承認時まで実施した国内臨床試験では過量投与の報告例はなかったが、海外臨床試験及び市販後報告において過量投与例が報告されており、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、腹痛等が認められている。

13.2 血液透析患者を対象として本剤 100 mg を単回経口投与後の体内動態に及ぼす血液透析の影響を標準的な薬物動態試験で検討し、400 mL/分の速度で血液透析を 3 時間行ったところ、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全身クリアランス (CL/F) は約 7.2L/時 (120 mL/分) であり、これは健康成人における CL/F1.2~1.8L/時 (20~30 mL/分) よりも大きく、血液透析によりトピラマートが血漿から急速に除去されることが示された。この結果より、本剤の過量投与時の処置として血液透析を行うことは有用な方法のひとつであると考えられる。

11.適用上の注意

■トピナ錠 25 mg・50 mg・100 mg

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。

【解説】

14.1 日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日付) の申し合わせ事項により記載した。

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]

【解説】

米国食品医薬品局(FDA)は、11 種類の抗てんかん薬^{注)}のプラセボ対照臨床試験 199 試験のデータをレビューし、プラセボ群に比べて抗てんかん薬群では自殺念慮及び自殺企図のリスクが有意に高くプラセボ群の約 2 倍であったことを公表（2008 年 1 月 31 日付）し、全ての抗てんかん薬の製造会社に対して、添付文書への警告の追記及び Medication Guide（患者向けの医薬品ガイド）の作成を要求した（2008 年 12 月 16 日付）。*

また、欧州医薬品審査局(EMA)でも FDA の公表を受け、欧州規模でのレビューが実施され、抗てんかん薬は、まれに自殺念慮及び自殺企図の僅かなリスク上昇に関与することがあるとの結論を得て、自殺念慮及び自殺企図の発現について患者を観察する必要性を強調するための記載を全ての抗てんかん薬の製品情報に要求した。

これらの海外での状況も踏まえ、2009 年 7 月、本邦においても本剤を含む抗てんかん薬の「使用上の注意」に「その他の注意」として自殺念慮及び自殺企図に関する追記を行った。[「VIII.6.(1)」の項参照]

(平成 21 年 7 月 3 日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡)

注) 11 種類の抗てんかん薬：Carbamazepine, Felbamate*, Gabapentin, Lamotrigine, Levetiracetam, Oxcarbazepine*, Pregabalin, Tiagabine*, Topiramate, Valproate, Zonisamide

*：国内未承認

※関連情報掲載サイト：

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/>

PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM100190

(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」参照）：

(2) 副次的薬理試験⁶⁵⁾：

試験系（モデル）	投与経路	投与量（mg/kg）	方法及び成績
ラット海馬 CA3 領域におけるカイニン酸誘発神経細胞死に対する作用	腹腔内	30	生後 10 日齢（P10）ラットに低酸素負荷し、その 20 日後（P30）、カイニン酸 10 mg/kg を投与した。カイニン酸投与 3 日後（P33）の海馬 CA3 領域において DNA 分断化像を示す細胞数は、対照（低酸素非負荷）群と比較して低酸素負荷群において約 80%増加した。低酸素負荷 30 分前にトピラマート 30 mg/kg を投与した群では、カイニン酸による神経細胞死が有意に抑制された（ $p < 0.05$ vs 溶媒投与+低酸素負荷群、t 検定及び Bonferroni 調整）
ラット脊髄神経結紮モデルにおける作用	経口	3、10、30	トピラマート 3、10 mg/kg 投与群でアロディニア抑制傾向、30 mg/kg 投与群では投与 1 及び 2 時間後に有意なアロディニア抑制（ $P < 0.05$ vs 溶媒投与群、Dunn の多重比較検定）。トピラマート 30 mg/kg 反復投与（1 日 2 回、5 日間）によって、抗アロディニア作用の持続時間延長が認められた。（陽性対照であるトラマドール：60 mg/kg にも有意なアロディニア抑制作用が認められた。 $p < 0.05$ vs 溶媒投与群、Dunn の多重比較検定）
Zucker ラットにおける作用	経口 ^{a)}	15、60	トピラマートあるいは溶媒を 1 日 2 回、28 日間投与した。2 用量のトピラマートは、ともに Zucker 肥満ラットの体重増加と高炭水化物食の摂餌量を有意に抑制した（ $P < 0.05$ vs 溶媒投与群、Fisher の LSD 検定）。正常動物においては、トピラマート投与による体重増加抑制作用は認められたが、摂餌量に対する影響は認められなかった。また、2 用量のトピラマートは、ともに Zucker 肥満ラット及び正常動物において体脂肪を有意に減少させた（ $p < 0.05$ vs 溶媒投与群、Fisher の LSD 検定）。

a) 投与は 1 日 2 回に分けて実施し、投与量は 1 日の合計用量を示す。午前及び午後、それぞれ 1 日用量の 1/3 及び 2/3 を投与した。

(3) 安全性薬理試験⁶⁶⁾：

トピラマートの一般薬理作用をマウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌを用いて検討した。

1). 一般症状及び行動と中枢神経系に及ぼす影響

試験項目	動物種	投与経路	投与量（mg/kg）	結果
一般状態及び行動に及ぼす影響（FOB 法） ^{a)}	ラット（n=6）	経口	30 100 300 ^{b)}	作用なし 呼吸数減少、歩行失調、爪先立ち歩行、痛覚反射の軽度過敏、正向反射の低下 立ち上がり姿勢、接近反応の低下、接触反応の低下、腹筋緊張度の低下

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果
一般状態及び行動に及ぼす影響 (FOB法) ^{a)}	ラット (n=6)	経口	1000 ^{b)}	四肢を広げた姿勢、眼瞼下垂、歩行不能、移動性の減少、覚醒レベルの低下、立ち上がり行動の消失、ケージからの取り出しが非常に容易、ハンドリングが容易、肢筋緊張度の低下、音刺激反応の低下、尿失禁、痛覚反射の低下、立毛、前後肢握力の低下、着地時後肢開脚幅の短縮 (以上の症状は、投与後 24 時間以内に消失)
けいれん増強作用 1) 閾値下通電法 2) 閾値下ペンチレントラゾール法	マウス (n=10)	経口	1) 10,30,100,300,1000	作用なし
			2) 10,30,100,300,1000	有意に増強 (p<0.05、Fisher の正確確率検定)
自発脳波 1) 急性電極埋込法 2) 慢性電極埋込法	ラット (n=4)	1) 静脈内	1,3,10	変化なし。
		2) 経口	30,100,300,1000	変化なし。 投与後 15 分から 3 時間にかけて新皮質脳波に同期波の一部混入した低振幅速波成分が増加し、投与後 30 分から 5 時間にかけてスパイク波が混入。海馬脳波の低振幅化。
脊髄反射	ラット (n=4)	静脈内	1,3,10	作用なし
鎮痛作用 1) 酢酸ライジング法 2) テールピンチ法	マウス (n=10)	経口	1) 30,100,300,1000	作用なし 有意に抑制 (p≤0.05、Dunnett 検定)
			2) 30,100,300,1000	作用なし
睡眠増強作用 (ペントバルビタールナトリウム誘発)	マウス (n=10)	経口	0.3,1,3,10,30,100,300,1000	作用なし 有意に延長 (p<0.05、Dunnett 検定)
	ラット (n=6)	経口	1,3,10,30,100,300,1000	作用なし 有意に延長 (p<0.05、Dunnett 検定)
自発運動量 (オートメックス法)	ラット (n=8)	経口	30,100,300,1000	作用なし
明暗弁別学習 1) 獲得過程 ^{d)} 2) 獲得後正反応	ラット (n=5)	経口	30,100,300	1) 作用なし
				2) 作用なし
体温	ラット (n=6)	経口	30	投与後 1 時間に軽度の体温低下
			100,300	作用なし
			1000	投与後 2~4 時間に軽度の体温低下
協調運動及び筋弛緩作用 1) 回転棒法 2) 筋力測定法	ラット (n=5)	経口	1) 30,100,300,1000	作用なし 抑制 (投与 8 時間後には回復)
			2) 30,100,300,1000	作用なし 筋力低下作用 (投与 8 時間後には回復)
大脳組織 pH	ラット (n=4)	静脈内	1,3,10	作用なし

a) コアバッテリー試験として GLP 基準で実施 b) 100 mg/kg で認められた症状も発現
c) 300 mg/kg で認められた症状も発現 d) 投与量 mg/kg/day、投与期間 7 日間

2).体性神経系に及ぼす影響

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果
神経筋接合部 1) 坐骨神経腓腹筋標本	1) ラット (n=4)	静脈内	1,3,10	作用なし
2) 横隔神経－横隔膜標本	2) ラット (n=6)	<i>in vitro</i>	1,10,100 ^{a)}	横隔神経刺激、横隔膜刺激のいずれに対しても作用なし
局所麻酔作用 1) 角膜反射 2) 皮膚攣縮反射	モルモット (n=10)	1) 点眼 2) 皮内	0.01,0.1,1 ^{b)}	1) 作用なし 2) 作用なし

a) 単位 $\mu\text{mol/L}$ b) 単位%

3).自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果
瞬膜収縮 1) 節前神経刺激 2) 節後神経刺激	イヌ (n=4)	静脈内	1,3,10	1) 作用なし 2) 作用なし
瞳孔径	ラット (n=6)	経口	30,100,300,1000	作用なし
摘出気管 (イソプロテレノール弛緩)	モルモット (n=6)	<i>in vitro</i>	1,10,100 ^{a)}	単独作用、弛緩抑制作用なし
摘出大動脈 (ノルアドレナリン収縮)	ラット (n=6)	<i>in vitro</i>	1,10,100 ^{a)}	単独作用、収縮抑制作用なし
摘出回腸 1) アセチルコリン収縮 2) ヒスタミン収縮 3) セロトニン収縮 4) バリウム収縮	モルモット (n=6)	<i>in vitro</i>	1,10,100 ^{a)}	単独作用なし 1) 作用なし 2) 作用なし 3) 作用なし 4) 作用なし
摘出輸精管 (ノルアドレナリン収縮、 下腹神経電気刺激収縮)	モルモット (n=6)	<i>in vitro</i>	1,10,100 ^{a)}	単独作用、収縮抑制作用なし
摘出子宮 (非妊娠) (オキシトシン収縮)	ラット (n=6)	<i>in vitro</i>	1,10,100 ^{a)}	収縮抑制作用なし
摘出子宮 1) 非妊娠 2) 妊娠	ラット (n=6)	<i>in vitro</i>	1,10,100 ^{a)}	自動収縮頻度、収縮力のいずれにも作用なし

a) 単位 $\mu\text{mol/L}$

4).呼吸・循環器系に及ぼす影響

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果
無麻酔下の呼吸、 循環器系に対する作用 (テレメトリー法) ^{a)}	イヌ (n=4)	経口	10,30 100	一過性の呼吸数増加、動脈血 HCO_3^- 低下、1 個体で一過性の心拍数増加 一過性の呼吸数増加、動脈血 HCO_3^- 低下、心拍数増加 (投与 6 時間後には回復)
hERG チャネルに対する作用 ^{a)}	hERG-1K チャネル 発現 HEK293 細胞 (n=4)	<i>in vitro</i>	30,90,180,300 ^{c)}	作用なし

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果
無麻酔下の循環器系に対する作用 (テレメトリー法)	ラ ッ ト (n=4-5)	経口	10 30,100 300	作用なし 血圧上昇 血圧上昇、心拍数増加
無麻酔下の血圧、心拍数に対する作用 (レセルピン前処置)	ラ ッ ト (n=7)	経口	300	レセルピン前処置により血圧上昇、心拍数増加が抑制された
無麻酔下の血圧、心拍数に対する作用 (カテーテル法)	ラ ッ ト (n=4)	経口	30,100 300 1000	作用なし 心拍数増加 血圧低下と心拍数増加
麻酔下の呼吸、血圧、心拍数、血流量 (総頸動脈、大腿動脈)、心電図に対する作用	イヌ (n=4)	静脈内	1,3,10	作用なし
麻酔下における自律神経作動薬及び総頸動脈閉塞による血圧に対する作用 1) 両側総頸動脈閉塞 2) アドレナリン 3) アセチルコリン 4) イソプロテレノール 5) ヒスタミン 6) DMPP ^{b)}	イヌ (n=4)	静脈内	1,3,10	1) 作用なし 2) 作用なし 3) 作用なし 4) 作用なし 5) 作用なし 6) 作用なし
摘出心房標本 1) 自動拍動数 2) 収縮力 3) イソプロテレノールとの相互作用	モルモット (n=6)	<i>in vitro</i>	1,10,100 ^{c)}	1) 作用なし 2) 作用なし 3) 相互作用なし
心筋組織を用いた電気生理 1) 活動電位 2) 膜電流	モルモット (n=5)	<i>in vitro</i>	100 ^{c)}	1) 作用なし 2) 作用なし

a) GLP 基準で実施 b) 1,1-dimethyl-4-phenylpiperazinium iodide

c) 単位 $\mu\text{mol/L}$

5). 消化器系に及ぼす影響

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果
炭末輸送能	マウス (n=10)	経口	30,100,300 1000	作用なし 輸送率低下
胃酸分泌及び血中ガストリン濃度	ラ ッ ト (n=6)	経口	30,100,300 1000	作用なし pH 上昇、血中ガストリン濃度増加
胃・十二指腸粘膜	ラ ッ ト (n=6)	経口	30,100 300,1000	作用なし 胃粘膜下出血
摘出回腸 (自動収縮)	ウサギ (n=6)	<i>in vitro</i>	1,10,100 ^{a)}	自動収縮頻度、収縮力のいずれにも作用なし
だ液分泌	ラ ッ ト (n=5 ~ 16)	経口	12.5,25,50, 100	作用なし

a) 単位 $\mu\text{mol/L}$

6).水及び電解質代謝、血液系及びその他に及ぼす影響

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果
尿量、尿中電解質、尿 pH 及び尿浸透圧	ラット (n=6)	経口	1,3 10,30 100,300,1000	作用なし 尿 pH 上昇 尿 pH 上昇、尿排泄量、尿中 Na、K 排泄増加
血清電解質	ラット (n=6)	経口	1,3 10,30,100,300 1000	作用なし 血清 Cl 上昇 血清 Cl 上昇、一過性に K 低下
溶血性	ラット (n=6)	<i>in vitro</i>	1,10,100 ^{d)}	作用なし
血液凝固能 1) PT ^{a)} 2) APTT ^{b)}	ラット (n=6)	<i>in vitro</i>	1,10,100 ^{d)}	1) 作用なし 2) 作用なし
血小板凝集能 1) collagen 誘発 2) ADP ^{c)} 誘発	ラット (n=6)	<i>in vitro</i>	1,10,100 ^{d)}	1) 作用なし 2) 作用なし
血液 pH	ラット (n=6)	経口	30 100,300,1000	作用なし 血液 pH 低下
腎機能	ラット (n=5~8)	静脈内 単回投与 + 静脈内 持続投与	3.1 ^{e)} 30.5 ^{e)}	腎血流量減少、HCO ₃ ⁻ 排泄量増加 腎血流量減少、HCO ₃ ⁻ 排泄量増加、尿量、尿中 Na、K 排泄量増加、尿中 Cl 排泄量減少、尿浸透圧低下
血糖値に対する作用 (オキシダーゼ法)	ラット (n=6)	経口	30,100,300,1000	作用なし
眼圧低下作用	ウサギ (n=2~5)	1) 静脈内 2) 点眼	1) 10,25 2) 1,5 ^{f)}	1) 眼圧低下 2) 作用なし

a) プロトロンビン時間 b) 活性化部分トロンボプラスチン時間 c) adenosine 5'-diphosphate
d) 単位 $\mu\text{mol/L}$ e) 腎機能検討時投与量 3.1 mg/kg (bolus) + 3.1 mg/kg/h (infusion) あるいは 30.5 mg/kg (bolus) + 30.5 mg/kg/h (infusion) f) 単位 %

(4) 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⁶⁷⁾ :

動物種	投与経路・処置・期間	投与量 (mg/kg)	概略の致死量
マウス	経口	1000-3375	雄：> 2000 mg/kg ^{a)} 雌：> 2000 mg/kg ^{a)}
	腹腔内	500-1700	雄：610 mg/kg ^{a)} 雌：500 mg/kg ^{a)}
ラット	経口	1500-4220	雄：> 2000 mg/kg ^{a)} 雌：> 2000 mg/kg ^{a)}
	腹腔内	750-2550	雄：1700 mg/kg ^{a)} 雌：1125 mg/kg ^{a)}
イヌ	経口	270、400	雄：> 400 mg/kg ^{a)} 雌：> 400 mg/kg ^{a)}

a : 最小致死量を概略の致死量と判断した。

(2) 反復投与毒性試験⁶⁸⁾ :

動物種	投与経路・処置・期間	投与量 (mg/kg)	試験結果
ラット	経口、2週間	10、90、750	C _{max} 、AUC は投与量の増加に伴って増加。 反復投与による変動なし。
	経口、3ヶ月間	10、90、750	無 毒 性 量
	経口、12ヶ月間	1、7、40、240	
イヌ	経口、3ヶ月間	10、40、150	10 mg/kg/日
	経口、12ヶ月間	10、30、100	30 mg/kg/日

(3) 生殖発生毒性試験⁶⁹⁾ :

試験項目	動物種	投与経路・処置・期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量
I 試験	ラット	雄：経口、交配 70日前から交配 30日後まで	0.2、8、25、100	F0 一般：8 mg/kg/日 F0 生殖：100 mg/kg/日 F1：100 mg/kg/日
	ラット	雌：経口、交配2 週間前から帝王 切開あるいは離 乳まで	0.2、8、25、100	F0 一般：25 mg/kg/日 F0 生殖：25 mg/kg/日 F1：25 mg/kg/日
III 試験	ラット	経口、妊娠7 日-17日	0.2、2.5、30、400	F0 一般：2.5 mg/kg/日 F0 生殖：400 mg/kg/日 F1：2.5 mg/kg/日
	ウサギ	経口、妊娠6 日-18日	10、35、120	F0 一般：< 10 mg/kg/日 F0 生殖：120 mg/kg/日 F1：35 mg/kg/日
II 試験	ラット	経口、妊娠17 日-分娩後21日	2、20、200	F0 一般：20 mg/kg/日 F0 生殖：200 mg/kg/日 F1：< 2 mg/kg/日
	ラット	経口、妊娠17 日-分娩後21日	0.5、1、200	F1：0.5 mg/kg/日

I 試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

II 試験：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

III 試験：胚・胎児発生に関する試験

F0 一般：親動物の一般毒性学的影響に関する無毒性量

F0 生殖：親動物の生殖に及ぼす影響に関する無毒性量

F1 : 次世代の発生に関する無毒性量

(4) その他の特殊毒性^{70~72)} :

試験項目		動物種	投与経路・処置・期間	投与量または処置濃度	試験結果
遺伝毒性 ⁷⁰⁾	復帰突然変異	ネズミ チフス菌 大腸菌	直接法及び代謝活性化法	15-5000 µg/ プレート	陰性
	染色体異常	CHL 細胞	直接法及び代謝活性化法	2.5-10 mmol/L	陰性
	骨髄小核	マウス	単回腹腔内投与	125-500 mg/kg	陰性
がん原性 ⁷¹⁾		マウス	経口 (混餌) 6ヶ月間	300、500 mg/kg	300 mg/kg/日の雄で死亡が認められた。
		マウス	経口 (混餌) 24ヶ月間	20、75、300 mg/kg	使用したマウスの系統に特有の病変である膀胱の平滑筋肉腫の増加が観察されたが、トピラマートに関連する腫瘍性変化は認められなかった。
		ラット	経口 (混餌) 12ヶ月間	10、55、300 mg/kg	10 mg/kg/日以上で胃の腺頸部増殖細胞帯過形成、腎臓の移行上皮過形成などが認められた。
		ラット	経口 (混餌) 24ヶ月間	20、45、120 mg/kg	トピラマートに関連する腫瘍性変化は認められなかった。
抗原性 ⁷²⁾	PCA	マウス ラット	感作：経口 感作：腹腔内 (+Alum)	0.25、2.5 mg/animal 0.25、2.5 mg/animal	陰性 陰性
	PCA	モルモット	感作：皮下 (+CFA)	4、40 mg/animal	陰性
	ASA	モルモット	感作：経口 感作：皮下 (+CFA)	4、40 mg/animal 4、40 mg/animal	陰性 陰性
膀胱粘膜過形成回復性検討試験 ⁷²⁾	ラット	経口、1ヶ月間	750 mg/kg	750 mg/kg/日の1ヶ月間反復投与で認められた膀胱粘膜過形成は、2ヶ月間の休薬で回復した	
依存性 ⁷²⁾	退薬症候抑制	サル	経口	64、128 mg/kg	陰性
	身体依存形成	ラット	経口 (混餌)	0.5-2、2-8 mg/g food 2-4、8-16 mg/g food	陰性
	自己胃内投与	サル	経口 (連続自己胃内投与)	4、8、16 mg/kg/回	自発摂取は認められなかった

PCA : 受身皮膚アナフィラキシー試験

ASA : 能動性全身アナフィラキシー試験

CFA : Complete Freund's Adjuvant

Alum : 水酸化アルミニウムゲル

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)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

「VIII.14. 適用上の注意」の項を参照（トピナ錠 25 mg・50 mg・100 mg）

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り（日本語・英語）

(3) 調剤時の留意点について：

■トピナ錠 25 mg・50 mg・100 mg

複数の含量規格があるため、製品の表示、色調等に注意し、取り間違いに注意すること。

含量別 PTP シート色調

品名	色調
トピナ錠 25 mg	緑
トピナ錠 50 mg	青
トピナ錠 100 mg	赤

（各製品の色調、外形については「IV.1. 剤形」の項参照）

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

トピナ錠 25 mg : [PTP、乾燥剤入り] 100錠（10錠×10）

トピナ錠 50 mg : [PTP、乾燥剤入り] 100 錠 (10 錠×10) [バラ、乾燥剤入り] 500 錠
 トピナ錠 100 mg : [PTP、乾燥剤入り] 100 錠 (10 錠×10) [バラ、乾燥剤入り] 500 錠
 トピナ細粒 10% : [バラ、乾燥剤入り] 100g

7.容器の材質

■トピナ錠 25 mg・50 mg・100 mg

[PTP] 表面：塩化ビニル (PVC)

裏面：アルミ箔

ピロー袋：ポリエチレン／アルミ箔

[バラ] 容器：ポリエチレン

蓋：ポリプロピレン

詰め物：ポリエチレン

■トピナ細粒 10%

[バラ] 容器：ポリエチレン

蓋：ポリプロピレン

8.同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：ラモトリギン、ガバペンチン、クロバザム、フェニトイン、ゾニザミド、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

9.国際誕生年月日

1995 年 7 月

10.製造販売承認年月日及び承認番号

	製造販売承認年月日	承認番号
トピナ錠 25 mg	2010 年 6 月 9 日	22200AMX00376000
トピナ錠 50 mg	2007 年 7 月 31 日	21900AMZ00073000
トピナ錠 100 mg	2007 年 7 月 31 日	21900AMZ00074000
トピナ細粒 10%	2014 年 1 月 17 日	22600AMX00004000

11.薬価基準収載年月日

トピナ錠 25 mg : 2010 年 9 月 24 日
トピナ錠 50 mg : 2007 年 9 月 21 日
トピナ錠 100 mg : 2007 年 9 月 21 日
トピナ細粒 10% : 2014 年 4 月 17 日

12.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

項目	年月日	内容
小児の用法及び用量の追加 (下線部)	2013 年 11 月 22 日	<p>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。</p> <p>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。</p>

13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

■成人

再審査結果通知年月日 : 2017 年 12 月 21 日

再審査結果 : 「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 (承認拒否事由) のいずれにも該当しない」と通知され、「効能又は効果」、「用法及び用量」に変更はなかった。

■小児

再審査結果通知年月日 : 2019 年 3 月 14 日

再審査結果 : 「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 (承認拒否事由) のいずれにも該当しない」と通知され、「効能又は効果」、「用法及び用量」に変更はなかった。

14.再審査期間

■トピナ錠 25 mg・50 mg・100 mg

成人 : 8 年間 (2007 年 7 月 31 日~2015 年 7 月 30 日)

小児 : 4 年間 (2013 年 11 月 22 日~2017 年 11 月 21 日)

■トピナ細粒 10%

成人：2014年1月17日～2015年7月30日

小児：2014年1月17日～2018年1月16日

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

トピナ錠（25 mg・50 mg・100 mg）及びトピナ細粒 10%は、投与期間に関する制限は定められていない。

16.各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
トピナ錠 25 mg	120139001	1139008F3020	622013901
トピナ錠 50 mg	118191301	1139008F1027	620005827
トピナ錠 100 mg	118192001	1139008F2023	620005828
トピナ細粒 10%	123353701	1139008C1020	622335301

17.保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

- | 1.引用文献 | 文献請求 No |
|--|-----------|
| 1) 松田一己ほか：新薬と臨床. 2007; 56: 1385-1403 | [017-532] |
| 2) 大沼悌一ほか：新薬と臨床. 2007; 56: 1659-1681 | [017-683] |
| 3) 大塚頌子：てんかん研究. 2013; 31: 19-29 | [023-947] |
| 4) 社内資料：部分発作を有する小児てんかん患者の長期投与試験（2013年11月22日承認、CTD2.7.6.7） | |
| 5) 社内資料：単回経口投与試験（2007年7月31日承認、CTD2.7.6〔試験No.9101〕） | |
| 6) 社内資料：反復経口投与試験（2007年7月31日承認、CTD2.7.6〔試験No.9203〕） | |
| 7) 社内資料：てんかん患児を対象とした第I/II相薬物動態試験（2013年11月22日承認、CTD2.7.6.3） | |
| 8) 社内資料：前期第II相試験（その1）（2007年7月31日承認、CTD2.7.6〔試験No.9204〕） | |
| 9) 社内資料：前期第II相試験（その2）（2007年7月31日承認、CTD2.7.6〔試験No.9305〕） | |
| 10) 社内資料：第II相長期投与試験（2007年7月31日承認、CTD2.7.6〔試験No.9407〕） | |
| 11) 社内資料：第III相比較試験延長投与（2007年7月31日承認、CTD2.7.6〔試験No.9809 long〕） | |
| 12) 社内資料：てんかん患児を対象とした第II相長期投与試験（2013年11月22日承認、CTD2.7.6.6） | |
| 13) 再審査報告書（平成29年11月20日） | |
| 14) 兼子直ほか：日本神経精神薬理学雑誌. 2012; 32: 73-83 (PMID : 22708259) | [021-519] |
| 15) 再審査報告書（平成31年1月31日） | |
| 16) 八木和一：新薬と臨床. 2007; 56: 1373-1384 | [017-535] |
| 17) DeLorenzo RJ, et al. : Epilepsia. 2000; 41(Suppl.1): S40-S44 (PMID : 10768299) | [016-566] |
| 18) Zhang X, et al. : Epilepsia. 2000; 41(Suppl.1): S52-S60 (PMID : 10768302) | [016-567] |
| 19) Gibbs JW 3rd, et al. : Epilepsia. 2000; 41(Suppl.1): S10-S16 (PMID : 10768293) | [016-568] |
| 20) White HS, et al. : Epilepsy Res. 1997; 28: 167-179 (PMID : 9332882) | [016-569] |
| 21) Dodgson SJ, et al. : Epilepsia. 2000; 41(Suppl.1): S35-S39 (PMID : 10768298) | [016-570] |
| 22) 田辺恭子ほか：米子医学雑誌. 1991; 42: 330-346 | [017-440] |
| 23) Shank RP, et al. : Epilepsia. 1994; 35: 450-460 (PMID : 8156972) | [016-560] |
| 24) Wauquier A, et al. : Epilepsy Res. 1996; 24: 73-77 (PMID : 8796355) | [016-561] |
| 25) Kanda T, et al. : Life Sci. 1996; 59: 1607-1616 (PMID : 8913326) | [016-562] |

- 26) Nakamura J, et al. : Eur J Pharmacol. 1994; 254: 83-89 (PMID : 8206119) [016-563]
- 27) Edmonds HL Jr, et al. : Life Sci. 1996; 59: PL127-PL131 (PMID : 8761322) [016-564]
- 28) Koh S, et al. : Ann Neurol. 2001; 50: 366-372 (PMID : 11558793) [016-565]
- 29) 社内資料：健康成人における薬物動態(反復経口投与) (2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.1)(2))
- 30) 社内資料：日本人及び外国人における薬物動態比較 (2007年7月31日承認、CTD2.5.3.1.3)
- 31) 大塚頌子ほか：てんかん研究. 2014; 32: 13-24 [025-182]
- 32) 社内資料：高齢者における薬物動態 (2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.5)
- 33) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態 (2007年7月31日承認、CTD2.5.3.2.2/CTD2.7.2.2.3)
- 34) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態 (2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.4)
- 35) 社内資料：細粒剤と錠剤の生物学的同等性試験 (2013年11月22日承認、CTD2.7.6.2)
- 36) 社内資料：食事の影響試験 (2007年7月31日承認、CTD2.5.2.4)
- 37) 社内資料：食事の影響試験② (2007年7月31日承認、CTD2.7.6 [試験No.9102])
- 38) 社内資料：ポピュレーションファーマコキネティクスによる薬物動態学的薬物相互作用解析 (2007年7月31日承認、CTD2.5.3.5.3)
- 39) 社内資料：バイオアベイラビリティ (健康成人・外国人) (2007年7月31日承認、CTD2.7.1.1.2)
- 40) 社内資料：タンパク結合率 (2007年7月31日承認、CTD2.5.3.3.1)
- 41) 社内資料：ラットにおける吸収部位 (2007年7月31日承認、CTD2.6.4.3.3)
- 42) 大岩弘幸ほか：薬理と治療. 2008; 36: 493-499 [017-852]
- 43) 社内資料：血球移行 (2007年7月31日承認、CTD2.5.3.3.2)
- 44) 社内資料：代謝及び排泄 (2007年7月31日承認、CTD2.5.3.4)
- 45) 社内資料：CYP分子種に対する作用 (2007年7月31日承認、CTD2.5.3.5.1)
- 46) 社内資料：ラットにおける初回通過効果 (2007年7月31日承認、CTD2.6.4.3.1 3))
- 47) 社内資料：マウスにおける代謝物の抗けいれん作用 (2007年7月31日承認、CTD2.4.2.1.1 5))
- 48) 社内資料：トランスポーターに関する検討 (in vitro) (2007年7月31日承認、CTD2.7.2.2.1 5))
- 49) Holmes LB, et al. : Birth Defects Research (Part A). 2008; 307(Abstract #41) [018-564]
- 50) Hunt S, et al. : Neurology. 2008; 71: 272-276 (PMID : 18645165) [018-231]
- 51) Gisclon LG, et al. : Epilepsia. 1994; 35(Suppl.8): 54-54 [017-529]
- 52) Fleishaker JC, et al. : J. Pharm. Sci. 1995; 84, 292-294 (PMID : 7616365) [017-490]
- 53) Backman JT, et al. : Epilepsia. 1996; 37: 253-257 (PMID : 8598183) [017-491]

- 54) Bajpai M, et al. : Drug. Metab. Dispos. 1996; 24: 1401-1403 (PMID : 8971149) [017-492]
- 55) Sachdeo RC, et al. : Epilepsia, 1996; 37: 774-780 (PMID : 8764818) [017-530]
- 56) Miners JO, et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1998; 45: 525-538 (PMID : 9663807) [017-493]
- 57) Rosenfeld WE, et al. : Epilepsia. 1997; 38: 317-323 (PMID : 9070594) [017-531]
- 58) Grinbaum A, et al. : Ann. Ophthalmol. 1993; 25: 224-226 (PMID : 8338318) [017-494]
- 59) Bovino JA, et al. : Am J Ophthalmol. 1982; 94: 99-102 (PMID : 6979937) [017-495]
- 60) Congdon NG, et al. : Curr. Opin. Ophthalmol. 2003; 14: 70-73 (PMID : 12698044) [017-496]
- 61) Fraunfelder FW, et al. : Ophthalmology. 2004; 111: 109-111 (PMID : 14711721) [017-497]
- 62) Tiselius HG, et al. : BJU. Int. 2001; 88: 158-168 (PMID : 11446874) [017-498]
- 63) Ahlstrand C, et al. : Scand. J. Urol. Nephrol. 1987; 21: 225-228 (PMID : 3433023) [017-499]
- 64) Briggman JV, et al. : Am. J. Pathol. 1983; 112: 250-257 (PMID : 6412557) [017-500]
- 65) 社内資料：副次的薬理試験（2007年7月31日承認、CTD2.6.3.3A）
- 66) 社内資料：安全性薬理試験（2007年7月31日承認、CTD2.6.3.4）
- 67) 社内資料：単回投与毒性試験（2007年7月31日承認、CTD2.6.6.2）
- 68) 社内資料：反復投与毒性試験（2007年7月31日承認、CTD2.6.6.3）
- 69) 社内資料：生殖発生毒性試験（2007年7月31日承認、CTD2.6.6.6）
- 70) 社内資料：遺伝毒性試験（2007年7月31日承認、CTD2.6.6.4）
- 71) 社内資料：がん原性試験（2007年7月31日承認、CTD2.6.6.5）
- 72) 社内資料：その他の毒性試験（2007年7月31日承認、CTD2.6.6.8）

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

トピラマートは、米国、欧州をはじめ、108 カ国で承認されている（2018年1月現在）。なお、本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

	本邦における承認状況
効能又は効果	<p>4. 効能又は効果</p> <p>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</p>
用法及び用量	<p>6. 用法及び用量</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>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。[17.1.6、17.1.7 参照]</p> <p>7.2 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。</p> <p>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 70 mL/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]</p>

以下に、米国での効能又は効果、用法及び用量を示す。

	米国添付文書（TOPAMAX®：2019年5月改訂）
効能又は効果	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.1 Monotherapy Epilepsy TOPAMAX® is indicated as initial monotherapy for the treatment of partial-onset or primary generalized tonic-clonic seizures in patients 2 years of age and older.</p> <p>1.2 Adjunctive Therapy Epilepsy TOPAMAX® is indicated as adjunctive therapy for the treatment of partial-onset seizures, primary generalized tonic-clonic seizures, and seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome in patients 2 years of age and older.</p> <p>1.3 Migraine TOPAMAX® is indicated for the preventive treatment of migraine in patients 12 years of age and older.</p>

用法及び用量

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosing in Monotherapy Epilepsy

Adults and Pediatric Patients 10 Years of Age and Older

The recommended dose for TOPAMAX® monotherapy in adults and pediatric patients 10 years of age and older is 400 mg/day in two divided doses. The dose should be achieved by titration according to the following schedule (Table 1):

Table 1: Monotherapy Titration Schedule for Adults and Pediatric Patients 10 years and older

	Morning Dose	Evening Dose
Week 1	25 mg	25 mg
Week 2	50 mg	50 mg
Week 3	75 mg	75 mg
Week 4	100 mg	100 mg
Week 5	150 mg	150 mg
Week 6	200 mg	200 mg

Pediatric Patients 2 to 9 Years of Age

Dosing in patients 2 to 9 years of age is based on weight. During the titration period, the initial dose of TOPAMAX® is 25 mg/day nightly for the first week. Based upon tolerability, the dosage can be increased to 50 mg/day (25 mg twice daily) in the second week. Dosage can be increased by 25-50 mg/day each subsequent week as tolerated. Titration to the minimum maintenance dose should be attempted over 5-7 weeks of the total titration period. Based upon tolerability and clinical response, additional titration to a higher dose (up to the maximum maintenance dose) can be attempted at 25-50 mg/day weekly increments. The total daily dose should not exceed the maximum maintenance dose for each range of body weight (Table 2).

Table 2: Monotherapy Target Total Daily Maintenance Dosing for Patients 2 to 9 Years of Age

Weight (kg)	Total Daily Dose (mg/day)* Minimum Maintenance Dose	Total Daily Dose (mg/day)* Maximum Maintenance Dose
Up to 11	150	250
12 - 22	200	300
23 - 31	200	350
32 - 38	250	350
Greater than 38	250	400

*Administered in two equally divided doses

用法及び用量

2.2 Dosing in Adjunctive Therapy Epilepsy

Adults (17 Years of Age and Over)

The recommended total daily dose of TOPAMAX® as adjunctive therapy in adults with partial onset seizures or Lennox-Gastaut Syndrome is 200 to 400 mg/day in two divided doses, and 400 mg/day in two divided doses as adjunctive treatment in adults with primary generalized tonic-clonic seizures. TOPAMAX® should be initiated at 25 to 50 mg/day, followed by titration to an effective dose in increments of 25 to 50 mg/day every week. Titrating in increments of 25 mg/day every week may delay the time to reach an effective dose. Doses above 400 mg/day have not been shown to improve responses in adults with partial-onset seizures.

Pediatric Patients 2 to 16 Years of Age

The recommended total daily dose of TOPAMAX® as adjunctive therapy for pediatric patients 2 to 16 years of age with partial-onset seizures, primary generalized tonic-clonic seizures, or seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome is approximately 5 to 9 mg/kg/day in two divided doses. Titration should begin at 25 mg/day (or less, based on a range of 1 to 3 mg/kg/day) nightly for the first week. The dosage should then be increased at 1- or 2-week intervals by increments of 1 to 3 mg/kg/day (administered in two divided doses), to achieve optimal clinical response. Dose titration should be guided by clinical outcome. The total daily dose should not exceed 400 mg/day.

2.3 Dosing for the Preventive Treatment of Migraine

The recommended total daily dose of TOPAMAX® as treatment for patients 12 years of age and older for the preventive treatment of migraine is 100 mg/day administered in two divided doses (Table 3). The recommended titration rate for TOPAMAX® for the preventive treatment of migraine is as follows:

Table 3: Preventive Treatment of Migraine Titration Schedule for Patients 12 Years of Age and Older

	Morning Dose	Evening Dose
Week 1	None	25 mg
Week 2	25 mg	25 mg
Week 3	25 mg	50 mg
Week 4	50 mg	50 mg

Dose and titration rate should be guided by clinical outcome. If required, longer intervals between dose adjustments can be used.

2.4 Administration Information

TOPAMAX® can be taken without regard to meals.

TOPAMAX® Tablets

Because of the bitter taste, tablets should not be broken.

TOPAMAX® Sprinkle Capsules

TOPAMAX® Sprinkle Capsules may be swallowed whole or may be administered by carefully opening the capsule and sprinkling the entire contents on a small amount (teaspoon) of soft food. This drug/food mixture should be swallowed immediately and not chewed. It should not be stored for future use.

米国添付文書（TOPAMAX®：2019年5月改訂）	
用法及び用量	<p>2.5 Dosing in Patients with Renal Impairment In patients with renal impairment (creatinine clearance less than 70 mL/min/1.73 m²), one-half of the usual adult dose of TOPAMAX® is recommended [see <i>Use in Specific Populations (8.5, 8.6), Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p> <p>2.6 Dosing in Patients Undergoing Hemodialysis To avoid rapid drops in topiramate plasma concentration during hemodialysis, a supplemental dose of TOPAMAX® may be required. The actual adjustment should take into account 1) the duration of dialysis period, 2) the clearance rate of the dialysis system being used, and 3) the effective renal clearance of topiramate in the patient being dialyzed [see <i>Use in Specific Populations (8.7), Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p>

米国添付文書（TOPAMAX®：2019年5月改訂）の詳細は下記を参照のこと

<http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/TOPAMAX-pi.pdf>

SmPC（Topamax®）の詳細は下記を参照のこと

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/1442/smpe>

（いずれも 2020年3月23日アクセス）

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に対する海外情報

本邦における添付文書「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

出典	記載内容
米国添付文書 (TOPAMAX® : 2019年5月改訂)	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Pregnancy Exposure Registry</u></p> <p>There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to TOPAMAX® during pregnancy. Patients should be encouraged to enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry if they become pregnant. This registry is collecting information about the safety of antiepileptic drugs during pregnancy. To enroll, patients can call the toll-free number 1-888-233-2334. Information about the North American Drug Pregnancy Registry can be found at http://www.aedpregnancyregistry.org/.</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>TOPAMAX® can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Data from pregnancy registries indicate that infants exposed to topiramate <i>in utero</i> have an increased risk for cleft lip and/or cleft palate (oral clefts) and for being SGA [see <i>Human Data</i>]. SGA has been observed at all doses and appears to be dose-dependent. The prevalence of SGA is greater in infants of women who received higher doses of topiramate during pregnancy. In addition, the prevalence of SGA in infants of women who continued topiramate use until later in pregnancy is higher compared to the prevalence in infants of women who stopped topiramate use before the third trimester. In multiple animal species, topiramate produced developmental toxicity, including increased incidences of fetal malformations, in the absence of maternal toxicity at clinically relevant doses [see <i>Animal Data</i>]. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Fetal/Neonatal Adverse Reactions</i></p> <p>Consider the benefits and risks of topiramate when prescribing this drug to women of childbearing potential, particularly when topiramate is considered for a condition not usually associated with permanent injury or death. Because of the risk of oral clefts to the fetus, which occur in the first trimester of pregnancy, all women of childbearing potential should be informed of the potential risk to the fetus from exposure to topiramate. Women who are planning a pregnancy should be counseled regarding the relative risks and benefits of topiramate use during pregnancy, and alternative therapeutic options should be considered for these patients.</p> <p><i>Labor or Delivery</i></p> <p>Although the effect of TOPAMAX® on labor and delivery in humans has not been established, the development of topiramate-induced metabolic acidosis in the mother and/or in the fetus might affect the fetus' ability to tolerate labor .</p> <p>TOPAMAX® treatment can cause metabolic acidosis [see <i>Warnings and Precautions (5.4)</i>]. The effect of topiramate-induced metabolic acidosis has not been studied in pregnancy; however, metabolic acidosis in pregnancy (due to other causes) can cause decreased fetal growth, decreased fetal oxygenation, and fetal death, and may affect the fetus' ability to tolerate labor. Pregnant patients should be monitored for metabolic acidosis and treated as in the nonpregnant state [see <i>Warnings and Precautions (5.4)</i>]. Newborns of mothers treated with TOPAMAX® should be monitored for metabolic acidosis because of transfer of topiramate to the fetus and possible occurrence of transient metabolic acidosis following birth.</p> <p>Based on limited information, topiramate has also been associated with pre-term labor and premature delivery.</p>

出典	記載内容
米国添付文書 (TOPAMAX® : 2019年5月改訂)	<p><u>Data</u></p> <p><i>Human Data</i></p> <p>Data from pregnancy registries indicate an increased risk of oral clefts in infants exposed to topiramate during the first trimester of pregnancy. In the NAAED pregnancy registry, the prevalence of oral clefts among topiramate-exposed infants (1.1%) was higher than the prevalence of infants exposed to a reference AED (0.36%) or the prevalence of infants in mothers without epilepsy and without exposure to AEDs (0.12%). It was also higher than the background prevalence in United States (0.17%) as estimated by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The relative risk of oral clefts in topiramate-exposed pregnancies in the NAAED Pregnancy Registry was 9.6 (95% Confidence Interval [CI] 4.0 - 23.0) as compared to the risk in a background population of untreated women. The UK Epilepsy and Pregnancy Register reported a prevalence of oral clefts among infants exposed to topiramate monotherapy (3.2%) that was 16 times higher than the background rate in the UK (0.2%).</p> <p>Data from the NAAED pregnancy registry and a population-based birth registry cohort indicate that exposure to topiramate <i>in utero</i> is associated with an increased risk of SGA newborns (birth weight <10th percentile). In the NAAED pregnancy registry, 19.7% of topiramate-exposed newborns were SGA compared to 7.9% of newborns exposed to a reference AED and 5.4% of newborns of mothers without epilepsy and without AED exposure. In the Medical Birth Registry of Norway (MBRN), a population-based pregnancy registry, 25% of newborns in the topiramate monotherapy exposure group were SGA compared to 9% in the comparison group unexposed to AEDs. The long-term consequences of the SGA findings are not known.</p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>When topiramate (0, 20, 100, or 500 mg/kg/day) was administered to pregnant mice during the period of organogenesis, incidences of fetal malformations (primarily craniofacial defects) were increased at all doses. Fetal body weights and skeletal ossification were reduced at the highest dose tested in conjunction with decreased maternal body weight gain. A no-effect dose for embryofetal developmental toxicity in mice was not identified. The lowest dose tested, which was associated with increased malformations, is less than the maximum recommended human dose (MRHD) for epilepsy (400 mg/day) or migraine (100 mg/day) on a body surface area (mg/m²) basis.</p> <p>In pregnant rats administered topiramate (0, 20, 100, and 500 mg/kg/day or 0, 0.2, 2.5, 30, and 400 mg/kg/day) orally during the period of organogenesis, the frequency of limb malformations (ectrodactyly, micromelia, and amelia) was increased in fetuses at 400 and 500 mg/kg/day. Embryotoxicity (reduced fetal body weights, increased incidences of structural variations) was observed at doses as low as 20 mg/kg/day. Clinical signs of maternal toxicity were seen at 400 mg/kg/day and above, and maternal body weight gain was reduced at doses of 100 mg/kg/day or greater. The no-effect dose (2.5 mg/kg/day) for embryofetal developmental toxicity in rats is less than the MRHD for epilepsy or migraine on a mg/m² basis.</p>

出典	記載内容
米国添付文書 (TOPAMAX® : 2019年5月改訂)	<p>In pregnant rabbits administered topiramate (0, 20, 60, and 180 mg/kg/day or 0, 10, 35, and 120 mg/kg/day) orally during organogenesis, embryofetal mortality was increased at 35 mg/kg/day, and increased incidences of fetal malformations (primarily rib and vertebral malformations) were observed at 120 mg/kg/day. Evidence of maternal toxicity (decreased body weight gain, clinical signs, and/or mortality) was seen at 35 mg/kg/day and above. The no-effect dose (20 mg/kg/day) for embryofetal developmental toxicity in rabbits is equivalent to the MRHD for epilepsy and approximately 4 times the MRHD for migraine on a mg/m² basis.</p> <p>When topiramate (0, 0.2, 4, 20, and 100 mg/kg/day or 0, 2, 20, and 200 mg/kg/day) was administered orally to female rats during the latter part of gestation and throughout lactation, offspring exhibited decreased viability and delayed physical development at 200 mg/kg/day and reductions in pre- and/or postweaning body weight gain at 2 mg/kg/day and above. Maternal toxicity (decreased body weight gain, clinical signs) was evident at 100 mg/kg/day or greater. In a rat embryofetal development study which included postnatal assessment of offspring, oral administration of topiramate (0, 0.2, 2.5, 30, and 400 mg/kg) to pregnant animals during the period of organogenesis resulted in delayed physical development in offspring at 400 mg/kg/day and persistent reductions in body weight gain in offspring at 30 mg/kg/day and higher. The no-effect dose (0.2 mg/kg/day) for pre- and postnatal developmental toxicity in rats is less than the MRHD for epilepsy or migraine on a mg/m² basis.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> Topiramate is excreted in human milk [see Data]. The effects of topiramate on milk production are unknown. Diarrhea and somnolence have been reported in breastfed infants whose mothers receive topiramate treatment. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for TOPAMAX® and any potential adverse effects on the breastfed infant from TOPAMAX® or from the underlying maternal condition.</p> <p><u>Data</u> <i>Human Data</i> Limited data from 5 women with epilepsy treated with topiramate during lactation showed drug levels in milk similar to those in maternal plasma.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential <u>Contraception</u> Women of childbearing potential who are not planning a pregnancy should use effective contraception because of the risks of oral clefts and SGA [see Drug Interactions (7.4) and Use in Specific Populations 8.1].</p>

	分類
オーストラリアの分類 : (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D (2019年11月 database)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類 : (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These

drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

本邦における添付文書「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

参考として米国の添付文書を記載する（本邦では、単剤での投与は承認されていない）。

出典	記載内容
<p>米国添付文書 (TOPAMAX® : 2019年5月改訂)</p>	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use <u>Adjunctive Treatment for Partial-Onset Epilepsy in Pediatric Patients 1 to 24 months</u> Safety and effectiveness in patients below the age of 2 years have not been established for the adjunctive therapy treatment of partial-onset seizures, primary generalized tonic-clonic seizures, or seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. In a single randomized, double-blind, placebo-controlled investigational trial, the efficacy, safety, and tolerability of topiramate oral liquid and sprinkle formulations as an adjunct to concurrent antiepileptic drug therapy in pediatric patients 1 to 24 months of age with refractory partial-onset seizures were assessed. After 20 days of double-blind treatment, topiramate (at fixed doses of 5, 15, and 25 mg/kg/day) did not demonstrate efficacy compared with placebo in controlling seizures.</p> <p>In general, the adverse reaction profile for TOPAMAX® in this population was similar to that of older pediatric patients, although results from the above controlled study and an open-label, long-term extension study in these pediatric patients 1 to 24 months old suggested some adverse reactions/toxicities (not previously observed in older pediatric patients and adults; i.e., growth/length retardation, certain clinical laboratory abnormalities, and other adverse reactions/toxicities that occurred with a greater frequency and/or greater severity than had been recognized previously from studies in older pediatric patients or adults for various indications.</p>

出典	記載内容
<p>米国添付文書 (TOPAMAX® : 2019年5月改訂)</p>	<p>These very young pediatric patients appeared to experience an increased risk for infections (any topiramate dose 12%, placebo 0%) and of respiratory disorders (any topiramate dose 40%, placebo 16%). The following adverse reactions were observed in at least 3% of patients on topiramate and were 3% to 7% more frequent than in patients on placebo: viral infection, bronchitis, pharyngitis, rhinitis, otitis media, upper respiratory infection, cough, and bronchospasm. A generally similar profile was observed in older pediatric patients [see <i>Adverse Reactions</i> (6)].</p> <p>Topiramate resulted in an increased incidence of patients with increased creatinine (any topiramate dose 5%, placebo 0%), BUN (any topiramate dose 3%, placebo 0%), and protein (any topiramate dose 34%, placebo 6%), and an increased incidence of decreased potassium (any topiramate dose 7%, placebo 0%). This increased frequency of abnormal values was not dose-related. Creatinine was the only analyte showing a noteworthy increased incidence (topiramate 25 mg/kg/day 5%, placebo 0%) of a markedly abnormal increase. The significance of these findings is uncertain.</p> <p>Topiramate treatment also produced a dose-related increase in the percentage of patients who had a shift from normal at baseline to high/increased (above the normal reference range) in total eosinophil count at the end of treatment. The incidence of these abnormal shifts was 6 % for placebo, 10% for 5 mg/kg/day, 9% for 15 mg/kg/day, 14% for 25 mg/kg/day, and 11% for any topiramate dose. There was a mean dose-related increase in alkaline phosphatase. The significance of these findings is uncertain.</p> <p>Topiramate produced a dose-related increased incidence of hyperammonemia [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.9)].</p> <p>Treatment with topiramate for up to 1 year was associated with reductions in Z SCORES for length, weight, and head circumference [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.4), <i>Adverse Reactions</i> (6)].</p> <p>In open-label, uncontrolled experience, increasing impairment of adaptive behavior was documented in behavioral testing over time in this population. There was a suggestion that this effect was dose-related. However, because of the absence of an appropriate control group, it is not known if this decrement in function was treatment-related or reflects the patient's underlying disease (e.g., patients who received higher doses may have more severe underlying disease) [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.6)].</p> <p>In this open-label, uncontrolled study, the mortality was 37 deaths/1000 patient years. It is not possible to know whether this mortality rate is related to topiramate treatment, because the background mortality rate for a similar, significantly refractory, young pediatric population (1-24 months) with partial epilepsy is not known.</p> <p><u>Monotherapy Treatment in Partial-Onset Epilepsy in Patients <2 Years Old</u> Safety and effectiveness in patients below the age of 2 years have not been established for the monotherapy treatment of epilepsy.</p>

出典	記載内容
<p>米国添付文書 (TOPAMAX® : 2019年5月改訂)</p>	<p><u>Preventive Treatment of Migraine in Pediatric Patients 12 to 17 Years of Age</u> Safety and effectiveness of topiramate for the preventive treatment of migraine was studied in 5 double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group trials in a total of 219 pediatric patients, at doses of 50 to 200 mg/day, or 2 to 3 mg/kg/day. These comprised a fixed dose study in 103 pediatric patients 12 to 17 years of age [see <i>Clinical Studies (14.3)</i>], a flexible dose (2 to 3 mg/kg/day), placebo-controlled study in 157 pediatric patients 6 to 16 years of age (including 67 pediatric patients 12 to 16 years of age), and a total of 49 pediatric patients 12 to 17 years of age in 3 studies for the preventive treatment of migraine primarily in adults. Open-label extension phases of 3 studies enabled evaluation of long-term safety for up to 6 months after the end of the double-blind phase.</p> <p>Efficacy of topiramate for the preventive treatment of migraine in pediatric patients 12 to 17 years of age is demonstrated for a 100 mg daily dose in Study 13 [see <i>Clinical Studies (14.3)</i>]. Efficacy of topiramate (2 to 3 mg/kg/day) for the preventive treatment of migraine was not demonstrated in a placebo-controlled trial of 157 pediatric patients (6 to 16 years of age) that included treatment of 67 pediatric patients (12 to 16 years of age) for 20 weeks.</p> <p>In the pediatric trials (12 to 17 years of age) in which patients were randomized to placebo or a fixed daily dose of TOPAMAX®, the most common adverse reactions with TOPAMAX® that were seen at an incidence higher (≥5%) than in the placebo group were: paresthesia, upper respiratory tract infection, anorexia, and abdominal pain [see <i>Adverse Reactions (6)</i>].</p> <p>The most common cognitive adverse reaction in pooled double-blind studies in pediatric patients 12 to 17 years of age was difficulty with concentration/attention [see <i>Warnings and Precautions (5.6)</i>].</p> <p>Markedly abnormally low serum bicarbonate values indicative of metabolic acidosis were reported in topiramate-treated pediatric migraine patients [see <i>Warnings and Precautions (5.4)</i>].</p> <p>In topiramate-treated pediatric patients (12 to 17 years of age) compared to placebo-treated patients, abnormally increased results were more frequent for creatinine, BUN, uric acid, chloride, ammonia, total protein, and platelets. Abnormally decreased results were observed with topiramate vs placebo treatment for phosphorus and bicarbonate [see <i>Clinical Trials Experience (6.1)</i>].</p> <p>Notable changes (increases and decreases) from baseline in systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse were observed more commonly in pediatric patients treated with topiramate compared to pediatric patients treated with placebo [see <i>Clinical Pharmacology (12.2)</i>].</p> <p><u>Preventive Treatment of Migraine in Pediatric Patients 6 to 11 Years of Age</u> Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 12 years have not been established for the preventive treatment of migraine.</p>

出典	記載内容
<p>米国添付文書 (TOPAMAX® : 2019年5月改訂)</p>	<p>In a double-blind study in 90 pediatric patients 6 to 11 years of age (including 59 topiramate-treated and 31 placebo patients), the adverse reaction profile was generally similar to that seen in pooled double-blind studies of pediatric patients 12 to 17 years of age. The most common adverse reactions that occurred in TOPAMAX®-treated pediatric patients 6 to 11 years of age, and at least twice as frequently than placebo, were gastroenteritis (12% topiramate, 6% placebo), sinusitis (10% topiramate, 3% placebo), weight loss (8% topiramate, 3% placebo) and paresthesia (7% topiramate, 0% placebo). Difficulty with concentration/attention occurred in 3 topiramate-treated patients (5%) and 0 placebo-treated patients.</p> <p>The risk for cognitive adverse reaction was greater in younger patients (6 to 11 years of age) than in older patients (12 to 17 years of age) [see <i>Warnings and Precautions (5.6)</i>].</p> <p><u>Juvenile Animal Studies</u> When topiramate (0, 30, 90, and 300 mg/kg/day) was administered orally to rats during the juvenile period of development (postnatal days 12 to 50), bone growth plate thickness was reduced in males at the highest dose. The no-effect dose (90 mg/kg/day) for adverse developmental effects is approximately 2 times the maximum recommended pediatric dose (9 mg/kg/day) on a body surface area (mg/m²) basis.</p>

XⅢ. 備考

その他の関連資料

「配合変化試験成績」を次頁以降に掲載

[トピナ細粒10%の他剤との配合変化試験成績 (90日)]

■ここに記載している配合変化試験成績は参考情報であり、配合を推奨するものではありません。

■保存状態ほか、試験（配合）条件により結果が異なる場合があります。

※配合薬剤の商品名は試験実施当時のものを記載しています。

トピナ細粒10% (500mg) と他社製剤の1回投与量の半量 (乳糖はトピナ細粒10%と同量) を精密に量り、以下の条件で試験を実施した。

●包装形態

ポリエチレン加工グラシン紙 (132Mグラシン無地: 湯山製作所)、約65mm×約80mmサイズの分包品

●温湿度条件

25±2°C/75±5%RH (恒温恒湿槽: LH20-14M (ナガノ科学))

●測定間隔

配合直後、7日目、14日目、30日目、60日目、90日目

●測定項目

外観 (目視)

質量変化 (天秤: AT201 (メトラー・トレード))

トピラマート含量 (HPLC: LC-10ADvpシステム (島津製作所))

●試験成績

配合薬	外観	配合量 (mg)	試験項目	保存期間					
				配合直後	7日目	14日目	30日目	60日目	90日目
アクセノン末	白色の結晶性粉末	125	外観	白色細粒と白色結晶性粉末の混合物	—	—	—	—	—
			質量変化率 (%)	0.0	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2
			含量平均残存率 (%)	100.0	97.0	97.4	96.8	97.2	97.2
アレピアチン散10%	白色の散剤	333.5	外観	白色細粒と白色散剤の混合物	—	—	—	—	—
			質量変化率 (%)	0.0	0.5	0.3	0.4	0.5	0.4
			含量平均残存率 (%)	100.0	100.5	97.8	98.6	98.9	98.5
エクセグラン散20%	白色の散剤	250	外観	白色細粒と白色散剤の混合物	—	—	—	—	—
			質量変化率 (%)	0.0	0.4	0.2	0.2	0.3	0.2
			含量平均残存率 (%)	100.0	100.5	98.3	99.2	99.4	99.1
エピレオプチマル散50%	白色の散剤	225	外観	白色細粒と白色散剤の混合物	—	—	—	—	—
			質量変化率 (%)	0.0	1.3	1.0	1.2	1.2	1.0
			含量平均残存率 (%)	100.0	100.6	99.4	100.0	100.2	99.2
クランポール末	白色の散剤	100	外観	白色細粒と白色結晶性粉末の混合物	—	—	—	—	—
			質量変化率 (%)	0.0	0.3	-0.2	0.3	0.3	0.1
			含量平均残存率 (%)	100.0	99.2	94.4	95.2	94.7	96.1

外観: 配合直後と比べ変化を認めない

配合薬	外観	配合量 (mg)	試験項目	保存期間					
				配合直後	7日目	14日目	30日目	60日目	90日目
セレニカR顆粒40%	白色の結晶性粉末	500	外観	白色細粒と白色顆粒剤の混合物	—	—	白色細粒と白色顆粒剤の混合物*)	白色細粒と白色顆粒剤の混合物*)	白色細粒と白色顆粒剤の混合物*)
			質量変化率 (%)	0.0	4.5	6.2	9.1	9.2	9.1
			含量平均残存率 (%)	100.0	101.1	98.4	98.6	97.9	97.2
ダイアモックス末	白色～微黄白色の結晶性粉末	62.5	外観	白色細粒と白色結晶性粉末の混合物	—	—	—	—	—
			質量変化率 (%)	0.0	0.3	0.2	0.3	0.3	0.2
			含量平均残存率 (%)	100.0	100.8	101.0	100.7	100.4	100.4
テグレート細粒50%	白色の細粒	300	外観	白色細粒と白色細粒の混合物	—	—	—	—	—
			質量変化率 (%)	0.0	1.4	1.4	1.5	1.5	1.4
			含量平均残存率 (%)	100.0	100.2	98.9	98.3	98.6	98.8
デパケン細粒40%	白色の細粒	250	外観	白色細粒と白色細粒の混合物	—	—	—	—	—
			質量変化率 (%)	0.0	3.5	3.2	3.6	3.7	3.3
			含量平均残存率 (%)	100.0	98.8	99.3	99.7	98.8	99.2
ネルボン散1%	白色粉末	125	外観	白色細粒と白色粉末の混合物	—	—	—	—	—
			質量変化率 (%)	0.0	0.2	0.0	0.2	0.2	0.1
			含量平均残存率 (%)	100.0	100.0	99.3	98.6	99.0	100.3
フェノバル散10%	淡紅色の散剤	75	外観	白色細粒と淡紅色散剤の混合物	—	—	—	—	—
			質量変化率 (%)	0.0	0.4	0.2	0.3	0.4	0.2
			含量平均残存率 (%)	100.0	98.2	98.2	98.5	100.1	98.3
プリミドン細粒99.5% 「日医工」	白色の粒または粉末	376.9	外観	白色細粒と白色細粒剤の混合物	—	—	—	—	—
			質量変化率 (%)	0.0	0.3	0.2	0.3	0.4	0.2
			含量平均残存率 (%)	100.0	99.3	96.6	98.1	97.4	98.1
マイスタン細粒1%	白色の散剤	250	外観	白色細粒と白色散剤の混合物	—	—	—	—	—
			質量変化率 (%)	0.0	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5
			含量平均残存率 (%)	100.0	100.9	101.1	101.1	100.3	101.0
ミノアレ散66.7%	白色の粉末	250	外観	白色細粒と白色粉末の混合物	—	—	—	—	—
			質量変化率 (%)	0.0	0.7	0.6	0.4	-0.1	-0.8
			含量平均残存率 (%)	100.0	101.0	100.7	100.9	100.9	101.6

外観：配合直後と比べ変化を認めない

*)固化を認めたが、脆い。

配合薬	外観	配合量 (mg)	試験項目	保存期間					
				配合直後	7日目	14日目	30日目	60日目	90日目
ランドセン細粒0.5%	淡橙色の細粒	100	外観	白色細粒と淡 橙色細粒の混 合物	—	—	—	—	—
			質量変化率 (%)	0.0	0.6	0.6	0.7	0.7	0.6
			含量平均残存率 (%)	100.0	99.9	100.0	100.1	100.9	100.8
乳糖水和物	白色の粉末	500	外観	白色細粒と白 色粉末の混 合物	—	—	—	—	—
			質量変化率 (%)	0.0	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5
			含量平均残存率 (%)	100.0	102.3	101.4	101.1	101.7	101.0
フオリアミン散 100mg/g	黄色の微粉末	12.5	外観	白色細粒と黄 色微粉末の混 合物	—	—	—	—	—
			質量変化率 (%)	0.0	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
			含量平均残存率 (%)	100.0	98.8	99.3	99.7	99.7	99.6
ビタミンB6散10% 「マルイシ」	白色～微黄白 色の散剤	25	外観	白色細粒と微 黄白色散剤の 混合物	—	—	—	—	—
			質量変化率 (%)	0.0	0.4	0.3	0.4	0.3	0.3
			含量平均残存率 (%)	100.0	101.1	100.8	100.8	101.6	101.2
ムコダインDS50%	白色の微粒状	166.65	外観	白色細粒と白 色微粒状の混 合物	—	—	—	—	—
			質量変化率 (%)	0.0	0.7	0.6	0.8	0.8	0.6
			含量平均残存率 (%)	100.0	102.0	100.5	101.0	102.1	100.3
アスピリン散10%	橙色の微粒状 の散剤	100	外観	白色細粒と橙 色微粒状散剤 の混合物	—	—	—	—	—
			質量変化率 (%)	0.0	0.4	0.3	0.4	0.4	0.4
			含量平均残存率 (%)	100.0	100.5	101.4	101.4	101.6	102.1
ラックビー微粒N	白色～灰黄白 色の散剤	500	外観	白色細粒と白 色散剤の混 合物	—	—	—	—	—
			質量変化率 (%)	0.0	2.3	2.5	3.1	2.9	2.8
			含量平均残存率 (%)	100.0	99.7	99.4	99.4	99.0	98.8
アローゼン顆粒	茶褐色の顆粒 剤	125	外観	白色細粒と茶 褐色顆粒剤の 混合物	—	—	—	—	—
			質量変化率 (%)	0.0	1.6	1.7	1.7	1.5	1.5
			含量平均残存率 (%)	100.0	98.3	98.9	97.8	97.6	97.7
メジコン散10%	白色の粉末	37.5	外観	白色細粒と白 色粉末の混 合物	—	—	—	—	—
			質量変化率 (%)	0.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6
			含量平均残存率 (%)	100.0	100.0	100.4	100.3	101.2	100.3

外観：配合直後と比べ変化を認めない

配合薬	外観	配合量 (mg)	試験項目	保存期間					
				配合直後	7日目	14日目	30日目	60日目	90日目
ガスター散10%	白色～微黄白色	50	外観	白色細粒と微黄白色散剤の混合物	—	—	—	—	—
			質量変化率 (%)	0.0	0.6	0.6	0.6	0.5	0.6
			含量平均残存率 (%)	100.0	99.9	99.2	99.9	100.2	99.5
イーケプラ ドライシロップ50%	白色～微黄白色のドライシロップ剤	500	外観	白色細粒と白色～微黄白色ドライシロップの混合物	—	—	—	—	—
			質量変化率 (%)	0.0	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6
			含量平均残存率 (%)	100.0	99.9	100.1	100.0	100.1	99.5

外観－：配合直後と比べ変化を認めない

【試験期間】

イーケプラドライシロップ50%：2014年

上記以外の配合薬：2012～2013年

協和キリン株式会社

TOPI0001JDA20D