

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

抗てんかん剤

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

TOPIRAMATE Tab.25mg・Tab.50mg・Tab.100mg 「AMEL」

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

本IFは2018年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

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、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) 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があり，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	22
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法及び用量	22
		3. 臨床成績	22
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	24
2. 一般名	2	2. 薬理作用	24
3. 構造式又は示性式	2		
4. 分子式及び分子量	2	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）	3	1. 血中濃度の推移・測定法	25
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	2. 薬物速度論的パラメータ	26
7. CAS 登録番号	3	3. 吸収	27
		4. 分布	27
III. 有効成分に関する項目		5. 代謝	27
1. 物理化学的性質	4	6. 排泄	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	7. トランスポーターに関する情報	28
3. 有効成分の確認試験法	4	8. 透析等による除去率	28
4. 有効成分の定量法	4		
		VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
IV. 製剤に関する項目		1. 警告内容とその理由	29
1. 剤形	5	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	29
2. 製剤の組成	6	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	29
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	29
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	5. 慎重投与内容とその理由	29
5. 調製法及び溶解後の安定性	11	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	30
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11	7. 相互作用	30
7. 溶出性	11	8. 副作用	31
8. 生物学的試験法	20	9. 高齢者への投与	33
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	20	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	33
10. 製剤中の有効成分の定量法	20	11. 小児等への投与	34
11. 力価	20	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
12. 混入する可能性のある夾雑物	21	13. 過量投与	34
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	21	14. 適用上の注意	34
14. その他	21		

15. その他の注意	34
16. その他	35

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	36
2. 毒性試験	36

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	37
2. 有効期間又は使用期限	37
3. 貯法・保存条件	37
4. 薬剤取扱い上の注意点	37
5. 承認条件等	37
6. 包装	37
7. 容器の材質	38
8. 同一成分・同効薬	38
9. 国際誕生年月日	38
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	38
11. 薬価基準収載年月日	38
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	38
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	38
14. 再審査期間	38
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	39
16. 各種コード	39
17. 保険給付上の注意	39

X I. 文献

1. 引用文献	40
2. その他の参考文献	40

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	41
2. 海外における臨床支援情報	41

X III. 備考

その他の関連資料	42
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 小脳の顆粒細胞で電位依存性の Na⁺チャンネルを抑制する。さらに過分極性の K⁺電流を活性化し、シナプス後部 GABA_A 受容体電流を増強し、AMPA-カイニン酸 kainate 型のグルタミン酸受容体の活性化を抑制する。また、炭酸脱水酵素に対し弱い阻害作用を持つ。¹⁾
- (2) キンドリングモデルでの部分発作と二次性全般性の強直-間代発作だけでなく、最大電撃痙攣発作やベンチレンテトラゾール誘発発作を抑制する。¹⁾
- (3) 重大な副作用として、続発性閉塞隅角緑内障及びそれに伴う急性近視、腎・尿路結石、代謝性アシドーシス、乏汗症及びそれに伴う高熱があらわれることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

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

(2) 洋名：

TOPIRAMATE Tab.25mg 「AMEL」
TOPIRAMATE Tab.50mg 「AMEL」
TOPIRAMATE Tab.100mg 「AMEL」

(3) 名称の由来：

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

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

トピラマート

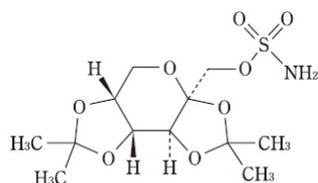
(2) 洋名(命名法)：

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 (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

略号 : TPM

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：

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

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

(3) 吸湿性：

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：約 126℃。

(5) 酸塩基解離定数：

該当資料なし

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

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 :

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

(2) 製剤の物性 :

該当資料なし

(3) 識別コード :

IV-1-(1) 参照

錠剤本体、PTP 包装資材に表示。

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量：

トピラマート錠 25mg 「アメル」

1錠中、トピラマート 25mg を含有する。

トピラマート錠 50mg 「アメル」

1錠中、トピラマート 50mg を含有する。

トピラマート錠 100mg 「アメル」

1錠中、トピラマート 100mg を含有する。

(2) 添加物：

乳糖水和物、結晶セルロース、ポビドン、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、カルナウバロウ

(3) その他：

該当資料なし

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

(1) 加速試験での安定性²⁾：

トピラマート錠 25mg 「アメル」、錠 50mg 「アメル」、錠 100mg 「アメル」で実施した加速試験での安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

試験区分	加速試験
試験期間	6 ヶ月
試験条件	温度：40±1℃、湿度：75±5%RH
包装形態	PTP 包装、バラ包装

トピラマート錠 25mg 「アメル」

1)PTP 包装品 *¹(n=9)

試験項目	規 格	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性 状	白色の フィルムコーティング錠	白色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	30 分間 76%以上	90.8%	90.8%	91.1%	92.0%
定量試験	95.0 ~ 105.0%	99.8%	100.0%	100.4%	100.2%

2)バラ包装品 *²(n=9)

試験項目	規 格	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性 状	白色の フィルムコーティング錠	白色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	30 分間 76%以上	90.8%	92.9%	91.5%	90.9%
定量試験	95.0 ~ 105.0%	99.8%	100.2%	100.7%	100.2%

トピラマート錠 50mg 「アメル」

1)PTP 包装品 *¹(n=9)

試験項目	規 格	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性 状	白色の フィルムコーティング錠	白色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	30 分間 76%以上	91.6%	92.7%	91.3%	89.4%
定量試験	95.0 ~ 105.0%	100.7%	100.9%	101.1%	100.4%

2)バラ包装品 *²(n=9)

試験項目	規 格	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性 状	白色の フィルムコーティング錠	白色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	30 分間 76%以上	91.6%	92.9%	91.8%	89.8%
定量試験	95.0 ~ 105.0%	100.7%	100.3%	100.7%	100.7%

トピラマート錠 100mg 「アメル」

1) PTP 包装品 *1 (n=9)

試験項目	規 格	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性 状	白色の フィルムコーティング錠	白色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	30 分間 76%以上	89.3%	90.8%	90.5%	88.7%
定量試験	95.0 ~ 105.0%	100.2%	99.3%	99.7%	100.1%

2) バラ包装品 *2 (n=9)

試験項目	規 格	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性 状	白色の フィルムコーティング錠	白色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	30 分間 76%以上	89.3%	89.1%	90.0%	89.4%
定量試験	95.0 ~ 105.0%	100.2%	99.6%	100.3%	99.7%

*1：未包装バルク製剤をポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔で PTP 包装し、乾燥剤と共にアルミニウム袋に充てんしたもの。

*2：未包装バルク製剤をポリエチレン瓶に入れ、乾燥剤と共に密栓したもの。

(2) 無包装下での安定性：

試験区分	苛酷試験(温度、湿度、光)
剤形	錠 25mg、錠 50mg、錠 100mg
試験期間	90 日間(光安定性試験は 50 日間)
試験条件	温度：40±2℃ 湿度：25±2℃、75±5%RH 光：25℃、(曝光量) 120 万 lx・hr
包装形態	温度：遮光・気密容器 湿度：遮光・開放 光：ポリセロ分包、気密容器

トピラマート錠 25mg 「アメル」

温度(遮光・気密容器)					
試験項目	規 格	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性 状	白色の フィルムコーティング錠	白色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	30 分間 76%以上	96.0%	98.1%	94.1%	95.4%
硬 度	—	8.3 kg	8.8 kg	8.6 kg	8.5 kg
定量試験	95.0 ~ 105.0%	101.0%	99.3%	100.8%	99.8%

湿度(遮光・開放)					
試験項目	規 格	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性 状	白色の フィルムコーティング錠	白色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	30 分間 76%以上	96.0%	97.5%	96.4%	97.3%
硬 度	—	8.3 kg	3.1 kg	3.1 kg	3.7 kg
定量試験	95.0 ~ 105.0%	101.0%	99.5%	101.1%	101.9%

光(ポリセロ分包)				
試験項目	規 格	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性 状	白色の フィルムコーティング錠	白色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし
溶出試験	30 分間 76%以上	96.0%	97.8%	93.0%
硬 度	—	8.3 kg	6.9 kg	6.8 kg
定量試験	95.0 ~ 105.0%	101.0%	99.5%	99.9%

光(気密容器)				
試験項目	規 格	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性 状	白色の フィルムコーティング錠	白色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし
溶出試験	30 分間 76%以上	96.0%	98.3%	93.5%
硬 度	—	8.3 kg	8.5 kg	8.5 kg
定量試験	95.0 ~ 105.0%	101.0%	99.7%	100.2%

トピラマート錠 50mg 「アメル」

温度(遮光・気密容器)					
試験項目	規 格	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性 状	白色の フィルムコーティング錠	白色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	30 分間 76%以上	94.2%	93.0%	96.2%	92.0%
硬 度	—	11.7 kg	11.2 kg	10.9 kg	10.7 kg
定量試験	95.0 ~ 105.0%	101.3%	100.1%	101.5%	100.8%

湿度(遮光・開放)					
試験項目	規 格	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性 状	白色の フィルムコーティング錠	白色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	30 分間 76%以上	94.2%	94.7%	97.9%	95.7%
硬 度	—	11.7 kg	4.0 kg	4.1 kg	5.1 kg
定量試験	95.0 ~ 105.0%	101.3%	100.6%	101.2%	100.6%

光(ポリセロ分包)				
試験項目	規 格	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性 状	白色の フィルムコーティング錠	白色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし
溶出試験	30 分間 76%以上	94.2%	94.9%	94.7%
硬 度	—	11.7 kg	8.8 kg	8.9 kg
定量試験	95.0 ~ 105.0%	101.3%	100.1%	101.2%
光(気密容器)				
試験項目	規 格	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性 状	白色の フィルムコーティング錠	白色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし
溶出試験	30 分間 76%以上	94.2%	95.7%	95.8%
硬 度	—	11.7 kg	11.2 kg	10.4 kg
定量試験	95.0 ~ 105.0%	101.3%	100.4%	100.7%

トピラマート錠 100mg 「アメル」

温度(遮光・気密容器)					
試験項目	規 格	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性 状	白色の フィルムコーティング錠	白色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	30 分間 76%以上	91.3%	95.0%	93.9%	91.9%
硬 度	—	14.7 kg	14.6 kg	14.9 kg	12.9 kg
定量試験	95.0 ~ 105.0%	101.2%	98.6%	100.3%	100.5%
湿度(遮光・開放)					
試験項目	規 格	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性 状	白色の フィルムコーティング錠	白色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	30 分間 76%以上	91.3%	91.9%	89.0%	90.9%
硬 度	—	14.7 kg	5.3 kg	5.2 kg	5.7 kg
定量試験	95.0 ~ 105.0%	101.2%	99.3%	100.6%	100.5%
光(ポリセロ分包)					
試験項目	規 格	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr	
性 状	白色の フィルムコーティング錠	白色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	
溶出試験	30 分間 76%以上	91.3%	92.1%	92.0%	
硬 度	—	15.0 kg	12.3 kg	12.2 kg	
定量試験	95.0 ~ 105.0%	101.2%	99.4%	100.4%	
光(気密容器)					
試験項目	規 格	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr	
性 状	白色の フィルムコーティング錠	白色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	
溶出試験	30 分間 76%以上	91.3%	91.3%	95.1%	
硬 度	—	15.0 kg	14.6 kg	14.9 kg	
定量試験	95.0 ~ 105.0%	101.2%	99.7%	100.7%	

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³⁾

(1) 溶出挙動における類似性

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

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

トピラマート錠 25mg 「アメル」

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

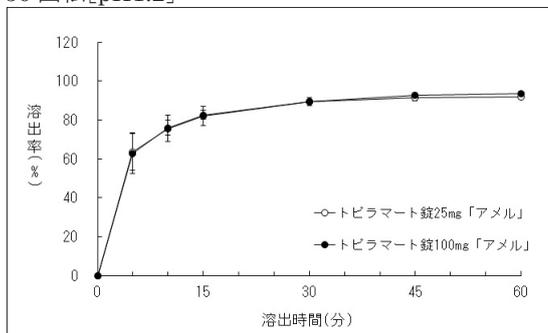
判定基準：

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

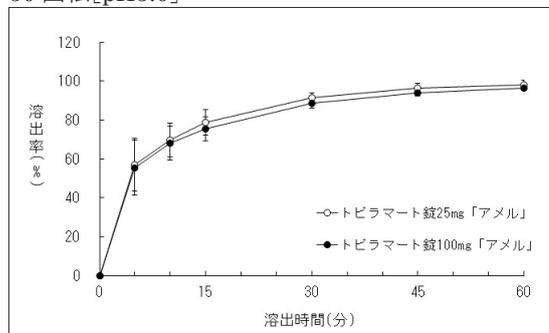
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D)

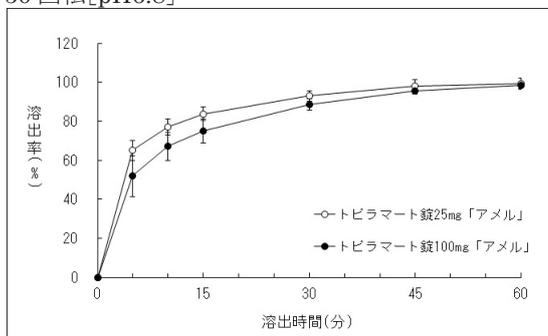
50 回転 [pH1.2]



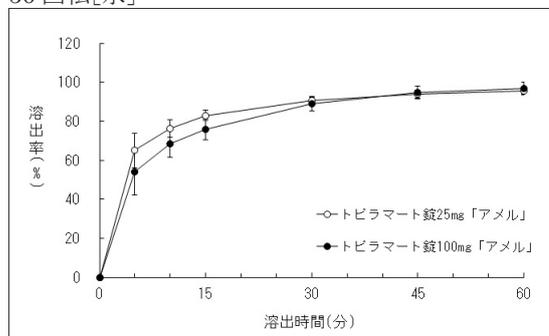
50 回転 [pH5.0]



50 回転 [pH6.8]



50 回転 [水]



100 回転 [pH6.8]

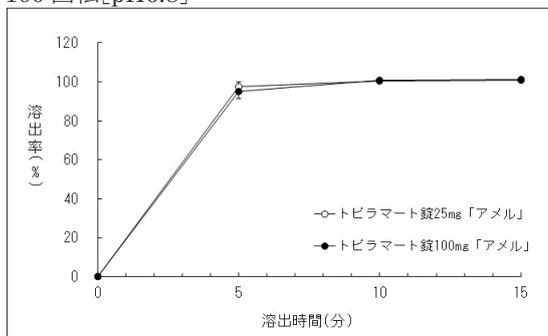


表 1. 溶出挙動における同等性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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

表 2. 溶出挙動の同等性判定 (個々の溶出率)

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

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

トピラマート錠 50mg 「アメル」

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

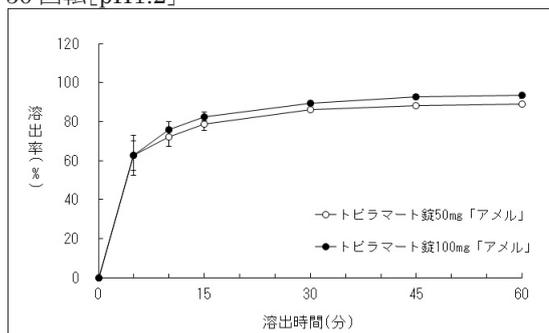
判定基準：

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

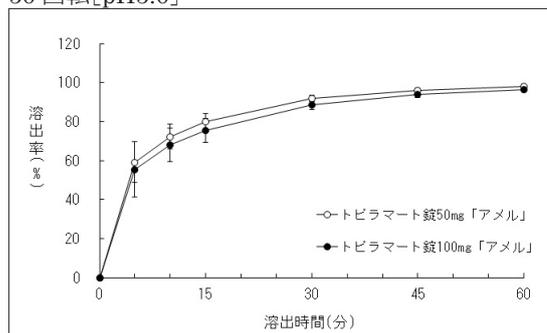
下記の溶出曲線及び試験結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean±S.D)

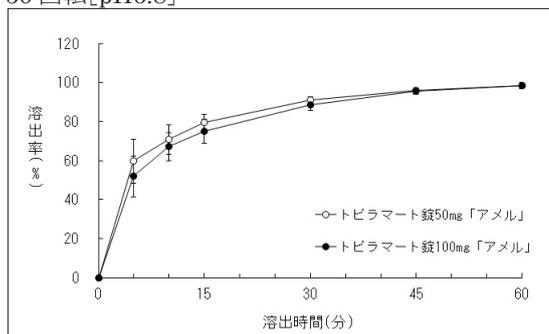
50 回転 [pH1.2]



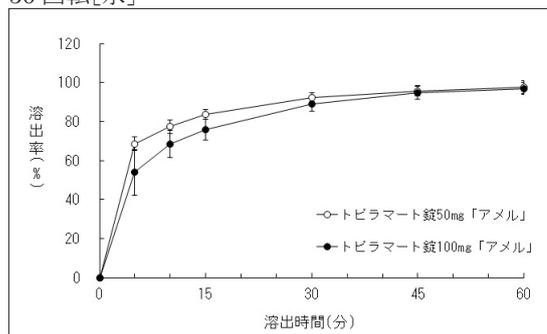
50 回転 [pH5.0]



50 回転 [pH6.8]



50 回転 [水]



100 回転[pH6.8]

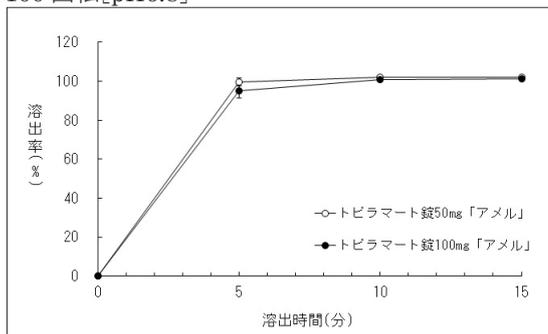


表 1. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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

表 2. 溶出挙動の同等性(個々の溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
			平均 溶出率(%)	個々の 溶出率(%)			
50	pH1.2	15分	78.6	79.3	0.7	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
				71.7	-6.9		
				80.4	1.8		
				79.7	1.1		
				80.8	2.2		
				80.4	1.8		
				76.8	-1.8		
				74.3	-4.3		
				77.3	-1.3		
				81.0	2.4		
				81.6	3.0		
79.5	0.9						
50	pH5.0	30分	91.8	90.3	-1.5	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
				92.6	0.8		
				92.3	0.5		
				92.1	0.3		
				95.4	3.6		
				90.8	-1.0		
				91.9	0.1		
				89.6	-2.2		
				90.4	-1.4		
				93.0	1.2		
				91.9	0.1		
91.1	-0.7						
50	pH6.8	30分	91.0	88.6	-2.4	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
				90.7	-0.3		
				89.8	-1.2		
				89.5	-1.5		
				93.6	2.6		
				91.5	0.5		
				92.7	1.7		
				89.8	-1.2		
				90.7	-0.3		
				92.3	1.3		
				92.4	1.4		
90.0	-1.0						
50	水	45分	95.7	99.8	4.1	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
				101.2	5.5		
				97.1	1.4		
				96.0	0.3		
				96.0	0.3		
				93.9	-1.8		
				95.1	-0.6		
				94.2	-1.5		
				94.9	-0.8		
				93.2	-2.5		
				94.2	-1.5		
92.7	-3.0						

100	pH6.8	15分	102.0	102.2	0.2	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
				101.7	-0.3		
				101.8	-0.2		
				102.6	0.6		
				102.0	0.0		
				101.4	-0.6		
				103.4	1.4		
				103.0	1.0		
				101.6	-0.4		
				100.9	-1.1		
				101.2	-0.8		
102.3	0.3						

トピラマート錠 100mg 「アメル」

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

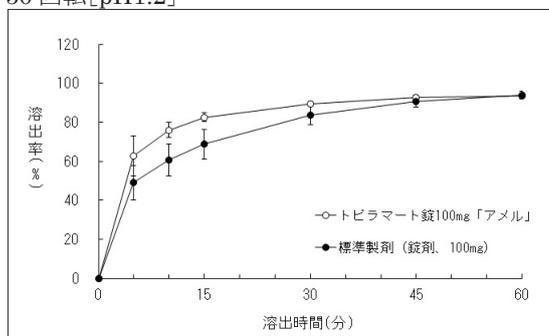
判定基準：

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

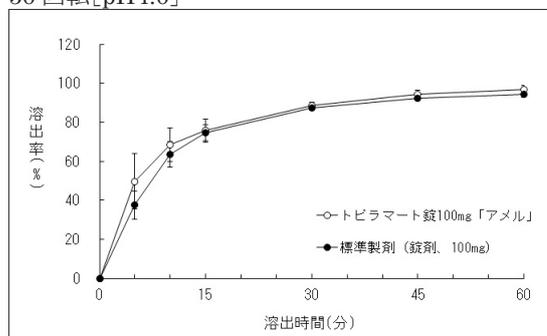
下記の溶出曲線及び試験結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D)

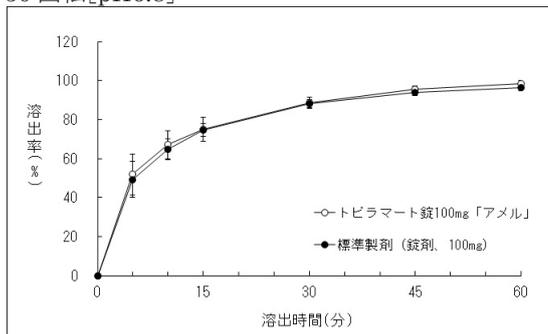
50回転[pH1.2]



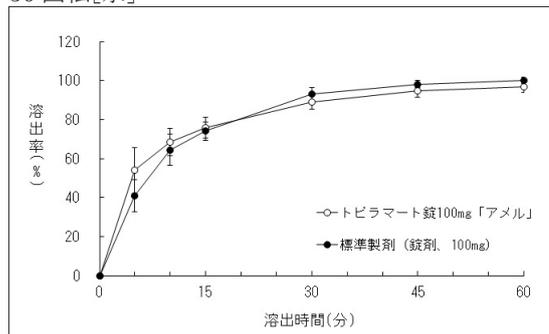
50回転[pH4.0]



50回転[pH6.8]



50回転[水]



100回転[pH1.2]

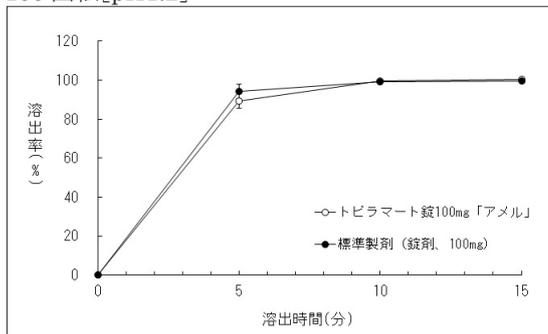


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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

(2) 溶出規格

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

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

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

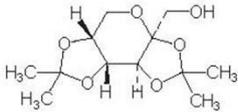
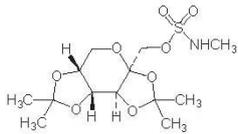
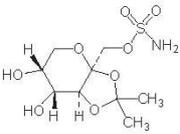
液体クロマトグラフィー

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

予想される類縁物質は以下の通り。

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

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の 部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との 併用療法

2. 用法及び用量

成人：通常、成人にはトピラマートとして 1 回量 50mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回の経口投与で開始する。以後、1 週間以上の間隔をあけて漸増し、維持量として 1 日量 200～400mg を 2 回に分割経口投与する。

なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 600mg までとする。

小児：通常、2 歳以上の小児にはトピラマートとして 1 日量 1mg/kg の経口投与で開始し、2 週間以上の間隔をあけて 1 日量 2mg/kg に増量する。以後、2 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 2mg/kg 以下ずつ漸増し、維持量として 1 日量 6mg/kg を経口投与する。症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 9mg/kg 又は 600mg のいずれか少ない投与量までとする。なお、いずれも 1 日 2 回に分割して経口投与すること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1) 海外では、成人てんかん患者を対象とした試験において 1 日量 50mg で開始し、1 週間ごとに 50mg ずつ増量するなど、開始用量及び増量幅を低減することで、投与初期の有害事象発現率が低下したとの報告があることから、本剤の投与開始にあたっては、患者の状態に応じて、成人には 1 日 1 回 50mg から開始すること又は増量幅を 1 日 100mg ではなく 1 日 50mg に低減することについても考慮すること。

(2) 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。[国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。]

(3) 本剤は主として腎臓より排泄されるため、腎機能障害のある患者では、本剤のクリアランスが低下することがあるので、クレアチニンクリアランスが 70mL/分未満の場合には、投与量を半量にするなど慎重に投与すること。[「慎重投与」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

(2) 臨床効果：

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：

該当資料なし

(4) 探索的試験：

該当資料なし

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

該当資料なし

3) 安全性試験：

該当資料なし

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)：

該当資料なし

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

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁾：

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

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

該当資料なし

(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⁴⁾：

トピラマート錠 100mg 「アメル」

1.85±0.95 時間(健康成人男子にトピラマート錠 100mg 「アメル」を 1 錠投与した場合)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁴⁾：

トピラマート錠 100mg 「アメル」

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

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

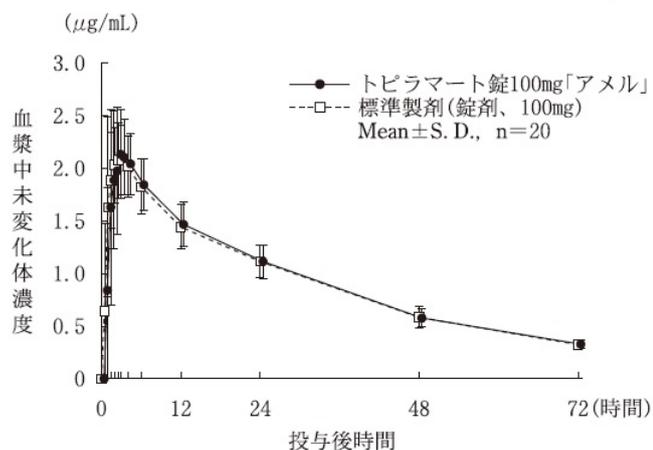
<薬物動態パラメータ>

	AUC _(0→72) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
トピラマート錠 100mg 「アメル」	67.38±8.58	2.42±0.39	1.85±0.95	27.40±2.20
標準製剤 (錠剤、100mg)	67.00±8.66	2.35±0.36	2.15±1.34	27.37±2.66

(Mean±S.D.,n=20)

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

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



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

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7.相互作用」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：

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数：

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ：

該当資料なし

(4) 消失速度定数⁴⁾：

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

(5) クリアランス：

該当資料なし

(6) 分布容積 :

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率¹⁾ :

10 ~ 20%

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1) 血液—脳関門通過性 :

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性 :

ヒトで胎盤を通過することが認められている。

(3) 乳汁への移行性 :

ヒトで乳汁中への移行が報告されている。

(4) 髄液への移行性 :

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性 :

該当資料なし

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 :

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種 :

主な代謝酵素 : チトクローム P450 CYP3A4

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 :

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 :

該当資料なし

(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：

主として腎臓から排泄される

(2) 排泄率：

該当資料なし

(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

該当資料なし

8. 透析等による除去率

血液透析により除去される

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 閉塞隅角緑内障の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (2) アシドーシスの素因を有する患者又はアシドーシスを来しやすい治療を受けている患者〔高クロール性の代謝性アシドーシスが生じるおそれがある。〕
- (3) 腎機能障害、肝機能障害のある患者〔本剤のクリアランスが低下することがある。〕
- (4) 自殺企図の既往及び自殺念慮を有するうつ病の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 腎・尿路結石があらわれることがあるので、結石を生じやすい患者に投与する場合には十分水分を摂取するよう指導すること。[「重大な副作用」の項 2)、「小児等への投与」の項(2)参照]
- (2) 代謝性アシドーシスがあらわれることがあるので、本剤投与中、特に長期投与時には、重炭酸イオン濃度測定等の検査を患者の状態に応じた適切な間隔で実施することが望ましい。[「重大な副作用」の項 3)、「小児等への投与」の項(2)参照]
- (3) 発汗減少があらわれることがあり、特に夏季に体温が上昇することがあるので、本剤投与中は**体温の上昇に留意**し、このような場合には高温環境下をできるだけ避けること。なお、あらかじめ水分を補給することにより症状が緩和される可能性がある。[「重大な副作用」の項 4)、「小児等への投与」の項(2)参照]
- (4) 体重減少を来すことがあるので、本剤投与中、特に長期投与時には、定期的に体重計測を実施するなど患者の状態を慎重に観察し、徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- (5) 連用中における**投与量の急激な減量ないし投与中止により、発作頻度が増加**する可能性があるため、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。
- (6) **眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下**が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- (7) 本剤は**血液透析により除去される**ので、透析実施日は本剤の補充投与を考慮すること。
- (8) 投与開始に先立ち、主な副作用について患者に説明し、異常が認められた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指示すること。

7. 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。

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない

(2) 併用注意とその理由：

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(CYP 3A4)誘導作用を有する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン等	併用中の左記薬剤を減量又は中止する場合には本剤の血中濃度が上昇することがある。	左記薬剤により肝代謝酵素(CYP3A4)が誘導され、併用により本剤の血中濃度は非併用時と比べ低下する。
フェニトイン	左記薬剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤が左記薬剤の代謝を阻害することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	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	左記薬剤の血中濃度が上昇し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	左記薬剤のクリアランスが低下することがある。
ピオグリタゾン	左記薬剤の AUC が低下し、血糖降下作用が減弱するおそれがある。	左記薬剤のクリアランスが上昇することがある。
アミトリプチリン	左記薬剤の血中濃度が上昇することがあるので、必要に応じて用量を調節すること。	機序は不明である。
リチウム	左記薬剤の血中濃度が上昇又は低下することがある。	
ジゴキシン	ジゴキシンの AUC が低下することがある。	
ヒドロクロロチアジド	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、必要に応じて本剤の用量を調節すること。	左記薬剤により本剤の腎排泄が低下し、血中濃度が上昇すると考えられる。
経口避妊薬 エチニルエストラジオール等	左記薬剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	機序は不明である。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	左記含有食品により誘導された代謝酵素(CYP3A4)が本剤の代謝を促進することがある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状：

重大な副作用(頻度不明)

1) 続発性閉塞隅角緑内障及びそれに伴う急性近視

続発性閉塞隅角緑内障を伴う急性近視があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、視力の急激な低下、眼痛等の症状があらわれた場合に

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

2)腎・尿路結石

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

3)代謝性アシドーシス

高クロール性の代謝性アシドーシスがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、過換気、不整脈、昏睡等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、疲労、食欲不振等の症状があらわれた場合には必要に応じて重炭酸イオン濃度の測定を行うこと。[「重要な基本的注意」の項(2)、「小児等への投与」の項(2)参照]

4)乏汗症及びそれに伴う高熱

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

(3) その他の副作用：

その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	頻度不明
精神神経系	傾眠、めまい、摂食異常、しびれ感、頭痛、思考力低下、会話障害、不安、易刺激性、抑うつ、歩行異常、不眠、記憶力低下、妄想、幻覚、振戦、味覚異常、動作緩慢、眼振、けいれん・てんかん増悪、筋緊張、自殺企図、気分不良、平衡障害、感覚異常、躁状態、思考異常、協調運動異常、多動、昏迷、認知障害、錯乱、離人症、興奮
消化器	腹痛、悪心、便秘、下痢、嘔吐、腹部不快感、口内炎、胃腸炎、歯肉腫脹、鼓腸放屁、嚥下障害、唾液分泌過多、便失禁
代謝及び栄養	血中重炭酸塩減少、電解質(カリウム、カルシウム、リン、クロール、ナトリウム)異常、トリグリセリド上昇、血中アンモニア値上昇、血中コレステロール増加、総蛋白減少、低血糖
眼	複視、視覚異常、眼痛、視力低下、羞明、眼精疲労、涙液減少
肝臓	肝機能異常[AST (GOT) ,ALT (GPT) , γ -GTP,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、倦怠感、発熱、CK (CPK) 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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

該当資料なし

(5) 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：

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

9. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓より排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いので、慎重に投与すること。なお、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性(母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る)が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中にトピラマート製剤を投与された患者が奇形(口唇裂、口蓋裂、男児の尿道下裂)を有する児を出産したとの報告があり、動物実験(ラット、ウサギ)で胎児の欠指、口蓋裂、血管系の異常及び骨格異常等が報告されている。また、ヒトで胎盤を通過することが認められている。]

(参考)

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

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

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒトで乳汁中への移行が報告されている。]

(参考)

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

11. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(国内における使用経験がない)。
- (2) 市販後の自発報告において、小児における腎・尿路結石、代謝性アシドーシス、乏汗症(発汗減少)の報告が成人に比べて多い傾向が認められているので、観察を十分に行うこと。[「重要な基本的注意」の項(1)、(2)及び(3)、「重大な副作用」の項(2)、(3)及び(4)参照]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

症 状：

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

処 置：

過量投与後早期の場合は、催吐、胃洗浄、活性炭投与、十分な水分補給による尿排泄の促進等の一般的な支持・対症療法を行う。また必要に応じて血液透析を行う。なお、*in vitro*では、活性炭が本剤を吸着することが示されている。

14. 適用上の注意

薬剤交付時：

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

15. その他の注意

海外で実施されたトピラマート製剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ

1000 人あたり 1.9 人多いと計算された (95%信頼区間 : 0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。

16. その他

該当資料なし

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 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験 :

該当資料なし

(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 :

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験 :

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験 :

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性 :

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

有効成分：トピラマート 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

気密容器、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：

〈安定性試験〉²⁾

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

(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)：

くすりのしおり：有り 患者向医薬品ガイド：有り

「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 14.適用上の注意」参照

(3) 調剤時の留意点について：

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

トピラマート錠25mg「アメル」：PTP100錠(10錠×10)
バラ200錠

トピラマート錠50mg「アメル」：PTP100錠(10錠×10)
バラ100錠

トピラマート錠100mg「アメル」：PTP100錠(10錠×10)
バラ100錠

7. 容器の材質

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

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィル+アルミニウム箔、アルミニウム袋、乾燥剤

バラ包装：ポリエチレン瓶(ポリプロピレンキャップ)、乾燥剤

PTP サイズ：トピラマート錠 25mg「アメル」 31×83 (mm)

トピラマート錠 50mg「アメル」 35×88 (mm)

トピラマート錠 100mg「アメル」 35×88 (mm)

8. 同一成分・同効薬

同一成分：トピナ錠 25mg、錠 50mg、錠 100mg、細粒 10% (協和キリン(株))

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

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

2016 年 8 月 15 日

承認番号

トピラマート錠 25mg「アメル」：22800AMX00495

トピラマート錠 50mg「アメル」：22800AMX00496

トピラマート錠 100mg「アメル」：22800AMX00497

11. 薬価基準収載年月日

2016 年 12 月 9 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

2018 年 4 月 11 日：小児に対する用法用量を追加

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

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
トピラマート錠 25mg「アメル」	125297201	1139008F3038	622529701
トピラマート錠 50mg「アメル」	125298901	1139008F1035	622529801
トピラマート錠 100mg「アメル」	125299601	1139008F2031	622529901

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 高折修二 他監訳：グッドマン・ギルマン 薬理書 第 12 版, 廣川書店, 761 (2013)
- 2) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験
- 3) 共和薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験
- 4) 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

(1) 粉砕

トピラマート錠 25mg 「アメル」

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

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

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

※1. ①スルファミン酸イオン ②硫酸イオン ND：検出せず

※2. 3回の平均値(%)

光(25℃、120万lx・hr^{※1}、ポリセロ分包)

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

※1. 1000lx、50日間

※2. ①スルファミン酸イオン ②硫酸イオン ND：検出せず

※3. 3回の平均値(%)

トピラマート錠 50mg「アメル」

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

湿度(25±2°C、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

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

※1. ①スルファミン酸イオン ②硫酸イオン ND：検出せず

※2. 3回の平均値(%)

光(25°C、120万lx・hr^{※1}、ポリセロ分包)

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

※1. 1000lx、50日間

※2. ①スルファミン酸イオン ②硫酸イオン ND：検出せず

※3. 3回の平均値(%)

トピラマート錠 100mg「アメル」

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

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

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

※1. ①スルファミン酸イオン ②硫酸イオン ND：検出せず

※2. 3回の平均値(%)

光(25℃、120万lx・hr^{※1}、ポリセロ分包)

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

※1. 1000lx、50日間

※2. ①スルファミン酸イオン ②硫酸イオン ND：検出せず

※3. 3回の平均値(%)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第2版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部教育推進センター准教授)、(株)じほう、2006)を参考にした。

使用器具：

ニプロシリンジ GA (20 mL) (ニプロ製)

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

試験方法：

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

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

結果：

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

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

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