

(新聞発表用)

原体：輸入
製剤：製造

1	販 売 名	トピナ、トピナ錠50mg、トピナ錠100mg
2	一 般 名	トピラマート
3	申 請 者 名	協和醸酵工業株式会社
4	成 分 ・ 含 量	トピナ錠50mg：1錠中トピラマート50mgを含有 トピナ錠100mg：1錠中トピラマート100mgを含有
5	用 法 ・ 用 量	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。
6	効 能 ・ 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
7	備 考	本剤は抗てんかん剤である。 別紙として添付文書（案）を添付

別紙

添付文書（案）

トピラマート

1.8 添付文書（案）

協和醸酵工業株式会社

貯法：室温保存

使用期限：3年(包装に表示の使用期限内に使用すること。)

トピナ[®]錠 50mg

トピナ[®]錠 100mg (案)

【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

【組成・性状】

1. 組成

品名	トピナ錠 50mg	トピナ錠 100mg
有効成分	1錠中トピラマート 50mg	1錠中トピラマート 100mg
添加物	日局カルナウバロウ、クロスカルメロースナトリウム、日局軽質無水ケイ酸、日局結晶セルロース、日局酸化チタン、日局ステアリン酸マグネシウム、日局乳糖、日局ヒドロキシプロピルセルロース、日局ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、日局マクロゴール 6000	

2. 製剤の性状

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 50mg	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 100mg	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

【効能・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

【用法・用量】

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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 海外では、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、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。〔「臨床成績」の項参照〕
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」、「薬物動態」の項参照〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 1) 閉塞隅角緑内障の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
 - 2) アシドーシスの素因を有する患者又はアシドーシスを来しやすい治療を受けている患者〔高クロール性の代謝性アシドーシスが生じるおそれがある。〕
 - 3) 腎機能障害、肝機能障害のある患者〔本剤のクリアランスが低下することがある。（「薬物動態」の項参照）〕
 - 4) 自殺企図の既往及び自殺念慮を有するうつ病の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
 - 5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
2. 重要な基本的注意
 - 1) 腎・尿路結石があらわれることがあるので、結石を生じやすい患者に投与する場合には十分水分を摂取するよう指導すること。〔「重大な副作用」の項(2)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)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)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。[「薬物動態」の項参照]
- 8) 投与開始に先立ち、主な副作用について患者に説明し、異常が認められた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指示すること。

3. 相互作用

本剤の代謝に関与する主なチトクローム P450 分子種は CYP3A4 である。[「薬物動態」の項参照]

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
フェニトイン カルバマゼピン	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。 ¹⁾	左記薬剤により肝代謝酵素が誘導され、併用により本剤の血中濃度は単剤投与時に比べ低下する。
フェニトイン	左記薬剤の血中濃度が上昇することがある。 ¹⁾	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	左記薬剤の血中濃度が低下することがある。 ¹⁾	左記薬剤のクリアランスが上昇することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メトホルミン	左記薬剤の血中濃度が上昇し、血糖降下作用が増強するおそれがある。 ^(注)	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。 ^(注)	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。 ^(注)	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。 ^(注)	機序は不明である。
ジゴキシン	ジゴキシンの AUC が低下することがある。 ^(注)	機序は不明である。
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。 ^(注)	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。 ^(注)	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。

注) 薬物動態の項参照。

4. 副作用

承認時までの国内第Ⅱ/Ⅲ相及び長期投与試験における安全性解析対象例 303 例中、副作用が 228 例 (75.2%) に認められた。主な副作用は傾眠 90 例 (29.7%)、体重減少 75 例 (24.8%)、浮動性めまい 44 例 (14.5%)、無食欲及び大食症候群 32 例 (10.6%) 等であった。また主な臨床検査値異常は γ -GTP 増加 24 例 (7.9%)、血中塩化物増加 22 例 (7.3%)、血中重炭酸塩減少 19 例 (6.3%)、血中リン減少 16 例 (5.3%) 等であった。

1) 重大な副作用

(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)

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 ヶ月以内にあらわれることが多い。

(2) 腎・尿路結石 (2.6%)

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、腎疝痛、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) 参照]

(3) 代謝性アシドーシス (2.0%)

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、過喚気、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) 参照]

(4) 乏汗症及びそれに伴う高熱（頻度不明）

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) 参照]

2) その他の副作用

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

	10%以上	5～10%未満	0.1～5%未満	頻度不明 ^中
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	易刺激性、抑うつ、歩行異常、不安、不眠、妄想、記憶力低下、幻覚、振戦、味覚異常、動作緩慢、眼振、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、昏迷	錯乱、離人症
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	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	血中重炭酸塩減少	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			発疹、脱毛、発汗減少、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		CK(CPK)上昇、発熱、脱力、浮腫、口渴、熱感、四肢冷感、体重増加	悪寒、性欲減退、体臭

注) 国内の臨床試験では発現が見られていない。

5. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓より排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いので、慎重に投与すること。

なお、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。[「薬物動態」の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性（母体のてんかん発作頻

発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る) が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中に本剤を投与された患者が奇形(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、動物実験(ラット)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 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。

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

(参考)

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

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小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)。

8. 過量投与

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

処置：過量投与後早期の場合は、胃洗浄、催吐、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。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

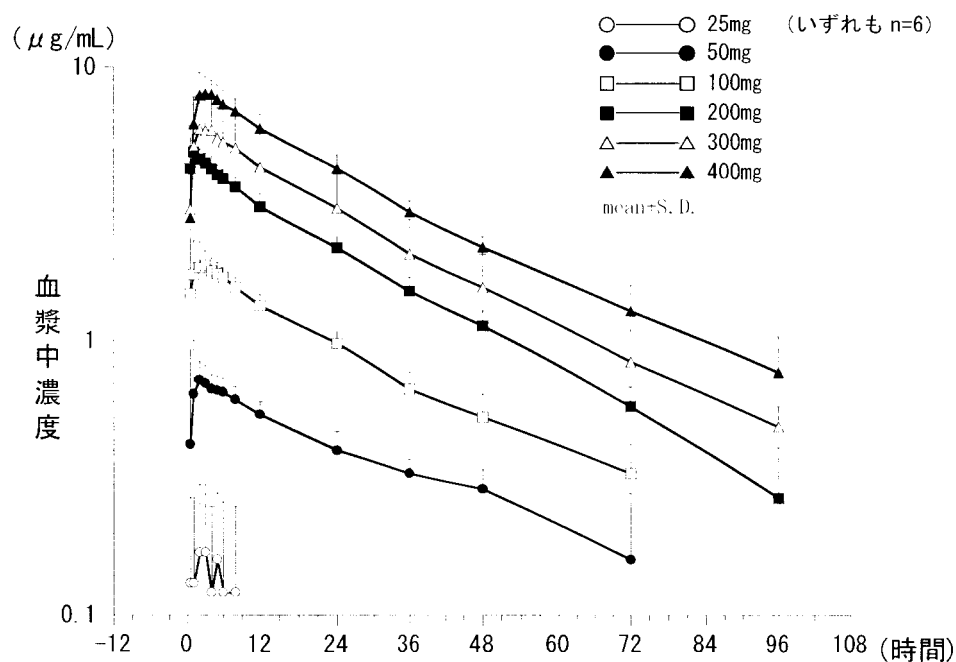
P T P包装の薬剤はP T Pシートから取り出して服用するよう指導すること。[P T Pシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

【薬物動態】

1. 吸収

1) 単回投与

健康成人にトピラマート 25~400 mg を絶食下单回経口投与した場合の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。



薬物動態パラメータ

用量 (mg)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
25	0.25	2.4	— ^{a)}	1.7
50	0.84	1.4	46.7	40.9
100	2.12	2.0	30.9	76.2
200	5.10	0.8	25.3	159.1
300	6.20	2.3	28.9	222.0
400	8.27	3.0	28.5	315.2

a) 算出せず

mean \pm S. D., n=6

b) AUC_{0-1}

2) 反復投与

健康成人にトピラマート 1回 50 mg を 1日 2回 13日間(計 25回投与)反復経口投与した

場合、血漿中濃度は5日目以降ほぼ定常状態に達し、単回投与後の12時間値と最終回投与後の12時間値の比(蓄積率)は5.20であった。

3) 腎機能障害患者 (外国人データ)

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

4) 血液透析患者 (外国人データ)

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CL/Fは約7.2 L/hr (120 mL/min)であり、これは健康成人におけるCL/F 1.2 ~1.8 L/hr (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。

5) 肝機能障害患者 (外国人データ)

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。

6) 高齢者 (外国人データ)

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。

2. 分布

● 体組織への分布(参考:ラットでのデータ)¹⁾

雄性ラットに¹⁴C-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。

● 通過性・移行性(参考：ラットでのデータ)¹⁾

血液-脳関門通過性	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。
血液-胎盤関門通過性	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、胎盤及び胎児全身の放射能濃度は、ほぼ母体血漿中放射能濃度と同程度であった。
母乳中への移行性	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。

● 蛋白結合率(*in vitro*、ヒト血漿、限外ろ過法)

添加濃度(μg/ml)	0.5	10	200
血漿蛋白結合率(%)	41	24	15

3. 代謝・排泄

1) 代謝酵素(ヒト発現系マイクロソーム)

トピラマートのヒト代謝に関与する主なチトクローム P450 分子種は CYP3A4 である。

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

4. 相互作用 (外国人データ)

健康成人あるいはてんかん患者を対象にした薬物相互作用の検討について以下に示した。

1) フェニトイン

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

2) カルバマゼピン

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

3) リスペリドン

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

4) メトホルミン

健康成人 25 例にメトホルミン (500 mg を 1 日 2 回) を反復投与したとき、メトホルミンの C_{max} 及び AUC_{0-12} は、トピラマート (100 mg を 1 日 2 回) の併用により、それぞれ 18% 及び 25%増加した。

5) ピオグリタゾン

健康成人 36 例にピオグリタゾン (30 mg/日) を反復投与したとき、ピオグリタゾンの AUC_{0-24} は、トピラマート (16~96 mg を 1 日 2 回) の併用により 15%低下した。一方、ピオグリタゾンはトピラマートの体内動態に影響を及ぼさなかった。

6) アミトリプチリン

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

7) リチウム

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

8) ジゴキシシン

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

9) ヒドロクロロチアジド

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

10) 経口避妊薬

バルプロ酸単剤 (375~1250 mg を 1 日 2 回) で治療を受けているてんかん女性患者 12 例にノルエチンドロン (1 mg/日)^{注)} 及びエチニルエストラジオール (0.035 mg/日) を反復投与したとき、ノルエチンドロンの体内動態は、トピラマート (100、200、400 mg を 1 日 2 回) の併用により影響を受けなかったが、エチニルエストラジオールの AUC_{0~24} は、トピラマートの併用により 18~30% 減少した。

注) 国内未承認

【臨床成績】

1. 国内における臨床成績

1) 第Ⅲ相試験 (二重盲検比較試験)

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、本剤群 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、本剤群 (400 mg/日) はプラセボ群と比較し、発作発現頻度減少率を有意に減少した。

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 値を示した。

2) 第Ⅱ相試験 (非盲検試験)

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 ^{a)}
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 ^{b)}	50.0% (6/12 例)
後期第Ⅱ相試験	100~600	122 ^{b)}	41.1% (39/95 例)

a) 全般てんかん 4 例含む

b) 全般てんかん 7 例含む

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

3) 発作型別レスポンス率

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ス率 (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onder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) 長期投与試験

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 例を対象として、長期投与試験 (最高用量 600 mg/日、最長 569 週) を実施した。評価例数は 1 年日が 51 例、2 年日が 42 例、3 年日が 27 例、4 年日が 24 例、5 年日が 19 例であり、5 年日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。また、副作用発現率は 72.4% (42/58 例) であった。

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 ヶ月日」は 124 例、「6 ヶ月日～1 年日」は 102 例、「1 年日～2 年日」は 36 例であり、「1 年日～2 年日」の発作発現頻度減少率の中央値は 47.15% であった。また、副作用発現率は 97.6% (122/125 例) であった。

2. 海外における臨床成績 (参考)

海外で部分てんかん患者 188 例を対象として、通常の漸増法 (開始用量 100mg/日、1 週ごとに 200、400 mg/日と増量) と緩徐な漸増法 (開始用量 50mg/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、通常の漸増法 33.3% (92 例) 及び緩徐な漸増法 42.0% (93 例) であった。また、副作用発現率は通常の漸増法 95.7% (89/93 例) 及び緩徐な漸増法 88.4% (84/95 例) であった。本剤の治療を変更 (中止、中断又は減量) した有害事象発現率は、通常の漸増法 37.6% (35/93 例) 及び緩徐な漸増法 25.3% (24/95 例) であり、変更までの投与期間を考慮したとき緩徐な漸増法で有意に低かった ($p=0.048$)。

海外で既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分てんかん患者 263 例を対象に、緩徐な漸増法 (開始用量 50mg/日、1 週ごとに 50 mg/日ずつ増量) とより緩徐な漸増法 (開始用量 25mg/日、1 週ごとに 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、本剤群 (168 例) の発作発現頻度減少率の中央値はプラセボ群 (91 例) よりも有意に高く ($p<0.001$)、緩徐な漸増法 (83 例) とより緩徐な漸増法 (85 例) では有意差は認められなかった ($p=0.065$)。また、副作用発現率は緩徐な漸増法 64.0% (55/86 例)、より緩徐な漸増法 58.8% (50/85 例) であった。

【薬効薬理】

1. 薬理作用^{2)~7)}

- 1) 最大電撃痙攣を抑制する(ラット、マウス)。
- 2) 部分てんかんモデルのキンドリリング痙攣を抑制する(ラット)。
- 3) 遺伝性てんかんモデルの強直性痙攣及び欠伸様発作(自然発症てんかんラット)、聴原発作(DBA/2 マウス)を抑制する。
- 4) 一過性全脳虚血及び出生後低酸素負荷誘発痙攣を抑制する(ラット)。

2. 作用機序^{8)~12)}

本剤により、持続性脱分極ハ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、本剤の抗てんかん作用は電位依存性ナトリウムチャネル抑制作用、電位依存性L型カルシウムチャネル抑制作用、AMPA(α -Amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid)/カイ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。

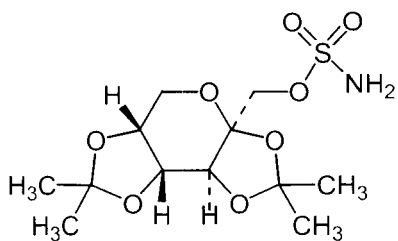
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トピラマート Topiramate

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

分子式：C₁₂H₂₁NO₈S = 339.36

化学構造式：



性状：白色の結晶であり、においはなく、味は苦い。

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。

分配係数：logP¹ 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]

【包装】

トピナ錠 50mg : [PTP] 100錠 (10錠×10)
[バラ] 500錠
トピナ錠 100mg : [PTP] 100錠 (10錠×10)
[バラ] 500錠

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) 関 英昌, 他 : 社内資料
- 2) Shank R.P., et al. : *Epilepsia*, **35**, (2), 450, (1994)
- 3) Wauquier A., Zhou S. : *Epilepsy Res.*, **24**, (2), 73, (1996)
- 4) Kanda T., et al. : *Life Sci.*, **59**, (19), 1607, (1996)
- 5) Nakamura J., et al. : *Eur. J. Pharmacol.*, **254**, (1-2), 83, (1994)
- 6) Edmonds H.L. Jr., et al. : *Life Sci.*, **59**, (10), PL127, (1996)
- 7) Koh S., Jensen F.E. : *Ann. Neurol.*, **50**, (3), 366, (2001)
- 8) DeLorenzo R.J., et al. : *Epilepsia*, **41**(Suppl.1), 40, (2000)
- 9) Zhang X., et al. : *Epilepsia*, **41**(Suppl.1), 52, (2000)
- 10) Gibbs J.W. 3rd., et al. : *Epilepsia*, **41**(Suppl.1), 10, (2000)
- 11) White H.S., et al. : *Epilepsy Res.*, **28**, (3), 167, (1997)
- 12) Dodgson S.J., et al. : *Epilepsia*, **41**(Suppl.1), 35, (2000)

<文献請求先>

協和発酵工業株式会社 医薬品情報センター
〒100-8185 東京都千代田区大手町 1-6-1
電話 03(3282)0069 フリーダイヤル 0120-850-150
FAX 03(3282)0102
受付時間 9:00~18:00 (土・日・祝日を除く)

製造販売元

協和発酵工業株式会社
東京都千代田区大手町 1-6-1

提携

ジョンソン・エンド・ジョンソン
米国