

米国における TOPAMAX[®]添付文書
(翻訳)

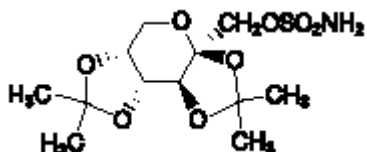
2005年6月29日改訂版

TOPAMAX[®] (トピラマート) 錠
TOPAMAX[®] (トピラマートカプセル) スプリンクルカプセル

性状

トピラマートはスルファマート置換単糖類である。TOPAMAX[®] (トピラマート) 錠は1錠中にトピラマート25 mg, 50 mg, 100 mgまたは200 mgを含有する円形の経口投与用錠剤である。TOPAMAX[®] (トピラマートカプセル) スプリンクルカプセルは、1カプセル中にトピラマート15 mg または25 mgを含有する経口投与用スプリンクルカプセルであり、カプセルを丸ごと服用するか、またはカプセルを開けて中身を柔らかい食べ物に添加して服用する。

トピラマートは白色の結晶性の粉末であり、味は苦い。本剤は、水酸化ナトリウムまたはリン酸ナトリウムを含有するpH 9~10のアルカリ性溶液に極めて溶解しやすい。アセトン、クロロホルム、ジメチルスルホキシドおよびエタノールに溶解しやすい。水における溶解性は、9.8 mg/mLである。本剤の飽和溶液はpH6.3である。分子式はC₁₂H₂₁NO₈S、分子量は339.37。化学名は、2,3:4,5-Di-O-isopropylidene-β-D-fructopyranose sulfamate。化学構造式を下に示す。



TOPAMAX[®] (トピラマート) 錠は次の添加物を含有する：乳糖、アルファー化デンプン、結晶セルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、精製水、カルナウバロウ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酸化チタン、ポリエチレングリコール、合成酸化鉄 (50, 100および200 mg錠)、ポリソルベート80。

TOPAMAX[®] (トピラマートカプセル) スプリンクルカプセルは、トピラマートを含有する顆粒をハードゼラチンカプセルに充填した製剤である。添加物は次の通り：白糖・デンプン球状顆粒、ポビドン、酢酸セルロース、ゼラチン、二酸化ケイ素、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン、薬剤用黒インク

臨床薬理

作用機序

本剤が抗けいれんおよび片頭痛予防作用を発揮する正確な機序は不明であるが、前臨床試験の結果、4つの特性が本剤の抗てんかんおよび片頭痛予防作用に関与していると考えられる。電気生理学的試験および生化学的試験の結果により、トピラマートは薬理作用の関与が想定される濃度で、電位依存性ナトリウムチャンネルを抑制し、GABA-A レセプターのいくつかのサブタイプにおいて神経伝達物質 γ-アミノ酪酸の作用を増強し、AMPA/カイニン酸グルタミン酸レセプターに拮抗し、炭酸脱水酵素、特にII型およびIV型アイソザイムを阻害すると考えられる。

薬力学

トピラマートはラット及びマウスを用いた最大電撃けいれん (MES) 試験にて、抗けいれん作

用を示す。トピラマートは GABA_A レセプター拮抗剤であるペンチレンテトラゾールによって誘発される間代性けいれんには弱い抑制作用を示すに過ぎない。トピラマートは、げっ歯類のてんかんモデルである自然発症てんかんラット (SER) の強直性けいれんと欠神様発作、ならびに扁桃核キンドリングや全脳虚血によって誘発されるラットの強直性けいれんおよび間代性けいれんにも有効である。

薬物動態

スプリンクル製剤は即放性製剤と生物学的に同等であるため、治療上において代用してよい。

トピラマートの吸収は速やかで、400 mg を経口投与すると約 2 時間で最高血漿中濃度を示す。水溶液投与と比較した場合、錠剤でのトピラマートの相対的バイオアベイラビリティは約 80% である。本剤のバイオアベイラビリティは食事の影響を受けない。

トピラマートの体内動態は、検討した用量範囲 (200~800 mg/日) で線形であり、血漿中濃度は用量に比例して増加する。単回もしくは反復投与後の消失半減期は 21 時間である。従って、正常な腎機能を有する患者では、およそ 4 日で定常状態に達する。トピラマートのヒト血漿蛋白との結合率は、0.5~250 µg/mL の濃度範囲で 15~41% である。血中濃度の上昇に伴い、結合分画は低下した。

カルバマゼピンとフェニトインは、トピラマートの結合率に影響を与えないが、バルプロ酸ナトリウム 500 µg/mL (臨床用量の 5~10 倍に相当) の併用下ではトピラマートの血漿蛋白との結合率を 23% から 13% へ減少させた。トピラマートはバルプロ酸ナトリウムの血漿蛋白との結合率に影響しない。

代謝および排泄

トピラマートの代謝率は低く、主に尿中に未変化体として (投与量の約 70%) 排泄される。ヒトでは 6 種の代謝物が確認されているが、いずれも投与量の 5% 以下である。代謝物は水酸化、加水分解、グルクロン酸抱合によって生成される。トピラマートは腎臓の尿細管で再吸収される。尿細管再吸収を阻害するプロベネシドと共にトピラマートをラットに投与したところ、トピラマートの腎クリアランスが有意に上昇した。この薬物相互作用はヒトでは評価されていない。ヒトにおける経口投与時の見かけの全身クリアランス (CL/F) は約 20~30 mL/min である。

薬物動態学的相互作用 (「薬物相互作用」の項参照)

抗てんかん薬

トピラマートと標準的抗てんかん薬との薬物相互作用を、てんかん患者を対象とした薬物動態試験で評価した。これら薬剤の薬物相互作用が、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) に及ぼす影響を「使用上の注意」の表 3 にまとめた。

特殊集団

腎障害

トピラマートのクリアランスは、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、中等度の腎障害患者 (クレアチニン・クリアランス 30-69 mL/min/1.73 m²) では 42%、重度の腎障害患者 (クレアチニン・クリアランス < 30 mL/min/1.73 m²) では 54% 低下した。トピラマートは腎臓の尿細管で顕著に再吸収されると推定されるため、この成績を全ての腎障害患者に一般化できるかどうかは明らかでない。腎障

害の形態によっては、糸球体ろ過量と尿細管再吸収への影響が異なる可能性があるため、トピラマートのクリアランスをクレアチニン・クリアランスによって予測することはできない。しかし、一般的には、中等度もしくは重度の腎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（「使用上の注意：腎不全患者における用量調節」および「用法・用量」参照）。

血液透析

トピラマートは血液透析により除去される。向流で透析液を単回通過させる高効率血液透析法を用いて血流を 400 mL/min の速度で透析したところ、トピラマートの透析クリアランスは 120 mL/min であった。このように、健康成人の経口投与時の CL/F (20~30 mL/min) と比べ、透析クリアランスは高いことから、血液透析中には臨床上有意味な量のトピラマートが除去されてしまう。従って、補充投与が必要な場合がある（「用法・用量」参照）。

肝障害

肝障害患者では、トピラマートのクリアランスが低下する恐れがあるが、このクリアランス低下の機序は十分解明されていない。

年齢、性別、人種

高齢者（65~85 歳、N=16）におけるトピラマートの薬物動態を、比較試験で評価した。高齢者では若年成人と比較して、腎機能が低下していた〔クレアチニン・クリアランス（-20%）〕。高齢者および若年成人に 100 mg を単回経口投与後、約 1~2 時間後に最高血漿中濃度に達した。トピラマートは主に腎から排出されるので、高齢者では若年成人と比較して、トピラマートの血漿および腎クリアランスは各々 21% および 19% 低かった。同様に、トピラマートの消失半減期は高齢者のほうが長かった（13%）。トピラマートのクリアランス低下により、高齢者では若年成人よりも最高血漿中濃度（23%）および AUC（25%）が高くなった。高齢者においてトピラマートのクリアランスが低下するのは、腎機能が低下する範囲内においてであった。全患者について推奨されることであるが、腎障害が明らかになった場合（クレアチニン・クリアランス率 ≤ 70 mL/min/1.73 m²）には、高齢の患者でも用量調節を行う必要がある。高齢の患者では、腎機能のモニタリングが有用である（「特殊集団：腎障害」、「使用上の注意：腎不全患者における用量調節」、「用法・用量」参照）。

成人におけるトピラマートのクリアランスには、性別、人種による影響はない。

小児における薬物動態

トピラマートの薬物動態を、本剤の他に抗てんかん薬を 1 剤もしくは 2 剤使用している 4~17 歳の患者において評価した。1、3、および 9 mg/kg/日 で 1 週間投与後の薬物動態特性を検討したところ、クリアランスは用量によらず一定であった。

小児患者は成人に比べクリアランスが 50% 高く、その結果、消失半減期は短い。従って、小児患者では、mg/kg 換算での同一用量における血漿中濃度は、成人と比べ低いと考えられる。成人の場合と同様に、肝酵素誘導作用のある抗てんかん薬は、定常状態におけるトピラマートの血漿中濃度を低下させる。

臨床試験

以下に記載する試験は、TOPAMAX[®]（トピラマート）錠を用いて実施されたものである。

てんかん

単剤療法比較試験

多施設共同無作為化二重盲検平行群間比較試験により、本剤は、成人および10歳以上の小児の部分発作または全般性発作に対する初期単剤療法として有効であることが確認された。

この試験は、てんかんと診断され、3ヶ月のベースライン期間中に1回ないし2回発作が記録され、本試験に登録されてオープンラベル法によりトピラマートの投与を25 mg/日で7日間受けた患者487例（年齢6～83歳）を対象とした。被験者の49%は抗てんかん治療を受けたことがなく、17%はてんかんと診断されてから24ヶ月以上経過していた。無作為割り付け前に、一時的または緊急目的での抗てんかん治療はすべて中止した。二重盲検期間では、470例の患者を50 mg/日まで漸増する群または400 mg/日まで漸増する群のいずれかに無作為に割り付けた。目標用量に達することができなかった患者については、最大耐用量で維持した。58%の患者について、2週間以上400 mg/日の最大用量で投与可能であり、150 mg/日の用量に対して忍容性を示さなかった患者については投与を中止した。二重盲検期間中に、最初の発作までの時間を2群間で比較した。最初の発作までの時間をカプラーマイヤー生存曲線で比較すると、本剤400 mg/日群のほうが本剤50 mg/日群よりも良好な結果であった（ $p=0.0002$ 、log-rank検定；図1）。最初の発作までの時間に関する治療効果は、年齢、性別、地域、ベースライン期間の体重、ベースライン期間の発作型、診断からの時間、ベースライン期間の抗てんかん薬使用によって規定した患者サブグループ間で、同じであった。



部分発作を有する成人患者を対象とした付加療法比較試験

6つの多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験により、本剤は、成人の部分発作に対する付加療法として有効であることが確認された。このうち2試験は、各種用量のトピラマートとプラセボを比較した試験であり、4試験は単一用量のトピラマートとプラセボを比較した試験である。いずれの試験も、二次性全般化発作の有無を問わず、部分発作の既往を有する患者を対象とした。

これらの試験の被験者は、TOPAMAX[®]錠またはプラセボの他に抗てんかん薬を最高2剤まで併用できるものとした。各試験において、まずベースライン期間として、併用抗てんかん薬を至適用量で患者に4～12週間投与した。ベースライン期間中に、二次性全般化発作の有無を問わず、あらかじめ定めた最小回数（ベースライン期間が12週間の試験の場合は12回、ベースライン期間が8週間の試験の場合は8回、ベースライン期間が4週間の試験の場合は3回）の部分発作が発現した患者を、併用抗てんかん薬に加えてプラセボ群またはTOPAMAX[®]錠の各用量群のいずれかに無作為に割り付けた。

無作為割り付け後、6試験中5試験において二重盲検期間を開始した。被験薬は1日量100 mgより開始し、忍容性により増量が不可能でない限り、割り付け用量に到達するまで、1週間または2週間間隔で1日量100 mgまたは200 mgずつ漸増した。6番目の試験（試験119）では、25または50 mg/日で投与を開始し、目標用量の200 mg/日に到達するまで25または50 mg/日ずつ週1回の増量を行った。漸増期間後4、8、12週間を用量固定期間とした。各用量群に割り付けられた症例数と、用量固定期間の投与量の平均値および中央値を表1に示した。

小児部分発作（2～16 歳）患者における付加療法比較試験

多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験により、本剤は、2～16 歳の小児における部分発作に対する付加療法として有効であることが確認された。この試験は、二次性全般化発作の有無を問わず、部分発作の既往を有する患者を対象として、トピラマートとプラセボを比較したものである。

この試験の被験者は、TOPAMAX[®]錠またはプラセボの他に抗てんかん薬を最高 2 剤まで併用できるものとした。まず、ベースライン期間として、併用抗てんかん薬を至適用量で患者に 8 週間投与した。ベースライン期間中に、二次性全般化発作の有無を問わず、部分発作が少なくとも 6 回発現した患者を、併用抗てんかん薬に加えてプラセボまたは TOPAMAX[®]錠を投与する群のいずれかに無作為に割り付けた。

無作為割り付け後、二重盲検期間を開始した。被験薬は 1 日量 25 または 50 mg より開始し、忍容性により増量が不可能でない限り、割り付け用量として体重換算でおよそ 6 mg/kg/日（125、175、225 または 400 mg/日）に到達するまで、2 週間間隔で 1 日量 25～150 mg ずつ漸増した。漸増期間後 8 週間を用量固定期間とした。

全般性強直間代発作を対象とした付加療法比較試験

多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験により、本剤は、2 歳以上の患者における全般性強直間代発作に対する付加療法として有効であることが確認された。この試験では、単一用量のトピラマートとプラセボを比較した。

この試験の被験者は、TOPAMAX[®]錠またはプラセボの他に抗てんかん薬を最高 2 剤まで併用できるものとした。まず、ベースライン期間として、併用抗てんかん薬を至適用量で患者に 8 週間投与した。ベースライン期間中に、全般性強直間代発作が少なくとも 3 回発現した患者を、併用抗てんかん薬に加えてプラセボまたは TOPAMAX[®]錠を投与する群のいずれかに無作為に割り付けた。

無作為割り付け後、二重盲検期間を開始した。被験薬は、まず 1 日量 50 mg を 4 週間投与した後、忍容性により増量が不可能でない限り、割り付け用量として体重換算でおよそ 6 mg/kg/日（175、225 または 400 mg/日）に到達するまで、2 週間間隔で 1 日量 50～150 mg ずつ漸増した。漸増期間後 12 週間を用量固定期間とした。

レンノックス・ガストー症候群を対象とした付加療法比較試験

多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験により、本剤は、レンノックス・ガストー症候群に伴う発作に対する付加療法として有効であることが確認された。この試験は、2 歳以上の患者を対象とし、単一用量のトピラマートとプラセボを比較したものである。

この試験の被験者は、TOPAMAX[®]錠またはプラセボの他に抗てんかん薬を最高 2 剤まで併用できるものとした。試験登録前に発作が 1 ヶ月に少なくとも 60 回発現していた患者を対象とし、ベースライン期間として、併用抗てんかん薬を至適用量で患者に 4 週間投与した。ベースライン期間後、患者を併用抗てんかん薬に加えてプラセボまたは TOPAMAX[®]錠を投与する群のいずれかに無作為に割り付けた。被験薬は、まず 1 日量 1 mg/kg を 1 週間投与した後、3 mg/kg/日に増量してさらに 1 週間投与し、最終的に 6 mg/kg/日とした。漸増期間後 8 週間を用量固定期間とした。有効性の一次評価指標は、転倒発作の減少率（%）および発作重症度の親による

全般評価とした。

Table 1

いずれの付加療法試験においても、ベースライン期間と比較した二重盲検期間中の発作減少率を算出した。表 2 に、各試験の用量群別の発作減少率中央値とレスポンス率（50%以上発作が減少した患者の割合）をまとめた。上述の通り、レンノックス・ガストー症候群を対象とした試験では、発作重症度の全般改善度の評価も行った。

Table 2

これらの試験におけるTOPAMAX[®]錠の有効性について層別解析したところ、性別、人種、年齢、ベースライン発作発現頻度、併用抗てんかん薬による差は認められなかった。

片頭痛

2つの多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照平行群間比較試験の成績により、TOPAMAX[®]は片頭痛の予防治療に有効であることが確認された。両試験（1つの試験は米国で、もう1つの試験は米国とカナダで実施された）のデザインは同じで、国際頭痛学会の診断基準による、前兆のある、または前兆のない片頭痛の病歴が最低6ヶ月間ある患者を登録した。群発頭痛、または脳底型、眼筋麻痺性、片麻痺性もしくは変容性片頭痛の病歴がある患者は、試験から除外した。患者は、ベースライン期間が始まる前に、それまで使用していた片頭痛予防薬について2週間のウォッシュアウトを終えていることとした。

ベースライン期間に4週間で3～12回の片頭痛を経験した患者を、TOPAMAX[®] 50 mg/日、100 mg/日、200 mg/日、またはプラセボ群のいずれかに均等に無作為割り付けし、合計26週間（8週の漸増期間と18週の維持期間）投与を行った。治療は25 mg/日で開始して1週間投与を行った後、割り付け目標用量または最大耐用量に到達するまで週1回、1日量25 mgずつ漸増した（1日2回投与）。

治療の有効性は、片頭痛頻度の減少によって評価した。片頭痛頻度の減少は、ベースライン期間から二重盲検治療期間へ移行した時、4週間に発現する片頭痛の頻度がどのように変化したかを、TOPAMAX[®] 用量群の各々とプラセボ群とをintent to treat(ITT)集団で比較して、測定した。

最初の試験では、年齢13～70歳の合計469例の患者（女性416例、男性53例）を無作為割り付けして、有効性データを得た。265例の患者が、全26週の二重盲検期間を完了した。目標用量がTOPAMAX[®] 50、100、200 mg/日の用量群における1日平均用量の中央値は、各々47.8、88.3、132.1 mg/日であった。

ベースライン期間における片頭痛の平均頻度は約5.5回/28日で、全用量群で同程度であった。ベースライン期間から二重盲検期間へ移行した時、4週間に発現する片頭痛の平均頻度は、TOPAMAX[®] 50 mg/日群で1.3回、100 mg/日群で2.1回、200 mg/日群で2.2回減少したのに対して、プラセボ群では0.8回の減少であった（図2参照）。TOPAMAX[®] 100、200 mg/日群とプラセボ群

との差は、統計的に有意であった（両方の比較とも、 $p < 0.001$ ）。

2番目の試験では、年齢12～65歳の合計468例の患者（女性406例、男性62例）を無作為割り付けして、有効性データを得た。255例の患者が、全26週の二重盲検期間を完了した。目標用量がTOPAMAX[®] 50、100、200 mg/日の用量群における1日平均用量の中央値は、各々46.5、85.6、150.2 mg/日であった。

ベースライン期間における片頭痛の平均頻度は約5.5回/28日で、全用量群で同程度であった。ベースライン期間から二重盲検期間へ移行した時、4週間に発現する片頭痛の平均頻度は、TOPAMAX[®] 50 mg/日群で1.4回、100 mg/日群で2.1回、200 mg/日用量群で2.4回減少したのに対して、プラセボ群では1.1回の減少であった（図2参照）。TOPAMAX[®] 100、200 mg/日群とプラセボ群との差は、統計的に有意であった（各々、 $p = 0.008$ および $p < 0.001$ ）。

両方の試験とも、年齢または性別のサブグループ内で、治療効果に明らかな差はなかった。ほとんどの患者は白色人種であったので、人種について意味のある比較を行うのには、異なる人種の患者数が不十分であった。



効能・効果

てんかんを対象とした単剤療法

TOPAMAX[®]（トピラマート）錠およびTOPAMAX[®]（トピラマートカプセル）スプリンクルカプセルは、10歳以上の小児における部分発作もしくは全般性強直間代発作に対する初期単剤療法として使用する。

登録前3ヶ月間の発作回数が2回以下のてんかん患者における比較試験で、有効性が証明された。他の抗けいれん薬による前治療から本剤の単剤療法に変えた患者において安全であり有効であるかについて、比較試験による確認は行われていない。

てんかんを対象とした付加療法

TOPAMAX[®]（トピラマート）錠およびTOPAMAX[®]（トピラマートカプセル）スプリンクルカプセルは、成人および2～16歳の小児における部分発作もしくは全般性強直間代発作、または2歳以上の患者におけるレンノックス・ガストー症候群にみられる発作に対する付加療法として使用する。

片頭痛

TOPAMAX[®]（トピラマート）錠およびTOPAMAX[®]（トピラマートカプセル）スプリンクルカプセルは、成人の片頭痛予防に使用する。片頭痛の急性期治療におけるTOPAMAX[®]の有用性についての試験は実施していない。

禁忌

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には使用しないこと。

警告

代謝性アシドーシス

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、基準値以下の血清重炭酸イオン濃度減少）が、トピラマートによる治療により発現する。この代謝性アシドーシスは、炭酸脱水酵素に対するトピラマートの抑制作用により、腎臓の重炭酸イオンが失われることが原因で発現する。このような電解質の不均衡が、プラセボ対照臨床試験および市販後におけるトピラマートの使用で観察されている。一般的に、トピラマートによって誘発される代謝性アシドーシスは、治療中どの時点においても発現する可能性はあるが、通常は治療の早い段階で発現する。重炭酸イオンの減少は通常、軽度ないし中等度である（400 mg/日投与の成人、約 6 mg/kg/日投与の小児において平均 4 mEq/L の減少）；まれに、10 mEq/L 以下への重度の減少がみとめられる患者がいる。アシドーシスの素因となる状態または治療（腎疾患、重度の呼吸疾患、てんかん重積状態、下痢、外科手術、ケトン食療法または薬剤）が、トピラマートの重炭酸イオン低下作用に加わることがある。

成人では、てんかんの付加療法の比較試験において、持続性、治療関連性の血清重炭酸イオン濃度低下（2回連続診察時あるいは最終診察時に 20 mEq/L 未満）の発現率は、400 mg/日群で 32%、プラセボ群で 1%であった。代謝性アシドーシスは、50 mg/日という低い用量でも観察された。てんかんを対象とした単剤療法比較試験では、成人における持続性、治療関連性の血清重炭酸イオン濃度低下の発現率は、50 mg/日群で 15%、400 mg/日群で 25%であった。著しく異常な血清重炭酸イオン濃度低下（17 mEq/L 未満および治療前から 5 mEq/L 以上の低下）の発現率は、付加療法試験においては 400 mg/日群で 3%、プラセボ群で 0%、単剤療法試験においては 50 mg/日群で 1%、400 mg/日群で 7%であった。400 mg/日以上 の 1 日用量での血清重炭酸イオン濃度の体系的評価は行われていない。

小児患者（16歳未満）については、レンノックス・ガストー症候群あるいは難治性部分発作の付加治療のプラセボ対照試験において、持続性、治療関連性の血清重炭酸イオン濃度低下の発現率は、TOPAMAX 群（約 6 mg/kg/日）で 67%、プラセボ群で 10%であった。これらの試験における、著しく異常な血清重炭酸イオン濃度低下（17 mEq/L 未満および治療前から 5 mEq/L 以上の低下）の発現率は、TOPAMAX 群が 11%、プラセボ群が 0%であった。生後 5 ヶ月の低年齢患者においても、特に 5 mg/kg/日より高い 1 日用量で、やや重度の代謝性アシドーシスの症例が報告されている。

小児患者（10～16歳）での、てんかんに対する単剤療法比較試験において、持続性、治療関連性の血清重炭酸イオン濃度低下の発現率は、50 mg/日群で 7%、400 mg/日群で 20%であった。この試験における、著しく異常な血清重炭酸イオン濃度低下（17 mEq/L 未満および治療前から 5 mEq/L 以上の低下）の発現率は、50 mg/日群で 4%、400 mg/日群で 4%であった。

片頭痛予防を目的とする成人でのプラセボ対照試験において、持続性、治療関連性の血清重炭酸イオン濃度低下は、200 mg/日群で 44%、100 mg/日群で 39%、50 mg/日群で 23%、プラセボ群で 7%であった。これらの試験における、著しく異常な血清重炭酸イオン濃度低下（17 mEq/L 未満および治療前から 5 mEq/L 以上の低下）の発現率は、200 mg/日群で 11%、100 mg/日群で 9%、50 mg/日群で 2%、プラセボ群で 1%未満であった。

急性または慢性代謝性アシドーシスの徴候としては、過換気、疲労および食欲不振といった不定愁訴、また心性不整脈、昏迷といったより重度の後遺症がある。代謝性アシドーシスを治療せずに慢性化すると、腎結石症または腎石灰沈着症の危険性を増大させ、骨軟化症（小児患者ではクル病と呼ばれている）および／または骨粗鬆症を誘発し、骨折の危険性を増大させる恐れがある。小児患者における慢性代謝性アシドーシスは、成長率を低下させることもある。成長率の低下は、最高到達身長を低下させることがある。成長および骨に関する後遺症に対するトピラマートの作用について、体系的検討は行われていない。

トピラマートによる治療中は、血清重炭酸イオン濃度のベースライン値測定および定期的測定を行うことが望ましい。代謝性アシドーシスが発現し持続する場合には、トピラマートの減量または投与中止（用量漸減による）を考慮すべきである。持続性アシドーシスにもかかわらず患者へのトピラマート投与を継続する場合には、アルカリ療法を考慮すべきである。

急性近視および続発性閉塞隅角緑内障

TOPAMAX[®]を服用した患者において、続発性閉塞隅角緑内障を伴う急性近視症候群が報告されている。症状は、視力の急激な低下および／または眼痛などであり、眼科学的検査では、近視、前眼房の浅薄、眼充血（発赤）、眼圧上昇などが認められることがある。散瞳が発現することもあれば、発現しないこともある。この症候群では、毛様体上滲出液により、水晶体および虹彩が前方に変位し、続発性閉塞隅角緑内障となることがある。TOPAMAX[®]療法開始後1ヶ月以内に症状が発現することが多い。40歳未満で発現することがほとんどない原発性閉塞隅角緑内障とは対照的に、トピラマートによる続発性閉塞隅角緑内障は成人患者だけでなく小児患者でも報告されている。症状を回復させるには、主治医の判断により、TOPAMAX[®]投与をできるだけ早く中止すること。本剤の投与中止とあわせて他の措置を行うと有用である場合もある。

病因に関わらず眼圧上昇を治療しないまま放置しておく、永久的な失明など重篤な後遺症を残す恐れがある。

乏汗症および高熱

TOPAMAX[®]使用に伴って、乏汗症（発汗の減少）が生じ、まれに入院に至ることがある。このような症例では発汗の減少と体温上昇が認められるのが特徴である。高温度の環境に置かれた後に発現した症例もある。

このような報告の大多数は小児患者である。本剤使用中には、特に小児患者については、発汗の減少および体温の上昇がないか十分注意すること。特に、暑い天候の時には注意すること。発熱に関連した疾患にかかりやすくする素因となりうる他の薬剤とTOPAMAX[®]を併用する際にも注意を要する。これらの薬剤として、他の炭酸脱水酵素阻害剤や抗コリン活性を持つ薬剤が挙げられるが、その限りではない。

抗てんかん薬の投与中止

TOPAMAX[®]を含む抗てんかん薬を中止する場合は、発作頻度が増加する危険性を最小限にするため、徐々に減量すること。

認知・神経精神系有害事象

成人

TOPAMAX[®]の使用に関連して最も多く認められる有害事象は中枢神経系であり、てんかんと片

頭痛患者の両方で観察されている。成人における最も頻度が高い有害事象は、1) 認知機能関連障害（錯乱、精神運動制止遅滞、注意力障害、記憶障害、会話障害あるいはコミュニケーション障害（特に言葉を見つけるのが困難）、2) 精神/行動障害（うつ病あるいは気分障害など）、3) 傾眠または疲労、の3種類に大きく分けることができる。

認知機能関連障害

認知機能に関連した有害事象の多くは重症度が軽度から中等度であり、単発的に発現することが多かった。漸増率が速い症例または初回投与量が高用量の症例では、事象の発現率が高くなった。認知機能障害を発現した症例の多くが投与中止に至った。[「副作用」、表 4、表 6、表 10 参照]。

てんかんを対象とする初期の併用付加投与比較試験では週に 100~200mg ずつ漸増したが、認知機能に関連した有害事象を1事象もしくはそれ以上発現した患者は200mg/日投与時では42%、400mg/日投与時では 41%、600mg/日投与時では 52%、800mg/日および 1000mg/日投与時では 56%であり、これに対してプラセボ投与群では 14%であった。漸増期に事象が発現して固定期も症状が継続した症例も若干認められたが、このような用量に応じて漸増期、固定期の何れにおいても発現率は類似していた。また漸増期に1事象またはそれ以上の認知機能障害を発現した症例は、固定期においても用量に応じて再発が認められた。

てんかんを対象とする単剤療法比較試験で、1事象またはそれ以上の認知機能障害を発現した症例は、TOPAMAX[®] 50 mg/日群で 19%、400 mg/日群で 26%であった。

片頭痛予防の比較試験（6ヵ月）では週に 25mg ずつ漸増したが、認知機能に関連した有害事象を1事象もしくはそれ以上発現した患者は 50mg/日投与時では 19%、100mg/日投与時では 22%、200mg/日投与時では 28%であり、これに対してプラセボ投与群では 10%であった。用量相関性が認められ、事象は典型的に漸増期に発現し固定期も症状が継続した例が多かったが、まれに固定期への移行後に発現した例も認められた。1事象もしくはそれ以上の認知機能に関連した有害事象を再発した症例も若干認められ、典型的に漸増期に再発が認められた。複数の認知機能障害を発現した症例は相対的に少数であった。最も多く併発が見られた事象の組み合わせは、記憶障害と注意力障害、記憶障害とコミュニケーション障害、注意力障害とコミュニケーション障害であった。認知機能障害を3事象発現した症例はまれであった。

精神/行動障害

精神/行動障害（うつ病または気分障害）は、てんかん患者、片頭痛患者ともに、用量相関が認められた。

傾眠/疲労

TOPAMAX[®]のてんかんを対象とする付加投与臨床試験中に最も多く報告された有害事象は、傾眠および疲労であった。付加療法でのてんかん患者においては、傾眠の発現率は 200 mg/日から 1000 mg/日投与の間で大きな差はなかったが、疲労の発現率は 400 mg/日以上投与で用量相関が認められた。てんかんに対して単剤で投与した症例については、50 mg/日群と 400 mg/日群で、傾眠の発現率について用量相関性が認められ（50 mg/日群で 9%、400 mg/日群で 15%）、疲労の発現率は両用量群で同程度であった。片頭痛患者においては、疲労、傾眠ともに用量相関性が認められ、漸増期により多く発現した。

さらにてんかん患者（併用付加投与試験）において、非特異的な中枢神経系の有害事象として浮動性めまい、失調が認められた。

小児

てんかんを対象とする付加療法および単剤療法による二重盲検試験において、小児における認知・神経精神系有害事象の発現率は、成人に比べ概ね低かった。このような有害事象としては、精神運動制止遅滞、注意力障害、会話障害、コミュニケーション障害などが認められた。小児患者で付加療法による二重盲検試験中に最も多く報告された神経精神系有害事象は傾眠および疲労であった。小児患者の 50 mg/日群および 400 mg/日群で、単剤療法による二重盲検試験中に最も多く報告された神経精神系有害事象は、頭痛、浮動性めまい、無食欲および大食症候群、傾眠であった。

てんかんを対象とする付加療法による二重盲検試験において有害事象により治療を中止した症例はなかった。てんかんを対象とする単剤療法による二重盲検試験において、50 mg/日群の小児患者 1 例（2%）と 400 mg/日群の小児患者 7 例（12%）が、副作用により投与を中止した。投与中止に至った最も多い有害事象は、注意力障害であった；有害事象はすべて、400 mg/日群で発現した。

てんかんにおける原因不明の突然死

TOPAMAX[®]（トピラマート）錠の開発治験中に、投与例（2796 subject years）において原因不明の突然死が 10 例報告された。これは、人年あたり 0.0035 件/patient year という発現率である。この発現率は年齢と性別を補正した健康者での推定値を上回っているが、本剤投与を受けていないてんかん患者における原因不明の突然死の推定発現率（一般てんかん患者では 0.0005、本剤と同様の臨床試験被験者では 0.003、難治性てんかん患者では 0.005）の範囲内である。

使用上の注意

バルプロ酸併用下における高アンモニア血症と脳症

トピラマートとバルプロ酸を併用した患者に高アンモニア血症が認められた。脳症の併発を伴うことがある。各薬剤の単剤投与時には高アンモニア血症の発現は認められていなかった。高アンモニア性脳症の臨床症状は、傾眠または嘔吐を伴う意識レベルおよび／または認知機能の急激な変化である。トピラマートまたはバルプロ酸の投与中止により、多くの症例で臨床症状の消失が認められた。高アンモニア血症は両剤の薬物動態的な相互作用に起因するものではない。

トピラマートの単剤療法により高アンモニア血症が発現するかどうかについては不明である。

先天性代謝異常を有する患者や肝ミトコンドリア機能が低下している患者では、脳症の併発を伴う、または伴わない高アンモニア血症を発現するリスクが高くなるかもしれない。試験は実施されていないが、これらの素因を有する患者ではトピラマートとバルプロ酸との相互作用により、既存の異常が悪化したり、潜在的な異常が明らかにされる可能性がある。

原因不明の傾眠、嘔吐もしくは精神状態の変化が認められた患者に対しては、高アンモニア性脳症の発現の可能性を考慮するとともに血中のアンモニアレベルを測定すべきである。

腎結石症

てんかんを対象とする付加療法開発期間中に本剤の投与を受けた成人 2086 例中 32 例 (1.5%) で腎結石症の報告があった。この発現率は未治療の同様の母集団での推定値よりも 2~4 倍高い。てんかんを対象とする単剤療法による二重盲検試験で本剤の投与を受けた成人 319 例中 4 例 (1.3%) で腎結石症の報告があった。一般母集団と同様に、本剤投与例においても、結石の発現率は男性の方が高かった。腎結石症は小児患者でも報告されている。

TOPAMAX[®]と関連している腎結石症の要因として、本剤の炭酸脱水酵素阻害作用が考えられる。アセタゾラミドやジクロルフエナミドなどの炭酸脱水酵素阻害剤は、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。TOPAMAX[®]を他の炭酸脱水酵素阻害剤と併用したり、あるいはケトン食療法中の患者に使用すると、腎結石が形成されやすくなるような生理的環境を作り出すことがあるので、このような併用は避けること。

水分摂取量を増やすと、尿量が増加し、結石に関与する物質の濃度が低下する。結石を防ぐためには水分補給することを推奨する。

錯感覚

錯感覚 (通常、四肢痛) は、他の炭酸脱水酵素阻害剤の使用に伴って認められる作用であり、TOPAMAX[®]でも共通した有害事象であると思われる。錯感覚は、てんかんの付加療法試験よりも、てんかんの単剤療法試験と片頭痛予防試験での報告が多かった。錯感覚の発現により投与中止に至った症例はほとんどなかった。

腎不全患者における用量調節

未変化体と代謝物の主排泄経路は腎臓である。腎機能の低下した患者では用量調節が必要な場合がある (「用法・用量」参照)。

肝機能低下

肝障害患者では、トピラマートのクリアランスが低下することがあるので、慎重に投与すること。

患者への情報

TOPAMAX[®]を服用する患者には、視覚障害や眼窩周囲痛があった場合には直ちに医師の診察を受けるよう指示すること。

本剤を服用する患者、特に小児患者については、発汗の減少や体温の上昇がないか十分注意すること。特に暑い天候の時には注意すること。

特に結石の素因を有する患者については、腎結石形成の危険性を最小限にするため十分水分摂取するよう指示すること [予防措置としての水分補給の根拠については「使用上の注意：腎結石症」の項参照]。

患者には、傾眠、浮動性めまい、錯乱状態、注意力障害が起きる可能性があることを警告し、患者が本剤の使用経験を十分重ねて、本剤が精神および/または運動能力に悪影響を及ぼすかどうか判断できるようになるまで、自動車の運転や機械の操作には従事しないよう指示すること。

本剤投与中に体重減少が見られる場合は、食事の量を増やすことを検討してもよい。

TOPAMAX[®]（トピラマートカプセル）スプリンクルカプセルの服用に関しては、本書末尾を参照すること。

臨床検査：

トピラマートによる治療中は、血清重炭酸イオン濃度のベースライン値測定および定期的測定を行うことが望ましい（「警告」参照）。

相互作用

In vitro 試験の結果、本剤は CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 アイソザイムの酵素活性を阻害しなかった。

抗てんかん薬

トピラマートと標準的抗てんかん薬の薬物相互作用について、てんかん患者を対象とした薬物動態試験により評価した。平均血漿 AUC に対する薬物相互作用の影響を表 3 にまとめた。

表 3 の 2 列目（抗てんかん薬濃度）は、1 列目に記載した抗てんかん薬をトピラマートと併用した際に、その濃度にどのような変化があったかを示したものである。

3 列目（トピラマート濃度）は、1 列目に記載した薬剤を併用した場合に、トピラマート単剤投与時と比べて、トピラマート濃度にどのような変化があったかを示したものである。

Table 3

上記の表に記載されている薬物相互作用に加えて、バルプロ酸とトピラマートの併用により、脳症を伴う、または伴わない高アンモニア血症が発現した（「使用上の注意、バルプロ酸併用下における高アンモニア血症と脳症」参照）。

その他の相互作用

ジゴキシン：単回投与試験において、TOPAMAX[®]の併用により、ジゴキシンの AUC が 12% 低下した。本所見の臨床的関連性は明らかではない。

中枢神経抑制剤：TOPAMAX[®]とアルコールやその他の中枢神経抑制剤の併用については臨床試験での評価は行われていない。本剤は他の認知・神経精神系有害事象と同様に中枢神経抑制を起こす可能性があるため、本剤をアルコールやその他の中枢神経抑制剤と併用する場合には十分注意すること。

経口避妊薬：ノルエチンドロン 1 mg とエチニルエストラジオール 35 µg を含有する経口避妊薬配合剤を使用している健康被験者を対象とした薬物相互作用試験において、TOPAMAX[®] を単独で 50~200 mg/日の用量で投与したところ、経口避妊薬のいずれの成分についても AUC に統計的に有意な変化は認められなかった。バルプロ酸を使用している患者における付加療法として本剤 200, 400, 800 mg/日を投与した別の試験では、エチニルエストラジオールの AUC が統

計的に有意に減少した（それぞれ 18%、21%、30%減少）。いずれの試験においても、TOPAMAX[®]（50 mg/日～800 mg/日）は、ノルエチンドロンの AUC に有意な影響を及ぼさなかった。200～800 mg/日の用量範囲で、エチニルエストラジオールの AUC は用量にしたがって減少したが、50～200 mg/日の用量範囲では、エチニルエストラジオールの AUC に有意な用量関連の変化は認められなかった。このような変化の臨床的意義は不明である。経口避妊薬配合剤と TOPAMAX[®]を併用している患者では、避妊効果が低下したり、不正出血が増加したりする可能性があることを念頭におくこと。エストロゲン含有避妊薬を使用している患者には、月経パターンに変化があった場合には報告するよう指示すること。不正出血がない場合でも避妊効果が低下する可能性がある。

ヒドロクロチアジド (HCTZ) : 健康被験者を対象とした薬物相互作用試験において、HCTZ（25 mg q24）およびトピラマート（96 mg q12h）を単剤で、または両剤を同時に投与し、定常状態における両剤の血漿中薬物動態を検討した。その結果、HCTZ をトピラマートと併用した場合、トピラマートの C_{max} は 27%、AUC は 29%増加した。この変化が臨床的にどのような意義を持つのかは不明である。HCTZ をトピラマートと併用する場合には、トピラマートの用量を調整する必要がある。HCTZ の定常状態における薬物動態は、トピラマートとの併用により有意な影響を受けることはなかった。臨床検査試験の結果はトピラマートまたは HCTZ 投与後の血清カリウム低下を示しており、HCTZ とトピラマートの併用により、低下の幅が大きくなった。

ピオグリタゾン : 健康被験者を対象とした薬物相互作用試験において、トピラマートおよびピオグリタゾンを単剤で、またはトピラマートと同時に投与し、定常状態における両剤の血漿中薬物動態を検討した。その結果、ピオグリタゾンの AUC_{τ,ss} は 15%低下し、C_{max,ss} に変化は見られなかった。この所見は、統計的に有意ではなかった。さらに、活性ヒドロキシ代謝物の C_{max,ss} が 13%、AUC_{τ,ss} が 16%低下し、活性ケト代謝物の C_{max,ss} と AUC_{τ,ss} がそれぞれ 60%低下した。これらの所見が臨床的にどのような意義を持つのかは不明である。TOPAMAX[®]をピオグリタゾンに付加する場合、またはピオグリタゾンを TOPAMAX[®]に付加する場合には、糖尿病の状態を十分に管理することができるよう、日常モニタリングを十分注意して行うこと。

リチウム : トピラマート 100 mg/12h とリチウム 300 mg/8h を反復併用投与した時、リチウムの AUC と C_{max} はそれぞれ 20%減少した。（N=12；男性 6 人、女性 6 人）

ハロペリドール : 健康な成人 13 人（男性 6 人、女性 7 人）にトピラマート 100 mg/12h を反復投与した時、ハロペリドール 5 mg 単回投与時のハロペリドールの薬物動態に変化はなかった。

アミトリプチリン : トピラマート 200 mg/日投与を受けている健康な被験者 18 人（男性 9 人、女性 9 人）にアミトリプチリン 25 mg/日を投与した時、アミトリプチリンの AUC と C_{max} がそれぞれ 12%増加した。被験者によっては、トピラマートとの併用時にアミトリプチリン血中濃度が大幅に増加する可能性がある。アミトリプチリンの用量設定は臨床状態によってなされるべきであり、血漿中濃度に基づいて調節すべきではない。

スマトリプタン : 健康な被験者 24 人（男性 14 人、女性 10 人）にトピラマート 100 mg/12h を反復投与した場合、スマトリプタン 100 mg 単回経口投与または 6 mg 単回皮下投与時のスマトリプタンの薬物動態に変化はなかった。

リスペリドン：健康な被験者 12 人（男性 6 人、女性 6 人）にトピラマート 200 mg/日を投与した時、リスペリドン 2 mg 単回投与時のリスペリドン血中濃度が 25%減少した。リスペリドンとトピラマートを併用している患者に対しては綿密に臨床症状をモニタリングすべきである。

プロプラノロール：プロプラノロール 160 mg/日投与中の健康な被験者 34 人（男性 17 人、女性 17 人）にトピラマート 200 mg/日を反復併用投与した時、プロプラノロールの薬物動態に変化はなかった。トピラマート 200 mg/日投与中の被験者 39 人（男性 27 人、女性 12 人）に、プロプラノロール 160 mg/日を併用投与した時、トピラマートの血中濃度に変化はなかった。

ジヒドロエルゴタミン：健康な被験者 24 人（男性 12 人、女性 12 人）にトピラマート 200 mg/日を反復投与した時、ジヒドロエルゴタミン 1 mg 単回皮下投与時のジヒドロエルゴタミンの薬物動態に変化はなかった。同様にトピラマート 200 mg/日投与中にジヒドロエルゴタミン 1 mg を単回皮下投与した場合、トピラマートの薬物動態に変化はなかった。

その他：本剤は炭酸脱水酵素阻害作用を有するので、アセタゾラミドやジクロルフェナミドなどの他の炭酸脱水酵素阻害剤と併用すると、腎結石が形成されやすくなるような生理的環境を作り出すことがあるので、このような併用は避けること。

薬剤／臨床検査の相互作用：一般に使用されている臨床検査とトピラマートとの相互作用は知られていない。

がん原性、変異原性、受胎能障害

トピラマート (20, 75, 300 mg/kg) を食餌に混合してマウスに 21 ヶ月間投与したところ、膀胱腫瘍の増加が認められた。この膀胱腫瘍発現率の増加は、300 mg/kg 投与群の雌雄で統計的有意差を持って認められ、主に、組織形態学的にマウス特有と思われる平滑筋腫瘍の増加によるものであった。300 mg/kg 群のマウスの血漿曝露量は、臨床推奨用量である 400 mg を単剤投与した患者における定常状態の曝露量の 0.5~1 倍、トピラマート 400 mg とフェニトインを併用した患者における定常状態のトピラマート曝露量の 1.5~2 倍であった。この所見が、ヒトでのがん原性にどのような意味を持つかは不明である。トピラマートを最高 120 mg/kg (mg/m² 換算で臨床推奨用量の約 3 倍) の用量で 2 年間ラットに経口投与したところ、がん原性を示す所見は認められなかった。

in vitro および *in vivo* の遺伝毒性試験ではトピラマートに遺伝毒性は認められなかった。また、Ames 試験およびマウスリンパ腫を用いた *in vitro* 試験において変異原性は認められなかった。さらに、ラット肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験において不定期 DNA 合成の増加は認められず、また、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験およびラット骨髄を用いた *in vivo* 染色体異常試験においても染色体異常の増加は認められなかった。

ラットを用いた試験において、最高 100 mg/kg (mg/m² 換算で臨床推奨用量の 2.5 倍) の用量まで、雌雄の受胎能に有害な影響は認められなかった。

妊婦への投与：カテゴリーC

実験動物を用いた試験において、選択的な発生毒性（催奇形性を含む）が認められた。器官形成期の妊娠マウスに 20, 100, 500 mg/kg を経口投与したところ、すべての用量群で、胎児奇形（主に頭蓋顔面欠損）の頻度の増加が認められた。低用量は、mg/m² 換算で臨床推奨用量（400 mg/

日)の約0.2倍に相当する用量であった。500 mg/kg 群では胎児体重および骨化の減少ならびにこれに伴う母動物の体重増加抑制が認められた。

ラットを用いた器官形成期投与試験(20, 100, 500 mg/kg または 0.2, 2.5, 30, 400 mg/kg 経口投与)では、400 mg/kg (mg/m²換算で臨床推奨用量の10倍)以上の投与群の母動物の胎児において四肢奇形(欠指、小肢、無肢)の頻度の増加が認められた。胎児毒性(胎児体重の減少、骨格異形成の頻度上昇)は20 mg/kg (mg/m²換算で臨床推奨用量の0.5倍)という低用量から認められた。母動物に対する毒性の一般症状は400 mg/kg 以上の投与群で認められ、母動物の体重増加抑制は100 mg/kg 以上の投与群で認められた。

ウサギを用いた器官形成期投与試験(20, 60, 180 mg/kg または 10, 35, 120 mg/kg 経口投与)では、胚・胎児の死亡率の増加が35 mg/kg (mg/m²換算で臨床推奨用量の2倍)以上の投与群で認められ、催奇形性(おもに肋骨および脊椎奇形)が120 mg/kg 群(mg/m²換算で臨床推奨用量の6倍)で認められた。母動物に対する毒性を示す所見(体重増加抑制、臨床徴候、および/または死亡)は35 mg/kg 以上の投与群で認められた。

本剤を妊娠後期および授乳期の雌ラットに投与したところ(0.2, 4, 20, 100 mg/kg または 2, 20, 200 mg/kg)、200 mg/kg 群(mg/m²換算で臨床推奨用量の5倍)の出生児に生存率の低下と身体発育の遅延が認められ、2 mg/kg (mg/m²換算で臨床推奨用量の0.05倍)以上の投与群で、離乳前後の体重増加抑制が認められた。母動物に対する毒性(体重増加抑制、一般症状)は100 mg/kg 以上の投与群で顕著であった。

ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験(出生後の発生も含む。器官形成期に0.2, 2.5, 30, 400 mg/kg を投与)では、400 mg/kg 群(mg/m²換算で臨床推奨用量の10倍)の出生児に身体発育遅延、30 mg/kg (mg/m²換算で臨床推奨用量の1倍)以上の投与群の出生児に持続的な体重増加抑制が認められた。

TOPAMAX[®]を妊婦に投与した試験は実施されていない。妊婦には、治療上の有益性が胎児に対する危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

市販後の使用において、妊娠中にトピラマートを単剤でまたは他の抗てんかん薬と併用して服用した女性から生まれた男児に尿道下裂が認められた症例が報告されているが、トピラマートとの因果関係は明らかではない。

分娩・出産

ラット母動物を自然分娩させた試験において、最高200 mg/kg/日の用量まで、妊娠期間および分娩には本剤に起因する影響は認められなかった。

ヒトの分娩・出産に対するTOPAMAX[®]の影響は不明である。

授乳婦

トピラマートは授乳期のラットの乳汁中に移行する。トピラマートのヒト母乳中への移行性については比較試験での評価は行われていない。限られた患者での所見によれば、トピラマートは母乳中に多量に移行することが示唆されている。多くの薬剤がヒト母乳中に移行すること、また乳児において本剤の重篤な副作用が生じる可能性は不明であることから、授乳について検

討する場合は、母親への治療上の有益性と乳児への危険性を比較考量すること。

小児等への投与

部分発作、全般性強直間代発作、およびレンノックス・ガストー症候群に伴う発作に対する付加療法について、2歳未満の小児における本剤の安全性と有効性は確立していない。てんかんの単剤療法について、10歳未満の小児における本剤の安全性と有効性は確立していない。トピラマートは代謝性アシドーシスと関連がある。小児患者において、代謝性アシドーシスを治療せずに慢性化すると、骨軟化症（クル病）を誘発し、成長率を低下させることがある。このため、最高到達身長を低下させることがある。成長および骨に関係する後遺症に対するトピラマートの作用について、体系的検討は行われていない（「警告」参照）。

片頭痛の予防治療について、小児における本剤の安全性と有効性は確立していない。

高齢者への投与

臨床試験の被験者の3%は60歳以上であったが、有効性および有害事象に年齢による明らかな差はなかった。しかし、トピラマートの臨床試験における65歳以上の被験者数は、若年成人と異なった反応を示すかどうかを評価するに十分な数ではなかった。腎機能が低下している高齢者（クレアチニン・クリアランス率 ≤ 70 mL/min/1.73 m²）においては、トピラマートのクリアランスが低下しているため、用量調節が必要であると思われる（「臨床薬理」および「用法・用量」参照）。

人種および性別の影響

臨床試験における有効性および安全性の評価結果によれば、人種および性別による影響はない。

副作用

以下に記載するデータは、TOPAMAX[®]（トピラマート）錠を用いて得られたものである。

てんかんを対象とする単剤療法

比較試験における有害事象で、400 mg/日群の成人で多く認められ、50 mg/日群よりも頻度が高い有害事象は、錯感覚、体重減少、傾眠、無食欲および大食症候群、浮動性めまい、記憶障害 NOS であった [表 4 参照]。

比較試験における有害事象で、400 mg/日群の小児（10歳～16歳）で多く認められ、50 mg/日群よりも頻度が高い有害事象は、体重減少、上気道感染、錯感覚、無食欲および大食症候群、下痢、気分障害であった [表 5 参照]。

比較試験でトピラマートを単剤投与した 400 mg/日群の成人患者 159 例の約 21%が有害事象により投与を中止した。投与中止例（ $\geq 2\%$ ）において認められた有害事象は、うつ病、不眠症、記憶障害（NOS）、傾眠、錯感覚、精神運動制止遅滞、浮動性めまい、悪心であった。

比較試験でトピラマートを単剤投与した 400 mg/日群の小児患者 57 例の約 12%が有害事象により投与を中止した。投与中止例（ $\geq 5\%$ ）において認められた有害事象は、注意力障害であった。

これらのデータは、患者背景因子などが臨床試験の被験者とは異なることがある日常の医療現場における有害事象の頻度を予測するには使用できないことに留意すること。同様に、本書

に記載する頻度を、治療法や使用法、治験責任医師の異なる他の臨床研究のデータと直接比較することもできない。しかし、本書に記載するデータに基づいて、被験者における有害事象の発現に対する薬剤因子と非薬剤因子の相対的な寄与度を推定することができる。

Table 4

Table 5

てんかんを対象とする付加療法

成人の部分発作、全般性強直間代発作またはレンノックス・ガストー症候群を対象とした比較試験において、本剤 200～400 mg/日の用量で多く認められた有害事象のうち、プラセボ群よりも頻度が高く、用量依存性はないと思われたものは、傾眠、浮動性めまい、失調、会話障害、精神運動制止遅滞、視覚障害、記憶障害、錯感覚、複視であった[表 6 参照]。200～1000 mg/日の用量範囲で用量依存性を持って多く認められた有害事象は、疲労、神経過敏、注意力障害、錯乱状態、うつ病、無食欲および大食症候群、コミュニケーション障害、不安、感情障害、体重減少であった[表 8 参照]。

小児の部分発作、全般性強直間代発作またはレンノックス・ガストー症候群を対象とした比較試験において、本剤 5～9 mg/kg/日の投与に伴って認められた有害事象のうち、プラセボ群よりも頻度が高かったのは、疲労、傾眠、無食欲および大食症候群、神経過敏、注意力障害、記憶障害、攻撃性、体重減少であった[表 9 参照]。

成人を対象とした比較試験では、付加療法としてトピラマート 200～400 mg/日の投与を受けた患者の 11%が有害事象により投与を中止した。投与中止率は、400 mg/日以上投与群で増加する傾向が認められた。投与中止例において認められた有害事象は、傾眠、浮動性めまい、不安、注意力障害、疲労、錯感覚であり、400 mg/日以上投与群で増加した。小児患者を対象とした比較試験で付加療法として本剤 5～9 mg/kg/日の投与を受けた患者では、有害事象による投与中止例はなかった。

臨床試験で本剤 200～1600 mg/日の投与を受けた成人てんかん患者 1757 例のうち約 28%が有害事象により投与を中止した。1 症例で有害事象を 1 件以上報告した場合もあった。投与中止に至った有害事象は、精神運動制止遅滞 (4.0%)、記憶障害 (3.2%)、疲労 (3.2%)、錯乱状態 (3.1%)、傾眠 (3.2%)、注意力障害 (2.9%)、無食欲および大食症候群 (2.7%)、うつ病 (2.6%)、浮動性めまい (2.5%)、体重減少 (2.5%)、神経過敏 (2.3%)、失調 (2.1%)、錯感覚 (2.0%) であった。最高 30 mg/kg/日の用量で本剤の投与を受けた小児患者 310 例中約 11%が有害事象により本剤投与を中止した。投与中止に至った有害事象は痙攣 (2.3%)、注意力障害 (1.6%)、コミュニケーション障害 (1.3%)、人格障害 (1.3%)、傾眠 (1.3%) であった。

部分発作、全般性強直間代発作、レンノックス・ガストー症候群を対象としたトピラマートによるてんかん付加療法の比較試験における発現率

表 6 に、比較試験において本剤 200～400 mg/日の投与を受けた成人患者の 1%以上で治療中に

発現した有害事象のうち、発現率がプラセボ群を上回ったものをまとめた。試験を開始して最初の8週間に有害事象が発現した患者の大部分は、最終来院時までには回復した。表9は、比較試験において本剤5~9 mg/kgの投与を受けた小児患者の1%以上で治療中に発現した有害事象のうち、発現率がプラセボ群を上回ったものをまとめたものである。

これらデータはTOPAMAX®を他の抗てんかん薬への付加療法として使用した場合に得られたものであり、患者背景因子などが臨床試験の被験者とは異なることがある日常の医療現場における有害事象の頻度を予測するには使用できないことに留意すること。同様に、本書に記載する頻度を、治療法や使用法、治験責任医師の異なる他の臨床研究のデータと直接比較することもできない。しかし、本書に記載するデータに基づいて、被験者における有害事象の発現に対する薬剤因子と非薬剤因子の相対的な寄与度を推定することができる。

てんかんを対象とする二重盲検による付加療法中に認められたその他の有害事象

てんかんを対象とするプラセボ対照比較試験で本剤200~400 mgの投与を受けた成人患者の1%以上で発現した有害事象のうち、発現率がプラセボ群と同じまたはそれ以上であったその他の有害事象は、頭痛、損傷、不安、発疹、疼痛、痙攣増悪、咳嗽、発熱、下痢、嘔吐、筋力低下、不眠症、人格障害、月経困難症、上気道感染、眼痛であった。

Table 6

成人の部分発作を対象にトピラマート付加療法を行った試験119における発現率

試験119は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、平行群間比較試験として、以下の3群において実施された；1) プラセボ；2) トピラマート200 mg/日群、開始用量25 mg/日、毎週25 mg/日ずつ、200 mg/日の維持用量に達するまで8週間にわたって増量する；3) トピラマート200 mg/日群、開始用量50 mg/日、毎週50 mg/日ずつ、200 mg/日の維持用量に達するまで4週間にわたって増量する。患者全員に対して、カルバマゼピンを併用して維持治療を行い、別の抗てんかん薬の併用については、行った患者と行わなかった患者がいる。

有害事象の発現率（表7）において、2つのトピラマート投与群間で有意差はなかった。この試験で報告された有害事象の発現率はそれ以前のてんかんの試験で報告された数字よりも著しく低いので、ここにあげた有害事象の発現率を他の試験で得られたデータと直接比較することはできない。

Table 7

Table 8

Table 9

てんかんを対象とする臨床試験全体で認められたその他の有害事象

一部プラセボ対照試験を含むすべての臨床試験を合計すると、トピラマート投与例数は、成人のてんかん患者は 2246 例、小児てんかん患者は 427 例であった。これらの試験期間中に認められた有害事象はすべて、治験責任医師が自ら選択した用語を用いて記録した。有害事象が発現した患者の割合について有意義な推定値を得るために、同様の事象は、WHOART 用語集修正版を用いて、標準的カテゴリーにまとめた。下に示す頻度は、本剤使用中に各種類の事象が少なくとも 1 回発現した症例の割合を示している。上述の表、本文中に既に記載したもの、一般的なもの、本剤投与との因果関係が不明なものは除外した。

有害事象は、まず器官別大分類に分けた上で、頻度の高い順に記載した。頻度の定義は、高頻度：1/100 例以上、低頻度：1/100～1/1000 例、まれ：1/1000 例未満、とした。

自律神経系障害：低頻度：血管拡張。

一般的全身障害：高頻度：失神。低頻度：腹部膨満。まれ：アルコール不耐性。

心・血管障害（一般）：低頻度：低血圧、起立性低血圧、狭心症。

中枢・末梢神経系障害：低頻度：ニューロパシー、失行症、知覚過敏、ジスキネジー、発声障害、暗点、眼瞼下垂、ジストニー、視野欠損、脳症、脳波異常。まれ：上位運動ニューロンの病変、小脳症候群、舌の麻痺。

消化管障害：低頻度：痔核、口内炎、メレナ、胃炎、食道炎。まれ：舌浮腫。

心拍数・心リズム障害：低頻度：房室ブロック。

肝臓・胆管系障害：低頻度：アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加。

代謝・栄養障害：低頻度：脱水、低カリウム血症、血中アルカリフォスファターゼ増加、低カルシウム血症、高脂血症、高血糖、眼球乾燥、糖尿病。まれ：高クロール血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、低コレステロール血症、低リン酸血症、血中クレアチニン増加。

筋・骨格系障害：高頻度：関節痛。低頻度：関節痛。

新生物（腫瘍）：低頻度：血小板血症。まれ：赤血球増加症。

血小板・出血凝血障害：低頻度：歯肉出血、肺塞栓症。

精神障害：高頻度：勃起不全、幻覚、精神病性障害、自殺企図。低頻度：多幸気分、妄想症（paranoid reaction）、妄想、妄想症（paranoia）、譫妄、異常な夢。まれ：リビドー亢進、躁病。

赤血球障害：高頻度：貧血。まれ：骨髄抑制、汎血球減少症。

男性生殖（器）障害：低頻度：射精障害、乳房分泌。

皮膚・皮膚付属器障害：低頻度：蕁麻疹、光線過敏性反応、毛質異常。まれ：肝斑。

その他の特殊感覚障害：低頻度：味覚消失、嗅覚錯誤。

泌尿器系障害：低頻度：尿閉、顔面浮腫、腎臓痛、アルブミン尿、多尿、乏尿。

血管（心臓外）障害：低頻度：潮紅、深部静脈血栓症、静脈炎。まれ：血管痙攣。

視覚障害：高頻度：結膜炎。低頻度：調節障害、羞明、斜視。まれ：散瞳、虹彩炎。

白血球・細網内皮系障害：低頻度：リンパ節症、好酸球増加症、リンパ球減少症、顆粒球減少症。まれ：リンパ球増加症。

片頭痛

4 つの多施設共同無作為化二重盲検平行群間比較試験による片頭痛予防臨床試験において、本剤による有害事象のほとんどは、軽度ないしは中等度のものであった。ほとんどの有害事象は、維持期よりも漸増期のほうが高い頻度で発現した。

表 10 に、プラセボ対照試験の患者について報告があった有害事象のうち、本剤投与群での発現

率が2%以上でプラセボ患者と同じまたはそれ以上であったものを示す。

Table 10

プラセボ対照試験でトピラマート投与群 1,135 症例のうち、25%で有害事象のため投与を中止した。プラセボ投与群では 445 症例のうち、投与中止例は 10%であった。本剤投与患者において中止理由となった有害事象は、錯感覚（7%）、疲労（4%）、悪心（4%）、注意力障害（3%）、不眠症（3%）、無食欲および大食症候群（2%）、浮動性めまい（2%）であった。

トピラマート投与群における平均体重減少率は用量相関的であった。この体重減少はプラセボ群では認められなかった。平均体重減少率はプラセボ群 0%、トピラマート 50mg/日群 2%、100 mg/日群 3%、200 mg/日群 4%であった。

表 11 に、用量相関性が認められた有害事象を一覧に示した。認知機能障害を含む中枢神経系有害事象の一部に用量相関が認められた。用量相関が認められた有害事象の中で発現率の高かった事象は、錯感覚、疲労、悪心、無食欲および大食症候群、浮動性めまい、記憶障害、下痢、体重減少、注意力障害、傾眠であった。

Table 11

片頭痛に対する臨床試験中に認められたその他の有害事象

片頭痛予防を目的とするすべての臨床試験（二重盲検試験に加えてオープンラベルの延長投与試験を含む）において、1367 症例にトピラマートが投与された。これらの試験期間中に認められた有害事象はすべて、治験責任医師が自ら選択した用語を用いて記録した。有害事象が発現した患者の割合について有意義な推定値を得るために、同様の事象は、WHOART 用語集修正版を用いて、標準的カテゴリーにまとめた。

一般的全身障害：疼痛、胸痛、アレルギー反応。

中枢・末梢神経系障害：頭痛、回転性めまい、振戦、感覚障害、片頭痛増悪。

消化管障害：便秘、胃食道逆流、歯の障害。

筋・骨格系障害：筋痛。

血小板・出血凝血障害：鼻出血。

女性生殖（器）障害：月経中間期出血。

抵抗性機構障害：感染症、生殖器モニリア症。

呼吸器障害：肺炎、喘息。

皮膚・皮膚付属器障害：発疹、脱毛症。

視覚障害：調節異常、眼痛。

市販後に報告されたその他の有害事象

TOPAMAX[®]の臨床試験中に報告された有害事象のほかに、承認後に本剤を使用した世界各国の患者で以下に記載する有害事象が報告された。これらは、上述の有害事象の項には記載してい

ない。データが不十分なので発現率を推定したり、因果関係を確認することはできないものである。アルファベット順に記載すると、水疱性皮膚炎（多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症を含む）、肝不全（死亡を含む）、肝炎、膵炎、天疱瘡、腎尿細管性アシドーシスである。

薬物乱用および依存

TOPAMAX[®]の乱用および依存の可能性についてはヒトを対象とした試験による評価は行われていない。

過量投与

TOPAMAX[®]の過量投与例が報告されている。臨床症状は、痙攣、傾眠状態、会話障害、視覚障害、複視、精神作用障害、傾眠、協調運動異常、昏迷、低血圧、腹痛、激越、浮動性めまい、うつ病などである。重度に至る症例は少ないが、本剤を含む多剤過量投与時には死亡例も報告されている。

トピラマートの過量投与は、重度の代謝性アシドーシスを誘発した（「警告」参照）。

トピラマート 96～110 g を服用した 1 例は、昏睡が 20～24 時間続き入院したが、3～4 日後に完全回復した。

TOPAMAX[®]過量投与後、時間が経過していない場合は、胃洗浄したり嘔吐させたりして胃を空にすること。*in vitro* では、活性炭が本剤を吸着することが示されている。適切な支持療法を行うこと。トピラマートを体内から除去するには血液透析も有用な方法である。

用法・用量

てんかん

比較対照付加療法試験においては、トピラマートの最低（トラフ）血漿中濃度（トラフ値）と臨床効果の間には相関は認められていない。ヒトでは耐性を示す証拠は認められていない。成人の部分発作を対象とした用量反応試験においては、400 mg/日を超える用量（600、800、1000 mg/日）で効果の増強は認められなかった。

TOPAMAX[®]療法の最適化のためにトピラマートの血漿中濃度をモニターする必要はない。フェニトインに TOPAMAX[®]を付加する場合には、最適な臨床効果を得る為にフェニトインの用量調節が必要になることがある。TOPAMAX[®]付加療法において、フェニトインおよび／またはカルバマゼピンを付加もしくは中断する場合は、本剤の用量調節が必要になることがある。本剤には苦みがある為、錠剤を割ってはいけない。

TOPAMAX は食事の影響を考慮せずに服用できる。

単剤での使用

成人および 10 歳以上の小児におけるトピラマート単剤療法での推奨用量は、400 mg/日の 2 分服である。400 mg/日に無作為割り付けした患者の約 58%が、単剤療法比較試験でこの最大用量に達した。この用量に達するまでの漸増スケジュールは、以下のとおりとする：

	朝の用量	夕方の用量
週 1	25 mg	25 mg
週 2	50 mg	50 mg
週 3	75 mg	75 mg
週 4	100 mg	100 mg
週 5	150 mg	150 mg
週 6	200 mg	200 mg

付加療法での使用

成人（17歳以上）の部分発作、全般性強直間代発作、またはレンノックス・ガストー症候群
付加療法として TOPAMAX[®]を用いる場合の推奨用量は、成人の部分発作においてはトピラマートとして1日200～400 mgであり、これを1日2回に分けて投与する。成人の全般性強直間代発作においては1日400 mgであり、これを1日2回に分けて投与する。25～50 mg/日より治療を開始し、有効用量に達するまで25～50 mg/週ずつ漸増することを推奨する。25 mg/週ずつの漸増速度では、有効用量に到達するのに時間がかかることがある。1日1600 mgを超える用量での試験は実施されていない。

全般性強直間代発作を対象とした試験では、初期の漸増速度は従来 of 試験よりも遅く、投与開始から8週後に割り付け用量に到達した（「臨床試験：全般性強直間代発作を対象とした比較試験」参照）。

小児（2～16歳）の部分発作、全般性強直間代発作、またはレンノックス・ガストー症候群
部分発作、全般性強直間代発作、またはレンノックス・ガストー症候群に伴う発作のある患者に TOPAMAX[®]（トピラマート）を付加療法として用いる場合の推奨1日総投与量は、5～9 mg/kgであり、これを1日2回に分けて投与する。最初の1週間は25 mg（または、1～3 mg/kg/日の範囲になるように25 mg未満）を就寝前に投与する。その後最適の臨床効果が得られるまで1～2週間隔で1～3 mg/kg/日ずつ漸増する（2回に分けて投与）。用量漸増は臨床症状に基づいて行うこと。

全般性強直間代発作を対象とした試験では、初期の漸増速度は従来 of 試験よりも遅く、投与開始から8週後に割り付け用量（6 mg/kg/日）に到達した（「臨床試験：全般性強直間代発作を対象とした比較試験」参照）。

片頭痛

片頭痛の予防治療としての TOPAMAX[®] の推奨用量は、1日100 mgで、これを2回に分けて投与する。片頭痛予防目的でのトピラマートの漸増速度は、100 mg/日に達するまで以下のとおりとすることを推奨する：

	朝の用量	夕方の用量
週 1	投与せず	25 mg
週 2	25 mg	25 mg
週 3	25 mg	50 mg
週 4	50 mg	50 mg

用量と漸増速度は、臨床効果に基づいて決めなければならない。必要ならば、用量を調整する間隔をもっと長くしてもよい。

TOPAMAX[®] スプリンクルカプセルの投与

TOPAMAX[®]（トピラマートカプセル）スプリンクルカプセルは、そのまま嚥下するか、または慎重にカプセルを開き、中身を全て少量（小さじ）の柔い食べ物にかけて飲み込むこと。この薬物/食物混合物は咀嚼せず直ちに嚥下する。後で使用するために作り置きしないこと。

腎障害患者

腎障害（クレアチニン・クリアランス $<70\text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）患者における推奨用量は、通常の成人の用量の半量である。このような患者では、各用量で定常状態に達するためには、通常よりも時間がかかる。

高齢者（65歳以上）

腎機能の低下が顕著である場合（クレアチニン・クリアランス速度 $\leq 70\text{ mL/min/1.73m}^2$ ）は高齢者では用量調整を行う必要がある（「用法・用量：腎障害患者」および「臨床薬理：特殊集団：年齢、性別、人種」参照）。

血液透析を受けている患者

トピラマートは、血液透析によって、健常者の4～6倍の速さで除去される。従って、長時間の透析では、発作抑制効果を維持するのに必要な濃度よりもトピラマート濃度が低下することがある。血液透析中のトピラマート血漿中濃度の急速な低下を避けるために、トピラマートの補充投与が必要になることがある。実際の用量調節においては、1) 透析の持続期間、2) 使用している透析システムのクリアランス速度、および 3) 透析を受けている患者におけるトピラマートの有効腎クリアランス、の3点を考慮すること。

肝障害患者

肝障害患者では、トピラマートの血漿中濃度が増加することがある。その機序は十分に解明されていない。

包装

TOPAMAX[®]（トピラマート）錠は、刻印入りの円形のコーティング錠であり、含有量と色は下記の通りである。

25 mg錠（白色）（表面に「TOP」、裏面に「25」の刻印）

50 mg錠（淡黄色）（表面に「TOPAMAX」、裏面に「50」の刻印）

100 mg錠（黄色）（表面に「TOPAMAX」、裏面に「100」の刻印）

200 mg錠（薄紅色）（表面に「TOPAMAX」、裏面に「200」の刻印）

包装：

25 mg錠：1瓶60錠（乾燥剤入り）

（NDC 0045-0639-65）

50mg錠：1瓶60錠（乾燥剤入り）

（NDC 0045-0640-65）

100 mg錠：1瓶60錠（乾燥剤入り）
（NDC 0045-0641-65）

200 mg錠：1瓶60錠（乾燥剤入り）
（NDC 0045-0642-65）

TOPAMAX[®]（トピラマートカプセル）スプリンクルカプセルは、白色～微黄白色の球状顆粒を含有する。ゼラチンカプセルは白色透明である。

カプセルのマーク：

15 mgカプセル：片面に「TOP」および「15 mg」のマーク。

25 mgカプセル：片面に「TOP」および「25 mg」のマーク。

カプセルの包装

15 mgカプセル：1瓶60カプセル（NDC 0045-0647-65）

25 mgカプセル：1瓶60カプセル（NDC 0045-0645-65）

TOPAMAX[®]（トピラマート）錠は、密閉容器に入れ、管理室温（59～86°F；15～30°C）で保管すること。湿気を防ぐこと。

TOPAMAX[®]（トピラマートカプセル）スプリンクルカプセルは、密閉容器に入れ、25°C（77°F）以下で保管すること。湿気を防ぐこと。

TOPAMAX[®]（トピラマート）およびTOPAMAX[®]（トピラマートカプセル）はOrtho-McNeil Pharmaceuticalの登録商標である。

TOPAMAX[®]（トピラマートカプセル）スプリンクルカプセルの服用方法

患者および介護者のための手引き

あなたの主治医はTOPAMAX[®]（トピラマートカプセル）スプリンクルカプセルを処方しました。以下にこの薬剤の服用の仕方をご説明しますので、使用前にお読みください。

食物と一緒に服用する場合



少量（小さじ）の柔らかい食べ物（アップルソース、カスタード、アイスクリーム、オートミール、プディング、ヨーグルトなど）に、TOPAMAX[®]（トピラマートカプセル）スプリンクルカプセルの中身を振りかけて服用することができます。



「TOP」の文字が見えるように、カプセルをまっすぐ持ちます。



カプセルの透明部分を注意深くねじって外します。一緒に服用する食べ物の上でする方が良いでしょう。



スプーン内の食べ物の上にカプセルの中身をすべて振りかけます。処方された用量をすべて添加するように注意してください。



すぐにスプーン内の薬剤／食物混合物を飲み込んでください。嚙まないように注意して下さい。確実に混合物全量を服用できるよう、すぐに飲み物を飲むようにすると良いでしょう。

重要：薬物/食物混合物を保存して後で使用しないこと。

食物と一緒に服用しない場合

TOPAMAX[®]（トピラマートカプセル）スプリンクルカプセルは、カプセルを丸ごと飲み込むこともできます。

TOPAMAX[®]（トピラマートカプセル）スプリンクルカプセルに関してさらに詳細な情報が必要な場合は、主治医または薬剤師にお尋ねください。

OMP DIVISION
ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL, INC.
Raritan, NJ 08869