

△トピナ錠 [内]

【重要度】★★ 【一般製剤名】トピラマート (U) Topiramate 【分類】抗てんかん薬 (補助薬)

【単位】▼25mg・△50mg・▼100mg/錠

【常用量】1回 50mg を1日1~2回から開始し、1週間以上の間隔をあけて漸増し、維持量200~400mg/日 [最大 600mg/日]

■低用量でも効果を認めることや、100mg からの開始では消化器症状が出現しやすいことなどから、50mg/日寝る前から開始し、1週間以上の間隔を開けて50mg ずつ増量することも考慮 (1, 田中正樹: Prog Med 29: 127-32, 2009)

【用法】分1~2 [他の抗てんかん薬で効果不十分な部分発作に他の抗てんかん薬と併用して用いる]

【透析患者への投与方法】50%に減量 (1,17) HD 実施日は補充投与を考慮 (1)

【その他の報告】25%に減量 (3) 50mg を12hr 毎 [HD 日はHD 後] (17) 常用量をHD 後に投与 (12)

50%に減量し、HD 時の追加投与を考慮 (Manitpitsikul P, et al: Epilepsy Res 2014 PMID: 24725807)

【PD】25~50mg を12hr 毎 [75%に減量] (17) 50%に減量 (12)

【CRRT】100~200mg を12hr 毎 (17) 50%に減量 (12)

【保存期CKD 患者への投与方法】Ccr 70mL/min 未満では50%に減量して慎重投与 (1)

【その他の報告】GFR 10~50mL/min : 50%に減量, GFR<10mL/min : 25%に減量 (3,12,17)

中等度以上の腎機能低下 : 50%に減量 (Manitpitsikul P, et al: Epilepsy Res 2014 PMID: 24725807)

【特徴】Na チャネル抑制, 非T型Ca チャネル抑制, GABA 類似, グルタミン酸の抑制作用などにより効果を発揮する, 特に部分発作に有効率の高い補助薬. 副作用防止のため少量から漸増する. 全般発作にも効果がある. 発汗障害, 体重減少に注意.

【主な副作用・毒性】続発性閉塞隅角緑内障 (特に初期), 代謝性アシドーシス, 傾眠, めまい, しびれ感, 食欲不振, 体重減少 (高頻度), 抑うつ, 腎結石 (弱い炭酸脱水酵素阻害作用を有する), 発汗減少など. 副作用はゾニサミドに類似する.

【安全性に関する情報】運動失調, 集中力低下, 混乱, めまい, 疲労などは増量ペースが速いと発現しやすい (Walker MC and Sander JW: Seizure 5:199-203, 1996) 小児における腎・尿路結石, 代謝性アシドーシス, 発汗減少が成人に比べて多い傾向がある (1) 眠気が最も多く, 頭痛は血中濃度依存的に発現 (Vovk T, et al: Biol Pharm Bull 33: 1176-82, 2010) 同様に炭酸脱水酵素阻害作用を有するゾニサミドよりも血清重炭酸濃度が有意に低くなる [代謝性アシドーシスを起こしやすい] (Mirza NS, et al: Pharmacogenet Genomics 21: 297-302, 2011) 増量幅は50mg/週の方が100mg/週よりも用量調節を必要とする有害事象の発現率が低い (Biton V, et al: Ann Pharmacother 35: 173-9, 2007)

全身性無汗症の症例 [AQ5 発現抑制の可能性示唆] (齋藤 博: 発汗学 21:14-16, 2014)

無汗症は成人より小児で圧倒的に多いが, 片頭痛予防に適用して無汗症となった成人症例 (Markowitz SY, et al: Headache 2010 PMID: 20236344) 小児においてレベチラセタムと比較して体重と骨密度の減少に関連している可能性 (1)

【吸収】食事の影響はわずか (Dose DR, et al: J Clin Pharmacol 36: 884-91, 1996) 食事により吸収率は影響されない (U) 経直腸投与は経口投与と同等の吸収率 (Conway JM, et al: Epilepsy Res 54: 91-96, 2003)

【F】良好に吸収される (Perucca E, et al: Clin Pharmacokinetics 31: 29-46, 1996) 81~95% (Bialer M, et al: Clin Pharmacokinetics 43:763-780, 2004)

【tmax】2hr (1,U) 単回投与で1.4~4.3hr (Dose DR, et al: J Clin Pharmacol 36: 884-91, 1996) 2~3hr (Perucca E.: Pharmacol Res 35: 241-56, 1997)

【代謝】CYP3A4 で主に代謝され, 1A1, 2C8, 2C9, 2C19 も一部関与 (1) わずかにCYP2A6, 2B6, 2C19 を阻害する (1) 6種の代謝物が同定されているが, どれも投与量の5%未満しか生成しない (U)

【排泄】尿中未変化体排泄率 70% (U) 70~97% (12) 尿中未変化体排泄率 35.1~59.2% [po], 用量の増加により上昇する傾向 (1) 尿中回収率 80%で未変化体は59% [10日まで] (1) ほとんど未変化体として50%が尿中に排泄される (Dose DR, et al: J Clin Pharmacol 36: 884-91, 1996) 尿細管で再吸収される [ラット] (U)

【CL/F】1.26~1.55L/hr (1) 22.5~36.1mL/min (Dose DR, et al: J Clin Pharmacol 36: 884-91, 1996) CYP3A4 誘導性の抗てんかん薬併用時には, それを誘導しない抗てんかん薬併用時よりも全身クリアランスが1.5倍高くなる (Contin M, et al: Ther Drug Monit 24:332-7, 2002) 1.47L/hr [個体間変動39.2%] (Vovk T, et al: Biol Pharm Bull 33: 1176-82, 2010) 1.53L/hr (Jovanovic M, et al: Eur J Pharm Sci 50: 282-9, 2013)

【腎CL】13.9mL/min であり, 尿細管再吸収が関与している可能性 (Dose DR, et al: J Clin Pharmacol 36: 884-91, 1996)

【t1/2】25~47hr (1) 21hr (U) 20~30hr (Perucca E, et al: Clin Pharmacokinetics 31: 29-46, 1996) 19~23hr, ESRD で48~60hr (12)

【ke】0.0266±0.0027/hr (1)

【蛋白結合率】15~41% (1) 血中濃度上昇により低下 (1) 9~17% (Perucca E.: Pharmacol Res 35:241-56, 1997) 13~17% (U,12)

【Vd】0.6~0.8L/kg (12) 88.80±11.70 [68.53~59.42] L/man (1) Vd/F : 38.5~58.0L/man (Dose DR, et al: J Clin Pharmacol 36: 884-91, 1996) 炭酸脱水酵素に親和性があり赤血球移行する (1, Dose DR, et al: J Clin Pharmacol 36: 884-91, 1996) 0.518L/kg (Vovk T, et al: Biol Pharm Bull 33: 1176-82, 2010) 0.575L/kg (Jovanovic M, et al: Eur J Pharm Sci 50: 282-9, 2013)

【MW】339.36

【透析性】QB 400mL/min の3hrHD で血中濃度は約50%低下し, 効率よく除去される (1) HD クリアランス : 120mL/min (U)

HD にて効果的に除去でき, 中毒治療にも有用 (Barbarini S, et al: G Ital Nefrol 2023 PMID: 37179476)

HD クリアランス 120mL/min は透析患者の全身CLの12倍 (Manitpitsikul P, et al: Epilepsy Res 2014 PMID: 24725807)

【TDMのポイント】有効血中濃度は明らかにされていない (1) 炭酸脱水酵素阻害作用は抗けいれん作用には関連しないと考えられている (Perucca E: Pharmacol Res

35: 241-56, 1997) 血中遊離型濃度はCSF中濃度と同程度である (Christensen J, et al: Ther Drug Monit 23:529-535, 2001) 唾液中濃度は血清中の約90%の移行率で強い相関が認められる (Miles MV, et al: Pediatr Neurol 29: 143-7, 2003) 治療濃度 5~60 μ M (Johannessen SI, et al: Ther Drug Monit 25: 347-63, 2003) 血中濃度と効果や副作用の関連は明確には認められないが濃度依存的な効果は存在する可能性がある (Zanotta N, et al: Seizure 15: 86-92, 2006) 血中濃度とけいれんのコントロール・QOLには関連がみられない (Vovk T, et al: Biol Pharm Bull 33: 1176-82, 2010)

【薬物動態】赤血球移行が飽和した状態では非線形となる (Doose DR, et al: J Clin Pharmacol 36:884-891, 1996) 200~800mg/日の範囲では線形 (U)

【O/W係数】LogP=0.59 [1-オクタノール/buffer pH7.0] (1)

【相互作用】CYP3A4を誘導 (1) カルバマゼピンによるCYP3A4誘導により本剤のAUCが40%低下 (1) CYP2C19の阻害によりフェニトインのAUCを25%上昇 (1) バルプロ酸との相互作用の影響はわずか (Rosenfeld WE, et al: Epilepsia 38: 324-33, 1997) ラモトリギンとの相互作用は認められない (Berry DJ, et al: Epilepsia 43: 818-23, 2002) ゼニサミドと併用する際には腎結石の発現に注意 (1) CYP3A4誘導剤 (フェニトイン, カルバマゼピン等) の併用からそれらを減量, 中止する際のトピラマート血中濃度上昇に注意 (1) カルバマゼピン併用でCL/Fは70%高い (Vovk T, et al: Biol Pharm Bull 33: 1176-82, 2010) カルバマゼピン併用例ではCL/Fが60%高く2.46L/hrとなる (Jovanovic M, et al: Eur J Pharm Sci 50: 282-9, 2013) CYP3A4誘導性抗てんかん薬を併用開始あるいは併用中止する場合には全身クリアランスの変動に注意する (Contin M, et al: Ther Drug Monit 24: 332-7, 2002)

【小児における情報】同等の血中濃度を得るために, 11歳未満の小児は体重あたりの用量として成人の倍量必要とする (Adin J, et al: Ther Drug Monit 26: 251-7, 2004)

【妊婦における情報】出生後の神経発達症 (自閉スペクトラム症, 知的発達症, 注意欠如・多動症) の発症に関連する可能性がある (1)

【主な臨床報告】全般発作や単剤での有用性も報告されている (French JA: Epilepsia 45:410-23, 2004)

【備考】半錠分割も可 (1) 維持量の目安は, 200mg/日 (1)

【更新日】20240926

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。