

「使用上の注意事項」改訂のお知らせ

抗てんかん剤

処方せん医薬品*

トピナ錠[®] 50mg・100mg

トピラマート錠

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

2009年7月

製造販売元 協和発酵キリン株式会社

この度、標記製品の「使用上の注意事項」を改訂致しました。
今後のご使用に際しましては、下記の内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

(改訂箇所を抜粋記載、下線部分：追記箇所)

【使用上の注意】

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(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、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。]

10. その他の注意

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。

使用上の注意事項全文は、2～4ページをご参照下さい。

【改訂理由】

1. 「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の1)の項に記載の「奇形」に関する記載整備(口唇裂、口蓋裂の追記)

本邦での報告はないものの、トピラマートのCompany Core Data Sheet(CDDS)が改訂されたこと、ならびにその根拠とされた文献^{1,2}を勘案し、「口唇裂、口蓋裂」を追記することとしました。

(自主改訂)

【参考文献】

1. Holmes LB, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Pregnancy registries: larger sample sizes essential. Birth Defects Research (Part A) 2008;82(5):307. Abstract # 41.
2. Hunt S, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Robertson I, Waddell R et al. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. Neurology 2008;71:272-276.

2. 「使用上の注意」の「10. その他の注意」の項の新設による、自殺念慮及び自殺企図に関する追記

2008年1月31日付で米国食品医薬品局(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しました。

この公表を受け、2008年2月1日付で厚生労働省医薬食品局安全対策課より、公表内容を医療関係者に速やかに情報提供し注意喚起する旨の事務連絡が発出され、同月、お知らせ文書を作成し、医療関係者に情報提供ならびに注意喚起を行いました。

その後、2008年12月16日付でFDAは、先に公表していた暫定結果の解析を完了し、改めて抗てんかん薬による自殺念慮及び自殺企図のリスク増加に関するPooled Analysisの結果を公表するとともに、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およびMedication Guide(患者向けの医薬品ガイド)の作成を要求しました。*

これを受け、本年4月末には、米国におけるトピラマート、バルプロ酸を含む抗てんかん薬の添付文書が改訂されました。

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ました。

これらの海外での状況も踏まえ、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うこととなりました。

(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>

- FDA News: FDA Alerts Health Care Providers to Risk of Suicidal Thoughts and Behavior with Antiepileptic Medications (1/31/2008)
- Statistical Review and Evaluation: Antiepileptic Drugs and Suicidality. This is the May 23, 2008 statistical review that describes the anti-epilepsy drugs suicidality metaanalysis conducted by the Agency.
- FDA News (12/16/2008)
- Public Health Advisory (12/16/2008)

〔使用上の注意事項〕全文

トピナ錠50mg・100mg

(下線部分: 改訂箇所)

【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

〈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。

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]

【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。]
- 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。

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。

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。	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。	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。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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。	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。	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。

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ヵ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)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)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

次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 ^{注)}
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、口渇、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。

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(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、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。[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、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。

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、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。

9. 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。]

10. その他の注意

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。

医薬品添付文書改訂情報については、「医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)」に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されますので、ご参照ください。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

電話 03(3282)0069

FAX 03(3282)0102