

イクスタンジを処方する前に ご確認ください

痙攣発作の発現について

痙攣発作を起こしやすい患者さんでは、本剤投与により痙攣発作を誘発する可能性があるため、慎重に投与してください。

■痙攣発作を起こしやすい患者さん

- てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者さん
- 脳損傷、脳卒中等の合併又はこれらの既往歴のある患者さん
- 痙攣発作の閾値を低下させる(痙攣発作を誘発する可能性のある)薬剤を投与中の患者さん(下記参照)

■痙攣発作発生の素因を有する患者を対象に実施した海外製造販売後試験において、366例中8例(2.2%)に痙攣発作が認められました。

痙攣発作の閾値を低下させる薬剤との併用には注意してください。

■「痙攣」「てんかん」が添付文書に重大な副作用として記載されている主な医薬品

抗精神病薬	プロクロルペラジン等のフェノチアジン系抗精神病薬、オランザピン等の非定型抗精神病薬、チアプリド
抗うつ薬	アミトリプチン等の三環系抗うつ薬、マプロチリン等の四環系抗うつ薬、フルボキサミン等のSSRI、ミルナシبران、スルピリド
抗不安薬	エスタゾラム等のベンゾジアゼピン系薬
抗菌薬	レボフロキサシン等のニューキノロン系抗菌薬、セファゾリン等のセフェム系抗菌薬、メロペネム等のカルバペネム系抗菌薬、ベンジルペニシリン、アルベカシン、クラリスロマイシン、ホスホマイシン、ミノサイクリン、キヌプリスチン・ダルホプリスチン、ヘリコバクターピロリ治療薬(ランソプラゾール・アモキシシリン・クラリスロマイシン) 等
麻薬性鎮痛薬	フェンタニル 等
NSAIDs	フルルビプロフェン、インドメタシン 等
麻薬拮抗性鎮痛薬	ベンタズシン
ステロイド剤	プレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン 等
制吐薬	ドンペリドン、モクロプラミド、オンダンセトロン等の5-HT ₃ 受容体拮抗薬
H ₂ 遮断薬	シメチジン 等
抗ヒスタミン薬	クロルフェニラミン、ロラタジン 等
抗不整脈薬	アプリンジン、ジソピラミド
β遮断薬	カルテオロール
気管支拡張薬	テオフィリン、アミノフィリン、プロキシフィリン 等
抗ウイルス薬	バラシクロビル、ラミブジン、リバビリン等の抗HIV薬 等
インターフェロン	ペグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え) 等
利尿薬	アセタゾラミド
抗結核薬	イソニアジド、イソニアジドメタンサルホン酸ナトリウム、サイクロセリン
抗真菌薬	アムホテリシンB、フルコナゾール等のアゾール系抗真菌薬
ワクチン	インフルエンザHAワクチン
麻酔薬	リドカイン等の局所麻酔薬、ケタミン、セボフルラン、プロポフォール
アルツハイマー病治療薬	ドネペジル
片頭痛治療薬	スマトリプタン 等
その他	アマンタジン、プロモクリプチン、エドロホニウム、タルチレリン、プロチレリン、メフロキン、ミコフェノール酸モフェチル、メトレキサート

厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル 痙攣・てんかん」平成21年5月を参考に作成

イクスタンジ投与による痙攣発作の発現状況

■痙攣発作の発現頻度(有害事象)

	イクスタンジ群 (全グレード)	イクスタンジ群 (Grade 3以上)	プラセボ群 (全グレード)	プラセボ群 (Grade 3以上)
海外第I相試験[S-3100-1-01]	3/140例(2.1%)	3/140例(2.1%)	—	—
国内第I/II相試験[CL-0111]	0/ 47例(0.0%)	0/ 47例(0.0%)	—	—
海外第III相試験[CRPC2] ^{※1}	6/800例(0.75%)	6/800例(0.75%)	0/399例(0.0%)	0/399例(0.0%)
海外第III相試験[MDV3100-14] ^{※2}	3/930例(0.3%)	1/930例(0.1%)	0/465例(0.0%)	0/465例(0.0%)
国際共同第III相試験[CL-0231] ^{※3}	0/871例(0.0%)	0/871例(0.0%)	1/844例(0.1%)	0/844例(0.0%)
国際共同第III相試験[CL-0335] ^{※4}	2/572例(0.3%)	2/572例(0.3%)	2/574例(0.3%)	2/574例(0.3%)
海外第III相試験[ANZUP 1304] ^{※5}	7/563例(1.2%)	1/563例(0.2%)	0/562例(0.0%)	0/562例(0.0%)

グレードはNCI-CTCAEに準じる。例数はデータカットオフ時点の数値である。

※1 海外第III相試験[CRPC2]:化学療法歴のある去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験

※2 海外第III相試験[MDV3100-14]:非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験

※3 国際共同第III相試験[CL-0231]:化学療法歴のない去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験

※4 国際共同第III相試験[CL-0335]:遠隔転移を有する前立腺癌患者を対象とした試験

※5 海外第III相試験[ANZUP 1304]:転移を有する前立腺癌患者を対象とした試験

■痙攣発作を発現した患者一覧

年齢	投与量/ 発現日	有害事象/MedDRA PT (医師記載用語)	痙攣発作に対する処置	転帰	NCI- CTCAE ^{注1)}	本剤との 関連性	痙攣発作発現に関連する 背景因子
海外第I相試験							
71歳	360mg/ Day 49	痙攣(Seizure)	本剤中止 レベチラセタム投与	回復	Grade3	否定 できない	併用薬(ミルタザピン、 メチルフェニデート)
64歳	480mg/ Day 28	痙攣(Seizure)	本剤中止	回復	Grade3	否定 できない	併用薬(プロクロルペラジン)
62歳	600mg/ Day 27	痙攣(Seizure)	本剤中止	回復	Grade3	否定 できない	併用薬(プロクロルペラジン、 オランザピン)、ミオクロノス性 単収縮の既往
海外第III相試験 ^{※1}							
64歳	160mg/ Day 52	部分発作(Focal Seizures associated with brain metastasis)	手術(脳転移切除)、 デキサメタゾン、 レベチラセタム投与 ^{注2)}	回復	Grade3	否定 できる	脳転移、ナトリウム低下
74歳	160mg/ Day 310	痙攣(Lidocaine-induced convulsion)	本剤中止	回復	Grade3	否定 できる	リドカイン静注の誤用
77歳	160mg/ Day 49	てんかん重積状態(Confusion associated with complex partial status epilepticus)	本剤中止 フェニトイン、クロナゼパム、 レベチラセタム投与	回復	Grade3	否定 できない	—
70歳	160mg/ Day 152	部分発作(Focal seizure)	なし ^{注3)}	未回復	Grade3	否定 できる	脳転移
82歳	160mg/ Day 295	痙攣(Seizure)	本剤及び ハロペリドール中止	回復	Grade3	否定 できない	併用薬(ハロペリドール)、 飲酒
70歳	160mg/ Day 603	痙攣(Seizures-new onset generalized seizures)、複雑部分発作(Seizures- new onset complex partial seizures) ^{注4)}	本剤中止 レベチラセタム投与	回復	Grade2 Grade2	否定 できない	—

年齢	投与量/ 発現日	有害事象/MedDRA PT (医師記載用語)	痙攣発作に対する処置	転帰	NCI- CTCAE ^{注1)}	本剤との 関連性	痙攣発作発現に関連する 背景因子
62歳	160mg/ Day 31	失神(Vasovagal syncope) ^{注5)}	本剤中止	回復	Grade3	否定 できる	—
80歳	160mg/ Day 346	痙攣(Seizure) ^{注4)}	本剤及び プロクロルペラジン中止	回復	Grade2	否定 できない	併用薬(プロクロルペラジン)
62歳	160mg/ Day 576	痙攣(Single seizure) ^{注4)}	ロラゼパム、 レベチラセタム投与 ^{注6)}	回復	Grade2	否定 できる	腫瘍による脊髄管狭窄症、 ミオクローヌス、COPDによる 低酸素症
海外第Ⅲ相試験 ^{※2}							
73歳	不明/ Day 76	痙攣発作(Seizure)	投与量変更せず	回復	Grade2	否定 できない	併用薬(リュープロレリン)
88歳	不明/ Day 52	全身性強直性間代性発作 (Tonic clonic convulsions)	投与量変更せず	回復	Grade2	否定 できない	併用薬(ドネペジル、オランザピン)
72歳	不明/ Day 13	痙攣発作(Seizure)	投与量変更せず	回復	Grade3	否定 できない	飲酒
国際共同第Ⅲ相試験 ^{※3}							
74歳	160mg/ Day 590	てんかん重積状態(Non-convulsive status epilepticus)、大発作痙攣(Secondarily generalised tonic-clonic seizure) ^{注4)}	本剤中止 フェニトイン、クロナゼパム、 レベチラセタム投与	回復	Grade3 Grade3	否定 できる	複雑部分発作及び二次性の 痙攣発作の既往歴、 左前頭葉海綿状血管腫
国際共同第Ⅲ相試験 ^{※4}							
76歳	160mg/ Day 29	痙攣発作(痙攣発作)	本剤中止 レベチラセタム、ハロペリドール、 ジアゼパム、リスベリドン投与	回復	Grade3	否定 できない	血中アンモニア高値、 低ナトリウム血症、併用薬(エスタ ゾラム、エチゾラム、プロマゼパム)
76歳	不明/ Day 284	痙攣発作(Convulsive seizure)	本剤中止	未回復	Grade3	否定 できない	副腎皮質機能不全、 併用薬(アマンタジン、酢酸フルドコロ ルチゾン、デノスマブ、エンタカボン)
海外第Ⅲ相試験 ^{※5 *}							
85歳	160mg/ Day 142	痙攣発作(Seizure)	投与中止	未回復	Grade2	否定 できない	飲酒、併用薬(リュープロレリン、 セコバルピタール)
78歳	160mg/ Day 382	痙攣発作(Seizure)	投与中止	回復したが 後遺症あり	Grade3	否定 できない	—
82歳	120mg/ Day 102	痙攣発作(Seizure)	投与中止	回復	Grade2	否定 できない	—
	160mg/ Day 111					否定 できる	
80歳	160mg/ Day 648	痙攣発作(Seizure)	投与中止	回復	Grade1	否定 できない	併用薬(リュープロレリン)
71歳	160mg/ Day 446	痙攣発作(Seizure)	休薬	回復したが 後遺症あり	Grade2	否定 できる	脳腫瘍、併用薬(リュープロレリン)
61歳	160mg/ Day 710	痙攣発作(Seizure)	投与中止	回復したが 後遺症あり	Grade3	否定 できない	併用薬(リュープロレリン)

注1) 海外第Ⅰ相試験は第3.0版、海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験は第4.0版を用いて分類した。

注2) 本剤は痙攣発作の発現日(Day 52)に病勢進行のため中止となった。

注3) 本剤は痙攣発作の発現26日前(Day 126)に痙攣以外の有害事象(髄膜転移、弱視、歩行障害)のため中止となった。

注4) データカットオフ後

注5) 失神として報告されたが、痙攣発作を示唆する複数の特徴(意識消失、便失禁、脳波異常)が認められたため、痙攣発作として扱った。

注6) 本剤は痙攣発作の発現5日前(Day 571)に病勢進行及び痙攣以外の有害事象(腫瘍による脊髄管狭窄症)のため中止となった。

*Grade 3又は4及び重篤な痙攣発作と報告された症例

なお、本剤の臨床試験では、痙攣発作の既往又は素因を有する患者及び痙攣発作のリスクがある薬剤を使用している患者は除外基準に設定されていましたが、国際共同第Ⅲ相試験については12ヵ月以上前の脳卒中、痙攣発作の閾値を下げる薬剤の併用は許容されていました。

自動車の運転など危険を伴う機械の操作には注意するようご指導ください

製造販売 **アステラス製薬株式会社**

東京都中央区日本橋本町2-5-1

【文献請求先及び問い合わせ先】 メディカルインフォメーションセンター ☎0120-189-371
【医薬品情報サイト】 <https://amn.astellas.jp/>

(²⁰20年7月印刷) INF-HA
XTA92001A01