

医薬品安全性情報 Vol.10 No.10 (2012/05/10)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

目 次

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>

I. 各国規制機関情報

【米 FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- FDA による医薬品安全性検討事項の伝達に関するガイダンス(草案)2

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- プロトンポンプ阻害薬:骨折のリスク4

【英 MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)】

- Paracetamol 静注製剤[‘Perfalgan’]:過失による過量投与のリスク7

【カナダ Health Canada】

- Benzocaine 含有医療製品:新たなリスクに関する記述を添付文書に追加9

【豪 TGA (Therapeutic Goods Administration)】

- Medicines Safety Update Vol.3 No.2; 2012
 - Topiramate:胎児危険度分類を変更11

注 1) [‘○○○’]の○○○は当該国における商品名を示す。

注 2) 医学用語は原則として MedDRA-J を使用。

I. 各国規制機関情報

Vol.10 (2012) No.10 (05/10) R01

【 米 FDA 】

● FDAによる医薬品安全性検討事項の伝達に関するガイダンス(草案)

Guidance Outlines How FDA Communicates, Prioritizes Drug Safety Issues

通知日:2012/03/08

<http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/SpecialFeatures/ucm295285.htm>

FDA の CDER (Center for Drug Evaluation and Research: 医薬品評価研究センター) は、承認から市販後を通じて医薬品のリスクとベネフィットに関する情報を、その情報が具体的な懸念を引き起こした場合は特に、医療従事者および患者に提供する。最近 FDA が公表したガイダンスでは、CDER による医薬品安全性情報の作成と発信、および医薬品安全性検討事項 (drug safety issues) の分類方法を概説している。

このガイダンス(草案)は、市販後医薬品の安全性検討事項のレビューや伝達に関する FDA の現在の考え方を反映している。CDER は、この草案に関するパブリックコメントを募集している。

CDER は近年、医薬品のリスクに関する情報を早期に公開するようになっている。CDER が安全性データを評価して何らかの規制措置が必要か否かの判断を行っている時期に、情報を公開することが多い。

今回のガイダンス[ガイダンス(草案)「医薬品安全性情報:FDAによる一般国民への伝達」]^Aでは、CDERが重要な医薬品安全性検討事項[新たに発生した医薬品安全性情報(emerging drug safety information)^{*1}を含む]に関する通知を作成、発信する方法を説明している。重要な医薬品安全性検討事項は、医薬品のベネフィット/リスクの評価を変える可能性があり、医薬品の処方や使用についての判断に影響を与える場合がある。重要な医薬品安全性検討事項の例としては、承認後に特定された重篤な医薬品有害反応、医薬品の名称や表示の混同による投薬関連過誤がある。

FDA は、事業者団体や専門家団体、患者擁護団体、消費者団体、安全性に関する機関、メディアなど多様な団体と効果的な協力関係を築いている。医薬品安全性検討事項が生じた場合、FDA はこれらの団体に連絡をとる。FDA は安全性情報の伝達手段として、文書での伝達の他にオンラインセミナー(webinar)、放送、電話会議、FDA のウェブサイトを用いる。

CDERは、情報の作成および伝達を行う前に、重大な市販後安全性検討事項を分類しなければならない^B。

FDA は、医薬品の承認後に、新たなより重篤/より頻回の有害反応が生じていることを認識する

^A Draft Guidance: Drug Safety Information – FDA’s Communication to the Public:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM295217.pdf>

^B 分類については、ガイダンス(草案)「重大な市販後医薬品安全性情報の分類」(Draft Guidance: Classifying Significant Postmarketing Drug Safety Issues)を参照。

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM295211.pdf>

ことがある。CDER は、製薬企業の報告やそれらを独自に評価して得た知見を、市販後調査・リスク評価システムに取り込む。

新たな安全性情報の公表や添付文書改訂が必要な場合、市販後研究/試験の実施や新たなリスク管理実施の要求が必要な場合、まれに市場からの回収が必要な場合には、CDER はこの情報を用いて適切な措置をとる。

重大な市販後安全性検討事項としては、重篤な有害事象、製品の品質問題、投薬関連過誤などがある。安全性の問題や有害事象は、一定の基準に相当した場合に重大とみなされる。一般に、以下のような措置をとる可能性がある場合に、その市販後安全性検討事項は重大であり、CDER の追跡対象となる。

- FDA による医薬品の承認取り消し
- 承認適応の取り消し
- 特定の集団での使用に関する制限
- 添付文書の「警告および使用上の注意」または「禁忌」への記載の追加または変更
- 添付文書、患者向け医薬品ガイド (Medication Guide), その他の患者用添付文書の項の追加または変更
- 投薬関連過誤のリスクを低減するため、商品名/容器ラベル/表示/包装の決定または変更
- REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, リスク評価・軽減対策) の策定または変更
- 安全性関連の市販後試験/研究の実施を製薬企業に要求, または FDA による安全性関連の観察的疫学研究の実施

参考情報

*1: “emerging drug safety information”: ガイダンス(草案)中では次のように定義されている。

「医薬品のベネフィット/リスク評価を変え、処方や使用に関わる判断に影響を与える可能性のある情報で、FDA がモニタリングまたは解析を行っているが、完全には解析されていない、あるいは、確定していない情報」

(information FDA is monitoring or analyzing that may have the potential to alter the benefit–risk analysis for a drug in a way that would affect decisions about prescribing or taking the drug, but that has not yet been fully analyzed or confirmed.)

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.5 No.09 (2007/05/02)

Vol.10 (2012) No.10 (05/10) R02

【 EU EMA 】

● プロトンポンプ阻害薬:骨折のリスク

Proton-pump inhibitors – Risk of bone fracture

PhVWP Monthly Report March 2012 Plenary Meeting

通知日:2012/03/22

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/04/WC500124972.pdf

(Web 掲載日:2012/04/03)

◇要旨

プロトンポンプ阻害薬(PPI)の使用,特に高用量や長期間(>1年)での使用により,主として高齢患者や他のリスク因子が認められる患者において股関節,手関節,脊椎の骨折リスクがやや上昇する可能性がある。骨粗鬆症リスクのある患者については,ビタミンDとカルシウムの十分な摂取が確実になされるよう,現行の臨床ガイドラインに従って治療すべきである。

◇安全性への懸念および今回の安全性レビューの理由

PPIの使用に伴う骨折リスクを検討したいくつかの薬剤疫学研究¹⁻¹⁰が公表されたことから,PhVWP(ファーマコビジランス作業部会)は臨床試験および観察研究のデータをレビューした。

薬剤疫学研究¹⁻¹⁰とそれらの研究のメタアナリシス^{11,12}から得られたエビデンスは,骨折がやや増加すること(骨折全体では10~40%増,股関節骨折では10~50%増,脊椎骨折では30~80%増^A)を示唆するものであった。これらの骨折リスクは,PPIの長期使用患者(>1年)や高用量で治療を受けている患者で上昇していた。

◇臨床的背景

PPIは,十二指腸潰瘍および胃潰瘍の治療を適応とし,ヘリコバクター・ピロリ除菌のための抗菌薬と併用される。また,胃食道逆流症,消化不良,ゾリンジャー・エリソン症候群^Bの治療,NSAID(非ステロイド性抗炎症薬)による潰瘍の予防および治療にも用いられる。

このレビューが対象とした有効成分は,esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, rabeprazoleであった。

◇評価したデータに関する情報

PPI先発品の製造販売承認取得者(MAH)に連絡を取り,長期臨床試験からのエビデンスのレ

^A Kwokらのメタアナリシス(2010)¹¹での結果
種類を問わない骨折 OR=1.20, 95% CI[1.11~1.30]
股関節骨折 OR=1.23, 95% CI[1.11~1.36]
脊椎骨折 OR=1.50, 95% CI[1.32~1.72]

^B Zollinger-Ellison syndrome

Eomらのメタアナリシス(2011)¹²での結果
種類を問わない骨折 OR=1.29, 95% CI[1.18~1.41]
股関節骨折 OR=1.31, 95% CI[1.11~1.54]
脊椎骨折 OR=1.56, 95% CI[1.31~1.85]。

ビューを提出すること、およびこの薬剤疫学的エビデンスと病態生理学的メカニズムについて検討することを要請した。

◇評価の結果

PhVWP は、PPI の使用に伴う骨折リスク上昇には、いくつかの病態生理学的メカニズムが関与している可能性があると考えた。MAH が公表文献のエビデンスにもとづいて検討したメカニズムは、カルシウムバランスやマグネシウムバランス、ビタミン D 濃度、副甲状腺ホルモン濃度に及ぼす影響、および液胞型プロトン ATPアーゼの阻害とこの阻害がもたらす骨代謝への影響であった。しかし現時点では、骨折リスク上昇について明確な薬理的説明はない。

MAH が提出した長期臨床試験 (>1 年)からは、薬剤疫学研究で見出されたシグナルを支持する頑健なエビデンスは得られなかった。しかし、これらの試験は骨折や骨障害を評価項目としてデザインされておらず、骨折リスクの最も高い患者が被験者に含まれていなかった可能性がある。

薬剤疫学研究の大多数(すべてではない)は、股関節、手関節、脊椎の骨折リスクがやや上昇することを報告している¹⁻¹⁰⁾。リスクの程度および事象発生までの時間については、研究間で不一致がみられた。3 研究では、それぞれ 1 年以上、2 年以上、7 年以上の PPI の使用により股関節骨折のリスクが有意に上昇した^{1, 8, 3)}。公表された薬剤疫学研究を用いた 2 つのメタアナリシス^{11, 12)}では、骨折の調整済みオッズ比が、種類を問わない骨折で 1.20, 95%CI[1.11~1.30]および 1.29 [1.18~1.41], 股関節骨折で 1.23 [1.11~1.36]および 1.31 [1.11~1.54], 脊椎骨折で 1.50 [1.32~1.72]および 1.56 [1.31~1.85]であった。リスク推定値は、用量依存性的および期間依存的に上昇した。

これらの研究¹⁻¹⁰⁾では、調整に用いた交絡因子が研究により異なっていた。年齢、性別、併用薬などが調整に用いられた。一部の研究では、喫煙、アルコール乱用、体格指数 (BMI)、カルシウムやビタミン D の摂取などの重要な交絡因子に関する情報がなかった。骨折のリスク因子のある患者を除外した 1 研究では⁴⁾、PPI の使用と骨折リスク上昇との関連が見出されなかった。これらの研究では、OTC 薬の PPI の使用については検討されていなかった。

2 つの薬剤疫学研究では、異なるコホートでの寄与リスクを推定しており、脊椎以外の骨折の 3.6%⁵⁾および股関節骨折の 1.78%⁸⁾が PPI の使用に起因していた可能性があると報告している。PPI の使用に関連した骨折の頻度は、1 研究⁸⁾で報告された粗発生率にもとづき「まれ (uncommon)」と評価された。この研究は、カイザー・パーマネンテ・北カリフォルニア (Kaiser Permanente Northern California) 健康保険システムの被保険者のうち、生年、性別、保険加入日、保険加入期間でマッチさせた 2 群の被験者について行われた研究である。PPI に曝露されていない人の股関節骨折発生率は 1,000 人・年あたり 2.14 であった。PPI を 365 日以上処方された人では、この PPI 曝露期間後の股関節骨折の発生率は 1,000 人・年あたり 3.24 に上昇した。この研究の著者らは、これらの推定値は、以前に報告された住民ベースの骨折発生率の範囲内であると報告した。

PhVWP はこれらのデータにもとづき、esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole,

rabeprazole のいずれかを含有するすべての EU 承認の処方箋薬の製品情報に、PPI の使用に伴い観察された骨折リスクのわずかな上昇について追加するよう推奨した。PhVWP は、OTC 薬の PPI 含有製品については短期間の使用のみが承認されているため、今回のエビデンスは OTC 薬でのリスク上昇を示すほど頑健なエビデンスであるとは考えられないとした。

文 献

- 1) Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *J Am Med Assoc.* 2006; 296: 2947-2953.
- 2) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int.* 2006; 79: 76-83.
- 3) Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *Can Med Assoc J.* 2008; 179: 319-326.
- 4) Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy.* 2008; 28: 951-959.
- 5) Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, Hillier TA, Lane NE, Orwoll E, Bauer DC. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int.* 2008; 83: 251-259.
- 6) de Vries F, Cooper AL, Cockle SM, van Staa TP, Cooper C. Fracture risk in patients receiving acid-suppressant medication alone and in combination with bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2009; 20:1989-1998.
- 7) Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, Robbins J, Cauley JA, Manson JE, Chen Z. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2010; 170: 765-771.
- 8) Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology.* 2010; 139: 93-101.
- 9) Lalmohamed A, Pouwels S, Cooper C, van Staa TP, Leufkens B, de Boer A, de Vries F. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture. *Bone.* 2009; 44 (Suppl2): S396-S397.
- 10) Roux C, Briot K, Gossec L, Kolta S, Blenk T, Felsenberg D, Reid DM, Eastell R, Glüer CC. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int.* 2009; 84: 13-19.
- 11) Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone.* 2011; 48: 768-776.
- 12) Eom CS, Park SM, Myung SK, Yun JM, Ahn JS. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med.* 2011; 9: 257-267.

参考情報

※本件に関し、英国 MHRA から通知が行われている。

Proton pump inhibitors in long-term use: recent epidemiological evidence of increased risk of bone fracture: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con149785.pdf>

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.9 No.8 (2011/04/14), Vol.8 No.13 (2010/06/24)ほか

Vol.10 (2012) No.10 (05/10) R03

【英 MHRA 】

• Paracetamol 静注製剤[‘Perfalgan’]: 過失による過量投与のリスク

RISK OF ACCIDENTAL OVERDOSE WITH PERFALGAN ▼ (INTRAVENOUS PARACETAMOL)

Dear Healthcare Professional

通知日: 2012/03/26

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con146920.pdf>

(Web 掲載日: 2012/04/02)

◆Bristol-Myers Squibb 社からの医療従事者向け情報

Bristol-Myers Squibb 社は、英 MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) との合意の下、新生児や乳児への paracetamol 静注製剤[‘Perfalgan’] 10 mg/mL の過失による過量投与が引き続き報告されていることを受け、リスク最小化のための新たな助言について注意を喚起する。

また、体重の少ない成人への過失による過量投与のリスクにも注意を喚起し、現行の推奨用量に留意すること。

1. 新生児および乳児への意図しない過量投与を回避

- 新生児や乳児での投薬過誤、およびミリグラム (mg) とミリリットル (mL) の混同を回避するため、意図する投与量(液量)を mL で指定することを推奨する。
- 新生児や乳児に必要な液量はごく少量である。

2. 体重別用量設定の一般要件(下表参照)

- 患者が 50 kg 以下の場合、処方用量は患者の体重にもとづいて決定する。
- 意図しない過量投与により重篤な肝障害が発現することがあるため、体重別の推奨用量に従うとともに、肝細胞機能不全、慢性アルコール症、慢性栄養障害(肝臓のグルタチオン貯蔵量低下)、脱水など、個々の患者の肝毒性のリスク因子を考慮することが非常に重要であることを、処方者に対し注意喚起する。

推奨用量は以下の通りである。

体重10 kg以下の小児の場合:

- この体重群への用量は7.5 mg/kgである。
- この体重群では、[‘Perfalgan’]10 mg/mLの液量は、1回あたり7.5 mLを決して超えてはならない。体重が少ないほど必要な液量も少なくなる。
- この体重群の患者に投与すべき[‘Perfalgan’]は少量であるため、ガラスバイアル/バッグ入りの[‘Perfalgan’]をスタンドに吊り下げて点滴すべきではない。
- 小児の体重に適切な用量と望ましい液量の測定には、5 mLまたは10 mLの注射器を使用すること。
- 投与すべき液量をガラスバイアル/バッグから取り出し、0.9%塩化ナトリウム溶液または5%グルコース溶液で10分の1に希釈し([‘Perfalgan’]1容量と希釈剤9容量の割合で混合)、15分間かけて投与する。

体重が>33 kgかつ≤50 kgの小児, 青年, 成人の場合:

- この体重群の患者への用量は15 mg/kgである。1日最大用量は、24時間内に3 gを超えるべきではない。
- [‘Perfalgan’]10 mg/mLの液量は、1回あたり決して75 mLを超えてはならない。

[‘Perfalgan’]10 mg/mLの使用に伴う投薬過誤のリスクを最小化するため、[‘Perfalgan’]の処方、調剤、投与に関わるすべての医療従事者に、この新たな助言を周知させること。

表:[‘Perfalgan’]10 mg/mLの体重別用量

患者の体重	1回あたりの用量	1回あたりの液量	体重範囲の上限を基準とした1回あたりの最大液量 (mL) *	1日最大用量
10 kg以下	7.5 mg/kg	0.75 mL/kg	7.5 mL	30 mg/kg
10 kg超～33kg以下	15 mg/kg	1.5 mL/kg	49.5 mL	60 mg/kg。2 gを超えないこと。
33 kg超～50kg以下	15 mg/kg	1.5 mL/kg	75 mL	60 mg/kg。3 gを超えないこと。
50 kg超 (肝毒性の他のリスク因子がある患者)	1 g	100 mL	100 mL	3 g
50 kg超 (肝毒性の他のリスク因子がない患者)	1 g	100 mL	100 mL	4 g

*患者の体重が上限より少ない場合、必要な液量はより少なくなる。

投与間隔は、最低4時間以上空けなければならない。

重度の腎機能不全の患者(クレアチニン・クリアランス≤30 mL/min)では、投与間隔を最低6時間以上空けなければならない。

肝細胞機能不全、慢性アルコール症、慢性栄養障害(肝臓のグルタチオン貯蔵量低下)、または脱水症状を呈する成人では、1日最大用量が3gを超えてはならない。

24時間内の投与回数は4回以内にすべきである。

参考情報

*1: 本件については、2012年3月22日付EU EMAのPhVWP(ファーマコビジランス作業部会) Summary Assessment Report of the PhVWP March 2012(下記リンク参照)でも取り上げられ、投薬過誤のリスク最小化策として、処方用量は常にmLで表記し、体重50 kg以下の患者(小児および成人)では体重別の推奨用量をよく守ることが必要であるとしている。また、製造販売承認取得者が新生児と乳児用に作成した新たな用法説明案をフランスの規制当局がレビュー中であると伝えている。

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/04/WC500124972.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.9 No.14 (2011/07/07), 【英 MHRA】Vol.9 No.14 (2011/07/07)

薬剤情報

◎Paracetamol [アセトアミノフェン, Acetaminophen (JAN), 非ピリン系解熱鎮痛薬] 国内: 発売済
海外: 発売済

※国内では注射剤は販売されていない。

Vol.10 (2012) No.10 (05/10) R04

【カナダ Health Canada】

● **Benzocaine含有医療製品: 新たなリスクに関する記述を添付文書に追加**

Benzocaine health products: new risk statements to be added to product labels

Advisories and Warnings

通知日: 2012/04/05

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2012/2012_52-eng.php

Health Canadaは、製造業者に対し、承認済のbenzocaine含有製品のパッケージと添付文書に新たなリスクに関する記述を追加するよう求めたことを通知する。2011年4月にHealth Canadaは、benzocaine含有製品に関連し、メトヘモグロビン血症を含む特定の健康上のリスクについて注意喚起した^A。メトヘモグロビン血症は非常にまれであるが重篤な血液症状で、benzocaineに感受性の高い人に発現することがある。新たなリスクに関する記述は、これらのリスクの周知度をさらに高め、benzocaine含有製品の安全な使用を推進することを狙いとしている。

どの医療製品でも同様であるが、製品の用法をよく読み、指示を守るよう注意喚起する。Benzocaine製品使用により脱力、錯乱、頭痛、呼吸困難および/または蒼白、青色、灰色の皮膚色

^A http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2011/2011_59-eng.php

がみられた場合、メヘモグロビン血症の症状である可能性があるため、benzocaine製品の使用中を中止し、医師の診察を受けること。Benzocaine製品について質問や懸念がある場合、特に2歳未満の幼児に使用する前には、医療従事者に相談すべきである。

薬効成分としてbenzocaineを含む製品は、生歯痛(歯が生える際の痛み)、咽喉痛、歯痛、アフタ性口内炎、口腔内や歯肉の刺激感、そう痒、痔核など、小児および成人でのさまざまな症状による疼痛の緩和に用いられている。また、熱傷、昆虫咬傷の応急措置にも用いられる。Benzocaineは精力増強製品の減感剤としても用いられている。

大半のbenzocaine製品は、ゲル剤、スプレー剤、綿棒、液剤、ローション剤、トローチ剤などさまざまな剤型のOTC薬が市販されているが、医師の処方箋を必要とするものも少数ある。Benzocaine製品は外科処置、歯科処置、その他の医療処置時に口腔内や喉の麻酔にも使用される。

添付文書の改訂はトローチ剤を除くすべてのbenzocaine製品に適用される(トローチ剤はメヘモグロビン血症との関連がみられていないため)。

◇新たなリスクに関する記述

新たなリスクに関する記述は、メヘモグロビン血症のリスク、および製品の安全な使用に関して、可能な限り低用量を使用することの重要性など、使用上の注意を追加するものである。さらに、メヘモグロビン血症の徴候・症状の見分け方と、小児の安全性に関する指針も示す。

- 脱力、錯乱、頭痛、呼吸困難および/または蒼白、青色、灰色の皮膚色などの症状が現れた場合には、使用を中止し、医療従事者に相談すること。これらはまれに起こることのあるメヘモグロビン血症の徴候である可能性があり、使用後2時間以内に発現することがある。
- 多量に使用しないこと。また、体表面に広く使用しないこと(すなわち、望む結果を得るために必要な最低量を使用すること)。
- Benzocaine、またはbenzocaine製品に含まれる他の成分にアレルギーのある患者は使用しないこと。
- 小児の手の届かない場所に保管すること。
- 小児には慎重に使用すること(2歳未満向けの製品を除く全製品について)。
- 2歳未満の小児に使用する場合は、事前に医療従事者に相談すること(生歯痛を緩和するゲル、ローション剤など、2歳未満の小児向けの製品について)。

一部の製品には、すでにこのリスク情報が記載されている。製品のパッケージと添付文書に上記の記述がない場合、Health Canadaは製造業者にそれらを追加するよう求めている。添付文書情報に一貫性をもたせ、これらの製品を消費者がより安全に使用できるようにするためである。製品タイプにより、リスクに関する記述の一部は厳密に同じ文言ではない場合がある。

製造業者は今後6カ月以内に添付文書を改訂する予定である。この間、使用上の注意が改訂されていない製品が店頭に残っている可能性がある。

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol. 9 No.09 (2011/04/28), 【カナダHealth Canada】Vol. 4 No.25 (2006/12/14)

薬剤情報

◎Benzocaine〔アミノ安息香酸エチル, Ethyl Aminobenzoate (JP), 局所麻酔薬〕

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.10 (2012) No.10 (05/10) R05

【 豪TGA 】

Topiramate: 胎児危険度分類を変更

Change in the pregnancy category for topiramate

Medicines Safety Update Vol.3 No.2; 2012

通知日: 2012/04/02

<http://www.tga.gov.au/hp/msu-2012-02.htm#topiramate>

<http://www.tga.gov.au/pdf/msu-2012-02.PDF>

TGAは医療従事者に、topiramate含有医薬品の胎児危険度分類(Pregnancy Category)をB3からDに変更したことを通知する。



Topiramateは、成人および2歳以上の小児でのてんかん治療と、成人での偏頭痛の予防を適応としている。また、減量補助薬としての適応外使用も報告されている¹⁾。

オーストラリア製品情報には、胎児に影響する可能性についての警告がすでに記載されており、topiramateの使用を検討している女性に対し、妊娠に関するカウンセリングを受けて胎児へのリスクを確認するよう推奨している。

米FDAは2011年5月に、North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry (北米抗てんかん薬妊娠登録システム)^{*1}から得られた新たなデータにより、妊娠第1三半期にtopiramateに曝露された出生児に口唇・口蓋裂のリスク上昇が示されたことを通知している⁶⁾。

TGAはこれらのデータをレビューした後、topiramate含有医薬品を、オーストラリア薬剤胎児危険度分類B3からDに変更した。

分類Dの医薬品は、次のように定義されている:「ヒト胎児の奇形や不可逆的な障害の発現率上昇を引き起こした、もしくは引き起こしたと疑われる、または引き起こす可能性がある」と推測される。

⁶⁾ 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.9 No.6 (2011/03/17)

これらの医薬品にはまた、有害な薬理作用がある可能性がある。詳細は医薬品ごとの説明を参照。」

この変更を反映し、この新データを「使用上の注意」の項に盛り込むため、topiramate含有医薬品の製品情報が改訂された²⁾。妊婦への医薬品処方については、TGAのウェブサイトの詳細な情報が得られる³⁾。

◆医療従事者向け情報

医療従事者は、妊娠中のtopiramateの使用により口唇・口蓋裂のリスクが上昇することについて、妊娠可能年齢の女性に助言すること。

妊娠中は、予想されるベネフィットが胎児へのリスクの可能性を上回る場合にのみ、topiramateを使用すべきである。妊娠可能年齢の女性では、先天性の有害転帰のリスクがより低い他の医薬品の処方を検討すべきである。

医療従事者は、topiramateを処方すると決定した場合、適切な避妊法を推奨すること。その際に、エストロゲン含有避妊薬をtopiramateと併用したとき避妊効果が減弱する可能性があることに留意すること²⁾。

文 献

- 1) Topiramate - adverse events associated with use to assist with weight loss. Safety advisory. Therapeutic Goods Administration. 2011 Nov.
<http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-topiramate-111004.htm>
- 2) Topamax Product Information. Janssen-Cilag Pty Ltd. 2011 Nov.
<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/PICMI?OpenForm&t=pi&q=topamax>
- 3) Prescribing medicines in pregnancy database. Therapeutic Goods Administration. 2011 May.
<http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm>

参考情報

- *1:North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry。妊娠中の抗てんかん薬使用の安全性を調査するための登録システムで、てんかん、気分障害、慢性疼痛など何らかの適応で抗てんかん薬を使用している妊娠女性を登録対象とする。詳細は次の URL を参照。
<http://www.aedpregnancyregistry.org/>

◆関連する医薬品安全性情報

- 【豪TGA】Vol.9 No.23 (2011/11/10), Vol.9 No.20 (2011/09/29), Vol.5 No.04 (2007/02/22),
【米FDA】Vol.9 No.26 (2011/03/17)

薬剤情報

◎Topiramate〔トピラマート, 抗てんかん薬〕国内:発売済 海外:発売済

※国内での適応は, 他の抗てんかん薬との併用療法のみ。

以上

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子, 青木 良子