



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.21 No.05 (2023/03/02)

目 次

各国規制機関情報

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

- Drug Safety Update Volume 16, Issue 5, December 2022
 - Valproate: 現行の妊娠回避プログラムの要件遵守についての注意喚起, および数カ月以内に導入予定の新たな安全対策に関する情報.....2

【アイルランド HPR (Irish Health Products Regulatory Authority)】

- Amoxicillin: 薬剤性腸炎症候群.....7

過去のNIHS医薬品安全性情報

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

新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン等の臨床試験/研究に関する文献情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/COVID-19/index.html>

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関、医学文献等からの医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における販売名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。略語・用語の解説、その他の記載については<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用した結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

各国規制機関情報

Vol.21 (2023) No.05 (03/02) R01

【 英MHRA 】

- Valproate: 現行の妊娠回避プログラムの要件遵守についての注意喚起, および数カ月以内に導入予定の新たな安全対策に関する情報

Valproate: reminder of current Pregnancy Prevention Programme requirements; information on new safety measures to be introduced in the coming months

Drug Safety Update Volume 16, Issue 5, December 2022

通知日: 2022/12/12

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-reminder-of-current-pregnancy-prevention-programme-requirements-information-on-new-safety-measures-to-be-introduced-in-the-coming-months>
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1124612/Dec-2022-DSU-PDF.pdf

◆要約

Valproateが依然として妊娠中に使用されていることを示すデータに鑑み, 本記事で医療従事者に対し, 妊娠中のリスクおよび現行の妊娠回避プログラム (PPP)^Aの要件に再度注意喚起するとともに, 最新の安全性データのレビューにもとづき, 妊婦以外の患者でのvalproate使用に伴う潜在的リスクに関する情報を提供する。英国のヒト用医薬品委員会 (CHM)^Bの助言に従い, valproate含有医薬品に関する新たな安全対策が数カ月以内に実施される予定である。

CHMは, この新たな対策の臨床現場への安全な導入を支援するために, さまざまな医療関連分野からのメンバーで実装グループを組織した。実装は, 現在作成中の患者安全の優先度に応じた段階的プログラムに従い, 各種医療関連団体との協力の下で行われる予定である。これは, 現在患者が受けているケアに混乱を生じさせないためである。現時点で, 患者は何も対応する必要はない。

現在valproateを使用中の患者に対し, 専門医からの指示がない限り自己判断で使用を中止しないよう, 助言しなければならない。Valproateの使用期間中に妊娠したと思った場合は直ちに専門医に相談するよう, 予め患者に助言しておくべきである。

医療従事者は, 55歳未満の患者にvalproateを使用する場合, 事前に他の適切な治療選択肢をすべて検討するとともに, 妊娠中の抗てんかん薬の使用に関するレビューの結果^Cを参考にすべきである。

^A Pregnancy Prevention Programme

^B Commission on Human Medicines

^C “Antiepileptic drugs in pregnancy: updated advice following comprehensive safety review” (Drug Safety Update Volume 14 Issue 6 January 2021)

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/antiepileptic-drugs-in-pregnancy-updated-advice-following-comprehensive-safety-review>

◆医療従事者向け助言

- 現行の厳格な使用上の注意に引き続き従うこと。例えば、他の治療法が無効かまたは忍容性がない場合を除き、valproateは妊娠可能な女兒および女性には使用すべきではないこと、妊娠可能な女性において、他の医薬品で治療できない場合にvalproateを使用する際には必ず妊娠回避プログラムに従うこと、など。
- CHMは、安全な使用に関する現行の規制要件が常に守られているわけではないという憂慮すべき現状に鑑みて実施された新たな安全性レビューを受け、valproateの処方状況をさらに精査すべきであり、また追加のリスク最小化策が必要であると助言するとともに、特に55歳未満の患者においては、2人の専門医が独立して検討し、他の治療法が無効かまたは忍容性がないことを文書として記録すべきであると助言した。
- 55歳未満の患者に新たにvalproateを処方する場合、予め他の適切な治療選択肢をすべて検討すること。
- 今回の新たな対策は、今後数カ月かけて実装される予定である。それまでの間、GP^Dおよび薬剤師はvalproateのレポート処方箋^Eを引き続き発行すべきであり、医薬品を引き渡す際は必ず、患者カード^F、患者用情報リーフレット^G、および妊娠に関する警告が表示されているパッケージを確実に患者に渡すようにすべきである。
- 現在valproateを使用中の患者に対し、専門医からの指示がない限り、自己判断で使用を中止しないよう助言しなければならない。

◇妊娠中の曝露に伴うリスクのためvalproateに対して取られている現行の安全対策

Valproate (sodium valproateまたはvalproic acid)は、てんかんおよび双極性障害を適応として承認されている。また、他の疾患の治療にも適応外使用されている。

Valproateは強い催奇形性を有する。出生前のvalproateへの子宮内曝露は、先天奇形(11%)および神経発達障害(30~40%)の高いリスクとの関連がみられ、これらは永続的な活動・動作障害に至る可能性がある。妊娠期間中の特にどの期間でリスクがあるか裏付けるエビデンスは得られておらず、妊娠期間全体にわたってvalproateのリスクがある可能性は除外できない。

妊娠中のvalproateの使用は胎児への重篤な有害作用に関連するため、他の治療法が無効かまたは忍容性がない場合を除き、妊娠可能な女兒および女性には使用すべきではないとこれまで助言されてきた^H。この対策をさらに強化するため、2018年4月にMHRAは、妊娠可能な女性で

^D general practitioner(一般診療医)(訳注)

^E repeat prescription: 次の治療見直し時までGPの診察を受けなくても、必要な場合に医薬品を受け取ることができる制度。患者が医薬品を直接薬局で受け取る場合と、毎回処方箋をGPから発行してもらう場合がある。(訳注)

^F patient card, patient alert cardなどと呼ばれる患者向けの使用上の注意や副作用が記載されたカード(訳注)

^G Patient Information Leaflet

^H "Medicines related to valproate: risk of abnormal pregnancy outcomes" (Drug Safety Update Volume 8, Issue 6, January 2015)

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/medicines-related-to-valproate-risk-of-abnormal-pregnancy-outcomes>

valproateを使用する場合の要件として、Valproate妊娠回避プログラム(Valproate PPP)¹を導入した。MHRAはこれらの要件がどのような影響をもたらしているかを引き続き緊密にモニターして行く。

◇Valproateに関するデータの安全性レビュー

2022年にCHMは、valproateに関する安全性レビューを受けて討議した。この安全性レビューには、女性患者でのvalproateの使用が続いていること、その中には妊娠中の使用もあったことを示す処方データ、および男性患者での潜在的リスクに関する新たな情報も含まれていた。またCHMは現在のvalproateの使用状況、ならびにvalproateのリスクが現在どのように管理されているかに関する患者および他の関係者の意見も検討した。

2018年に妊娠回避プログラムが導入されて以降、女性患者でのvalproateの使用率は低下しているが、最近は下げ止まりになっており、気を緩めることはできない(2022年3月の「医薬品と妊娠レジストリーイングランドにおける0～54歳の女性での抗てんかん薬使用」¹による)。さらに、2018年以降、6カ月毎に発行されているデータを見るとvalproateを処方された妊婦は減少しているとはいえ、レジストリーの最新報告(2022年9月発表)²によれば、2021年10月～2022年3月期にレジストリーに新たに追加されたデータには、妊娠中にvalproateを処方された女性患者17人が含まれていた。

また同レビューでは、現行の製品情報に記載されているように、valproateが男性の生殖能を低下させる可能性があること、またこれはvalproateの使用中止により回復可能であることがエビデンスから示されているなど、他の潜在的リスクに関するデータも検討された。さらに、valproateを投与された雄の動物で生殖器系への有害作用が報告されている幼若ラット、成体ラット、および成犬を対象とした研究からのデータ、ならびにvalproateのエピジェネティック作用および継世代リスクの可能性に関する非臨床試験からのデータも検討された。ヒトにおいてこれらのリスクがあるか否かのデータは現時点で限られており、今後さらに研究が予定されている。また、父親による使用を介してvalproateに曝露された出生児の転帰に関する後ろ向き研究も進行中である。

◇CHMの助言と新たな対策の勧告

上記のエビデンスにもとづき、CHMはvalproateの安全対策をさらに強化するため、いくつかの規制措置を勧告している。これらの対策は、安全に導入できるよう、患者の優先度に応じて今後数カ月かけて導入される予定である。CHMの実装グループが計画を最終的にまとめ、関係者と十分な協議を行った後、導入のタイミングについて助言が行われる。現時点で、妊娠可能であるが妊娠回避プログラムに登録していない女性を除き、患者は何も対応する必要はない。

CHMは、55歳未満の男女の患者では、2人の専門医が独立して検討し、他の治療法が無効か

¹ Valproate PPPに関して詳しくはDrug Safety Update Volume 11 Issue 9 April 2018を参照：

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-medicines-epilim-depakote-contraindicated-in-women-and-girls-of-childbearing-potential-unless-conditions-of-pregnancy-prevention-programme-are-met>

² <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/mi-medicines-and-pregnancy-registry/antiepileptic-use-in-females-aged-0-to-54-in-england-april-2018-to-september-2021>

³ <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/mi-medicines-and-pregnancy-registry/antiepileptic-use-in-females-aged-0-to-54-in-england-april-2018-to-march-2022>

または忍容性がないことを文書として記録しない限り、valproateの使用を開始すべきではないと勧告している。現在valproateを使用している55歳未満の患者については、2人の専門医が独立して検討し、他の治療が無効かまたは忍容性がないこと、あるいはリスクが該当しないことを文書として記録すべきである。CHMがこれらの対策の対象を55歳未満としたのは、女性が妊娠中にvalproateを使用した場合のリスク、および男性がvalproateの使用により生殖能が低下し得るリスクがこの年齢層で最も高いためである。

CHMが勧告した他の対策として、製品情報への警告の追加、教育用資材の改善、医療従事者が新たな対策を遵守しているかに関するモニタリング強化などがある。

臨床医はこれまでと同様、女性患者への抗てんかん薬処方を検討する際には、妊娠中の抗てんかん薬に関するレビューの結果^Cを参考にすべきであり、またlamotrigine[‘Lamictal’]およびlevetiracetam[‘Keppra’]は、一般集団におけるリスクとの比較で、先天性欠損のリスク上昇との関連が示されていないことを特に念頭に置くべきである。またMHRAは、妊娠中のtopiramateの使用に伴うリスク^Lに関しても現在レビュー中である。

◇妊娠回避プログラムの要件は引き続き遵守しなければならない

Valproate妊娠回避プログラム^Lは引き続き完全に遵守しなければならない。これには、年1回の治療の見直しと、リスク確認書^Mへの署名も含まれる。Valproateの使用患者すべてに対し、使用期間中に妊娠したと思った場合は直ちに専門医に相談するよう、予め助言しておくべきである。現在valproateを使用中の患者に対し、専門医からの指示がない限り、自己判断で使用を中止しないよう助言しなければならない。

◇Valproateの適応外使用

Valproateは、片頭痛などの症状や他のメンタルヘルス疾患の治療として適応外使用されていることをMHRAは認識している。処方者はvalproateに伴うリスクを考慮し、valproateを適応外で使用した場合、適応内での使用に比べ、処方者の責任が重くなる可能性があることに留意すべきである（未承認薬に関するGMC^Nのガイダンス^Oを参照）。妊娠可能な女性へのvalproateの処方・調剤は、Valproate妊娠回避プログラムに従って行わなければならない。

^L "Topiramate (Topamax): start of safety review triggered by a study reporting an increased risk of neurodevelopmental disabilities in children with prenatal exposure" Drug Safety Update Volume 15 Issue 12 July 2022

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/topiramate-topamax-start-of-safety-review-triggered-by-a-study-reporting-an-increased-risk-of-neurodevelopmental-disabilities-in-children-with-prenatal-exposure>
NIHS医薬品安全性情報Vol.20 No.20(2022/09/29) R01を参照

^M Acknowledgement of Risk Form

^N General Medical Council (医事審議会) 英国の医師の自律的管理・審査機関。

^O <https://www.gmc-uk.org/ethical-guidance/ethical-guidance-for-doctors/good-practice-in-prescribing-and-managing-medicines-and-devices/prescribing-unlicensed-medicines>

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【EU EMA】

[Vol.16 No.10 \(2018/05/17\)](#) R02

「Valproate製品：妊娠中の曝露に関する新たな制限および避妊プログラムをCMDhが支持」

[Vol.12 No.23 \(2014/11/06\)](#) R02

「Valproate：女性での使用制限の強化をPRACが勧告」

【NZ MEDSAFE】

[Vol.13 No.03 \(2015/02/12\)](#) R06

「Sodium valproate：妊娠中の使用に伴うリスク」

[Vol.7 No.08 \(2009/04/16\)](#) R07

「抗てんかん薬：先天性奇形のリスク」

【豪TGA】

[Vol.12 No.22 \(2014/10/23\)](#) R05

「Valproate：胎内曝露と認知機能障害」

[Vol.7 No.10 \(2009/05/14\)](#) R07

「Sodium valproate：胎児奇形に関する注意喚起」

【米FDA】

[Vol.11 No.11 \(2013/05/23\)](#) R02

「Valproate製品：妊婦の片頭痛予防としての服用は禁忌（出生児でのIQスコア低下のリスク）」

[Vol.7 No.26 \(2009/12/24\)](#) R01

「Valproate：出生前曝露に伴う神経管の先天性欠損のリスク」

[Vol.9 No.15 \(2011/07/21\)](#) R04

「Valproate：妊娠中の使用に伴う出生児での認知発達障害のリスク」

薬剤情報

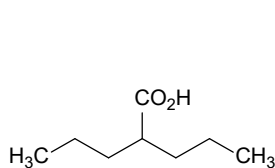
◎Valproic Acid〔バルプロ酸ナトリウム, Sodium Valproate (JP), 抗てんかん薬, 双極性障害治療薬, 片頭痛治療薬〕国内：発売済 海外：発売済

◎Lamotrigine〔ラモトリギン, 抗てんかん薬, 双極性障害治療薬〕国内：発売済 海外：発売済

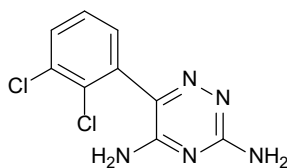
◎Levetiracetam〔レベチラセタム, 抗てんかん薬〕国内：発売済 海外：発売済

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

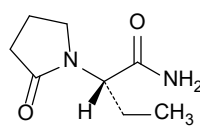
※国内での適応は、他の抗てんかん薬との併用療法のみ。



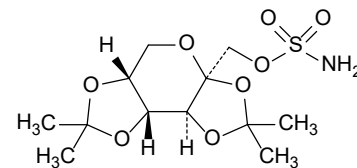
Valproic Acid



Lamotrigine



Levetiracetam



Topiramate

Vol.21 (2023) No.05 (03/02) R02

【 アイルランドHPRA 】

•Amoxicillin: 薬剤性腸炎症候群

Amoxicillin – Drug-induced enterocolitis syndrome (DIES)

HPRA Drug Safety Newsletter Edition 110

通知日: 2022/12/21

<http://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/newsletters/hpra-drug-safety-newsletter-edition-110.pdf?sfvrsn=5>

Amoxicillin^Aは広範囲の抗菌スペクトルを有する半合成ペニシリン系抗菌薬であり, amoxicillinに感受性を示すグラム陽性菌およびグラム陰性菌に起因する細菌感染の治療薬として承認されている。

欧州医薬品庁(EMA)のファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC)^Bが入手可能な安全性データについて先頃行ったレビューの結果から, amoxicillinと薬剤性腸炎症候群(DIES)の間の因果関係には合理的な可能性^Cがあると判断される。

DIESは, 皮膚や呼吸器のアレルギー症状を伴わず, 持続的な嘔吐(薬剤投与後1~4時間)を主な症状とするアレルギー反応である。その他の症状として, 腹痛, 下痢, 低血圧, 好中球増加症を伴う白血球増加症などが生じることがある。また, ショックへの進行を含む重症例もみられている。DIESは, 主にamoxicillinを使用している小児において報告されている。

製品情報^Dは然るべく改訂される予定である。これらの改訂は, amoxicillinの単一有効成分製剤, およびamoxicillinとclavulanic acidの合剤であるco-amoxiclavのいずれにも適用される。

参考情報

※本件に関し, CMDh^Eは2023年1月9日付で, PRACによるPSUR(定期的安全性最新報告)^Fのレビューにもとづき, 科学的結論と製造販売承認事項の変更の理由を以下のように通知している。

“Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisations”

<https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/amoxicillin/clavulanate-cmdh-scientific-conclusi>

^A アイルランドで承認されているamoxicillin含有製品 [co-amoxiclav (amoxicillin/clavulanic acid) 製品を含む] には, [‘Amoclav’], [‘Amoxicillin/clavulanic acid’], [‘Amoxicillin’], [‘Augmentin’], [‘Clavamel Forte’], [‘Co-amoxiclav’][‘Germentin’], [‘Ormaox’], [‘Pinamox’]がある。Amoxicillin含有医薬品の詳細はwww.hpra.ieで検索できる。

^B Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^C reasonable possibility

^D 承認された製品情報 (product information) は, 医療従事者向けの製品概要 (Summary of Product Characteristics, SmPC) および患者向け添付文書 (Package Leaflet, PL) で構成されている。

^E Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)

^F Periodic Safety Update Report

[ons-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00000188/202203_en.pdf](https://www.ams.go.jp/ons-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00000188/202203_en.pdf)

Amoxicillin/clavulanateのPSURに関するPRACの評価を考慮して、以下の科学的結論を出した。

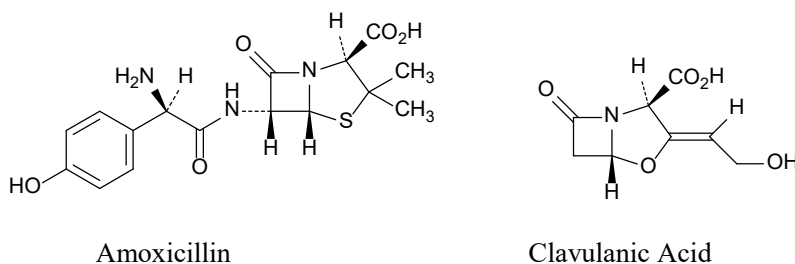
文献、および自発報告(密接な時間的関連のある症例や、positive dechallengeおよび/またはpositive rechallengeを含む)から得られたデータから、PRACはamoxicillin/clavulanateと「リニアIgA病」「無菌性髄膜炎」「コーニス症候群」「急性腭炎」「薬剤性腸炎症候群」「結晶尿(急性腎障害を含む)」との間の因果関係には、少なくとも合理的な可能性があると判断する。PRACは、amoxicillin/clavulanate含有医薬品の製品情報を然るべく改訂すべきであると結論した。CMDhは、PRACが下した科学的結論に同意する。

Amoxicillin/clavulanateに関する科学的結論にもとづき、製品情報が勧告通り改訂されるのであれば、amoxicillin/clavulanate含有医薬品のベネフィット/リスク・バランスに変更はないというのがCMDhの見解である。

CMDhは、今回の統一評価にもとづく定期的安全性報告(PSUSA)^Gの対象となった製品については製造販売承認事項を変更すべきであるとの見解に達している。

薬剤情報

- ◎Amoxicillin〔アモキシシリン水和物, Amoxicillin Hydrate (JP), βラクタム系抗生物質, ペニシリン系抗菌薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Clavulanic Acid〔クラブラン酸カリウム, Potassium Clavulanate (JP), βラクタマーゼ阻害薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ※Clavulanic acidはβラクタマーゼを阻害することで、amoxicillinの抗菌力、抗菌スペクトルを改善させるために配合されている。国内ではamoxicillinとの合剤としてのみ販売。



以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子

^G periodic safety update single assessment: 同一有効成分を含有する医薬品に関するPSUR