



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.21 No.23 (2023/11/09)

目 次

各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- Topiramate: 妊娠中の曝露防止のためにPRACが新たな対策を勧告2

【NZ MEDSAFE】

- Prescriber Update Vol.44 No.3
 - 胆管消失症候群—薬物性肝障害のまれな合併症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.23 (11/09) R01

【 EU EMA 】

● **Topiramate: 妊娠中の曝露防止のために PRAC が新たな対策を勧告**

PRAC recommends new measures to avoid topiramate exposure in pregnancy

News

通知日: 2023/09/01

<https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-recommends-new-measures-avoid-topiramate-exposure-pregnancy>

(抜粋)

◇さらなる使用制限として妊娠回避プログラム^Aを導入予定

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は、母親の妊娠中にtopiramate含有医薬品に子宮内曝露された児では、神経発達障害のリスクが上昇する可能性があるとして、topiramateへの児の子宮内曝露を回避するための新たな対策を勧告する。Topiramateは、妊娠中に使用した場合、重篤な先天異常を引き起こすことが既に知られている。

Topiramate含有医薬品は、EU内ではてんかんの治療および片頭痛の予防に使用されている。一部のEU加盟国では、phentermineとの併用で体重減量の目的でも使用されている。現時点で、妊娠中にはtopiramateを頭痛予防または体重管理に使用してはならない。また妊娠可能な患者がtopiramateを使用する際は、効果的な避妊法を用いなければならない。

てんかんの治療にtopiramateを使用している患者について、PRACは現在、他に適切な治療法がない場合を除き、妊娠中に同薬を使用すべきではないと勧告している。

またPRACは、topiramateへの児の子宮内曝露を回避するため、妊娠回避プログラムという形の追加対策を勧告する。これらの対策は、妊娠可能な女性または女兒に対して、妊娠中のtopiramateの使用に伴うリスクおよびtopiramateの使用期間中に妊娠を回避する必要性について知らせるものである。

医療従事者は、妊娠可能な患者すべてが妊娠中のtopiramateの使用に伴うリスクを十分に認識するように徹底すべきである。また他の治療法を検討すべきであり、topiramateによる治療の必要性を少なくとも年1回は再評価すべきである。

Topiramate含有医薬品の製品情報は、リスクおよび講じるべき対策の重要性をさらに強調するために改訂される予定である。患者および医療従事者には、妊娠中のtopiramateの使用に伴うリスクに関する教育用資材が配布され、患者には毎処方時に医薬品パッケージとともに患者カード^Cが渡される予定である。また、医薬品の外箱にも、目につきやすい形で警告が追加される予定である。

^A pregnancy prevention programme (PPP)

^B Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^C patient card

今回の勧告は、最近の3報の観察研究^{1,2,3)}を含め、入手可能なデータをPRACが検討した結果にもとづいている。これらの研究のうち2報では、ほぼ同一のデータセットを用いており、てんかん患者である母親の子宮内でtopiramateに曝露された出生児は、抗てんかん薬を使用していない母親(てんかん患者)の出生児と比較して、神経発達障害、特に自閉スペクトラム症、知的能力障害(知的発達症)、注意欠如・多動症(ADHD)のリスクが2～3倍上昇する可能性が示唆されている。3報目の研究では、妊娠中にtopiramateに曝露された母親から生まれた児は、抗てんかん薬を使用していないてんかん患者から生まれた児に比べ、これらの転帰が生じるリスクの上昇は示されなかった。

PRACのレビューでは、母親が妊娠中にtopiramateを使用していた場合、先天異常および胎児発育不全の既知のリスクが上昇することが確認された。先天異常は、topiramateを使用していない女性の出生児では100人中1～3人に生じているのに対して、妊娠中にtopiramateを使用した女性からの出生児では100人中4～9人に生じている。さらに、妊娠中にtopiramateを使用していた母親からの出生児では100人中約18人が出生時に低身長・低体重であったが、それに対し、抗てんかん薬を使用していない母親の出生児では100人中5人であった。

PRACはレビューの中で、本領域の専門家、患者代表、および専門医から成るグループにも意見を求めた。

Topiramateの販売業者は、これらの新たな対策の有効性を評価するため、医薬品使用実態調査、および医療従事者や患者を対象とした調査を実施しなければならない。

PRACの勧告は今後CMDh^{D,4)}に送られ、CMDhにより見解が採択される*1。

◇医療従事者向け情報

- Topiramateを妊娠中に使用した場合、先天性大奇形や胎児発育不全を引き起こす可能性があることは既によく知られている。最近のデータからは、妊娠中のtopiramateの使用により神経発達障害のリスクが上昇する可能性も示唆されている。
- 片頭痛の予防および体重管理において、topiramateを妊娠中に使用することは禁忌である。患者が妊娠した場合、または妊娠を計画している場合は、topiramateの使用を中止しなければならない。妊娠可能な患者は、topiramateによる治療期間中、および治療中止後少なくとも4週間、有効性の高い避妊法を使用すべきである。
- てんかん治療において、適切な他の治療選択肢がない場合を除き、topiramateを妊娠中に使用することは禁忌である。妊娠可能なてんかん患者で、有効性の高い避妊法を使用していない場合も、topiramateの使用は禁忌である。唯一の例外は、適切な他の治療選択肢がなく、妊娠を計画している女性で、妊娠中にtopiramateを使用した際のリスクについて十分な説明を受けている場合である。
- 適応にかかわらず、topiramateを妊娠可能な女性において使用するのは、妊娠回避プログ

^D Co-ordination 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)

ラムの以下の条件を満たしている場合のみとすべきである：

- 治療開始前の妊娠検査
- Topiramateによる治療に伴うリスク、および治療期間を通して有効性の高い避妊法を使用する必要性に関するカウンセリング
- リスク確認フォーム^Eに漏れなく記入することにより、継続中の治療を少なくとも年1回は再評価すること。
適切な対策がとられていることを確認するため、患者と処方者は、治療開始時、年1回の治療再評価時、および患者が妊娠を計画中かまたは妊娠した場合に、このフォームに目を通す。患者が十分な説明を受け、リスクおよび取るべき対策の理解を徹底させるべきである。
- 妊娠可能な患者にtopiramateにより治療を行う場合、てんかんまたは片頭痛の管理に熟練した医師が開始・指導すべきである。Topiramate/phentermine配合剤による治療は、体重管理に熟練した医師が担当すべきである。少なくとも年1回は患者とともに他の治療選択肢を検討し、治療の必要性を再評価すべきである。

本医薬品を処方、調剤、または投与する医療従事者に対し、DHPC (Direct Healthcare Professional Communication) が追って送付される。またDHPCは、EMAの[DHPC専用サイト](#)でも公開される予定である。

◇Topiramateについて

Topiramateは単独で、または他の医薬品との併用で、てんかん発作を防ぐため使用される。片頭痛の予防にも用いられており、また一部のEU加盟国ではphentermineとの固定用量配合剤として体重減量にも使用されている。

欧州連合 (EU) 内では、topiramateは[‘Topamax’], [‘Topimax’], [‘Epitomax’]などさまざまな販売名で、また複数のジェネリック医薬品が販売されている。一部のEU加盟国では、topiramateとphentermineの合剤[‘Qsiva’]^Fが利用可能である。

◇レビュー手続きについて

Topiramateのレビューは、指令2001/83/ECの第31条^Gにもとづいて、フランス医薬品庁の要請により開始された。このreferralレビューは、2022年7月に開始され2022年9月に完了した[安全性シグナルのレビュー](#)に関連するものである。

^E risk awareness form: 医師や患者に医薬品の特定のリスクおよびリスク最小化の必要性を知らせるためのツール。医師との話し合いにおいて患者が服薬時のリスクを認識し、リスクおよび取るべき行動を理解した旨を文書化する際にも使用される。EMAによる[GVPモジュールXVIガイドライン\(ドラフト\)](#)を参照。(訳注)

^F [EMAは本合剤の販売承認申請を却下した\(2013/05/14\)](#)。デンマーク、フィンランド、アイスランド、ノルウェー、ポーランド、スウェーデン、および米国では販売されている。米国での販売名は[‘Qsymia’]。(訳注)

^G <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures-human-medicines>

同レビューは、ヒト用医薬品の安全性問題の評価を担当するPRAC^Bによって実施され、一連の勧告が行われた。Topiramate含有医薬品はすべて各国審査方式で承認されているため、PRACの勧告は今後CMDh^Dに送付され、CMDhが見解を採択する。CMDhは、EU加盟国およびアイスランド、リヒテンシュタイン、ノルウェーを代表する調整機関であり、各国審査方式で承認された医薬品の安全性基準をEU全体で調和させる役割を担っている。

文献および関連資料

- 1) Bjørk M, Zoega H, Leinonen MK, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol.* 2022 Jul 1;79(7):672-681. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1269.
- 2) Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, et al. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. *JAMA Neurol.* 2023 Jun 1;80(6):568-577. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674.
- 3) Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al. Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. In: ABSTRACTS of ICPE 2022, the 38th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Copenhagen, Denmark, 26–28 August, 2022. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2022; 31 Suppl 2:3-678, abstract 47.
- 4) The [CMDh](#) is a medicines regulatory body representing the European Union (EU) Member States, Iceland, Liechtenstein and Norway.

関連情報

Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 28-31 August 2023 (2023/09/01)

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-28-31-august-2023>

参考情報

*1:EU EMAは2022年9月2日付で、妊娠中および妊娠可能な女性におけるtopiramateの使用についてreferralレビューを開始したことを通知している。

<https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-starts-review-topiramate-use-pregnancy-women-child-bearing-potential>

https://www.ema.europa.eu/documents/referral/topiramate-article-31-referral-review-started_en.pdf

2023年10月11日にCMDhは、同年9月にEMAのPRACが勧告した新たな対策を支持する見

解を採択した。

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/topiramate>

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【英MHRA】

Vol.20 No.20 (2022/09/29) R01

[「Topiramate\[‘Topamax’\]:出生前曝露された小児での神経発達障害のリスク上昇を報告した研究結果を契機として安全性レビューを開始」](#)

Vol.20 No.13 (2022/06/23) R01

[「Pregabalin\[‘Lyrica’\]:妊娠中の使用のリスクに関する安全性研究の結果」](#)

【EU EMA】

Vol.16 No.10 (2018/05/17) R02

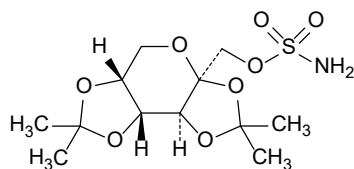
[「Valproate製品:妊娠中の曝露に関する新たな制限および避妊プログラムをCMDhが支持」](#)

薬剤情報

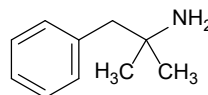
◎Topiramate [トピラマート, 抗てんかん薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※国内での適応は, 他の抗てんかん薬との併用療法のみ。

◎Phentermine [食欲抑制薬] 海外: 発売済



Topiramate



Phentermine

Vol.21 (2023) No.23 (11/09) R02

【NZ MEDSAFE】

●胆管消失症候群—薬物性肝障害のまれな合併症

Vanishing bile duct syndrome – a complication of drug-induced liver injury

Prescriber Update Vol.44 No.3

通知日:2023/09/07

<https://medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/September2023/Vanishing-bile-duct-syndrome.html>

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-44-No.3-September-2023.pdf>

◇**重要なメッセージ**

- 薬物性肝障害の合併症として、胆管消失症候群 (VBDS)^Aが起こることがある。VBDSは、肝内胆管が進行性に破壊され消失することを特徴とする。
- VBDS患者は胆汁うっ滞の症状を呈することがあり、その症状は起因薬の使用開始から1～6カ月後に生じ得る。標準的な治療法は存在しないが、起因薬の使用中止後に症状が消失する場合がある。
- VBDSとの関連が最も多くみられる薬物クラスは抗菌薬である。



◇**胆管消失症候群 (VBDS) について**

胆汁は胆管を通過して肝臓および胆嚢から小腸へ運ばれ、小腸で食物中の脂肪の分解を助ける働きをする。

VBDSは肝内胆管が進行性に破壊され消失すること(胆管減少)を特徴とし、その結果、胆汁の流れが悪くなったり流れなくなる(胆汁うっ滞)¹⁾。VBDSは肝生検により診断可能である²⁾。VBDSは胆管系の閉塞(胆道閉塞)および永続的な肝損傷に至る可能性がある²⁾。

VBDSの発現機序は未だ不明であるが、免疫介在疾患、がん、感染症、および医薬品が原因となり得る。提唱されている機序の1つとして、T細胞介在性の免疫機能障害が胆管細胞のアポトーシス(プログラム細胞死)を引き起こすと考えられている²⁾。

◇**VBDSは薬物性肝障害のまれな合併症である**

胆管消失症候群 (VBDS) は、薬物性肝障害に伴って生じることのある、まれであるが重篤な合併症である³⁾。

VBDSはさまざまな薬物クラスおよび医薬品との関連がみられているが、報告数が最も多いのは抗菌薬である。VBDSとの関連での報告が最も多い薬物クラスおよび医薬品を表1に示す³⁾。

報告によれば、VBDSの徴候・症状は、起因薬の使用開始から1～6カ月後に現れている²⁾。無症候性で、臨床検査値に異常が現れて初めてVBDSが特定される患者もいる。また、持続性のそう痒

^A vanishing bile duct syndrome

症、疲労、黄疸など、胆汁うっ滞の症状を呈する患者もいる。さらに、慢性胆汁うっ滞の患者は皮膚黄色腫、脂質異常症、脂溶性ビタミン欠乏(ビタミンA, D, E, Kの低値)を呈することがある²⁾。

VBDS患者は、全般的に胆汁うっ滞と一致する臨床検査結果、すなわち血清中のALP値^B、総ビリルビン値、および γ -GTP値^Cの上昇などの肝機能検査異常を示す²⁾。

表1: 胆管消失症候群の起因薬として最も報告数の多い薬物クラスおよび医薬品

薬物クラス	医薬品
ペニシリン系薬	Amoxicillin, amoxicillin + clavulanic acid
フルオロキノロン系薬	Ciprofloxacin, moxifloxacin
スルホンアミド系薬	Co-trimoxazole (trimethoprim + sulfamethoxazole)
マクロライド系薬	Azithromycin
抗ウイルス薬	Nevirapine
抗けいれん薬	Carbamazepine, lamotrigine
抗リウマチ薬	Allopurinol
抗悪性腫瘍薬	Temozolomide
非ステロイド性抗炎症薬	Ibuprofen

注: 網羅的なリストではない。報告数が最も多く、かつ2023年7月3日時点においてニュージーランドで承認を受け、販売されている医薬品を示すため、下記資料をもとに改変して本表を作成した。

資料: National Institute of Diabetes and Digestive Kidney Diseases. 2012. Vanishing bile duct syndrome.

In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* updated 11 December 2019.

URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548715/ (accessed 30 June 2023).

◇VBDSの管理

VBDSはまれな疾患であるため、標準的な治療法が存在しない¹⁾。VBDSの管理には、対症療法、病勢進行や合併症として慢性胆汁うっ滞の徴候が現れていないかのモニタリングなどがある。専門医の助言が必要となることがある²⁾。

VBDSは原疾患の治療、あるいは起因薬の使用中止により改善する場合がある¹⁾。

文献

- 1) Izzo P, Gallo G, Codacci Pisanelli M, et al. 2022. Vanishing bile duct syndrome in an adult patient: Case report and review of the literature. *Journal of Clinical Medicine* 11(12): 3253. URL: www.mdpi.com/2077-0383/11/12/3253 (accessed 29 June 2023).
- 2) Reau N. 2023. Hepatic ductopenia and vanishing bile duct syndrome in adults. In: *UpToDate* 22 February 2023. URL: www.uptodate.com/contents/hepatic-ductopenia-and-vanishing-bile-duct-syndrome-in-adults (accessed 29 June 2023).
- 3) National Institute of Diabetes and Digestive Kidney Diseases. 2012. Vanishing bile duct

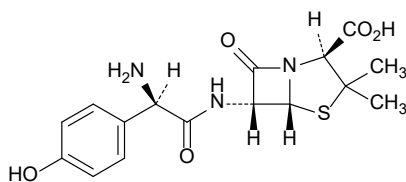
^B alkaline phosphatase (アルカリホスファターゼ)

^C gamma-glutamyl transpeptidase (γ -グルタミルトランスペプチダーゼ)

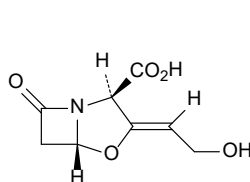
syndrome. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* updated 11 December 2019. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548715/ (accessed 30 June 2023).

薬剤情報

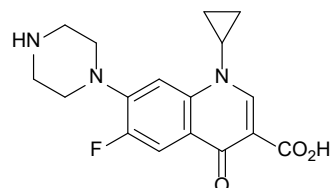
- ◎Amoxicillin〔アモキシシリン水和物, Amoxicillin Hydrate (JP), ペニシリン系抗菌薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Clavulanic Acid〔クラブラン酸カリウム, Potassium Clavulanate (JP), βラクタマーゼ阻害薬〕国内:発売済 海外:発売済
※国内ではAmoxicillinとの合剤としてのみ販売。
- ◎Ciprofloxacin〔シプロフロキサシン (JP), シプロフロキサシン塩酸塩水和物, Ciprofloxacin Hydrochloride Hydrate (JP), ニューキノロン系抗菌薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Moxifloxacin〔モキシフロキサシン塩酸塩, Moxifloxacin Hydrochloride, ニューキノロン系抗菌薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Sulfamethoxazole〔スルファメトキサゾール (JP), サルファ薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Trimethoprim〔トリメプリーム (局外規), 抗菌薬〕国内:発売済 海外:発売済
※国内でスルファメトキサゾールとトリメプリームとはともに合剤 (ST合剤) でのみ販売されている。
- ◎Azithromycin〔アジスロマイシン水和物, Azithromycin Hydrate (JP), マクロライド系抗菌薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Nevirapine〔ネビラピン, 抗ウイルス化学療法薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Carbamazepine〔カルバマゼピン (JP), イミノスチルベン誘導体, 抗てんかん薬〕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
- ◎Allopurinol〔アロプリノール (JP), プリン型キサンチンオキシダーゼ阻害薬, 高尿酸血症治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Temozolomide〔テモゾロミド (JP), イミダゾテトラジン誘導体, 抗悪性腫瘍薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Ibuprofen〔イブプロフェン (JP), NSAID〕国内:発売済 海外:発売済



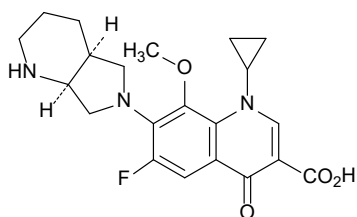
Amoxicillin



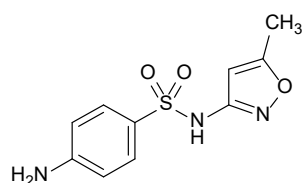
Clavulanic Acid



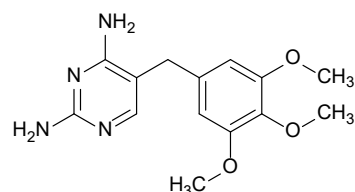
Ciprofloxacin



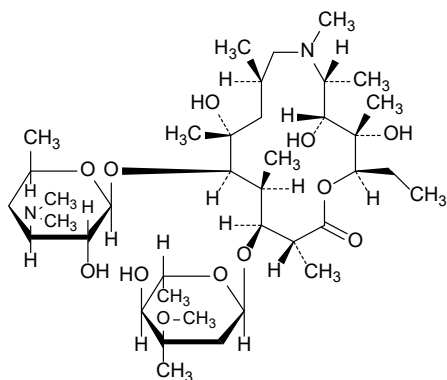
Moxifloxacin



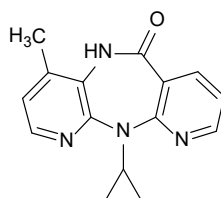
Sulfamethoxazole



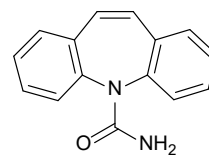
Trimethoprim



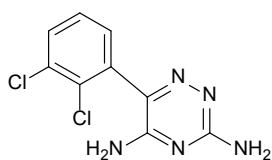
Azithromycin



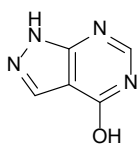
Nevirapine



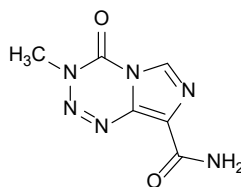
Carbamazepine



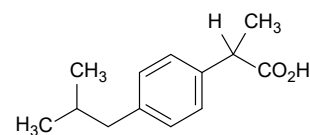
Lamotrigine



Allopurinol



Temozolomide



Ibuprofen

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子