



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.15 No.26 (2017/12/27)

### 目 次

#### 各国規制機関情報

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

- FDAは医薬品有害反応報告データを検索し、加工・利用する新たなツール‘FAERS Public Dashboard’の運用を開始.....2

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

- Drug Safety Update Volume 11, Issue 2, September 2017
  - Loperamide[‘Imodium’]:乱用または誤用により高用量を服用した場合における重篤な心血管有害反応の報告 .....8

##### 【カナダHealth Canada】

- Health Canadaが開始した安全性レビューの一覧(2017年2月1日～2017年6月30日分) .....11

「NIHS 医薬品安全性情報」は、安全情報部が海外の主な規制機関・国際機関等から発信された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<http://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ことによる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。

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>←過去の情報はこちら

## 各国規制機関情報

Vol.15(2017) No.26(12/27) R01

### 【米FDA】

●FDAは医薬品有害反応報告データを検索し、加工・利用する新たなツール‘FAERS Public Dashboard’の運用を開始

**FDA improves access to reports of adverse drug reactions—FAERS Public Dashboard**

**Press Announcements**

通知日:2017/09/28

<https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm578105.htm>

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm070093.htm>

FDAは、FDA有害事象報告システム (FAERS)<sup>A</sup>に収載されたデータをこれまで四半期ごとに集計して公表してきた<sup>B</sup>が、2017年9月28日付の通知で、この方式を改め、ユーザーが自ら必要とするデータを検索できるツール‘FAERS Public Dashboard’を開始すると発表した。FDAのNews releaseとFAERS Public Dashboardのウェブサイトから、その概要と具体例を紹介する。

【安全情報部】



(抜粋)

新たな検索ツール‘FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard’は、消費者、医療従事者、および研究者がFAERSの情報にアクセスしやすいようデザインされている。

この新たなDashboardにより、ユーザーは医薬品/生物製剤、患者の年齢、有害事象の種類、有害事象の発生した年、あるいは特定の期間などを指定してデータを検索し、情報を加工・利用することができる。消費者が医薬品/生物製剤の使用に伴う有害事象報告を検索しやすくなることに加え、透明性の強化により、FDAに提出された報告を閲覧したり、類似の報告をデータベースから探すことが容易になるため、消費者や医療従事者などから、記載漏れのない詳細な報告がより多く提出されるようになるだろうとFDAは期待している。

FAERS Dashboardは、多数の医薬品および生物製剤に関してFDAに提出された有害事象のデータを検索し、加工・利用するためのさまざまな新たなツールを提供する。ただし、データには限界もある。例えば、ある医薬品/生物製剤の使用に伴う有害事象に関する報告がFAERSに収載されていることがすなわち、その医薬品/生物製剤と有害事象との間に因果関係があることを意味するわけではない。重要な点は、FAERSのデータ自体は、その医薬品/生物製剤の安全性プロファイルの指標とはならないことである。具体的には、以下のような限界に留意すべきである。

<sup>A</sup> FDA Adverse Event Reporting System

<sup>B</sup> NIHS 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.13 No.26(2015/12/24)参照。

**a. 重複した報告や不完全な報告も収載されている。**

重複した報告例が多数含まれており、また必要な情報が十分記載されていない報告もある。

**b. 報告があったことがすなわち、因果関係が確定していることを示すわけではない。**

どの報告についても、被疑薬が有害反応を引き起こしたと確実に言うことはできない。消費者および医療従事者に対して有害事象報告を奨励しているが、有害反応は治療中の基礎疾患に関連するものであったり、併用していた他の医薬品のいずれかが原因であったり、あるいはその他の理由で起こった可能性がある。FAERSの有害事象報告の情報は、単に報告者の観察と意見が反映されたものである。

**c. 報告に記載された情報は検証されていない。**

報告が提出されたことがすなわち、報告に記載された情報が医学的に確定されたことを意味するわけではなく、またその医薬品が有害事象を引き起こしたか原因に関与していたと報告者が認めたことを意味するわけでもない。

**d. 報告から発生率を確定することはできない。**

これらの報告に記載された情報を用いて、報告された有害反応の発生率を推定することはできない。

**e. 患者は、使用している医薬品の使用を自己判断で中止・変更せず、まず担当医に相談すべきである。**

このFAERS Dashboardを開発する上で中核となっている理念は、データへのアクセス性の向上と透明性の強化である。FDAは、この透明性の強化により、消費者、医療従事者、一般市民から、記載漏れのない詳細な情報が記載された報告がより多く提出されることを期待している。十分な情報を含む詳細な報告は、FDAが安全性シグナルを特定し、詳細な調査を要する製品を選定する上で極めて有用である。

**◇FAERS Public Dashboardの利用例****◇トップページ**

<https://fis.fda.gov/sense/app/777e9f4d-0cf8-448e-8068-f564c31baa25/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis>

トップページでは、報告のタイプ別、報告者別、報告地域別、および重篤度別の有害事象報告数が図表で示される(図1~4)。特定の年(1年、複数年、期間)のデータも表示できる(図5)。また、画面左上の‘Search for Products’をクリックすることにより、特定の医薬品について個別に検索することもできる(図6, 図7)。

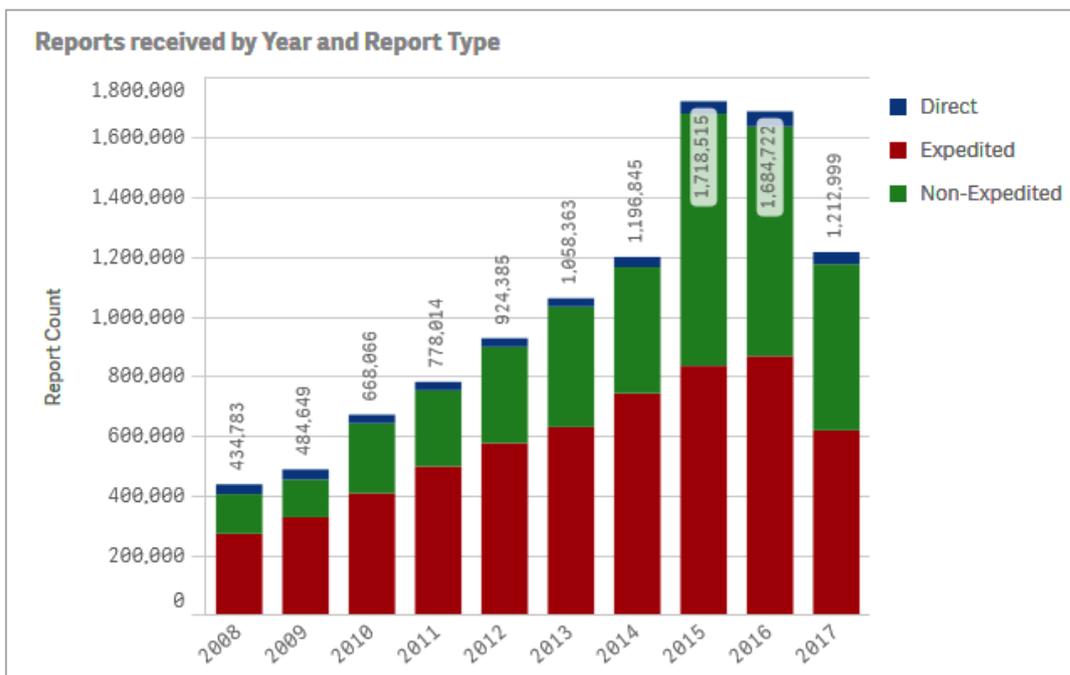


図1: 報告のタイプ別の報告数(2017年8月31日時点でのデータ)(過去10年間)

Direct: 製造業者を介さずFDAに直接報告されたもの    Expedited: 製造業者からの緊急報告  
 Non-Expedited: 製造業者からの非緊急報告

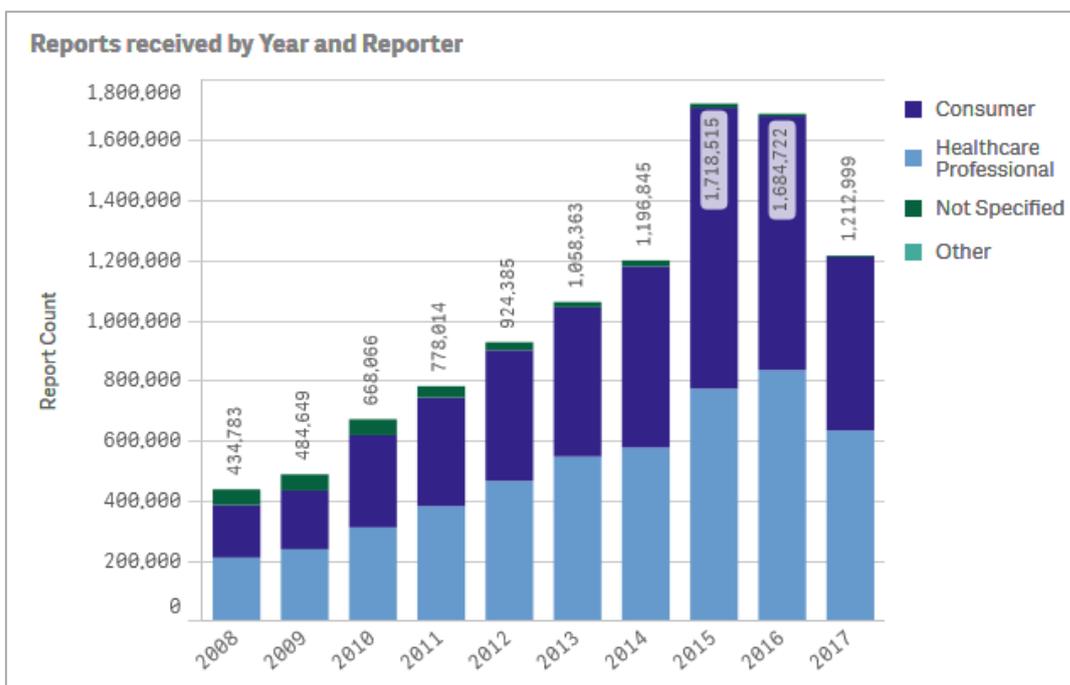


図2: 報告者別の報告数(2017年8月31日時点でのデータ)(過去10年間)

Consumer: 消費者    Healthcare Professional: 医療従事者    Not Specified: 不明    Other: その他

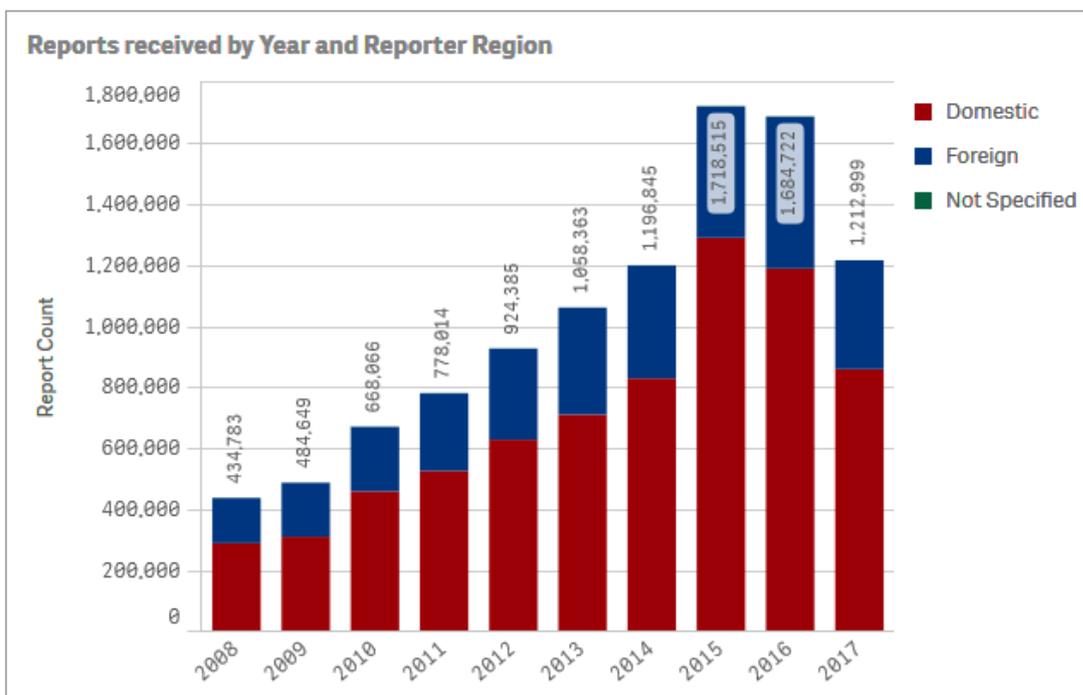


図3: 報告地域別報告数(2017年8月31日時点でのデータ)(過去10年間)

Domestic: 米国内 Foreign: 米国外 Not Specified: 不明

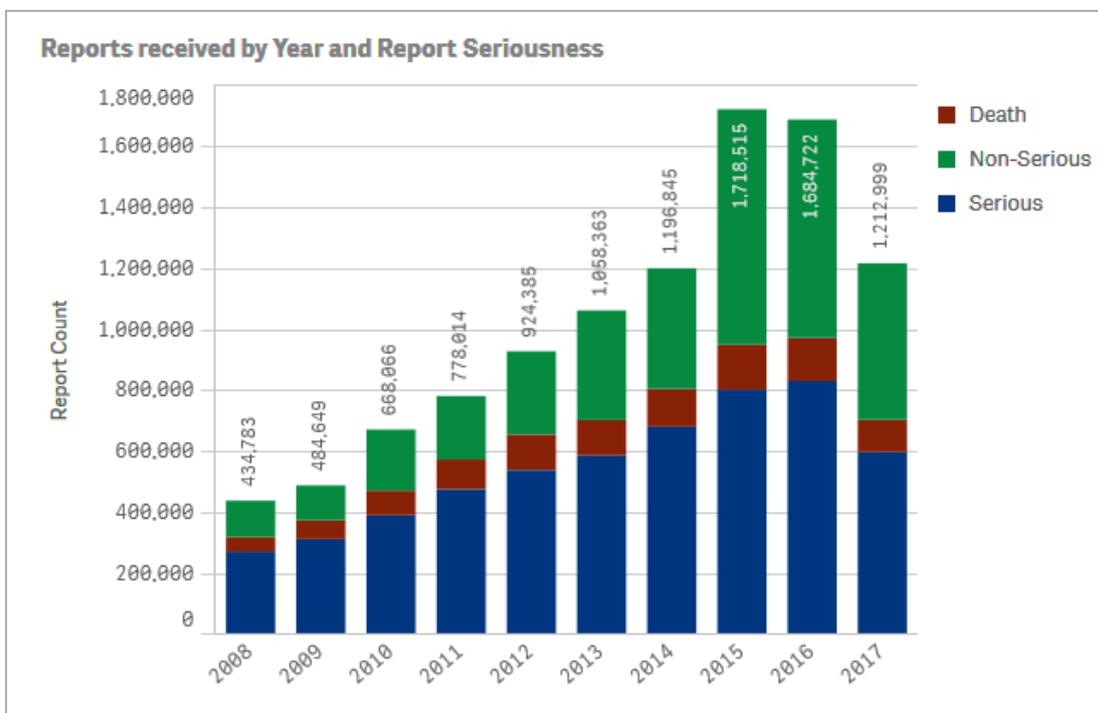


図4: 重篤度別報告数(2017年8月31日時点でのデータ)(過去10年間)

Death: 死亡 Non-Serious: 非重篤 Serious: 重篤

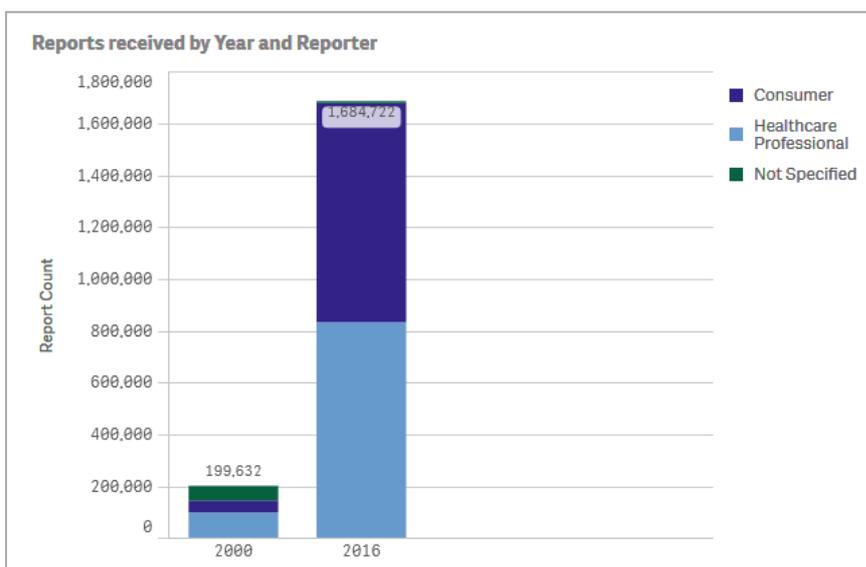


図5: 2000年と2017年の報告者別の報告数

◇特定の医薬品についての検索

個別の医薬品について検索すると、‘Demographics’では人口統計学的集計データ(報告年別, 有害反応別, 患者の年齢別, 患者の性別, 報告者の種類別の5通り)の図表を表示させることができる。以下は例として, 安全情報部がDabigatran Etexilateについて検索した結果である。

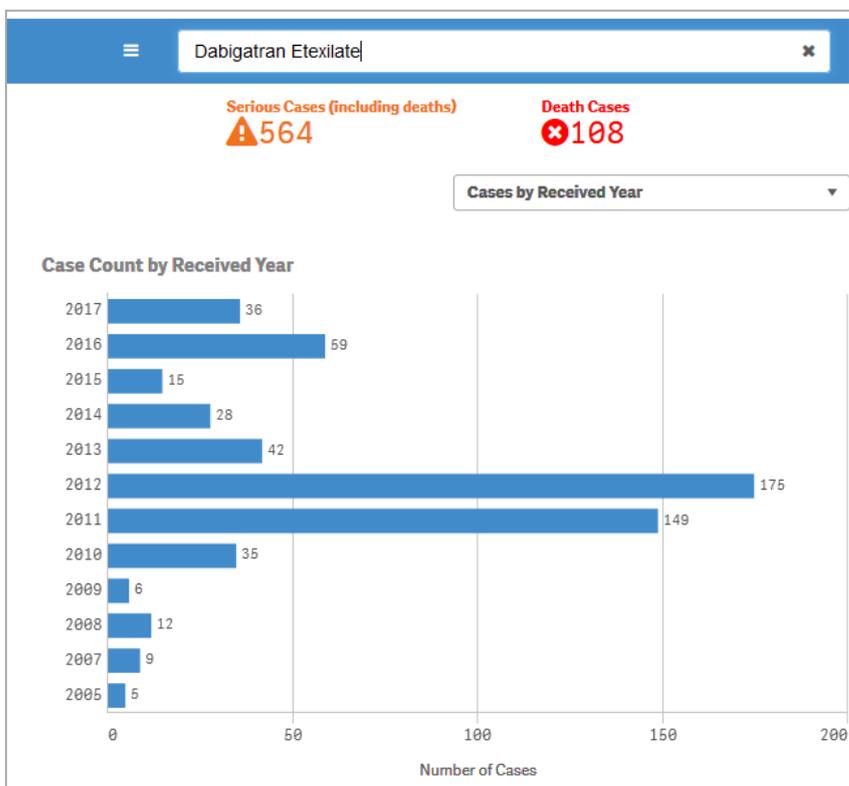


図6: Dabigatran Etexilateの年別の有害反応報告数

また、画面上方の‘Reaction Group’や‘Reaction’ ボタンをクリックすると、有害反応別集計データの表およびグラフが表示される。

‘Listing of Cases’ボタンをクリックすると、集計データの元となった個別症例安全性報告の内容(症例番号、被疑薬の販売名・有効成分、使用目的、有害反応、重篤/非重篤、転帰、性別、事象発生日、FDAへの最終報告日、緊急報告か非緊急報告か、など)を一覧表として見ることができる。

FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard

Home Demographics Reaction Group Reaction **Listing of Cases** Disclaimer Site Feedback Report a Problem FAQ Dabigatran Etxilate

**DABIGATRAN ETEXILATE** Total Cases 571 Serious Cases (including deaths) 564 Death Cases 188

Case ID	Suspect Product Names	Suspect Product Active Ingredients	Reason for Use	Reactions	Serious	Outcomes	Sex
8619987	Plavix,Celebrex	Celecoxib,Clopidogrel Bisulfate,Aspirin,Dabigatran Etxilate	Arthritis,Prophylaxis	Gastrointestinal Haemorrhage,Rectal Haemorrhage	Serious	Hospitalized	Male
8548087	Plavix,Marcumar	Phenprocoumon,Clopidogrel Bisulfate,Dabigatran Etxilate,Aspirin	Prophylaxis	Haemorrhagic Anaemia,Cholelithiasis,Ch Haemorrhage,Melena,U...	Serious	Hospitalized	Male
7951771	Plavix,Multaq	Dronedarsone,Clopidogrel Bisulfate,Dabigatran Etxilate,Aspirin	Atrial Fibrillation	Anaemia,Rectal Haemorrhage,Haemoglob Abnormal	Serious	Hospitalized	Female
10880207	Pradaxa	Dabigatran Etxilate Mesylate,Vancomycin Hydrochloride,Morphine ...	-	Drug Hypersensitivity	Non-Serious	Non-Serious	Female
9867431	Pradaxa	Dabigatran Etxilate Mesylate,Clopidogrel Bisulfate,Dabigatran Etxilate	Carotid Artery Stenosis;Embolic Stroke;Product Used For Unknown Indication;Unevaluable Event	Gastrointestinal Haemorrhage,Septis	Serious	Other Outcomes,Died	Female
12837449	Ritalin	Methylphenidate Hydrochloride,Dabigatran Etxilate	Embolic Stroke;hyperlipidaemia;Product Used For Unknown Indication	Seizure	Serious	Hospitalized	Female
8543946	Senna	Senna L.esif,Sennosides,Sennosides A And B,Dabigatran Etxilate,Lithium Carbonate,Desloratadine,Acetaminoph...	Thrombosis Prophylaxis	Deep Vein Thrombosis	Serious	Life Threatening	Male
8559744	Senna,Amlodipine	Amlodipine Besylate,Acetaminophen,Lithium Carbonate,Codeine,Senna ...	Product Used For Unknown Indication;Thrombosis Prophylaxis	Deep Vein Thrombosis	Serious	Life Threatening	Male
10302086	Sertraline	Sertraline Hydrochloride,Meloxicam,Dabigatran Etxilate,Simvastatin,Pantoprazole ...	Anticoagulant Therapy;Product Used For Unknown Indication	Activated Partial Thromboplastin Time Prolonged;Anaemia,Gastr...	Serious	Other Outcomes	Female
10275718	Sertraline	Sertraline Hydrochloride,Pantoprazole,Levothyrosi Sodium,Dabigatran ...	Anticoagulant Therapy	Anaemia,Melena,Gastr... Haemorrhage,Drug Interaction	Serious	Other Outcomes	Female

Data as of August 31, 2017

図7: Dabigatran Etxilateの個別症例安全性報告の一覧

## 関連情報

- Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)(FAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報)

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm082196.htm>

- FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): Latest Quarterly Data Files (FAERSデータベースから抽出した四半期ごとの生データ)

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm082193.htm>

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.13 No.26(2015/12/24)(2006～2015年第一四半期までのFAERS有害事象報告データの概要)

Vol.15(2017) No.26(12/27) R02

【英MHRA】

●Loperamide[‘Imodium’]:乱用または誤用により高用量を服用した場合における重篤な心血管有害反応の報告

**Loperamide (Imodium): reports of serious cardiac adverse reactions with high doses of loperamide associated with abuse or misuse**

**Drug Safety Update Volume 11, Issue 2, September 2017**

通知日:2017/09/26

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/loperamide-imodium-reports-of-serious-cardiac-adverse-reactions-with-high-doses-of-loperamide-associated-with-abuse-or-misuse>

[https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/647375/DSU-Sept-pdf.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/647375/DSU-Sept-pdf.pdf)

Loperamideを、乱用により、あるいはオピオイド離脱症状に対する自己治療のため、高用量または過量を服用した患者において、QT延長、トルサードポアント、心停止などの心血管イベントが報告されている。



◇医療従事者への助言

- Loperamideの過量服用に伴い、致死例を含む重篤な心血管イベント(QT延長、トルサードポアント、心停止など)が報告されている。
- 過量服用の症状が現れた場合、拮抗薬としてnaloxoneを投与できることに医療従事者は留意すること。
- Loperamideの作用持続時間に比べ、naloxoneの作用持続は短い(1～3時間)ため、naloxoneの反復投与が必要となる場合がある。中枢神経系の抑制作用が生じた場合にその徴候を検知できるよう、患者を少なくとも48時間は注意深くモニターすべきである。
- どの医薬品についても同様であるが、薬剤師は患者に対し、製品表示に記載された推奨用量を超えて服用しないよう念を押すべきである。
- 医薬品との関連が疑われる有害反応はすべて、乱用・誤用による有害反応を含め、Yellow

Cardスキーム<sup>A</sup>に報告すること。

#### ◇Loperamideの服用に伴う心血管有害反応のレビュー

Loperamideは1970年代から販売されており、製品表示および患者向け添付文書<sup>B</sup>の用法・用量に従って服用すれば安全性が高いと考えられている。

EMAが世界全体の自発報告をレビューした結果、loperamideの乱用・誤用との関連が示唆される心調律異常の症例が19例特定された。全症例において、意図的に高用量を適応外使用したことを示すエビデンスがあった。

19例のうち13例で、QT延長またはトルサード ド ポイントが報告され、1日用量が40～80 mgから最大800 mg (推奨されている1日最大用量は16 mg)までの服用量であったと報告されていた。

残りの6例のうち、1例で失神と不整脈(1日用量400～600 mg)、1例で無脈性電気活動状態を呈する心停止(1日用量400～800 mg)、1例で心室性不整脈(1日用量400 mg)、1例で心静止と死亡(慢性的な大量の過量服用)が報告されていた。2例では、心調律異常や用量について具体的な情報が記載されていなかったが、そのうち1例は失神と死亡、もう1例は意識消失が報告されていた。

EMAによるレビューの結果、loperamide製品の製造業者すべてに対し、製品情報を改訂して高用量の服用に伴う心イベントに関する警告を記載するよう要請された。患者向け添付文書も、推奨用量を超えて服用しないようにとの警告を盛り込んで改訂される予定である。

#### ◇英国でのデータ

英国のYellow Cardスキームは、心関連有害事象の報告を16例受けているが、これらの報告の多くは1970年代および1980年代のものであり、また詳細情報が少ない。さらに、医薬品の誤用に伴う有害事象報告は過少報告されていることをMHRAは認識している。

16例のうち2例では、承認された1日最大用量を超える用量が報告されている。16例中10例では、用量が記載されていなかった。用量が承認された範囲内であったことが報告されていた4例のうち、アナフィラキシーまたは心臓の基礎疾患のいずれにも関連していなかったのは1例のみであった。

Yellow Cardスキームへの報告に記載されていた16例の心関連有害事象のうち、5例は致死例であった。致死例のうち1例はloperamideの過量服用が原因として疑われ、残りの4例は心臓の基礎疾患またはアナフィラキシーが関連していた。

#### ◇有害反応の機序

非臨床データから、これらの有害反応について生物学的妥当性のある機序が示されている〔高用量の場合にKチャンネル(hERG)を遮断することにより、QT延長および不整脈が生じる〕。Loperamideが極めて高濃度の場合、Naチャンネルを遮断することにより伝導速度が低下し、伝導障

<sup>A</sup> Yellow Card Scheme: 英国の副作用報告システム。詳しくは、<https://yellowcard.mhra.gov.uk/> を参照。

<sup>B</sup> patient information leaflet

害による不整脈が生じる可能性がある。

#### ◇背景

Loperamideは合成オピオイドで、腸壁のオピオイド受容体に結合して腸管運動を抑制するとともに、消化管分泌も抑制すると考えられ、それによって下痢の症状を改善させる。Loperamideは肛門括約筋の緊張も増強する。

Loperamideは急性下痢の対症療法を適応とする。英国では、loperamide（販売名は[‘Imodium’]）はOTC薬(1日最大用量12 mg)、および処方箋薬(1日最大用量16 mg)として販売されている。

#### 関連情報

- EMAから2017年3月23日付で発行されたシグナルに関するPRACの勧告  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/PRAC\\_recommendation\\_on\\_signal/2017/03/WC500223722.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2017/03/WC500223722.pdf)
- NIHS医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.15 No.11(2017/06/01)参照。

---

#### ◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.15 No.11(2017/06/01)

#### 薬剤情報

◎Loperamide〔ロペラミド塩酸塩, Loperamide Hydrochloride, オピオイド $\mu$ 1受容体刺激薬, 止瀉薬〕国内:発売済 海外:発売済

※国内でのロペラミド塩酸塩の用法・用量は、止瀉薬として、医療用で成人に1日1～2 mgを1～2回に分割経口投与、一般用で成人に1日0.5～1 mgを1～2回に分割経口投与。

## Vol.15(2017) No.26(12/27) R03

## 【カナダ Health Canada】

## ●Health Canadaが開始した安全性レビューの一覧(2017年2月1日～2017年6月30日分)

## New Safety Reviews

## Safety Reviews

通知日:2017/10/11

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/new.html>

(Webアクセス日:2017/10/16)

下表は、2017年2～6月にHealth Canadaが開始した安全性レビューの一覧である。これらの表に記載された医薬品は、Health Canadaの市販後安全性監視<sup>A</sup>により、その医薬品について安全性検討事項(potential safety issue)が特定されたことを意味しているが、医薬品とリスクとの間に因果関係が特定されたことを意味しているわけではない。

安全性レビューの完了後、レビューの結果およびHealth Canadaが行った措置についてカナダ国民に通知するため、「安全性レビューの概要」(summary safety review)<sup>B</sup>が公表される。

◇2017年6月1～30日に開始された安全性レビュー<sup>C</sup>

販売名または薬剤クラス	有効成分	特定された安全性検討事項
Sevoflurane AF(ジェネリック製剤)	Sevoflurane	ダウン症候群の小児での徐脈

◇2017年5月1～31日に開始された安全性レビュー<sup>C</sup>

販売名または薬剤クラス	有効成分	特定された安全性検討事項
Abilify, Saphris Clozaril, Latuda Zyprexa, Invega, Invega sustenna, Invega trinz, Seroquel, Seroquel xr, Risperdal, Risperdal Consta, Zeldox	Aripiprazole, asenapine, clozapine, lurasidone, olanzapine, paliperidone, paliperidone palmitate, quetiapine, quetiapine fumarate, risperidone, ziprasidone	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応(DRESS症候群)
Pradaxa	Dabigatran	肝障害

<sup>A</sup> Health Canada が行っている市販後医薬品安全性監視については下記サイトを参照:

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/health-product-surveillance.html>

・NIHS 医薬品安全性情報【カナダ Health Canada】Vol.13 No.20(2015/10/08) 参照。

<sup>B</sup> これまでに公表された「安全性レビューの概要」(summary safety review)については下記サイトを参照:

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews.html>

<sup>C</sup> 医薬品のみを対象とし、医療機器等は省いた。(訳注)

◇2017年4月1～30日に開始された安全性レビュー<sup>C</sup>

販売名または薬剤クラス	有効成分	特定された安全性検討事項
Avonex	Interferon $\beta$ -1a	サルコイドーシス
Trajenta, Januvia, Janumet, Janumet XR, Nesina, Kazano, Jentaduetto, Onglyza, Komboglyze, Oseni, Qtern, Glyxambi	Linagliptin, sitagliptin, alogliptin, saxagliptin, linagliptin/metformin, alogliptin/metformin, saxagliptin/metformin, sitagliptin/metformin, alogliptin/pioglitazone, saxagliptin/dapagliflozin, linagliptin/empagliflozin	水疱性類天疱瘡

◇2017年3月1～31日に開始された安全性レビュー<sup>C</sup>

販売名または薬剤クラス	有効成分	特定された安全性検討事項
Gilenya	Fingolimod	血小板減少症
Zydelig	Idelalisib	進行性多巣性白質脳症

◇2017年2月1～28日に開始された安全性レビュー<sup>C</sup>

販売名または薬剤クラス	有効成分	特定された安全性検討事項
Effient	Prasugrel hydrochloride	重度皮膚有害反応 (SCAR) <sup>D</sup>
Fluconazole	Fluconazole	自然流産および先天奇形
Jakavi	Ruxolitinib	肝障害(肝不全など)

以上

連絡先

安全情報部第一室：青木 良子

<sup>D</sup> severe cutaneous adverse reaction