



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.20 No.20 (2022/09/29)

目 次

各国規制機関情報

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

- Drug Safety Update Vol.15, issue 12, July 2022
 - 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.....2

【豪TGA (Therapeutic Goods Administration)】

- 医薬品有害事象報告データベースDAEN (ベータ版)を公開.....9

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

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

【 英MHRA 】

- 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

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

通知日: 2022/07/21

<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>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1092865/July-2022-DSU-PDF.pdf

(抜粋)

MHRAは、妊娠中にtopiramateを使用した母親から生まれた児において神経発達障害のリスク上昇が報告された観察研究の結果を受け、topiramateに関する新たな安全性レビューを開始した。

Topiramateは、妊娠中に使用した場合、先天奇形および胎児の成長におけるリスク上昇と関連することが知られている。妊娠可能な患者に対して、topiramateが胎児にもたらす既知のリスクおよび新たなリスクについて、また使用期間中に効果的な避妊を行う必要性について、継続してカウンセリングを行うこと。



◇医療従事者への助言に至った背景

- MHRAは、topiramateのベネフィットおよびリスクを評価し、妊娠中のtopiramate使用に関連する有害事象のリスクを低減するためにさらなる対策が必要かを検討するため、新たな安全性レビューを開始した。
- この新たな安全性レビューは、topiramateへの出生前曝露が自閉スペクトラム症、知的能力障害、および神経発達障害のリスク上昇と関連することを報告した大規模観察研究¹⁾の結果を契機として実施された。
- 妊娠中の使用についてレビューが行われた抗てんかん薬のうち、lamotrigineおよびlevetiracetamは、先天異常のリスク上昇との関連がみられなかったことから、これまで通り胎児にとって比較的安全であると考えられる。妊娠中の抗てんかん薬使用に関する包括的な安全性レビューの実施後に公表された助言^Aを参照。

^A [Antiepileptic drugs in pregnancy: updated advice following comprehensive safety review](#) (Drug Safety Update Volume 14, Issue 6, January 2021, p2-7)

- 妊娠中のvalproateの使用は重大なリスクを伴うことが知られているため、妊娠可能な女性および女児へのvalproateの処方に関する厳格な制限を遵守することは、これまでと同様に極めて重要である(後述の「Valproate: 現行の厳格な使用制限」の項を参照)。

◇Topiramateに関する現行の助言(リマインダー)

- 妊娠中に片頭痛予防としてtopiramateを処方しないこと。
- 妊娠可能な患者全員に対して、topiramateの使用期間中には有効性の高い避妊法を使用するよう周知徹底すること。
- 今回の新たなデータ、および子宮内でtopiramateに曝露された出生児において先天性大奇形および胎児発育不全のリスク上昇が確立していることから、topiramate使用期間中の避妊の重要性について患者にカウンセリングを行うこと。
- Topiramateは、経口避妊薬を含むステロイド系避妊薬の効果を減弱する可能性がある。したがって、他の避妊法または他の避妊法の併用を検討すること(後述の「避妊薬との相互作用に関する助言」の項を参照)。
- 片頭痛予防の場合、topiramateは処方医の適切な監督下で妊娠中の休薬が可能ではあるが、他の治療法を検討すべきである。
- てんかん治療の場合、topiramateを使用中の女性が妊娠を計画している、または妊娠している場合には必ず、直ちに専門医を紹介し、てんかん治療について助言が得られるようにすること。

◇患者に与えるべきアドバイス

- 主治医に相談せず自己判断でtopiramateの服用を中止しないこと。
- Topiramateは、妊娠中の胎児の成長や発達に有害となる可能性がある。「抗てんかん薬と妊娠に関するガイダンス」を参照^B。
- 新たな研究から、topiramateは、妊娠中に曝露された出生児における自閉スペクトラム症および知的能力障害(学習および発達への影響)のリスク上昇と関連することも示された。
- MHRAおよび独立専門委員らは、英国の患者におけるtopiramateの使用法を変更する必要があるかを調査中である。MHRAは、調査が終了した時点で結果を公表する予定である。
- てんかん治療のためにtopiramateを使用している患者が妊娠を計画している場合、主治医に緊急に相談し、専門医を受診できるようにすること。他の抗てんかん薬には、妊娠中の使用が先天異常のリスク上昇と関連しないものもある。
- 片頭痛のためにtopiramateを使用中の女性で、妊娠を計画している場合は、可能なかぎり早急に担当の処方医に相談し、妊娠中に使用可能な他の治療法について相談すること。
- Topiramateによる治療を開始する前に、妊娠可能な人は必ず妊娠検査を受け、topiramateの

^B [Epilepsy medicines and pregnancy](#)

使用期間中は効果的な避妊を行うべきである。

- Topiramateは、ホルモン避妊法による計画外妊娠予防効果を低下させることがある。
Topiramate使用期間中の最適な避妊法について、医療従事者に相談すること。



◇妊娠中のtopiramate使用に伴う既知の有害作用

Topiramateは、以下の目的で使用される。

- 他の可能な治療法を検討した後で、成人の片頭痛予防として使用
- 成人および6歳以上の小児の痙攣発作における単剤治療
- 成人および2歳以上の小児の痙攣発作の治療のため他の医薬品と組み合わせて使用

Topiramateは、錠剤、経口液剤、または、スプリンクルカプセル^Cが利用可能である。Topiramateの商品名は[‘Topamax’]であるため、この名前がパッケージに記載されていることもある。

英国のヒト用医薬品委員会(CHM)^Dが実施した妊娠中の抗てんかん薬(topiramateを含む)使用の安全性に関する包括的な国内レビューを受けて、2021年1月にMHRAは、Drug Safety Update^A、患者向けガイダンス、およびMHRA Public Assessment Report^Eを介して、新たな安全性勧告を公表した。

このレビューでは、topiramateへの子宮内曝露が先天奇形のリスク上昇と関連することが示された[一般集団では乳児100人あたり2~3例であるのに対し、乳児100人あたり約4~5例]。またtopiramateは、低出生体重・在胎不当過小児^F(胎児発育不全)として出生するリスクの上昇との関連も示された。

2021年のレビューの時点で、一部のデータから、妊娠中のtopiramate使用は自閉スペクトラム症および児の発達に関するリスク上昇に関連する懸念が提起されていた。しかし、入手可能な研究での症例数は限られており、確固たる結論に至るにはさらなるデータが必要であった。

臨床医は、女性患者に対して抗てんかん薬の処方を検討する際に、引き続きより幅広いレビュー結果^Aを参考にすべきであり、特に、lamotrigine[‘Lamictal’]およびlevetiracetam[‘Keppra’]は、一般集団との比較で先天異常のリスク上昇との関連が示されていないことに留意すべきである。

◇英国内でのtopiramateの新たな安全性レビュー

MHRAは、すべての医薬品と同様、topiramateの安全性に関連して新たに得られたデータを定期的にレビューしている。最近発表されたBjörkらの研究¹⁾では、topiramateへの出生前曝露が自閉

^C スプリンクルカプセルは丸ごと飲み込むか、あるいは注意深くカプセルを開き、少量(小さじ)の柔らかい食物、例えばアップルソース、つぶしたバナナ、アイスクリーム、ヨーグルトなどの上にカプセルの中身全量を振りかけて服用してもよい。(訳注)

^D Commission on Human Medicines

^E [Antiepileptic drugs: review of safety of use during pregnancy](#)

^F low birth weight and small for gestational age

症および知的能力障害のリスク上昇と関連することが報告されている。CHMはこの新たな研究結果を検討し、topiramateの出生前曝露と自閉スペクトラム症、知的能力障害、および複合的な神経発達障害^G(定義は研究^I)を参照のこと)のリスク上昇との関連を支持する頑健なエビデンスが示されているとの勧告を行った。

MHRAは今回、妊娠可能な女性および妊娠中の女性に特に焦点を当て、topiramate使用のベネフィットとリスクに関するデータが蓄積されている状況を踏まえてこれらの知見を評価するため、安全性レビューを開始した。また、このレビューでは、妊娠中のtopiramate使用に伴い発現し得る有害作用を低減するための追加のリスク最小化策の必要性についても検討する予定である。レビューの詳細は、MHRAウェブサイト^Hを参照のこと。

レビューは継続中であるが、MHRAは医療従事者に対し、新たな研究の結果への注意喚起を行うとともに、妊娠可能な女性にtopiramateを処方・調剤する際には重要なリスクと注意事項に改めて留意するよう促している。

◇新たな研究結果の詳細

Björkらによる研究^Iは、北欧5カ国(デンマーク、フィンランド、アイスランド、ノルウェー、スウェーデン)の定評のあるデータソースを使用して、適切に実施された大規模研究であった。この研究では、妊娠中にtopiramateまたはvalproateを使用した母親の出生児において自閉スペクトラム症、知的能力障害、および複合的な神経発達障害のリスク上昇が報告されている。Valproateについてもこれらのリスクが知られている(後述参照)。

約450万組の母子のデータが検討され、この中には抗てんかん薬に出生前曝露された小児24,825人(0.6%)が含まれていた。このうち、16,170人はてんかんを有する母親から生まれた。これらのデータの分析を行って、単剤治療として最も使用頻度の高い抗てんかん薬10種、および2剤併用治療として最も使用頻度の高い抗てんかん薬5種について曝露後の自閉スペクトラム症および知的能力障害のリスクを推定した。

自閉スペクトラム症および知的能力障害の8年間の累積発生率は、てんかんを有する母親から生まれたtopiramate曝露児ではそれぞれ4.3%、3.1%であったのに対し、てんかんを有する母親から生まれた非曝露児では、それぞれ1.5%、0.8%であった。自閉スペクトラム症と知的能力障害の調整済みハザード比は、それぞれ2.8[95%CI(信頼区間)[1.4~5.7]]、3.5[1.4~8.6]であった。

さまざまな感度分析を行った結果、多くの感度分析において、神経発達障害のリスクが2倍以上上昇するという一貫した、統計的に有意な効果推定値が示された。また、これらのデータは、topiramateの作用が用量依存的であることも示していた。

^G 何らかの神経発達障害と、他の小児期崩壊性障害、精神発達遅滞、常同運動障害、他の広汎性発達障害等との複合)(文献1より)

^H <https://www.gov.uk/government/news/safety-review-to-begin-on-topiramate>

◇Topiramateと現行の妊娠回避規定について

妊娠可能な女性ではtopiramate治療を開始する前に妊娠検査を実施すべきであり、妊娠中に使用した場合のリスクについて患者に十分説明すべきである。

てんかんの治療の場合、妊娠可能な女性には、他の治療選択肢を検討すべきである。Topiramateを使用する場合は、有効性の高い避妊法が強く推奨されており、topiramate使用に伴うリスクと妊娠中にてんかんがコントロール不良となるリスクの両方に関する情報を提供し、患者と話し合うべきである。

片頭痛予防の場合、topiramateの使用は、妊娠中の女性、および有効な避妊法を使用していない妊娠可能な女性では禁忌である。したがって、妊娠中の患者には片頭痛予防のためにtopiramateを処方すべきではない。

◇避妊薬との相互作用に関する助言

Topiramateは、経口避妊薬を含むステロイド系避妊薬の効果を低下させる可能性がある。他の避妊法または他の避妊法との併用を検討すべきである。Faculty of Reproductive and Sexual Health Clinical Effectiveness Unit (2022年5月)^Iなどの臨床ガイダンスを参照すること。

催奇形性のある医薬品を使用する場合は、個人の状況を考慮して、最も効果的な避妊方法^Jを助言すべきである。

◇Valproate: 現行の厳格な使用制限

Valproate[‘Epilim’]^Kは強い催奇形性を有し、母親が妊娠中にvalproateを使用した場合の出生児では、先天性奇形の発生率は10%、神経発達障害の発生率は約30~40%であることがエビデンスにより裏付けられている。入手可能なデータからは、これらのリスクが用量依存的であることが示されているものの、妊娠中に使用可能なvalproateの安全な用量というものはない。

Valproateは、他の治療薬が無効かまたは忍容性がないと経験豊富な専門医が判断した場合を除き、女兒および妊娠可能な女性には使用すべきではない。Valproateは、妊娠回避プログラム^Lが実践されていない限り、妊娠可能な女性には禁忌である。

すべての医療従事者は常に、承認された適応以外で使用する場合も含め、valproateを使用している妊娠可能な女性患者を見出し、レビューしなければならない。専門医は、リスクについて患者と話し合い、患者の病状や状況に応じて治療を見直すべきである。受胎する前、および避妊を止める前に、適切な他の治療薬に切り替えるよう、最大限努力すべきである。

2021年に実施された、妊娠中の抗てんかん薬使用に関する包括的な安全性レビュー^Mで、

^I [FSRH CEU Guidance: Drug Interactions with Hormonal Contraception \(May 2022\)](#)

^J [MHRA Medicines with teratogenic potential: what is effective contraception and how often is pregnancy testing needed?](#)

^K [MHRA Guidance: Valproate use by women and girls](#)

^L [MHRA Drug Safety Update: Valproate Pregnancy Prevention Programme: actions required now from GPs, specialists, and dispensers](#)

^M [MHRA Guidance: Epilepsy medicines and pregnancy](#)

lamotrigine[‘Lamictal’]およびlevetiracetam[‘Keppra’]について入手可能な情報からは、一般集団と比較して先天奇形のリスク上昇は示唆されていないことが示された。

MHRAは、英国における女性患者へのvalproateの使用を引き続き注意深くモニタリングし、また、その安全な使用を支援するための現行施策の有効性について検討している。

◇抗てんかん薬の使用と妊娠レジストリ

最新データによれば、女兒および妊娠可能年齢の女性、ならびに妊娠中の女性へのvalproateの処方大幅に減少している一方、使用している妊婦はまだ多くみられる。逆に、全適応合わせたtopiramateの総処方数は増加しており、現在では55歳未満の女性(妊婦も含まれる)で多く処方されている抗てんかん薬の1つである。

文 献

- 1) Bjørk MH and others. [Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication with Risk of Autism and Intellectual Disability](#). *JAMA Neurology*: published 31 May 2022.

参考情報

※英MHRAは同日付で、“Safety review to begin on topiramate”というタイトルの解説記事を出している。<https://www.gov.uk/government/news/safety-review-to-begin-on-topiramate>

※EU EMAは、2022年7月8日付で公表したPRAC会議のハイライトで、本記事の内容が討議されたことを通知している。

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-29-august-1-september-2022>

※アイルランドHPRAは、2022年8月10日発行のHPRA Drug Safety Newsletter 108th Editionで、本件に関し、EU EMAがレビューの手続きを開始したことを通知している。

<https://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/newsletters/hpra-drug-safety-newsletter-edition-108.pdf?sfvrsn=5>

※また、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た。

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

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

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【英MHRA】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」](#)

【EU EMA】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」](#)

【豪TGA】Vol.10 No.10 (2012/05/10) R05

[「Topiramate:胎児危険度分類を変更」](#)

【EU EMA】Vol.10 No.01 (2012/01/06) R04

[「Topiramate:先天性奇形のリスクに関する最新情報」](#)

【米FDA】Vol.9 No.06 (2011/03/17) R01

[「Topiramate\[‘Topamax’\]:topiramate を使用した母親の出生児における口唇・口蓋裂のリスク」](#)

薬剤情報

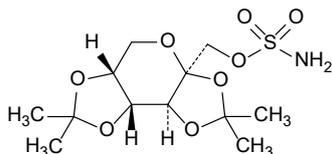
◎Topiramate [トピラマート, 抗てんかん薬] 国内:発売済 海外:発売済

※国内での適応は, 他の抗てんかん薬との併用療法のみ。

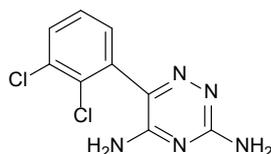
◎Lamotrigine [ラモトリギン, 抗てんかん薬, 双極性障害治療薬] 国内:発売済 海外:発売済

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

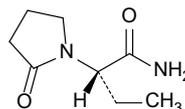
◎Sodium Valproate [バルプロ酸ナトリウム (JP), 抗てんかん薬, 双極性障害治療薬, 片頭痛治療薬] 国内:発売済 海外:発売済



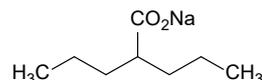
Topiramate



Lamotrigine



Levetiracetam



Sodium Valproate

Vol.20 (2022) No.20 (09/29) R02

【 豪TGA 】

●医薬品有害事象報告データベース DAEN (ベータ版)を公開

Beta version of the Database of Adverse Event Notifications (DAEN) for medicines launched Safety

通知日:2022/06/08

<https://www.pharmya.com/wp-content/uploads/2022/06/Australia-Beta-version-of-the-Database-of-Adverse-Event-Notifications-DAEN-for-medicines-launched-8Jun2022.pdf>

TGAの「医薬品有害事象報告データベース(DAEN - medicines)」^Aでは、TGAに寄せられた医薬品またはワクチンの副作用疑い(有害事象とも呼ばれる)の報告を検索することができる。TGAは、有害事象報告を、潜在的な安全性問題を特定するために用いている。

TGAは、本データベースのベータ版を新たにリリースした。アップグレードされた今回のバージョンでは、デスクトップ機器、モバイル機器のいずれも、検索、結果の表示、インタラクティブなデータ処理などの操作がさらに容易となっている。

今回の改良は、DAEN - medicinesユーザーからのフィードバックをもとに行われた。このベータ版では、動的な表(dynamic table)、フィルター、およびグラフにより検索結果をインタラクティブに処理・表示することが可能となっている。また、検索結果を抽出してcsvファイルおよびエクセルファイル(.xlsx)として保存することができる。このベータ版(<https://daen.tga.gov.au/medicines-search/>)は、旧データベースとともにTGAのウェブサイト^Bにて公開されている。試験運用が順調に進めば、3～4カ月内に改良版への切り替えを予定している^C。

留意すべき重要な点として、DAENデータベースに報告が記載されていることがすなわち、有害事象が確立している、あるいは医薬品またはワクチンによって引き起こされたことを意味するわけではない。また、データベースには既知の安全性情報がすべて記載されているわけではない。DAEN - medicinesの検索結果のみを用いて医薬品またはワクチンの安全性を評価することはできない。

^A Database of Adverse Event Notifications- medicines:"DAEN – medicines(医薬品)"と"DAEN - medical devices(医療機器)"の2種類がある<https://www.tga.gov.au/database-adverse-event-notifications-daen>

^B <https://daen.tga.gov.au/medicines-terms-condition/>

^C 2022年9月29日現在、切り替えは既に終了している。(訳注)

以下は、実際のアクセス例である。

ここにある説明は、[About the search results: DAEN - medicines](#)のサイトを主に参考になっている。

【医薬安全科学部】

◇DAENベータ版の実際の画面の紹介

DAENベータ版のトップページ^Dで、報告日の範囲 (Date range)^Eと医薬品名 (Search medicines)^Fを入力して検索を開始する(図1)。

The screenshot displays the DAEN - medicines search interface. At the top, it identifies the Australian Government, Department of Health and Aged Care, Therapeutic Goods Administration. A navigation bar includes links for Home, Safety information, Consumers, Health professionals, Industry, About the TGA, and News room. A banner indicates this is a trial (beta) version, best viewed on a larger screen and Chrome Browser. The main heading is 'Database of Adverse Event Notifications (DAEN) - medicines'. A disclaimer states that inclusion in DAEN does not mean the adverse event is confirmed or caused by a medicine or vaccine. The search section is titled 'Search the DAEN - medicines' and includes a 'Reset' button. Under 'Date range', there are 'From' and 'To' date pickers. The 'From' date is 1971/01/01 and the 'To' date is 2022/09/02, with a red arrow pointing to the 'To' field. Below the date pickers is a range slider. The 'Search medicines' section shows '(1) Medicines selected' and a search instruction: '(Search by trade name/s or an active ingredient/s. Select one or multiple medicines from the list below to include in your search.)'. A search input field contains 'Comirnaty', with a red arrow pointing to it. Below the input field, there are two checkboxes: 'すべて選択' (checked) and 'COMIRNATY COVID-19 vaccine (active ingredients: tozinameran)' (checked).

図1: 検索画面—報告日の範囲 (Date range) の選択と医薬品名 (Search medicines) の入力

ここでは例としてCOVID-19ワクチンのComirnatyを入力している。検索窓の下に販売名の一覧が表示されるので、チェックボックスで選択する。

^D DAENではGoogle Chromeでの閲覧を推奨している。他のブラウザではここに図示したように表示されないことがある。(訳注)

^E 1971/01/01～データベースアクセス日の最大14日前までの報告が閲覧可能である。

^F 販売名または有効成分を入力する。

◆Medicine Summary

- Medicine summaryには、ワクチンの症例も含まれている。
- 報告された有害事象をグループ化している。
- 特定の医薬品またはワクチンについて最も多く報告された有害事象をすばやく把握することができる。
- 報告されたこれらの有害事象は医薬品またはワクチンが引き起こした疑いのある症例であり、医薬品との関連は必ずしも確定しているわけではない。
- 報告には患者1例に発現した複数の有害事象が含まれている場合があるため、各データの合計は症例数よりも多いことがある。

「ビジュアルのフィルター」、「フォーカスマード」、「その他のオプション」へのリンク

Search summary counter				
Reports (cases) 79,737	Single suspected medicine 77,583	Reported deaths 407	  	
Medicine summary - (3,060 rows) Hover over the table to view exporting data and other options. Click on the dots to see more options.				
A	B	C	D	E
Nervous system disorders	Headache	15,526	15,171	15
General disorders and administration site conditions	Chest pain	11,418	11,061	20
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia	9,930	9,717	5
Nervous system disorders	Dizziness	8,899	8,746	4
Gastrointestinal disorders	Nausea	8,528	8,360	9
General disorders and administration	Fatigue	8,087	7,867	12

図2: 検査結果の要約, 有害事象 (MedDRA^G定義) 別の集積データ

- A: MedDRAの器官別大分類(SOC)。有害事象によってどのような影響を受けたかについての全般的な説明。
 B: MedDRAで定義された有害事象の説明。これらの有害事象はSOC別にグループ化されている。
 C: 有害事象の種類別の報告症例数。
 D: 有害事象との関連が疑われる製品として報告されたのが当該医薬品またはワクチンのみであった症例数。
 E: 死亡報告では、医薬品またはワクチンを使用した結果であるかどうかはわかっていない。

さらにList of reportsが続き(図3), 年齢, 性別, MedDRA用語別の有害事象が記載され, 次のData visual representationでそれらが図表で示される(図8)。データベース検索結果の見方についてはこちらのページ([About the search results: DAEN - medicines](#))を参照。

^G 医薬品有害反応は, ICH国際医薬用語集 (MedDRA) を用いて報告される。(訳注)

◆List of reports

個別症例データを時系列で掲載している。匿名化された各症例の詳細は、データの入力日順に表示されている。一覧には、上掲のMedicine summary(図2)よりも多くの情報(性別、年齢、患者が使用した他の医薬品など)が表示されるが、症例は有害事象別にグループ化されていない。

List of reports - (79,737 rows) Hover over the table to view exporting data and other options. Click on the dots to see more options. →					
Case number A	Report entry date B	Age (years) C	Gender D	Medicines reported as being taken E	MedDRA reaction terms F
751003	2/09/2022	24	Male	• COMIRNATY COVID-19 vaccine (tozinameran) - Suspected	• Chest pain • Pericarditis
751002	2/09/2022	41	Male	• COMIRNATY COVID-19 vaccine (tozinameran) - Suspected	• Chest pain • Myocarditis
751001	2/09/2022	38	Male	• COMIRNATY COVID-19 vaccine (tozinameran) - Suspected	• Chest pain • Dyspnoea • Pericarditis
750999	2/09/2022	31	Male	• COMIRNATY COVID-19 vaccine (tozinameran) - Suspected	• Asthenia • Chest discomfort • Chest pain • Dizziness • Dyspnoea • Electrocardiogram ST segment

図3: List of reports (報告症例一覧)

- A: 特定の症例を参照するための一意性のある識別番号^H。
- B: オリジナルの報告がデータベースに入力された日付。必ずしも有害事象の発現日を反映するものではない。有害事象の発生後すぐに報告が寄せられることも多いが、特定の有害事象が公表されたことで、発生後何十年も経過してからTGAに報告されることもよくある。
- C: 有害事象を発現した時点の患者の年齢
- D: 患者の性別
- E: 患者が使用したことが報告されている医薬品またはワクチン。販売名、または有効成分名のこともある。患者が使用したすべての医薬品がTGAに報告されているとは限らないことに留意すべきである。医薬品やワクチンと有害事象との関連には、以下の3つの種類がある。
1. Suspected (疑いあり) — 医薬品が有害事象を引き起こした可能性がある。
 2. Interaction (相互作用) — 2種類以上の医薬品間に生じた相互作用が有害事象を引き起こした疑いがある。通常、医薬品間の相互作用に関して文献で報告された過去の症例などにもとづく。
 3. Not suspected (疑いなし) — この医薬品は有害事象の発現時に使用されていたが、有害事象との関連は疑われていない。
- 被疑薬と有害事象との関連については、報告者の意見が反映されている。
- F: MedDRAで定義された有害事象の説明。

^H unique number

◇フォーカスモード

図2のMedicine summaryおよび図3のList of reportsについては、各リスト右上の赤い楕円で囲んだメニューにカーソルを乗せると表示されるオプションから、「フォーカスモード」(図4)を使用して、リストを拡大して見やすくできる¹。また、フォーカスモードの右にあるボタンは「他のオプション」を表す。このボタンをクリックするとデータのエクスポート、データの並べ替え、並べ替え条件などが選択できる。

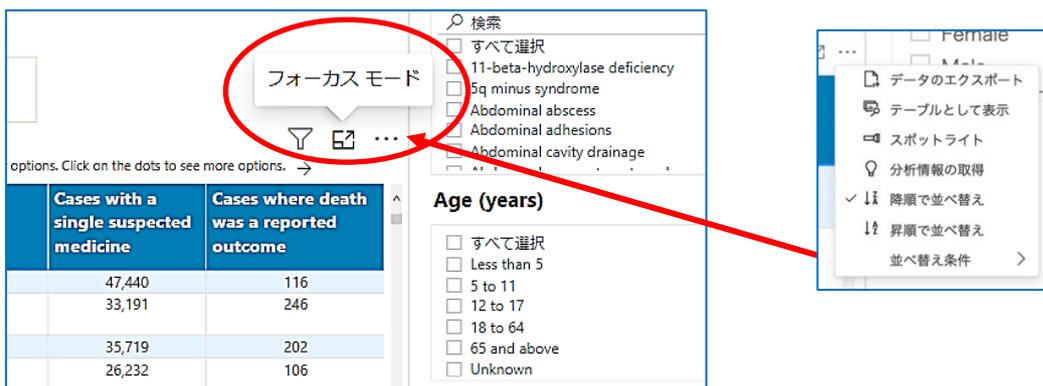


図4:フォーカスモードを選択する

MedDRA system organ class	MedDRA reaction term	Number of cases	Cases with a single suspected medicine	Cases where death was a reported outcome
Nervous system disorders	Headache	15,526	15,171	15
General disorders and administration site conditions	Chest pain	11,418	11,061	20
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia	9,930	9,717	5
Nervous system disorders	Dizziness	8,899	8,746	4
Gastrointestinal disorders	Nausea	8,528	8,360	9
General disorders and administration site conditions	Fatigue	8,087	7,867	12
Nervous system disorders	Lethargy	8,073	7,957	11
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea	7,903	7,663	36
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	7,694	7,497	14
General disorders and administration site conditions	Injection site reaction	7,107	7,003	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	6,694	6,547	5
Cardiac disorders	Palpitations	5,185	5,040	1
Nervous system disorders	Paraesthesia	5,069	4,954	1
Blood and lymphatic system disorders	Lymphadenopathy	4,549	4,450	0
General disorders and administration site conditions	Chills	4,336	4,262	1
General disorders and administration site conditions	Chest discomfort	3,658	3,554	3
Gastrointestinal disorders	Vomiting	3,504	3,417	24

図5: Medicine summary (図2) のフォーカスモード

フォーカスモードでは拡大されて表示される。ページ右フレームに表示されるフィルターを使用して詳細な条件を設定することで、検索結果を絞り込むことも可能である。左上の「レポートに戻る」で元の画面に戻ることができる。

¹ メニューの一部が日本語に翻訳されているが機械翻訳が組み込まれているためと思われる。(訳注)

Case number	Report entry date	Age (years)	Gender	Medicines reported as being taken	MedDRA reaction terms
751003	2/09/2022	24	Male	• COMIRNATY COVID-19 vaccine (tozinameran) - Suspected	• Chest pain • Pericarditis
751002	2/09/2022	41	Male	• COMIRNATY COVID-19 vaccine (tozinameran) - Suspected	• Chest pain • Myocarditis
751001	2/09/2022	38	Male	• COMIRNATY COVID-19 vaccine (tozinameran) - Suspected	• Chest pain • Dyspnoea • Pericarditis
750999	2/09/2022	31	Male	• COMIRNATY COVID-19 vaccine (tozinameran) - Suspected	• Asthenia • Chest discomfort • Chest pain • Dizziness • Dyspnoea • Electrocardiogram ST segment elevation • Headache • Hot flush • Loss of consciousness • Malaise • Myalgia • Pericardial effusion • Pericarditis
750998	2/09/2022	12	Male	• COMIRNATY COVID-19 vaccine (tozinameran) - Suspected	• Arthralgia • Axillary pain • Diarrhoea • Dizziness • Headache • Nausea • Neuralgia
750995	2/09/2022	51	Male	• COMIRNATY COVID-19 vaccine (tozinameran) - Suspected	• Arthralgia • Confusional state • Dizziness • Eyelid disorder • Headache • Lymphadenopathy • Myalgia • Nausea • Photophobia • Pyrexia • Somnolence
750991	2/09/2022	-	Female	• COMIRNATY COVID-19 vaccine (tozinameran) - Suspected	• Chest discomfort • Chest pain
750990	2/09/2022	-	Female	• COMIRNATY COVID-19 vaccine (tozinameran) - Suspected	• Cerebrovascular accident
750987	2/09/2022	-	Female	• COMIRNATY COVID-19 vaccine (tozinameran) - Suspected	• Injection site haematoma • Injection site haemorrhage • Injection site nodule

図6: List of reports (図3) のフォーカスモード

図5と同様。オプションからさまざまな操作ができる。

◆ Data visual representation

右フレーム上部のData visual representationでは、Tables and graphsまたはGraphsを選択することで、検索結果全体の表示を切り替えることができる。また、その下のAdvanced search optionsのチェックボックスを利用すれば、SOCや有害事象名などの条件で絞り込んだデータ検索が可能である(図7)。

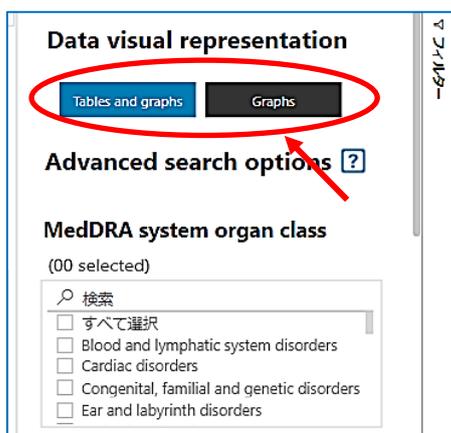


図7: データ表示を切り替える

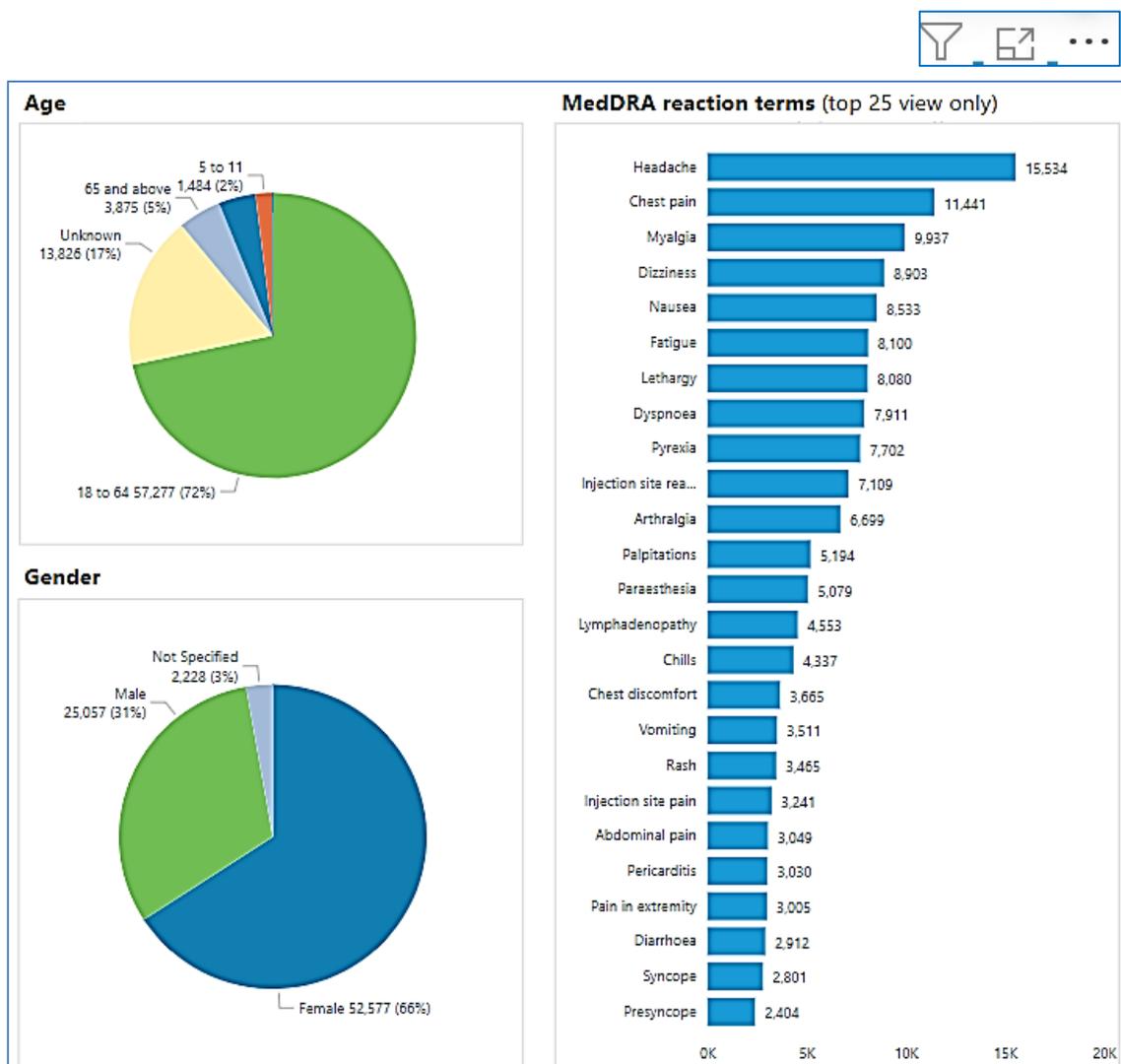


図8: Data visual representation

図7で表示を切り替えると、さまざまなグラフが閲覧できる。オプション(矢印参照)が示される場合は、フォーカスモードで閲覧することも可能。

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.14 No.07 (2016/04/07) R01

[「臨床試験スナップショット」](#)

【米FDA】Vol.15 No.26 (2017/12/27) R01

[「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」](#)

【WHO】Vol.13 No.12 (2015/06/18) R04

[「WHO Global Medicines Safety Database へのオープンアクセス\(VigiAccess\)を開始」](#)

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子