



目次

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

各国規制機関情報

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

- Rosiglitazone含有糖尿病薬:REMS(リスク評価・軽減対策)の解除をFDAが決定 2

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- シグナルに関するPRACの勧告—2015年11月30日～12月3日PRAC会議での採択分 3

【カナダHealth Canada】

- Benzoyl peroxideまたはsalicylic acidを含有するOTC外用ざ瘡治療薬:重篤な過敏反応のリスクを評価 6

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 6, 2015
 - VigiBaseで特定された安全性シグナル 8

「医薬品安全性情報」は、安全情報部が海外の主な規制機関・国際機関等から出される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○○○は当該国における商品名を示し、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。

各国規制機関情報

Vol.14 (2016) No.04 (02/25) R01

【 米FDA 】

●Rosiglitazone含有糖尿病薬:REMS(リスク評価・軽減対策)の解除をFDAが決定

FDA eliminates the Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) for rosiglitazone-containing diabetes medicines

Drug Safety Communication

通知日:2015/12/16

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM477575.pdf>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm476466.htm>

FDAは2013年11月25日付Drug Safety Communication^Aで, rosiglitazone含有糖尿病薬に関し, 処方・調剤の制限の一部解除を求めたことを通知した。本Drug Safety Communicationはその更新情報である。



FDAは, rosiglitazone含有の2型糖尿病治療薬に関するREMS(リスク評価・軽減対策)^Bを解除する。Rosiglitazone含有の承認薬は[‘Avandia’], [‘Avandamet’], [‘Avandaryl’], およびジェネリック製品である。Rosiglitazone含有薬について, ベネフィットがリスクを確実に上回るようにするための対策であるREMSは不要となる。

2型糖尿病は, 腎不全, 失明, 早期死亡などの重篤な合併症を引き起こすことがある。Rosiglitazoneは, 成人2型糖尿病患者の血糖コントロールを改善するため, 食事・運動療法と併せて用いられる。

FDAは2013年に, rosiglitazone含有薬を使用した場合, 標準的な2型糖尿病薬(metforminおよびスルホニル尿素系薬)と比べ, 心臓発作のリスク上昇を示すデータはなかったと判断し, rosiglitazone含有薬の処方・調剤制限を解除するよう求めた^A。またFDAは, rosiglitazone含有薬の製造業者に対し, 同薬の心臓へのリスクに関する現時点での知見について医療従事者に周知させるよう求めた。製造業者はその後これらの要求事項に従った。

FDAは引き続きrosiglitazone含有薬のモニタリングを行ってきたが, 関連する新たな安全性情報は見出さなかった。その結果, rosiglitazone含有薬について, ベネフィットがリスクを確実に上回るようにするための対策であるREMSは不要であるとFDAは判断した。新たな情報が得られれば更新情報を国民一般に通知する。

^A <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm376389.htm> 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.12 No.01 (2014/01/06) 参照。

^B Risk Evaluation and Mitigation Strategy

関連情報

•FDAのrosiglitazone maleate(['Avandia'], ['Avandamet'], および['Avandaryl'])関連情報
サイト:

[http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/
ucm143349.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm143349.htm)

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.12 No.01 (2014/01/06), Vol.9 No.12 (2011/06/09), Vol.8 No.21 (2010/10/14)ほか

薬剤情報

◎Rosiglitazone [ロシグリタゾン, チアゾリジン系インスリン抵抗性改善薬, 2型糖尿病治療薬]
海外: 発売済 (欧州では販売停止)

Vol.14 (2016) No.04 (02/25) R02

【 EU EMA 】

●シグナルに関するPRACの勧告—2015年11月30日～12月3日PRAC会議での採択分

**PRAC recommendations on signals – Adopted at the PRAC meeting of 30 November - 3
December 2015**

Signal management

通知日: 2015/12/17

[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2015/
12/WC500198763.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2015/12/WC500198763.pdf)

(Web掲載日: 2016/01/07)

(抜粋)

本記事は、2015年11月30日～12月3日のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Aの会議で、シグナルについてPRACが採択した勧告の概要である^B。

PRACからMAH^Cに補足情報提出の勧告があった場合、MAHは直接その勧告に対応する。規制措置 (製品情報改訂など) が勧告された場合、中央承認薬のシグナルではPRACの勧告内容がCHMP (医薬品委員会)^Dへ提出され、承認を受け^E、各国承認薬のシグナルでは勧告内容が

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B 原則として、日本国内で発売済みまたは開発中の医薬品のみを対象とした。(訳注)

^C marketing authorisation holder (製造販売承認取得者)

^D Committee on Medicinal Products for Human Use

CMDh(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)^Fへ情報提供のため提出される^G。その後、PRACの勧告に従った対応をMAHが取ることになる。

シグナル評価の後に提出する変更(variation)についてPRACが勧告した期限は、別段の定めがあるものを除き、先発品およびジェネリック製品の双方に適用される。



1. 製品情報改訂の勧告が行われたシグナル^B

医薬品名 (INN表記)	安全性シグナルが特定された有害事象	MAHへの勧告内容
ホルモン補充療法 (HRT) ^H 薬 (臙剤を除く) : ・ エストロゲン単独, またはエストロゲン+プロゲステロゲン配合剤 (Tibolone含有製品も対象) ・ Bazedoxifene/結合型エストロゲン配合剤	卵巣癌のリスク上昇	製品情報改訂に関して寄せられたコメント, <i>Lancet</i> 誌発表のメタアナリシス ^I の結果等から, PRACはHRT薬の製品表示改訂を勧告。 当該製品の全MAHに対し, この勧告の公表後3カ月以内に改訂を実施するよう勧告。
ヒトフィブリノゲン/ ヒトロンビン組織接着用シート	腸閉塞	EudraVigilanceからのエビデンス, 文献, MAHが提出したデータ, および製品情報改訂案等を検討した結果, PRACは当該製品のMAHに対し, 30日以内に製品表示改訂のための変更(variation)を提出するよう勧告。

^E 中央承認薬については, この概要の公表時には, PRACからの製品情報改訂の勧告に関しCHMPの会議(2015年12月14~17日)で承認が得られている。この勧告にもとづきMAHが提出する製品情報改訂のための変更(variation)申請については, CHMPが評価することになる。

^F Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

^G 各国承認薬については, 当該加盟国の関係当局が, シグナルに関するPRACの勧告が遵守されるよう監督する責務を負う。

^H hormone replacement therapy

^I Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies; Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer; *The Lancet*, Volume 385, Issue 9980, 1835 – 1842, February, 13, 2015

2. 補足情報提出が勧告されたシグナル^B

医薬品名 (INN表記)	安全性シグナルが特定された有害事象	MAHへの勧告内容
Adalimumab	糸球体腎炎	2016年2月10日までに補足情報を提出。
Dabigatran	肺胞出血	次回のPSUR ^J で評価。2016年5月27日までに提出。
Infliximab	甲状腺障害	2016年2月10日までに補足情報を提出。
Olanzapine	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 (DRESS症候群) ^K	2016年2月10日までに補足情報を提出。

3. その他の勧告が行われたシグナル^B

なし。

関連情報

- シグナルに関するPRACの勧告について詳しくは下記サイトを参照：

Questions and Answers on signal management

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf

^J Periodic Safety Update Report: 定期的安全性最新報告

^K Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

Vol.14(2016) No.04(02/25) R03

【 カナダHealth Canada 】

- Benzoyl peroxideまたはsalicylic acidを含有するOTC外用ざ瘡治療薬:重篤な過敏反応のリスクを評価

Summary Safety Review - Over-the-counter topical acne products containing either BENZOYL PEROXIDE or SALICYLIC ACID - Assessing the potential risk of serious allergic reactions (serious hypersensitivity reactions)

Safety Reviews

通知日:2015/12/10

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/benz_salic-eng.php

(抜粋)

◇**重要なメッセージ**

- Benzoyl peroxideおよびsalicylic acidは、ざ瘡(にきび)の治療のため皮膚に塗布する(外用)OTC製品の有効成分である。
- Health Canadaは、benzoyl peroxideまたはsalicylic acidを含有するOTC外用ざ瘡治療薬の使用に伴う重篤なアレルギー反応(重篤な過敏反応)のリスクをFDAが特定した^Aことを受け、通常の医薬品モニタリング活動の一環として安全性レビューを行った。
- Health Canadaの安全性レビューの結果、benzoyl peroxideまたはsalicylic acidを含有するOTC外用ざ瘡治療薬の使用と、アナフィラキシー反応(緊急治療を要する)など重篤な過敏反応との関連はエビデンスにより支持されていると結論された。Health Canadaは、benzoyl peroxideまたはsalicylic acidを含有するOTC外用ざ瘡治療薬について、ざ瘡治療薬モノグラフの「使用上の注意」および「警告」の項を改訂し、これらの改訂に関してInformation Update^Bを発行する。

◇**カナダでの使用状況**

- カナダでは、benzoyl peroxideまたはsalicylic acidを含有するOTC外用ざ瘡治療薬が400品目以上販売されている。
- これらの製品は通常、2.5～5%のbenzoyl peroxide、または0.5～2%のsalicylic acidを含有しており、石鹸、クリーム、ゲル、ローションなど、さまざまな形態のものが販売されている。
- Benzoyl peroxideまたはsalicylic acidの使用に関連した副作用として、皮膚刺激や皮膚乾燥が知られている。皮膚刺激の徴候には、発赤、灼熱感、皮膚剥離、軽度の腫脹などがある。カナダで販売されている、benzoyl peroxideまたはsalicylic acidを含有するOTC外用ざ瘡治

^A 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.12 No.16 (2014/07/31) 参照。

^B 2015年12月10日付発行のInformation Update:

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/56268a-eng.php>

療薬製品のパッケージ表示には、すでにこれらの既知の副作用が記載されている。

◇安全性レビュー^Cの結果

- レビュー時点でHealth Canadaには、benzoyl peroxideのOTC製品使用に関連した重篤な過敏反応のカナダでの症例が10例報告されており^D、このうち5例はアナフィラキシー反応であった。Salicylic acid のOTC製品については、重篤な過敏反応がカナダで16例報告されており、このうち4例がアナフィラキシー反応であった。アナフィラキシー反応の症例のうち2例では、benzoyl peroxide製品とsalicylic acid製品の両方が使用されていた。
- FDAは、benzoyl peroxideまたはsalicylic acidの含有製品の使用に関連した重篤な過敏反応の症例報告を131例特定している。このうち50例はアナフィラキシー反応であった。

◇結論および措置

- Health Canadaの安全性レビューで、benzoyl peroxideまたはsalicylic acidを含有するOTC外用ざ瘡治療薬の使用と重篤な過敏反応との関連は、エビデンスにより支持されていると結論された。
- その結果、Health Canadaは、benzoyl peroxideまたはsalicylic acidを含有するOTC外用ざ瘡治療薬について、ざ瘡治療薬モノグラフの「使用上の注意」および「警告」の項を改訂する。
- 報告された副作用として局所性の皮膚刺激が最も多いようであるが、これらの製品の使用者の一部では、アナフィラキシーなど、より重篤で生命を脅かす過敏反応を発現する可能性がある。
- Benzoyl peroxideまたはsalicylic acidを含有するOTC外用ざ瘡治療薬に伴う重篤な過敏反応のリスク、および製品情報の改訂について医療従事者および消費者に知らせるため、Information Update^Bを発行する。このInformation Updateでは、アナフィラキシー反応発現時における消費者向け助言として、重度のそう痒および蕁麻疹とともに、顔面・眼・口唇・口腔・咽喉等の腫脹、呼吸困難、咽喉絞扼感や嘔声、および/または失神が発現した場合、緊急治療を受けるべきであるとしている。

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.12 No.16(2014/07/31)

^C 本安全性レビューは、科学文献、医学文献、カナダ国内外の有害反応報告、カナダ国内外での当該製品の使用に関する知見などにもとづいて行った。

^D カナダでの報告は下記のCanada Vigilance Online Databaseのサイトで閲覧できる。

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/index-eng.php>

薬剤情報

◎Benzoyl Peroxide〔過酸化ベンゾイル, ざ瘡治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

※Benzoyl peroxideは, INN表記ではなくUSANによる表記。国内ではOTC薬の販売はない。

◎Salicylic Acid〔サリチル酸(JP), NSAID, ざ瘡治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

※Salicylic acidは, INN表記ではなくWHOのATC分類による表記。

Vol.14 (2016) No.04 (02/25) R04

【WHO】

●VigiBaseで特定された安全性シグナル

Signal

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 6, 2015

通知日:2015/12

<http://www.who.int/entity/medicines/publications/pharmnewsletter6-2015.pdf?ua=1>

(抜粋・要約)

◆WHOのシグナルについて^A

WHOの定義によるシグナルとは, ある有害事象とある医薬品との因果関連について, これまで知られていなかったかこれまでの記録内容が不十分であったものについて, WHOに報告された情報である。有害事象の重篤度や情報の質にもよるが, 通常, シグナルの生成には2件以上の報告が必要である。シグナルとは, データと論拠を伴った仮説で, 不明確であり, かつ予備的な性格をもつことに留意すべきである。

本Newsletterに記載されているシグナルは, WHOの国際的な個別症例安全性報告(ICSR)^BデータベースであるVigiBaseに収載されたICSRから得られた情報にもとづいている。このデータベースには, WHO国際医薬品モニタリングプログラムに参加している各国のファーマコビジランスセンターから提出された, 医薬品との関連が疑われる有害反応の報告が1,000万件以上収載されている。VigiBaseは, WHOに代わりUppsala Monitoring Centre(UMC)^Cが維持・管理し, VigiBaseのデータは, UMCがルーチンに行っているシグナル検出プロセスに従い, 定期的に解析されている^D。



^A 原則として, 日本国内で発売済みまたは開発中の医薬品のみを対象とした。(訳注)

^B Individual Case Safety Report.

ICSRに関する詳細情報(限界や適切な使用など)は, UMCの“Caveat document”〔WHO Pharmaceuticals Newsletter No.6, 2015 p.31(以下のサイト)]を参照。(訳注)

<http://www.who.int/entity/medicines/publications/pharmnewsletter6-2015.pdf?ua=1>

^C <http://www.who-umc.org/>

^D UMCが行っているシグナル検出に関する説明は以下のサイトを参照。(訳注)

<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=115096&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7613&mn4=7616>

◇Atomoxetine: 小児患者での好中球減少症のシグナル

◇Atomoxetineについて

- 6歳以上の青少年, および成人における注意欠如・多動性障害 (ADHD)^E (定義はDSM-IV^Fの診断基準にもとづく) の治療を適応とする。
- Atomoxetineは, 前シナプスのノルアドレナリントランスポーターを比較的強力に阻害し, セロトニン取り込みを中程度に阻害し, ドパミン取り込み阻害作用は弱く, 他のノルアドレナリン受容体との親和性はごく低い。

◇VigiBaseに収載されているatomoxetine関連の好中球減少症のICSR

- 2015年2月4日時点で, 17歳までの青少年でのICSRが25例報告されていた (重複を除く)。年齢は6~17歳で, 中央値は12歳であった。
- それ以外に, 22~65歳での症例が7例, 年齢が報告されていなかった症例が1例あった。
- Atomoxetineとの関連が疑われる好中球減少症は, 青少年の患者で特に多くみられている。Atomoxetineの使用は若年層に多く, VigiBaseのatomoxetine関連の有害事象報告数全体では, 2~17歳の報告が60%を占めていた。これに対し, atomoxetine関連の好中球減少症の疑い症例では同年齢層の割合がさらに高く, 75.8%を占めていた。

◇VigiBase収載の青少年のatomoxetine関連好中球減少症25例に関する概要^G

有害反応発現までの期間

- 好中球減少症の発症までの期間は11例で報告されており, 14日~10カ月であった。中央値は50日で, 14~27日に最も集中していた。

転帰

- 好中球減少症の転帰は15例で報告されており, 10例は回復または回復中, 残りの5例では未回復と報告されていた。
- 回復または回復中の10例中, 7例でatomoxetineの使用が中止され, 1例で用量が増量^Hされており, 残りの2例については薬剤の使用状況は不明であった。
- 未回復の5例のうち, 4例ではatomoxetineの使用が中止され, 1例は使用状況が不明であった。

^E attention deficit hyperactivity disorder

^F Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル, 第4版) (訳注)

^G 原文には25症例の一覧表がある。

^H 有害反応発現後に被疑薬を増量することは考えにくい, 原文は“increased”である。(訳注)

他の被疑薬

- 25例のうち、20例でatomoxetineが単独の被疑薬であった。残りの5例では、他の被疑薬として、抗精神病薬 (olanzapine, risperidone) が2例、抗うつ薬 (fluoxetine) が1例、抗けいれん薬 (valproic acid) が1例、別のADHD治療薬 (methylphenidate) が1例で報告されていた。
- このうちolanzapine, risperidone, およびvalproic acidは、それぞれの製品情報に好中球減少症に関する記載があり、これらが原因であった可能性がある。

投薬との関連性

- 7例でpositive dechallenge¹がみられたことは、好中球減少症が薬剤性であることを支持している。
- 好中球減少症の発現までの期間が14日～10カ月 (中央値は50日) で、14～27日に最も集中していたことは、薬剤性好中球減少症の特徴と一致している。

◇MAHの回答

- 好中球減少症を含む血液疾患に関し、2006年と2014年にレビューを実施した。その結果、atomoxetineによる治療と好中球減少症の発現との因果関係や、好中球減少症のリスク上昇を支持するに足るエビデンスは示されなかった。
 - さらに情報が必要ではあるが、入手可能な情報によれば、報告された事象は偶発的な所見か、または他の原因 (基礎疾患、併用薬など) に関連していた可能性が示唆される。
-

◇Deferasirox: 小児での脾炎のシグナル

◇Deferasiroxについて

- Deferasiroxは、3価の鉄に高い選択性を示す経口キレート剤で、鉄の排泄 (主に便中へ) を促す。
- 6歳以上の重症型βサラセミア患者での頻回の輸血による慢性鉄過剰症の治療、および輸血による慢性鉄過剰症患者でdeferoxamineによる治療が禁忌か不適切である場合の治療を適応とする。

◇VigiBaseに収載されているdeferasirox関連の脾炎のICSR

- 2015年3月時点で、青少年でのdeferasiroxの使用に伴う脾炎の症例が計14例報告されている (重複例を除く)。患者の年齢は4～16歳 (中央値: 12歳) であった。
- Deferasiroxの使用に関連した脾炎の報告は全体で62例あり、そのうち年齢の報告のあった28例中14例、すなわち50%が青少年であった。

¹ 被疑薬の使用中止後に有害反応が消失すること。(訳注)

- Deferasiroxは若年層に使用者が多いとはいえ、VigiBase収載のdeferasirox関連報告で年齢記載のあった計7,148例のうち、2～17歳の年齢層は16.8%のみであったことを考慮すると、deferasirox使用との関連が疑われる脾炎の報告数は、青少年で特に多いと言える。

◇VigiBase収載の青少年でのdeferasirox関連の脾炎14例に関する概要^J

有害反応発現までの期間

- 脾炎発症までの期間は9例で報告されており、17日～5年以上(中央値:11カ月)であった。

転帰

- 脾炎の転帰は10例で報告されていた。9例が回復または回復中、残りの1例は死亡と報告されていた。回復または回復中の症例のうち、6例ではdeferasiroxの使用が中止されていたが、残りの3例では使用が継続されていた。死亡例では、deferasiroxの使用が中止されていた。

他の被疑薬

- 14例中11例で、deferasiroxが唯一の被疑薬であった。残りの3例でdeferasiroxと共に報告されていた被疑薬は、azithromycin, ceftriaxone, hydroxycarbamide, amoxicillin, clarithromycin, omeprazole, およびdeferoxamineであった(被疑薬が複数あった患者あり)。

投薬との関連性

- 脾炎発症までの期間が17日～5年以上(中央値:11カ月)であったことは、脾炎が薬剤性であることと整合性がある。発症が通常予測されるより遅い症例もあったが、これは他の薬剤クラスによる薬剤性脾炎の報告でもみられており、矛盾しない。
- 回復または回復中の症例のうち、6例ではdeferasiroxの使用が中止されていた。このdechallengeへの反応は、薬剤性脾炎の根拠として妥当と考えられる。

◇MAHの回答

- 現在までのdeferasirox[‘Exjade’]の曝露量は、患者245,000人・治療年^K以上と推定される(臨床試験での患者7,200人・治療年以上を含む)。
- MAHは同社の安全性データベースに収載されている小児患者での脾炎38例(自発報告, 臨床試験, および文献での報告)をレビューした。
- 報告症例の半数以上に、副作用の別の理由の記載および/または交絡因子があったが、3例では因果関係を否定するような交絡因子が特定されなかった。したがって、小児患者での急性脾炎発現と[‘Exjade’]による治療との関連を否定することはできない。
- Deferasirox[‘Exjade’]の使用患者では、その基礎疾患が脾炎の発現に関与する可能性のあ

^J 原文には14症例の一覧表がある。

^K patient-treated-years

ることが認識されているが、副作用としての腭炎の重大性および特異性のため、「急性腭炎」を、市販後報告から得られた頻度不明の有害作用として添付文書に追加することは妥当であると考える。

.....

◇Desloratadine: 攻撃的反応のシグナル

◇Desloratadineについて

- Desloratadineは非鎮静性の選択的末梢型ヒスタミンH₁受容体拮抗薬であり、小児および成人でのアレルギー性鼻炎および蕁麻疹に伴う症状の緩和を適応とする。
- Desloratadineはloratadine (1993年の発売以降広く用いられている抗ヒスタミン薬)の一次代謝産物である。LoratadineはOTC薬が販売されているが、desloratadineは処方薬のみである。
- EUでは成人、および1歳以上の青少年での使用が承認されている。米国では、生後6カ月以上の患者での使用が承認されている。

◇VigiBaseに収載されているdesloratadine関連の攻撃的反応のICSR

- 2015年3月時点で、desloratadineの使用に伴う攻撃的反応 (WHO-ART^Lの基本語による)の症例が17例収載されていた。2002年の最初の報告以降、2014年まで継続的に報告されている。
- 患者の年齢は、1～79歳(中央値:12歳)であった。
- 症例報告中10例は小児であり、そのうち8例は8歳以下であった。そのうち3例は重篤例として報告されていた。7例は成人患者であった。

◇小児での報告症例^M

有害反応発現までの期間

- 小児では、攻撃的反応の発現までの期間は1～2日から7カ月と幅がみられた。1例は発現時期について正確な情報は報告されていなかったが、desloratadineの使用期間は約1年であった。Positive dechallenge^Lが報告された6例では、発現までの期間は「投与中」(1例)、1～2日(2例)、3日(2例)、数週間(1例)であった。

転帰

- 報告時点で小児の10例中6例がdesloratadineの使用中止後、回復したか回復中であった。Positive dechallengeが報告されたこの6例のうち、2例でpositive rechallenge^Nも報告されており、そのうち1例は反復性のpositive rechallengeが報告されていた。
- 残りの4例では、desloratadineの使用を中止していたが、報告時点で患者は未回復(3例)または転帰不明(1例)であった。

^L World Health Organization Adverse Reaction Terminology (WHO副作用用語集)。(訳注)

^M 原文には小児10症例の一覧表がある。

^N 被疑薬の使用再開後に有害反応が再発すること。(訳注)

他の被疑薬

- 小児でpositive rechallengeが報告されていた6例すべてで、desloratadineが単独の被疑薬であった。

◇成人での報告症例

- 成人での症例報告7例のうち2例は、複数の交絡因子、または攻撃的反応を引き起こす可能性が高い他の要因も報告されていた。他の3例は報告内容が少なかった。
- 成人での症例のうち1例は専門医による報告であったが、desloratadineとrisperidoneとの併用による相互作用の可能性が示唆されている。
- 成人での残り1症例では、positive dechallengeとpositive rechallengeの両方が報告されていた。

◇投薬との関連性

- 小児での症例報告から時間的関連が妥当であること、およびpositive dechallenge, positive rechallengeが示されており、交絡の可能性のある要因はわずかであった。成人での症例も併せ、因果関係の可能性が支持されている。
- VigiBaseには1992～2015年に、loratadineの使用に伴う攻撃的反応の症例が、13カ国から108例（小児は45例）報告されている。また、desloratadineと同じく第2世代抗ヒスタミン薬であるcetirizineの製品表示には有害反応として攻撃性が記載されていることから、クラス効果の可能性が示唆される。
- Desloratadineに関してはこれまでも精神医学的有害反応が報告されているため、脳内への移行や、臨床的に重要な中枢神経へのその他の影響の可能性を否定できない。

薬剤情報

- ◎Atomoxetine〔アトモキセチン塩酸塩, Atomoxetine Hydrochloride, AD/HD治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Deferasirox〔デフェラシロクス, 鉄キレート剤, 輸血による慢性鉄過剰の治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Deferoxamine〔デフェロキサミン, 鉄キレート剤, 輸血による慢性鉄過剰の治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Desloratadine〔デスロラタジン, 持続性選択H₁受容体拮抗薬, アレルギー性疾患治療薬〕国内:申請中(2015/12/25現在) 海外:発売済
- ※DesloratadineはLoratadineの活性代謝物である。
- ◎Loratadine〔ロラタジン, 持続性選択H₁受容体拮抗薬, アレルギー性疾患治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室：青木 良子