



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.15 No.24 (2017/11/30)

目 次

各国規制機関情報

【NZ MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- Prescriber Update Vol. 38 No.3
 - JCウイルス:進行性多巣性白質脳症(PML)以外のリスク2

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 4, 2017
 - VigiBaseで特定された安全性シグナルーDesloratadine, loratadineと小児の体重増加.....6

【オランダ Lareb (Netherlands Pharmacovigilance Centre)】

- Noscapine:腹痛, 胸痛, および頭痛 12

「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.24 (11/30) R01

【NZ MEDSAFE】

●JC ウイルス:進行性多巣性白質脳症 (PML) 以外のリスク

JC Virus — More than PML

Prescriber Update Vol.38 No.3

通知日:2017/09/07

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/September2017/JCVirus.htm>

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_September2017.pdf

◇重要なメッセージ

- JCウイルス感染者で、免疫能が低下している場合、ウイルスの変異により神経系感染が生じ、臨床学的に異なる疾患単位^A (PML, 顆粒細胞障害, 脳症, および髄膜炎) が引き起こされることがある。
- 免疫抑制薬 (特にnatalizumabおよびrituximab) による治療を受けている患者で、PMLおよび顆粒細胞障害の診断例がこれまでにみられている。
- 臨床医はJCウイルスによる顆粒細胞障害に留意すべきであり、免疫能低下患者が原因不明の進行性の小脳症候群を発現した場合、JCウイルスによる顆粒細胞障害の可能性を検討すべきである。

◇JCウイルスについて

進行性多巣性白質脳症 (PML)^B の病原体はJCウイルス (JCV) である。JCVは遍在性の小型のポリオマウイルスであり、50%以上の人々が感染している¹⁾。

JCVの初感染時に一過性のウイルス血症を発症し、その後ウイルスは腎臓、扁桃腺、腸において不顕性感染または持続感染していると考えられている^{1,2)}。特に細胞性免疫が低下している場合に、JCVの再活性化が起こる可能性がある²⁾。

JCVは遺伝子の変異により、上記以外の細胞種 (オリゴデンドロサイト, アストロサイト, 神経細胞, 髄膜の細胞など) にも感染可能となる。感染部位により、下記のような臨床学的に異なる疾患単位が引き起こされる。

- PML
- JCVによる顆粒細胞障害 (JCV-GCN)^C
- JCVによる脳炎
- JCVによる髄膜炎

^A clinically distinct entities

^B progressive multifocal leukoencephalopathy

^C JCV-granule cell neuronopathy

JCVによる髄膜炎, JCVによる脳炎, JCV-GCN, およびPMLは, それぞれ単発的に起こることもあれば, ウイルスの変異して1つの部位から他の部位に伝播するにつれ, 次々と連続して併発することもある³⁾. JCV感染について最近明らかになったこの新たな特徴は, JCV感染患者の治療を担当する臨床医にとって難題である(表1)^{3,4)}.

表1: JCVウイルス感染の臨床症状 (Tanらによる表⁴⁾を改変)

	古典的なPML	PML-IRIS ^D	JCV-GCN	JCVによる脳炎	JCVによる髄膜炎
発症	亜急性	免疫能の回復時	慢性	亜急性	急性
MRI所見	境界が明瞭で非対称性の, 造影剤増強効果陰性の皮質下白質病変	造影剤増強効果および圧排効果 (mass effect) あり	小脳萎縮	皮質の病変	明確な脳病変や脳室拡大なし
神経症状	部位による	部位および炎症による	小脳症候群	脳症	頭痛, 頸部硬直, 発熱
診断	脳脊髄液のJCVウイルス検査, 脳生検, MRI所見, および症状	脳脊髄液のJCVウイルス検査, 脳生検, MRI所見, および症状	脳生検, 脳脊髄液のJCVウイルス検査, 放射線所見, および症状	脳生検, 脳脊髄液のPCR検査によるJCVウイルスの検出, 放射線画像所見, および症状	脳脊髄液のJCVウイルス検査, および他のウイルスの可能性の排除
治療	免疫抑制薬の減量・中止, natalizumabの使用患者では血漿交換	PMLと同じ。顕著な増悪がみられる場合はステロイド治療	古典的なPMLと同じ	古典的なPMLと同じ	古典的なPMLと同じ

◇PMLについて

PMLに関しては, 2012年9月発行のPrescriber Updateの記事^E, および2016年3月発行の記事^Fでも通知している。

以前は, PMLはHIV感染患者で発生する症例が多かったが, 現在では, 免疫抑制薬の使用に伴う発症が増加している。例えば, JCV抗体を有し, 免疫抑制薬の使用歴のある患者がnatalizumabを使用している場合, PMLの発生頻度は1%である⁵⁾。PMLの特徴は表1を参照。

^D Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome

^E ‘PML: a rare but serious disease’ <http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PMLSept2012.htm>
NIHS医薬品安全性情報【NZ MEDSAFE】Vol.10 No.21 (2012/10/11) 参照。

^F ‘Reminder: immunomodulatory medicines and risk of progressive multifocal leukoencephalopathy’
<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2016/ReminderImmunomodulatoryMedicinesAndRiskProgressiveMultifocalLeukoencephalopath.htm>

◇PML-IRISについて

古典的なPMLにおいて、細胞性免疫反応はJCVを排除するには有益であるが、免疫系全般が急速に回復することは必ずしも望ましいことばかりではなく、免疫再構築症候群 (IRIS) をきたす場合がある。

IRISとは、免疫抑制療法の後、免疫系の回復に伴って起こる、顕在性、あるいは不顕性の炎症反応である。免疫再構築は、Tリンパ球数の増加により推測される。IRISは、HIV感染患者で複数の薬剤を組み合わせた抗レトロウイルス療法を開始した後、あるいは、免疫抑制薬 (natalizumabなど) の使用を中止した患者で起こる可能性がある⁴⁾。

Natalizumabは、使用中止後も3カ月間効果が持続するため、その間もPMLが進行することがある。あるいは、その期間に、中枢神経系でのリンパ球の増加によりIRISを発症することがある。血漿交換および/または免疫吸着を行うことで、natalizumabの血中濃度を速やかに低下させることができるが、免疫系が急速に回復した場合、最大3週間後まで重度のIRIS反応の発生リスクが高い状態が続く。このような場合には、致死的転帰のリスクを低下させるため、副腎皮質ステロイドの集中投与が推奨されている⁴⁾。

◇JCVによる顆粒細胞障害 (JCV-GCN) について

JCV-GCNは、JCVが小脳の顆粒細胞層に感染して発症する (プルキンエ細胞には感染しない)³⁾。JCV-GCNの症状には、運動失調、振戦、構語障害、反復拮抗運動不全 (dysdiadochokinesia)、測定障害 (指鼻指試験および踵膝試験により判定)、協調運動障害、眼振がある⁴⁾。

MRI画像では通常、神経変性を示唆する小脳萎縮が示される^{3,4)}。診断の確定は、顆粒細胞にJCVによる溶解感染が生じているかを脳生検で調べて行う⁴⁾。

JCV-GCNは主としてHIV感染患者で報告されているが、natalizumabおよびrituximabの使用患者でも報告されている^{2,3)}。

JCV-GCNは単独で、あるいはPMLに併発して起こることがある。PMLの保存試料について組織学的検査を行ったところ、PML患者の最大半数で顆粒神経細胞に感染が起こっていた可能性が示唆された³⁾。JCV-GCNを、JCVによる別個の疾患単位として考えるべきか、PMLのサブタイプとして考えるべきかはまだ明確にされていない²⁾。

JCV-GCNの進行を抑える唯一の方法は、免疫不全状態からの回復である。運動機能の障害は残ることがあるが、PMLと異なり、疾患自体が生命を脅かすことはないと思われる⁶⁾。

臨床医はJCV-GCNに留意すべきである。免疫抑制状態の患者で、原因不明の進行性の小脳症候群がみられた場合には、JCV-GCNの可能性を検討すべきである⁶⁾。

◇JCVによる脳炎

JCVによる脳炎は、JCVが皮質灰白質と白質の境界部の錐体神経細胞およびアストロサイトに感染して発症する。JCVによる脳炎の病理学的特徴は、皮質灰白質での感染と細胞溶解である^{1,3,4)}。

◇JCVによる髄膜炎

JCVによる髄膜炎は、髄膜炎症状のみを呈する患者の脳脊髄液からJCVが検出される症状である⁴⁾。頸部硬直や複視など、典型的な髄膜炎の徴候・症状を呈する患者で、脳脊髄液から検出された病原体がJCVのみであった症例が、いくつかの研究で報告されている。これらの症例は、JCVの一次感染によるものか、あるいはJCVの再活性化によるものかは不明である³⁾。

医療従事者は、感染部位によって臨床学的に異なる疾患単位を発症することがあることに留意すべきである。免疫抑制薬の使用により免疫能が低下している患者で、PMLに加え、JCV-GCNも報告されている。

文献および関連資料

- 1) Adang L, Berger J. 2015. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *F1000Research* 4: 1424.
- 2) Wijlburg MT, van Oosten BW, Murk J-L et al. 2015. Heterogeneous imaging characteristics of JC virus granule cell neuronopathy (GCN): a case series and review of the literature. *Journal of Neurology* 262: 65–73.
- 3) Miskin DP, Kroalnik IJ. 2015. Novel syndromes associated with JC virus infection of neurons and meningeal cells: no longer a gray area. *Current Opinion in Neurology* 28: 288–94.
- 4) Tan CS, Korolnik IJ. 2010. Beyond progressive multifocal leukoencephalopathy: expanded pathogenesis of JC virus infection in the central nervous system. *Lancet Neurology* 9: 425–37.
- 5) Biogen NZ Biopharma Limited. 2016. *Tysabri Data Sheet*. 11 November 2016. URL: [medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/t/Tysabriinf.pdf](https://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/t/Tysabriinf.pdf) (accessed 3 July 2017).
- 6) Henry C, Jouan F, De Brouker T. 2015. JC virus granule cell neuronopathy: a cause of infectious cerebellar degeneration. *Journal of the Neurological Sciences* 354: 86–90.

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.14 No.10 (2016/05/19), 【英MHRA】Vol.14 No.10 (2016/05/19),
【NZ MEDSAFE】Vol.10 No.21 (2012/10/11), 【米FDA】Vol.10 No.05 (2012/03/01), ほか

薬剤情報

- ◎Natalizumab[{ナタリズマブ(遺伝子組換え)}, {Natalizumab (Genetical Recombination)}], ヒト化抗ヒト α 4インテグリンモノクローナル抗体, 多発性硬化症治療薬, クローン病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Rituximab[{リツキシマブ(遺伝子組換え)}, {Rituximab (Genetical Recombination)}], 抗CD20モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬, 関節リウマチ治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.15 (2017) No.24 (11/30) R02

【WHO】

●VigiBase で特定された安全性シグナル—Desloratadine, loratadine と小児の体重増加

Signal (desloratadine, loratadine)

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 4, 2017

Web掲載日:2017/08/28

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/258800/1/WPN-2017-04-eng.pdf?ua=1>

(抜粋・要約)

◆WHOのシグナルについて

WHOはシグナルを、有害事象と医薬品との間の因果関係(これまで知られていなかったか根拠が不十分であった)を示唆する情報と定義している。通常、シグナルとして検出されるには2件以上の報告が必要であるが、これは有害事象の重篤度や情報の質にもよる。シグナルはデータと論拠を伴った仮説であり、未確定かつ予備的な性質をもつことに留意することが重要である^A。

本Newsletterに掲載されているシグナルの根拠となっている情報は、WHOの副作用データベースであるVigiBase^Bに収載された、医薬品との関連が疑われる有害反応報告から得たものである。VigiBaseには、WHO国際医薬品モニタリングプログラム^Cの参加国それぞれ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1,500万件以上収載されている。VigiBaseは、WHOに代わりUppsala Monitoring Centre (UMC)^D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方法に従い、定期的に解析されている。



◇背景

Loratadineおよびdesloratadineは、経口の非鎮静型末梢ヒスタミンH1受容体拮抗薬であり、季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、および慢性特発性蕁麻疹の症状緩和を適応とする^{1,2)}。

Loratadineは1993年にFDAの承認を受け、desloratadineは2001年にEUおよび米国で承認を受けた。Desloratadineはloratadineの主要活性代謝物である。Loratadineは2015年時点で多くの国でOTC薬が入手可能であるが、desloratadineは現在も処方箋が必要である^{4,5)}。

EUでは、loratadineは成人および2歳を超える小児での使用が承認されているが、desloratadineは成人および1歳を超える小児での使用が承認されている^{1,6)}。米国では、desloratadineは生後6カ

^A WHOのシグナルの定義について詳しくは以下のサイトを参照。(訳注)

<https://www.who-umc.org/research-scientific-development/signal-detection/what-is-a-signal/>

^B 個別症例安全性報告(individual case safety report:ICSR)を収載したWHOの世界規模のデータベース。ICSRに関する詳細情報(限界や適切な使用など)は、“Caveat document”(本記事の原文のp.25)を参照。

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/258800/1/WPN-2017-04-eng.pdf?ua=1>

^C WHO Programme for International Drug Monitoring

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

月以上の患者での使用が承認されている⁷⁾。

小児患者に焦点を当ててシグナル検出のスクリーニングを行ったところ、2～11歳の小児で、desloratadineと体重増加との関連が浮かび上がった。Desloratadineはloratadineの代謝物であることから、loratadineもこの評価に含める必要があると判断された。

◆VigiBase の報告

◇Loratadine

2016年11月6日時点のVigiBaseで検索したところ、loratadineとの関連で「体重増加」、「肥満」、または「食欲亢進」^Eが報告されていた症例が115例見出された。97例では、loratadineが唯一の被疑薬であった。報告国は22カ国にわたっており、女性は70例、男性は33例(12例は性別不明)で、年齢は4～77歳(中央値:35歳)であった。このうち、11例が2～11歳の小児での報告であった。

◇小児での症例

Loratadineの使用に伴う小児での症例の概要を表1に示す。この11例のうち9例で、loratadineが唯一の被疑薬であった。残りの2例(症例番号3, 4)では他の被疑薬も報告されていたが、そのうち体重増加を引き起こすことが知られているのはcetirizineのみであった¹⁰⁾。

有害反応が発現するまでの時間が記載されていた症例報告では、発現までの時間は数時間～7カ月であった。

患者が回復したと報告されていたのは5例であった。

Positive dechallenge^Fが報告されていたのは症例番号1, 2, 5, 9, 11であった。症例番号10では、negative dechallenge^Fが報告されていた。症例番号1(10歳の男児)ではpositive rechallengeも示しており、2シーズン連続で、loratadineによる治療を開始して1～2カ月後に体重が4 kg以上増加したが、退薬後に回復した。

小児でのloratadineと体重増加の関連は、統計的有意に達しなかった。

^E それぞれ、‘weight increase’, ‘obesity’, ‘appetite increased’。これらはWHO-ARTの基本語(preferred term)。

^F positive dechallenge:薬剤の使用中止で、有害反応が消失または軽減すること。positive rechallenge:薬剤の使用再開後に有害反応が再発すること。negative dechallenge:薬剤の使用中止後に有害反応が消失・軽減しなかったこと。(訳注)

表1:小児でのloratadineの使用に伴う体重増加・食欲亢進の個別症例報告の概要 (VigiBaseより)

症例番号	年齢/性別	他の被疑薬 (S) ^G , または併用薬 (C) ^H	報告された有害反応 (WHO-ART) ^I	有害反応発現までの時間	体重増加	報告者	Dechallenge/ Rechallenge ^F	転帰
1	10/男	-	体重増加	1カ月以内	1~2カ月で少なくとも4 kg	医師	Positive dechallenge/ Positive rechallenge	回復
2	7/男	Mometasone, clobetasone (いずれも C)	食欲亢進, 体重増加	1カ月以内	-	医師	Positive dechallenge	回復
3	10/女	Beclometasone (S)	思春期早発症, 体重増加	-	-	医師	不明	-
4	4/男	Cetirizine (S)	過敏反応, 体重増加	-	-	その他	不明	-
5	10/男	-	激越, 食欲亢進	1日以内	-	医師	Positive dechallenge	回復
6	8/男	-	体重増加	1カ月	1カ月で4 kg	医師	退薬	不明
7	10/女	Fluticasone (C)	体重増加	7カ月	平均より5 kg 増加	医師, 薬剤師	-	-
8	8/女	Fluticasone (C)	体重増加	7カ月	平均より5 kg 増加	医師, 薬剤師	-	-
9	8/男	-	咽頭浮腫, 体重増加	-	-	消費者	Positive dechallenge	回復
10	4/女	-	食欲亢進, 体重増加	9日	2.5年の治療後の体重が30 kg	医師	退薬	回復せず
11	10/男	-	思考異常, 体重増加	-	22%以上の体重増加	医師	Positive dechallenge	回復

◇Desloratadine

2016年11月6日時点で, desloratadineとの関連で「体重増加」, 「肥満」, または「食欲亢進」(WHO-ARTの基本語)^Eが報告されていた症例をVigiBaseで検索したところ, 44例見出された(重複例2例を除く)。そのうち34例では, desloratadineが唯一の被疑薬であった。報告国は18カ国にわたり, 女性は32例, 男性は11例(1例は性別不明), 年齢は生後20カ月~60歳(中央値:34.5歳)であった。このうち11例が2~11歳の小児での報告であった。

◇小児での症例

Desloratadineの使用に伴う小児での症例の概要を表2に示す。この11例のうち5例で, desloratadineが唯一の被疑薬であった。有害反応が発現するまでの時間は, 数時間~20カ月とさ

^G suspected drug^H concomitant drug^I WHO-ART: World Health Organization Adverse Reaction Terminology (WHO 有害反应用語集)

まぎまであった。2例(症例3, 9)で, positive dechallengeとpositive rechallengeが報告されていた。症例9は, 7歳の男児で, desloratadineの治療開始の初日から食欲が急に亢進し, 2カ月で体重が4.5 kg増加した。Desloratadineの退薬後, 食欲は正常に戻り, 体重も減少した。後日, desloratadineの使用を再開したところ, 再び食欲亢進が現れたが, 食事療法により患者の体重をコントロールした。

小児でのdesloratadineと体重増加の関連は, 統計的に有意に達した。

表2: 小児でのdesloratadineの使用に伴う体重増加・肥満・食欲亢進の個別症例報告の概要 (VigiBaseより)

症例番号	年齢 / 性別	他の被疑薬(S) ^J または併用薬(C) ^K	報告された有害反応 (WHO-ART)	有害反応発現までの時間	体重増加	報告者	Dechallenge/ Rechallenge ^F	転帰
1	9/女	-	体重増加	-	-	医師	不明	-
2	10/女	Mometasone (S)	浮腫, 体重増加	21日	-	-	退薬	-
3	10/女	-	食欲亢進, 体重増加	14日	-	医師	Positive dechallenge/ Positive rechallenge	回復
4	6/男	Montelukast (S)	異常体重増加*	12カ月	-	他の医療従事者	退薬	不明
5	6/女	Montelukast (S)	異常体重増加*	9カ月	-	他の医療従事者	退薬	不明
6	7/男	Montelukast (S)	異常体重増加*	20カ月	-	他の医療従事者	退薬	不明
7	4/男	Montelukast (S)	顔面浮腫, 過量投与, 体重増加	12日	1カ月で1 kg	医師	退薬	回復せず
8	6/女	-	体重増加	1カ月	-	消費者	用量変更せず	-
9	7/男	-	食欲亢進, 体重増加	1日以内	2カ月で4.5 kg	薬剤師	Positive dechallenge/ Positive rechallenge	回復
10	8/女	Beclometasone/ formoterol (S)	体重増加	2カ月	6カ月で5 kg	消費者	用量変更せず	回復中
11	11/女	-	肥満	-	-	その他	-	不明

*報告に記載されていた用語

◆結論

Loratadineまたはdesloratadineによる体重増加, 肥満, 食欲亢進の全報告症例をレビュー・解析

^J suspected drug

^K concomitant drug

した結果、両薬以外の因子(併用薬, 基礎疾患など)ではこれらの事象を十分に説明することはできなかつた。

Loratadine (115例) およびdesloratadine (44例) の症例報告から、両薬が体重増加を引き起こすのはおそらく食欲亢進 (loratadineおよびdesloratadineの製品情報に既に記載されている) のためであると考えられる。これが成人と同様、小児でも起こることが示唆される。

VigiBaseにおけるloratadineおよびdesloratadineの使用に伴う小児での体重増加の症例報告では、22例で医薬品との関連を裏付ける時間的關係が、7例でpositive dechallengeが示されていた。22例のうち、11例では他の使用薬が報告されていなかった。それ以外では、1例で別の抗ヒスタミン薬(cetirizine)、6例で副腎皮質ステロイド(1例では皮膚用)の併用が報告されている(cetirizineと副腎皮質ステロイドのいずれも体重増加との関連が知られている)。

これらの報告から、desloratadineおよびloratadineは、体重増加を引き起こす可能性があることが示唆される。またdesloratadineについては小児での報告率が高かった(25%)ことから、desloratadineの使用は小児肥満症に関与している可能性が示唆される。

結論として、loratadineおよびdesloratadineの使用に伴う体重増加はシグナルであると判断し、小児に処方する場合にはこれまで以上に配慮すべきであると考え。

[執筆者: Ms Ermelinda Viola and Dr Anita Conforti, Italy]

文献および関連資料

- 1) Electronic Medicines Compendium: Summary of Product Characteristics for loratadine (Boots Hayfever Relief Instant-Melts). Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/26058>. Accessed: 20 March 2017.
- 2) Gupta S, Khalilieh S, Kantesaria B, Banfield C. Pharmacokinetics of desloratadine in children between 2 and 11 years of age. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 May;63(5):534-40.
- 3) Church MK, Church DS. Pharmacology of antihistamines. *Indian J Dermatol*. 2013 May-Jun;58(3):219-24.
- 4) Hall SS. The Claritin Effect; Prescription for Profit. *The New York Times*. 2001 March 11 [cited 20March 2017]. Available from: <http://www.nytimes.com/2001/03/11/magazine/the-claritin-effect-prescription-for-profit.html>
- 5) Drugs.com - Desloratadine monograph. Available from: <https://www.drugs.com/monograph/desloratadine.html>. Accessed: 27 March 2017.
- 6) Electronic Medicines Compendium: Summary of Product Characteristics for desloratadine(Neoclarityn®). Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/21616>. Accessed: 20 March 2017.
- 7) DailyMed: Product label for desloratadine. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=6de2ba2e-dcfd-4efa-b24f-d6cbbe15e643>. Accessed: 8 March 2017.
- 8) DailyMed: Product label for loratadine. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=660ac9df-f1b1-4c89-94dd-9fae0a013f3c>. Accessed: 8 March 2017.
- 9) Nanri H, Shirasawa T, Ochiai H, Nomoto S, Hoshino H, Kokaze A. Rapid weight gain during

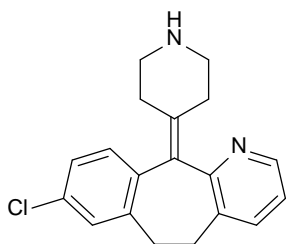
- infancy and early childhood is related to higher anthropometric measurements in preadolescence. Drug-induced weight gain. *Drugs Today (Barc)*. 2005;41(8):547-55.
- 10) Electronic Medicines Compendium: Summary of Product Characteristics for cetirizine (Allacan®) Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/30045>. Accessed: 20 March 2017.
 - 11) Electronic Medicines Compendium: Summary of Product Characteristics for montelukast. Available at <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/32213>. Accessed: 20 March 2017.
 - 12) The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Desloratadine and increased appetite. July 2011. Available from: http://www.lareb.nl/Signalen/kwb_2011_3_deslo.aspx. Accessed: 20 March 2017.
 - 13) Levocetirizine dihydrochloride 5 mg film-coated tablets. Available at <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24190>. Accessed: 20 March 2017.
 - 14) Masaki T, Yoshimatsu H. Neuronal histamine and its receptors: implication of the pharmacological treatment of obesity. *Curr Med Chem*. 2010;17(36):4587-92.
 - 15) Van Schoor J. Antihistamines: a brief review. *Prof Nurs Today*. 2012;16(5).
 - 16) Coles N, Birken C, Hamilton J. Emerging treatments for severe obesity in children and adolescents. *BMJ*. 2016 Sep29;354:i4116.

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

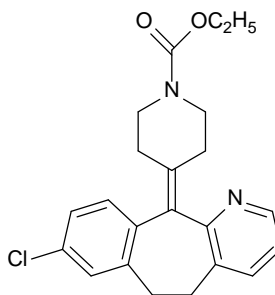
【EU EMA】Vol.15 No.22 (2017/11/02) (シグナルに関するPRACの勧告)

薬剤情報

- ◎Desloratadine〔デスロラタジン, 持続性選択H₁受容体拮抗薬, 抗アレルギー薬〕国内:発売済
海外:発売済
※DesloratadineはLoratadineの主要活性代謝物
- ◎Loratadine〔ロラタジン, 持続性選択H₁受容体拮抗薬, 抗アレルギー薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Ruxolitinib〔ルキソリチニブリン酸塩, Ruxolitinib Phosphate, JAK阻害薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内:発売済 海外:発売済



Desloratadine



Loratadine

Vol.15 (2017) No.24 (11/30) R03

【オランダ Lareb】

●Noscipine:腹痛,胸痛,および頭痛

Noscipine and abdominal pain, chest pain and headache

News

通知日:2017/04/26

https://databankws.lareb.nl/Downloads/Signals_2017_noscipine_abdominal%20pain%20chest%20pain%20and%20headache.pdf

2017年10月発行のWHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5^Aで, noscipineの使用に伴う腹痛,胸痛,および頭痛の有害反応が製品情報に十分記載されていないことが指摘された。このシグナル検出を担当したオランダLarebから詳細なレポートが出されているので紹介する。【安全情報部】



(Web掲載日:2017/05/29)

(抜粋)

◇背景

2016年10月に, Lareb(オランダ・ファーマコビジランスセンター)とUppsalaモニタリングセンターは,シグナル検出活動である‘sprint’^Bを合同で実施した。今回のsprintでは,患者からの報告に重点が置かれた。このsprintの目的の1つは,患者向け添付文書(PIL)^Cに十分記載されていない医薬品有害反応(ADR)^Dを検出することであった。このsprintの実施中に, noscipineの使用に伴うさまざまなADRシグナルが検出された。今回のsprintで検出されたADRシグナルの中で最も顕著だったのは,腹痛(上腹部痛),頭痛,胸痛,および胸部不快感〔計130例の個別症例安全性報告(ICSR)^E〕であった¹⁾。

Noscipineは,ケシ由来のアヘンアルカロイドであり,乾性咳嗽の治療を適応としている²⁾。Noscipineは,延髄の反射中枢にある咳受容体を抑制する中枢性の鎮咳薬であるが,正確な機序はまだ不明である。実際に咳を抑制する可能性もあるが,単に咳に対する忍容性が上がるとも考えられる⁴⁾。Noscipineの鎮咳作用はσオピオイド受容体アゴニスト作用により生じるとする説もある⁴⁾。Codeineと異なり, noscipineは鎮痛・鎮静・催眠作用や依存性がない⁴⁾。乾性咳嗽はブラジキニンの蓄積と関連がみられている。ブラジキニンは,気管支収縮と粘液産生を刺激する。Noscipineはブラジキニン受容体の非競合的拮抗薬であるため⁴⁾,緩やかな気管支拡張作用も有する。

Noscipineは1974年に上市され³⁾,世界の多くの国で販売されている⁵⁾。Noscipineは主に合剤と

^A http://www.who.int/entity/medicines/publications/WHO-Pharmaceuticals_Newsletter_No5_2017.pdf?ua=1

^B sprint については下記サイトを参照(訳注)

www.dgda.gov.bd/index.php/who- uppsala-report-april-2015/file

^C patient information leaflet

^D adverse drug reaction

^E individual case safety report

して販売されている⁵⁾。

咳嗽は、気道内の異物や過剰な分泌物を排除しようとする生理的な防御反応である。咳嗽反射は、中枢神経系、末梢神経系、および気道平滑筋が複合して関わっている複雑なメカニズムである⁶⁾。そのため、咳嗽反射のこの3つの要素のいずれかに作用する医薬品は、咳嗽を緩和する可能性がある。

Noscapineは多くの国ではOTC薬であり、処方箋なしで購入できることに留意することが重要である。

◇有害反応報告

Larebは、1991年5月1日～2017年2月28日に、noscapineの使用に伴う腹痛9件、上腹部痛6件、胸痛4件、胸部不快感2件、頭痛2件の報告を受けた(ICSIRの総数としては21例)⁷⁾。2例のICSIRでは複数のADRが報告されていた(1例は腹痛と胸部不快感、もう1例は胸部不快感と頭痛)^{F)}。8例は男性、13例は女性の患者であった。年齢は8～76歳とさまざまであり(平均40歳)、4例では不明であった。有害反応の発現までの時間は、noscapineの使用開始後30分～1週間(中央値:2時間)で、3例では不明であった。13例では、退薬後に患者は回復したか、報告の時点で回復中であった。残りの症例では、転帰や薬剤使用中止の有無は不明であった。Larebが受けた報告の概要をAppendix A^{G)}に示す。

◇他の情報ソース

◇SmPC(製品概要)^{H)}

オランダのnoscapineのSmPCには、頭痛、腹痛(上腹部痛)、胸痛のいずれも記載されていない³⁾。欧州では、スウェーデン、ノルウェー、ドイツのSmPCに、これら3つの有害反応すべてが記載されている⁸⁻¹⁰⁾。さらに、スウェーデンのSmPCとPILの製品情報には、noscapineを使用して30分～4時間後に、重度の腹痛および/または胸痛が発現する可能性があること、またこれらの症状は1～3時間後に軽減することが記載されている^{8,11)}。

◇文献および機序

Noscapineの使用との関連が疑われる有害事象は、文献ではほとんど取り上げられていない。胸痛および胸部不快感の機序として、noscapineは強力なヒスタミン遊離作用をもつことから、高用量を摂取した場合、放出されたヒスタミンが気管支収縮を引き起こす可能性があるという説が提唱されている。

^{F)} 詳しくは原文サイトの Appendix を参照。(訳注)

^{G)} 原文サイトを参照。(訳注)

^{H)} summary of product characteristics(訳注)

◇副作用データベース

表1: Noscipineの使用に伴う腹痛, 上腹部痛, 胸痛, 胸部不快感, および頭痛の症例報告 (2017年2月28日時点でのLarebおよびWHOのデータベースより)^{1,7)}

データベース	MedDRAのPT ^I	報告症例数	ROR ^J [95%CI]
Lareb	腹痛	9	4.1 [2.1~8.2]
WHO	腹痛	80	15.3 [12.0~19.6]
Lareb	上腹部痛	6	8.9 [3.9~20.3]
WHO	上腹部痛	22	8.1 [5.3~12.5]
Lareb	胸痛	4	4.8 [1.8~13.0]
WHO	胸痛	60	16.7 [12.7~22.0]
Lareb	胸部不快感	2*	
WHO	胸部不快感	7	2.2 [1.0~4.5]
Lareb	頭痛	2*	
WHO	頭痛	7	0.5 [0.2~1.0]

* Larebのデータベースでは, noscipineとこのPTとの関連についての症例報告数が少ないため, 信頼性のあるRORが算定できない。

VigiBase^Kには, 2016年11月13日時点で, noscipineに関するICSRが130例収載されており, 報告されていたPT^Iは, 74件が「腹痛」^L, 20件が「上腹部痛」^M, 58件が「胸痛」^N, 7件が「胸部不快感」^O, 7件が「頭痛」^Pであった。1例のICSRに複数件のADRが含まれているものもある。症例報告のうち, 79例は女性, 41例は男性, 10例は性別不明であった。これらのICSRの多く(81例のICSR, 全体の62.3%)は, 18~44歳の年齢集団の患者であった。129例(全体の99.2%)は欧州(スウェーデン, ノルウェー, デンマーク, ドイツ, およびオランダ)からで, アメリカ大陸からは1例のみであった。

腹痛および上腹部痛の報告(合わせて94件)に関しては, positive dechallenge^Qが41件, positive rechallenge^Rが6件みられた。1人の患者は同じ有害反応を以前にも経験したことがあった。1例のICSRでは, noscipineの使用再開後に再発したこと, また腹痛および上腹部痛と共に, 乳房痛(男性), 落ち着きのなさも報告されていた。7人の患者は, 有害事象の症状のため, 病院またはクリニックで診察を受けた。1人の患者はもう少しで医師に電話をかけようとしたとき, 症状が改善した。数件の報告では, 症状の重症度に言及していた。この94件で, 腹痛または上腹部痛と共に発現した有害事象として最も多く報告されていたものは胸痛であった(30例のICSR, 31.9%)。

^I preferred term (基本語)

^J Reporting Odds Ratio (訳注)

^K 医薬品との関連が疑われる有害事象に関する WHO の国際的データベース

^L abdominal pain

^M abdominal pain upper

^N chest pain

^O chest discomfort

^P headache

^Q 薬剤の使用中止で, 有害反応が消失または軽減すること。(訳注)

^R 薬剤の使用再開後に有害反応が再発すること。(訳注)

74例のICSRではnoscipineが唯一の使用薬であり、19例ではnoscipine以外の医薬品も使用していた。併存疾患のため他の医薬品を使用していた患者もいた。また、noscipine以外の使用薬(paracetamol, ibuprofen, bromhexineなど)は、適応が不明であったものの、これらがnoscipineと同じ適応で使用されていた可能性が非常に高いと思われる報告もあった。1例では、患者はnoscipineを使用し始めて1週間後に便秘の診断を受けていたが、それが患者の腹痛の原因だった可能性がある。

胸痛および胸部不快感(合わせて65件)に関しては、positive dechallengeが35件、positive rechallengeが8件みられた。2件の報告では、胸痛と胸部不快感の両方が記載されていた。5件では、患者は病院またはクリニックで診察を受けた。胸部不快感は5件では「圧迫感」、2件では「絞扼感」と説明されていた。これらの胸痛の特徴的症状は、突然の激痛、鋭い痛み、刺すような痛み、あるいは差し込むような痛みであった。

52件の報告ではnoscipineが唯一の使用薬であり、11件では患者は複数の医薬品を使用していたが、被疑薬はnoscipineのみであった。この複数の使用薬は、患者の併存疾患のために処方されていたものもあった。1例のICSRは呼吸器疾患の治療薬(budesonideおよびipratropium)が使用されており、交絡の可能性があった。

頭痛の報告7件のうち、6件でpositive dechallengeがみられた。5件のICSRで、noscipineが唯一の使用薬であった。

上述したすべてのADRは、noscipineを使用して数時間以内(主に30分～4時間)に発現しており、発現後数時間以内に症状は軽減または消失した。

胸痛、胸部不快感、および腹痛に関しては、適応による交絡がいくらかみられる。多くのICSRでは、noscipineの適応は(乾性)咳嗽または感冒であった。持続性の重度の咳嗽は、筋肉痛や、肋骨・腹筋の挫傷を引き起こすことがある。1件の報告では、患者は胸膜炎と診断され、また別の1件では、患者は気管支周囲炎と診断されていた。さらに、胸痛や胸部不快感は、食道痙攣に伴う症状であった可能性がある。腹痛は自然発生率が高く、また、さまざまな医薬品の有害事象によく挙げられている。

◇結 論

今回のシグナル検出sprintで、noscipineに関連したICSRが130例特定された。これらのICSRは、腹痛、上腹部痛、胸痛、胸部不快感、および/または頭痛の有害事象であった。症例報告からは、患者向け添付文書(PIL)で言及するに値する重症度であることが示されている。このため、これらの有害反応が重篤になり得ることをSmPCおよびPILに記載することを推奨する。

文献および関連資料

- 1) WHO Global Individual Case Safety Reports database (Vigibase). (version date: 2016, access date: 2016) <https://vigilyze.who-umc.org/#/> (access restricted).
- 2) Aronson JK. Meyler's Side Effects of Drugs. 15th ed. Amsterdam: Elsevier BV.; 2006.
- 3) Dutch SmPC Roter® Noscapect 15mg omhulde tabletten. (version date: 2016, access date: 24-11-2016) <http://db.cbgeb.nl/IB-teksten/h02256.pdf>
- 4) Rida PCG, LiVecche D, Ogden A, Zhou J, Aneja R. The noscapine chronicle: A pharmaco-historic biography of the opiate alkaloid family and its clinical applications. *Med Res Rev* 2015;35(5):1072-96.
- 5) Martindale: The Complete Drug Reference. (version date: 2017, access date: 16-1-2017) <https://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/> (access restricted).
- 6) Brunton LL; Lazo JS; Parker KL. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11 ed. McGraw-Hill Companies, Inc.; 2006.
- 7) Lareb database. (version date: 2017, access date: 28-2-2017) <https://www.lareb.nl/nl/databank/>
- 8) Swedish SmPC Nipaxon® 50 mg tabletter. (version date: 2016, access date: 13-1-2017) <https://lakemedelsverket.se/LMF/Lakemedelsinformation/?nplid=19791116000111&type=product>.
- 9) Norwegain SmPC Noskapin 50 mg tabletter, filmdrasjerte. (version date: 2015, access date: 13-1-2017) https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-06963.pdf
- 10) German SmPC Capval® Dragees 25 mg Überzogene Tabletten. (version date: 2015, access date: 13-1-2017) <https://portal.dimdi.de/amispb/doc//2015/03/10/0554655/Oc2fd7b9669304b75817da0f5c24e4269.pdf>.
- 11) Swedish PIL Nipaxon® 50 mg tabletter. (version date: 2016, access date: 13-1-2017) <https://lakemedelsverket.se/LMF/Lakemedelsinformation/?nplid=19791116000111&type=product>.
- 12) Relis: Manufacturer-independent drug information for healthcare. (version date: 2015, access date: 17-1-2017) https://relis.no/sporsmal_og_svar/2-750?source=relisdb

参考情報

※以下の表がLarebサイトの原文にAppendixとして掲載されている。

https://databankws.lareb.nl/Downloads/Signals_2017_noscapine_abdominal%20pain%20chest%20pain%20and%20headache.pdf

- Table 1: Reports of abdominal pain in the Lareb database (Larebデータベースの腹痛の報告)
- Table 2: Reports of abdominal pain upper in the Lareb database (Larebデータベースの上腹部痛の報告)
- Table 3: Reports of chest pain in the Lareb database (Larebデータベースの胸痛の報告)

- Table 4: Reports of chest discomfort in the Lareb database (Larebデータベースの胸部不快感の報告)
- Table 5: Reports of headache in the Lareb database (Larebデータベースの頭痛の報告)

薬剤情報

©Noscapine [ノスカピン(JP), ノスカピン塩酸塩水和物, Noscapine Hydrochloride Hydrate (JP), 鎮咳薬] 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