



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)】

- 2型糖尿病治療薬のDPP-4阻害薬: 重度関節痛のリスク..... 2

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- シグナルに関するPRACの勧告—2015年7月6～9日PRAC会議での採択分..... 5

【カナダHealth Canada】

- カナダの市販後医薬品安全性監視..... 8
- Health Canadaが開始した安全性レビューの一覧(2014年7月1日～2015年6月30日分) 10

【オランダLareb (Netherlands Pharmacovigilance Centre)】

- Quarterly report 2015-2
 - 選択的セロトニン作動性血管収縮薬(トリプタン系薬): 疼痛再燃に関する更新情報 13

「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.13(2015) No.20(10/08) R01

【米FDA】

●2型糖尿病治療薬のDPP-4阻害薬:重度関節痛のリスク

FDA warns that DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes may cause severe joint pain

MedWatch Safety Information, Drug Safety Communication

通知日:2015/08/28

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm460238.htm>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm459579.htm>

(抜粋)

◆MedWatch Safety Information

FDAは、2型糖尿病治療薬のsitagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptinは、活動不能/動作不能状態(disabling)に陥ることのある重度関節痛を発現させる可能性があることを警告する。FDAはこの薬剤クラス(DPP-4^A阻害薬と呼ばれる)の医薬品すべての製品表示に、このリスクに関する新たな「警告および使用上の注意」を追加した。FDA承認の全DPP-4阻害薬の一覧は表1を参照。



◇背景

DPP-4阻害薬は、2型糖尿病の成人患者における血糖コントロール改善のため、食事・運動療法と組み合わせて用いられる。2型糖尿病を治療しなかった場合、失明、神経損傷、腎障害、心疾患など、重篤な疾患に至ることがある。DPP-4阻害薬は単一成分製剤として、またmetforminなど他の糖尿病治療薬との合剤として、販売されている。

◇推奨

患者は、重度で持続性の関節痛が発現した場合、自己判断でDPP-4阻害薬を中止せず、直ちに担当の医療従事者に連絡すべきである。医療従事者は、DPP-4阻害薬を重度関節痛の原因薬剤の1つとして疑うべきであり、必要な場合は同薬の使用を中止すべきである。

◆Drug Safety Communication

◇DPP-4阻害薬について

- DPP-4阻害薬は、2型糖尿病の成人患者における血糖コントロール改善のため、食事・運動療法と組み合わせて用いられる処方箋薬の薬剤クラスである。

^A dipeptidyl peptidase-4

- DPP-4阻害薬には, sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptinなどがある。DPP-4阻害薬は単一成分製剤として, またmetforminなど他の糖尿病治療薬との合剤として, 販売されている。FDA承認の全DPP-4阻害薬の一覧は表1を参照。
- DPP-4阻害薬は, 食後のインスリン分泌を促進し, 血糖値を低下させる。インスリンは, 血中から組織への糖の取り込みを促しエネルギーとして利用できるように働き, 血糖値が一定に保たれるようにする。
- DPP-4阻害薬の使用により起こり得る副作用は, 重度関節痛のほか, 膵炎, 低血糖(他の糖尿病治療薬と組み合わせて用いられた場合), アレルギー反応などがある。

表1: FDA承認のDPP-4阻害薬一覧

商品名	有効成分
Januvia	sitagliptin
Janumet	sitagliptinとmetforminとの合剤
Janumet XR	sitagliptinとmetformin徐放製剤との合剤
Onglyza	saxagliptin
Kombiglyze XR	saxagliptinとmetformin徐放製剤との合剤
Tradjenta	linagliptin
Glyxambi	linagliptinとempagliflozinとの合剤
Jentadueto	linagliptinとmetforminとの合剤
Nesina	alogliptin
Kazano	alogliptinとmetforminとの合剤
Oseni	alogliptinとpioglitazoneとの合剤

◇データの要約

FDAは, FDA有害事象報告システム(FAERS)^Bデータベースを検索し, 2006年10月16日(最初のDPP-4阻害薬の承認時)から2013年12月31日までに報告されたDPP-4阻害薬の使用に伴う重度関節痛の症例を33例特定した。各症例では1種類以上のDPP-4阻害薬の使用が関わっていた。報告が最も多かったのはsitagliptin(28例)であり, 次いでsaxagliptin(5例), linagliptin(2例), alogliptin(1例), vildagliptin(2例)であった(vildagliptinは米国では市販されていない)。重度関節痛のあった患者のうち5例では, 2種類のDPP-4阻害薬を使用していた。33人の患者すべては, 関節痛の発症により活動能力が大幅に低下し, そのうち10人は関節痛で活動不能/動作不能状態(disabling)に至ったため入院した。22例では, DPP-4阻害薬の使用開始後1カ月以内に症状が発

^B FDA Adverse Event Reporting System FAERSについての詳細は下記サイトを参照:
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm2007060.htm>

現した。33例中20例で、DPP-4阻害薬が関節痛の原因薬剤の1つとして疑われ、症状発現後1カ月以内に使用が中止されており、残りの13例中8例では、症状の発現から44日～1年の間にDPP-4阻害薬の使用を中止していた。33例中23例で、同薬の使用中止後1カ月以内に症状が消失したと報告されていた。

33例中8例では、positive rechallenge^Cが報告されていた。すなわち、これら8例の各患者は、DPP-4阻害薬の使用を中止すると症状が消失したが、DPP-4阻害薬(8例中6例では別のDPP-4阻害薬)による治療を再開すると関節痛が再発し、その後再びDPP-4阻害薬の使用を中止すると症状が消失した。患者33人中21人は、関節炎の治療に、副腎皮質ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、methotrexate、免疫調節薬などを使用していた。

FDAは、重度関節痛が、DPP-4阻害薬ではなく、自己免疫疾患に起因していた可能性があるか判断するため、FAERSの症例について診療記録を詳細にレビューした。33例中10例で、発熱および悪寒、発疹、腫脹という免疫学的反応が示唆される症状が報告されていた。全身性自己免疫疾患の抗体検査の結果が記載されていた13例のうち8例では、結果は陰性または正常であったと報告されていた。残りの5例では検査結果が陽性と報告されており、内訳は抗核抗体(2例)、赤血球沈降速度(1例)、C反応性蛋白(CRP)(1例)、および抗好中球細胞質抗体(ANCA)^D(1例)であった。しかしながら、これらの検査はいずれも、重度関節痛を引き起こす可能性のある特定の自己免疫疾患を調べるために特に行われたものではなかった。

FDAは医学文献の検索も行い、7例の報告を特定した¹⁻⁴⁾が、そのうち2例はFAERSデータベースでも特定されたものであった^{3,4)}。7例すべての報告で、患者はsitagliptin(6例)またはvildagliptin(1例)による治療開始後に関節痛を発症したと記載されていた。6例では、患者は薬剤の使用中止後6週間以内に症状が完全に消失、または一部消失していた。1例のみで、関節痛のため活動不能/動作不能状態(disabling)に至ったと報告されており、入院を要した患者はいなかった。

文 献

- 1) Crickx E, Marroun I, Veyrie C, Le Beller C, Schoindre Y, Bouilloud F, et al. DPP4 inhibitor-induced polyarthritits: a report of three cases. *Rheumatol Int* 2014;34:291-2.
- 2) Yokota K, Igaki N. Sitagliptin (DPP-4 inhibitor)-induced rheumatoid arthritis in type 2 diabetes mellitus: a case report. *Intern Med* 2012;51:2041-4.
- 3) Sasaki T, Hiki Y, Nagumo S, Ikeda R, Kimura H, Yamashiro K, et al. Acute onset of rheumatoid arthritis associated with administration of a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor to patients with diabetes mellitus. *Diabetol Int* 2010;1:90-2.
- 4) Chaicha-Brom T, Yasmeen T. DPP-IV inhibitor-associated arthralgias. *Endocr Pract* 2013; 19:377.

^C 薬剤の使用再開後に有害反応が再発すること。(訳注)

^D antineutrophil cytoplasmic antibody

関連情報

- FDAのDPP-4阻害薬関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm459577.htm>

薬剤情報

- ◎Sitagliptin [シタグリプチンリン酸塩水和物, Sitagliptin Phosphate Hydrate, DPP-4阻害薬, 2型糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Saxagliptin [サキサグリプチン水和物, Saxagliptin Hydrate, DPP-4阻害薬, 2型糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Linagliptin [リナグリプチン, DPP-4阻害薬, 2型糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Alogliptin [アログリプチン安息香酸塩, Alogliptin Benzoate, DPP-4阻害薬, 2型糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Vildagliptin [ビルダグリプチン, DPP-4阻害薬, 2型糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Metformin [メトホルミン塩酸塩, Metformin Hydrochloride (JP), ビグアナイド系血糖降下薬, 2型糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Empagliflozin [エンパグリフロジン, SGLT2阻害剤, 2型糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Pioglitazone [ピオグリタゾン塩酸塩, Pioglitazone Hydrochloride (JP), 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] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.13(2015) No.20(10/08) R02

【 EU EMA 】

- シグナルに関するPRACの勧告—2015年7月6～9日PRAC会議での採択分

PRAC recommendations on signals — Adopted at the PRAC meeting of 6-9 July 2015

通知日: 2015/07/23

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2015/07/WC500190054.pdf

(Web掲載日: 2015/08/07)

(抜粋)

本記事は、2015年7月6～9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

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

シグナルについてPRACが採択した勧告の概要である^B。

MAH^Cに対する補足情報提出の勧告があった場合、PRACは関係するMAHに直接連絡して提出を指示する。製品情報改訂などの規制措置が勧告された場合、PRACはその勧告内容を、中央承認薬のシグナルはCHMP^D(医薬品委員会)へ^E、各国承認薬のシグナルはCMDh^F(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)へ^G提出して合意を得た後に、PRACの勧告に従った対応をMAHが取ることになる。

1. 製品情報改訂の勧告が行われたシグナル

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
Dexlansoprazole Esomeprazole Lansoprazole Omeprazole Pantoprazole Rabeprazole	亜急性皮膚エリテマトーデス (SCLE) ^H	MAH所有のグローバル安全性データベースの症例やMAHからのコメントにより、SCLEはプロトンポンプ阻害薬のクラス効果である可能性が高いと判断。このクラスの薬剤全般に関するデータ、文献からのエビデンス等を考慮し、製品情報改訂のための変更 (variation) を3カ月以内に提出するようMAHに勧告。
Donepezil	横紋筋融解症	MAH提出のデータなどのエビデンスを考慮し、製品情報改訂のための変更 (variation) を2カ月以内に提出するよう勧告。

2. 補足情報提出が勧告されたシグナル

安全性シグナルが特定されたとしても、そのことがすなわち、ある医薬品が報告された有害事象を引き起こしたことを意味しているわけではない。その有害事象は、患者が有していた別の疾患の症状であったか、あるいは患者が使用していた別の医薬品が原因であった可能性がある。ある医薬品と報告された有害事象との間に**因果関係**があるか否かを確定するためには、安全性シグナルを評価する必要がある。

^B 訳文では、原則として日本で承認されている医薬品または開発中の医薬品を対象とした。(訳注)

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

^D Committee on Medicinal Products for Human Use

^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7月20～23日)で合意が得られている。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 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 Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus

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	痙攣	2015年8月7日までに補足情報を提出。
ヒトフィブリノゲン/ ヒトロンビン合剤	腸閉塞	2015年9月3日までに補足情報を提出。
Ipilimumab	フォークト・小柳・原田症候群	PSUSA ¹ の予備的評価報告で補足情報を提出。
Palifermin	感染症	2015年9月3日までに補足情報を提出。
Saxagliptin Saxagliptin/metformin合剤	急性腎障害	2015年10月1日までに補足情報を提出。
Warfarin	骨密度減少	2015年9月3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

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
Amiodarone	膵炎	製品情報改訂の勧告にPSUSA ¹ の範囲内で対応。
Infliximab	横紋筋融解症	通常のパーマコビジランス活動で対応。

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

¹ PSUR Single Assessment Procedure (PSUSA) : 同一有効成分を含有する医薬品に関するPSUR (Periodic Safety Update Report : 定期的安全性最新報告) の統一評価手続き

Vol.13(2015) No.20(10/08) R03

【カナダHealth Canada】

●カナダの市販後医薬品安全性監視

About Health Product Surveillance

Safety Reviews

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

カナダの市販後医薬品安全性監視に関する説明を、Health Canadaのウェブサイトから抜粋して紹介する。【安全情報部】



(Webアクセス日:2015/10/01)

(抜粋)

Health Canadaは医薬品の製造販売承認の前に徹底した審査を行うが、国民に広く使われるようになってはじめて明らかになる医薬品のリスクもある。Health Canadaは、以下の市販後医薬品安全性情報を収集している。

- 予期されていたよりも頻度の高い重篤な副作用
- 予期されていなかった新しい副作用
- 小児、妊婦、高齢者など脆弱な集団で発現する副作用
- 他の医薬品との相互作用

Health Canadaは、知られている重篤なリスクを製品表示や製品モノグラフに確実に記載し、リスクの管理方法に関して情報提供しており、それにより患者や医療従事者が十分な情報にもとづき医療を選択できるようにしている。

医薬品の承認、審査、安全性監視に関する詳しい情報は以下のサイトを参照すること。

- 医薬品の審査:進行中のプロセス
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/medeff/fs-if/2008-health-sante-prod-rev-exam/index-eng.php>
- 市販後の一連の医薬品安全性監視 - 安全性を最大に、リスクを最小に
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/medeff/fs-if/2008-pmsc-csamm-max/index-eng.php>
- カナダでは医薬品をいかにレビューするか
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/fs-fi/reviewfs_examenfd-eng.php

◆安全性監視(Surveillance)

医薬品が承認されると、Health Canadaは、さまざまな情報源(製造業者からの報告、医療従事者/患者/消費者からの有害反応報告、学術研究、および他の規制当局からの情報)からの安全性情報を能動的にモニタリングする。この監視活動からHealth Canadaが安全性検討事項(potential

safety issue)を特定すると、安全性レビューが開始される。

◆安全性レビュー(Safety Reviews)

安全性レビューでは、特定された安全性検討事項に関して入手したすべての情報を詳細に評価する。このレビューではリスクの重大さや頻度についての判断も行われる。得られた知見は、他の情報(適応疾患の重篤度、代替薬が利用可能か、主な対象患者、リスク最小化策の有無など)とのバランスを考慮して検討される。

Health Canadaは、安全性レビューの結果と推奨を説明した詳細な報告書を作成する。報告書には、新たなリスクの有無を判断するに足る十分な情報があるかについての解析、リスクにいかに対処するかについての推奨も含まれる。

◆安全性レビューの結果(Outcomes of a Safety Review)

ほとんどの場合、安全性レビューにより、承認時点での医薬品のベネフィット/リスクが確認される。この場合、Health Canadaは、潜在的有害反応の検出・評価のため、医薬品のモニタリングを継続する。

また、安全性レビューで新たなリスクが特定されたり、リスクの上昇がみられることがある。この場合、Health Canadaは以下の措置を講じる。

- 消費者、患者、あるいは医療従事者にリスク通知を発出。
- 製品表示や製品モノグラフの改訂を要請。
- 製造業者に対し、追加情報の提出、研究実施、モニタリング強化を要請。
- ベネフィットがリスクを上回らないと判断した場合には、カナダ市場から撤退(これはまれである)。

◆安全性レビューの概要(Summary Safety Reviews)

「安全性レビューの概要」は、安全性問題の概説とレビュー結果を読者に判りやすい用語で簡潔に説明した文書である。専門的で冗長な安全性レビュー報告書の全文を公表するよりも、要約を提供することで、カナダ国民が医療に関して十分な情報にもとづいた決断を下せるようにしている。安全性レビューに関する詳細な情報は、Marketed Health Products Directorate (MHPD)に申し出れば入手可能である。

Health Canadaは現在、処方箋薬(医薬品および生物製剤)、一般用医薬品、ワクチン、ナチュラルヘルス製品について「安全性レビューの概要」を公開しているが、近い将来、対象を拡大して医療機器も含めることを計画している。

Vol.13(2015) No.20(10/08) R04

【カナダHealth Canada】

●Health Canadaが開始した安全性レビューの一覧(2014年7月1日～2015年6月30日分)

New Safety Reviews

Safety Reviews

通知日:2015/08/12

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/new-nouveaux-eng.php>

下表は、各期間にHealth Canadaが開始した安全性レビューの一覧である。ある医薬品がこれらの表に記載されたことは、Health Canadaが市販後安全性監視^Aを通して安全性検討事項(potential safety issue)を特定したことを意味しているが、その医薬品と表中に記載されたリスクとの間に因果関係を特定したことを意味しているわけではない。

安全性レビューが完了すると、レビューの結果およびHealth Canadaがと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)^Bが公表される。

2015年4月1日～6月30日に開始された安全性レビュー

製品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
Alpha-lipoic acid	α-リポ酸	インスリン自己免疫症候群(IAS) ^C , 別名平田病
非定型抗精神病薬: Abilify, Clozaril, Invega, Latuda, Risperdal, Seroquel, Zeldox, Zyprexa	aripiprazole, clozapine, paliperidone, lurasidone, risperidone, quetiapine, ziprasidone, olanzapine	睡眠時無呼吸症
Diclectin	doxylamine - pyridoxine HCL	有害/新生児転帰
Forxiga, Invokana	dapagliflozin, canagliflozin	ケトアシドーシス
Sudafed 120 mg	pseudoephedrine	虚血性大腸炎
Tysabri	natalizumab	溶血性貧血
Velcade	bortezomib	壊死性筋膜炎

2015年1月1日～3月31日に開始された安全性レビュー

製品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
Avastin	bevacizumab	声帯壊死
Avonex	interferon beta-1a	ネフローゼ症候群のリスク
Chlorhexidine液	chlorhexidine	アナフィラキシー反応
Chlorhexidine液	chlorhexidine	早産児での皮膚損傷(熱傷など)

^A Health Canadaが行っている市販後医薬品安全性監視については、本号の別記事を参照。

^B 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：
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/ssr-rei-eng.php>

^C Insulin autoimmune syndrome

Cimzia	certolizumabs	自己免疫性肝炎
Codeine含有製品	codeine	小児での死亡および生命を脅かす有害事象
Eprex	epoetin alfa	同薬への曝露患者数の新たな算定方法の評価
Eylea	aflibercept	Ranibizumabに比べ、硝子体内注射後の全身曝露量が高い。
Gardasil	遺伝子組換えヒトパピローマウイルスL1たん白質(6型, 11型, 16型, 18型)	自己免疫疾患および心血管疾患を中心とする有害事象
Humira	adalimumab	自己免疫性肝炎
Invokana	canagliflozin	腎機能障害
Lidocaine(経口表面麻酔剤)	viscous lidocaine	幼児および低年齢小児での重篤な有害反応(痙攣発作, 重度の脳損傷, 心臓障害, 死亡など)
Prolia, およびXgeva	denosumab	難聴
Simponi	golimumab	自己免疫性肝炎
Tazocin	piperacillin/tazobactam(合剤)	好酸球増加と全身症状を伴う薬疹(DRESS症候群)
Uloric	febuxostat	心不全
WinRho SDF	RhoD immune globulin (ヒト)	製品の製造に関連した有害反応

2014年10月1日～12月31日に開始された安全性レビュー

製品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
Actos	pioglitazone HCL	胆嚢癌
抗うつ薬	desipramine ; imipramine ; clomipramine ; doxepin ; trimipramine ; amitriptyline ; nortriptyline ; maprotiline ; mirtazapine ; phenelzine ; tranylcypromine ; moclobemide ; fluoxetine ; citalopram ; paroxetine ; sertraline ; fluvoxamine ; escitalopram ; venlafaxine ; desvenlafaxine ; duloxetine ; trazodone ; bupropion	閉塞隅角緑内障
Clear Care(コンタクトレンズ用洗浄・消毒液)	3% hydrogen peroxide	眼部損傷
Enbrel	etanercept	先天性奇形のリスク上昇
Galexos	simeprevir	血中ビリルビンの著しい増加

Helixate FSおよび Kogenate FS	抗血友病因子(遺伝子組換え)	同薬による治療歴のない患者での インヒビター発現リスクが、広く使わ れている他の製品に比べて高い。
Melatonin	melatonin	小児でのmelatoninの使用
Octagam 5%および10%	immunoglobulin G(ヒト)	有効性の欠如、および製造工程 の変更に関係した安全性問題(過 敏反応、血栓症)
Perjeta	pertuzumab	スティーブンス・ジョンソン症候群
Uloric	febuxostat	好酸球増加と全身症状を伴う薬疹 (DRESS症候群)
Uloric	febuxostat	血液学的副作用
Velcade	bortezomib	壊死性筋膜炎
Xarelto	rivaroxaban	肝障害
Yervoy	ipilimumab	好酸球増加と全身症状を伴う薬疹 (DRESS症候群)

2014年7月1日～9月30日に開始された安全性レビュー

製品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
Atarax	hydroxyzine	QT延長、およびトルサード ド ポ アント
Celebrex	celecoxib	動脈血栓塞栓症
Enbrel	etanercept	統合失調症様障害
Gleevec	imatinib mesylate	慢性腎機能障害
Revolade	eltrombopag	重度皮膚反応
腫瘍壊死因子 α (TNF α) 阻害薬	certolizumab pegol, etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab	神経膠芽細胞腫
benzoyl peroxide含有外用 剤	benzoyl peroxide	過敏反応/アナフィラキシー反応

Vol.13(2015) No.20(10/08) R05

【オランダ Lareb】

●選択的セロトニン作動性血管収縮薬(トリプタン系薬):疼痛再燃に関する更新情報

Selective serotonergic vasoconstrictors (triptans) and pain re-activation – an update

Quarterly report 2015-2

通知日:2015/07/09

http://www.lareb.nl/Signalen/KWB_2015_2_triptan

<http://www.lareb.nl/getmedia/95466276-2cbb-487e-a003-9544180d5b93/2015-2-LQR.pdf>

(Web掲載日:2015/07/22)

(抜粋)^A

◆背景

選択的セロトニン作動性血管収縮薬(トリプタン系薬)は、成人での前兆を伴う/伴わない片頭痛の急性期治療を適応とする。Sumatriptanの皮下注射液とzolmitriptanの点鼻薬は、群発頭痛の急性期治療も適応とする。トリプタン系薬は、セロトニン^B受容体サブタイプである5-HT_{1B/1D}受容体には作用するが、5-HT_{1A}、5-HT_{5A}、および5-HT₇の各受容体への親和性は低い。トリプタン系薬は、脳底動脈と硬膜血管の収縮作用を刺激することで効果を発揮し、この作用により片頭痛(および群発頭痛)を緩和すると考えられている¹⁾。

トリプタン系薬のうち、sumatriptan[‘Imigran’]は1991年に販売承認を受け、次いでnaratriptan[‘Naramig’]、zolmitriptan[‘Zomig’]、rizatriptan[‘Maxalt’]、almotriptan[‘Almogran’]、eletriptan[‘Relpax’]、およびfrovatriptan[‘Fromirex’]が承認された。

本報告では、19人の患者でのトリプタン系薬使用と、疼痛(外傷性や炎症性)の再燃との関連について説明する。以前、同じ関連について8人の患者に関して行った報告²⁾は、2002年にオランダ医薬品評価委員会^Cに提出された。

◆Larebが受けた報告

Lareb^Dは、1996年7月18日～2015年1月15日に、トリプタン系薬の使用に伴う疼痛再燃の症例報告を19件受けている^E。

◆その他の情報源より

◇SmPC(製品概要)

Sumatriptan [‘Imigran’]、naratriptan [‘Naramig’]、zolmitriptan [‘Zomig’]、rizatriptan

^A 原文は長いため、「考察・結論」を中心に、安全情報部で抜粋、要約した。

^B セロトニンは5-hydroxytryptamineの構造をもつことから5-HTと略される。(訳注)

^C Medical Evaluation Board

^D Netherlands Pharmacovigilance Centre (オランダ医薬品安全性監視センター)

^E 個別症例の詳細は原文を参照。

['Maxalt'], almotriptan['Almogran'], eletriptan['Relpax'], およびfrovatriptan['Fromirex']のSmPCには、疼痛再燃については記載されていない^{1,3-9)}F。

◇文 献

ニュージーランドおよびオランダの医薬品安全性監視センターに報告された症例に関する論文が1報ある¹⁰⁾。さらに、ベルギーの医薬品安全性監視センターから、インターネット上で通知が出されている¹¹⁾。

◇データベースの解析結果

表2:トリプタン系薬の使用に伴う外傷後疼痛, 処置による疼痛, 炎症性疼痛に関してLareb, WHO, EMAのデータベースに収載されていた報告^{12,13)}

データベース	MedDRA基本語 ^G	報告数	ROR ^H [95%CI]
Lareb [*]	外傷後疼痛	5	580.0 [112.3~2994.7]
	処置による疼痛	1 ^{**}	
WHO	外傷後疼痛	13	71.7 [40.1~128.3]
	処置による疼痛	2 ^{**}	
	炎症性疼痛 ^{***}	7	
EudraVigilance (EMA)	外傷後疼痛	6	147.3 [62.7~346.4]
	処置による疼痛	2 ^{**}	
	炎症性疼痛	1 ^{**}	

* 13例は他の基本語(PT)が記載されている。
 ** 患者数が少な過ぎるためRORが計算できない。
 *** Sumatriptanの使用に関連した報告のみ。

◇処方に関するデータ

表3:2009~2013年におけるオランダでのトリプタン系薬使用患者数¹⁴⁾

医薬品名	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年
Sumatriptan	104,020	108,790	111,180	110,490	109,820
Naratriptan	8,340	8,107	7,849	7,371	6,794
Zolmitriptan	11,677	11,810	11,591	11,163	10,529
Rizatriptan	73,786	78,300	80,616	79,571	76,715
Almotriptan	5,135	5,124	4,916	4,720	4,239
Eletriptan	4,816	5,227	5,635	6,037	6,383
Frovatriptan	8,388	9,723	10,830	11,430	11,345
合計	202,550	212,250	217,520	216,030	211,790

F 疼痛の記載のみ(詳しい説明なし)や、いくつかの部位別疼痛については記載されているものがある。
 G MedDRA(ICH国際医薬用語集)は、SOC(System Organ Class: 器官別大分類)→HLGT(High-Level Group Term: 高位グループ語)→HLT(High-Level Term: 高位語)→PT(Preferred Term: 基本語)→LLT(Lower Level Term: 下層語)の5階層からなる。医薬品副作用はMedDRA用語を用いて報告される。(訳注)
 H reporting odds ratio: 報告オッズ比

◇作用機序

セロトニン受容体である5-HT_{1B}受容体が活性化されると、頭蓋内動脈血管が収縮する。シナプス前5-HT_{1D}受容体が末梢神経の一次侵害受容線維終末で活性化されると、神経ペプチド(CGRP, VIP, サブスタンスP)の放出が抑制され、神経原性炎症が抑制される。

セロトニンは、炎症性の環境を構成する主要な生体内物質であり、複数の受容体サブタイプに作用することで、組織損傷時の疼痛に関与する¹⁵⁾。セロトニンは、炎症部位での痛みの増感やプロセッシングに関わっていることが知られている¹⁶⁾。トリプタン系薬が5-HT_{1B}受容体および5-HT_{1D}受容体に結合することで、セロトニンと受容体との生理的均衡が崩れ、そのために血管の5-HT_{2B}受容体や神経細胞の5-HT₇受容体(いずれも疼痛を増強することが示されている)などの興奮性受容体が活性化されて、疼痛への感受性が高まる可能性がある¹⁷⁾。5-HT₇受容体は末梢感覚神経に存在するが、sumatriptanは5-HT₇受容体に中等度の結合親和性を示すことが実証されている¹⁸⁾。Sumatriptanの濃度が高いと5-HT₇受容体が活性化され、それにより神経原性の炎症が強まると考えられる¹⁰⁾。

◆考察と結論

Larebには、トリプタン系薬の使用に関連した疼痛再燃の症例が19例報告されている。「外傷性疼痛の増強」または「処置後痛」という下層語(LLT)^Gが用いられていたのは少数(6例)の報告のみであった。他の13例は、キーワード検索により見出された。患者の一次痛は、炎症または炎症性疾患(皮膚、腸管、骨)や損傷(皮膚、腱、骨)による疼痛、あるいは外科手術後の疼痛であった。トリプタン系薬使用後の疼痛再燃は、ほとんどの場合、投与後数時間以内(数分～1日)に発現しており、これはトリプタン系薬の薬理作用の発現と一致している。すなわち、ほぼすべての患者で、片頭痛の軽減は薬剤投与後数時間以内(数分～1日)にみられていた。1人のクローン病患者は、rizatriptan投与1日後に発現した腹痛が2週間続いたが、これは以前経験した炎症性疾患による疼痛の特徴と一致していた¹⁰⁾。8人の患者で、positive re-challenge^Iがみられた。7例では、疼痛再燃はsumatriptanの皮下投与後に生じていたが、その他の症例ではすべて経口製剤が用いられていた。1人の患者では、低用量のnaratriptanでは問題が生じなかったため、用量依存性が示唆された。1例では、驚くべきことに、sumatriptan 100 mgの経口投与後に有害反応が複数回発現したにもかかわらず、rizatriptanには何の反応も示さなかった。

疼痛再燃とトリプタン系薬の使用との関連は、WHOデータベースとEudraVigilanceデータベースからも支持されている。留意すべき点は、WHOの有害反应用語(WHOART)^Jに下層語(LLT)である「外傷性疼痛の増強」[基本語(PT)は「外傷後疼痛」]と「炎症性疼痛増強」(PTは「炎症性疼痛」)が追加されたのが今世紀初め、すなわちニュージーランドとオランダでの症例報告からこの関連が検出された後であったことである。WHOとEudraVigilanceのいずれのデータベースでも、キーワード検索を実施することはできなかった。したがって、WHOとEudraVigilanceのデータベースには

^I 薬剤の使用再開に伴い有害反応が再発すること。(訳注)

^J WHO adverse reaction terminology

おそらく、さらに多くの症例が別のコードの有害反应用語で記載されているものと予想される。ニュージーランドとオランダの症例について報告した発表論文の内容¹⁰⁾は、これらの症例に関する他の文献がないため確認することができず、インターネット上の情報を得られたのみであった。それでもやはり、疼痛再燃が生じた患者でトリプタン系薬が関与している可能性を認識することは重要である。さらに、関節リウマチや大腸炎などの炎症性疾患の患者では、疼痛再燃がこれらの疾患の増悪と似た症状となる可能性もある。

- 疼痛再燃をトリプタン系薬の製品概要 (SmPC) に記載すべきである。

文献および関連資料 (抜粋)

- 1) Dutch SmPC Imigran® subcutaneous. (version date: 2-4-2010, access date: 15-1-2015)
<http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h15009.pdf>.
- 2) Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Selective serotonergic vasoconstrictors in suspected association with pain activation. (version date: 2002, access date: 15-1-2015)
http://www.lareb.nl/Signalen/kwb_2002_1_tript.
- 3～9) 各薬剤のオランダのSmPCへのリンクは原文を参照。
- 10) Coulter DM, Passier JL, Clark DW, van Puijenbroek EP. Activation of pain by sumatriptan. *Headache* 2003;43(9):994-9.
- 11) Sumatriptan en reactivatie van oude letsels. (version date: 2010, access date: 15-1-2015)
<http://www.bcfi.be/PDF/Folia/2010/P37N06F.pdf>.
- 12) WHO database Vigimine. (version date: 29-1-2015, access date: 29-1-2015)
<https://tools.who-umc.org/webroot/> (access restricted).
- 13) Eudravigilance database. (version date: 29-1-2015, access date: 29-1-2015) <http://bi.eudra.org> (access restricted).
- 14) GIP database - Drug Information System of the Dutch Health Care Insurance Board. (version date: 9-12-2014, access date: 15-1-2015) <http://www.gipdatabank.nl/>.
- 15) Zeitz KP, Guy N, Malmberg AB, Dirajlal S, Martin WJ, Sun L, Bonhaus DW, Stucky CL, Julius D, Basbaum AI. The 5-HT₃ subtype of serotonin receptor contributes to nociceptive processing via a novel subset of myelinated and unmyelinated nociceptors. *J Neurosci.* 2002;22(3):1010-9.
- 16) Durham PL, Russo AF. New insights into the molecular actions of serotonergic antimigraine drugs. *Pharmacol. Ther.* 2002;94(1-2):77-92.
- 17) Hamel E. The biology of serotonin receptors: focus on migraine pathophysiology and treatment. *Can. J Neurol Sci* 1999;26 Suppl 3:S2-S6
- 18) Pierce PA, Xie GX, Peroutka SJ, Levine JD. Dual effect of the serotonin agonist, sumatriptan, on peripheral neurogenic inflammation. *Reg Anesth.* 1996;21(3):219-25.

薬剤情報

©Sumatriptan〔スマトリプタンコハク酸塩, Sumatriptan Succinate, 5-HT_{1B/1D}受容体選択的作動薬, 片頭痛治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

- ◎Naratriptan〔ナラトリプタン塩酸塩, Naratriptan Hydrochloride, 5-HT_{1B/1D}受容体選択的作動薬, 片頭痛治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Zolmitriptan〔ゾルミトリプタン, 5-HT_{1B/1D}受容体選択的作動薬, 片頭痛治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Rizatriptan〔リザトリプタン安息香酸塩, Rizatriptan Benzoate, 5-HT_{1B/1D}受容体選択的作動薬, 片頭痛治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Almotriptan〔Almotriptan malate (USAN), 5-HT_{1B/1D}受容体選択的作動薬, 片頭痛治療薬〕海外:発売済
- ◎Eletriptan〔エレクトリプタン臭化水素酸塩, eletriptan hydrobromide, 5-HT_{1B/1D}受容体選択的作動薬, 片頭痛治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Frovatriptan〔Frovatriptan succinate (USAN), 5-HT_{1B/1D}受容体選択的作動薬, 片頭痛治療薬〕海外:発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子