



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.17 No.13 (2019/06/27)

目 次

各国規制機関情報

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

- Drug Safety Update Volume 12, Issue 9, April 2019
 - Pregabalin[‘Lyrica’], gabapentin[‘Neurontin’]: 乱用および依存のリスク—2019年4月1日から規制を強化.....2

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2019
 - シグナル: アジア人集団での glibenclamide (glyburide) の使用と動悸.....6

「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・国際機関等から発信された医薬品に関す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.17(2019) No.13(06/27) R01

【 英MHRA 】

●Pregabalin[‘Lyrica’], gabapentin[‘Neurontin’]:乱用および依存のリスク—2019年4月1日から規制を強化

Pregabalin (Lyrica), gabapentin (Neurontin) and risk of abuse and dependence: new scheduling requirements from 1 April

Drug Safety Update Volume 12, Issue 9, April 2019

通知日:2019/04/16

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/pregabalin-lyrica-gabapentin-neurontin-and-risk-of-abuse-and-dependence-new-scheduling-requirements-from-1-april>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/795950/April-2019-PDF-final.pdf

2019年4月1日付で、Pregabalinおよびgabapentinは、1971年薬物乱用法^AにもとづくクラスC薬物として規制されることとなり、また2001年薬物乱用規則^Bにもとづくスケジュール3の指定薬物に区分された。Pregabalinおよびgabapentinを処方する前には患者の薬物乱用歴について入念に評価し、使用開始後は患者に乱用および依存の徴候が発現していないか観察すること。



◇医療従事者向け助言

- 乱用への懸念が高まっていることを受け、pregabalinとgabapentinのいずれも、今回、クラスCの規制薬物(1971年薬物乱用法による)およびスケジュール3の指定薬物〔2001年薬物乱用規則(改正規則)による〕に区分されたが、安全な保管に関する要件^Cは免除される(後述の処方者および薬剤師に対する新たな法的要件および資料の項を参照)。
- Pregabalinおよびgabapentinを処方する前に、患者の薬物乱用歴および薬物依存歴について入念に評価すること。
- Pregabalinおよびgabapentinの使用患者について、乱用および依存の徴候(例えば、薬物探索行動、用量増加、耐性形成など)が現れていないか観察すること。
- 中枢神経系(CNS)抑制を引き起こす他の医薬品(特にオピオイド系薬)およびアルコールとの致死性となり得る相互作用のリスクについて、患者に確実に知らせること。

◇乱用および依存のリスク

Gabapentinおよびpregabalinの製品情報には、乱用および依存の症例に関する注意喚起が記

^A Misuse of Drugs Act 1971

^B Misuse of Drugs Regulations 2001

^C safe custody requirements

載されている。患者の薬物乱用歴について入念に評価し、患者に誤用、乱用、あるいは依存の徴候が現れていないか観察すべきである。徴候とは、例えば、薬物探索行動、用量増加、耐性形成などである。

どの医薬品も同様であるが、調剤時に患者向け情報リーフレット^Dを渡すなどの方法で、pregabalinおよびgabapentinの使用により期待されるベネフィットと潜在的リスクに関する情報を患者に伝えるべきである。処方者は、薬物相互作用を最小限に抑えるか回避するため、患者が使用しているすべての医薬品(OTC薬、違法薬物も含め)を把握しておくべきである。

◇英国での乱用および依存の症例報告

MHRAは、英国における医薬品のベネフィットとリスクをモニターしており、医療従事者および患者に対し、医薬品の使用に伴う乱用や依存の症例を報告するよう求めている。

MHRAには、pregabalinの使用に伴う乱用113例、依存98例の症例が、承認時から2019年4月10日までに報告されている。Gabapentinについては、乱用11例、依存9例の症例が、承認時から2019年4月10日までにMHRAに報告されている。

Gabapentinおよびpregabalinは、特にオピオイド系薬やアルコールと共に摂取した場合、中枢神経系抑制を引き起こすことがあり、傾眠状態、鎮静、致死性となり得る呼吸抑制を来すおそれがある。

◇Pregabalinおよびgabapentinに関する新たな法的要件

2019年4月1日付で、pregabalinおよびgabapentinは、グレートブリテンにおいてクラスC規制薬物(1971年薬物乱用法による)およびスケジュール3指定薬物[2001年薬物乱用規則(改正規則)による]に区分される。規則改正の詳細は、2018年薬物乱用および薬物乱用(安全な保管)(改正規則)(イングランド、ウェールズ、およびスコットランド)規則^EのS.I. 2018/1356^F、S.I. 2018/1383^Gを参照のこと。北アイルランドの規則[2019年薬物乱用および薬物乱用(安全な保管)(改正規則)規則(北アイルランド)]^Hは、上記の規則改正と同じものである。

この改正後、処方箋を介さずpregabalinおよびgabapentinを所持することは違法となり、患者がpregabalinおよびgabapentinを他の人に提供あるいは販売することは違法となる(NHSイングランドの患者向け情報リーフレット^Dを参照)。

◇処方者の責務および利用可能な資料

処方者は、クラスCおよびスケジュール3に指定された医薬品の処方について、ガイダンスに従う

^D Patient Information Leaflet

^E The Misuse of Drugs and Misuse of Drugs (Safe Custody) (Amendment) (England and Wales and Scotland) Regulations 2018

^F <https://www.legislation.gov.uk/ukxi/2018/1356/contents/made>

^G <https://www.legislation.gov.uk/ukxi/2018/1383/contents/made>

^H <http://www.legislation.gov.uk/nisr/2019/21/made>

必要がある[NHSイングランドガイダンス文書^I, および医薬品局長 (Chief Pharmaceutical Officer) からのウェールズの処方者向け助言^Jを参照]。

今回の改正に関し, 処方者が利用可能な資料として主なものを示す。

- NHS England briefing note for GP practices in England
<https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/03/pregabalin-and-gabapentin-guidance-v1.pdf>
- Resources from the BNF on controlled drugs
<https://bnf.nice.org.uk/guidance/controlled-drugs-and-drug-dependence.html>
- Pharmaceutical Services Negotiating Committee Controlled Drug prescription forms and validity
<https://psnc.org.uk/dispensing-supply/dispensing-controlled-drugs/controlled-drug-prescription-forms-validity/>

◇薬剤師の責務および利用可能な資料

薬剤師は, 署名入りの処方箋を28日分以内で調剤する必要がある。Pregabalinおよびgabapentinは, 安全な保管に関する規則の中で, 「適用除外医薬品」(“exempted drugs”)リストに掲載されている。薬局は処分前に適正な処理^Kをする必要がある。

今回の改正に関し, 薬剤師が利用可能な資料として主なものを示す。

- Royal Pharmaceutical Society guidance for pharmacy
<https://www.rpharms.com/about-us/news/details/Rescheduling-of-gabapentin-and-pregabalin-to-Schedule-3-Controlled-Drugs-from-1-April-2019>
- Pharmaceutical Services Negotiating Committee guidance on dispensing controlled drugs
<https://psnc.org.uk/dispensing-supply/dispensing-controlled-drugs/controlled-drug-prescription-forms-validity/>
- NHS England briefing note for pharmacies in England
<https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/03/pregabalin-and-gabapentin-guidance-v1.pdf>
- NHS England letter on the handling of gabapentin and pregabalin in health and justice commissioned services
<https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/02/handling-pregabalin-and-gabapentin.pdf>
- Alert for dispensers in Wales from the Chief Pharmaceutical Officer

^I <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/03/pregabalin-and-gabapentin-guidance-v1.pdf>

^J <https://www2.nphs.wales.nhs.uk/contacts.nsf/ad351316b79a9f108025715a00367f36/685160b3aa3c88aa802583be00373278/%24FILE/CPhO%20Alert%20Public%20Health%20Link%20-%20Rescheduling%20Gabapentin%20and%20Pregabalin%202019%2003%2014final%20pdf.pdf>

^K denature

<https://www2.nphs.wales.nhs.uk/contacts.nsf/ad351316b79a9f108025715a00367f36/685160b3aa3c88aa802583be00373278/%24FILE/CPhO%20Alert%20Public%20Health%20Link%20-%20Rescheduling%20Gabapentin%20and%20Pregabalin%202019%2003%2014final%20pdf.pdf>

- Resources from the BNF on controlled drugs

<https://bnf.nice.org.uk/guidance/controlled-drugs-and-drug-dependence.html>

◇乱用に関する政府のレビュー

2016年に、医薬品の乱用、違法な横流し、および依存への懸念を受け、薬物乱用諮問委員会 (ACMD)^Lは、pregabalinおよびgabapentin、ならびにそれらの塩およびエステルについて下記のよ
うな勧告を行った。

- 1971年薬物乱用法にもとづきクラスC薬物として規制する。
- 2001年薬物乱用規則(改正規則)にもとづきスケジュール3指定薬物に区分する。

英国内務省はACMDの助言を受け入れたが、公聴会の結果、pregabalinとgabapentinを1973年薬物乱用(安全な保管)規則にもとづきスケジュール1指定薬物にも区分することとした。すなわち、両薬は1973年規則にもとづき、安全な保管に関する要件から除外される。

◇背景

Gabapentin[‘Neurontin’]^Mは、二次性全般化を伴う/伴わない部分発作の単独療法または補助療法として承認を受けている。また、有痛性糖尿病性ニューロパチーや帯状疱疹後神経痛などの末梢神経障害性疼痛も適応とする(NHSの患者向けガイダンスのウェブサイト^Nを参照)。

Pregabalin[‘Lyrica’]^Oは、二次性全般化を伴う/伴わない部分発作の補助療法として承認を受けている。また、末梢神経障害性疼痛および中枢神経障害性疼痛、ならびに全般性不安障害も適応とする(NHSの患者向けガイダンスのウェブサイト^Pを参照)。

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【デンマーク DHMA】Vol.13 No.16(2015/08/12) R03

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly13/16150812.pdf>

^L Advisory Council on the Misuse of Drugs

<https://www.gov.uk/government/organisations/advisory-council-on-the-misuse-of-drugs>

^M [‘Neurontin’]の SmPC のサイト <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3195/smpc>

^N <https://www.nhs.uk/medicines/gabapentin/>

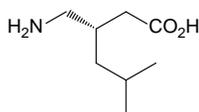
^O [‘Lyrica’]の SmPC のサイト <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5539/smpc>

^P <https://www.nhs.uk/medicines/pregabalin/>

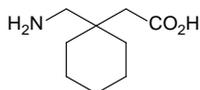
薬剤情報

◎Pregabalin〔プレガバリン, 抗てんかん薬, 神経因性疼痛治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Gabapentin〔ガバペンチン, 抗てんかん薬〕国内:発売済 海外:発売済



Pregabalin



Gabapentin



γ-aminobutyric acid (GABA)

Vol.17 (2019) No.13 (06/27) R02

【WHO】

●シグナル:アジア人集団での glibenclamide (glyburide) の使用と動悸

Glibenclamide/glyburide and palpitations in the Asian population

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2019

通知日: 2019/04/29

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312111/WPN-2019-02-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に存在する可能性のある因果関係(これまで知られていなかったか、または根拠が不十分であった)について報告された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られたものである。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1,800万件以上収載されて

^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 のグローバルデータベース。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.26) を参照。

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311036/WPN-2019-01-eng.pdf?ua=1>

^C WHO Programme for International Drug Monitoring

いる。VigiBaseは、WHOに代わりUppsalaモニタリングセンター(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。



◇要約

Glibenclamide(米国ではglyburide)は、長時間作用型の第二世代スルホニル尿素系(SU)^E経口血糖降下薬であり、1984年に米国で、その数年後に欧州で承認された。その後、1990年にシンガポールなど、他の国々でも承認された。SU薬は現在、糖尿病に対する第一選択治療として、または他の経口血糖降下薬(通常はmetformin)に上乗せして用いられている。新たに糖尿病と診断された患者の約4分の1は、まずSU薬による治療を受ける。

SU薬は膵β細胞上の特異的受容体に結合することでインスリン分泌を刺激する。他のSU薬と同じく、glibenclamideは肝臓で代謝され、腎臓を介して排泄される。SU薬の肝代謝を主として担っているのは、チトクロムP450(CYP)のアイソザイムであるCYP2C9である。Glibenclamideの薬物動態は、CYP2C9の遺伝子型に大きく依存している。CYP2C9のゲノム薬理学的変異の頻度は、南アジア人(10~25%)の方が白人(2~6%)に比べて高い。

低血糖は、glibenclamideおよび他の経口血糖降下薬のタイプA有害作用^Fとしてよく知られており、さまざまな症状として現れることがある。動悸は非特異的な症状であるが、低血糖に対するアドレナリンによる拮抗調節作用として現れることがある。

VigiBaseには2018年1月15日時点で、glibenclamideと動悸の組み合わせの個別症例安全性報告(ICSR)^Gが100例収載されていた。その多くは、他の関連用語(「低血糖」、「発汗」、「霧視」など)も記載されていた。この100例のうち半数は南アジア諸国からの報告であった。発症までの期間(TTO)^Hが算定できた59例では、TTOは0日~20年であり、その多く(30例)は0~10日の期間に集中していた。この30例のうち、21例は南アジア諸国からの報告であった。

ICSRに含まれる情報は限定的であり、患者のゲノム薬理学的情報が記載されることは通常は決していない。これらの制約はあったものの、glibenclamideを被疑薬とし、低血糖の初期症状としての動悸が報告されているICSRの特徴を検討したところ、TTOが短期間であり、特定の地理的地域であることから、患者のCYPの低代謝活性が示唆された。低血糖を呈し、かつTTOが短い患者は、低代謝活性型の遺伝子変異を有していた可能性があるという仮説を立て、そのような患者でのglibenclamideと動悸の組み合わせをシグナルと考えた。

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

^E sulfonylurea

^F type A adverse effect: 医薬品が治療用量で投与された場合に、薬理作用が過大に起こり、かなりの病的状態をきたすが重症となることはまれな、用量依存性の有害反応。このタイプの有害反応への対処として、医薬品の用量を減量するか使用を控え、代替治療を検討する。(訳注)

^G individual case safety report

^H time-to-onset

◇背景

Glibenclamideは、第二世代スルホニル尿素系(SU)の経口血糖降下薬である。SU薬はATP感受性カリウム(K_{ATP})^Iチャンネルに結合し、グルコース非依存的に膵β細胞からのインスリン分泌を促進する。SU薬は、生体内で主としてCYP2C9を介して代謝される。

低血糖は、血糖降下薬、特にインスリン製剤およびインスリンアナログ製剤の使用に伴う用量依存性で薬理的な(タイプA)有害作用である。軽度の低血糖は、アドレナリン作動性の神経症状(振戦、動悸、発汗など)を伴う。重度の低血糖は、脳のグルコース減少による症状(脱力、集中力低下、不明瞭発語、錯乱、さらには痙攣発作、昏睡など)を特徴とする。

低血糖イベントの発現リスクを高める要因には、過量処方、不適切な用法、運動や食事の変化、他の血糖降下薬との薬力学的(PD)相互作用^{J,2)}、タンパク結合性の高い医薬品との薬物動態的(PK)相互作用^K、抗菌薬、不良医薬品または偽造医薬品、併存疾患(感染症、膵癌、がん、腎疾患、肝疾患、心血管疾患)、患者の特性(高齢、BMI、栄養不足)などがある^{2,3)}。さらに、CYP2C9の遺伝子多型と低血糖イベントとの関連に着目した症例報告や症例集積が公表されている。

Glibenclamideの1日用量は1.25～20 mgである。Glibenclamide錠の開始用量は通常2.5～5 mg/日である⁴⁾。規定1日用量(DDD)^Lは7 mg(微粉化製剤)または10 mg(非微粉化製剤)⁵⁾である。高齢者、およびGFR^M<50 mL/minの患者では、glibenclamideの使用は推奨されていない。

SU薬の安全性を評価したいくつかの研究で、glibenclamideは他のSU薬(glipizide, gliclazide, glimepirideなど)に比べ、低血糖のリスクが高いことが一貫して示されている⁶⁻⁹⁾。Glibenclamideは、低血糖エピソードを1回以上発現するリスクが、他のインスリン分泌促進薬に比べ52%高く(相対リスク1.52, 95%CI[1.21～1.92])、他のSU薬に比べ83%高かった(1.83, [1.35～2.49])¹⁰⁾。

WHOの国家必須医薬品リスト(National List of Essential Medicines, NLEM)によれば、glibenclamide(2.5 mg, 5 mg)は、5カ国(インド、パキスタン、ネパール、スリランカ、バングラデシュ)で必須のSU薬とされている。スリランカでは、glibenclamideは一般診療医(GP)が最もよく処方するSU薬である。

アジア人集団においては、CYP2C9の遺伝子多型は、低代謝活性型の*3アレルの頻度が高く(東アジア人集団で3.4%、南アジア人集団で11.3%)、一方ヨーロッパ人集団では*2アレルの頻度が高い(ヨーロッパ人で11.7%、多民族混合のアメリカ人で6.6%)。南アジア人およびアフリカ人集団では他のアレルもみられる¹³⁾。

◇VigiBaseおよび文献での報告症例

2018年1月15日に、glibenclamideと動悸との組み合わせをVigiBaseで検索した結果、重複例5例を除き95例のICSRが見出され、症例ごとに検討された。このうち47例はアジア諸国から、48例はア

^I ATP-sensitive potassium

^J pharmacodynamic interaction

^K pharmacokinetic interaction

^L defined daily dose

^M glomerular filtration rate(糸球体濾過率)

アジア諸国以外からの報告であった。多くの報告に低血糖の症状(浮動性めまい, 発汗, 霧視など)が記載され, 18例では明確に低血糖と記載されていた。

◇性別, 地域, および完全性スコア

アジア人のICSRのほとんど(34/47, 72%)は, 報告内容の完全性スコア^Nが0.5を上回っていた。性別, 地域, および完全性スコアの分布を表1に示す。

表1: VigiBaseの症例の特徴:性別, 地域, および完全性スコア

性別 [報告数 (%)]			
女性	60 (63.16)		
男性	30 (31.6)		
不明	5 (5.3)		
地域 [報告数 (%)]			
アジア諸国 47 (49.5%)		アジア以外の国 48 (50.5%)	
タイ	26 (27.3%)	米国	29 (30.5%)
インド	8 (8.4%)	ドイツ	4 (4.2%)
シンガポール	6 (6.3%)	ペルー	3 (3.2%)
中国, マレーシア	各3 (6.3%)	カナダ, スウェーデン	各2 (4.2%)
日本	1 (1.1%)	オーストラリア, イタリア, デンマーク, エリトリア, ナミビア, オマーン, スペイン, 英国	各1 (8.4%)
完全性スコア [報告数 (%)]			
≥ 0.70	23 (24.2)		
0.31~0.69	43 (45.3)		
0.1~0.28	29 (30.5)		

◇報告者および年齢分布

アジア諸国からのICSRで, 報告者の記載のあった35例(74.5%)のうち, 34例は医師, 残りの1例は薬剤師であった。32例のICSRで, 報告者のコメントでアジア人であることが特記されていた。

アジアの患者はアジア以外に比べて年齢が若く, 64歳以下の割合が36人/47人(76.6%)であった。年齢分布を表2に示す。

^N completeness score: 患者の性別, 一次ソースか, ADR 発現までの期間などの主要項目がどの程度網羅されているか等の尺度で0~1(満点)のスコアが付けられる。(訳注)

表2:年齢分布

年 齢	アジア諸国の報告数 /報告数全体 (%)	アジア以外の報告数 /報告数全体 (%)	計 (%)
年齢の記載のあった報告	47/47 (100%)	39/48 (81%)	
6歳	0	1/48 (2%)	1 (1.1%)
24～44歳	11/47 (23%)	0	11 (11.6%)
45～64歳	25/47 (53%)	22/48 (46%)	47 (49.5%)
65～74歳	6/47 (13%)	7/48 (15%)	13 (13.7%)
75歳以上	5/47 (11%)	9/48 (19%)	14 (14.7%)
不明	0	9 (19%)	9 (9.5%)
65歳以上 合計	11/47 (23%)	16/48 (31%) [○]	26/95 (27.4%) ^P
64歳以下 合計	36/47 (77%)	23/48 (52%) ^Q	61/95 (64.2%) ^R

◇ADR発現までの期間(TTO)

ADRが発現した日、およびglibenclamideについて少なくとも使用を開始した日が記載されていたICSRは、95例のうち59例(57.9%)であった。そのため、これらの報告症例ではADR発現までの期間(TTO)を算定することができた。このうち3例では、ADR発現日が医薬品の使用開始日より前の日付として報告されていた。

アジアの報告のうち、28例ではTTOは0～60日、21例では10日以内であった。6例では使用開始日当日に症状が発現し、11例ではTTOが1日であった。TTOを表3に示す。

表3:ADR発現までの期間(TTO)

ADR発現までの期間(TTO)	全報告数	アジアでの報告数
0～10日	30	21
12～28日	4	4
1カ月以内*	4	2
33～36日	2	1
43～61日	3	2
90～270日	9	4
1～20年	7	2
合計	59	36

*医薬品の使用開始とADR発現の時期が同一年の同一月内であった報告

[○] 原文のまま。31% は33% と思われる。(訳注)

^P 原文のまま。26/95 (27.4%) は27/95 (28.4%) と思われる。(訳注)

^Q 原文のまま。52% は48% と思われる。(訳注)

^R 原文のまま。61/95 (64.2%) は59/95 (62.1%) と思われる。(訳注)

◇用量

Glibenclamideの用量は65例(68.4%)で記載があり、1.8~20 mg/日であった。50例は低用量(1例は1.8 mg, 13例は2~2.5 mg, 33例は5 mg, 2例は3.5 mg, 1例は7.5 mg)で、9例は10 mg, 3例は15 mg, 残りの3例は20 mgであった。5 mg以上の用量を使用していた患者の割合は、アジア諸国、アジア以外の国でほぼ同じであった(それぞれ77%, 76%)。

◇重篤度

13例(14%)は重篤として分類され、そのうち2例は致死例であった。18例(19%)は非重篤と分類されていた。2例の致死例では、他の血糖降下薬(ipragliflozinおよびsitagliptin)も被疑薬とされており、またglibenclamideの使用を中止しなかったと報告されていた。2例では有害反応として失神が報告されており、症状がより重篤であったことを示唆している。

◇SU薬の代謝とアイソザイムの遺伝子多型

健康な男性ボランティアを対象に実施された薬物動態研究で、CYP2C9*3のホモ接合体(*3/*3)の保有者では、野生型(*1/*1)に比べ、総経ロクリアランスが半分未満であったことが示された($p<0.001$)。したがって、*3/*3遺伝子型の保有者では、glyburide^Sの服用後12時間以内に測定されたインスリン分泌量が他の遺伝子型の人に比べて高値であった($p=0.028$)。ただ、臨床的な影響はみられなかった¹⁷⁾。

SU薬による治療中に重度低血糖で救急治療を受けた20人の糖尿病患者を対象とした症例対照研究で、低血糖が生じた群では、低代謝活性型のCYP2C9*3/*3および*2/*3の保有者が対照群に比べて多い(低血糖群10%, 対照群2%未満)という結果が示された。重度低血糖が生じた群でみられたその他の因子は、BMIが低い、腎不全の割合が高い、年齢が高い、glibenclamideの用量が高いことであった¹⁸⁾。

SU薬を使用する2型糖尿病患者(SU薬による薬剤性低血糖の報告のある患者92例、ない患者84例)におけるCYP2C9遺伝子多型の頻度を評価した研究で、CYP2C9*3の遺伝子型の保有者では低血糖のリスクが高いことが示された(年齢, BMI, SU薬の1日平均用量, 2型糖尿病の罹患期間, および腎機能で調整後のOR^T 1.687; $p=0.011$)¹⁹⁾。

中国の健康な男性ボランティアを対象として行われた研究で、CYP2C9*1/*3の保有者6人のうち3人、CYP2C9*1/*1の保有者12人のうち2人で低血糖が生じたことから、CYP2C9の遺伝子多型はglibenclamideの薬物動態と薬力学に最も大きな影響を及ぼしているようにみえた²⁰⁾。

集団ベースの前向き研究では、低血糖患者群にCYP2C9のslow metabolizerの遺伝子型の頻度が高いという結果は観察されなかったが、対照群において、SU薬の代謝活性が低いことが予測されるCYP2C9遺伝子型を有する患者は、SU薬をextensive metabolizerよりかなり低い用量で使用していた²¹⁾。

^S glibenclamide の米国での一般名(訳注)

^T odds ratio

トルコでSU薬(glimepiride, gliclazide, glipizide)を3カ月以上使用している108人の糖尿病患者を対象に行われた研究で、低血糖発作を報告した患者は、CYP2C9の変異アレル(*2または*3)のヘテロ接合体およびホモ接合体の頻度が他の患者より高いことが示されている²²⁾。

◇相互作用

Glipizideおよびglyburideの使用者が、CYP2C9を阻害する作用のある感染症治療薬を併用した場合、低血糖のリスクが高まることもある²⁶⁾。したがって、CYP2C9を阻害する作用のある他の医薬品との併用も、低血糖のリスクを高める可能性がある。今回のVigiBaseの症例のうち少数で、被疑薬または併用薬がglibenclamideと相互作用した可能性があることが報告されていた。相互作用薬は理論的に、低代謝活性型のアイソザイムに相加作用をもたらす可能性があることに留意すべきである。

◇考察および結論

低血糖は、SU薬の使用に伴う用量依存性のタイプA有害作用である。自律神経機能が保たれている人では、血糖値が低下するとアドレナリンがそれに拮抗するように作用し、それが動悸の症状として現れる。

GlibenclamideはCYP2C9のアイソザイムによって代謝されるが、CYP2C9のアイソザイムは遺伝子多型が非常に多い。南アジア人集団におけるCYP2C9の低代謝活性型アレル(CYP2C9*2およびCYP2C9*3変異体)の頻度は、全集団の10~25%と報告されている。白人集団にも低代謝活性型の保有者もいるが、頻度ははるかに低い。Poor metabolizer(CYP2C9*2およびCYP2C9*3保有者)は、glibenclamideの血漿中濃度が高くなることもあり、その結果血糖値が下がり、拮抗調節機能が働く(アドレナリン作動性反応など)ことがある。

観察研究からは確定的な結果は示されていないが、文献レビューから、CYP2C9多型と臨床的影響との関係が裏付けられている。白人ボランティアを対象とした薬物動態研究では、代謝活性の差による臨床的影響はみられなかったが、中国人ボランティア対象の研究では低血糖の発現頻度はより高かった。

これまでのところ、規制機関による製品表示や注意喚起で、glibenclamideの使用において、患者がpoor metabolizerであることが、低血糖の発現頻度の上昇や、症状の重症化の一因となることに言及したものはない。

今回のVigiBaseの症例で、TTOが短期間であった症例の割合、およびアジア諸国からの比較的若い年齢層での質の高い報告の件数を鑑み、poor metabolizerである患者でのglibenclamideの使用と、動悸(低血糖の症状)の発現頻度上昇は、潜在的関連を示すシグナルとみなすことができると考えられる。さらに、32例では、アジア人であることが報告者のコメントで特記されていた。

この仮説の検証には、glibenclamideを使用していて、短いTTOで低血糖が発現した、もしくは相互作用薬で低血糖が発現した患者を対象とした薬理遺伝学的研究が特に必要であろう。

[執筆者: Raquel Herrera Comoglio, Argentina]

文献および関連資料(抜粋)

- 2) Scheen AJ. Drug Interactions of Clinical Importance with Antihyperglycaemic Agents: An Update. *Drug Saf.* 2005 Jul;28(7):601-631.
- 3) Thulé PM, Umpierrez G. Sulfonylureas: a new look at old therapy. *Curr Diab Rep.* 2014 Apr;14(4):473.
- 4) Glyburide FDA label: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/017532s030lbl.pdf
- 5) ATC/DDD Index 2018 2018 https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A10BB01
- 6) Leonard CE, Han X, Brensinger CM, Bilker WB, Cardillo S, Flory JH, Hennessy S. Comparative risk of serious hypoglycemia with oral antidiabetic monotherapy: A retrospective cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018 Jan;27(1):9-18.
- 7) Douros A, Yin H, Yu OHY, Filion KB, Azoulay L, Suissa S. Pharmacologic Differences of Sulfonylureas and the Risk of Adverse Cardiovascular and Hypoglycemic Events. *Diabetes Care.* 2017 Nov;40(11):1506-1513.
- 8) Zhou M, Wang SV, Leonard CE, Gagne JJ, Fuller C, Hampp C, Archdeacon P, Toh S, Iyer A, Woodworth TS, Cavagnaro E, Panozzo CA, Axtman S, Carnahan RM, Chrischilles EA, Hennessy S. Sentinel Modular Program for Propensity Score-Matched Cohort Analyses: Application to Glyburide, Glipizide, and Serious Hypoglycemia. *Epidemiology.* 2017 Nov;28(6):838-846.
- 9) Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Individual sulfonylureas and serious hypoglycemia in older people. *J Am Geriatr Soc.* 1996 Jul;44(7):751-5.
- 10) Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care.* 2007 Feb;30(2):389-94.
- 13) Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Oct;102(4):688-700.
- 17) Kirchheiner J, Brockmüller J, Meineke I, Bauer S, Rohde W, Meisel C, Roots I. Impact of CYP2C9 amino acid polymorphisms on glyburide kinetics and on the insulin and glucose response in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 286–96.
- 18) Holstein A, Plaschke A, Ptak M, Egberts EH, El-Din J, Brockmüller J, Kirchheiner J. Association between CYP2C9 slow metabolizer genotypes and severe hypoglycaemia on medication with sulphonylurea hypoglycaemic agents. *Br J Clin Pharmacol.* 2005 Jul;60(1):103-6.
- 19) Ragia G, Petridis I, Tavridou A, Christakidis D, Manolopoulos VG. Presence of CYP2C9*3 allele increases risk for hypoglycemia in Type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas.

- Pharmacogenomics*. 2009 Nov;10(11):1781-7.
- 20) Yin OQ, Tomlinson B, Chow MS. CYP2C9, but not CYP2C19, polymorphisms affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in Chinese subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2005 Oct;78(4):370-7.
- 21) Holstein A, Hahn M, Patzer O, Seeringer A, Kovacs P, Stingl J. Impact of clinical factors and CYP2C9 variants for the risk of severe sulfonylurea-induced hypoglycemia *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 May;67(5):471-6.
- 22) Gökalp O, Gunes A, Cam H, Cure E, Aydın O, Tamer MN, Scordo MG, Dahl ML. Mild hypoglycaemic attacks induced by sulphonylureas related to CYP2C9, CYP2C19 and CYP2C8 polymorphisms in routine clinical setting. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 Dec;67(12):1223-9.
- 26) Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Wan F, Hennessy S. Anti-infectives and the risk of severe hypoglycemia in users of glipizide or glyburide. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Aug;88(2):214-22.

すべての引用文献(1~26)は原文のp.21~22を参照。

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312111/WPN-2019-02-eng.pdf?ua=1>

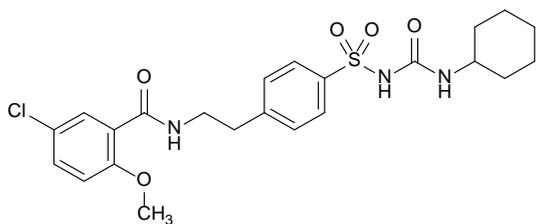
◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【WHO】Vol.4 No.05 (2006/03/09) R09

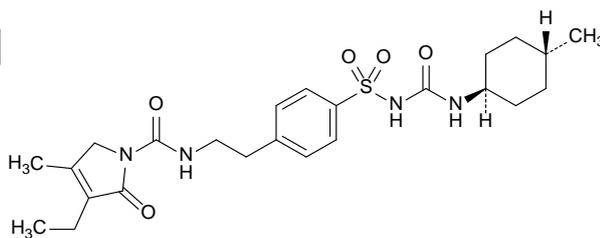
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/5060309.pdf>

薬剤情報

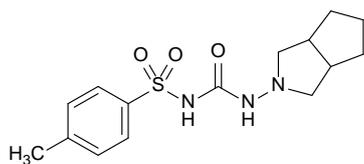
- ◎Glibenclamide〔グリベンクラミド(JP), Glyburide(USAN), 第二世代スルホニル尿素系薬, 糖尿病治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Glipizide〔グリピジド, 第二世代スルホニル尿素系薬, 糖尿病治療薬〕海外:発売済
- ◎Gliclazide〔グリクラジド(JP), 第二世代スルホニル尿素系薬, 糖尿病治療薬〕国内:発売済
海外:発売済
- ◎Glimpiride〔グリメピリド(JP), 第三世代スルホニル尿素系薬, 糖尿病治療薬〕国内:発売済
海外:発売済
- ◎Metformin〔メホルミン塩酸塩, Metformin Hydrochloride(JP), ビグアナイド(BG)系薬, 糖尿病治療薬〕国内:発売済 海外:発売済



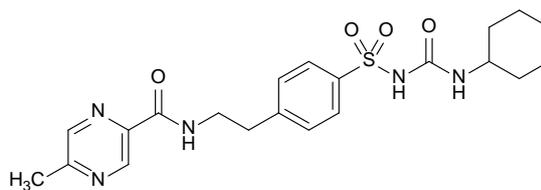
Glibenclamide



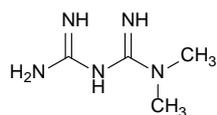
Glimepiride



Gliclazide



Glipizide



Metformin

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子