



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.20 No.10 (2022/05/12)

目 次

I. 各国規制機関情報

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2022
 - Methotorexate: 筋痙縮の有害事象シグナル 2

II. 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

- SARS-CoV-2ワクチン接種時のアレルギー反応再発のリスク — システマティックレビューおよびメタアナリシス
〔JAMA Intern Med. 2022 Apr 1;182(4):376-385〕 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。

I. 各国規制機関情報

Vol.20 (2022) No.10 (05/12) R01

【WHO】

●Methotrexate: 筋痙縮の有害事象シグナル

Signal: Methotrexate and muscle spasm

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2022

通知日: 2022/02/22

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240042452>

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/351326/9789240042452-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

(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について報告された情報で、これまでその因果関係が知られていなかったか、または報告の数/内容が不十分であったものと定義している。通常、シグナルとして検出されるには、有害事象の重篤度や情報の質に依拠するが、2件以上の報告が必要である。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ICSR^BグローバルデータベースであるVigiBaseに収録された、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報告が2,700万件以上収録されている。VigiBaseは、WHOに代わりウプサラ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

Methotrexate は葉酸の構造類似体である。葉酸代謝拮抗薬としていくつかの調節酵素を阻害し、プリン合成経路を遮断することで、強力な抗炎症作用と細胞分裂抑制作用を発揮する。

VigiBaseをスクリーニングした結果、MedDRAのPT(基本語)^Eである「筋痙縮 (muscle spasm)」と

^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 Individual Case Safety Report (個別症例安全性報告)。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.41)を参照。

^C WHO Programme for International Drug Monitoring

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

^E Preferred Term

methotrexateとの関連が特定された。完全性スコア (completeness score)^Fが0.70を超えていた47例について定性的解析を実施した。筋痙縮が発現するまでの時間 (TTO)^G、生物学的妥当性、および投薬中止後の症状改善などの特徴がすべて類似していることが、この関連を示すエビデンスとなっている。低用量を長期間使用している患者では特に、筋痙縮はmethotrexateに関連している可能性がある。処方者および患者は、methotrexateの使用に伴い筋痙縮が発現し得ることを認識している必要がある。筋痙縮は、慢性疾患を有する長期使用患者で特に、生活の質 (QOL) を低下させる可能性がある。

◇背景

Methotrexateは1953年12月に米国FDAの承認を受け、それ以降、経口、筋肉内、静脈内、皮下、胸膜内、および髄腔内の投与経路で用いられている。Methotrexateはスクレオチド合成酵素を阻害することにより効果を発揮する。Methotrexateは、数種類の新生物疾患 (急性白血病、リンパ腫、骨肉腫、乳癌など)、および自己免疫疾患 (関節リウマチ、乾癬など) の治療に用いられている。さらに、妊娠性絨毛癌、絨毛腺腫、胞状奇胎、および進行性菌状息肉腫の治療にも用いられている^{1,2)}。

筋痙縮は真性の痙縮と痙攣の概念がいくつか重なり合ったものを指す。痙縮は不随意性の筋収縮であり、症状が長引いて痛みを伴う場合、痙攣と呼ばれることが多い。筋痙攣^Hは持続的で痛みを伴う筋収縮であり、疾患の有無にかかわらず生じる。筋痙攣は一般集団でもよくみられ、日常生活に支障をきたす (disabling) ことがある。上述したように、筋痙攣は、筋短縮がない他の有痛性の筋障害 (筋炎、筋肉痛など)、または不随意性の筋短縮があるが痛みを引き起こさないもの (ミオトニー、テタニーなど) と区別される³⁾。筋肉痛と関節痛はmethotrexateの製品概要 (SPC)^Iにまれな (rare) 医薬品有害反応 (ADR)^Jとして記載されている^{4,5)}。

◇VigiBaseに収載された報告

2020年5月時点で、methotrexateとの関連でPT「筋痙縮 (muscle spasms)」が記録されていた報告が397件収載されていた。報告件数が多かったことから、シグナルを強化するような因果関係のパターンを特定するため、本解析では完全性スコアが0.7超であった47例について評価した (表1)。

報告国は18カ国で、多くは欧州であったが、南北アメリカ、アフリカ、およびアジアからの報告もあった。女性は30人、男性は17人であった。年齢の記載のあった45人は13～87歳 (中央値57歳)

^F 完全性スコア (completeness score) は各ICSRについて臨床的に重要な情報の量を測定し、0.07～1のスコアを付けたものである。医薬品と有害事象との間の因果関係を意味するものではなく、因果関係の評価にとって重要な情報があるか (記載されているか) に重点を置く。評価分野は有害事象発現までの時間、適応症、患者の転帰、性別、年齢、医薬品の用量、ADRの報告者、報告方法、報告国など。(訳注)

^G time-to-onset

^H muscle cramp。下腿三頭筋に生じる筋痙攣がこむら返りで、腓腹部 (ふくらはぎ) が緊張し、疼痛を伴う。俗にいう「足がつる」状態。(訳注)

^I Summary of Product Characteristics

^J adverse drug reaction

で、31人は成人であった。36例(76%)は医療従事者(20例は医師、16例は薬剤師)からの報告であった。16例が重篤と判断されたが、その多く(10例)は判断基準「その他の医学的に重要な状態 (other medically important condition)」により「重篤」と判断された。最も新しい報告は2020年3月に受けたものであった。

最も多かった適応症は関節リウマチ(17例)、次いで乾癬もしくは乾癬性関節炎であった⁸⁾。また、新生物(6例)、多発性筋炎、髄膜炎、およびクローン病(それぞれ1例)も含まれていた。13例では適応症が記載されていなかった。Methotrexateの投与経路は、経口26人(55%)、非経口8人(静脈内6人、髄腔内2人)、皮下4人であった。筋痙縮のTTOは患者全体では非常に差が大きく、1日~6年の幅があった。しかしながら、週1回投与を受けていた患者26人(経口投与17人、皮下投与4人、投与経路不明5人)のうち、TTOの報告のあった14人では1日~18カ月(中央値29日)であった。1日1回投与と報告されていた5人では、投与された当日に筋痙縮を発現していた。

Methotrexateが唯一の被疑薬であったのは28人、methotrexateが唯一の報告薬であったのは18人であった。Adalimumabを併用被疑薬^Kとして報告していたのは5人で、このうち2人はmethotrexateが最後に使用した医薬品であり、残りの3人はmethotrexateによる長期治療中にadalimumabの投与を受けていた。Etanerceptを併用被疑薬として報告していたのは2人で、そのうち日付が得られた1人はmethotrexateの長期使用者であり、etanerceptは使用し始めたばかりであった。プロトンポンプ阻害薬(PPI)を併用被疑薬として報告していたのは5人で、内訳はlansoprazole 1人、pantoprazole 2人、esomeprazole 2人であった。また、PPIを併用薬として報告していたのは8人で、日付が報告されていた4人の報告から、PPIの使用はADRの発現前で、methotrexateの使用と同時期であったことが示唆される。1人の患者では、ADR発現後にesomeprazoleが使用されていた。非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)を併用していたのは3人で、内訳はdiclofenac 2人、naproxen 1人であった。スタチン系薬(atorvastatin, simvastatin)を併用していたのは3人であった。

Positive dechallenge^Lは21人で報告されていた。18人はmethotrexateの使用を中止し、そのうち16人は回復、1人は軽快、1人は後遺症を伴う回復と報告されていた。残りの3人では用量が減量され、転帰は回復と報告されていた。16人については個別に因果関係評価が行われた(10人はNaranjoアルゴリズム、6人はUMC/WHOの全般的な観察評価法による)。その結果、15人で‘possible’(因果関係が存在し得る)と評価され、残りの1人についてはUMC/WHOの方法では評価できなかった。

Rechallenge^Mは47人中8人で報告されており、そのうち3人でpositive rechallenge^Nが報告されていた(ナラティブの記載はなかった)。Rechallengeの報告のあった残りの患者について、転帰は不明と記載されていた。

^K co-suspected drug

^L 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)

^M 薬剤の使用再開(訳注)

^N 薬剤の使用再開後に有害反応が再発すること(訳注)

◇文献および製品情報

Methotrexateの使用に伴う主なリスクは血液毒性に関わるリスク、および感染症のある場合の免疫低下である。米国と欧州の両SPCには、筋肉痛、関節痛、骨壊死、および骨粗鬆症が筋骨格系ADRとして記載されている。しかしながら、筋痙縮、筋痙攣のいずれもADRとして記載されていない。

Methotrexateと他の医薬品との間に起こり得る相互作用に関し、特別な警告および使用上の注意(special warnings and precautions)がいくつか設定されている。NSAIDとの併用に対しては警告が設定されている。というのは、NSAIDはmethotrexateの尿細管分泌を低下させ、毒性を強める可能性のあることが判明しているためである。同様に、omeprazoleまたはpantoprazoleとの併用についても、methotrexateの排出に影響を及ぼす可能性があるため、使用上の注意が設定されている⁵⁾。しかしながら、スタチン系薬またはadalimumabとの併用に関する警告はなく、筋骨格障害を引き起こし得る他の医薬品との併用についても警告は行われていない。

文献には筋痙攣に関する症例報告はない。ただし、筋骨格系ADRの症例報告は2報ある。そのうち1報は、関節リウマチで週1回の低用量経口methotrexateによる治療を開始後、急性びまん性筋肉痛を発現した症例2例(70歳と49歳の女性)を報告している⁸⁾。もう1報は、methotrexate少量パルス療法(15 mgを週1回筋肉内投与)を受けていて、同時にpantoprazole(20 mg/日、経口投与)も使用していた59歳の男性での毛包向性の皮膚T細胞性リンパ腫を報告している。Methotrexateの初回筋注後、患者は全身性の筋肉痛と骨痛を発現した。この症状は、その後のmethotrexate治療4サイクルの間、繰り返し発現した。Pantoprazoleをranitidineに切り替えた後、筋症状は消失した。同文献ではpositive rechallengeを報告しており、この期間に臨床検査で血清中の7-hydroxymethotrexate濃度上昇が示されたとし、著者らはこれを代謝的相互作用ではなく腎排出として解釈している⁹⁾。

◇考察

筋痙縮または筋痙攣は筋肉痛と重なり合う部分があり、筋肉痛はすでにADRとして特定されている。にもかかわらず、本解析で痙縮または痙攣が生じた一群の患者が示されており、その多くは医師による報告であった。そのため、筋痙縮または筋痙攣は、一部の患者で日常的活動に支障をきたすことのある、懸念される臨床イベントと考えることは妥当である。

MethotrexateはAICART^oを阻害する。これによりAICARTリボヌクレオチドが蓄積され、これがさらにアデノシンデアミナーゼを阻害することで、アデノシン三リン酸およびアデノシンが細胞外で蓄積され、アデノシン受容体を刺激する。この作用がmethotrexateの抗炎症性の基盤となっていることはよく知られている。しかしながら、この作用はAMP活性化プロテインキナーゼ(AMPK)^pを介して骨格筋にも働く。したがって、methotrexateが骨格筋に及ぼし得る作用は懸念事項となっている。

今回の症例報告でみられた併用薬は、methotrexateの相互作用プロファイルが不十分であることへの懸念を提起している。それらの一部(adalimumab, スタチン系薬など)は筋肉系ADRと強い関連をもつ可能性がある。しかしながら、methotrexateが同時期に使用されていることから、

^o aminoimidazole carboxamide ribonucleotide transformylase

^p adenosine monophosphate-activated protein kinase(アデノシン三リン酸活性化プロテインキナーゼ)

methotrexateが被疑薬である可能性を除外することはできない。また、動物モデルやいくつかの薬物動態研究の結果から、他の併用薬(NSAID, PPIなど)も腎排出や尿細管分泌を低下させ得ることが示唆されている。この相互作用を低用量および高用量のmethotrexateで検討したいくつかの研究では、相互作用でmethotrexateの濃度が上昇することによる臨床的影響は低いと結論している。しかしながら、処方を決断する前にリスク・ベネフィット・バランスを慎重に評価すること、および患者の経過観察を行うことが、特にmethotrexateの長期使用患者においては重要である^{5,13,14}。

◇結論

筋痙縮と筋痙攣は現時点でmethotrexateのSPCには記載されていない。またこのADRはmethotrexateによる治療を受けている患者の生活の質に影響を及ぼす可能性がある。患者ならびに医師は、患者の生活の質に影響し得るこのADRに留意し、回避に努めるべきである。そのため、患者、特に低用量を使用している患者がこのような症状を訴えた場合、詳細な臨床解析を検討することは理にかなっている。

表1: VigiBaseに収載されたmethotrexate関連の筋痙攣47例(完全性スコア>0.70)の特性

特性	完全性スコア>0.70の47例
年齢(平均および範囲)	平均53歳, 範囲13~87歳
患者の性別	女性30人, 男性17人, 比率 2:1
報告国上位10カ国	オランダ(15), フランス(6), カナダ(5), オーストラリア(2), 韓国(2), スウェーデン(2), クロアチア(2), ドイツ(2), イタリア(2), コスタリカ(1)
報告者	医師(26), 薬剤師(10), 消費者(7), 他の医療従事者(4)
被疑薬が1剤のみ	28件(59%)
報告薬が1剤のみ	18件
発現までの時間(time-to-onset)	1日~6年
使用していた医薬品への対応および転帰	<ul style="list-style-type: none"> ・ 25例は医薬品の使用を中止。転帰は、回復16例、後遺症を伴う回復1例、軽快1例、転帰不明1例。 ・ 4例は用量を減量。転帰は、回復3例、未回復1例。 ・ 12例は医薬品を変更せず。転帰は、回復3例、後遺症を伴う回復1例、未回復7例、転帰不明1例。 ・ 6例は医薬品への対応が不明。転帰は、回復3例、転帰不明3例。

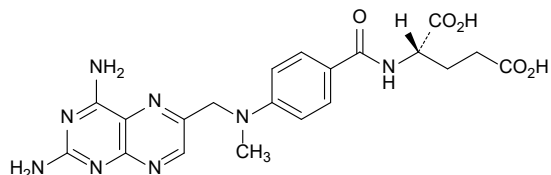
[執筆者: Rosa María Papale, Argentina and Mónica Tarapués, Ecuador]

文献および関連資料

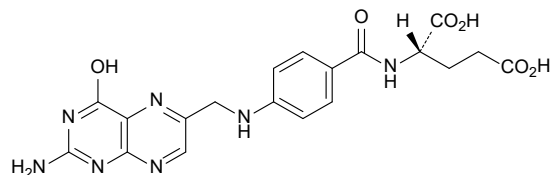
- 1) Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, Liakouli V, Giacomelli R. Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulations. Current and emerging paradigms. *Clin Ther.* 2014;36(3):427–35.
- 2) Inoue K, Yuasa H. Molecular basis for pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in rheumatoid arthritis therapy. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2014;29(1):12–9.
- 3) Jansen PHP, Gabreëls FJM, van Engelen BGM. Diagnosis and differential diagnosis of muscle cramps: A clinical approach. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2002;4(2):89–94.
- 4) Methotrexate 2.5 mg Tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC). In: Electronic Medicines Compendium (emc) [website]. 2020
(<https://www.medicines.org.uk/emc/product/511/smpc> , accessed 30 November 2021).
- 5) DailyMed - METHOTREXATE- methotrexate sodium tablet [website]. In: US National Library of Medicine, Dailymed2021
(<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=8f1260de-b60c-4f0e-8af6-0e957b0a281b> , accessed 30 November 2021).
- 6) Stamford B. Muscle cramps. *Phys Sportsmed.* 1993;21(7):115–6.
- 7) Miller TM, Layzer RB. Muscle cramps. *Muscle Nerve.* 2005;;32:431–42.
- 8) Eames P, Jones AC. Acute diffuse muscular pain following initiation of methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(7): 478–9.
- 9) Tröger U, Stötzel B, Martens-Lobenhoffer J, Gollnick H, Meyer FP. Drug points: severe myalgia from an interaction between treatments with pantoprazole and methotrexate. *BMJ.* 2002;324(7352):1497.
- 10) Dolinar K, Jan V, Pavlin M, Chibalin AV, Pirkmajer S. Nucleosides block AICAR-stimulated activation of AMPK in skeletal muscle and cancer cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2018;315(6):C803–17.
- 11) Asiedu MN, Dussor G, Price TJ. Targeting AMPK for the alleviation of pathological pain. 2016;107:257–85.
- 12) Pirkmajer S, Kulkarni SS, Tom RZ, Ross FA, Hawley SA, Hardie DG, et al. Methotrexate promotes glucose uptake and lipid oxidation in skeletal muscle via AMPK activation. *Diabetes.* 2015;64(2):360–9.
- 13) Reeves DJ, Moore ES, Bascom D, Rensing B. Retrospective evaluation of methotrexate elimination when co-administered with proton pump inhibitors. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(3):565–71.
- 14) Hall JJ, Bolina M, Chatterley T, Jamali F. Interaction between low-dose methotrexate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, penicillins, and proton pump inhibitors: a narrative review of the literature. *Ann Pharmacother.* 2017;51(2):163–78.

薬剤情報

©Methotrexate〔メトトレキサート(JP), アミノプテリン誘導体, 葉酸代謝拮抗薬, 免疫抑制薬, 悪性腫瘍治療薬〕国内:発売済 海外:発売済



Methotrexate



葉酸

II. 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

Vol.20(2022) No.10(05/12) L01

- SARS-CoV-2 ワクチン接種時のアレルギー反応再発のリスク — システマティックレビューおよびメタアナリシス

[Risk of Second Allergic Reaction to SARS-CoV-2 Vaccines: A Systematic Review and Meta-analysis](#)

Chu DK, Abrams EM, Golden DBK, et al.

【JAMA Intern Med. 2022 Apr 1;182(4):376-385】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

SARS-CoV-2ワクチンの接種は、感染およびCOVID-19の重症化を防ぐ非常に有効な戦略である。ワクチンの初回接種時に即時型アレルギー反応を呈した人における2回目接種の最適な戦略は明らかになっていない。

◇方法

◇データソースおよび研究デザイン

SARS-CoV-2 mRNAワクチンの初回接種時に即時型アレルギー反応を呈した人について、2回目接種で重症の即時型アレルギー反応(アナフィラキシーなど)が発現するリスクを評価するため、MEDLINE, Embase, Web of Science, WHOのグローバルなCOVID-19関連データベースなどを検索した。検索期間は、各データベースの検索可能開始時期から2021年10月4日までとした。SARS-CoV-2ワクチンの初回接種後に即時型アレルギー反応(接種後4時間以内)が発現または発現の疑いのあった人における2回目接種時の即時型アレルギー反応(重症度を問わない)について検討した研究を解析に組み入れた。初回接種後に遅延型反応(ワクチン接種から4時間以降)を報告した人の2回目接種に関する研究は除外した。ペアを組んだ査読者が独立して研究を選択し、データを抽出し、バイアスのリスクを評価した。メタアナリシスには変量効果モデルを使用した。GRADE^Aアプローチを用いてエビデンスの確実性を評価した。

◇主要アウトカムおよび評価指標

ワクチンの2回目接種後に重症の即時型アレルギー反応を発現するリスク(初回接種後のアレルギー反応の重症度を問わない)、および初回接種後に重症の即時型アレルギー反応のあった人において2回目接種後に再び重症の即時型アレルギー反応を発現するリスクを主要アウトカムとした。反応の重症度は、ブライトンコラボレーション分類^B、Ring and Messmer分類、世界アレルギー機構(WAO)^Cの分類、または米国国立アレルギー・感染症研究所(NIAID)^Dの分

^A Grading of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation

^B Brighton Collaboration Criteria

^C World Allergy Organization

類を用いて、報告した試験担当医師が判定した。

◇結果

SARS-CoV-2 mRNAワクチンに関する22報の研究では、1366人(女性87.8%, 平均年齢46.1歳)が初回ワクチン接種時に即時型アレルギー反応を呈した。変量効果モデルを用いた統合解析では、2回目のワクチン接種後に重症の即時型アレルギー反応を発現したのは6人〔絶対リスク0.16%; 95%信頼区間(CI) [0.01~2.94]〕であり、232人(13.65% [7.76~22.9])が軽症であった。すなわち、逆に言えば1360人(99.84% [97.09~99.99])では忍容性が示された。SARS-CoV-2 mRNAワクチンの初回接種で重症の即時型アレルギー反応を示した78人のうち、4人(4.94% [0.93~22.28])が重症の即時型反応を再度発現し、15人(9.54% [2.18~33.34])が非重症の反応を発現した。死亡例はなかった。リスク層別化戦略としての用量漸増による段階的ワクチン接種、皮膚テスト、および前投薬は、結果に影響を及ぼさなかった。エビデンスの確実性は、初回接種後に何らかのアレルギー反応を発現した人については「中(moderate)」であり、初回接種後に重症のアレルギー反応を呈した人については「低(low)」であった。

◇考察

症例研究と症例報告を組み入れた今回のシステマティックレビューおよびメタアナリシスで、SARS-CoV-2 mRNAワクチンの初回接種後に即時型アレルギー反応を経験した人において、2回目接種に伴い即時型アレルギー反応、および重症の即時型反応またはアナフィラキシーを発現するリスクは低いことが示された。これらの知見から、重症のアレルギー反応に対処できるよう整備された環境であれば、SARS-CoV-2 mRNAワクチンの初回接種で即時型アレルギー反応を発現した人への再接種が安全に実施できる可能性が示唆される。

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子