

原著

# FDA 有害事象報告システム (FAERS) を用いた 神経障害性疼痛治療薬による有害事象発生の 要因解析

地崎悠吾\*, 槇田 潤, 松村千佳子, 矢野義孝

京都薬科大学 臨床薬学教育研究センター

神経障害性疼痛治療薬であるプレガバリンは同効薬としてデュロキセチンやベンラファキシンがあげられ、副作用として浮動性めまいなどが見られる。これらをより適切に使用するため、FDAの副作用自発報告データベースを用いた副作用発生要因の探索を行った。3,481,289件の副作用情報を収集し、ロジスティック回帰分析により交互作用因子を含めてオッズ比 (OR) を算出した。3剤の単独使用は浮動性めまいの発生リスクとなり、プレガバリンは最も低いオッズ比を示した (OR=1.39, 95% C.I.=1.21~1.61)。併用するオピオイド鎮痛薬によってもオッズ比は変動した。浮動性めまいがみられた症例の80%はプレガバリン投与後10日以内に発生しており、投与初期に注意が必要と考えられる。本研究は事後的な副作用データベース解析であり制限があるものの、神経障害性疼痛治療薬をより適切に使用するための一助となると考える。

キーワード：FAERS, 有害事象, プレガバリン, 自発報告, データベース

受付日：2020年2月12日, 受理日：2020年3月9日

## 緒言

プレガバリンは神経細胞内のカルシウム流入を阻害し疼痛信号の伝達を抑制することで疼痛を緩和する薬剤であり、がん化学療法誘発性末梢神経障害 (chemotherapy induced peripheral neuropathy; CIPN) や糖尿病性末梢神経障害 (painful diabetic neuropathy; PDN) に対する第一選択薬として広く用いられている<sup>1)</sup>。臨床試

験では慢性背部痛の患者の疼痛を有意に改善した<sup>2)</sup>が、近年では急性及び慢性の坐骨神経痛患者の足の痛みに対して有意な効果を示さなかったとの報告もある<sup>3)</sup>。またプレガバリンの一般的な副作用として、浮動性めまい、傾眠、体重減少などが知られており<sup>4,5)</sup>、これらの副作用の発生はプレガバリンによる治療の妨げとなっている。WHO除痛ラダーにおいては第1段階から必要に応じて非オピオイド鎮痛薬に鎮痛補助薬としてプレガバリンなどの追加投与が可能である。一方、「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2014」ではがんによる直接的な神経障害性疼痛の場合は、まずはオピオイド鎮痛

\*連絡先：  
〒607-8414 京都府京都市山科区御陵中内町5

薬 (以下, オピオイド) の投与検討を積極的に推奨しており, オピオイド抵抗性のがん疼痛に対して鎮痛補助薬として用いられる場合もあるが原則的にはモルヒネ塩酸塩 (以下, モルヒネ) やオキシコドンなどのオピオイドとの併用療法となる<sup>6)</sup>。これらオピオイドの併用によりプレガバリンの浮動性めまいや傾眠が増加するとの報告もある<sup>7)</sup>。特に先行研究ではレトロスペクティブ調査によりプレガバリンを使用している患者において強オピオイドの併用が浮動性めまいを有意に増加させることが報告されている<sup>8)</sup>。しかし, 併用するオピオイドの種類による副作用への影響に関しては報告されていない。

プレガバリンと同じく神経障害性疼痛の治療薬としてガイドラインで推奨されている薬剤として, セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (Serotonin & Norepinephrine Reuptake Inhibitors; SNRI) のデュロキセチン塩酸塩 (以下, デュロキセチン) やベンラファキシン塩酸塩 (以下, ベンラファキシン) があげられる<sup>9)</sup>。ベンラファキシンは日本ではうつ病治療においてのみ適応があるが, 海外では神経障害性疼痛の治療薬としても用いられている。これらの薬剤の鎮痛作用は下降性疼痛抑制系の賦活作用に起因すると考えられており, プレガバリンと同様の効果や副作用を示すが, 副作用の発生要因に関しては明らかになっておらず, 患者背景を考慮した薬剤の選択に関して明確な基準は定まっていない。そのため, プレガバリン, デュロキセチン, ベンラファキシンに関して, 臨床現場における有害事象の発生要因を評価し, 選択基準を見つけることは重要である。

実臨床における有害事象の検討として, 副作用自発報告データベースを用いた解析検討が報告されている<sup>10,11)</sup>。アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) が運営している副作用自発報告システム (FDA Adverse Event Reporting System; FAERS) は市販後の医薬品の有

害事象を調査する目的で消費者や医療従事者から情報を収集するための自発報告データベースであり, 2004年1月から米国内外の医薬品による有害事象報告が収集され, 公開されている<sup>12)</sup>。FAERSには, 副作用が発生した患者の性別・年齢などの基本情報や副作用発生日, その時使用していた医薬品情報などが含まれており, これらの情報を用いた有害事象の発現要因や発現時期の解析などが行われている<sup>13)</sup>。このような海外の副作用自発報告データベースを用いた研究は臨床現場での副作用発現状況を収集できる, 国内で使用経験が少ない薬剤の情報を収集することが可能である, という点で有用である。

本研究では, プレガバリン, デュロキセチン, ベンラファキシンのより適切な使用方法を探索する目的で, FAERSを用いたこれらの薬剤の副作用発生要因の評価を行った。加えて, 併用するオピオイドの種類によって副作用に与える影響がどのように異なるか評価した。

---

## 方法

---

### データ

---

FAERSは四半期 (第1期～第4期) ごとにデータが更新される。FAERSに蓄積されているデータから, 2004年第1期から2016年第1期までの間に報告された副作用自発報告情報 (04Q1～16Q1) を収集した<sup>14)</sup>。これらのデータは, DEMO (患者の年齢, 性別等), DRUG (使用薬剤等), REAC (有害事象等), OUTC (転帰等), RPSR (情報源等), INDI (原疾患等), 及び THER (治療期間等) の7種のファイルに分割される。本研究ではこれらの複数ファイルに収載されているデータを結合し, 報告が重複している症例は最新の報告を採用した。また性別, 年齢が不明なものは除外した。

表 1 Summary of patient's characteristics and concomitant drugs

	All (n = 3,481,289)	Pregabalin (n = 58,073)	Duloxetine (n = 46,009)	Venlafaxine (n = 33,150)
Gender (Male)	1,115,220	17,208	9,481	6,954
Age (Mean (SD))	54.4 (19.8)	58.5 (15.3)	53.2 (15.2)	51.3 (15.8)
Concomitant drugs				
Weak opioid				
Tramadol	42,022	3,586	2,254	1,259
Codeine	14,334	628	400	350
Dihydrocodeine	2,591	124	83	55
Dextropropoxyphene	12	0	0	2
Opium	108	2	2	5
Strong opioid				
Oxycodone	46,841	3,581	2,284	1,345
Morphine	30,242	1,871	1,220	797
Fentanyl	34,531	2,007	1,384	793
Buprenorphine	4,011	181	108	21
Methadone	10,773	803	459	343
Hydromorphone	12,623	915	683	376
Levorphanol	17	2	2	2
Pethidine	2,397	111	81	72
Neuropathic pain				
Pregabalin	58,073	-	811	4,951
Duloxetine	46,009	811	-	1,533
Venlafaxine	33,150	4,951	1,533	-

解析対象薬剤はプレガバリン, デュロキセチン, ベンラファキシンとし, これらの薬剤を使用している患者の副作用報告を抽出した. 抽出には各薬剤の一般名及び商品名を用いた. また, 併用されるオピオイドに関する情報を抽出するための条件として, 「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014」<sup>15)</sup>に記載されている 13 種のオピオイドの併用の有無を評価した(表 1). なお, これらのオピオイドについても一般名及び商品名を用いてデータを抽出した. また, 有害事象が発生した報告においてそれぞれの有害事象の内容や患者背景を集計し, さらに有害事象発生日と各対象薬剤の投与日から有害事象発生までの期間を算出した. この際, 正確な日付が記載されていない報告は解析対象から除外

し, 加えて各対象薬剤の投与から 1 年以上経過してから発生した報告に関しても解析から除外した.

## 解析

プレガバリン, デュロキセチン, ベンラファキシンの副作用発生に影響しうる要因を探索するため, 以下の式を用いて多変量ロジスティック回帰分析を行い, 各因子について調整済みオッズ比 (adjusted odds ratio, 以下単に OR と略す) 及びその 95% 信頼区間 (95% C.I.) を算出した<sup>16)</sup>.

$$\ln \left( \frac{p}{1-p} \right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n \quad (1)$$

ここで  $p$  は対象とする有害事象の発生確率 (目的変数) であり  $p/(1-p)$  はその有害事象発生の OR を意味する.  $x_1 \sim x_n$  は各因子の有無 (説明変数),  $\beta_1 \sim \beta_n$  は各因子の偏回帰係数,  $\beta_0$  は定数項である. 偏回帰係数を指数変換すると各因子の OR が得られ, また回帰係数の推定誤差を用いて OR の 95% 信頼区間が算出でき, 各因子の有害事象発生に及ぼす影響を統計的に評価できる. すべての解析において有意水準は 0.05 とした. 目的変数は有害事象の発生の有無を表す二値データとし, 説明変数は対象薬非使用の場合には 0, 使用の場合は 1 とするカテゴリ変数を定義した. ただし, 患者の年齢のみ連続変数として扱った. また, 説明変数となる対象薬を複数併用しているデータが含まれるため説明変数に交互作用項を式に組み込んだ. すなわち, 対象薬から 2 剤の組み合わせを列挙し, 両方の対象薬を使用している場合に 1 を, 両方とも使用していない場合を 0 とするカテゴリ変数を定義した. 交互作用項を考慮に入れた場合の OR の算出には以下の式を用いた.

$$OR=e^{(\beta_1 x_1+\beta_2 x_2+\beta_3 x_1 x_2)} \quad (2)$$

ここで,  $\beta_1, \beta_2$  は 2 剤それぞれの薬物どちらかが使用されたときの独立な項  $x_1, x_2$  の偏回帰係数,  $\beta_3$  は 2 剤が併用されたときの交互作用項  $x_1 x_2$  の偏回帰係数を示す. この時, 複数項から得る OR の 95% 信頼区間を算出する場合には各係数の推定誤差を加算する, すなわち次式で示すように推定値の分散の和を求める必要がある.

$$V(\beta_1+\beta_2)=V(\beta_1)+V(\beta_2)+2Cov(\beta_1, \beta_2) \quad (3)$$

ここで,  $V(\beta_1)$  は  $\beta_1$  の分散を,  $V(\beta_2)$  は  $\beta_2$  の分散,  $Cov(\beta_1, \beta_2)$  は共分散を示す. 今回の解析では共分散を算出できなかったため, 共分散を

0 とした. このため, 95% 信頼区間は実際の値よりも小さく (狭く) なると考えられる.

また, 薬剤投与開始から副作用発生までの期間に関するデータについて Kaplan-Meier 法を用いて生存時間曲線として描画し, また各薬剤の 2 群ごとでログランク検定を行いボンフェローニの補正により検定の多重性を考慮した上で, 発生時間推移の違いについて統計的検定を行った. 解析には統計解析ソフト R (Ver.4.30) 及び BellCurve for Excel (Ver.3.20) を用いた.

---

## 結果

---

2004 年 1 月から 2016 年 1 月までに FAERS に報告されている副作用自発報告は 7,927,119 件であった. ここから重複する症例の報告を除き, さらに性別と年齢が欠損している報告を除外し, 最終的に 3,481,289 件の報告を解析に用いた. 解析対象となったデータの背景を表 1 に示す. プレガバリンを単剤, 及び併用として使用した場合の副作用報告が 58,073 件と最も多く, 次いでデュロキセチン (46,009 件), ベンラファキシン (33,150 件) であった. また, これらの副作用報告において強オピオイドではオキシコドンが, 弱オピオイドではトラマドールがこれらの薬剤とよく併用されていた. 表 2 に主な有害事象について薬剤ごとの報告件数を示した. ここで有害事象はプレガバリンで報告が多かった順で 10 種についてその件数を示した. 報告が多かった有害事象は「痛み (pain)」, と「薬剤の効果なし (drug ineffective)」であったが, これらはもとの疾患である疼痛が軽減されなかった場合に有害事象として報告されてしまった可能性がある. 今回検討した薬剤による一般的な有害事象と考えられる, 浮動性めまい (dizziness), 傾眠 (somnolence) も副作用として多く報告されていた. 本研究では, すべての

表 2 Major adverse events reported for the 3 drugs

Adverse events	All (n = 3,481,289)	Pregabalin (n = 58,073)	Cymbalta (n = 46,009)	Venlafaxine (n = 33,150)
Pain	117,579	6,370	3,342	1,623
Drug ineffective	167,676	5,537	3,098	2,259
Dizziness	114,915	3,988	3,348	2,027
Weight increased	42,535	3,266	1,413	1,065
Somnolence	43,213	3,097	1,538	1,009
Nausea	177,010	3,039	4,613	2,611
Pain in extremity	75,560	2,877	1,313	722
Malaise	91,221	2,745	1,658	1,313
Fatigue	143,551	2,701	3,106	1,885
Fall	77,899	2,609	1,883	1,288

The list is based on the order of reported patients' number for pregabalin.

有害事象に関する解析は膨大となるため発生件数が多くプレガバリンに特徴的と思われる副作用である浮動性めまいを解析対象の有害事象とした。

浮動性めまいの発生確率を目的変数とした多変量ロジスティック回帰分析の結果を表 3 に示す。説明変数の統計的有意性を考慮し、浮動性めまいに影響しない因子を取り除くと、最終的に 13 の単独因子と 12 の交互作用因子が統計的に有意となった。すなわち、プレガバリン、デュロキセチン、ベンラファキシンを使用することで、いずれも浮動性めまいの発生を有意に増加させる傾向が確認された。そのうちでプレガバリンは他の薬剤と比べて最も低い OR (OR = 1.39, 95% C.I.: 1.21 ~ 1.61) を示した。患者背景因子では年齢 (1.003, 1.003 ~ 1.004) と性別 (0.74, 0.73 ~ 0.75) がそれぞれ統計的に有意な因子となった。年齢は連続変数として定義しており、年齢が 1 歳増えると OR が 1.003 倍になることを意味し、統計学的には有意に年齢の増加は副作用を増加させるが、実際の臨床的には大きく影響を示すとはいえないと判断した。また、男性は女性と比べて統計学的に有意に浮動性めまいが発生しにくいことが

示された。

表 3 下部 (Interaction terms) に交互作用項におけるロジスティック回帰分析の結果を示す。これらの項に対する結果と併用薬それぞれの項の結果とを用い、偏回帰係数 ( $\beta$ ) と推定誤差 (SE) から対象薬とオピオイドを併用した場合の OR とその 95% 信頼区間を算出することができる。例えば、プレガバリン、トラマドール、プレガバリン:トラマドールの  $\beta$  の値 (それぞれ小数点以下 3 桁で 0.332, 0.285, -0.150) から、プレガバリン、トラマドール併用時の OR が  $e^{(0.332 + 0.285 - 0.150)} = 1.60$  (表 4) で求められる。対象薬とオピオイドの併用に着目した場合の OR 及び 95% 信頼区間を表 4 に示す。ただし共分散を 0 と仮定した。表 4 の OR はそれぞれの薬剤をとともに使用しない場合に対する両薬剤使用した場合の OR である。コデイン、トラマドール、ヒドロモルフォンはプレガバリン、デュロキセチン、ベンラファキシンの 3 剤それぞれと併用した場合に、またモルヒネ、フェンタニル、メサドンはベンラファキシン、デュロキセチンと併用した場合に、これらの併用投与が無い場合と比べ OR が高かった。また、対象薬剤のプレガバリン、ベンラファキシンの単独使用時と

表 3 Results of logistic regression analysis for risk factors of dizziness

	$\beta$	SE	OR	95% C.I.	P
Pregabalin	0.33	0.073	1.39	(1.21-1.61)	<0.01
Venlafaxine	1.16	0.077	3.2	(2.75-3.72)	<0.01
Duloxetine	1.35	0.066	3.87	(3.40-4.40)	<0.01
Reported year	-0.03	0.001	0.97	(0.97-0.97)	<0.01
Age	0.004	0.000	1.003	(1.003-1.004)	<0.01
Gender	-0.31	0.007	0.74	(0.73-0.75)	<0.01
Codeine	0.23	0.042	1.26	(1.16-1.37)	<0.01
Tramadol	0.29	0.027	1.33	(1.26-1.40)	<0.01
Morphine	-0.17	0.034	0.84	(0.79-0.90)	<0.01
Fentanyl	-0.09	0.032	0.91	(0.86-0.97)	0.01
Buprenorphine	0.82	0.064	2.26	(2.00-2.56)	<0.01
Methadone	-0.32	0.063	0.73	(0.64-0.82)	<0.01
Hydromorphone	0.14	0.047	1.15	(1.05-1.26)	<0.01
Interaction terms					
Pregabalin: Venlafaxine	-0.67	0.11	0.54	(0.43-0.67)	<0.01
Pregabalin: Duloxetine	-0.84	0.064	0.43	(0.38-0.49)	<0.01
Pregabalin: Age	0.006	0.001	1.01	(1.00-1.01)	<0.01
Pregabalin: Tramadol	-0.15	0.073	0.86	(0.75-0.99)	0.04
Pregabalin: Oxycodone	-0.2	0.078	0.82	(0.70-0.95)	0.01
Pregabalin: Fentanyl	-0.25	0.11	0.78	(0.63-0.98)	0.03
Venlafaxine: Duloxetine	-0.68	0.14	0.51	(0.38-0.67)	<0.01
Venlafaxine: Age	-0.009	0.001	0.99	(0.99-0.99)	<0.01
Venlafaxine: Tramadol	-0.344	0.13	0.71	(0.55-0.91)	0.01
Duloxetine: Age	-0.01	0.001	0.99	(0.99-0.99)	<0.01
Duloxetine: Tramadol	-0.57	0.10	0.57	(0.47-0.69)	<0.01
Duloxetine: Buprenorphine	-1.64	0.59	0.19	(0.06-0.62)	0.01

Only the significant covariates were included in the analysis.

$\beta$  : Estimated coefficient, SE: standard error of  $\beta$  , OR: adjusted odds ratio, C.I.: confidence interval

オピオイドを併用した場合を比較した結果、ブプレノルフィンの併用時の OR の 95% 信頼区間下限値 (プレガバリン併用:2.41, ベンラファキシン併用:5.49) がプレガバリン, ベンラファキシン単独使用時の OR の 95% 信頼区間上限値 (プレガバリン:1.61, ベンラファキシン:2.75) よりも高かった。即ちブプレノルフィンをプレガバリン, ベンラファキシンと併用した場合、それぞれプレガバリン, ベンラファキシンを単独使用した場合に比べて OR が有意に高いこと

が示された。

プレガバリン, デュロキセチン, ベンラファキシンについて、投与開始から有害事象として浮動性めまいが発生するまでの時間についての Kaplan-Meier プロットを図 1 に示す。浮動性めまいの発生日時及び薬剤投与時の日付の記載があり、1 年以内に発生していた患者は、プレガバリン使用患者で 1,246 名, ベンラファキシン使用患者で 327 名, デュロキセチン使用患者で 722 名であった。それぞれの薬剤における

表 4 Odds ratio and its 95% confidence interval for risk factors of dizziness regarding the combinations of pregabalin, venlafaxine and duloxetine with opioids based on the results of logistic regression

Combination of Drugs	OR	95% C.I.
Pregabalin	1.39	(1.21–1.61)
Pregabalin + Codeine	1.76	(1.40–2.20)
Pregabalin + Tramadol	1.6	(1.14–2.24)
Pregabalin + Morphine	1.17	(0.95–1.45)
Pregabalin + Fentanyl	1.00	(0.65–1.53)
Pregabalin + Buprenorphine	3.15	(2.41–4.12)
Pregabalin + Methadone	1.02	(0.78–1.33)
Pregabalin + Hydromorphone	1.60	(1.27–2.03)
Pregabalin + Oxycodone	1.14	(0.85–1.53)
Venlafaxine	3.20	(2.75–3.72)
Venlafaxine + Codeine	4.03	(3.20–5.09)
Venlafaxine + Tramadol	3.02	(1.91–4.78)
Venlafaxine + Morphine	2.69	(2.17–3.35)
Venlafaxine + Fentanyl	2.92	(2.36–3.62)
Venlafaxine + Buprenorphine	7.24	(5.49–9.55)
Venlafaxine + Methadone	2.33	(1.77–3.07)
Venlafaxine + Hydromorphone	3.68	(2.89–4.70)
Duloxetine	3.87	(3.40–4.40)
Duloxetine + Codeine	4.87	(3.94–6.02)
Duloxetine + Tramadol	2.92	(2.00–4.26)
Duloxetine + Morphine	3.25	(2.67–3.96)
Duloxetine + Fentanyl	3.53	(2.91–4.28)
Duloxetine + Buprenorphine	1.69	(0.41–6.95)
Duloxetine + Methadone	2.82	(2.19–3.62)
Duloxetine + Hydromorphone	4.45	(3.56–5.55)

OR: adjusted odds ratio, C.I.: confidence interval

発生までの期間の中央値は、1日、12日、5日であり、プレガバリンはデュロキセチンあるいはベンラファキシンと比較して発生が早い傾向があり、ログランク検定の結果発生の時間推移に統計学的有意差がみられた（ともに  $p < 0.01$ ）。一方でデュロキセチンとベンラファキシンについては発生の時間的推移には統計学的に有意な差はみられなかった（ $p = 1.00$ ）。プレガバリン使用者の浮動性めまいの累積発生率は他2剤に比べ使用開始直後に大きく増加しており、浮動

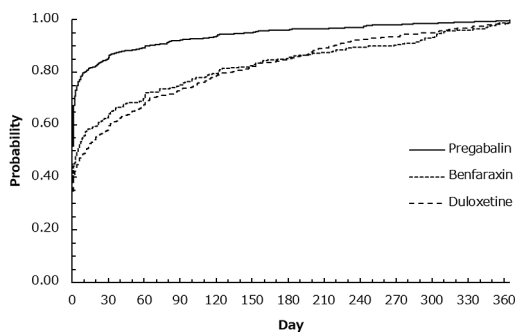


図 1 Kaplan-Meier plots for the onset time of dizziness in case of using pregabalin, venlafaxine and duloxetine. The y-axis represents the ratio of the patients number to total patients number experienced dizziness.

性めまい発生者の80%はプレガバリン使用開始後10日以内に発生していた。

## 考察

本研究では、神経障害性疼痛の治療薬であるプレガバリン、デュロキセチン、ベンラファキシンに関して、副作用発生要因の評価を行う目的で有害事象自発報告データベース FAERS を用いて有害事象の評価を行った。特に、プレガバリンに多く報告されていた浮動性めまいに対して評価を行った。FAERSにおける有害事象の報告数では、浮動性めまい、傾眠、転倒の件数が多く一般的なプレガバリンの副作用の特徴と一致していた。浮動性めまいに対する多変量ロジスティック回帰分析により、プレガバリン、デュロキセチン、ベンラファキシンを単独で使用することがそれぞれ浮動性めまいの発生要因となっていることが示され、プレガバリンが最も低いORを示した。また男性では浮動性めまいの発生に関するORが低下することが示された。このことは、リリカ<sup>®</sup>カプセル（一般名：プレガバリン）が使用成績調査において、男性より女性で副作用が多く発生した<sup>17)</sup>という報告と一致する。また、年齢は有意な正の相関を示

したものの OR は高い数値を示さず臨床的に重要な因子ではないと考えられた。しかし、リリカ<sup>®</sup>カプセルの使用成績調査において 65 歳以上が 65 歳未満に比べ、浮動性めまいや傾眠の発現率が高いという報告<sup>18)</sup>もあり、年齢の影響に関しては慎重に対応すべきである。

先行研究では、プレガバリンと強オピオイドの併用が浮動性めまいを有意に増加させることが報告されていたが<sup>8)</sup>、オピオイドの種類に関しては評価されていなかった。今回の検討では、プレガバリン、ベンラファキシンの単独使用の場合に比べて、ブプレノルフィンを併用した場合に浮動性めまいに対する OR が上昇することを示した。しかし、ブプレノルフィンはオピオイド部分作動薬であり、長期の使用では離脱症状や鎮痛効果低下を示すためがん疼痛時においては臨床現場での使用頻度は多くない。ヒドロモルフォンは単独で使用した場合に浮動性めまいを増加させ、プレガバリン、デュロキセチン、ベンラファキシンの併用した場合も高い OR を示した。ヒドロモルフォンは海外では 80 年以上前から使用されているが日本では、2018 年よりナルサス<sup>®</sup>、ナルラピド<sup>®</sup>として販売されており今後注意が必要であると考えられる。本検討における副作用報告の中でプレガバリンと最も併用の多かった強オピオイドはオキシコドンであったが、プレガバリンとオキシコドンの併用による浮動性めまいへの関与は統計学的に有意ではなかった。今後異なる副作用との関係性についても調査が必要である。このように同じ強オピオイドでも種類によって浮動性めまいへの影響が異なることが示唆された。弱オピオイドのコデインはがん疼痛に対する日本での使用頻度は少ないが、今回の検討では単独使用、併用使用の両方で浮動性めまいと関連しており、注意が必要であることが示唆された。また、本研究では、プレガバリン、デュロキセチン、ベンラファキシンの投与量に関

しては考慮されていない。先行研究ではプレガバリンの投与量やオピオイドの投与量に関しては浮動性めまいに影響しない、との報告<sup>8,18)</sup>があるため大きな影響はないと考えられる。加えて、プレガバリンは腎排泄型の薬剤であり、添付文書上では腎機能に応じた投与量などが定められているが、本検討では腎機能に関しても影響因子として考慮していない。これまでの検討でも腎機能と副作用の関係性を評価した研究は行われているが、今のところ関係性は認められていない<sup>8,18)</sup>。

有害事象として取り上げた浮動性めまいの発生時間に関する解析では、プレガバリンはデュロキセチン、ベンラファキシンの場合に比べて早期に浮動性めまいを発生することが示された。プレガバリン使用時に浮動性めまいが発生した場合の発生日の中央値は 1 日であり、発生患者のうちの 80% が投与開始後 10 日以内に浮動性めまいを発生していることがわかり、プレガバリン投与初期には特に注意を払う必要があると考えられる。プレガバリンの国内第Ⅲ相試験<sup>19)</sup>における浮動性めまいの有害事象発現までの期間は 2~6 日間と報告されており、今回の結果とも概ね一致する。一方で投与から時間が経過してからも発生する報告が存在するため注意する必要がある。

今回、FAERS における副作用自発報告データベースを用いた解析を行った。このようなデータベースにある情報は自発報告であるために、データによっては欠損値があり、投与量や患者の詳細な情報を入手できない場合もある。また、有害事象が発生した場合のみ報告されるため、有害事象を発生しなかった患者の情報は得られず、これらはバイアスの原因となる。データベース情報を用いた検討は、事後的に利用可能なデータのみを用いるため、正確なリスクの割合は把握できないため、より信頼できる知見を得るためには前向き研究に取り組むことが必



要である。また、本研究では交互因子の OR の算出の際、共分散を 0 と仮定した。そのため、信頼区間が真の値に比べて狭くなっている可能性がある。

以上のとおり本研究ではいくつかの制限はあるが、薬剤間の相対的な比較や発生時間の評価には利用可能と考える。また、海外のデータベースを用いた評価を行ったので日本での使用経験が少ない薬剤に関しても評価を行うことができた。今回は、プレガバリン、デュロキセチン、ベンラファキシンの浮動性めまいに関して比較を行い、プレガバリンが最もこの有害事象との因果関係 (OR) が低いことを示した。また、プレガバリン投与から 10 日以内は浮動性めまいの発生に十分に注意することや、ヒドロモルフォンの単独使用及びプレガバリン、デュロキセチン、ベンラファキシンの併用において浮動性めまいに注意すべきであることを示した。本研究の検討結果はプレガバリン、デュロキセチン、ベンラファキシンの使用及びオピオイドとの併用における一助となると考えられる。

#### 【利益相反】

本研究において利益相反はない。

#### 【引用文献】

- 1) N. Attal, G. Cruccu, R. Baron, M. Haanpää, P. Hansson, T.S. Jensen, T. Nurmikko. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur. J. Neurol.* **2010**, 17, 1113–e88.
- 2) T. Taguchi, A. Igarashi, S. Watt, B. Parsons, A. Sadosky, K. Nozawa, K. Hayakawa, T. Yoshiyama, N. Ebata, K. Fujii. Effectiveness of pregabalin for the treatment of chronic low back pain with accompanying lower limb pain (neuropathic component): a non-interventional study in Japan. *J. Pain. Res.* **2015**, 5, 487–497.
- 3) S. Mathieson, C.G. Maher, A.J. McLachlan, J. Latimer, B.W. Koes, M.J. Hancock, I. Harris, R.O. Day, L. Billot, J. Pik, S. Jan, C.C. Lin. Trial of pregabalin for acute and chronic sciatica. *N. Engl. J. Med.* **2017**, 376, 1111–1120.
- 4) G. Zaccara, P. Gangemi, P. Perucca, L. Specchio. The adverse event profile of pregabalin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia.* **2011**, 52, 826–836.
- 5) R. Freynhagen, M. Serpell, B. Emir, E. Whalen, B. Parsons, A. Clair, M. Latymer. A comprehensive drug safety evaluation of pregabalin in peripheral neuropathic pain. *Pain Pract.* **2015**, 15, 47–57.
- 6) S. Mercadante, V. Gebbia, F. David, F. Aielli, L. Verna, A. Casuccio, G. Porzio, S. Mangione, P. Ferrera. Tools for identifying cancer pain of predominantly neuropathic origin and opioid responsiveness in cancer patients. *J. Pain.* **2009**, 10, 594–600.
- 7) A. Ohishi, Y. Chisaki, D. Hira, K. Nagasawa, T. Terada. Opioid analgesics increase incidence of somnolence and dizziness as adverse effects of pregabalin: a retrospective study. *J. Pharm. Health Care Sci.* **2015**, 1, 1–7.
- 8) H. Kato, M. Miyazaki, M. Takeuchi, H. Tsukuura, M. Sugishita, Y. Noda, K. Yamada. A retrospective study to identify risk factors for somnolence and dizziness in patients treated with pregabalin. *J. Pharm. Health Care Sci.* **2015**, 1, 1–5.
- 9) 日本ペインクリニック学会 (編集). 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン 改訂第 2 版. **2016**, 真興交易 医書出版部, 東京, 20.
- 10) Y. Chisaki, S. Aoji, Y. Yano. Analysis of adverse drug reaction risk in elderly patients using the Japanese adverse drug event report (JADER) database. *Biol. Pharm. Bull.* **2017**, 40, 824–829.
- 11) C. Matsumura, Y. Chisaki, S. Sakimoto, H. Sakae, Y. Yano. Evaluation of thromboembolic events in cancer patients receiving bevacizumab according to the Japanese Adverse Drug Event Report database. *J. Oncol. Pharm. Pract.* **2016**, 24, 22–27.
- 12) S. Sasaoka, T. Matsui, J. Abe, R. Umetsu, Y. Kato, N. Ueda, Y. Hane, Y. Motooka, H. Hatahira, Y. Kinosada, M. Nakamura. Evaluation of the association of Hand-Foot Syndrome with anticancer drugs using the US Food and Drug Administration adverse event reporting system (FAERS) and Japanese adverse drug event report (JADER) databases. *Yakugaku Zasshi.* **2016**, 136, 507–515.
- 13) E. Steliarova-Foucher, M. Colombet, L.A.G. Ries, F. Moreno, A. Dolya, F. Bray, P. Hesselning, H.Y. Shin, C.A. Stillier. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* **2017**, 18, 719–731.

- 14) FDA's Adverse Event Reporting System (FAERS). <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers> (accessed April 1, 2017)
- 15) 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会 (編集). がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版. 2014, 金原出版, 東京, 38.
- 16) E.P. van Puijenbroek, A.C. Egberts, E.R. Heerdink, H.G. Leufkens. Detecting drug-drug interactions using a database for spontaneous adverse drug reactions: an example with diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000, 56, 733-738.
- 17) 野澤一貴, 松居真里, 大島純一, 吉山 保, 藤井幸一. 神経障害性疼痛患者を対象としたプレガバリン (リリカカプセル) の使用実態下における安全性および有効性の検討. *Progress in Medicine*, 2018, 38, 883-896.
- 18) 渡邊美智留, 三田恭平, 中村春世, 田中恒明, 三原 潔, 小野秀樹. プレガバリン投与後に発現するめまいおよび傾眠のリスク因子の検討. *医療薬学*. 2014, 40, 726-733.
- 19) O. Setsuro, A. Akio, Y. Tamotsu, S. Makoto. Pregabalin treatment for peripheral neuropathic pain. *Drug Safety*. 2012, 35, 793-806.

## Factors Affecting Adverse Events of Drugs for Neuropathic Pain Using FDA Adverse Event Reporting System

Yugo Chisaki, Jun Makita, Chikako Matsumura, Yoshitaka Yano

Education and Research Center for Clinical Pharmacy, Kyoto Pharmaceutical University

Pregabalin is widely used against neuropathic pain caused by chemotherapy-induced or diabetic neuropathy, and duloxetine and venlafaxine are also used for the same purpose. These drugs have some adverse events such as dizziness. In the present study, we examined the factors for such adverse events of these three drugs using Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) which is a spontaneous adverse event reporting database.

Using 3,481,289 data reported in FAERS, we applied a multiple logistic regression analysis including interaction terms of drugs confounding factors and estimated odds ratio (OR) and their 95% confidence interval (95% C.I.).

We focused on dizziness as one of the adverse events and concluded that the use of these three drugs are significant risks on dizziness, and pregabalin showed the lowest OR (OR = 1.39, 95% C.I. = 1.21-1.61, in case of pregabalin alone). The OR varied depending on the opioid drugs. The 80% of the patients experienced dizziness showed the adverse event within 10 days after dosing, suggesting the need of care soon after the dosing. The results of this study, although with some limitations because of the retrospective database analysis, would be useful for adequate use of pregabalin and other drugs.

**Keywords:** FAERS, adverse event, pregabalin, spontaneous report, database