

ジョイクル[®]によるアナフィラキシー



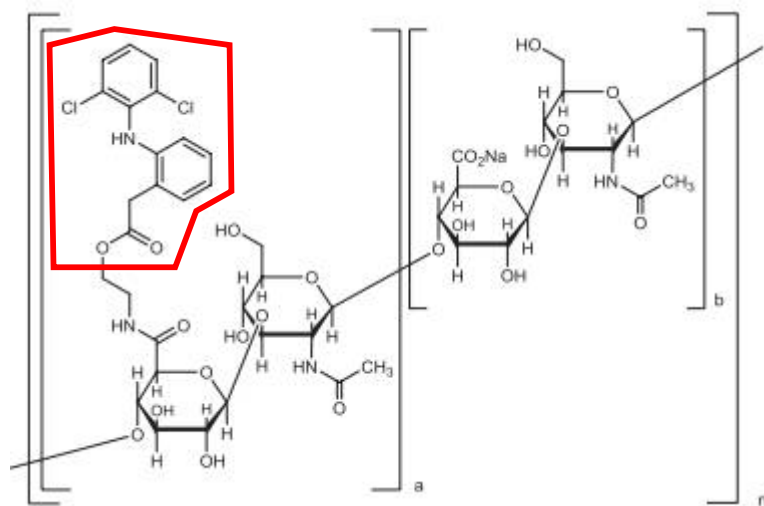
2021年6月1日付けで「ジョイクル[®]関節注 30mg」に対して「安全性速報（ブルーレター）」が発出されました。保険薬局には直接関係のない薬剤になりますが、今年3月23日に製造販売承認を得てから5月28日までに推定約5,500人に投与され、重篤なショックやアナフィラキシーショックが10例に報告され、うち1名の方は因果関係が不明ながらも亡くなっています。

詳細はブルーレター本文をご覧ください。発売後わずか2カ月の間に症例数に対して10名のアナフィラキシーショック発症は異常な高頻度といえます（発現頻度は**0.18%**： $10 \div 5500 \times 100$ 。もともと重大な副作用として0.4%の発現頻度）。この数字は新型コロナウイルスの比ではありません。

最近ニュースの話題に取り上げているNSAIDsにも関係していたので、どのような薬なのか触れてみたいと思います。

1) ジョイクル[®]関節注とは

- ・一般名は「ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム」で、名称から分かるようにNSAIDsのジクロフェナクとヒアルロン酸ナトリウムを共有結合させた化合物です。
- ・適応症は「変形性関節症（膝関節、股関節）」で1回1シリンジ（30mg）を4週間ごとに**関節腔内**に投与するとなっています。遊離したジクロフェナクによる消炎鎮痛効果とヒアルロン酸による関節機能改善効果が期待され、長期投与も視野にはいるとされています。
- ・構造式は右図のように複雑ですがaの部分でジクロフェナク（赤枠部分）がヒアルロン酸と共有結合（エステル結合）をしています。aとbの比率は約1:5とされ、全体の分子量は約130万になります。
- ・ヒアルロン酸自体はもともと人の体（特に皮膚）に多く存在しており、従来からある関節注射（アル[®]注等）でも重大な副作用でショックは報告されていますが、頻度は高くないはずで、ジクロフェナクは分子量が318と小分子化合物ですから、単体としては通常アレルギーになりづらいもののアナフィラキシーショックなどの重大な副作用が報告されています。一般にジクロフェナクがハプテンとして体内のキャリアたんぱく質と結合して見かけ上、巨大化した物質をアレルギーとして認識した結果、アナフィラキシーショックを起こすとされています。
- ・今回のブルーレターによるとアナフィラキシーショックまたはアナフィラキシー反応を起こした10例中、7例が投与直後を含む当日、1例が翌日、2例が不明と読み取れる記載があります。アレルギーに対する抗体ができるには日数を必要とするため、おそらく**既にジョイクルに対する抗体を持っていた**こととなります。元々変形性関節症を持っていた患者さんですから、ジクロフェナクを過去に



投与されていた可能性が高く、またキャリアになる高分子化合物は通常はたんぱく質ですが、多糖類もなりうるという話ですから、過去に投与されたジクロフェナクと体内のヒアルロン酸が共有結合してできた高分子化合物に対して IgE 抗体ができたと考え、一般的なジクロフェナクと体内たんぱく質の結合体に対する抗体もできていたかもしれませんが、前者の抗体に対する抗原そのものであるジョイクルに対して直ぐに免疫応答を示したと考えた方が妥当ではないでしょうか。ジョイクルは生体内巨大物質であるヒアルロン酸にわざわざハプテンとしての役割をジクロフェナクに持たせた**抗原そのもの**の形になった薬です。そう考えるとジョイクルはアレルギー反応を起こしやすいタイプの薬と言えるのではないのでしょうか？今後の推移を注意して見守るべき薬なのか、発売中止を検討すべき薬なのか、私は後者のような印象をもってしまいましたが…

2) ジョイクル®の関節内での作用機序

すでに大まかな作用機序については記しましたがインタビューフォームから再度まとめてみます。

1. 変形性関節症の関節腔内状況

①滑膜組織でプロスタグランジン E2 (PGE2) の産生亢進状態になっている。

⇒PGE2 は炎症周辺の毛細血管を拡張するため開き気味となった血管のすき間から血管内水分が漏れ出し、炎症部の腫脹をさらに悪化させる。

②滑膜細胞で産生されるヒアルロン酸の量が低下、分子量も低下した状態になっている。

⇒ヒアルロン酸は皮膚、関節に多く存在し、関節では軟骨の機能維持に重要な役割を果たす。

③軟骨細胞でのマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の産生が亢進した状態になっている。

⇒MMP は亜鉛やカルシウムを活性中心にもつたんぱく質分解酵素で、細胞外に存在するコラーゲンやプロテオグリカン等の頑丈なたんぱく質を分解する。分解をまぬがれたコラーゲンは関節では骨や軟骨の構成成分として機能維持に重要な役割を果たす。

2. ジョイクルを関節腔内に投与するとどのような効果が期待できるか

①ジョイクルの加水分解で一部のジクロフェナクが遊離して炎症性に発現する COX2 をやや優勢に阻害して(本ニュース 371 号)、PGE2 の合成を抑えるため、変形性関節症における消炎鎮痛に役立つ。

②ジョイクルはヒアルロン酸の効果として滑膜細胞で内因性の高分子量のヒアルロン酸の産生を促進して、関節軟骨に保護的に作用する。

③ジョイクルはヒアルロン酸の効果として軟骨細胞で MMP の産生を抑制してコラーゲンの分解を防ぐため、関節軟骨に保護的に作用する。

3) ジョイクルの副次的な薬理作用による副作用を考える

本ニュース 273 号で紹介しましたが、コラーゲンはなかなか分解しづらい巨大たんぱく質ですが、MMP はコラーゲンの 3 重鎖構造ですら断ち切れる強力な分解酵素です。一方、いったん合成されたコラーゲンも徐々に傷つき老化していきます。役に立ちにくくなったたんぱく質は分解され新しいたんぱく質と置き換わる新陳代謝が行われます。コラーゲンも同様に MMP の力を借りて新陳代謝が行われます。ニュース 273 号では Ca 拮抗薬が細胞内への Ca 供給を抑制して MMP 合成に必要な Ca 不足が生じるため、不要になった古いコラーゲンが分解されず歯肉に蓄積して歯肉肥厚を起こす説を紹介しました。

ジョイクルが MMP 合成を抑制するのであれば、歯肉肥厚が起こりうるのではないかと考えられますが、関節腔内への局所的な投与なので、その心配はないでしょう。ではジョイクルが古くなったコラーゲンが分解されないことで起こりうる副作用には何があるのでしょうか？添付文書を見ると、その他の副作用で関連しそうと思われるものに「筋骨格筋痛、筋肉痛」がありました。本当に直接関係があるかどうかは分かりませんが、新陳代謝に抑制をかけるような機序には、その見返りの新陳代謝のアンバランスに基づく副作用の存在も注目すべきだと思います。

(終わり)