

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	松尾純
論文審査担当者	主査 野見山 哲生 副査 今村 浩 ・ 内藤 隆文 ・ 村井 ユリ子
論文題目	Detecting drug–drug interactions that increase the incidence of long QT syndrome using a spontaneous reporting system (自発報告システムを用いた、QT 延長の発現を助長する薬物相互作用の検出)
【背景・目的】	<p>薬剤性 QT 延長 (diLQTS) は稀であるが、Torsade de pointes (TdP) と呼ばれる心室性不整脈を引き起こす重大な副作用である。その発生機序は、心室再分極に関わる human ether-a-go-go-related gene (hERG)チャネルを阻害することによって考えられている。薬物相互作用が diLQTS のリスク因子であることが報告されており、薬物動態学的相互作用 (PK) と薬力学的相互作用 (PD) の両者が関与すると考えられている。</p> <p>副作用自発報告システムは、市販後に発生した薬剤の副作用報告が集積されるデータベースで、製造販売後の安全性を評価するための情報源である。2 剤以上の薬剤が副作用の被疑薬として報告されることもあるため、薬物相互作用により発生した副作用についても評価することが可能である。本邦においては、医薬品医療機器総合機構が the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER)を公開している。JADER を用いた我々の先行研究において、フルオロキノロン系抗菌薬による diLQTS のリスクを上昇させる薬物相互作用に着目し、ガレノキサシンとジソピラミドの併用が、それぞれを単独で使用する場合と比べて diLQTS の発生リスクを上昇させる可能性を見出した。本邦の添付文書において、一部のフルオロキノロン系抗菌薬はジソピラミドと併用禁忌に設定されているが、ガレノキサシンについての記載はなく、添付文書で注意喚起されていない薬剤の組合せについても注意が必要であることが示唆された。そしてこれは、フルオロキノロン系抗菌薬以外の薬剤についても同様である可能性が考えられる。</p> <p>本研究は、自発報告システムを用いて、diLQTS のリスクを上昇させる可能性のある薬物相互作用を見出すことを目的とした。</p>
【方法】	<p>2004 年 4 月～2020 年 4 月の間に JADER に報告された有害事象を解析対象とした。対象とする有害事象は、MedDRA 標準検索式「トルサード ド ポアント/QT 延長 (狭域)」に属する基本語 6 語とした。安全性評価はシグナル指標である報告オッズ比 (ROR) を用いた。2 剤を同時に被疑薬として報告している場合とそうでない場合、それぞれの ROR を算出し、併用時の ROR の 95%信頼区間(CI)の下限値が、併用しない場合の ROR の 95%CI の上限値を上回った場合、シグナルありと判断した。シグナルが検出された組合せについて相互作用の発生機序を評価した。また、各組合せが添付文書および Lexicomp®においてどのように注意喚起されているか確認した。</p>
【結果】	<p>31 組がシグナルありと判断された。抗精神病薬と抗うつ薬の組合せが 5 組と最も多かった。PD による相互作用が 8 組、PKPD によるものが 14 組であった。各国の添付文書において、併用禁忌または注意として注意喚起されていたのは日本、米国、英国でそれぞれ 16、17、21 組であった。ハロペリドールとクロルプロマジンとの組合せは英国において併用禁忌に設定されていた。Lexicomp®の分類においてはペプリジルとクラリスロマイシンの組合せが併用禁忌に相当する “X (avoid combination)”に分類</p>

されていた。“D (modify regimen)”に2通り、“C (monitor therapy)”に3通り、“B (no action needed)”に4通りが該当した。

【考察】

最も多くシグナル検出されたのは抗精神病薬と抗うつ薬の併用であった。両者はいずれも hERG 阻害作用を有する一方、一部の抗うつ薬は抗精神病薬の代謝を阻害することが報告されている。5組のうち、オランザピンとフルボキサミンの組合せは PKPD 両方の機序で diLQTS に関与していると考えられた。アルツハイマー型認知症治療薬のドネペジルは hERG を阻害することが示されており、4通りでシグナルが検出された。重大な副作用として diLQTS や TdP が分かっているものの、他剤との併用による diLQTS への注意喚起は記載がなく、相互作用による diLQTS にも注意が必要と考えられた。マクロライド系抗菌薬のクラリスロマイシンは hERG 阻害作用に加えて CYP3A4 と p-糖タンパク質(p-gp)阻害作用も有しており、シグナル検出された3組はいずれも PK、PD が関与した相互作用と考えられた。このうちベプリジルとの併用は、Lexicomp®において“X (avoid combination)”に分類されていたが、本邦の添付文書における注意喚起は併用注意に留まっていた。本組合せによる diLQTS は17例とシグナルが検出された31通りの中で最も多く報告されていたことも配慮し、より注意が必要な組合せである可能性が示された。ジゴキシンやメチルジゴキシンは p-gp を介した尿細管分泌により排泄されるため、p-gp 阻害作用を有する薬剤との併用には注意が必要であるが、本研究で検出された相互作用のうちアミオダロン、クラリスロマイシンがそれに該当していた。ジゴキシンの添付文書にはアミオダロン、クラリスロマイシンは併用注意に記載されていたが、メチルジゴキシンの添付文書には記載がなかった。メチルジゴキシンもジゴキシンと同様の薬理学的作用を有することから、同等の注意が必要と考えられた。

【結論】

JADER を用いて、diLQTS のリスクを上昇させる可能性のある薬剤の組合せ31組を抽出することができた。今後の評価によっては、今後より注意深い使用が求められる可能性がある。