

臨床の場で遭遇した薬物間相互作用症例に対する医薬品有害事象データベース情報を用いた解析

Analysis of Drug Interactions Encountered in Practice with Adverse Drug Event Report Databases

平成 27 年度入学 奥村 俊一 (Okumura, Shunichi)

指導教員 越前 宏俊

近年上市される医薬品の添付文書には従来よりも薬物動態情報が充実し、当該薬物の動態特性を考慮して想定される典型的な相互作用薬との併用試験における薬物動態の変化の情報が提供されるようになった。しかし、薬物間相互作用の臨床意義は単に薬物血中濃度の変化だけではなく、実際の有害反応誘発リスクの上昇や治療効果の変化で評価する必要がある。申請者は、臨床活動の中で遭遇した薬物間相互作用を疑う有害事象症例の症例解析を大規模な有害事象自発報告データベースの解析と組み合わせることで相互作用の臨床的意義付けを試みてきたのでその成果を発表する。

1. オキシコドン塩酸塩(OX)とエリスロマイシン(EM)の併用により誘発された恶心・傾眠発症症例の検討<sup>1)</sup>

オキシコドン(OX)は悪性腫瘍に伴う疼痛の治療薬として汎用される強オピオイド薬であり、その主要消失経路は肝臓における CYP3A4 の N-脱メチル化反応による薬理的に不活性な代謝体への代謝である。強オピオイド薬の治療域は比較的狭いため、しばしば過量投与により嘔気・嘔吐や傾眠などの中枢性有害反応が生じる。添付文書では、健常人薬物動態試験で CYP3A4 の強阻害薬であるクラリスロマイシン等の併用により

OX の血中濃度が 2 から 3 倍上昇するとの情報が記載されているが投与量変更の指示はなく、文献的にも相互作用の症例報告はほとんどない。

【症例】申請者は進行悪性黒色腫患者の緩和除痛療法に OX を使用していった際に生じた難治性の重症便秘に対して、消化管運動の prokinetic 効

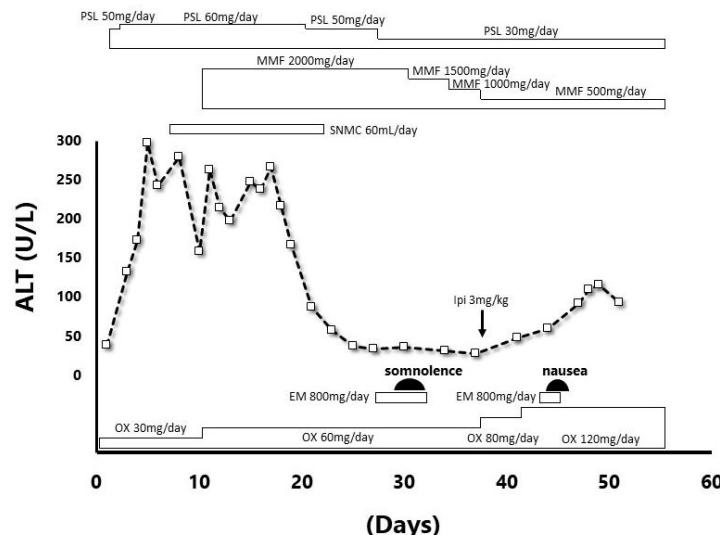


Figure 1. Clinical course of a patient who developed somnolence and nausea twice during co-administration of oxycodone and erythromycin.

果を期待して前後 2 回 EM を投与したところ、便通効果は得られたものの傾眠・悪心症状が生じ、EM の中止により症状が消失した症例を経験した

(Figure 1)。臨床データを Naranjo スコアで評価した

ところ 9 点であり臨床的には相互作用の因果関係は確実と判断された。

【方法】OX と EM 等のマクロライド系抗菌薬との間の薬物間相互作用に基づく有害反応が、有害事象自発報告データベースのシグナルとして検出できるかを検討した。具体的には 2003 年 6 月から 2016 年 6 月までの Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER) 及び 1997 年 1 月から 2017 年 3 月までの FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) から、OX 投与を含む報告症例を抽出した。FAERS からのデータ抽出は CzeekV Pro ver. 3.1.7 を使用した。その後、全有害事象の件数及び対象とした有害事象（悪心及び傾眠）の報告件数を調査した。さらに、抽出したデータからマクロライド系抗菌薬を併用していた症例を抽出した。OX とマクロライド系抗菌薬の併用症例の非併用症例に対する当該有害事象発症のシグナルは Reporting Odds Ratio (ROR) で評価し、その 95% Confidence Interval (CI) の下限値が 1.0 超である場合に統計的に有意であ

ると判断した。また、ROR 算出に用いる  $2 \times 2$  分割表に 0 観察セルがある場合には Haldane-Anscombe 補正を行った。統計解析には、JMP® Pro 11.0.0 を使用した。

【結果と考察】有害事象自発報告データベースを用いた解析では OX とマクロライド系抗菌薬併用による悪心・傾眠の発現は有意な報告シグナルとして観察されなかった(Table 1)。この原因は悪心・傾眠は OX の服

**Table 1. OX と Macrolide 系抗菌薬併用における悪心及び傾眠の ROR**

Drug co-administered with oxycodone	a	b	c	d	ROR	95%CI
JADER database						
Erythromycin	0	6	227	9,144	3.09*	0.17-55.05
Clarithromycin	1	186	227	9,156	0.22	0.03-1.55
Roxithromycin	0	8	227	9,142	2.36*	0.13-41.08
Azithromycin	0	29	227	9,121	0.67*	0.04-11.16
FAERS database						
Erythromycin	27	3,819	7,926	467,503	0.42	0.29-0.61
Clarithromycin	62	6,454	7,891	464,868	0.57	0.44-0.73
Roxithromycin	4	124	7,949	471,198	1.91	0.71-5.18
Azithromycin	143	16,034	7,810	455,288	0.52	0.44-0.61

† :Haldane-Anscombe's correction was applied, 標的薬物で標的有害事象の報告数(a)とその他の事象の報告数(b)、標的以外の薬物での標的有害事象の報告数(c)とその他の事象の報告数(d)

用に伴い頻繁に用量依存性に生じる有害事象であるため、負の reporting bias があったものと推測した。比較的頻度が高く、かつ発症機序に曝露量依存性がある

薬物間相互作用の臨床的意義付けには、薬剤師による注意深い患者観察と積極的な学術誌上の報告が重要であると考えた。

## 2. フッ化キノロン(FQ)系抗菌薬と非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)併用による痙攣誘発リスクに関する検討<sup>2)</sup>

フッ化キノロン(FQ)系抗菌薬は、抗菌スペクトルが広く有害反応頻度も低いため感染症の治療に汎用されている。しかし、上市後 FQ 薬と非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)を併用した患者(特に高齢者)で、稀に痙攣を発症した例が日本を中心に報告された。その機序は NSAIDs による FQ 薬の GABA 受容体抑制作用の増強によるものと説明され、FQ 薬間に相互作用強度に差異があることが示唆されているが臨床的な裏付けはなされていない。

【症例】申請者は、腫瘍熱治療にナプロキセンを使用していた患者が膀

膀胱を併発した際、レボフロキサシン水和物(以下、レボフロキサシン)を開始したところ、3日後に痙攣を生じたため、同薬物が中止された症例を経験した。上記事例を契機として、JADER データを用いて、異なる FQ 薬と NSAIDs を併用した患者における痙攣リスクについて検討した。

【方法】2016年6月までに JADER に報告された有害事象の中で 11 種類の FQ 薬のいずれかを投与された事例を検索し、その中で有害反応として痙攣発症が報告された件数を調査した。このデータを用いて NSAIDs の併用が痙攣リスクに与える影響を検討し、痙攣報告数が多い FQ 薬については NSAIDs の併用有無による痙攣誘発リスクに対する年齢の影響を検討した。データ処理と統計処理は 1. と同様に行った。

【結果と考察】NSAIDs を併用せず FQ 薬を投与した患者を対象として解析した結果、FQ 薬全体

と 5 種類の FQ 薬について有意な ROR シグナルを認めた(Table 2)。また、NSAIDs との併用による痙攣誘発リスクは、FQ 薬全体とレボフロキ

サシンとメシリ酸ガレ

Table 2. NSAIDs を併用せず FQ 薬を服用した患者で痙攣が報告された事例の解析

Target drug	a	b	c	d	ROR	95% CI
Ofloxacin	4	92	7,268	639,261	3.82*	1.40-10.41
Moxifloxacin	22	683	7,250	638,670	2.84*	1.85-4.34
Levofloxacin	88	3,699	7,184	635,654	2.11*	1.70-2.60
Garenoxacin	18	1,836	7,254	637,517	0.86	0.54-1.37
Tosfloxacin	9	610	7,263	638,743	1.30	0.67-2.51
Sitafloxacin	1	126	7,271	639,227	0.70	0.10-4.99
Norfloxacin	0	50	7,272	639,303	3.74†	0.05-14.11
Purlifloxacin	1	132	7,271	639,221	0.67	0.09-4.76
Ciprofloxacin	19	956	7,253	638,397	1.75*	1.11-2.76
Lomefloxacin	0	40	7,272	639,313	2.31†	0.07-17.65
Pazufloxacin	21	603	7,251	638,750	3.07*	1.98-4.74
Total	183	8827	7,089	630,526	1.84*	1.59-2.14

\*: statistically significant (ROR>1) †: Haldane-Anscombe's correction was applied

標的薬物で標的有害事象の報告数(a)とその他の事象の報告数(b)、標的以外の薬物での標的有害事象の報告数(c)とその他の事象の報告数(d)

ノキサシン水和物について有意なシグナルが認められた(Table 3)。さらに、NSAIDs 非併用時のレボフロキサシンを使用した 60~79 歳及び 80 歳以上の患者群において、有意なシグナルが認められた。一方、NSAIDs 併用時においては、20 歳以上の患者群で、有意なシグナルが認められた。以上の結果から、FQ 薬は、単独でも複数の薬物で痙攣誘発リスクが示唆され、また少なくともレボフロキサシン等では NSAIDs 併用による増強

効果が示唆された。レボフロキサシンを NSAIDs と併用しない場合の痙攣発症リスクは年齢に依存して上昇する可能性が示唆されたことは、同

Table 3. FQ 薬と NSAIDs 併用時の痙攣発症の ROR

Target drug	a	b	c	d	ROR	95% CI
Ofloxacin	3	57	4	92	1.21	0.26 - 5.61
Moxifloxacin	8	146	22	683	1.70	0.74 - 3.90
Levofloxacin	46	1,100	88	3,699	1.76*	1.22 - 2.53
Garenoxacin	11	526	18	1,836	2.13*	1.00 - 4.54
Tosfloxacin	5	150	9	610	2.26	0.75 - 6.84
Sitafloxacin	0	36	1	126	1.16†	0.05 - 28.97
Norfloxacin	0	13	0	50	3.74†	0.07 - 197.36
Purlifloxacin	1	30	1	132	4.40	0.27 - 72.36
Ciprofloxacin	3	161	19	956	0.94	0.27 - 3.20
Lomefloxacin	0	17	0	40	2.31†	0.04 - 121.39
Pazufloxacin	2	158	21	603	0.36	0.08 - 1.57
Total	79	2,394	183	8,827	1.59*	1.22 - 2.08

\*statistically significant (ROR>1)

標的薬物で標的有害事象の報告数(a)とその他の事象の報告数(b)、標的以外の薬物での標的有害事象の報告数(c)とその他の事象の報告数(d)

薬の消失が腎排泄依存的である可能性が推測された。さらに、レボフロキサシンと NSAIDs との相互作用は年齢に依存しないため、薬力学的な機序が推測された。

### 3. 分子標的抗がん薬ベムラフェニブ(VEM)およびダブラフェニブメシ

#### ル酸塩(DAB)とワルファリンカリウムの薬物間相互作用の検討

ベムラフェニブ(VEM)とダブラフェニブ(DAB)は RAS/MAPK 経路のキナーゼ阻害薬であり、*BRAF V600* 遺伝子変異を有する悪性黒色腫に適応がある。VEM と DAB は CYP3A4 および CYP2C9 分子種にそれぞれ中程度の活性阻害と誘導作用があることが健常人を対象とした薬物動態試験で報告されているが、実際の患者で両薬のワルファリン服用患者におけるプロトロンビン時間国際標準化比(PT-INR)への影響は報告がない。

【症例】申請者は、進行悪性黒色腫患者で深部静脈血栓症治療のためにワルファリンを投与されていた患者において VEM 投与下では治療域 PT-INR を維持していたが、VEM 応答性不良のために DAB に抗がん薬を変更した直後に PT-INR が治療域以下に低下した事例を経験した。上記事例を契機として、FAERS データを用いて VEM または DAB とワルファリンを併用した患者で PT-INR の変動がシグナルとして検出されるかを検討した。

【方法】1997年1月から2017年3月までのFAERSデータから、ワルファリン服用事例を抽出した。その後、全有害事象の件数及び対象とした有害事象（PT-INRの変化及び出血傾向）の報告件数を調査した。次に、ワルファリンとVEMまたはDABを併用していた事例を抽出し、併用事例の非併用事例を対照とし有害事象RORと95%CIを算出した。

【結果と考察】ワルファリンとVEMあるいはDABの併用はそれぞれの非併用事例よりも有意なPT-INR変動リスクのシグナルが観察された。

**Table 4.** VEMまたはDABとワルファリン併用時におけるRT-INRの変動と出血傾向のROR

Drug co-administered with warfarin	a	b	c	d	ROR	95%CI
PT-INR						
Vemurafenib	4	227	467	720,608	27.19*	10.08-73.38
Dabrafenib	2	36	26	721,242	1,547.12*	352.62-6,735.4
Bleeding						
Vemurafenib	3	228	34,343	686,732	0.26	0.08-0.82
Dabrafenib	2	36	34,343	686,925	1.11	0.27-4.62

\*: statistically significant (ROR>1)

標的薬物で標的有害事象の報告数(a)とその他の事象の報告数(b)、標的以外の薬物での標的有害事象の報告数(c)とその他の事象の報告数(d)

た。一方、出血事象についてのシグナルは有意では無かった(Table 4)。何れの薬物も新薬であり有害事象報告数は少いが有意なシグナルが観察された。現時点では相互作用による臨床的な影響の症例報告もないため論文報告を準備中である。

<総括>

以上、申請者は、臨床活動の中で遭遇した患者の臨床的解析を通じて有害反応の原因としての薬物間相互作用症例を検討し、併せて有害事象自発報告データベースの解析を行うことで添付文書上に提供されている薬物間相互作用情報の臨床的な意義付けを行う重要性を確認した。

<参考文献>

- 1) Okumura S., Ishihara Y., Yoshino K., Echizen H., *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **49**, 205-209 (2018).
- 2) Okumura S., Ishihara Y., Echizen H., *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther* (submitted),