

論文審査の結果の要旨

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利用した解析

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

論文提出者 奥村 俊一 (Okumura, Shunichi)

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、最初の研究で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悪心・傾眠発症症例の検討を行った。OX は悪性腫瘍に伴う疼痛の治療薬として頻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 による N-脱メチル化反応による薬理的に不活性化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。申請者は進行悪性黒色腫患者の緩和除痛療法に OX を使用していた患者に

生じた難治性の重症便秘に対して消化管運動の prokinetic 効果を期待して前後 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、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。第 2 の研究では、申請者はフッ化キノロン(FQ)系抗菌薬と非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAID)併用による痙攣誘発リスクに関する検討を行い、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た。さらに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た。さらに、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。その結果、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。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ル酸ガレ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。さらに、NSAIDs 非併用時にレボフロキサシンは、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 薬単独でも複数の薬物で痙攣誘発リスクがある可能性が示唆され、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薬の消失が腎依存的である事に関係す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。第 3 の研究で申請者は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を検討した。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で 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患者を経験した。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、その結果、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。一方、出血事象についてのシグナルは有意では無かった。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。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実際を検討し、併せて有害事象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。

以上の研究結果および学位審査会における発表と質疑応答、さらにその後の最終論文作成を通じて、本論文が博士の学位に相当するものであることを認める。

平成 31 年 3 月 1 日

主査 明治薬科大学 教授

越 前 宏 俊 印

副査 明治薬科大学 教授

赤 沢 学 印

副査 明治薬科大学 准教授

佐 野 和 美 印