

厚生労働科学研究費補助金
医薬品等医療技術リスク評価研究事業

重篤な循環器系副作用（QT延長症候群等）
の症例情報収集・評価およびそれに基づく
併用薬剤のリスク因子の解明に関する研究

平成15年度 総括研究報告書

平成16（2004）年4月

主任研究者 鎌倉史郎
(国立循環器病センター)

目次

I. 総括研究報告		
重篤な循環器系副作用（QT延長症候群等）の症例情報収集・評価およびそれに基づく併用薬剤のリスク因子の解明に関する研究	1
国立循環器病センター 心臓血管内科		鎌倉史郎
II. 分担研究報告		
1. 薬物相互作用におけるQT延長リスクの検討	7
千葉大学大学院薬学研究院		佐藤信範
2. 循環器系副作用症例及び文献情報からのリスク評価法等の検討に関する研究	16
日本医科大学第1内科		岸田 浩
3. 培養心筋細胞モデルを活用した薬剤誘発性QT延長の予測と性差による発生傾向の検討準備	22
札幌医科大学医学部医療薬学		宮本 篤
4. QT延長検出システム等の作成に関する研究	26
日本医科大学附属多摩永山病院内科		新 博次
5. 後天性(薬剤誘起性)QT延長症候群の発生機序とCa ²⁺ チャネル遮断薬の有効性に関する研究	27
国立循環器病センター 心臓血管内科		清水 渉
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	30
IV. 研究成果の刊行物・別冊		

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
総括研究報告書

重篤な循環器系副作用（QT延長症候群等）の症例情報収集・評価およびそれに基づく併用薬剤のリスク因子の解明に関する研究

主任研究者 鎌倉 史郎 国立循環器病センター心臓血管内科医長

研究要旨

本研究班は、薬剤がもたらす重篤な循環器系副作用であるQT延長症候群の症例情報の収集と評価を行い、QT延長とそれに由来する致死性不整脈であるTorsade de Pointesの背景因子や危険因子を明らかにして、QT延長を予知したり、発症前に診断する手法を解明することを目的とする。本年度の文献調査では、循環器官用薬、中枢神経系用薬、消化器官用薬、漢方製剤、アレルギー製剤の順に、薬剤性のQT延長が生じやすく、女性、心疾患、先天性QT延長症候群、肝機能障害、電解質異常等の危険因子が存在することが判明した。また、ネコ心室心筋切片を用いた薬剤誘起性QT延長モデルや、培養心筋細胞モデルを作製し、薬理的、電気生理学的検討を行った。その結果、これらのモデルを用いれば、薬剤によるQT延長発現の危険性を推定したり、QT延長の予防薬を発見しうる可能性が示唆された。今後、文献情報、症例情報、実験情報をさらに蓄積し、種々の心電図学的手法を検証して、QT延長の機序や危険因子を解明すると共に、致死性不整脈予知のための新たな診断指標を確立する予定である。

分担研究者

佐藤信範 千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学 助教授
岸田浩 日本医科大学第1内科 教授
宮本篤 札幌医科大学医学部医療薬学 教授
新博次 日本医科大学附属多摩永山病院 内科 教授
清水渉 国立循環器病センター 心臓血管内科 医長

A. 研究目的

薬剤による副作用の中でも最も重篤な病態をもたらす副作用の一つとして、QT延長症候群がある。QT延長症候群では心電図上でQT時間が延長するとともに、Torsade de Pointes(TdP)と呼ばれる致死性の心室性不整脈を引き起こして失神発作や突然死が生じる。このQT延長は以前は一部の抗不整脈薬などによる特殊な循環器系副作用と考えられていたが、抗不整脈薬以外にも抗生物質、抗アレルギー薬、抗真菌薬、消化器作用薬、高脂血症薬、抗精神病薬、抗うつ薬など非循環器系の多種の薬剤で生

じることが判明している。これら非循環器系薬剤によるQT延長は循環器系薬剤に由来するそれらに比べて見過ごされがちで、それゆえ予期せぬ死亡例が多発した場合には重大な社会問題となることが推測されている。このためQT延長を惹起しうる薬剤の情報を蓄積して、それらを未然に予測したり、早期に検出する指標を発信することは社会的に極めて重要と考える。本研究では、1) 薬剤誘発性QT延長症候群の情報を収集し、その評価を行う。そのために薬剤性QT延長の実態調査(アンケート調査)と文献調査を行い、発症例の心電図所見の他に、原因となった薬剤の種類、他の薬剤との相互作用、薬剤代謝異常、電解質異常、心拍数、性差、基礎心疾患などを調べ、発症に結びつく因子を検討する。また、2) QT延長をもたらすリスク因子を解明するために、心電図学的・電気生理学的手法を用いて、臨床と動物実験の両面から検討を試みる。

B. 研究方法

本年度は昨年度に引き続いてQT延長をもたらす薬剤、性差、機序等の臨床及び基礎的な文献調査を行い、その際の心電図情報を蓄積した。文献調査は医療用医薬品添付文書にQT延長の記載のある医薬品について、医薬副作用被害救済・研究振興調査機構(医薬品機構)が管理するWebサイト「医薬品情報提供ホームページ」内の「医療用医薬品の添付文書情報」から2003年5月9日時点での重大な副作用、相互作用の併用禁忌及び併用注意に「QT延長」及び「QTc延長」の記載のある医薬品を検索した。また、日本循環器学会から発行されているJapanese Circulation Journal(2002年からCirculation Journalへ名称変更)に収載された薬剤性QT延長症候群の症例報告を収集した。さらにCambridge社製CH2

000を使用し、128心拍のT波時系列をコンピュータによるFFT解析により薬剤性QT延長症候群での μ V-TWAの検出を試みた。一方、動物実験ではFotonic SensorTM(MTI-1000, 米国MTI社製)を用いて新生仔ラット培養心筋細胞の拍動数を測定して、簡便で新しい心筋細胞収縮性の評価とその機能調節に関する薬理的検討を行った。また薬剤性QT延長とTdPの発生機序とCa²⁺チャンネル遮断薬の有効性を検討するために、動脈灌流ネコ左室心筋切片と浮動微小ガラス電極法により、心筋各細胞(心外膜[EP I]、中層[M]、心内膜[ENDO])の活動電位及び貫壁性双極誘導心電図を記録した。潜在的なKCNQ1異常モデルとしてI_{Ks}阻害薬(Chromanil 293B: 10 μ M)を投与した後、I_{Ks}阻害薬(E-4031: 1 μ M)を加えて薬剤誘起性QT延長モデルを作製した

C. 研究結果

以下、担当研究者と平成15年度の研究成果を示す。①薬物相互作用におけるQT延長リスクの検討(佐藤信範):「医療用医薬品の添付文書情報」から重大な副作用、相互作用の併用禁忌、及び併用注意に「QT延長」及び「QTc延長」の記載のある医薬品を検索したところ、記載率の多い薬効分類は、化学療法剤の8.96%、抗生物質製剤の5.00%、中枢神経系用薬の3.90%及び循環器官用薬の1.33%であった。また、「併用注意」の項に記載のあった医薬品は、抗生物質の5.00%、化学療法剤2.99%、循環器官用薬の0.89%の順であった。これら相互作用によってQT延長を引き起こす薬剤は、単剤でQT延長を引き起こす薬剤とほぼ同じ成分であった。さらに、薬物相互作用によって引き起こされるQT延長を、その作用機序により分類すると、CYP2D6やCYP3A4などの「薬物代謝酵素阻害」、QT延長を引き起こす薬剤同士の組み合わせによ

り誘発される薬理的な「相加作用」や、カリウムの欠乏によりQT延長が誘発される「電解質異常の結果による誘発」の3つに分類されることが示唆された。②循環器系副作用症例及び文献情報からのリスク評価法等の検討に関する研究（岸田浩）：薬剤性QT延長症候群の症例は第1例目が1971年に報告されており、これまでに計131例が報告されていた。解析対象となった症例は原因薬剤では125例、危険因子では112例であった。その結果、1)原因薬剤は、循環器官用薬、中枢神経系、消化器官用薬の順に多く、報告数は、循環器官用薬、中枢神経系、消化器官用薬、漢方製剤、アレルギー製剤の順に多かった。2)危険因子では、女性（76.8%）、心疾患（52.7%）、先天性QT延長症候群（6.3%）、肝機能障害（4.5%）、電解質異常（2.7%）の順であった。3)薬剤性QT延長症候群の発症時年齢は、61歳～75歳代がもっとも多く、全症例の38.4%であり、性別に差は認められなかった。③QT延長検出システム等の作成に関する研究（新博次）：薬剤性QT延長症候群における μ V-TWA(T wave alternans)の臨床的意義を明らかにするため、Cambridge社製CH2000を使用して μ V-TWAの検出を試みた。対象は薬剤性QT延長例9例。平均年齢44歳、男性2例、女性7例で、QT延長に寄与した薬剤は抗不整脈薬が4例、他は非循環器用剤であった。その結果、 μ V-TWA陽性と判定されたものは3例(33%)であり、うち2例は基礎心疾患を有していた。本症候群における μ V-TWAの検出率は低く、薬剤によるQT延長と μ V-TWAの関係を明らかにしえなかった。④培養心筋細胞モデルを活用した薬剤誘発性QT延長の予測と性差による発生傾向の検討準備（宮本篤）：神経系やホルモン等の支配を受けない新生仔ラット培養心筋細胞モデルを使って、簡便で新たな心筋細胞収縮性の評価法とそ

の機能調節機構を検討した。QT延長やTdP発生と関係する α 1-アドレナリン受容体の関与を理解する目的で、ノルエピネフリン(NE)の応答性を培養3日と培養7日細胞で比較した。その結果、NE刺激による変時応答は α 1-アドレナリン受容体を介した反応であることが示唆され、細胞情報伝達素子としての受容体やG蛋白質発現が関係していること、さらに細胞内二次情報伝達物質のイノシトール三リン酸(IP3)産生量も関与していることが明らかになった。さらに心筋細胞の変時応答性に関与する α 1-アドレナリン受容体サブタイプは、培養過程で変化(α 1B-受容体優位 \rightarrow α 1A-受容体優位)することを見出した。また規則的な拍動(同期拍動)が形成された心筋細胞でのノルエピネフリンによる α 1-アドレナリン受容体の活性化には、Gqa蛋白質活性化 \rightarrow IP3産生経路とともに、Ito減少によるAPD延長 \rightarrow 再分極遅延 \rightarrow EAD発生 \rightarrow QT延長 \rightarrow TdP発現が関与している可能性が示唆された。このほかに、QT延長やTdP発生と密接な関係のある α 1-アドレナリン受容体やカリウムチャンネルに対する放射性標識化合物(ラジオアイソトープリガンド)を用いた結合性の雌雄差を検討する目的で、雌雄ラットあるいは雌雄マウスの左心室筋より粗膜分画を調製した。⑤後天性(薬剤誘起性)QT延長症候群の発生機序と Ca^{2+} チャンネル遮断薬の有効性に関する研究(清水渉)： I_{Kr} 阻害薬(Chromanol 293B: 10 μ M)を投与した後、 I_{Kr} 阻害薬(E-4031: 1 μ M)を加えて薬剤誘起性QT延長モデルを作製し、心筋各細胞の活動電位及び貫壁性双極誘導心電図を記録したところ、心内膜、中層に比べて心外膜の活動電位持続時間(APD)が著しく延長し、これに伴いQT時間(279 \pm 12 \rightarrow 793 \pm 183 ms)と再分極時間の貫壁性QT dispersion(TDR)(24 \pm 5 \rightarrow 134 \pm 75 ms)が著明に延長すると共に、心外膜から早期後脱分極(EAD)

が出現し、一部はTdPへと移行した。またCa²⁺チャンネル遮断薬のベラパミル(2.5 μ M)は、EPIのAPDを著しく短縮することでQT時間を短縮(557±178 ms)し、TDRを縮小(35±37 ms)して、薬剤性QT延長症候群モデルで惹起されるEADおよびTdPを完全に抑制した。

D. 考察

薬剤性QT延長症候群の文献調査により、QT延長をもたらす医薬品として、化学療法剤、抗生物質製剤、中枢神経系用薬、循環器官用薬などがあり、相互作用によりQT延長を引き起こす薬剤と単独でQT延長をおこす薬剤とはほぼ同じであることが判明した。また循環器官用薬、中枢神経系用薬、消化器官用薬、漢方製剤、アレルギー製剤の順に、薬剤性QT延長症候群が生じやすく、危険因子として、女性、心疾患、先天性QT延長症候群、肝機能障害、電解質異常等が存在することが確かめられた。以上よりこれらの薬剤の投与前には危険因子の有無を確認する必要がある、一方でTdPが生じてしまった症例では、不整脈の治療とともに、これらの因子を速やかに除去する必要があると考えられた。培養心筋細胞モデルを用いた検討では、神経系やホルモン等の支配を受けない新生仔ラット培養心筋細胞を用いて、簡便で新しい心筋細胞収縮性の評価とその機能調節に関する薬理学的検討が行われた。本モデルは、既に臨床報告されているQT延長薬物の評価ばかりでなく、新薬によるQT延長の危険性をも推定できる可能性が示唆された。薬剤誘起性QT延長モデルを用いた検討からは、軽度のイオンチャンネル機能異常は、QT延長症候群の潜在的な基盤となり得、これに抗不整脈薬などのI_{Kr}阻害作用を有する薬剤が加わった場合に著明なQT延長とTdPが発生することが示された。また、薬剤誘起

性QT延長、TDR増大、およびTdP時には、L-type Ca²⁺チャンネル遮断薬のベラパミルが有効であることが示された。

E. 結論

薬剤性QT延長症候群の文献調査により、QT延長をもたらす薬剤や危険因子、背景因子が明らかになった。また本研究で作製した培養心筋細胞モデルや薬剤誘起性QT延長モデルを用いることにより、薬剤によるQT延長発現の危険性を予知したり、QT延長の予防薬を発見しうる可能性が示唆された。今後さらに文献情報、症例情報と実験情報を蓄積し、QT dispersion、Tpe等の心電図学的手法を駆使することにより、QT延長の背景因子だけでなく致死性不整脈のリスク因子が解明され、薬剤によるQT延長を未然に予測したり、早期に検出することが可能になると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 鎌倉史郎, 相原直彦, 栗田隆志, 須山和弘, 清水渉, 里見和浩: 緩徐解離型 Na⁺チャンネル遮断薬の臨床的特徴と適応・フレカイニド, 心電図, 23: 19-25, 2003
- 2) 鎌倉史郎, 相原直彦, 栗田隆志, 清水渉, 須山和弘, 田口敦史, 里見和浩: Brugada症候群の臨床, 心臓, 35: 465-472, 2003
- 3) Takenaka K, Ai T, Shimizu W, Kobori A, Ninomiya T, Otani H, Kubota T, Takaki H, Kamakura S, Horie M: Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome. Circulation. 2003;107:838-44.
- 4) Shimizu W, Noda T, Takaki H, Kurita T,

- Nagaya N, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Sunagawa K, Echigo S, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Napolitano C, Priori SG: Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long-QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:633-42.
- 5) Takagi M, Aihara N, Kuribayashi S, Taguchi A, Kurita T, Suyama K, Kamakura S, Takamiya M: Abnormal response to sodium channel blockers in patients with Brugada syndrome: augmented localized wall motion abnormalities in the right ventricular outflow tract region detected by electron beam computed tomography. *Heart*, 89 : 169-174, 2003
- 6) Aiba T, Kurita T, Suyama K, Satomi K, Taguchi A, Shimizu W, Aihara N, Kamakura S: Directions of atrial excitation wavefront influenced antegrade conduction of manifest accessory atrioventricular pathway: a case report. *J Interv Card Electrophysiol*, 8 : 129-133, 2003
- 7) Noda T, Suyama K, Shimizu W, Satomi K, Otomo K, Nakagawa E, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Ventricular tachycardia associated with bidirectional reentrant circuit around the tricuspid annulus in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *PACE*, 26 : 2050-2051, 2003
- 8) Miyasaka Y, Nakatani S, Suyama K, Kamakura S, Haiden M, Yamagishi M, Kitakaze M, Iwasaka T, Miyatake K: A simple and accurate method to identify early ventricular contraction sites in Wolff-Parkinson-White syndrome using high frame-rate tissue-velocity imaging. *Am J Cardiol*, 92 : 617-620, 2003
- 9) Myoishi M, Yasuda S, Miyazaki S, Ueno K, Morii I, Satomi K, Otsuka Y, Kawamura A, Kurita T, Kamakura S, Nonogi H: Intravenous administration of nifekalant hydrochloride for the prevention of ischemia-induced ventricular tachyarrhythmia in patients with renal failure undergoing hemodialysis. *Circ J*, 67:898-900, 2003
- 10) Sai K, Kaniwa N, Itoda M, Saito Y, Hasegawa R, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Kitamura Y, Kamatani N, Ozawa S, Sawada JI: Haplotype analysis of ABCB1/MDR1 blocks in a Japanese population reveals genotype-dependent renal clearance of irinotecan. *Pharmacogenetics*, 13:741-757, 2003
2. 学会発表
- 1) Kamakura S: Management of long QT syndrome. 第 67 回日本循環器学会学術集会, 福岡, 2003
- 2) Shimizu W, Noda T, Takaki H, Satomi K, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Kamakura S: Epinephrine test for genotyping LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. 第 67 回日本循環器学会学術集会, 福岡, 2003
- 3) Noda T, Shimizu W, Nakagawa E, Ohtomo K, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Initiating mode of torsades de pointes in patients with congenital long QT syndrome. 第 67 回日本循環器学会学術集会, 福岡, 2003
- 4) Yokokawa M, Shimizu W, Kandori A, Noda T, Nakagawa E, Otomo K, Satomi K, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Kamakura S: Spatial repolarization abnormalities detected by magnetocardiogram in LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. 24th NASPE, Washington DC, 2003

5) Shimizu W, Aiba T, Inagaki M, Satomi K, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Kamakura S : Increased spatial and transmural dispersions of repolarization after chronic oral amiodarone stratify the risk of recurrent ventricular tachyarrhythmias. 24th NASPE,

Washington DC, 2003

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
分担報告書

薬物相互作用におけるQT延長リスクの検討

分担研究者：佐藤 信範（千葉大学大学院薬学研究院 助教授）
研究協力者：仁ノ内絵里（千葉大学大学院薬学研究院）
研究協力者：須賀 水緒（千葉大学大学院薬学研究院）

研究要旨

QT延長症候群は医薬品の循環器系副作用として近年注目され様々な検討がなされてきた。我々は、平成14年度において文献情報の収集・整理・評価によりQT延長を引き起こす危険因子として、徐脈、低Ca血症、低K血症、低Mg血症、女性、高齢者及びQT時間が460 msec以上等の危険因子を報告するとともに、QT延長を引き起こす医薬品として抗不整脈薬の他に抗生物質や精神神経系薬に多いことを報告した。そこで、今年度は、薬物相互作用により引き起こされるQT延長症候群に関して発現薬剤や発現機序について検討を加えた。その結果、単剤にてQT延長の報告の多い薬効とほぼ同様に薬物相互作用においても抗生物質や化学療法剤にて多くの報告が認められた。さらに、薬物相互作用によって引き起こされるQT延長症候群の機序を検討した結果、「薬物代謝酵素阻害」、「相加作用」、「電解質異常の結果による誘発」の3つの機序で誘発されることが示唆された。

キーワード：QT延長、添付文書、薬物相互作用、薬物代謝酵素、
相加作用、電解質

A 研究目的

心電図上でQT時間が延長するQT延長症候群は医薬品の循環器系副作用として近年注目され様々な検討

がなされてきた^{1,2)}。我々は、平成14年度において文献情報の収集・整理・評価を行いQT延長を引き起こす危険因子として、徐脈、低Ca血症、低K血症、低Mg血症、女性、高齢者及

びQT時間が460msec以上等の危険因子の可能性を報告した。また、QT延長を引き起こす医薬品としては抗不整脈薬の他に抗生物質や精神神経系薬に多いことを報告した。そこで、今年度は、薬物相互作用により引き起こされるQT延長症候群に関して発現薬剤や発現機序について検討を加えた。

B 研究方法

1. 情報の収集

医療用医薬品添付文書にQT延長の記載のある医薬品について、医薬副作用被害救済・研究振興調査機構（医薬品機構）が管理するWebサイト「医薬品情報提供ホームページ」内の「医療用医薬品の添付文書情報」から2003年5月9日時点での重大な副作用、相互作用の併用禁忌及び併用注意に「QT延長」及び「QTc延長」の記載のある医薬品を検索した。

2. 情報の検討

収集した相互作用の誘発機序に関する情報を相互作用の相手薬・相互作用の発現機序について分類及び検討を加えた。

C. 研究結果

QT延長に関して、「併用禁忌」の項にQT延長の記載のあった医薬品は24成分67商品であり、記載率の多い薬効分類は、化学療法剤の8.96%、抗生物質製剤の5.00%、中枢神経系用薬の3.90%及び循環器官用薬の1.33%であった（Table1）。また、「併用注意」の項に記載のあった医薬品は12成分43商品であり、抗生物質の5.00%、化学療法剤2.99%、循環器官用薬の0.89%の順であった（Table2）。また、QT延長を引き起こすために併用禁忌及び併用注意に記載のある医薬品と相手薬を以下のTable3に示す。

Table 1 相互作用の併用禁忌にQT延長が記載されている医薬品数

薬効分類名	QT延長記載成分数	全成分数	記載率
中枢神経系用薬	9	231	3.90%
循環器官用薬	3	225	1.33%
抗生物質製剤	6	120	5.00%
化学療法剤	6	67	8.96%

Table 2 相互作用の併用注意にQT延長が記載されている医薬品数

薬効分類名	QT延長記載成分数	全成分数	記載率
中枢神経系用薬	1	231	0.43%
循環器官用薬	2	225	0.89%
抗生物質製剤	6	120	5.00%
化学療法剤	2	67	2.99%

Table.3 添付文書「相互作用」の項のQT延長に関する記載状況

<併用禁忌>

大薬効分類	一般名(基準名)	相手薬
神経系及び感覚器官用医薬品(9)	チオリダジン	QT 延長を起こすことが知られている薬剤・肝薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害する薬剤又は肝薬物代謝酵素 CYP2D6 で代謝される薬剤
	塩酸イミプラミン	チオリダジン
	塩酸クロミプラミン	チオリダジン
	ピモジド	HIV プロテアーゼ阻害剤、アゾール系抗真菌剤(外用剤を除く)、クラリスロマイシン、エリスロマイシン
	マレイン酸フルボキサミン ³⁾	チオリダジン
	塩酸アミトリプチリン	チオリダジン
	塩酸スルトプリド	QT 延長を起こすことが知られている薬剤
	塩酸ドスレピン	チオリダジン
	塩酸パロキセチン水和物	チオリダジン
個々の器官系用医薬品(3)	硫酸キニジン	イトラコナゾール、ミコナゾール、チオリダジン
	ピンドロール	チオリダジン
	酢酸フレカイニド	チオリダジン

病原生物に対する医薬品(12)	エチルコハク酸エリスロマイシン	ピモジド
	エリスロマイシン	ピモジド
	ステアリン酸エリスロマイシン	ピモジド
	ラクトビオン酸エリスロマイシン	ピモジド
	クラリスロマイシン	ピモジド
	★ランソプラゾール、アモキシシリン、クラリスロマイシン	ピモジド
	スパルフロキサシン	ジソピラミド、アミオダロン
	アンプレナビル	ピモジド
	サキナビル ^{4,5)}	ピモジド
	メシル酸サキナビル	ピモジド
	イトラコナゾール ⁶⁾	ピモジド、キニジン
	ミコナゾール	ピモジド、キニジン

<併用注意>

大薬効分類	一般名(基準名)	相手薬
神経系及び感覚器官用医薬品(2)	スルピリド	QT 延長を起こすことが知られている薬剤
	ピモジド	グレープフルーツジュース
個々の器官系用医薬品(3)	塩酸ソタロール	フェノチアジン系薬、三環系抗うつ薬、スパルフロキサシン
	塩酸ベプリジル	QT を延長する薬剤
	スルピリド	QT 延長を起こすことが知られている薬剤
病原生物に対する医薬品(7)	エチルコハク酸エリスロマイシン	ジソピラミド
	エリスロマイシン	ジソピラミド
	ステアリン酸エリスロマイシン	ジソピラミド

ラクトビオン酸エリスロマイシン	ジソピラミド
クラリスロマイシン	ジソピラミド
★ランソプラゾール、アモキシシリン、クラリスロマイシン	ジソピラミド
スパルフロキサシン	QT延長を起こす薬剤、クラス1抗不整脈剤、クラス3抗不整脈剤、プロブコール等

添付文書上での機序についての記載から、相互作用によって誘発するQT延長延長症候群には、その誘発因子が3つの機序に分類されることが明らかとなった。すなわち、薬物代謝酵素阻害による作用増強が、併用禁忌で22成分、併用注意では7成分、相加作用

によるQT延長の誘発が、併用禁忌で3成分、併用注意で5成分、電解質異常によるQT延長の誘発が、併用注意1成分であり、その詳細については以下のTable4、Table5及びTable6に示す。

Table.4 代謝阻害によってQT延長が引き起こされる薬剤

<併用禁忌>

薬物名	相手薬	関与する代謝酵素
チオリダジン	CYP2D6を阻害する薬剤またはCYP2D6で代謝される薬剤	CYP2D6
塩酸イミプラミン	チオリダジン	CYP2D6
塩酸クロミプラミン	チオリダジン	CYP2D6
ピモジド	HIVプロテアーゼ阻害剤・アゾール系抗菌剤(外用剤除く)・クラリスロマイシン・エリスロマイシン	CYP3A4
マレイン酸フルボキサミン	チオリダジン	CYP2D6
塩酸アミトリプチリン	チオリダジン	CYP2D6
塩酸ドスレピン	チオリダジン	CYP2D6

塩酸パロキセチン水和物	チオリダジン	CYP2D6
硫酸キニジン	①イトラコナゾール ②ミコナゾール ③チオリダジン	①CYP3A4 ②CYP3A/2C9 ③CYP2D6
ピンドロール	チオリダジン	CYP2D6
酢酸フレカイニド	チオリダジン	CYP2D6
エチルコハク酸エリスロマイシン	ピモジド	CYP3A
エリスロマイシン	ピモジド	CYP3A
ステアリン酸エリスロマイシン	ピモジド	CYP3A
ラクトビオン酸エリスロマイシン	ピモジド	CYP3A
クラリスロマイシン	ピモジド	CYP3A4
ランソプラゾール・アモキシシリン・クラリスロマイシン	ピモジド	CYP3A4
アンプレナビル	ピモジド	CYP3A4
サキナビル	ピモジド	CYP3A4
メシル酸サキナビル	ピモジド	CYP3A4
イトラコナゾール	ピモジド・キニジン	CYP3A4
ミコナゾール	ピモジド・キニジン	CYP3A4

<併用注意>

薬物名	相手薬	関与する代謝酵素
ピモジド	グレープフルーツジュース	CYP3A4
エチルコハク酸エリスロマイシン	ジソピラミド	CYP3A
エリスロマイシン	ジソピラミド	CYP3A
ステアリン酸エリスロマイシン	ジソピラミド	CYP3A
ラクトビオン酸エリスロマイシン	ジソピラミド	CYP3A
クラリスロマイシン	ジソピラミド	CYP3A
ランソプラゾール・アモキシシリン・クラリスロマイシン	ジソピラミド	CYP3A

Table.5 相加作用によってQT延長が引き起こされる薬剤

<併用禁忌>

薬物名	相手薬
チオリダジン	QT延長を起こすことが知られている薬剤
塩酸スルトプリド	QT延長を起こすことが知られている薬剤
スパルフロキサシン	ジソピラミド・アミオダロン

<併用注意>

薬物名	相手薬
スルピリド	QTを延長することが知られている薬剤(チオリダジン・イミプラミン・ピモジド)
塩酸ソタロール	フェノチアジン系薬(クロルプロマジン等)・三環系抗うつ薬(イミプラミン等)スパルフロキサシン
塩酸ベプリジル	QTを延長する薬剤(キニジン等)
スパルフロキサシン	QT延長を起こすことが知られている薬剤(クラス1抗不整脈剤、クラス3抗不整脈剤、プロブコール等)
塩酸ニフェカレント	①Ia・Ⅲ群不整脈用剤②プロブコール・フェノチアジン系薬剤・三環系抗うつ薬・四環系抗うつ薬・交感神経作動薬

Table.6 電解質異常によってQT延長が引き起こされる薬剤

<併用注意>

薬物名	相手薬	添付文書記載内容
塩酸ニフェカレント	利尿剤	低カリウム血症が惹起された場合、本剤のQT時間延長作用が増強する。

D 考察

薬物相互作用によって引き起こされるQT延長症候群は、引き起こされる重篤度により併用禁忌や併用注意に添付文書上分類されている。「併用禁忌」に記載のある医薬品の成分は化学療法剤で8.96%と記載率が高く、抗生物質製剤の5.00%、中枢神経系用薬の3.90%及び循環器官用薬の1.33%順であった。また、「併用注意」の項に記載のあった医薬品は、抗生物質の5.00%、化学療法剤2.99%、循環器官用薬の0.89%の順であった。このことは、相互作用ではなく単剤によってQT延長を誘発する薬剤を検討した、平成14年度の報告と比較してみると、単剤あるいは相互作用によってQT延長を引き起こす薬剤はほぼ同じ成分であることが認められた。さらに、薬物相互作用によって引き起こされ

るQT延長を、その作用機序により分類すると、CYP2D6やCYP3A4などの「薬物代謝酵素阻害」、QT延長を引きこす薬剤同士の組み合わせにより誘発される薬理的な「相加作用」やカリウムの欠乏によりQT延長が誘発される「電解質異常の結果による誘発」の3つの機序で誘発されることが示唆された。このことより、「同じ薬物代謝酵素によって代謝や阻害される薬剤との併用」・「QT時間を延長する薬剤同士の併用」・「電解質異常を引き起こしやすい薬剤との併用」について、注意する必要があると併に、主な薬物の代謝部位である肝臓に障害のある患者や電解質異常を伴いやすい腎障害患者、高齢者においては特に注意が必要であると考えられる。

E. 結論

今年度は、平成14年度の継続研究にて、薬物相互作用により引き起こされるQT延長症候群に関してその発現機序について検討を加えた。得られた情報から、薬物相互作用によりQT延長を引き起こす薬剤を薬効分類にて検討を加えた。その結果、単剤にてQT延長の報告の多い薬効とほぼ同様

に薬物相互作用においても抗生物質や化学療法剤にて多くの報告が認められた。さらに、薬物相互作用によって引き起こされるQT延長症候群の機序を検討した結果、「薬物代謝酵素阻害」、「相加作用」、「電解質異常の結果による誘発」の3つの機序で誘発されることが示唆された。今後は、臨床

データでの解析及び基礎データの解析を含めこれら情報をどのような形で提供する必要があるか否かに関して検討を加える。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 参考文献

- 1) Progress in Medicine, 13, (4), p889, 1993
- 2) The Lancet, 343, p1363, 1994
- 3) Journal of Clinical Psychopharmacology, 19, (6), p494, 1999
- 4) Clinical Pharmacokinetics, 38, (1), p41, 2000
- 5) Drug Safety, 20, (2), p147, 1999
- 6) Clinical Pharmacology & Therapeutics, 62, (5), p510, 1997

循環器系副作用症例及び文献情報からの評価法等の検討に関する研究

分担研究者 岸田 浩 日本医科大学第一内科教授

研究要旨

平成15年度では、薬剤性QT延長症候群の症例を文献から収集し、その症例の原因となった薬剤およびそのリスク因子を検討することである。本研究では、日本循環器学会から発行されているJapanese Circulation Journal(2002年からCirculation Journalへ名称変更)に記載された薬剤性QT延長症候群の症例報告を収集した。第1例目の報告は、1971年であり、計131例が収集されたが、原因薬剤の解析対象例は125例、危険因子の解析症例は112例であった。その結果、①薬剤性QT延長症候群の原因薬剤分類別では、循環器用薬、中枢神経系、消化器用薬の順。報告数では、循環器用薬、中枢神経系、消化器用薬、漢方製剤、アレルギー製剤の順。②危険因子では、女性(76.8%)、心疾患(52.7%)、先天性QT延長症候群(6.3%)、肝機能障害(4.5%)、電解質異常(2.7%)の順。③発症年齢と性別との関係について、薬剤性QT延長症候群の発症時年齢は、61歳～75歳代がもっとも多く、全症例の38.4%であり、性別に差は認められなかった。今後、薬剤性QT延長症候群の原因薬剤の頻度については、幅広い副作用症例の収集が必要であり、副作用の危険因子として女性に多かったが、今後その原因ならびに機序に関する解明が検討課題である。以上の結果は、薬剤使用の安全性対策や新薬の開発などに重要な情報を提供し、国民の医療向上に寄与するものと結論される。

A. 研究目的

循環器用薬による副作用において、致死的な不整脈(Torsades de pointes型心室頻拍)による突然死が注目され、その原因として薬剤性QT延長症候群が指摘されている。この原因を検討することは、QT延長を来す薬剤使用の安全対策にとって重要な情報をもたらす。その目的のために、薬剤性QT延長症候群の症例を文献から収集し、その症例の原因となった薬剤およびそのリスク因子を検討することである。

B. 研究方法

平成14年度では、薬剤性QT延長症候群の症例収集を、循環器科を標榜する施設へ調査を依頼した。今年度は、薬剤性QT延長症候群の文献収集によって、原因となった薬剤の種類、年齢、性差、基礎疾患、電解質など薬剤性QT延長症候群の危険因子を検討することである。そのために、薬剤性QT延長症候群の診断が正確であることが重要であるので、本邦における循環器領域の学会の中では最大規模の日本循環器学会から発行されているJapanese Circulation Journal(2002年からCirculation Journalへ名称変更)に記載

された症例の中で、薬剤性QT延長症候群の抄録を手作業で収集した。様々な疾患の症例報告の中で、薬剤性QT延長症候群の報告の第1例目は、1971年であった。今回131例が収集された。尚、本研究の対象とした131例中、年齢、性別、薬剤名や危険因子の項目が抄録に記載されていない症例については、その検討項目から除外した。その結果、薬剤名の検討には125例、危険因子には112例を対象とした。

(倫理面への配慮)

今回の資料は、すでに学会雑誌に掲載された症例報告の抄録からの収集であり、患者名や個人情報に関する倫理面で問題になることはない。また、本研究では、遺伝子関連の検討資料は扱わなかった。

C. 研究結果

1. 薬剤性QT延長症候群の原因薬剤とその頻度(表1)

副作用の原因となった薬剤分類(全成分数)、薬剤名、その頻度のまとめを表1に示す。中枢神経系用薬では、231成分中9成分(3.9%)、末梢神経系用薬では64成分中1成分(1.6%)、感

覚器官用薬では129成分中1成分(0.8%)、循環器官用薬では225成分中17成分(7.5%)、消化器官用薬では159成分中5成分(3.1%)、血液・体液用薬69成分中1成分(1.4%)、腫瘍用薬76成分中3成分(4.0%)、アレルギー用薬51成分中2成分(3.9%)、漢方薬剤148成分中3成分(2.0%)、抗生物質製剤120成分中3成分(2.5%)、化学療法剤67成分中2成分(3.0%)であった。表2に、薬剤性QT延長症候群の原因となった各成分の薬剤数とその症例報告数のまとめを示す。成分数では、循環器官用薬、中枢神経系、消化器官用薬の順であり、報告数では、循環器官用薬、中枢神経系、消化器官用薬、漢方製剤、アレルギー製剤の順である。

2. 危険因子の内訳(112例を対象)

表3は、薬剤性QT延長症候群の報告症例の中で、副作用の発症と関連ありそのような危険因子を患者背景から調査した。女性は、全体の76.8%(86/112例)、心疾患52.7%(59/112例)、先天性QT延長症候群6.3%、ついで肝機能障害4.5%、電解質異常2.7%、その他の因子として内分泌疾患、脳血管障害、栄養障害、腎不全がある。

3. 薬剤性QT延長症候群の発症年齢と性別との関係について

表4は、薬剤性QT延長症候群の発症年齢と性別の関係を示す。総症例数

(112例)では、61歳~75歳がもっとも多く、全体の38.4%(43/112例)であり、ついで46歳~60歳と76歳以上が各々21.4%(24/112例)で、次に16歳~30歳代、31歳~45歳代の順であり、今回の調査からは15歳以下の症例はなかった。この発症年齢の傾向は、女性では、61歳~75歳代、76歳以上、46歳~60歳代、16歳~30歳代、31歳~45歳代の順である。男性では、61歳~75歳代、46歳~60歳代、31歳~45歳代、76歳以上、16歳~30歳代の順であった。性別・発症年齢別の頻度を図1に示す。

D. 考察

薬剤性QT延長症候群の原因薬剤では、循環器官用薬、中枢神経系、消化器官用薬の順であり、報告数では、循環器官用薬、中枢神経系、消化器官用薬、漢方製剤、アレルギー製剤の順であった。

今回の検討では、循環器官用薬がもっとも多いが、本剤が薬剤性QT延長症候群の原因薬剤としてもっとも多いと結論することはできない。その理由として、本研究では、確実な診断を中心とした症例を循環器の専門誌から収集したことが、この結果を反映した可能性を考慮する必要がある。今回の副作用症例の基礎疾患として、循環器疾患の症例は、66例

(先天性QT延長症候群を含む)であり、全体の過半数を占めた。循環器疾患の内訳については、今回の抄録からは十分な検討はできなかったが、14年度で報告した対象症例47例の中で循環器疾患は37例(78.7%)であった。疾患の内訳では、心房細動、虚血性心疾患、高血圧症、洞不全症候群、心筋症、徐脈、先天性QT延長症候群の順であった。今後、薬剤性QT延長症候群の原因薬剤の頻度を検討するためには、副作用症例として報告された自発報告例や市販後調査による症例など幅広い解析が必要である。

抄録集からの検討ではあるが、副作用としての危険因子を調査したが、女性は、全体の76.8%(86/112例)を占めた。薬剤性QT延長症候群の発症が、女性に多いことはすでに知られている。前年度報告においても、47例中40例(85.1%)が女性であった。この薬剤性QT延長症候群がなぜ女性に多いのか、現在その機序に関して注目されている。QT間隔は男性では10歳代の半ばから短縮し、女性ではこの短縮はみられない。この男性の短縮したQT間隔は年齢とともに徐々に延長するが、女性のQT間隔もやはり年齢とともに延長するため、50歳位までは男性のQT間隔は女性のQT間隔より短い。その原因として、動物実験で女性ホルモンであるエストラジオールがQT間隔を延長させるとともに、また男性ホルモンのデハイドロテストステロンで灌流した心筋は、キニジンのQT延長作用に抵抗性を示すことが報告されている。

性ホルモンが心室筋の再分極を規定する因子の一つであることは間違いなさそうである。しかし、今回の検討では、女性の発症年齢は、61歳~75歳代、76歳以上の順であり、女性ホルモンとの直接の関連性は考えられなかった。男性でも61歳~75歳代がもっとも多いことから、薬剤性QT延長症候群の原因として、心疾患、肝・腎疾患、低カリウム血症などの基礎疾患との関連性が示唆された。しかし、女性に多い機序の解明については、今後の検討が必要である。

E. 結論

1) 薬剤性QT延長症候群の原因薬剤は、循環器官用薬、中枢神経系、消化器官用薬の順。

2) 報告数では、循環器官用薬、中枢神経系、消化器官用薬、漢方製剤、アレルギー製剤の順。

3) 薬剤性QT延長症候群の副作用発症危険因子として、女性(76.8%)、心疾患(52.7%)、先天性QT延長症候群(6.3%)、肝機能障害(4.5%)、電解質異常(2.7%)の順。

4) 薬剤性QT延長症候群の発症年齢は、

61歳～75歳代がもっとも多く、全症例の38.4%であり、性別に差を認めなかった。

5) 今後、薬剤性QT延長症候群の原因薬剤の頻度に関する検討について、幅広い副作用症例の収集が必要であり、副作用の危険因子として女性自体が最大の要因であるが、その機序については今後の課題である。

6) これらの結果は、薬剤使用の安全性対策や新薬の開発などに重要な情報を提供し、国民の医療向上に寄与する者と結論される。

F. G. 研究発表, 学会発表

学会発表

1) 本邦における薬剤性QT延長症候群によるTorsades de pointes症例の臨床的特徴. 第20回日本心電学会学術集会, 2003年9月8日, 東京。

2) 薬剤性QT延長に関する実態調査. 第24回日本臨床薬理学会年会. 2003年12月12日, 横浜。

学会発表抄録

1) 亀山幹彦, 他. 本邦における薬剤性QT延長症候群によるTorsades de pointes症例の臨床的特徴. 心電図.

23:498.

2) 藤中祐美子, 他. 薬剤性QT延長に関する実態調査. 第24回日本臨床薬理学会年会プログラム・要旨集, 2003年, 206頁.

雑誌

1) 岸田 浩. 安全対策と薬剤性QT延長症候群. 心電図. 2003; 23:251—252。