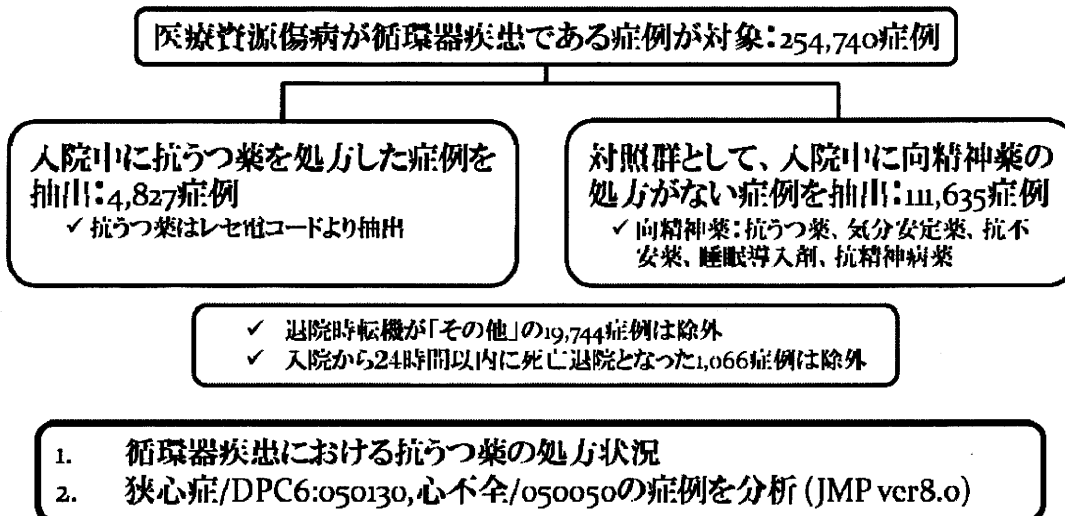


表 1 対象症例数



3) 循環器疾患における抗うつ薬処方状況

図 1 に循環器疾患での入院中に抗うつ薬の投与があった 4,992 症例の薬効分類毎の症例数を示した。単剤で最も多く処方されていたのが SSRI2,405 症例(48.1%)と、抗うつ薬処方のある症例の約半数に処方されていた。次いで三環系 753 症例(15.1%)、ほぼ同率で四環系抗うつ薬の 752 症例(15.1%)、その他 634 症例(12.7%)、SNRI283 症例(5.7%)であった。同一入院期間中に複数の抗うつ薬が処方されていたのは 167 症例で、抗うつ薬処方のある症例のうち 3.3%に複数の抗うつ薬が処方されていた。しかしこれは入院中に抗うつ薬の入れ替えがあった例も含んでいる。

図 1 循環器疾患における抗うつ薬処方状況

	症例数
循環器疾患総症例数	254,740
抗うつ薬	4,992
三環系	753(15.1%)
四環系	752(15.1%)
その他	634(12.7%)
SSRI	2,405(48.1%)
SNRI	283(5.7%)
多剤	167(3.3%)

4) 疾患別抗うつ薬処方割合

図 2 は DPC 6 桁毎に、向精神薬の処方割合を示した。最も症例数が多い狭心症(85,854 症例)では、抗うつ薬処方があったのは 1%・その他向精神薬が 40%・向精神薬無しが 59%、心不全(36,490 症例)では抗うつ薬処方有りが 4%・その他向精神薬が 47%・無しが 49%、頻脈性不整脈(28,280 症例)では抗うつ薬 1%・その他向精神薬 65%・無しが 34%、急性心筋梗塞(15,746 症例)は抗うつ薬 2%・その他向精神薬 54%・無し 44%、徐脈性不整脈(13,528 症例)が向精神薬 2%・その他向精神薬 47%・無し 51%、閉塞性動脈疾患(12,524 症例)が抗うつ薬 3%・その他向精神薬 45%・無し 52%、非破裂性大動脈瘤(7,310 症例)は抗うつ薬 3%・その他向精神薬 61%・無し 36%、弁膜症(7,131 症例)は抗うつ薬 2%・その他向精神薬 67%・無し 31%、高血圧性疾患(2,986 症例)は抗うつ薬 4%・その他向精神薬 40%・無し 56%、解離性大動脈瘤(3,305 症例)は抗うつ薬 4%・その他向精神薬 68%、無し 25%、肺塞栓症(1,808 症例)は抗うつ薬 8%・その他向精神薬 40%・無し 53%、AMI の続発性合併症(138 症例)は抗うつ薬 7%・その他向精神薬 68%・無し 25%、連合弁膜症

図 2 疾患別向精神薬処方割合

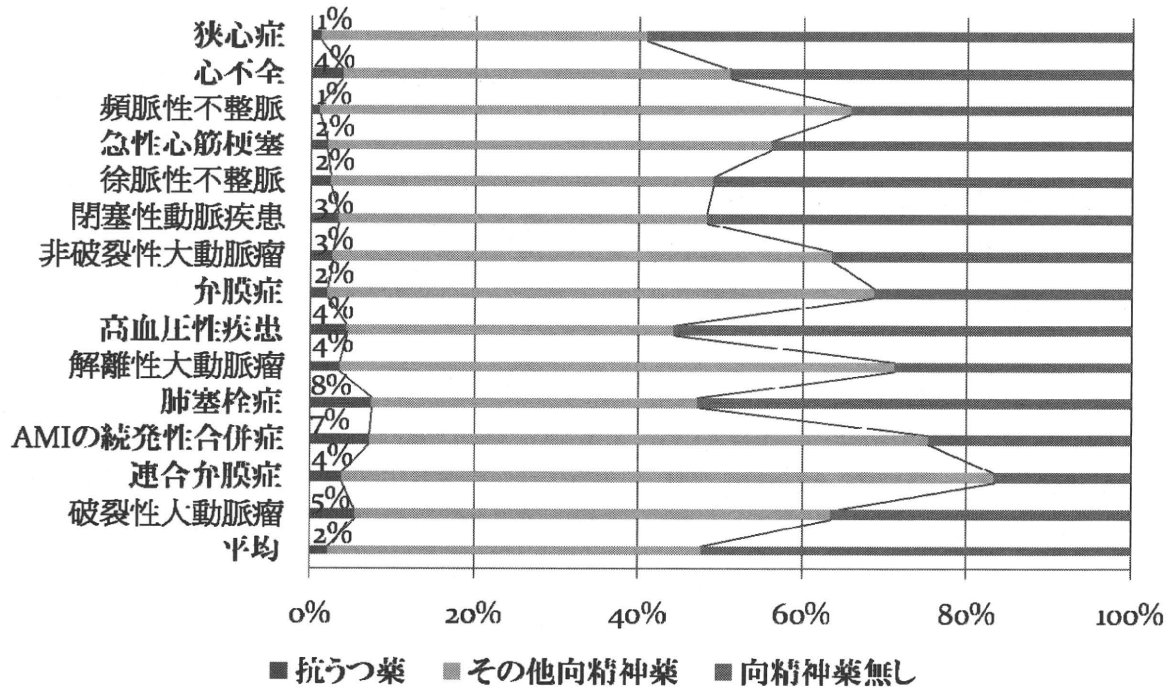


表 2 心不全・狭心症における抗うつ薬処方有無の比較

	心不全			狭心症		
	抗うつ薬	無し	p	抗うつ薬	無し	p
N	1,411	17,883		975	50,758	
年齢(yr)	76.3±12.3	76.6±14.0	-	70.2±11.3	67.9±10.5	p**
性別(M)	590(41.8%)	9245(51.7%)	p**	539(55.3%)	37349(73.6%)	p**
救急車による搬送	419(29.7%)	4,788(26.8%)	P*	167(17.1%)	3116(6.1%)	p**
死亡退院率	191(13.5%)	1643(9.2%)	p**	10(1.0%)	79(0.1%)	p**
在院日数	34.7±29.8	20.6±18.4	p**	18.3±23.0	5.5±6.4	p**
手術あり	159(11.3%)	1114(6.2%)	P**	416(42.7%)	21512(42.4%)	-
Charlson index >1	703(49.8%)	8865(49.6%)	-	490(50.3%)	25969(51.2%)	-
NYHA, CSS >2	339(51.1%)	5053(41.4%)	p**	92(17.0%)	3220(13.5%)	P*
医療費(ME)	¥879,360	¥420,206	p**	¥822,684	¥419,872	p**

(692 症例)は抗うつ薬 4%・その他向精神薬 79%・無し 17%、破裂性大動脈瘤(858 症例)は抗うつ薬 5%・その他向精神薬 58%・無し 36%となった。循環器疾患全体を平均して抗うつ薬の処方があったのは 2%、その他向精神薬が 45%、無し 52%であった。循環器疾

患の中で、最も抗うつ薬の処方割合が高い疾患は肺塞栓症 8%、次いで AMI 後の続発性合併症 7%、破裂性大動脈瘤 5%であった。何らかの向精神薬処方の割合が高かったのは連合弁膜症の 83%、次に AMI 後の続発性合併症の 75%、解離性大動脈瘤 71%、弁膜症 68%、

非破裂性大動脈瘤 63%、連合弁膜症 63%であった。

5) 心不全、狭心症における抗うつ薬処方有無の比較

循環器疾患のうち、最も症例数の多い心不全と狭心症を対象として、抗うつ薬の有無が在院日数・医療費等にどのような影響を与えているか分析を行った。心不全・狭心症共に、抗うつ薬投与群では女性の割合が高く、救急搬送が多く、死亡退院率が高く、重症度が高く、在院日数が長期化する傾向が見られた(表2)。心不全では年齢差はみられなかった。チャールソンインデックスは抗うつ薬有無による差はみられなかった。また狭心症では、抗うつ薬投与群で自院外来からの入院率が低く、救急搬送の割合が大幅に高まっていた。

E. 結論

本研究において、うつ病を併存していた循環器疾患の患者に対する抗うつ薬の処方率は2%であり、先行研究で示されたうつ病と心不全・狭心症の併存リスク(10-15%)から予想される処方率よりも低い結果となった。心不全では比較的高い抗うつ薬の処方がみられ、うつ病が心不全の進行リスクを高めるという先行研究からの予測と一致した。また、うつ病を併存していた循環器疾患の群と対象群を比較すると、入院経路などの受療行動や、死亡退院率・在院日数等のアウトカムに大きな差があることが明らかとなった。

本研究における限界点は、DPCデータという特性から入院のみの症例を対象としている点にある。向精神薬は外来での処方も多く行われるため、向精神薬処方全体の把握のためには外来データとDPCデータを連結した分析が期待される。

D. 考察

本研究では、既存リソース調査の一環として、DPCデータを用いた向精神薬処方実態の分析を行った。DPCデータは我が国における貴重な大規模臨床データベースの一つであるが、現在まで向精神薬に関する分析は行われていなかった。本研究の向精神薬マスタの作成により、DPCデータから向精神薬薬剤処方データの抽出が可能になった。モデル的に行った循環器疾患における抗うつ薬処方状況の分析では、身体科における向精神薬処方の実態が分析可能であることが明らかになった。向精神薬は疾患により異なった処方傾向が見られており、疾患特性や患者背景等の違いが現れているものと考えられる。また、向精神薬処方・選択の施設要因も背景にあると推測される。来年度以降の研究ではこれらの背景を調整し、実際にどのような薬が処方されているのかに関して、多剤併用の観点も含め分析を深めていきたいと考えている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

清水沙友里, 伊藤弘人, 伏見清秀, 「DPC 調査データを用いた、循環器疾患入院患者の精神疾患併発に関する分析」, 日本医療・病院管理学会誌, 2010, vol.47 Supplement, p286

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

必要な資料（ガイドラインを含む：書式自由）

<参考文献>

- 松田晋哉(2010)『DPC データとは何か』「医療と社会」20(1):1-3
- 松田晋哉,藤森研司,桑原一彰,石川ベンジャミン光一,堀口裕正(2010)『DPC における精神科医療の評価』臨床精神医学 39(2):241-252
- 松田晋哉,藤森研司,桑原一彰,石川ベンジャミン光一,堀口裕正 (2010)『総合病院精神科医療の現状分析—一般病床精神科患者と精神病床精神科患者の比較から—』臨床精神医学 39(6):815-826
- 松田晋哉,藤森研司,桑原一彰,石川ベンジャミン光一,堀口裕正 (2010)『がんと精神科医療 DPC データに基づく検討結果から』 厚生の指標 57(8):14-20
- 伏見清秀(2008)『DPC データ活用ブック第2版』じほう
- 伏見清秀(2010)『DPC データを用いた地域医療資源の分析』「医療と社会」20(1):57-71
- 伏見清秀(2010)『患者調査データと DPC データを用いた入院患者の病院選択行動に影響を与える要因に関する研究』「医療と社会」20(3):211-222
- 康永秀夫,堀口裕正 (2010)『DPC データベースを用いた臨床疫学研究』「医療と社会」20(1):87-96
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry. 1994 Jan;51(1):8-19.
- Andrew H. Millera, Dominique Musselmana, Christopher O'Connor, John M. Petittos, Bruce G. Pollocki, Robert G. Robinsony, Steven P. Roosek, Julia Rowlande, Yvette Shelineb, David S. Shepss, Gregory Simonx, David Spiegelq, Albert Stunkardh, Trey Sunderlandc, Paul Tibbits, Jr.z and William J. Valvoaa, Mood Disorders in the Medically Ill: Scientific Review and Recommendations, Biological Psychiatry Volume 58, Issue 3, 1 August 2005, Pages 175-189
- Mark Hamer, G. David Batty, Adrie Seldenrijk and Mika Kivimaki(2010) Antidepressant medication use and future risk of cardiovascular disease: the Scottish Health Survey *Eur Heart J* doi: 10.1093/eurheartj/ehq438 First published online: November 30, 2010
- Abbott A (2010): The Drug Deadlock. *Nature* 468: 158-159,
- Heidi T. May, Benjamin D. Horne, John F. Carlquist, Xiaoming Sheng, Elizabeth Joy, and A. Peter Catinella, Depression After Coronary Artery Disease Is Associated With Heart Failure *The American College of Cardiology* 2009 53: 1440- 1447.
- Saba Moussavi, Dr Somnath Chatterji, Emese Verdes, Ajay Tandon, Vikram Patel, Bedirhan Ustun, Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys *The Lancet* 2007 ; 370:851-858

表 3 向精神薬分類¹

分類	薬効	一般名	代表的薬品名
抗うつ薬	三環系	イミプラミン	トフラニール
		クロミプラミン	アナフラニール
		アミトリプチリン	トリプタノール
		ノルトリプチリン	ノルレン
		アモキサピン	アモキサン
		トリミプラミン	スルモンチール
		ロフェプラミン	アンプリット
	四環系	ドスレピン	プロチアデン
		ミアンセリン	テトラミド
		マプロチリン	ルジオミール
	その他	セチプチリン	テシプール
		スルピリド	ドグマチール・アピリット
	SSRI	トラゾドン	レスリン・デジレル
		フルボキサミン	ルボックス
		パロキセチン	パキシル
	SNRI	セルトラリン	ジェイゾロフト
		ミルナシبران	トレドミン
定型抗精神病薬		クロルプロマジン	コントミン・ウインタミン

¹ スルピリドはベンザマイド系抗うつ薬、並びにベンザマイド系抗精神病薬の双方に分類される。

	レボメプロマジン	ヒルナミン・レボトミン	
	プロベシアジアジン	ニューレブチル	
	プロクロルペラジン	ノバミン	
	トリフロペラジン	トリフロペラジン	
	ベルフェナジン	ビーゼットシー	
	フルフェナジン	フルメジン	
	ハロペリドール	セレネース・リントン	
	ブロムペリドール	インプロメン	
	チミペロン	トロペロン	
	フロピハミド	プロピタン	
	スピベロン	スピロピタン	
	モベロン	ルバドレン	
	ピモジド	オーラップ	
	スルピリド	ドグマチール・アピリット	
	ネモナプリド	エミレース	
	スルトプリド	バルネチール	
	カルピブラミン	グラマリール	
	クロカブラミン	デフェクトン	
	モサブラミン	クロフェクトン	
	オキシベルチン	クレミン	
	ゾテピン	ホーリット	
	レセルピン	ロドピン	
	デカン酸ハロペリドール	ネオペリドール	
	フルフェナジン	フルデカシン	
非定型抗精神病薬	リスペリドン	リスパダール	
	ベロスピロン	ルーラン	
	クエチアピン	セロクエル	
	オランザピン	ジプレキサ	
	アリピプラゾール	エビリファイ	
気分安定薬	ブロナンセリン	ロナセン	
	リチウム	リーマス	
	カルバマゼピン	テグレートール	
	バルプロ酸ナトリウム	デバケン	
抗不安薬	エチゾラム	デパス	
	クロチアゼパム	リーゼ	
	フルタゾラム	コレミナル	
	アルプラゾラム	コンスタン・ソラナックス	
	ロラゼパム	ワイバックス	
	クロナゼパム	リボトリール・ランドセン	
	トフィンパム	グランダキシシ	
	プロマゼパム	レキソタン・セニラン	
	ジアゼパム	セルシン・ホリゾン	
	クロキサゾラム	セパノン	
	フルジアゼパム	エリスパン	
	クオルジアゼボキシド	コントロール	
	オキサゾラム	セレナール	
	メダゼパム	レスミット	
	メキサゾラム	メレックス	
	クロラゼパム二カリウム	メンドン	
	ロフラゼパムエチル	メイラックス	
	フルトラゼパム	レスタス	
	ブラゼパム	セダبران	
	タンドスピロン	セディール	
	睡眠薬	バルビタール	バルビタール
		ベントバルビタール	ラボナ
		アモバルビタール	イソミタール
フェノバルビタール		フェノバル	
トリアゾラム		ハルシオン	
プロチゾラム		レンドルミン	
ロルメタゼパム		ロラメット・エバミール	
リルマザホン		リスミー	
フルニトラゼパム		サイレース・ロヒプノール	
エスタゾラム		ユーロジン	
ニトラゼパム		ベンザリン・ネルボン	
ニメタゼパム		エリミン	
クアゼパム		ドラール	
フルラゼパム		ベニジュール・ダルメート	
ハロキサゾラム		ソメリン	
ゾピクロン		アモバン	
ゾルピデム		マイスリー	
クロラール		エスケレ	
プロムワレリル尿素		プロバリン	

厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

分担研究報告書

現存リソースの特徴と副作用に関する分析

研究分担者 伊藤弘人 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所
社会精神保健研究部 部長

研究要旨：本研究は3構成から成る。第1の研究では、医療情報データの二次利用に向けた取り組みに関する調査を行う。第2ならびに第3の研究では、向精神薬を服用している患者に起こりうる副作用を評価するための方法論を、向精神薬に係る阻害定数 (Ki) および薬物代謝酵素 (CYP) に着眼し、検討を行った。

研究方法：第1の研究では、日・米・欧の規制当局による医薬品の安全対策強化のための医療情報データの二次利用に向けた取り組みに関する調査をインターネット、文献等より日・米・欧の規制当局による、医療情報データベースの活用に関する情報の収集を行った。第2ならびに第3の研究では、向精神薬に係る Ki 値および CYP について、日本薬局方収載医薬品を対象に MEDLINE を活用し、調査対象とした向精神薬に係る Ki および CYP を全て調査し、収集した Ki および CYP に関する情報をまとめた。まとめた情報をもとに、向精神薬を服用している患者に起こりうる副作用を評価する方法論の検討を行った。

結果：本研究では、次に示す3点が明らかとなった。第1は、欧米諸国やわが国における診療情報データベースを活用した薬剤疫学研究の現状である。第2は、抗精神病薬における Ki 値の整理において、対象とした薬物の受容体プロフィールを整理した。第3は、向精神薬等が関与する CYP の整理で、6種類のマクロライド系抗菌薬、12種類の抗真菌薬、7種類の三環系抗うつ薬、2種類の四環系抗うつ薬、3種類の SSRI ならびに17種類の抗精神病薬における、CYP との関係を示した。

まとめ：本研究で、わが国における医療情報データの二次利用の活用環境の整備を提案しつつ、臨床での薬剤併用における副作用の発現予測が可能であることが示唆された。以上のことより、①医療情報データの二次利用の活用の現状を改善し、②臨床での複数の薬剤を併用する際の、薬力学的相互作用や薬物動態学的相互作用の影響を確認することが必要であると考えられる。

研究協力者氏名

池野 敬

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所
社会精神保健研究部

石黒智恵子 医薬品医療機器総合機構

内山直樹 昭和大学大学院薬学研究科

奥村泰之

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所
社会精神保健研究部

清水沙友里

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所
社会精神保健研究部

福内友子

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所
社会精神保健研究部

A. 研究目的

薬剤の併用により、予期せぬ重大な副作用が生じることがあり[1]、薬物相互作用を考慮することは重要である。薬物相互作用には、薬力学的相互作用と薬物動態学的相互作用に分類することができる。薬力学的相互作用は、各々の薬物の標的受容体における効果の相加相乗効果や拮抗作用による薬物の効果を評価する。一方、薬物動態学的相互作用は、吸収(absorption)、分布(distribution)、代謝(metabolism)、排泄(excretion)の過程を評価する。臨床では、薬剤を単独で使用するより、むしろ複数の薬剤を併用することが多く、薬剤を併用することにより、医師や薬剤師は薬物相互作用を考慮し、患者へ薬剤を処方することが求められる。しかし、完全に副作用をなくすことは不可能であることは明白であり、欧米諸国では規制当局により副作用情報を収集し、大規模な診療情報データベースを活用した薬剤疫学研究が盛んに行われている。わが国においても、2011年のレセプト請求の全面オンライン化に伴い、ナショナルレセプ

トデータベース (National Receipt DataBase: NRDB) が構築され、現在は NRDB の二次利用に向けた環境整備が行われている。

本研究では、1) 日本・米国・ヨーロッパにおける医薬品に規制当局における、医薬品の安全対策のための医療情報データの二次利用に関する取り組みについて調査し、薬力学的相互作用および薬物動態学的相互作用の観点より、2) 向精神薬における K_i 値を一般化するための理論を構築し、3) 向精神薬等が関与する CYP による併用薬剤への影響の解析を行うことで、臨床における副作用発現を簡便に評価することが可能なツールの検討ならびに構築を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1) 日・米・欧の規制当局による医薬品の安全対策強化のための医療情報データの二次利用に向けた取り組みに関する調査

インターネット、文献等より日・米・欧の規制当局による、医療情報データベースの活用に関する情報の収集を行った。

日本薬局方収載医薬品の向精神薬に着眼し、MEDLINE を活用することで、向精神薬が関与する K_i 値ならびに CYP の検索を次の通り実施した。

2) 抗精神病における K_i 値の整理

Bymaster (Br J Psychiatry Suppl. 1999) らが発表した論文を参考に、8種類の日本薬局方収載の抗精神病薬ならびに10種類の受容体(D1, D2, D4, 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C, M1, α 1, α 2, H1) を対象とした。MEDLINE へ、“対象薬物名” AND “ K_i value” とキーワードを入力し調査をした[2]。対象とした抗精神病薬は次の

通りである。

- ① Clozapine
- ② Haloperidol
- ③ Quetiapine
- ④ Risperidone
- ⑤ Olanzapine
- ⑥ Blonanserin
- ⑦ Perospirone
- ⑧ Alipiprazole

3) 向精神薬等が関与する CYP の整理

日本薬局方収載のマクロライド系抗菌薬、抗真菌薬ならびに抗精神病薬を対象とし、多くの薬物の代謝に関与している CYP 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 2E1 および 3A4 に着眼し、MEDLINE へ、「対象薬物名” AND “CYP” AND (inhibitor* OR inducer* OR substrate*)」とキーワードを入力し対象薬物との関係を整理した。対象とした抗精神病薬は次の通りである。なお、循環器薬と向精神薬との相互作用を、Strain JJ(Heart Dis. 2001;3(4):248-62.)らの論文を参考に別表 1 に示すようにまとめた。

【マクロライド系抗菌薬】

- ① Clarithromycin
- ② Erythromycin
- ③ Roxithromycin
- ④ Azithromycin
- ⑤ Josamycin
- ⑥ Rokitamycin
- ⑦ Spiramycin
- ⑧ Midecamycin acetate
- ⑨ Midecamycin

【抗真菌薬】

- ① Fluconazole
- ② Itraconazole
- ③ Ketoconazole
- ④ Pentamidine
- ⑤ Amphotericin B
- ⑥ Flucytosine
- ⑦ Miconazole
- ⑧ Fosfluconazole
- ⑨ Voriconazole
- ⑩ Terbinafine
- ⑪ Griseofulvin
- ⑫ Nystatin
- ⑬ Tolnaftate
- ⑭ Ciclopirox
- ⑮ Clotrimazole
- ⑯ Econazole
- ⑰ Isoconazole
- ⑱ Sulconazole
- ⑲ Oxiconazole
- ⑳ Crocnazole
- ㉑ Bifonazole
- ㉒ Neticonazole
- ㉓ Lanoconazole
- ㉔ Luliconazole
- ㉕ Liranaftate
- ㉖ Butenafine
- ㉗ Amorolfine

【抗精神病薬】

- ① Chlorpromazine
- ② Clozapine
- ③ Haloperidol
- ④ Olanzapine
- ⑤ Quetiapine

- ⑥Risperidone
- ⑦Levomepromazine
- ⑧Fluphenazine
- ⑨Mosapramine
- ⑩Spiperone
- ⑪Moperone
- ⑫Pimozide
- ⑬Zotepine
- ⑭Bromperidol
- ⑮Perospirone
- ⑯Aripiprazole
- ⑰Clocapramine
- ⑱Carpipramine
- ⑲Nemonapride
- ⑳Sultopride
- ㉑Floropipamide
- ㉒Timiperone
- ㉓Propericiazine
- ㉔Trifluoperazine
- ㉕Prochlorperazine
- ㉖Perphenazine

【抗うつ薬】

- ①Fluvoxamine
- ②Maprotiline
- ③Mianserin
- ④Nortryptiline
- ⑤Paroxetine
- ⑥Sertraline
- ⑦Milnacipran
- ⑧Trazodone
- ⑨Setiptiline
- ⑩Amoxapine
- ⑪Imipramine
- ⑫Clomipramine

- ⑬Amitriptyline
- ⑭Trimipramine
- ⑮Lofepramine
- ⑯Dosulepin

倫理面への配慮：インターネットならびに文献調査ではあるが、倫理的側面に配慮しながら研究を実施した。

C. 研究結果

1) 日・米・欧の規制当局による医薬品の安全対策強化のための医療情報データの二次利用に向けた取り組みに関する調査

日本の規制当局のうち、厚生労働省では拠点データベース事業、医薬品医療機器総合機構では”MIHARI project”が遂行されており、米国 Food and Drug Administration (FDA)においては、分散型のデータベースモデルを用いた FDA による迅速な市販後医薬品のサーベイランスが実施できる体制を目指し、”Sentinel Initiative” が進められている。

本結果の詳細は、協力研究者である医薬品医療機器総合機構の石黒智恵子氏の協力研究報告書を参照されたい。

2) 抗精神病薬における Ki 値の整理

本研究では、対象とした 8 種類の日本薬局方収載の抗精神病薬の Ki 値を MEDLINE より調査した。MEDLINE に公開されている、抗精神病薬と Ki 値を測定した結果を報告している先行研究のうち、7 報の先行研究を参考とした [3-9]。また、Bymaster (Br J Psychiatry Suppl. 1999) らが発表した論文を参考に、抗精神病薬が結合すると思われる受容体に着眼し、Ki 値を整理した。図 1 から図 8 に示した結果より、本

研究では、Clozapine、Quetiapine は H1 受容体へ、Haloperidol、Alipirazole は D2 受容体へ、Risperidone は 5-HT_{2A} 受容体へ、Olanzapine は H1 ならびに M1 受容体へより選択的に結合し、Blonanserin は D2 ならびに 5-HT_{2A} 受容体へ、Perospirone は 5-HT_{1A}、5-HT_{2A} ならびに D2 受容体へより選択的に結合する傾向が推察された。

3) 向精神薬等が関与する CYP の整理

本研究では、日本薬局方収載のマクロライド系抗菌薬、抗真菌薬、抗うつ薬ならびに抗精神病薬を対象とした。日本薬局方にはマクロライド系抗菌薬は 9 種類、抗真菌薬は 27 種類、抗うつ薬は三環系抗うつ薬が 8 種類、四環系抗うつ薬が 4 種類、SSRI が 3 種類および SNRI が 1 種類、ならびに 26 種類の抗精神病薬が掲載されている。そのうち、本研究で CYP との関係が明らかとなったものは、6 種類のマクロライド系抗菌薬、12 種類の抗真菌薬、7 種類の三環系抗うつ薬、2 種類の四環系抗うつ薬、3 種類の SSRI ならびに 16 種類の抗精神病薬であった。

D. 考察

本研究では、現存リソースの特徴を理解するとともに、日本薬局方収載医薬品の向精神薬等が関与する Ki 値ならびに CYP を整理した。

欧州の場合は、薬剤疫学へ貢献度の高い既存の研究施設・研究者・データベースが数多く存在しているため、それらを利用したネットワークづくりを規制当局で担当し、具体事例などについては産・官・学の連携事業などの枠組みで検討を進めている。一方、日本では厚生労働省・医薬食品局でデータベース構築事業が開始され、PMDA で安全対策業務への適応を目指した

MIHARI project が進められている。日・米・欧の各地域において、医薬品の安全対策の体制強化のため、医療情報データを利用した新たなサーベイランスの体制構築に向けた検討が進められていることが明らかとなり、わが国では、欧米に比べて医療情報データの二次利用の経験が浅いことより、本研究班において、電子カルテや診療報酬請求等のデータを二次利用し、向精神薬における副作用のモニタリングや適正使用に活用できるようなエビデンスを生み出すためのアプローチを提案することは、医薬品の安全性の科学的評価体制の構築に寄与するものであると示唆された。

一方、薬力学的相互作用と薬物動態学的相互作用の観点より副作用を予測する理論を構築する手法の提案が可能となりつつある。H1 受容体は体重増加や眠気、過鎮静に関与しており、D2 受容体は高プロラクチン血症や錐体外路症状を起こしやすく、M1 受容体は便秘、口渇、尿閉に関与していることが知られている。本研究で対象とした薬物はこれら受容体への親和性が強いことが明らかとされたことより、各受容体への親和性が強い薬剤を理解することで、副作用を事前に予測することが可能となる。つまり、抗精神病薬の受容体プロフィールを一般化することにより、薬物の併用による副作用出現の予測や副作用より関係している薬物の予測など、多角的に薬物と副作用の関係を理解する手段になることが示唆された。また、向精神薬等が関与する CYP の整理について、次に示す 6 つが明らかとなった。すなわち、①マクロライド系抗菌薬は CYP 3A4 を阻害する作用を有すること、②イミダゾール系抗真菌薬の多くは CYP 3A4 を阻害または誘導すること、③トリアゾール系抗真菌薬は多様な CYP アイソザイム

を阻害するが、CYP 3A4 を共通して阻害すること、④三環系抗うつ薬は CYP 1A2, 2C19, 2D6, 3A4 を基質とし、CYP 2D6 を阻害すること、⑤ SSRI は CYP 3A4 を共通な基質とすること、⑥ CYP 2D6 を阻害する抗精神病薬が多いことである。以上の 6 つの知見より、薬物により CYP を阻害または誘導する作用を有していることが明らかとなったが、薬物動態を考慮しなければ、薬物の組み合わせにより予期しない副作用が発症する可能性があることが示唆された。

E. 結論

本研究では、欧米ならびにわが国における診療情報データベースを活用した薬剤疫学研究の現状を明らかとし、今後わが国において医療情報データの二次利用によって、向精神病薬における副作用のモニタリングや適正使用に活用できるようなエビデンスを生み出すためのアプローチを提案した。また、薬剤を併用することによる発現予測が可能であることが示唆された。わが国においても医療情報データの二次利用の活用環境を整備することが求められる。他方、臨床では、複数の薬剤を併用する際に、薬力学的相互作用や薬物動態学的相互作用の影響を確認することが必要であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
特になし。
2. 学会発表
特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）
特になし。

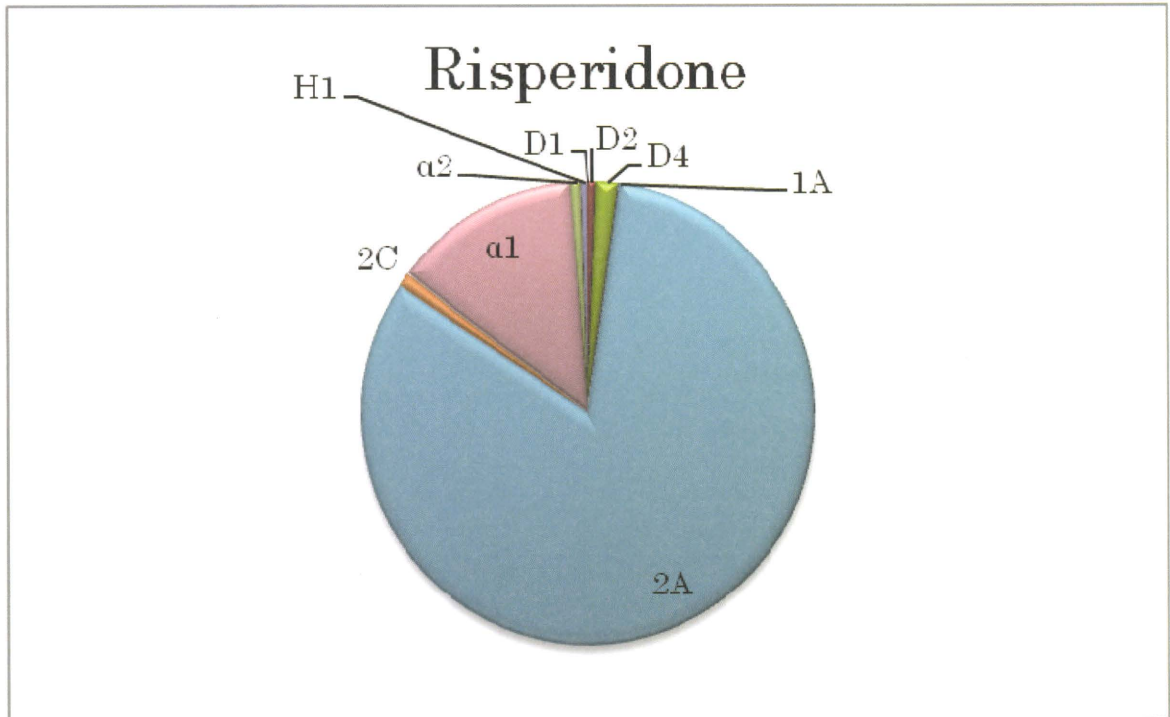
引用文献

1. Ray, W.A., et al., *Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes*. N Engl J Med, 2004. 351(11): p. 1089-96.
2. Bymaster, F., et al., *Olanzapine: a basic science update*. Br J Psychiatry Suppl, 1999(37): p. 36-40.
3. Faedda, G., N.S. Kula, and R.J. Baldessarini, *Pharmacology of binding of 3H-SCH-23390 to D-1 dopaminergic receptor sites in rat striatal tissue*. Biochem Pharmacol, 1989. 38(3): p. 473-80.
4. Hirose, T. and T. Kikuchi, *Aripiprazole, a novel antipsychotic agent: dopamine D2 receptor partial agonist*. J Med Invest, 2005. 52 Suppl: p. 284-90.
5. Ishibashi, T., et al., *Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT7) and 5-HT1A receptor activity*. J Pharmacol Exp Ther, 2010. 334(1): p. 171-81.
6. Kroeze, W.K., et al., *H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs*. Neuropsychopharmacology, 2003. 28(3): p. 519-26.
7. Roth, B.L., et al., *D4 dopamine receptor binding affinity does not distinguish between typical and atypical antipsychotic drugs*. Psychopharmacology (Berl), 1995. 120(3): p. 365-8.
8. Schotte, A., et al., *Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding*. Psychopharmacology (Berl), 1996. 124(1-2): p. 57-73.
9. 村崎光邦, 西川弘之, and 石橋正, **【Blonanserin への期待】** ドパミン-セロトニン拮抗薬 新規統合失調症治療薬 blonanserin の受容体結合特性. 臨床精神薬理, 2008. 11(5): p. 845-854.

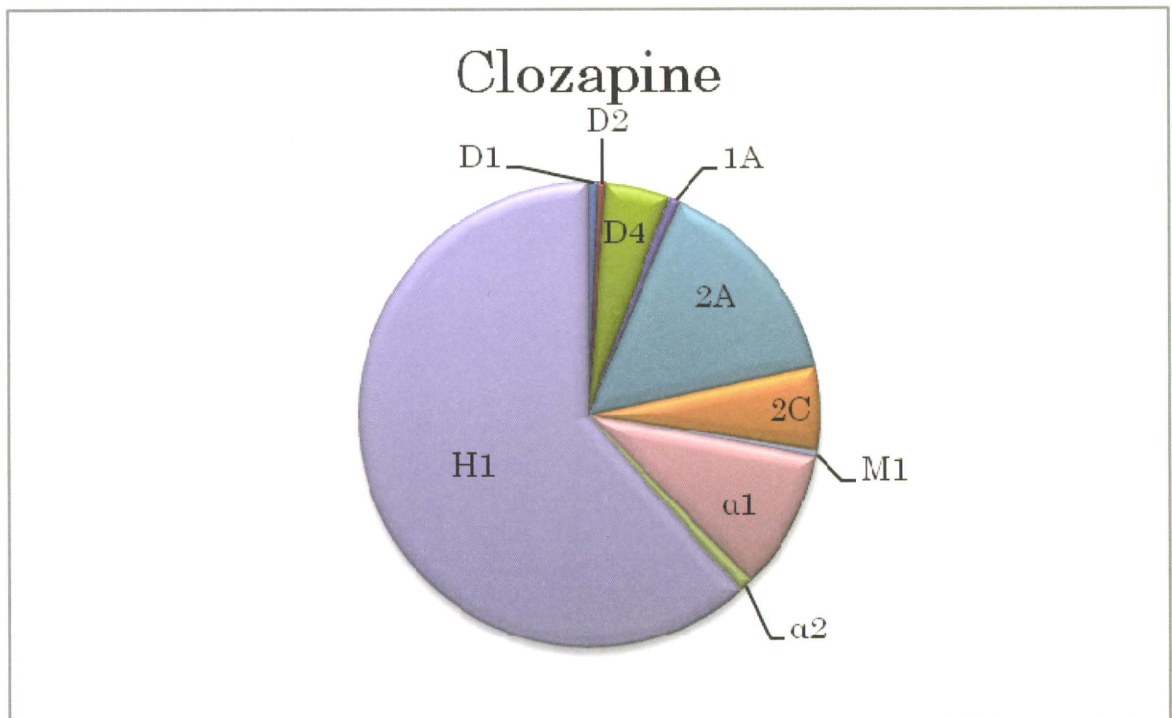
参考文献

- a) Bailey, D.G. and G.K. Dresser, *Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs*. Am J Cardiovasc Drugs, 2004. 4(5): p. 281-97.
- b) Danielson, P.B., *The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans*. Curr Drug Metab, 2002. 3(6): p.561-97.
- c) Desai, H.D., J. Seabolt, and M.W. Jann, *Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective*. CNS Drugs, 2001. 15(6): p. 469-94.
- d) Dresser, G.K., J.D. Spence, and D.G. Bailey, *Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition*. Clin Pharmacokinet, 2000. 38(1): p. 41-57.
- e) Danielson, P.B., *The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans*. Curr Drug Metab, 2002. 3(6): p. 561-97.
- f) Hemeryck, A. and F.M. Belpaire, *Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update*. Curr Drug Metab, 2002. 3(1): p. 13-37.
- g) Malhotra, A.K., G.M. Murphy, Jr., and J.L. Kennedy, *Pharmacogenetics of psychotropic drug response*. Am J Psychiatry, 2004. 161(5): p. 780-96.
- h) Ogu, C.C. and J.L. Maxa, *Drug interactions due to cytochrome P450*. Proc (Bayl Univ Med Cent), 2000. 13(4): p. 421-3.
- i) Prior, T.I., et al., *Drug metabolism and atypical antipsychotics*. Eur Neuropsychopharmacol, 1999. 9(4): p. 301-9.
- j) Ray, W.A., et al., *Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death*. N Engl J Med, 2009. 360(3): p. 225-35.
- k) Ray, W.A., et al., *Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes*. N Engl J Med, 2004. 351(11): p. 1089-96.
- l) Roden, D.M., *Drug-induced prolongation of the QT interval*. N Engl J Med, 2004. 350(10): p. 1013-22.
- m) Sandson, N.B., S.C. Armstrong, and K.L. Cozza, *An overview of psychotropic drug-drug interactions*. Psychosomatics, 2005. 46(5): p. 464-94.
- n) Stip, E., *Novel antipsychotics: issues and controversies. Typicality of atypical antipsychotics*. J Psychiatry Neurosci, 2000. 25(2): p. 137-53.
- o) Strain, J., et al., *Part II: cardiac drug and psychotropic drug interactions: significance and recommendations*. General hospital psychiatry, 1999. 21(6): p. 408-429.
- p) Strain, J.J., et al., *Cardiac drug and psychotropic drug interactions: significance and recommendations*. Heart Dis, 2001. 3(4): p. 248-62.
- q) Strain, J.J., et al., *Cardiac drug-psychotropic drug update*. Gen Hosp Psychiatry, 2002. 24(5): p. 283-9.
- r) Strain, J.J., et al., *Neurologic drug-psychotropic drug update*. Gen Hosp Psychiatry, 2002. 24(5): p. 290-310.
- s) Urichuk, L., et al., *Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions*. Curr Drug Metab, 2008. 9(5): p. 410-8.
- t) Wright, A.J., et al., *The risk of hypotension following co-prescription of macrolide antibiotics and calcium-channel blockers*. CMAJ, 2011.
- u) Zhou, S.F., *Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4*. Curr Drug Metab, 2008. 9(4): p. 310-22.
- v) 篠崎公一, 平., 渋谷正則, 鈴木昭之, *環状抗うつ薬. 薬物動態学と薬力学の臨床応用 TDM の正しい理解のために*, 2009: p. 689-704.
- w) 篠崎公一, 平., 渋谷正則, 鈴木昭之, *抗精神病薬. 薬物動態学と薬力学の臨床応用 TDM の正しい理解のために*, 2009: p. 719-742.

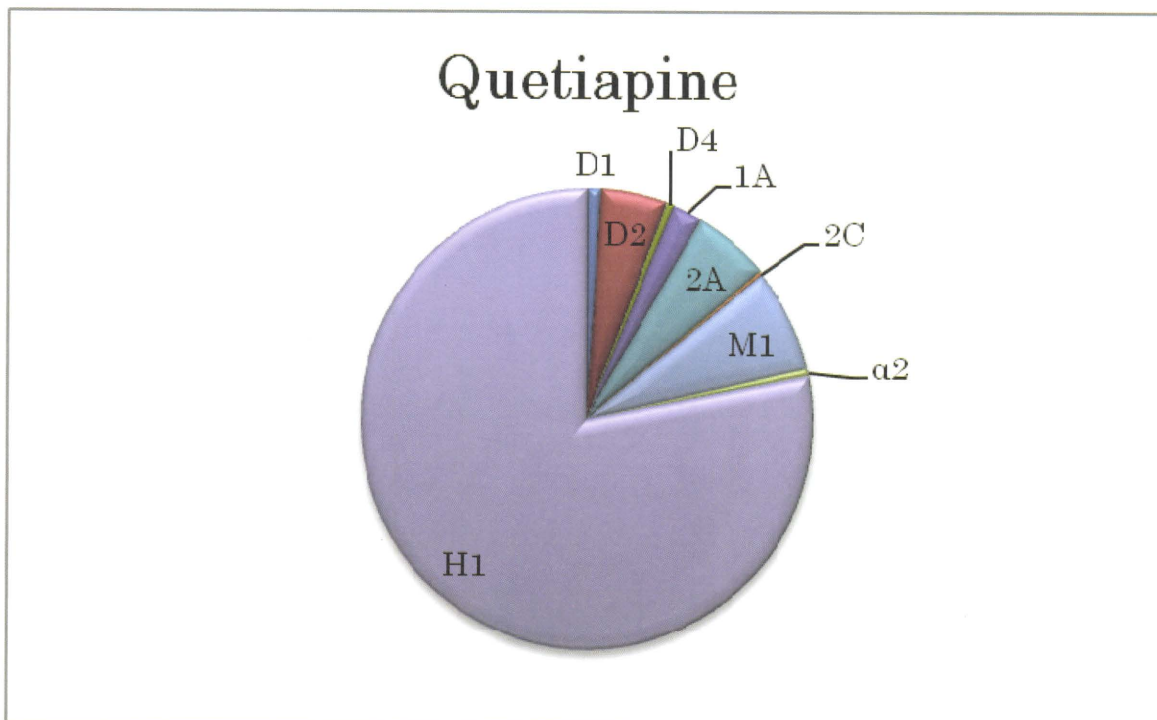
➤ 図1 Risperidone の受容体プロフィール



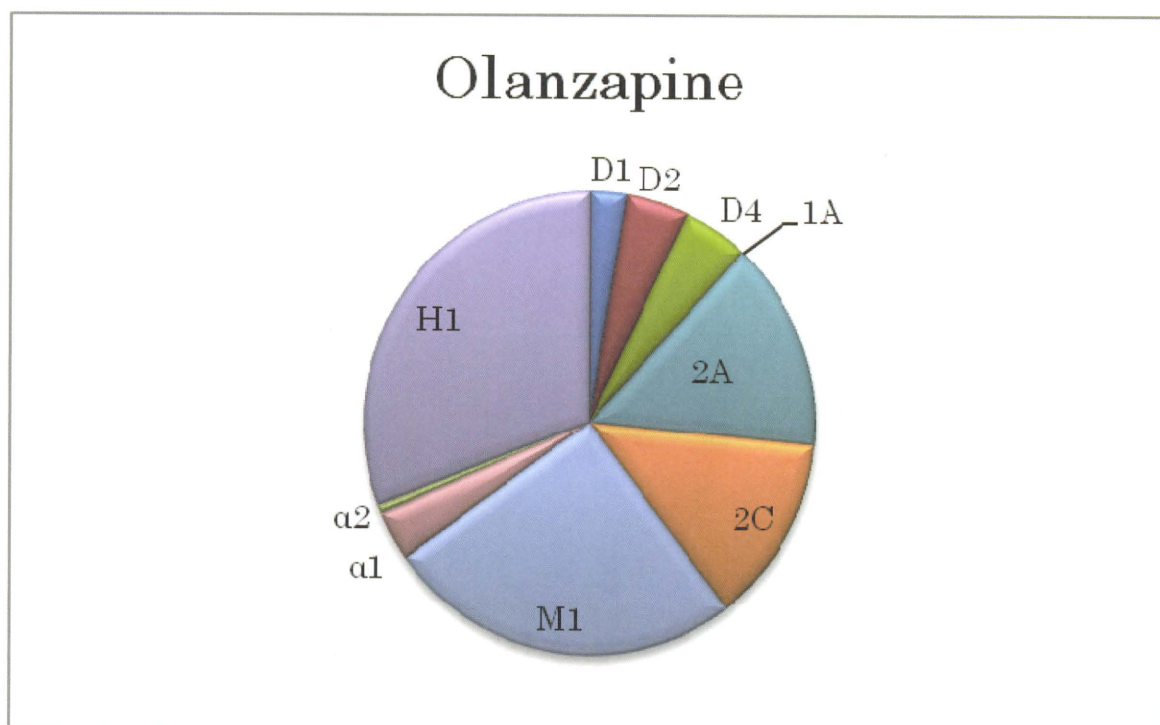
➤ 図2 Clozapine の受容体プロフィール



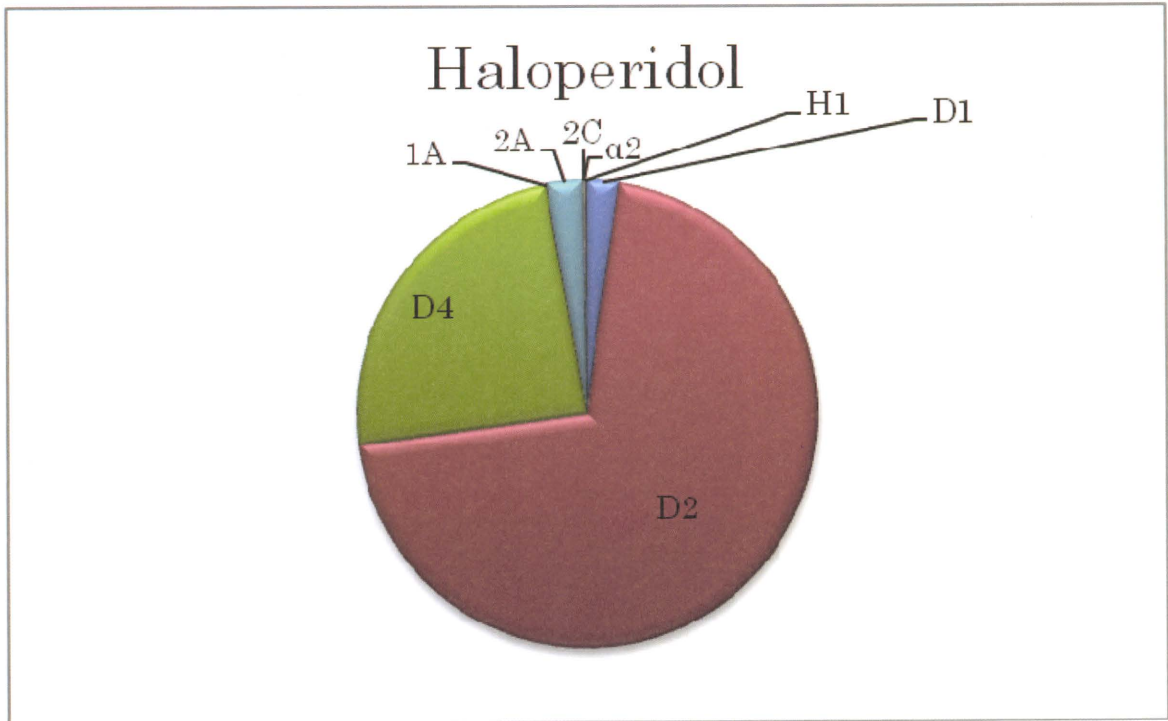
➤ 図3 Quetiapine の受容体プロフィール



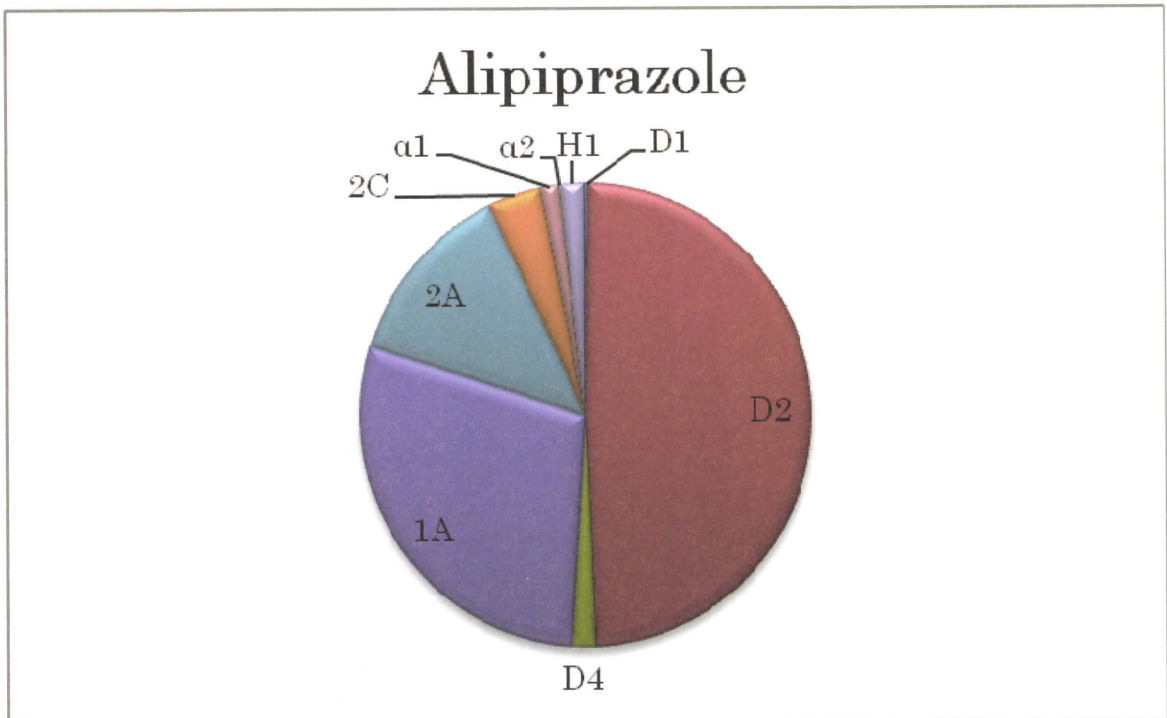
➤ 図4 Olanzapine の受容体プロフィール



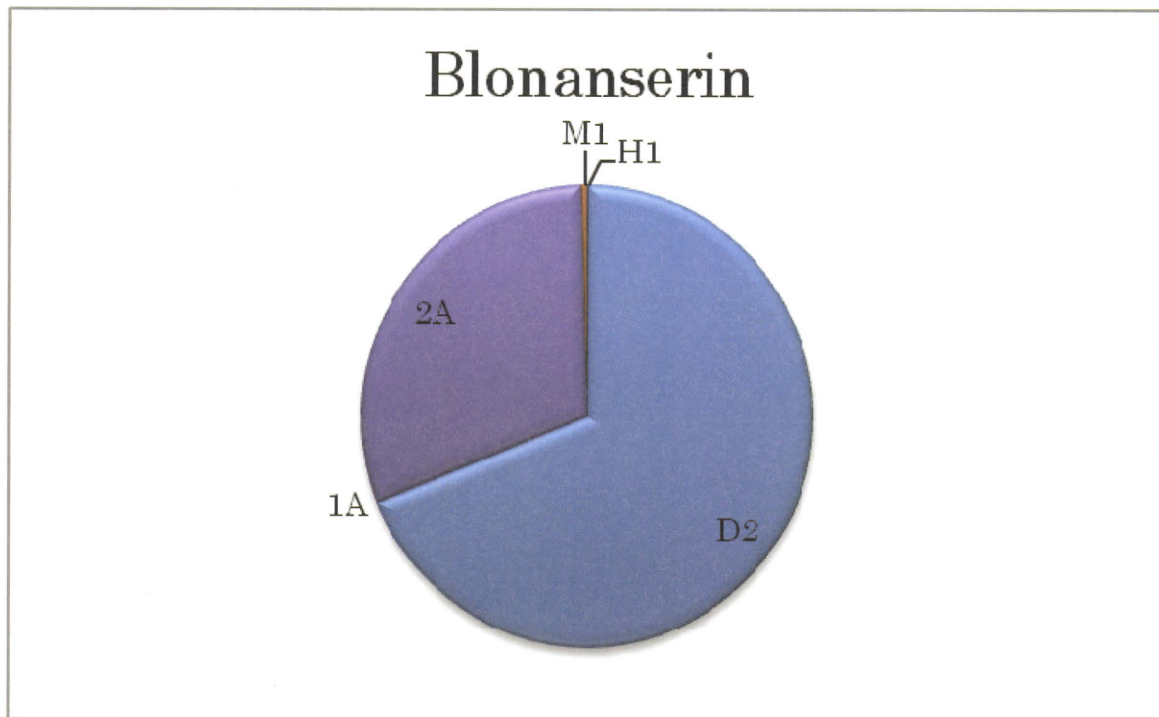
➤ 図5 Haloperidol の受容体プロフィール



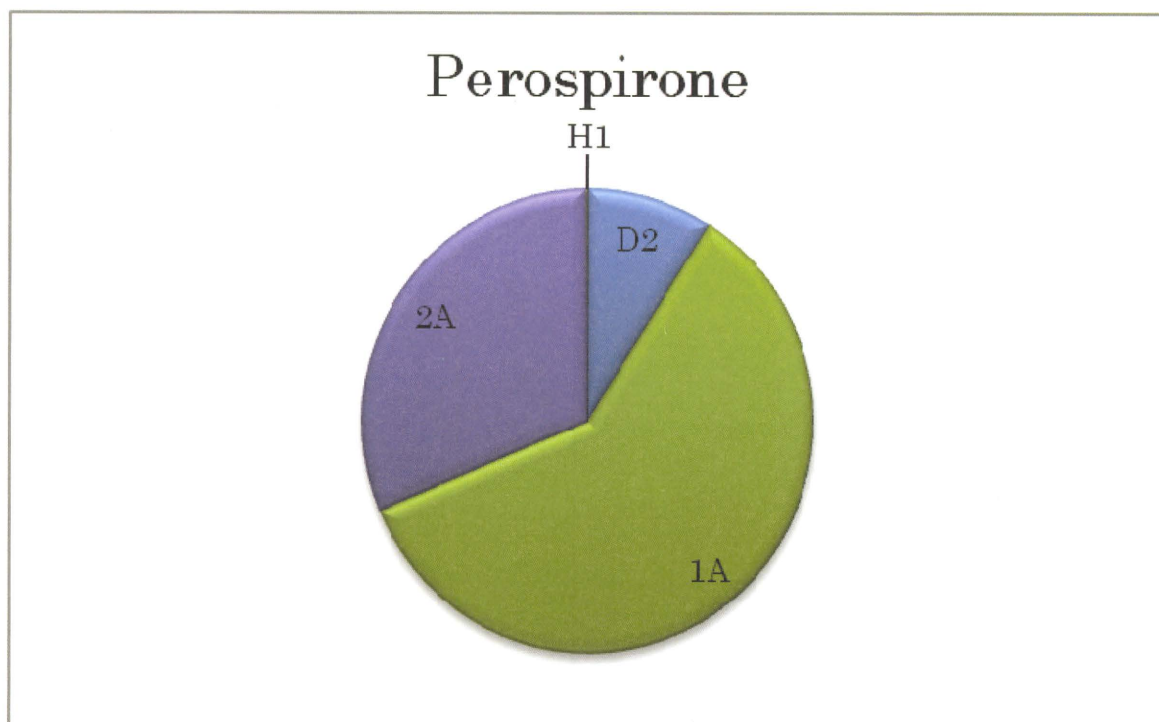
➤ 図6 Alipiprazole の受容体プロフィール



➤ 図7 Blonanserine の受容体プロフィール



➤ 図8 Perospirone の受容体プロフィール



別表 1

出典 : Strain, J.J., et al., *Cardiac drug and psychotropic drug interactions: significance and recommendations*. Heart Dis, 2001. 3(4): p. 248-62. ※1, 2

✓ Significance level: 1 (major interactions)

Drug A	Drug B	Advice	Action
Amiodarone (Kチャネル拮抗薬、抗不整脈薬) → 1A2,2C9,2D9,3A4 阻害	Trazodone (抗うつ薬) → 3A4 基質。	Trazodone は催不整脈を誘発し、Amiodarone は QTc 延長を誘発することが知られている。他剤へ変更をすることを勧める。	併用することにより、QTc 延長や多形成心室性頻拍のような副作用に注意し、他の薬剤に変更をする。
Bretylium	三環系抗うつ薬 → 2D6 基質および阻害	三環系抗うつ薬 (デシプラミン, doxepin, イミプラミン) により、bretylium の効果に干渉する。	可能であれば、bretylium と三環系抗うつ薬との併用は避ける。
Clonidine (α2 受容体作動薬、高血圧治療)	β-Blockers (高血圧、不整脈、狭心症の治療、予防)	相乗相加的に作用し、低血圧を誘発する恐れがある。	起立性低血圧を起こす恐れがあるため、観察を充分行う。
Clonidine (α2 受容体作動薬、高血圧治療)	Verapamil (抗不整脈薬) → 3A4 基質、阻害	相乗相加的に作用し、低血圧および房室ブロックを誘発する恐れがある。心電図にて異常な波形が生じた場合、服薬を中止すること。	低血圧および房室ブロックを観察し、心電図に異常な波形が生じた場合は、服薬を中止する。
Clonidine (α2 受容体作動薬、高血圧治療)	三環系抗うつ薬 → 2D6 基質および阻害	三環系抗うつ薬は α2 受容体を抑制することにより、高血圧クリーゼを含む高血圧が誘発される。降圧薬もしくは三環系抗うつ薬以外の抗うつ薬を使用する。	常に、clonidine と三環系抗うつ薬の併用は避ける。

Diuretics (利尿薬) → P.362	Lithium (抗躁薬) →腎排泄型より代謝酵素には依存しない。	チアジド系利尿薬およびループ利尿薬は Lithium の腎排泄を低下させることにより、Lithium 中毒を起こす。	Lithium を用いた治療を受けている患者へ、Diuretics を投与する際は、血中の Lithium 濃度をモニタリングする。
Furosemide (ループ利尿薬)	Fluoxetine (SSRI) →3A4、2D6 阻害。2D6,3A4,2C19,2C9 基質。	低ナトリウム血症の疑いで死亡者あり。	低ナトリウム血症が起きてないか観察をする。低ナトリウム血症が疑われた場合、Furosemide or Fluoxetine の投与中止もしくは減量する。
Ibtilide	Phenothiazines →2D6 阻害	QT 延長を起こす。QT 延長を起こすような薬剤は推奨しない。	可能な限り併用は避ける。
Ibtilide	Tricyclic Antidepressants (抗うつ薬) →2D6 基質および阻害	QT 延長を起こす。QT 延長を起こすような薬剤は推奨しない。	可能な限り併用は避ける。
Quinidine (抗不整脈薬) →2D6 阻害	SSRIs (抗うつ薬) →3A4、2D6 阻害。2D6,3A4,2C19,2C9 基質。	Quinidine は 2D6 の阻害作用により、SSRI の代謝に影響が出る。結果、SSRI の血中濃度が上昇し、副作用発現を誘発する恐れがある。	副作用が通常より起こりやすいことを認識し、Quinidine と SSRI を組み合わせる。(副作用発現および血中濃度の観察を実施)
Quinidine (抗不整脈薬) →2D6 阻害	三環系抗うつ薬 (抗うつ薬) →2D6 基質および阻害	TCA の血中濃度を上昇させ、QTc 延長をおこす可能性がある。	Quinidine と TCA の組み合わせは避けるべき。仕方がなく併用する場合、毎月心電図を測定するとともに、口渇、鎮静、尿閉についても観察をする。
Sympathomimetics (エpinephリン、ノルエpinephリン、ドパミン)	MAO 阻害薬 (パーキンソン病治療薬) →CYP の阻害、誘導は示さない。	禁忌。頭痛、高血圧クリーゼ、悪心・嘔吐、不整脈が発現したとの報告がある。	一般的に、併用を避ける。

Sympathomimetics (エpineフリン、ノル エpineフリン、ドパミ ン)	三環系抗うつ薬 (抗うつ 薬) →2D6 基質および阻害	TCA による昇圧効果を 増強する。血圧、心臓 リズムを慎重に管理す る。	Sympathomimetics と TCA を併用した場合、 昇圧効果が増強される ことを念頭に置く。
--	---------------------------------	--	---

✓ Significance level: 2 (moderate interactions)

Drug A	Drug B	Advice	Action
Enalapril (ACE 阻害 薬) →2D6 阻害。	Clomipramine (TCA) → 2D6 阻害、基質。	Clomipramine の血 中濃度を上昇させ、 錯乱や不眠等の副作 用が発現するおそれ がある。血中の Clomipramine 濃度 をモニタリングし、 必要に応じて Clomipramine 投与 量を調整する。	Enalapril/Clomipramine の組み合わせにて投与し た場合、Clomipramine の 血中濃度測定を実施する。
ACE 阻害薬→2D6 阻 害。	Phenothiazines (定型抗精 神病薬) →2D6 阻害	過剰な血圧降下作用 が出現するおそれ がある。	血圧降下をモニタリング すること。
Adenosine	Carbamazepine (抗てんか ん薬)	アデノシンはカルバ マゼピン以外の向精 神薬とは相互作用を 起こさない。アデノ シン/カルバマゼの 組み合わせは、心臓 への致命的な影響が ある。	アデノシン投与前 4 日間 にカルバマゼピンを投与 する。
抗 凝 固 薬 (anticoagulant)	Benzodiazepines→3A4 基 質、阻害。	抗 凝 固 薬 が Benzodiazepines の 血漿結合を変化させ、 血中に free の Benzodiazepines が 多くなる。	併用する場合、血中の free の Benzodiazepines を注 意深くモニタリングする。

Atropine (抗コリン薬)	Amantadine (抗ウイルス薬)	作用機序の報告はないが、抗コリン作用が増強されるだろう。	Amantadine 投与中の患者へは、緊急時以外は Atropine の投与は避ける。
Atropine (抗コリン薬)	Haloperidol (定型抗精神病薬) →2D6、3A4 阻害および基質。	統合失調症の症状を悪化させ、遅発性ジスキネジアが発現するとの報告がある。	Haloperidol 投与中の患者へは、緊急時以外は Atropine の投与は避ける。
Atropine (抗コリン薬)	Phenothiazines (定型抗精神病薬) →2D6 阻害	抗コリン薬によって Phenothiazines の臨床的効果が低減する。	抗コリン薬の副作用をモニタリングする。必要に応じて Phenothiazines の投与量を調節する。
β -Blockers →2D6 基質	Barbiturates 1A2、2D6、3A4 誘導	Barbiturates が β -Blockers の代謝を促進させる。	血圧、心拍数をモニタリングする。
β -Blockers →2D6 基質	Phenothiazines →2D6 阻害	相互作用が起こる。	治療効果をモニタリングする。最も相互作用が出現するのは、propranolol と chlorpromazine or thioridazine である。
β -Blockers lipophilic hepatically metabolize →2D6 基質	SSRI →3A4、2D6 阻害。2D6,3A4,2C19,2C9 基質。	β -Blockers の作用増強および循環器系への副作用あり。メカニズム →SSRI による 2D6 阻害作用により、 β -Blockers の代謝が抑制される。	血圧、心拍数をモニタリングし、連続心電図にて調律異常が起きてないかもモニタリングする。調律異常が生じた場合は投薬を中止する。
Ca-Channel Blockers (Dihydropyridines, Nondihydropyridines) →3A4 基質、阻害	Barbiturates →1A2、2D6、3A4 誘導	Barbiturates は Ca-Channel Blockers の代謝を促進する。したがって、Ca-Channel Blockers の血中濃度は減少する。	血圧および心拍数をモニタリングする。