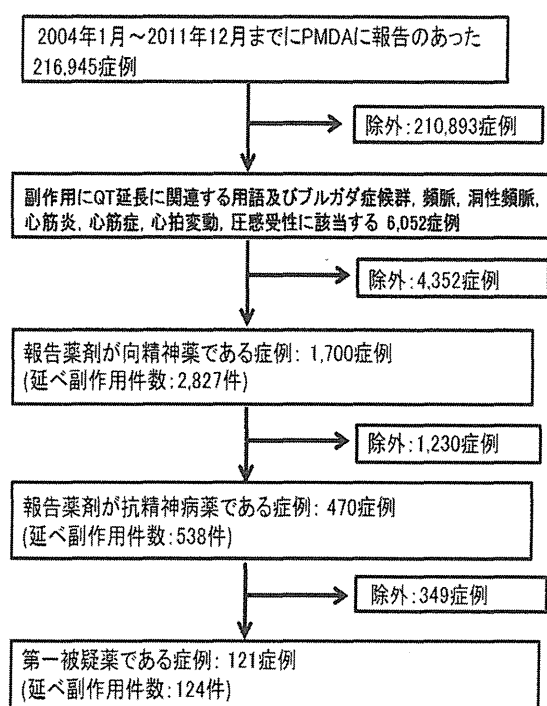


有害事象に関連する症例のうち、抗精神病薬を使用し、かつ医療従事者等によって該当の抗精神病薬が有害事象の原因として最も疑わしい薬剤（第1被疑薬）と判断された121症例を抽出し、抗精神病薬の種類別に各々の心臓関連有害事象の症例数を集計した。なお、医薬品の特定には、薬効分類コード117に該当する医薬品である抗精神病薬を用いた（図3）。

図3 対象集団指定の流れ図



7.3) 添付文書の調査

2012年7月、JADERより抽出した症例において、第1被疑薬と判断された抗精神病薬について、PMDAのホームページで公開している我が国の添付文書を調査した。有害事象は添付文書の副作用の項に、7.1の項で定義した心臓関連有害事象に関する記載を確認した。

（研究8）メタ・アナリシスを用いた文献的検討

8.1) 研究の検索

8.1.1) 文献データベース検索

2012年6月にCochrane Reviews、MEDLINE、PsycINFOを検索した。Cochrane Reviewsでは検索式に“cardiac damage” [Search All Text] OR “cardiac side effects” [Search All Text] OR “cardiovascular effects” [Search All Text] OR cardiotoxicity[Search All Text] OR “adverse cardiac effects” [Search All Text]を指定した。MEDLINEでは、quetiapine AND (qt OR qtc) AND (“Randomized Controlled Trial”[ptyp] OR “Cohort Studies”[MH] OR “cross sectional studies”[MH] OR “Case-Control Studies”[MH]) NOT “case reports” [ptyp] limit: English, humanを指定した。PsychINFOでは、quetiapine:Keywords AND (qt OR qtc):Keywords AND english:Language Human:Population Groupを指定した。出版年の指定は、多くの論文を収集するため制限しなかった。

8.1.2) その他の検索資源

2012年7月に、WHOが定めた基準を満たしている14の臨床試験のデータベース（ICTRP）を検索した（表10）。検索したデータベースは、Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR), Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec), Clinical Trials Registry – India (CTRI), Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR), Clinical Research Information Service (CRiS), Cuban Public Registry of Clinical Trials (RPCEC), EU Clinical Trials Register (EU-CTR), German Clinical Trials Register (DRKS), Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT), ISRCTN.org,

Japan Primary Registries Network (JPRN), The Netherlands National Trial Register (NTR), Pan African Clinical Trial Registry (PACTR), Sri Lanka Clinical Trials Registry (SLCTR)である。なお、ClinicalTrials.govはWHOのホームページには掲載されていないが、日米欧のデータベースを検索するため、本研究ではClinicalTrials.govを検索した。なお、全データベースにおいて、“quetiapine”を指定した。

8.2) 適格基準

8.2.1) 対象者：本研究では、DSM-IVにより統合失調症、アルツハイマー型認知症またはアルツハイマーと診断された患者を対象とした。8.2.2) 研究形式：本研究での対象論文は、リスペリドンまたはクエチアピンの投与を行ったランダム化比較試験であり、英語で記述され、出版されていることである。

8.2.3) アウトカムの評価：本研究では、QTcの平均変化量を測定している文献を対象とした。

8.3) データの抽出と解析

8.3.1) データの抽出

抽出内容は、研究デザイン、介入期間、サンプルサイズ、対象患者、介入方法、QTcの平均変化量である。

8.3.2) 統計解析

リスペリドン群とクエチアピン群における加重平均の差を推定した。統計学的に有意な異質性がない場合でも、加重平均の差を考慮した。また、標準誤差の代わりに標準偏差で表記されていたとき、標準誤差に変換した。本研究での統計解析は、R version 2.15.0 を

用いた⁷¹⁾。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会の承認を得た。また、インターネットならびに文献調査に関しては、倫理的側面に配慮しながら研究を実施した。

C. 研究結果

(研究1) 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

我が国の規制当局のうち、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。

(研究2) 抗精神病における 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^{27, 43, 47, 53, 78, 81, 100)}。また、Bymaster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。本研究では、クロザピン、クエチアピンは主にH1受容体へ、ハロペリドール、アリピプラゾールは主にD2受容体へ、リスペリドンは主に5-HT2A受容体へ、オランザピンは主にH1ならびにM1受容体へより選択的に結合し、ブロナンセリンは主にD2な

らびに 5-HT_{2A} 受容体へ、ペロスピロンは主に 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。

(研究 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。

(研究 4) 心臓への影響のある医薬品の整理
近年の研究では、抗精神病薬により阻害された I_{kr} チャネルは QT 間隔を延長し、TdP や突然死を惹起することが指摘されている^{36, 76, 77}。そこで本研究は、医薬品による重篤な心臓への影響に係る要因を理解するために整理を行った。表 1 および表 2 に示すように、薬剤誘発性 QT 延長や TdP を惹起する薬剤は循環器系薬剤のみならず、抗精神病薬、抗うつ薬、抗生物質等の非循環器系薬剤も関与していた。また、薬剤誘発性 QT 延長の危険因子として、低カリウム血症、低カルシウム血症や低マグネシウム血症、心疾患、代謝異常障害等があげられた。さらに、TdP の危険因子として、高齢女性、血清電解質異常やイオンチャネルの遺伝子多型等が報告されていた。

表 1. 薬剤誘発性 QT 延長の発症薬剤と危険因子*

A. 薬物
1. 抗不整脈薬：
I 群 (キニジン ^{97, 101} , プロカインアミド ^{97, 101} , ジソピラミド ^{97, 101} , フレカイニド ⁵⁹ など)
III 群 (アミオダロン ^{97, 101} , ソタロール ^{97, 101} , ニフェカラン ¹⁰¹)
2. 抗精神病薬：
定型 (クロルプロマジン ⁵⁹ , ハロペリドール ^{59, 97} , ピモジド ^{59, 97})
非定型 (セルチンドール ⁵⁹ , ジプラシドン ⁵⁹)
3. 抗うつ薬：
三環系 (アミトリプチリン ⁵⁹ , クロミプラミン ⁵⁹ , デシプラミン ⁵⁹ , ノルトリプチリン ⁵⁹)
SSRI (シタロプラム ⁵⁹)
4. 抗アレルギー薬：
ヒドロキシジン ⁵⁹ , ロラタジン ⁵⁹ , ミゾラスチン ⁵⁹ , テルフェナジン ^{97, 101} , アステミゾール ⁹⁷
5. 抗生物質：
クラリスロマイシン ⁵⁹ , エリスロマイシン ^{97, 101} , クリンダマイシン ⁵⁹
6. 抗ウイルス薬：アマンタジン ^{59, 97, 101}
7. 抗真菌薬：ケトコナゾール ⁵⁹ , ペンタミジン ^{59, 97}
8. 抗マラリア薬：キニーネ ^{59, 97} , クロロキン ^{59, 97} , ハロファントリン ⁵⁹ , メフロキニーネ ⁵⁹
9. 抗潰瘍薬：H ₂ 受容体遮断薬 (シメチジン等) ¹⁰¹
10. 消化管運動促進薬：シサプリド ^{97, 101}
11. 高脂血症治療薬：プロブコール ^{97, 101}
12. 免疫抑制剤：タクロリムス ^{59, 97}
13. 抗利尿ホルモン：バソプレシン ^{59, 97}
14. その他：
アデノシン ⁵⁹ , パパベリン ⁵⁹ , コカイン ⁵⁹ , メサドン ⁵⁹ , 有機リン中毒 ¹⁰¹ , リチウム ⁹⁷ , プレチリウム ⁹⁷
B. 血清電解質異常：
低 K 血症 ¹⁰¹ , 低 Ca 血症 ¹⁰¹ , 低 Mg 血症 ¹⁰¹
C. 徐脈性不整脈：
房室ブロック ¹⁰¹ , 洞不全症候群 ¹⁰¹
D. 心疾患：
心筋梗塞 ¹⁰¹ , 急性心筋炎 ¹⁰¹ , 重症心不全 ¹⁰¹ , 心筋症 ¹⁰¹
E. 中枢神経疾患：
クモ膜下出血 ¹⁰¹ , 頭部外傷 ¹⁰¹ , 脳血栓症 ¹⁰¹ , 脳外科手術 ¹⁰¹
F. 代謝異常：
甲状腺機能低下症 ¹⁰¹ , 糖尿病 ¹⁰¹ , 神経性食欲不振症 ¹⁰¹

*循環器病の診断と治療に関するガイドライン(11), Welch (12), Mackin (13)より引用改変

表 2. TdP の発症薬剤と危険因子*

A. 薬物	
1. 抗不整脈薬：	
I a 群 (キニジン ^{77, 96, 97} , プロカインアミド ^{77, 96, 97} , ジソピラミド ^{77, 96, 97})	
III 群 (アミオダロン ^{77, 96, 97} , ソタロール ^{77, 96, 97} , イブチリド ⁷⁷ , ドフェチリド ^{77, 96})	
IV 群 (ベプリジル ^{77, 96})	
2. 抗精神病薬：	
定型 (ハロペリドール ^{77, 96, 97} , プロペリシアジン ⁹⁶ , クロルプロマジン ⁷⁷ , レボメプロマジン ⁹⁶ , フルフェナジン ⁹⁶ , トリフロペラジン ⁹⁶ , ペルフェナジン ⁹⁶ , プロクロルペラジン ⁹⁶ , チオリダジン ^{77, 96} , メソリダジン ⁷⁷ , ピモジド ^{77, 96, 97})	
非定型 (セルチンドール ⁹⁶)	
3. 抗うつ薬：	
三環系 (イミプラミン ⁹⁶ , クロミプラミン ⁹⁶ , アミトリプチリン ⁹⁶ , トリミプラミン ⁹⁶ , ロフェプラミン ⁹⁶ , ドスレピン ⁹⁶ , ノルトリプチリン ⁹⁶ , アモキサピン ⁹⁶)	
四環系 (マプロチリン ⁹⁶ , ミアンセリン ⁹⁶ , セチプチリン ⁹⁶ , トラゾドン ⁹⁶)	
SSRI (フルオキサセチン ⁹⁶ , ジメルジン ⁹⁶)	
4. 抗アレルギー薬：	
テルフェナジン ^{96, 97} , アステミゾール ^{96, 97} , フェキソフェナジン ⁹⁶)	
5. 抗生物質：	
エリスロマイシン ^{77, 96, 97} , クラリスロマイシン ^{77, 96} , クリンダマイシン ⁹⁶ , トリメトプリム ^{96, 97} , スルファメトキサゾール ⁹⁶)	
6. 抗菌薬：	
トリメトプリム ⁹⁶ , グレパフロキサシン ⁹⁶ , スパルフロキサシン ^{77, 96} , モキシフロキサシン ⁹⁶ , ガチフロキサシン ⁹⁶ , レボフロキサシン ⁹⁶ , フルコナゾール ⁹⁶ , ケトコナゾール ⁹⁶)	
7. 抗ウイルス薬：アマンタジン ^{96, 97} (抗パーキンソン薬)	
8. カリニ肺炎治療薬：ペンタミジン ^{77, 96, 97})	
9. 抗マalaria薬：	
クロロキン ^{96, 97} , キニーネ ^{96, 97} , ハロファントリン ^{77, 96, 97} , メフロキニーネ ⁵⁹)	
10. 利尿薬：インダパミド ⁹⁶ , トリアムテレン ⁹⁶)	
11. コリン作動薬：	
シサプリド ^{77, 96, 97} , アセチルコリン, テロジリン ⁹⁶ (過敏性膀胱治療薬)	
12. 強心薬：アムリノン ⁹⁶ , ミルリノン ⁹⁶)	
13. 高脂血症治療薬：プロブコール ^{96, 97})	
14. 冠血管拡張薬：プレニラミン ⁹⁶)	

15. カルシウムチャンネル阻害薬：リドフラジン ⁷⁷)
16. 胃運動促進薬：ドンペリドン ⁷⁷)
17. 麻酔薬：ドロペリドール ⁷⁷ , メサドン ⁷⁷)
15. その他：
シルденаフィール ⁹⁶ , バソプレッシン ^{96, 97} , タモキシフェン ⁹⁶ (ホルモン製剤), スマトリプタン ⁹⁶ (片頭痛治療薬), 有機リン酸エステル ⁹⁶ , 亜ヒ酸 ⁷⁷ (急性前骨髄球性白血病治療薬), リチウム ⁹⁷ , プレチリウム ⁹⁷ , タクロリムス ⁹⁷ (免疫抑制剤)
B. 性別： 女性 ^{77, 99})
C. 年齢： 高齢者 ⁹⁹)
D. 血清電解質異常： 低 K 血症 ^{77, 99} , 低 Mg 血症 ^{77, 99})
E. 心疾患：
徐脈 ^{77, 96} , 心房細動 ⁷⁷ , うっ血性心不全 ⁷⁷ , 先天性 QT 延長症候群 ⁹⁶ , 心筋梗塞 ⁹⁹ 等
F. 代謝系疾患： 糖尿病 ⁹⁹)
G. イオンチャンネル遺伝子多型 ^{77, 99} ： K チャンネル ⁹⁹)
H. その他：
高薬物血中濃度 ^{77, 96} , 利尿薬の多用 ^{96, 99} , 重症の下痢 ⁹⁹ , 過度のダイエット ⁹⁹)

*Roden (4), Welch (12), Viskin et al (14), 重篤副作用疾患別対応マニュアル (15)より引用改変

(研究 5) 副作用症例報告データベースの整理

Roden らは薬剤誘発性 QT 延長やそれに伴う TdP を惹起する医薬品として抗精神病薬等を報告⁷⁷した。そこで本研究では、薬事法の規定により PMDA へ自発的副作用報告のあった症例のうち、わが国で薬事承認された抗精神病薬の関与により TdP を発症した症例の整理を行った。2004 年 1 月から 2010 年 12 月に PMDA へ自発的な副作用報告のあった 178,575 症例のうち、抗精神病薬の関与により TdP を発症した延症例数は 11 例であった (表 6)。これら症例に関与した抗精神病薬は、スルピリド 6 例、ハロペリドール 2 例、ピモジド、クエチアピンフマル酸塩、レボメプロマジンマレイン酸塩が各々 1 例であった。副作用症例報告データベースへ自発的に報告のあった、抗精神病薬投与による TdP を

惹起した患者の多くの年齢層は比較的高く、女性が多かった。なお、転帰不明の1例を除く10例は軽快または回復していた。

(研究6) 抗精神病薬により TdP を発症した症例報告の検索

本研究では、わが国で薬事承認された全抗精神病薬である28剤の関与が疑われるTdP発症症例をまとめるため、MEDLINEより症例報告を調査した。本研究では、抗精神病薬の関与が疑われるTdPの症例報告について、スルピリド、ハロペリドール、ピモジド、クエチアピン、リスペリドン、プロクロルペレジン6剤が報告されており、症例報告数は12報告であった^{2, 7, 11, 24, 32, 35, 45, 70, 72, 82, 91, 95}。これら報告の多くは女性であり、抗精神病薬の関与によりTdPを発症していることが示されていた(表7)。

その経過は認知症の1例(Rabinaet al., 2007)を除いてすべて軽快していた。その概要をまとめると、表3の通りである。薬剤を中止して、硫酸マグネシウムを投与した事例が最も多かった。

表3. 薬剤誘発性TdP発症例の経過

研究	治療
Chang JH et al. (2009)	心室性不整脈治療にアミオダロン投与したが失敗。その後リドカイン、硫酸マグネシウムを投与して心室性不整脈は治まり回復(抗精神病薬投与中止の記載なし)
Huang BH et al. (2007)	救急搬送後意識消失を起し徐細動実施後心室性頻脈は消失。ICUにて治療継続中にTdPを確認(QTc=680ms)。リドカイン、メキシチール(抗不整脈薬)を投与し回復(スルピリド投与の中止)
Ginwalla M et al. (2009)	ハロペリドール(2mg, iv)投与した後、意識消失。遠隔測定モニターには、TdP所見があり、徐細動、挿管、マグネシウム点滴を実施し回復(抗精神病薬投与中止の記載なし)
Akers WS et al. (2004)	ハロペリドール静脈投与ならびに併用薬を投与後、5日後に心室頻脈とTdPを発症(QTc延長533msec)。硫酸マグネシウム4gを投与しTdPは消失した。回復した症例(ハロペリドール投与の中止)
Perrault LP et al. (2000)	ハロペリドール175mg/14h投与後、心室性頻脈を発症しTdPを確認した。ハロペリドール投与を

	中止し、硫酸マグネシウム2gを静脈内投与後、TdPが消失し回復(ハロペリドール投与の中止)
Gair RD et al. (2004)	薬物摂取16時間後、よだれ、舌突出、傾眠、痛み反応弱い、血圧低下を確認したため、血圧確保のために生食を急速投与。18.5時間後、心電図異常はなく、38.5時間後、よだれ減少、舌突出改善、歩けるまで回復(抗精神病薬投与中止の記載なし)
Digby G et al. (2010)	心室細動のため徐細動を実施。搬送時、硫酸マグネシウムとメトプロロールが投与されており、QT延長は改善していた。回復(クエチアピン投与の中止)
Vieweg WV et al. (2005)	血中Mg、Ca濃度が低いため、静脈へMgとロラゼパムを投与。胸痛治療のためにニトログリセリン舌下投与し回復(抗精神病薬投与中止の記載なし)
Tei Y et al. (2004)	併用薬と経口リスペリドン0.5mg/dayを服薬。数日後、胸部の不快感を訴え、TdPを確認した。硫酸マグネシウム2.47gを投与した後、TdPは消失し回復(リスペリドン投与の中止)
Blaschke D et al. (2007)	卒中性運動麻痺があり、うつ症状のためシタロプラム20mg/day、リスペリドン2mg/dayを投与して治療。徐脈、1度房室ブロックPR260ms、QT interval 510ms、QTc interval 490msを示し、シタロプラムとリスペリドンを中止(リスペリドン投与の中止)
Rabina T et al. (2007)	中程度の認知障害と妄想性統合失調症様行動を認めたためリスペリドン1.5mg/day投与開始。痴呆の悪化と脈拍低下によりリスペリドンとジルチアゼムを中止。家族は埋め込み型のペースメーカーを拒否し、数日後に死亡(リスペリドン投与の中止)
Shivkumar K. (2000)	人工透析後、悪心を訴えプロクロルペラジン10mgを静脈投与したが、軽い頭痛と嘔吐を呈した。その際、心電図にTdPを確認した。数回の心電図測定において重度のQT延長を確認し、イソプロテレンロールを点滴し回復(抗精神病薬投与中止の記載なし)

(研究7) 医薬品副作用データベース(JADER)の整理

7.1) 心臓関連有害事象に関する用語の定義

心臓関連有害事象に関する用語を調査するため、Cochrane ReviewsおよびMEDLINEを検索した(図2)。Cochrane Reviewsは71報告、MEDLINEは5,136報告あがってきた。Cochrane Reviewsでは、心臓関連有害事象について記述があった15報告^{3, 5, 6, 14, 17, 29, 30, 49, 60, 69, 75, 84, 92-94}について、心臓関連有害事象に関する検索語を抽出した(表4)。MEDLINEでは、Humans, English, Meta-Analysis, Reviewに該当する699報告に関して、心臓関連有害事象につ

いて記述があった 9 報告^{10, 28, 52, 55, 61, 62, 83, 89, 90)}について、表 2 に示す様に心臓関連有害事象に関する検索語を抽出した。また、自律神経障害は心拍変動減少や圧感受性の減少により重篤な不整脈を発症することが報告されており⁵²⁾、本研究での自律神経障害は心拍変動ならびに圧感受性とした。Buckley らが整理した抗精神病薬の心臓関連有害事象の作用機序を参考に⁸⁾、心臓関連有害事象に関する作用機序と考えられる 4 つの機序ごとに用語の定義を行った。最終的に選択した心臓関連有害事象に関する用語は、Ikr 遮断の QT、TdP、突然死、心室細動、ブルガタ症候群、M2 受容体遮断の頻脈、洞性頻脈、カルモジュリン抑制の心筋炎、心筋症、自律神経障害の心拍変動、圧感受性とした(表 5)。

表 4 Cochrane Reviews および MEDLINE より心臓関連有害事象に係る用語の検索

文献データベース	心臓関連有害事象に関する用語
Cochrane Reviews	"long Qt syndrome", "QT interval", "QT", "ventricular tachycardia", "tachycardia", "ventricular fibrillation", "torsade de pointes", "TdP", "paroxysmal tachycardia", "supraventricular tachyarrhythmias", "svt", "tachyarrhythmia", "ventricular dysfunction", "angina", "cardiotoxicity", "myocardial ischemia", "myocardial infarct", "ami", "acute coronary", "myocardial", "coronary arteriosclerosis", "coronary heart disease", "coronary thrombosis", "Q wave", "ventricular", "chf", "heart failure", "cardiac insufficiency", "hypocalcemia", "unstable angina", "cardiomyop*", "ventricular dysfunction", "ventricular dysfunction, left", "ventricular dysfunction, right", "cardiac", "coronary disease", "heart arrest", "coronary artery disease"
MEDLINE	"QT", "QT prolongation", "long QT syndrome", "QTc", "TdP", "torsades de pointes", "sudden death", "Brugada syndrome", "myocarditis", "cardiomyopathy", "cardiotoxicity", "mortality", "cardiovascular disease", "coronary artery disease", "cardiac risk factor", "cardiovascular effects", "cardiac effects", "autonomic dysfunction", "overdose", "poison", "poisoning", "ingestion"

表 5 心臓関連有害事象に係る用語の定義

作用機序	有害事象
Ikr 遮断	QT, TdP, 突然死, 心室細動, ブルガタ症候群
M2受容体遮断	頻脈, 洞性頻脈
カルモジュリン抑制	心筋炎, 心筋症
自律神経障害	心拍変動, 圧感受性

TdP: Torsade de Pointes

7.2) JADER の整理

有害事象症例の特定には、MedDRA/J の基本語(PT)に該当する心電図 QT 延長、トルサード・ド・ポアント(TdP)、突然死、心室細動、ブルガタ症候群、頻脈、洞性頻脈、心筋炎および心筋症を検索語として JADER より抽出した。JADER に登録されている抗精神病薬が第 1 被疑薬として心臓関連有害事象を認めた症例は以下の通りである。Ikr 遮断に関しては、突然死、心電図 QT 延長、TdP、心室細動、ブルガタ症候群の症例数はそれぞれ、50 例、38 例、29 例、17 例、1 例であった(表 8)。また、M2 受容体遮断に関しては、頻脈、洞性頻脈がそれぞれ 29 例、3 例であり、カルモジュリン抑制に関しては、心筋症、心筋炎がそれぞれ 3 例、1 例であった。なお、自律神経障害は MedDRA/J で該当する用語がなかったため、JADER より抽出することができなかった。(表 9)

7.3) 添付文書の調査

PMDA のホームページより心電図 QT 延長、TdP、突然死、心室細動、ブルガタ症候群、頻脈、洞性頻脈、心筋炎ならびに心筋症の各症例から得られた抗精神病薬について、添付文書へ副作用の指摘を確認した。Ikr 遮断に分類される心電図 QT 延長はアリピプラゾール、オランザピン、カルミプラミン、クロルプロマジン、スピペロン、スルトプリド、スルピリド、トリフロペラジン、チミペロン、ネモナプリド、ハロペリドール、ハロペリドールデカン酸エステル、ピモジド、フルフェナジンデカン酸エステル、フルフェナジン、プロクロペラジン、プロナンセリン、プロ

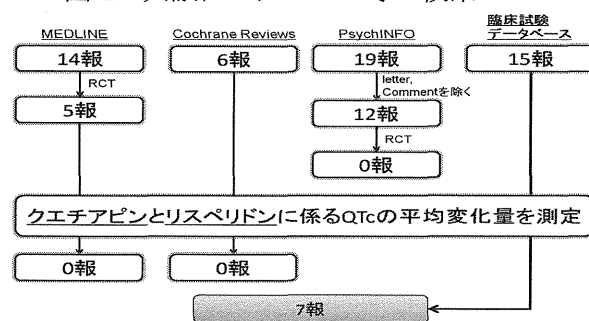
ペリシアジン、ブロムペリドーム、フロロピパミド、ペルフェナジン、モサプラミン、リスペリドン、レボメプロマジンの 14 剤、突然死はアリピプラゾール、オランザピン、クエチアピン、クロルプロマジン・プロメタジン配合剤、クロルプロマジン、スピペロン、スルピリド、ゾテピン、ハロペリドール、フルフェナジン、プロクロルペラジン、ブロナンセリン、フルフェナジン、ブロムペリドール、ペロスピロン、モサプラミン、リスペリドン、レボメプロマジンの 18 剤、TdP はカルミプラミン、クロカプラミン、クロルプロマジン、スルトプリド、スルピリド、チミペロン、ハロペリドール、ハロペリドールデカン酸エステル、ピモジド、フルフェナジンデカン酸エステル、ブロムペリドール、ペロスピロン、モサプラミン、レボメプロマジンの 14 剤、心室細動はハロペリドールの 1 剤があげられた (表 8)。M2 受容体遮断に分類される頻脈はアリピプラゾール、オランザピン、クエチアピン、クロザピン、クロルプロマジン、スピペロン、スルトプリド、スルピリド、ゾテピン、トリフロペラジン、チミペロン、ハロペリドール、ハロペリドールデカン酸エステル、フルフェナジンデカン酸エステル、フルフェナジン、プロクロルペラジン、ブロナンセリン、プロペリシアジン、ブロムペリドール、フロロピパミド、ペルフェナジン、リスペリドン、レボメプロマジンの 23 剤、洞性頻脈はクロザピン、チミペロン、リスペリドンの 3 剤があげられた。カルモジュリン抑制に分類される心筋炎はクロザピンの 1 剤、心筋症はクロザピンの 1 剤があげられた (表 9)。

(研究 8) メタ・アナリシスを用いた文献的検討

8.1) 文献データベースの検索

Cochrane Reviews、MEDLINE、PsycINFO を検索した結果、Cochrane Reviews では 6 報告^{13, 22, 25, 42, 44, 79}、MEDLINE では 14 報告^{4, 12, 13, 16, 19, 22, 26, 37, 42, 44, 46, 66, 68, 85}、PsycINFO では 18 報告^{1, 15, 19, 23, 31, 33, 34, 39-42, 44, 48, 54, 58, 67, 79, 95}あがってきた。MEDLINE にて検索した 14 報告^{4, 12, 13, 16, 19, 22, 26, 37, 42, 44, 46, 66, 68, 85}については、ランダム化比較試験のみを対象としたところ 5 報告^{12, 13, 22, 42, 44}となった。PsycINFO で検索した 18 報告^{1, 15, 19, 23, 31, 33, 34, 39-42, 44, 48, 54, 58, 67, 79, 95}については、Letter, Comment を除外したところ 12 報告^{1, 19, 31, 33, 34, 41, 42, 44, 54, 67, 79, 95}となり、ランダム化比較試験のみを対象としたところ該当文献がなかった。さらに、リスペリドンとクエチアピンについて QTc の平均変化量を測定している文献に限定すると、Cochrane Reviews、MEDLINE とともに該当する文献はなかった (図 4)。

図 4 文献データベース等の検索



8.2) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)の調査

に示すようにクエチアピンの臨床試験登録数は、ANZCTR (12 試験)、CTRI (4 試験)、EU-CTR (86 試験)、DRKS (3

試験) , ISRCTN.org (15 試験) , JPRN (2 試験) , NTR (2 試験) , ClinicalTrials.gov (188 試験) が該当した (表 10)。これら臨床試験登録のうち、MEDLINE に文献が公開されていたのは 15 試験であった。このうち、クエチアピンならびにリスペリドンについて QTc の平均変化量を測定している文献に限定すると、7 報告^{38, 57, 80, 86-88, 98)} が該当した (図 4)。

8.3) QTc の平均変化量のメタ・アナリシス
リスペリドンとクエチアピンの QTc の平均変化量について、7 報告^{38, 57, 80, 86-88, 98)} に関し統合・解析した。統合した 7 報告に関して統計解析を行ったところ、QTc の平均変化量は 0.05 msec [95%CI: -2.21, 3.22] であり、クエチアピンとリスペリドンの間には、QTc の平均変化量に有意な差は認められなかった (表 11 ならびに表 12)。

D. 考察

(研究 1) 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

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。

(研究 2) 抗精神病における Ki 値の整理

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、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。

(研究 3) 向精神薬等が関与する CYP の整理

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、⑤SSRI 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。

(研究 4) 心臓への影響のある医薬品の整理
薬剤誘発性 QT 延長や TdP を誘発する医薬品として、循環器系薬と非循環器薬があげられた。循環器系薬では抗不整脈薬があげられ、非循環器系薬では、抗精神病薬、抗うつ薬、抗アレルギー薬、抗生物質等があげられた。一方、医薬品以外の危険因子として、性別や血清電解質異常等があげられた。

(研究 5) 副作用症例報告データベースの整理
わが国における抗精神病薬による TdP 発症症例をまとめた。わが国における抗精神病薬が原因と考えられる TdP 発症症例をまとめた結果、1) 多くの症例で高齢女性である、2) 転帰不明の 1 症例を除き、軽快または回復していたことが示された。本研究で示された TdP を発症した患者の多くが高齢女性であったことは、国際的な報告で認められており、また表 2 で整理した TdP の発症危険因子と同様であった。

(研究 6) 抗精神病薬により TdP を発症した症例報告の検索

TdP 発症時の対処方法は副作用症例報告デ

ータベースからは収集できないため、MEDLINE を用いて文献的検討をした。多くの症例報告では、原因と思われる抗精神病薬を中止するとともに、硫酸マグネシウムを使用する等の TdP の治療がなされていた。

国内外の報告を見る限り、報告症例のほとんどが軽快・回復していることは、TdP 発症初期に適切に対応することにより対処できる可能性が高いことを示唆している。ただし、どちらも自発的な報告であることが本研究の限界である。重篤で複数の要因が関係している場合は対象とならない可能性は高く、また TdP 発症後の予後不良リスクは高いものの頻度が低い場合は、このような副作用報告では確認できない。診療情報データによる大規模観察研究手法など、自発報告の限界を補う別のアプローチによるさらなる分析が必要である。

(研究 7) JADER の整理

PMDA へ自発的に報告された有害事象、特に心臓関連有害事象について JADER を整理した結果、Ikr 遮断に分類される突然死、心電図 QT 延長、TdP、心室細動、そして M2 受容体遮断に分類される頻脈に関する有害事象が多く報告されていた。これは、抗精神病薬服薬患者は心電図 QT 延長や頻脈が起りやすいことが報告されており^{63, 76)}、心電図 QT 延長や頻脈は実臨床で多くみられる有害事象であると推察される。また本研究結果は、抗精神病薬処方患者と非処方患者を比較した大規模なコホート研究の結果に示されている様に、抗精神病薬処方患者は心臓突然死リスクが高いことを反映している可能性がある⁷³⁾。ただし、本研究で用いた JADER は自発報告のデータベースであるため、我が国で発症した心臓関連有害事象に関する全

ての症例がJADERより整理できたとはいえない。

さらに本研究では、Ikr 遮断に分類される心臓関連有害事象に関する症例報告が多く見られた。近年の研究において、抗精神病薬の心臓関連有害事象に関する発症の程度として、Ikr 遮断に分類される QTc 延長は抗精神病薬を服薬する統合失調症等の精神疾患患者の 8%⁷⁶⁾、突然死は抗精神病薬を服薬する統合失調症等の精神疾患患者の 1 万人に 17.9 人⁷³⁾、M2 受容体遮断に分類される頻脈は抗精神病薬を服薬する統合失調症等の精神疾患患者の 74%⁶⁵⁾、カルモジュリン抑制に分類される心筋炎ならびに心筋症は抗精神病薬服用患者の 0.1%¹⁸⁾であることが報告されている。このことより抗精神病薬の心臓関連有害事象に関しては、Ikr 遮断に分類されるものよりも、M2 受容体遮断に分類される頻脈を発症する患者が多く存在すると考えられる。つまり、本研究結果では、Ikr 遮断に分類される心臓関連有害事象に関する症例報告が多く見られたが、実臨床上の発症率と逆転していた。この理由として、頻脈などのように発症率が高く、重篤性が比較的低い事象については、発症した患者のうちの一部のみが有害事象として報告されている一方で、突然死などのように稀であり、かつ、より重篤な有害事象である程、それを発症した多くが有害事象として報告されている可能性が考えられた。これは、自発的報告の重要な特徴の一つであり、JADER などの自発的報告データベースを用いた研究を行う場合には注意すべき点としてあげられる。

(研究 8) メタ・アナリシスを用いた文献的

検討

クエチアピンならびにリスペリドンに関する QTc の平均変化量に有意な差は認められなかった。先行研究では、リスペリドンとクエチアピンを比較し QTc の平均変化量について検討したコクランレビューにおいて、3つのランダム化比較試験について検討した⁵¹⁾。クエチアピンとリスペリドンを比較した結果、QTc の平均変化量には大きな差は認められなかったと報告されている⁵¹⁾。本研究では Komossa らが採用した RCT よりも多く解析しているが、同様の結果であった⁵¹⁾。しかし、リスペリドンもしくはクエチアピンについて QTc が延長した症例報告があり^{54, 64)}、現段階で QTc 延長を起こしていないか判断することは難しく、継続的な検討が求められる。

E. 結論

本研究分担班では、3年間の研究を通じ、我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、実臨床での薬剤併用における有害事象の発症に関する整理が可能であることを示唆した。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する必要があり、臨床において、②複数の薬剤を併用する際には、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し、③心臓関連有害事象を避けるためにも、抗精神病薬の投与期間中は定期的な心電図測定や血液生化学検査等を実施し、患者の状態の把握が求められることが示唆された。

F. 健康危険情報

公表すべき健康危険情報は特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ito H, Okumura Y, Higuchi T, Tan CH, Shinfuku N. *Open Journal of Psychiatry* 2; 340-346, 2012.

2. 学会発表

1) 池野敬, 石黒智恵子, 奥村泰之, 伊藤弘人. 第 68 回日本循環器心身医学会総会プログラム・抄録集; pp62, 2011.

2) 池野敬, 石黒智恵子, 比嘉辰伍, 奥村泰之, 伊藤弘人, 久木山清貴. 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会プログラム・抄録集; pp160, 2012.

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) Aghaieenia N, Brahm NC, Lussier KM, Washington NB. *J Pharm Pract* 24; 506-512, 2011.
- 2) Akers WS, Flynn JD, Davis GA, Green AE, Winstead PS, Strobel G. *Pharmacotherapy* 24; 404-408, 2004.
- 3) Amsallem E, Kasparian C, Haddour G, Boissel J, Nony III P. *Cochrane Database Syst Rev* 1, 2005.
- 4) Balit CR, Isbister GK, Hackett LP, Whyte IM. *Ann Emerg Med* 42; 751-758, 2003.
- 5) Baumeister H, Hutter N, Bengel J. *Cochrane Database Syst Rev*; CD008012, 2011.
- 6) Bennett MH, Lehm JP, Jepson N. *Cochrane Database Syst Rev*; CD004818, 2011.

- 7) Blaschke D, Parwani AS, Huemer M, Rolf S, Boldt LH, Dietz R, Haverkamp W. *Pharmacopsychiatry* 40; 294-295, 2007.
- 8) Buckley NA, Sanders P. *Drug Saf* 23; 215-228, 2000.
- 9) Bymaster F, Perry KW, Nelson DL, Wong DT, Rasmussen K, Moore NA, Calligaro DO. *Br J Psychiatry Suppl*; 36-40, 1999.
- 10) Chahine LM, Acar D, Chemali Z. *Harv Rev Psychiatry* 18; 158-172, 2010.
- 11) Chang JH, Weng TI, Fang CC. *Am J Emerg Med* 27; 1016 e1011-1013, 2009.
- 12) Chapel S, Hutmacher MM, Bockbrader H, de Greef R, Lalonde RL. *Clin Pharmacol Ther* 89; 75-80, 2011.
- 13) Chapel S, Hutmacher MM, Haig G, Bockbrader H, de Greef R, Preskorn SH, Lalonde RL. *J Clin Pharmacol* 49; 1297-1308, 2009.
- 14) Chen H, Yang M, Liu J. 2009.
- 15) Chiu CC, Chang WH, Huang MC, Chiu YW, Lane HY. *Journal of clinical psychopharmacology* 25; 391-393, 2005.
- 16) Ciranni MA, Kearney TE, Olson KR. *J Clin Psychiatry* 70; 122-129, 2009.
- 17) Claro JC, Candia R, Rada G, Larrondo F, Baraona F, Letelier LM. *The Cochrane Library*, 2009.
- 18) Coulter DM, Bate A, Meyboom RH, Lindquist M, Edwards IR. *BMJ* 322; 1207-1209, 2001.
- 19) de Castro MJ, Fraguas D, Laita P, Moreno D, Parellada M, Pascual D, Alvarez M, Merchan-Naranjo J, Rapado M, Giraldez M, Leiva M, Arango C. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18; 381-383, 2008.
- 20) De Ponti F, Poluzzi E, Montanaro N. *Eur J Clin Pharmacol* 56; 1-18, 2000.
- 21) De Ponti F, Poluzzi E, Montanaro N, Ferguson J. *Lancet* 356; 75-76, 2000.
- 22) Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, Robbins T, Garpestad E. *Crit Care Med* 38; 419-427,

- 2010.
- 23) Dewan V, Roth BA. Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie 49; 646, 2004.
- 24) Digby G, Machaalany J, Malik P, Methot M, Simpson CS, Redfearn D, Baranchuk A. *Cardiol J* 17; 184-188, 2010.
- 25) El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, Buynak RJ, Datto C, Lindgren P, Eriksson H. *Int J Neuropsychopharmacol* 13; 917-932, 2010.
- 26) Eyer F, Pfab R, Felgenhauer N, Strubel T, Saugel B, Zilker T. *Clin Toxicol (Phila)* 49; 846-853, 2011.
- 27) Faedda G, Kula NS, Baldessarini RJ. *Biochem Pharmacol* 38; 473-480, 1989.
- 28) Feinstein RE. *Heart Dis* 4; 184-190, 2002.
- 29) Forsythe R, Wessel C, Billiar T, Angus D, Rosengart M. *Cochrane Database Syst Rev* 4, 2008.
- 30) Frobela AK, Hulpke-Wette M, Schmidt KG, Laer S. *Cochrane Database Syst Rev* 1, 2009.
- 31) Furst BA, Champion KM, Pierre JM, Wirshing DA, Wirshing WC. *Biol Psychiatry* 51; 264-265, 2002.
- 32) Gair RD, Friesen MS, Kent DA. *J Toxicol Clin Toxicol* 42; 977-981, 2004.
- 33) Gajwani P, Pozuelo L, Tesar GE. *Psychosomatics* 41; 63-65, 2000.
- 34) Garg V, Farah N. *Aust N Z J Psychiatry* 44; 1144, 2010.
- 35) Ginwalla M, Biblo LA, Paydak H. *WMJ* 108; 48-50, 2009.
- 36) Glassman AH, Bigger JT, Jr. *Am J Psychiatry* 158; 1774-1782, 2001.
- 37) Greenberg WM, Citrome L. *CNS Drug Rev* 13; 137-177, 2007.
- 38) Guo X, Fang M, Zhai J, Wang B, Wang C, Hu B, Sun X, Lv L, Lu Z, Ma C, Guo T, Xie S, Twamley EW, Jin H, Zhao J. *Psychopharmacology (Berl)* 216; 475-484, 2011.
- 39) Gupta S, Nienhaus K, Shah SA. *The Journal of clinical psychiatry* 64; 612-613, 2003.
- 40) Gurovich I, Vempaty A, Lippmann S. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie* 48; 348, 2003.
- 41) Hanisch F, Friedemann J, Pillmann F. *J Psychopharmacol* 24; 1725-1726, 2010.
- 42) Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, Watsky E, Reeves KR, Cutler NR, Sramek J, Shiovitz T, Middle M. *J Clin Psychopharmacol* 24; 62-69, 2004.
- 43) Hirose T, Kikuchi T. *J Med Invest* 52 Suppl; 284-290, 2005.
- 44) Hough DW, Natarajan J, Vandebosch A, Rossenu S, Kramer M, Eerdeken M. *Int Clin Psychopharmacol* 26; 25-34, 2011.
- 45) Huang BH, Hsia CP, Chen CY. *Int J Cardiol* 118; e100-102, 2007.
- 46) Isbister GK, Duffull SB. *Int Clin Psychopharmacol* 24; 174-180, 2009.
- 47) Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, Ishiyama T, Ogasa M, Tagashira R, Matsumoto K, Nishikawa H, Ueda Y, Toma S, Oki H, Tanno N, Saji I, Ito A, Ohno Y, Nakamura M. *J Pharmacol Exp Ther* 334; 171-181, 2010.
- 48) Jefferson JW. *Journal of clinical psychopharmacology* 24; 456, 2004.
- 49) Jong P, Demers C, McKelvie R, Liu P. *The Cochrane Library*, 2009.
- 50) Kelly HG, Fay JE, Lavery SG. *Can Med Assoc J* 89; 546-554, 1963.
- 51) Komossa K, Rummel - Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, Srisurapanont M, Kissling W, Leucht S. *The Cochrane Library*, 2010.
- 52) Koponen H, Alaraisanen A, Saari K, Pelkonen O, Huikuri H, Raatikainen MJ, Savolainen M, Isohanni M. *Nord J Psychiatry* 62; 342-345, 2008.

- 53) Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P, Jayathilake K, Meltzer HY, Roth BL. *Neuropsychopharmacology* 28; 519-526, 2003.
- 54) Kurth J, Maguire G. *Ann Clin Psychiatry* 16; 229-231, 2004.
- 55) Lawrence KR, Nasraway SA. *Pharmacotherapy* 17; 531-537, 1997.
- 56) Lehmann HE, Ban TA. *Can J Psychiatry* 42; 152-162, 1997.
- 57) Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK. *N Engl J Med* 353; 1209-1223, 2005.
- 58) Lin YC, Su HK, Ouyang WC, Lane HY. *Journal of clinical psychopharmacology* 28; 576-578, 2008.
- 59) Mackin P. *Hum Psychopharmacol* 23 Suppl 1; 3-14, 2008.
- 60) Marks JL, Colebatch AN, Buchbinder R, Edwards CJ. *Cochrane Database Syst Rev*; CD008952, 2011.
- 61) Merrill DB, Dec GW, Goff DC. *J Clin Psychopharmacol* 25; 32-41, 2005.
- 62) Meyer-Massetti C, Cheng CM, Sharpe BA, Meier CR, Guglielmo BJ. *J Hosp Med* 5; E8-16, 2010.
- 63) Michelsen JW, Meyer JM. *Expert Rev Neurother* 7; 829-839, 2007.
- 64) Nandagopal JJ, Craig JM, Lippmann S. *Psychosomatics* 44; 521, 2003.
- 65) Neuhut R, Lindenmayer JP, Silva R. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 19; 415-422, 2009.
- 66) Ngo A, Ciranni M, Olson KR. *Ann Emerg Med* 52; 541-547, 2008.
- 67) Oulis P, Florakis A, Markatou M, Tzanoulinos G, Masdrakis VG. *J ECT* 27; e4-6, 2011.
- 68) Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, Yamada N, Okawa M, Aoki T, Takahashi J, Ishida N, Horie M, Kunugi H. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34; 401-405, 2010.
- 69) Pani PP, Trogu E, Maremmani I, Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. *The Cochrane Library*, 2011.
- 70) Perrault LP, Denault AY, Carrier M, Cartier R, Belisle S. *Can J Anaesth* 47; 251-254, 2000.
- 71) R Development Core Team R: a language and environment for statistical computing R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. . In.; 2011.
- 72) Ravina T, Ravina P, Gutierrez J. *Int J Cardiol* 116; 416-420, 2007.
- 73) Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. *N Engl J Med* 360; 225-235, 2009.
- 74) Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. *N Engl J Med* 351; 1089-1096, 2004.
- 75) Rayner L, Price A, Evans A, Valsraj K, Higginson IJ, Hotopf M. *Cochrane Database Syst Rev*; CD007503, 2010.
- 76) Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. *Lancet* 355; 1048-1052, 2000.
- 77) Roden DM. *N Engl J Med* 350; 1013-1022, 2004.
- 78) Roth BL, Tandra S, Burgess LH, Sibley DR, Meltzer HY. *Psychopharmacology (Berl)* 120; 365-368, 1995.
- 79) Sacchetti E, Panariello A, Regini C, Valsecchi P. *Schizophr Res* 69; 325-331, 2004.
- 80) Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, Ryan JM, Stroup TS, Sultzer DL, Weintraub D, Lieberman JA. *N Engl J Med* 355; 1525-1538, 2006.
- 81) Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, Luyten WH, Van Gompel P, Lesage AS, De Loore K, Leysen JE. *Psychopharmacology (Berl)* 124; 57-73, 1996.

- 82) Shivkumar K. *Circulation* 102; 817-818, 2000.
- 83) Sicouri S, Antzelevitch C. *Expert Opin Drug Saf* 7; 181-194, 2008.
- 84) Smith GD, Dyson K, Taylor D, Morgans A, Holdgate A, Cantwell K. *The Cochrane Library*, 2011.
- 85) Stollberger C, Huber JO, Finsterer J. *Int Clin Psychopharmacol* 20; 243-251, 2005.
- 86) Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Davis SM, Swartz MS, Keefe RS, Miller AL, Rosenheck RA, Hsiao JK. *Schizophr Res* 107; 1-12, 2009.
- 87) Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Capuano GA, Rosenheck RA, Keefe RS, Miller AL, Belz I, Hsiao JK. *Am J Psychiatry* 164; 415-427, 2007.
- 88) Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis CE, Severe J, Hsiao JK. *Am J Psychiatry* 163; 611-622, 2006.
- 89) Tan HH, Hoppe J, Heard K. *Am J Emerg Med* 27; 607-616, 2009.
- 90) Taylor DM. *Acta Psychiatr Scand* 107; 85-95, 2003.
- 91) Tei Y, Morita T, Inoue S, Miyata H. *Psychosomatics* 45; 450-451, 2004.
- 92) van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. *Cochrane Database Syst Rev*; CD003917, 2011.
- 93) van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. *Cochrane Database Syst Rev*; CD005006, 2010.
- 94) van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN, Kremer LC. *Cochrane Database Syst Rev*; CD005008, 2009.
- 95) Vieweg WV, Schneider RK, Wood MA. *Acta Psychiatr Scand* 112; 318-322; author reply 322, 2005.
- 96) Viskin S, Justo D, Halkin A, Zeltser D. *Prog Cardiovasc Dis* 45; 415-427, 2003.
- 97) Welch R, Chue P. *J Psychiatry Neurosci* 25; 154-160, 2000.
- 98) Zhong KX, Sweitzer DE, Hamer RM, Lieberman JA. *J Clin Psychiatry* 67; 1093-1103, 2006.
- 99) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル. 2009.厚生労働省
- 100) 村崎光邦, 西川弘之, 石橋正. *臨床精神薬理* 11; 845-854, 2008.
- 101) 日本循環器学会: QT 延長症候群 (先天性・二次性) と Brugada 症候群の診療に関するガイドライン. 2007.日本循環器学会

表 6. 副作用症例報告データベースにおける抗精神病薬によるトルサード・ド・ポアント発症症例の一覧

第 1 被疑薬	投与経路	性別	年齢	転帰	疾患
スルピリド	内用薬	女	70 歳代	軽快	高血圧 統合失調症、残遺型
スルピリド	内用薬	女	70 歳代	回復	記載なし
スルピリド	内用薬	女	70 歳代	回復	高血圧 統合失調症、残遺型
スルピリド	内用薬	女	80 歳代	回復	非喫煙者 胃炎 感染
スルピリド	内用薬	女	20 歳代	回復	うつ病 タバコ使用者
スルピリド	内用薬	女	70 歳代	不明	急性骨髄性白血病

第1被疑薬	投与経路	性別	年齢	転帰	疾患
ハロペリドール	内用薬	女	70歳代	軽快	統合失調症
ハロペリドール	注射薬	男	60歳代	軽快	腎機能障害 誤嚥性肺炎 肝障害,高血圧, 脳梗塞 落ち着きのなさ
ピモジド	内用薬	女	20歳代	軽快	先天性QT延長症候群 精神遅滞,てんかん 心室性期外収縮 非喫煙者
クエチアピンフマル酸塩	内用薬	女	70歳代	軽快	精神障害,高血圧
レボメプロマジンマレイン酸塩	内用薬	男	30歳代	回復	双極性障害

表 7. 文献的検討における抗精神病薬によるトルサード・ド・ポアント発症症例の一覧

研究	年齢	性別	疾患	対象薬剤	併用薬	症状	治療
Chang JH et al. (2009)	70	女	記載なし	スルピリド	スルピリド 1.5g (経口投与)	心室性不整脈	心室性不整脈治療にアミオダロン投与したが失敗。その後、リドカイン、硫酸マグネシウムを投与して心室性不整脈は治まり回復した症例。なお、抗精神病薬投与中止の記載なし。
Huang BH et al. (2007)	記載なし	記載なし	bipolar disorder	スルピリド	スルピリド 800 mg/day, フルオキセチン 20 mg/twice/day, トラゾドン 25 mg/day (就寝時)	2006 年精神科病院にて失神発作発症のため救急搬送 (搬送時意識あり, 初期心電図では心室性期外収縮を認める)	救急搬送後意識消失を起こし、徐細動実施後心室性頻脈は消失。ICU にて治療継続中に TdP を確認 (QTc=680 ms)。リドカイン、メキシチール (抗不整脈薬) を投与し回復した症例。なお、スルピリドの投与は中止していた。
Ginwalla M et al. (2009)	74	男	高血圧, 慢性腎不全	ハロペリドール	メトプロロール 25 mg/twice/day, リシノプリル 40 mg/day, プラゾシン 5 mg/twice/day	45 beats/min, 144/82 mm Hg, K 3.9 mg/dl, Mg 1.9 mg/dl, creatinine 2 mg/dl, ECG 洞調律, 房室ブロック, wide QRS, 58 beats/min, QT 延長 (590) and QTc 延長 (579)	アトロピン投与後、2 次性房室ブロックあり。患者の動揺が増したため、ハロペリドール (2 mg, iv) 投与した後、意識消失。遠隔測定モニターには、TdP 所見があり、徐細動、挿管、マグネシウム点滴を実施。回復した症例。なお、抗精神病薬投与中止の記載なし。
Akers WS et al. (2004)	58	女	記載なし	ハロペリドール	以下静脈投与：レボフロキサシン 500mg/day, ピペラシリン-タゾバクタム、ドキシサイクリン、ミダゾラム、モルヒネ、ジルチアゼム、エノキサパリン、ファモチジン、メトクロプラミド、ヒドロキシクロロキン、経皮ニコチン	Mg 2.2 mg/dl, K 3.8 mEq/L	肺炎合併、見当識障害、低酸素、呼吸器不全にて ICU に入院。ハロペリドール静脈投与ならびに併用薬を投与後、5 日後に心室頻脈と TdP を発症 (QTc 延長 533msec)。硫酸マグネシウム 4g を投与し TdP は消失した。回復した症例。なお、ハロペリドールの投与は中止していた。

研究	年齢	性別	疾患	対象薬剤	併用薬	症状	治療
Perrault LP et al.64 (2000)		女	狭心症 高血圧 糖尿病	ハロペリドール	スクラルファート、フロセミド、ロラゼパム、エナラプリル、ニフェジピン、メトクロプラミド、サルブタモール	記載なし	冠動脈バイパス手術 30 分後の心電図異常はなし (QTc = 418msec)。術後 3 日目にせん妄を確認し、ハロペリドールを静注した。ハロペリドール 175 mg/14h 投与後、心室性頻脈を発症し TdP を確認した。ハロペリドール投与を中止し、硫酸マグネシウム 2g を静脈内投与後、TdP が消失し回復した症例。なお、ハロペリドールの投与は中止していた。
Gair RD et al. (2004)	18	記載なし	自殺	ピモジド	ピモジド 6mg (0.5 mg/kg) 以上 (経口投与)	記載なし	搬送後胃洗浄、活性炭投与、生食(20 mL/hr)投与。薬物摂取 2 時間後の心電図には異常がなく、小児病院へ転院。薬物摂取 13 時間後に振戦、舌突出を確認。薬物摂取 16 時間後、よだれ、舌突出、傾眠、痛み反応弱い、血圧低下を確認したため、血圧確保のために生食を急速投与。18.5 時間後、心電図異常はなく、38.5 時間後、よだれ減少、舌突出改善、歩けるまで回復した症例。なお、抗精神病薬投与中止の記載なし。
Digby G et al. (2010)	58	女	慢性アルコール中毒	クエチアピン	クエチアピン 50mg TID, 200mg QHS, シタロプラム 60mg OD, ヒドロクロロチアジド 25mg OD, クロナゼパム 1mg TID, アカンプロセート 333mg TID, アテノロール 25mg BID, ラニチジン 150mg OD, ミルタザピン 30mg QHS, ロスタスタチン 10mg OD	Na (2.5 mmol/L), Mg (0.75 mmol/L), QTc (720 ms)	心室細動のため徐細動を実施。搬送時、硫酸マグネシウムとメトプロロールが投与されており、QT 延長は改善していた。回復した症例。なお、クエチアピンの投与は中止していた。

研究	年齢	性別	疾患	対象薬剤	併用薬	症状	治療
Vieweg WV et al. (2005)	45	女	心室細動、QT延長、貧血、高血圧、うつ、アルコール乱用	クエチアピン	エシタロプラム 20mg/day, クエチアピン 100mg/night/day	Mg 1.5 mg/dl, Ca 8.8 mg/dl, K 4.1 mg/dl, CK 3242 U/l, myoglobin 137 ug/l	搬送直後、血圧 80 beats/min, PR interval 15ms, QRS duration 86 ms, QT interval 476 ms, QTc interval 548 ms を示し、3 分後、TdP を発症。血中 Mg、Ca 濃度が低いため、静脈へ Mg とロラゼパムを投与。胸痛治療のためにニトログリセリン舌下投与し回復した症例。なお、抗精神病薬投与中止の記載なし。
Tei.Y et al. (2004)	84	女	大腸がん	リスペリドン	モルヒネ（経口）、グリベンクラミド	総ビリルビン 0.7 mg/dl, GOT 49IU, GTP 39IU, アルカリホスファターゼ 355IU, 高血糖 663 mg/dl	入院中、併用薬と経口リスペリドン 0.5 mg/day を服薬。数日後、胸部の不快感を訴え、TdP を確認した。硫酸マグネシウム 2.47g を投与した後、TdP は消失し回復した症例。なお、リスペリドンの投与は中止していた。
Blaschke D et al. (2007)	77	女	甲状腺機能低下症、2 型糖尿病、高血圧	リスペリドン	ラミプリル、ニフェジピン	QTc interval 410ms	卒中性運動麻痺があり、うつ症状を訴えているため、シタロプラム 20 mg/day, リスペリドン 2 mg/day を投与して治療。徐脈、1 度房室ブロック PR 260 ms, QT interval 510ms, QTc interval 490 ms を示し、シタロプラムとリスペリドンを中止した。なお、リスペリドンの投与は中止していた。
Rabina T et al. (2007)	83	女	認知症	リスペリドン	ジルチアゼム 60 mg/12h, トラセミド 10 mg/48h	Hb 11.6 g/dl, クレアチニン 1.1 mg/dl, Na 141 mEq/l, K 4.9 mEq/l	中程度の認知障害と妄想性統合失調症様行動を認めたためリスペリドン 1.5 mg/day 投与開始。他の治療目的で併用薬も服用していた。痴呆の悪化と脈拍低下によりリスペリドンとジルチアゼムを中止。家族は埋め込み型のペースメーカーを拒否し、数日後に死亡した症例。なお、リスペリドンの投与は中止していた。
Shivkumar K. (2000)	47	男	腎臓病（末期、人工透析実施）	プロクロルペラジン	キニジン、クラリスロマイシン	K 2.9 mEq/l	人工透析後、悪心を訴えプロクロルペラジン 10 mg を静脈投与したが、軽い頭痛と嘔吐を呈した。その際、心電図に TdP を確認した。数回の心電図測定において重度の QT 延長を確認し、イソプロテレンールを点滴し回復した症例。なお、抗精神病薬投与中止の記載なし。

表 8 Ikr 遮断に関する心臓関連有害事象について PMDA へ報告のあった症例

作用機序 薬剤	Ikr 遮断				
	心電図 QT 延長	TdP	突然死	心室細動	ブルガダ症候群
アリピプラゾール オキシペルチン	4 *		10 *		
オランザピン カルピプラミン	4 * 1 *	*	8 *	1	
クエチアピソマル酸塩	2	3	8 *	3	
クロカプラミン塩酸塩		*			
クロザピン塩酸塩 クロルプロマジン・プロメタジン 配合剤(1)			1 *		
クロルプロマジン塩酸塩 スピペロン	1 * *	4 *	2 * *		
スルトプリド塩酸塩 スルピリド塩酸塩	1 * 11 *	* 8 *		1 3	
ゾテピン トリフロペラジンマレイン酸塩 チミペロン			*		
ネモナプリド	*				

作用機序 薬剤	Ikr 遮断				
	心電図 QT 延長	TdP	突然死	心室細動	ブルガダ症候群
ハロペリドール ハロペリドールデカ ン酸エステル	3 * 1 *	5 * *	4 *	1 *	
ピモジド フルフェナジンデカ ン酸エステル	1 * *	2 * *		2	
フルフェナジンマレ イン酸塩 プロクロルペラジン マレイン酸塩	* *		*		
プロクロルペラジン マレイン酸塩 プロナンセリン プロペリシアジン	* 2 * *		1	4 * *	1
ブロムペリドール フロロピパミド塩酸 塩	* *	* *		*	
ペルフェナジン ペロスピロン塩酸塩 水和物	* 3	* 1 *	*	*	
モサプラミン塩酸塩 リスペリドン レボメプロマジンマ レイン酸塩	* 3 * 1 *	* 3 2 *			
計	38 (24)	29 (14)	50 (18)	17 (1)	1 (0)

注 1： 数字は JADER における報告件数

* は添付文書にて注意喚起の記載があったもの

()は添付文書にて注意喚起のあった医薬品数