

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：16101
研究種目：奨励研究
研究期間：2023～2023
課題番号：23H05286
研究課題名 ラモトリギンの副作用回避に向けた薬物相互作用解析

研究代表者

坂東 寛 (BANDO, Hiroshi)

徳島大学・病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000円

研究成果の概要：ラモトリギンによる重篤皮膚障害は、薬物代謝に影響するUDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）阻害作用を示すバルプロ酸ナトリウム併用でリスクが高い。しかし、UGT阻害作用を示す薬剤は睡眠薬など多数存在するが、ラモトリギンへの影響は不明である。そこで、大規模副作用症例報告データベースで、ラモトリギンとの併用で皮膚障害報告数を上昇させる薬剤を探索した結果、フルニトラゼパムが抽出された。多施設共同後方視的研究の結果、フルニトラゼパム併用群で有意な皮膚障害頻度の上昇を認めた。さらに、前向き臨床研究の結果、フルニトラゼパム併用群ではラモトリギンの血中濃度が上昇しており、薬物動態へ影響することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果より、UGT阻害作用を持つフルニトラゼパムは、ラモトリギンの血中濃度に影響を与え、皮膚障害発現リスクを上昇させる可能性が示唆された。フルニトラゼパムは睡眠薬として精神科領域で使用されており、ラモトリギンとの併用時には睡眠薬の選択や副作用モニタリングに注意を要すると考えられる。本研究結果で得られた知見は、ラモトリギンの副作用回避のための適正使用に寄与する重要なエビデンスとなると考えられる。

研究分野：医療薬学

キーワード：ラモトリギン 医療ビッグデータ 皮膚障害

1. 研究の目的

ラモトリギンは、副作用として重篤な皮膚障害が現れることがあり、死亡に至った例も報告された。そのため、2015年に安全性速報が通達され適正使用や安全性について注意喚起がなされた。ラモトリギンは、UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)で代謝されるため、UGT阻害作用を示すバルプロ酸ナトリウムとの併用で、ラモトリギンの半減期が約2倍に延長する。また、ラモトリギンによる皮膚障害は、血中濃度の急激な上昇が関与しており、バルプロ酸ナトリウムとの併用でリスクが高い。しかし、UGT阻害作用を示す薬剤は睡眠薬、鎮痛薬、免疫抑制薬など多数存在するにも関わらず、それら薬剤の併用によるラモトリギンへの影響は明らかではない。そこで本研究では、実臨床でラモトリギンの皮膚障害リスクを上昇させる併用薬を明らかにすることを目的に検討を行った。

2. 研究成果

米国有害事象自発報告データベース(FAERS:FDA Adverse Event Reporting System)に含まれる14,524,065件(2004年1月~2020年6月)の有害事象報告を用いて、ラモトリギン服用患者における重症皮膚副作用の報告を抽出した。重症皮膚副作用については、ICH国際医薬用語集(MedDRA)/J Ver. 23.1に準拠した、皮膚粘膜眼症候群、Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死融解症、SJS-TENオーバーラップの用語を用いた。UGT阻害作用を示す薬剤として報告のあるベンゾジアゼピン受容体作動薬、抗うつ薬、免疫抑制薬などの薬剤と併用することで、重症皮膚副作用の報告数が増加するか検証した。FAERS解析の結果から、ラモトリギンとの併用により重症皮膚副作用報告数が増加する医薬品として、バルプロ酸ナトリウム、フルニトラゼパム、ニトラゼパムが抽出された。

徳島大学病院および旭川医科大学病院の多施設共同後方視的研究では、ラモトリギンが開始となった15歳以上の患者を対象とし、年齢、性別、ラモトリギン開始用量、併用薬、他の抗てんかん薬による皮疹の既往歴、適応疾患、皮膚障害の有無などを抽出した。フルニトラゼパム併用群と非併用群に分け、傾向スコアマッチングで患者背景を調節し解析した結果、フルニトラゼパム併用群で皮膚障害発生頻度の上昇を認めた。

前向き臨床研究では、ラモトリギンを2週間以上同用量で服用している患者を対象とし、ラモトリギンのトラフ血中濃度測定および薬物動態に関係する因子(体重、喫煙歴、併用薬など)を調査した。フルニトラゼパム非併用群と併用群の2群に分け、ラモトリギン血中濃度への影響を検討した。トラフ血中濃度($\mu\text{g/ml}$)を体重1kg当たりのラモトリギン投与量(mg/kg/day)で除したC/D比を比較したところ、フルニトラゼパム併用によりラモトリギンのC/D比は有意に増加した。

本研究の結果、UGT阻害作用を持つフルニトラゼパムは、ラモトリギンの血中濃度に影響を与え、皮膚障害発現リスクを上昇させる可能性が示唆された。フルニトラゼパムは睡眠薬として精神科領域で使用されており、ラモトリギンとの併用時には睡眠薬の選択や副作用モニタリングに注意を要すると考えられる。本研究結果で得られた知見は、ラモトリギンによる副作用回避のための適正使用に寄与する重要なエビデンスとなると考えられる。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 坂東 寛, 合田 光寛, 新村 貴博, 新田 侑生, 中馬 真幸, 北川 航平, 相澤 風花, 八木 健太, 石澤 有紀, 櫻田 巧, 石澤 啓介
2. 発表標題 大規模医療情報データベース解析を基盤としたラモトリギンの皮膚障害発現リスクに影響する薬剤の探索
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 坂東 寛, 合田 光寛, 新村 貴博, 新田 侑生, 中馬 真幸, 北川 航平, 相澤 風花, 八木 健太, 石澤 有紀, 櫻田 巧, 石澤 啓介
2. 発表標題 大規模医療情報データベース解析を基盤としたラモトリギンの皮膚障害発現リスクに影響する薬剤の探索
3. 学会等名 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム2023
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------