

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：16101

研究種目：奨励研究

研究期間：2020～2020

課題番号：20H01015

研究課題名 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および基礎的検証

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） 470,000円

研究成果の概要：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る。皮膚障害は、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等に多数存在するが、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を用いて、ラモトリギンとの併用により皮膚障害報告数を増加させる薬剤としてフルニトラゼパムおよびニトラゼパムを抽出した。さらに病院診療情報より、ラモトリギン服用患者においてフルニトラゼパムの併用で皮膚障害発生頻度の増加が認められた。また、ラットを用いて薬物動態への影響を検証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果より、ラモトリギンの代謝酵素であるUGT阻害作用を持つフルニトラゼパム、ニトラゼパムの併用により、ラモトリギンの血中濃度が上がり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、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 医療ビッグデータ解析 皮膚障害

1. 研究の目的

てんかんおよび双極性障害の維持療法に適応を有するラモトリギンは、副作用として重篤な皮膚障害（Stevens-Johnson 症候群や中毒性表皮壊死融解症）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 2 月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、主に 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ことが知られている。そのため、バルプロ酸ナトリウムと併用する場合は、添付文書に明記された通常よりも開始用量の少ない投与スケジュールを遵守する必要がある。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、それらの薬剤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、米国有害事象自発報告データベース解析を用いて、ラモトリギンの皮膚障害報告数を増加させる薬剤を探索した。さらに、徳島大学病院の病院診療情報を用いて、併用薬によるラモトリギンの皮膚障害発症への影響について検討した。また、ラットを用いて、ラモトリギン単独投与群とフルニトラゼパムまたはニトラゼパム併用群でラモトリギンの体内動態に変化があるかを検証した。

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) には、FDA が収集している有害事象自発報告が収集されている。FAERS 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、非ステロイド系鎮痛薬、免疫抑制薬、H2 受容体拮抗薬などと併用することで、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、UGT 阻害作用を示す薬剤である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。

病院診療情報から、徳島大学病院でラモトリギン服用開始となった 15 歳以上の患者を対象とし、ラモトリギンの開始用量、維持用量、併用薬、臨床検査値 (ALT、AST、血清クレアチニン) 他の抗てんかん薬による皮疹の既往歴、喫煙、適応疾患、皮膚障害の有無などを調査した。皮膚障害の有無は、MedDRA/J Ver. 23.1J の「皮膚および皮下組織障害」を参考にし、医療従事者 (医師、看護師、薬剤師) のカルテ記載から判断した。その結果、単変量解析では、フルニトラゼパム併用、疾患 (双極性障害) において皮膚障害の増加を認めた。また、開始用量が 12.5 mg/日以下であれば皮膚障害が減少する傾向を示した。さらに、ラモトリギンの血中濃度に影響を与える因子や皮膚障害への影響が報告されている因子を加えて多変量解析を行った結果、フルニトラゼパム併用が皮膚障害のリスク因子であり、皮膚障害発生頻度の増加を認めた。

フルニトラゼパムおよびニトラゼパムは、UGT 阻害作用を示す薬剤であることから、血中濃度に影響しラモトリギンの皮膚障害リスクを上昇させている可能性がある。また、両薬剤は睡眠薬として精神科領域で使用されることから、ラモトリギンとの併用時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。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1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、座間味義人、桐野靖、中村敏己、石澤啓介
2. 発表標題 医療ビッグデータを用いた併用薬によるラモトリギンの皮膚障害リスクの検証
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021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
----	--------