

平成 24 年 12 月 17 日

SSRI 等薬物相互作用を有する薬剤との薬剤併用に関する注意喚起

日本うつ病学会
各位

平成 24 年の秋、10 歳の児童が日本脳炎ワクチン接種 5 分後に心肺停止を来し、約 2 時間半後に死亡が確認されるという事案が発生しました。亡くなられた児童ならびにそのご家族の皆さまに心よりお悔やみ申し上げます。本学会としましては、下記の厚生科学審議会小委員会からの資料¹⁾以外には情報がなく、本児童の死亡と投与薬剤等の関係について見解を示しうるものではありません。しかしながら、事態の重要性に鑑み、また、本学会から公表した「大うつ病性障害の治療ガイドライン」でも、向精神薬併用時の薬物相互作用や心毒性に関する留意点を記載しており²⁾、SSRI と他の薬剤との併用に伴うリスクについて注意喚起を行うものです。

前述しましたが、本件について、平成 24 年 10 月 31 日に開催された第 7 回厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会日本脳炎に関する小委員会で検討され、以下のような内容が公表されています¹⁾。当該委員会の配付資料 1-1 によりますと、本児童は広汎性発達障害と診断され、平成 23 年より児童精神科にて加療を受け、平成 24 年 6 月よりアリピプラゾールとピモジドを内服し、9 月には前記 2 剤に塩酸セルトラリンが追加投与され、内服薬 3 剤を併用していたとなっております。当該委員会では以下の意見等が交わされたとされております。

1. 日本脳炎ワクチン接種後にアナフィラキシーショックを示唆する症状が確認されていないことから、その可能性を完全には否定できないものの可能性は低い。
2. 一方、アリピプラゾール³⁾、ピモジド⁴⁾、塩酸セルトラリン⁵⁾では、添付文書に心電図異常の可能性が記載されている。特に、塩酸セルトラリンの添付文書⁴⁾においては、ピモジドとの併用で、ピモジドの血中濃度が上昇し、ピモジドによる心電図 QT 時間延長を引き起こすリスクがあることから両者の併用禁忌とされており、これらの薬剤の相互作用により心停止を呈した可能性は否定できない。
3. 先天性あるいは薬剤の副作用として患児に QT 延長が生じていた場合、予防接種を実施したことによる強い痛み刺激が心停止をおこした可能性については完全には否定できない。ただし、予防接種実施時の身体拘束による突然死の可能性も否定できず、一概に薬剤に起因するとはいえない。

当該委員会では、本児童が心肺停止から死亡に至った原因を特定しておらず、発現時までの詳細な医学的所見や心電図所見、剖検所見、薬剤血中濃度など、より詳細な医学情報

が求められるとしています。

また、この事例に関して、日本児童青年精神医学会は、平成 24 年 11 月 12 日付の文書でホームページに「児童・青年期における向精神薬の併用に関する注意喚起」を公表しています⁶⁾。

肝チトクローム酵素（脚注 1）で代謝されるピモジドやアリピプラゾールは、本チトクローム酵素の阻害作用を軽度にも有するセルトラリン等との併用下で血中濃度が上昇する可能性があります。現時点で論文化されている情報によると、健康成人を対象とした検討により、セルトラリン併用下でピモジドの血中濃度が上昇することが報告されています⁷⁾。ピモジドは CYP3A4⁸⁾や CYP2D6⁹⁾で代謝されるため、これら酵素の阻害作用¹⁰⁾を有するセルトラリンが、ピモジドの代謝を阻害した可能性が考えられます。一方、ピモジドは P 糖タンパク質（脚注 2）の基質とされ¹¹⁾、また、*in vitro*の結果ではセルトラリンは P 糖タンパク質を阻害することから¹²⁾、この P 糖タンパク質阻害がピモジドの血中濃度を上昇させる可能性も考えられます。しかしながら、健康成人を対象としてセルトラリンを P 糖タンパク質の基質である *fexofenadine* と併用した際には、*fexofenadine* の血中濃度及び尿中排泄量は変化しないと報告されています¹³⁾。ただし、セルトラリンは動物実験により心臓を含む各組織への移行性が高いことが示されており¹⁴⁾、一方で心筋細胞に P 糖タンパク質が存在することも示唆されていること¹⁵⁾から、セルトラリンが心筋細胞での P 糖タンパク質を阻害し、心筋細胞内のピモジドの濃度を高める可能性も否定できません。

しかし、セルトラリン併用下でピモジドの血中濃度が上昇し、さらに心筋細胞内ピモジド濃度も上昇していた可能性があったとしても、上述の健康成人を対象とした検討結果⁷⁾ではセルトラリン併用により QT 延長が増強する知見は得られていません。したがって、どのような状況下で、どのような機序により、ピモジドの QT 延長の増強が生じ得るのか、その詳細は未だ不明です。今回の事案においては、1) 児童症例であること（公開資料では児童の体重や使用薬剤の用量が不明です）、2) ピモジドとセルトラリンの併用が 1 ヶ月以上に及んだ結果、ピモジドの心筋細胞内への蓄積が生じた可能性、などが QT 延長の増強に関与した可能性が考えられます。しかし、本事案の詳細を解明し、今後に繋げるためには、より詳細な医学的検討が必要です。

また向精神薬の中には QT 延長から *Torsade de Pointes* 症候群などの致死性不整脈を誘発する可能性を有する薬剤があり、中でもピモジドの QT 延長は繰り返し報告されています¹⁶⁾。最近報告された *Tourette* 症候群の若年患者を対象とした検討結果では、ピモジド群では QT 延長の可能性が再確認され、一方で、アリピプラゾール群では QT 延長が認められていません¹⁷⁾。

SSRI 等薬物相互作用を有する薬剤と他の薬剤、特に QT 延長などの危険性の高い副作用を有する薬剤との併用により生じる、薬剤相互作用がもたらす副作用リスクの増加、とりわけ併用禁止薬の併用、を回避するようご注意くださいとともに、必要に応じて投与

前後の心電図等によるモニタリングを励行していただけますようお願い申し上げます。

- 脚注 1: チトクローム(Cytochrome) P450 (CYP)- 肝細胞に存在する代謝酵素。本酵素が薬物等の脂溶性化合物(R-H)の酸化(R-OH となる)を行い、体外に排泄するグルクロン酸抱合に繋げる。CYP には 30 以上の種類があるが、CYP1A2 (13%), CYP2C19 (20%), CYP2D6 (2%), CYP2E1 (7%), CYP 3A (30%)が 70%以上を占める。
- 脚注 2: P 糖タンパク質-脳、小腸、腎臓、肝臓に発現している、薬物を細胞外に排出する ATP-binding cassette (ABC)トランスポーターの一つ。多くの抗うつ薬は P 糖タンパクの基質であり脳外に排出されるが、同時に抗うつ薬が P 糖タンパクの働き自体を阻害するため、他の薬物の輩出が阻害され得る。

文献

- 1) 厚生労働省：第 7 回厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会日本脳炎に関する小委員会 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002ndoo.html> (配付資料 1-1)
- 2) 「大うつ病性障害の治療ガイドライン」うつ病学会 (2012 年 7 月 26 日)
- 3) 大塚製薬株式会社：エビリファイ錠・散 添付文書 (2012 年 1 月改訂)
- 4) アステラス株式会社：オーラップ錠・細粒 添付文書 (2011 年 3 月改訂)
- 5) ファイザー株式会社：選択的セロトニン再取り込み阻害剤ジェイゾロフト錠 添付文書 (2012 年 9 月改訂)。
- 6) 日本児童青年精神医学会「児童・青年期における向精神薬の併用に関する注意喚起」(平成 24 年 11 月 12 日)
<http://child-adolesc.jp/topics/>
- 7) Alderman J: Coadministration of sertraline with cisapride or pimoziide: an open-label, nonrandomized examination of pharmacokinetics and corrected QT intervals in healthy adult volunteers. Clin Ther 27 (7):1050-63, 2005
- 8) Desta Z, Kerbusch T, Soukhova N, Richard E, Ko JW, Flockhart DA: Identification and characterization of human cytochrome P450 isoforms interacting with pimoziide. J Pharmacol Exp Ther 285(2):428-37, 1998
- 9) Rogers HL, Bhattaram A, Zineh I, Gobburu J, Mathis M, Laughren TP, Pacanowski M: Cyp2D6 genotype information to guide pimoziide treatment in adult and pediatric patients: basis for the US Food and Drug Administration's new dosing recommendations. J Clin Psychiatry 73(9):1187-90, 2012
- 10) Spina E, Santoro V, D'Arrigo C: Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. Clin Ther

30(7):1206-27, 2008

11) 平田純生: クラリスロマイシンと P-糖蛋白基質. 薬局 61 (8): 98-107, 2005

12) Weiss J, Dormann SM, Martin-Facklam M, et al. Inhibition of P-glycoprotein by newer antidepressants. J Pharmacol Exp Ther. 305(1):197-204, 2003

13) Saruwatari J, Yasui-Furukori N, Niioka T, Akamine Y, Takashima A, Kaneko S, Uno T: Different effects of the selective serotonin reuptake inhibitors fluvoxamine, paroxetine, and sertraline on the pharmacokinetics of fexofenadine in healthy volunteers. J Clin Psychopharmacol 32 (2): 195-9, 2012

14) ファイザー株式会社 : ジェイゾロフト錠 申請資料

http://www.pfizer.co.jp/pfizer/development/clinical_development/new_medicine_info/h18_04_jzoloft.html

15) Couture L, Nash JA, Turgeon J: The ATP-binding cassette transporters and their implication in drug disposition: a special look at the heart. Pharmacol Rev 58(2):244-58, 2006

16) Goodnick PJ, Jerry J, Parra F: Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. Expert Opin Pharmacother. 3 (5):479-98, 2002

17) Gulisano M, Cali PV, Cavanna AE, Eddy C, Rickards H, Rizzo R: Cardiovascular safety of aripiprazole and pimozide in young patients with Tourette syndrome. Neurol Sci. 32 (6):1213-7, 2011