

塩酸ドネペジル服用に伴い延長したQTcが相互作用薬の変更により短縮した一例

○篠崎 幸喜(ひくま薬局)

要旨

薬局で心電図検査を行い、薬剤リスク管理に活用している。今回、塩酸ドネペジルによるQT延長を捉え、相互作用薬の変更によりQT値が正常化した症例を示す：

80歳、女性。アルツハイマー病にてドネペジル5mgを服用。主な併用薬はアトルバスタチン10mg、ベニジピン8mg。4週毎に訪問、心電図採取。QT延長(470±9ms)を認め、医師へ報告。ベニジピンからアムロジピン5mgに処方変更。結果、QTcが正常範囲(441±9ms)に短縮、プレアボイドに繋がった。薬剤相互作用の指標であるDIPSスコアは+6であり、QTcの短縮・正常化は相互作用薬変更の結果である可能性が高い。

背景と目的

薬剤性QT延長はまれな副作用であるが、致死性の不整脈であるtorsade de pointes (TdP)発現に繋がる恐れがある。QT間隔が長いほどそのリスクが高い。しかしながら、QT延長薬¹⁾²⁾服用に際し、特にそれが心臓病薬以外の場合、心電図検査は殆どなされていない。そこで、我々は薬剤性TdP発現のプレアボイドに努めるため、心電図検査を行うこととした。

方法

心電図検査：携帯型心電計リードマイハートPLUS(第I誘導相当)²⁾

QT延長：(男性)>440ms、(女性)>460ms、 Δ QTc>30ms

DIPS(Drug Interaction Probability Scale)：大谷らの方法³⁾⁴⁾に従った。

+9 \geq highly possible(ほぼ確実)、+8~+5:probable(可能性が高い)、+4~+2:possible(可能性がある)、+1 \geq :doubtful(疑わしい)



症例

患者：80歳、女性。

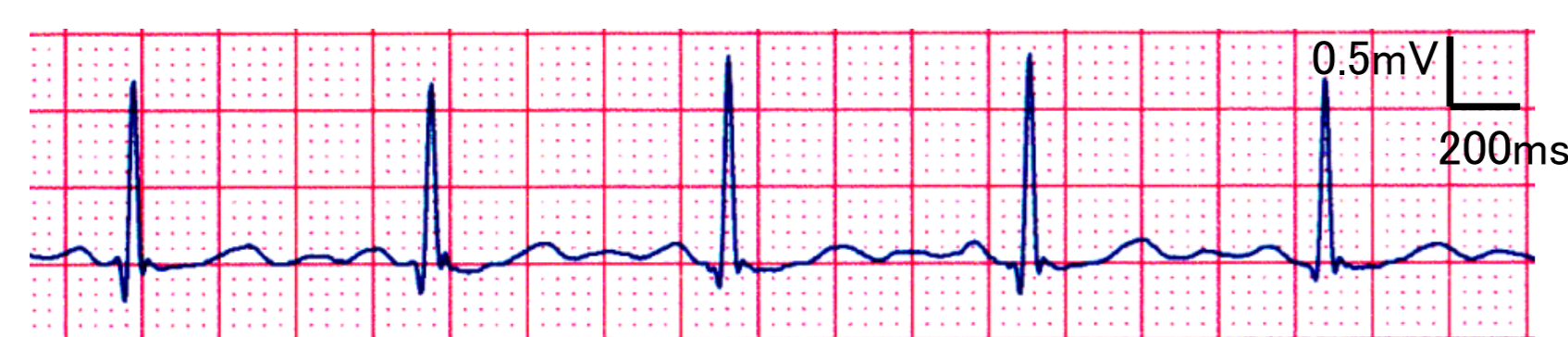
経緯：ケアマネージャーの紹介により、当薬局の利用開始。4週毎に受診、訪問薬剤管理指導を実施。服薬指導とともに心電図検査も実施。

現病歴：アルツハイマー病、脂質異常症、高血圧症、骨粗鬆症。

服用薬：ドネペジル5mg、アトルバスタチン10mg、①ベニジピン8mg→②アムロジピン5mg、リセドロン酸ナトリウム17.5mg、アルファカルシドール0.5 μ g。

血液検査値：異常なし(AST(U/L)：①17②14、ALT(U/L)：①9②7、 γ GTP(U/L)：①12②11、

BUN(mg/dL)：①17.1②17.2、クレアチニン(mg/dL)：①0.62②0.62、Na(mEq/L)：①144②140、K(mEq/L)：①3.8②4.0)



①ベニジピン服時の1例。

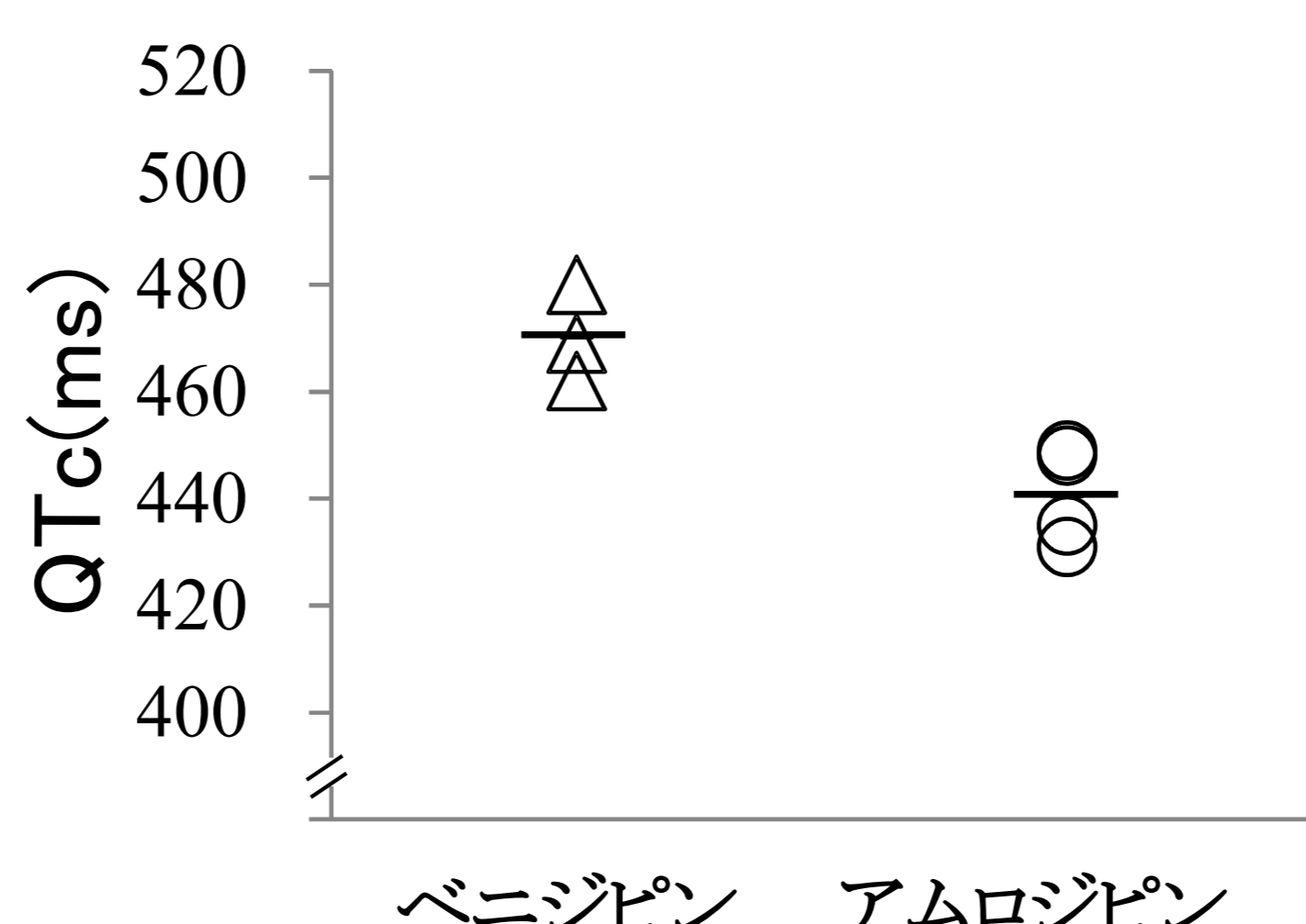
QT/QTc/HR=420ms/480ms/78bpm

↓
処方医へ情報提供
(QTc、相互作用)



②アムロジピン服用時の1例。

QT/QTc/HR=392ms/431ms/72bpm



①QTc：470±9ms(3回の平均)

②QTc：441±9ms(4回の平均)

有意(p=0.010)に短縮した。

Δ QTc=29ms。

DIPS

| No. | 設問 | 回答 | score | コメント | 5) |
|-----|--|-----|-------|---------------------------------------|----|
| 1 | 過去にヒトおける当該相互作用の信頼できる報告があるか | 不明 | 0 | 非該当 | |
| 2 | 観察された相互作用はprecipitant drugの既知の相互作用の特徴と一致するか | はい | +1 | 文献(24-27) | |
| 3 | 観察された相互作用はobject drugの既知の相互作用の特徴と一致するか | はい | +1 | 文献(6,10,20) | |
| 4 | 有害事象は相互作用の既知の、もしくは妥当な時間経過(発現や消失)と一致するか | はい | +1 | benidipine→amlodipine 変更1ヵ月以降にdata 取得 | |
| 5 | object drugは変更せずにprecipitant drugを中止した場合に相互作用は緩解したか | はい | +1 | benidipine→amlodipine でQTc短縮 未実施 | |
| 6 | object drugを維持したままにprecipitant drugを再投与した場合に相互作用は再現したか | 不明 | 0 | QTc短縮 未実施 | |
| 7 | 有害事象に妥当なその他の原因はあるか | いいえ | +1 | | |
| 8 | object drugの血中濃度やほかの体液中濃度は想定される相互作用と一致していたか | 不明 | 0 | 考察 濃度未測定 | |
| 9 | 相互作用はobject drugへの影響(8の薬物濃度以外)と一致する客観的エビデンスによって確認されたか | はい | +1 | QTc測定 | |
| 10 | precipitant drugの投与量を増量した場合は相互作用が増強し、減量した場合は減弱したか | 不明 | 0 | 未実施 | |

object drug: donepezil
precipitant drug: benidipine
合計 +6
(可能性が高い)

考察

①QT延長の報告があるのはドネペジルのみ。

②QTcの日内変動は10数ms⁶⁾、今回の Δ QTcは29ms。

③CYP3A4/P糖蛋白相互作用の寄与率：ベニジピン>アムロジピン⁷⁾。

④DIPSスコアは+6。

→ 両薬剤の相互作用差により、ドネペジル由来QT延長が消失(減弱)した可能性が高い。

ドネペジルにより延長したQTcが相互作用薬の変更により短縮、正常化したと推察。プレアボイドに繋がった。

④ドネペジル5mg、ジゴキシン0.25mg：単独、併用で血中濃度差なし⁸⁾。

⑤P糖蛋白は心血管系にも発現、薬剤の心筋細胞内濃度を排出方向に制御⁹⁾。

→ 血中濃度には表れない、心筋局所での相互作用が起きた可能性もある。

| | ドネペジル | アトルバスタチン | ベニジピン | アムロジピン |
|--------|-------|----------|-------|--------|
| CYP2D6 | ○ | — | — | — |
| CYP3A4 | ◎ | ◎ | ◎ | ○ |
| P糖蛋白 | ○ | ○ | ○ | △ |

(◎>○>△)

QT延長薬("risk of Tdp")¹⁾

| 一般名 | 製品名(代表薬) | 一般名 | 製品名(代表薬) |
|----------------|----------|----------------|----------|
| Disopyramide | リスモダン | Haloperidol | セレネース |
| Quinidine | 硫酸キニジン | Pimozide | オーラップ |
| Procainamide | アミサリン | Probucol | シンレスタール |
| Amiodarone | アンカロン | Clarithromycin | クラリス |
| Sotalol | ソタコール | Erythromycin | エリスロシン |
| Droperidol | タラモナール | Pentamidine | ペナンバックス |
| Chlorpromazine | コントミン | Sparfloxacin | スパラ |

参考文献

- 1) ARIZONA CERT<<http://www.azcert.org/faculty-profiles.cfm>>. possible risk of TdP drugs、conditional risk of TdP drugsもあり。
- 2) 篠崎幸喜、薬学雑誌、130、1597-1601、2010、
- 3) 大谷壽一ら、薬局、8、2767-2775、2010。
- 4) Horn J.R. et al., Ann. Pharmacother., 41, 674-680, 2007.
- 5) 篠崎幸喜、薬学雑誌、132、237-241、2012。
- 6) 中川幹子ら、pp.243-252、QT間隔の診かた・考え方、医学書院、2007。
- 7) Kato M. et al., Eur. J. Clin. Pharmacol., 55, 843-852, 2000.
- 8) Tiseo P.J. et al., Br. J. Clin. Pharmacol., 46, 40-44, 1998.
- 9) Ishiwata K. et al., J. Nucl. Med., 48, 81-87, 2007.