

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙 第 1255 号	氏 名	松 尾 純
論文審査担当者	主 査 野見山 哲生 副 査 今村 浩 ・ 内藤 隆文 ・ 村井 ユリ子		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>薬剤性 QT 延長 (diLQTS) は稀であるが、Torsade de pointes (TdP) と呼ばれる心室性不整脈を引き起こす重大な副作用である。human Ether-a-go-go Related Gene (hERG)チャネルを阻害する薬剤が、diLQTS に関与すると考えられている。薬物相互作用が diLQTS のリスク因子であることは報告されているが、具体的にどの薬剤の併用がリスクを増大させるかは不明である。そこで松尾は、副作用自発報告システムである the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER)を用いて、diLQTS のリスクを上昇させる可能性のある薬物相互作用を見出すことを目的に検討を行った。</p> <p>その結果以下の成績を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1) 31 組の併用において diLQTS のシグナルが検出された。2) 抗精神病薬と抗うつ薬の併用が 5 組検出された。このうちオランザピンとフルボキサミンの併用は、両者の添付文書にて併用注意に設定されていたが、残り 4 組はどちらか一方の薬剤の添付文書でしか注意喚起されていなかった。3) ハロペリドールとクロルプロマジンの併用による diLQTS は 17 件と、症例数が最も多かった。この組合せは英国の添付文書にて併用禁忌に設定されていたが、本邦では併用注意に留まっていた。4) クラリスロマイシンは hERG 阻害作用や CYP3A、p-糖タンパク質(p-gp)阻害作用を介した相互作用が危惧されるが、本研究では 4 組に含まれていた。一方、これらの阻害作用がないか弱いとされているアジスロマイシンも 2 組に含まれていた。アジスロマイシンと QT 延長作用を有する薬剤の併用は、米国、英国の添付文書では注意喚起されていたが、本邦の添付文書には記載がなかった。5) クラリスロマイシンとベプリジルの併用による 17 件と、上記 3)同様最も症例数が多かった。本組合せは、相互作用評価ツールである Lexicomp® において、併用禁忌に相当する risk rating X に分類されていた。6) ジゴキシンおよびメチルジゴキシンが 3 通りの組合せに含まれていた。ジゴキシンの添付文書にて hERG チャネル阻害作用、p-gp 阻害作用を有するアミオダロン、クラリスロマイシンは併用注意に設定されていたが、メチルジゴキシンの添付文書には記載がなかった。 <p>以上より、自発報告システムを用いて QT 延長のリスクを増大させる可能性のある薬物相互作用を 31 組抽出することができた。これらの相互作用について、今後の検討によってはより注意深い使用が求められる可能性があることと示された。したがって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			