

新一般用医薬品ジクロフェナクによる有害事象の リスク評価に関する研究

薬学専攻 薬物動態学研究室 大山勝宏

【論文内容の要旨】

本研究は、一般用医薬品ジクロフェナク局所皮膚適用製剤が引き起こす有害事象のリスクに関して、ジクロフェナク局所皮膚適用製剤を使用した患者の大規模データベースの調査研究と、*in vitro*における薬物相互作用を解明する実験研究とを統合して明らかにしたものである。

調査研究では、皮膚適用製剤の中でも貼用剤で全身性副作用の発生率が高く、またそのリスク因子として、喘息の history と併用薬数の増加とを抽出した。興味深いことに、併用薬としては、ジクロフェナクの代謝に関わる CYP 2C9 以外の CYP、即ち、CYP1A2、CYP2C19、CYP3A4 等によって代謝される薬剤が多く含まれていた。これは、ジクロフェナクが CYP2C9 以外の CYP の代謝活性等に影響する可能性を示唆している。実験研究では、この可能性を確認すべく、ジクロフェナクの CYP1A2、CYP3A4 代謝活性に与える影響を *in vitro* 実験系で検討した。ジクロフェナクは、CYP1A2、CYP3A4 いずれによっても、活発ではないものの代謝されることを見いだすとともに、CYP1A2 で代謝される薬剤の代謝を阻害することも明らかにした。これによって調査研究で得られた「併用薬数の増加」がリスク因子となる科学的根拠を一部ではあるが示したと言える。

【審査結果の要旨】

調査研究、*in vitro* 実験研究とも、適切になされており、ここであらためて浮き彫りされた「スイッチ OTC 医薬品が有する潜在的有害作用」については、患者を守る現場の薬剤師はすべからず頭に留めておくべきである。その意味で極めて貴重な報告であると言える。また公開試験（研究発表会）、主査・副査との間で行われた個人面談によって、申請者大山勝宏氏には、博士（薬学）たるべき水準の学力と自己表現能力、そして研究計画・遂行能力が備わっていることを確認した。

以上をもって、申請者大山勝宏氏が、学位（薬学）を授与するに値すると判定した。

平成 26 年 3 月

（主査） 水谷 顕洋

（副査） 濱本 知之

（副査） 渡邊 泰男