

## 論文審査の結果の要旨

医薬品副作用データベースを用いた  $\beta$ -blocker による徐脈性不整脈の発現傾向および発現時間の調査研究

Investigation of the Incidence and Duration of Bradyarrhythmia Caused by  $\beta$ -Blockers Using the Adverse Event Reporting Database

論文提出者 本石 寛行 (Motoishi, Hiroyuki)

アドレナリン  $\beta$ -受容体遮断薬 ( $\beta$ 遮断薬) は高血圧、虚血性心疾患、慢性心不全、頻脈性不整脈などに対して広く用いられ、多種多様な薬物が臨床的に使い分けられる。 $\beta_1$ 受容体選択性、 $\alpha$ 受容体遮断作用の有無、内因性交感神経興奮様活性 (intrinsic sympathomimetic activity: ISA) の有無、血液脳関門通過性 (脂溶性・水溶性) などの分類が行われ、適応や安全性を考慮して種類・用量を使い分けるが、これまで特定の副作用について実臨床における報告頻度の違いを検討した報告は少ない。

$\beta$ 遮断薬の代表的副作用として徐脈がある。徐脈は投与中止の原因となるだけでなく、高度徐脈となるとペースメーカー埋め込みの原因ともなる重篤な副作用である。一方で、 $\beta$ 遮断薬による徐脈は他の副作用と同様、臨床的に問題となる割合は多くなく、限られた数の医師・施設からの報告に基づいては投与と副作用の関連性についての検討を行うことは難しい。

そこで、申請者は、大規模データベースである医薬品副作用データベース (JADER) を用い、 $\beta$ 遮断薬による徐脈性不整脈の発現傾向と発現時間を網羅的に解析した。論文は 2 章で構成されており、はじめに  $\beta$ 遮断薬の徐

脈性不整脈の発現傾向を検討したところ、13種のβ遮断薬においてシグナルが検出された。これらの薬物のβ1受容体選択性やISAの有無といった薬理学的特性と徐脈性不整脈の発現傾向には明確な関連は認めなかった。次にβ遮断薬使用開始から徐脈性不整脈の発現までの時間を検討したところ、おおむね2か月以内の発現であった。最後に、申請者はこれらの研究結果に基づきβ遮断薬の使用法について具体的な提言を行った。

β遮断薬使用時の徐脈性不整脈の発生は既知の副作用であり、その予防として少量から開始することは公知であるが、それでも現状は使用開始時に徐脈性不整脈の発生に注意が必要であることが示され、本研究成果は薬剤選択や投与設計に役立つ情報となり得る。統計学的な解析手法（ROR、Fisherの正確検定、Weibull分布）は適切に用いられ、研究結果の客観性、信頼性は確かであった。

申請者の論文は臨床的に重要なが未だ検討されて来なかつた、薬剤の薬理学的特性と副作用の関係について、公的データベースを用いて同一クラス内の様々な薬物を考慮して網羅的に解析・報告した研究成果である。臨床現場において参考されうる内容となっており、β遮断薬を用いる薬物治療計画への社会的な貢献が期待される。したがつて、博士（薬学）に値するものであると認める。

令和7年2月28日

主査 明治薬科大学 教授

櫛 山 晓 史 印

副査 明治薬科大学 講師

永 井 純 子 印

副査 明治薬科大学 講師

鈴木陽介印

なお、上記の者が提出した博士学位論文（本論文）について、剽窃のチェックを行った結果、問題は認められませんでした。

令和7年3月26日

主査（自署）：