

別紙1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 竹 内 智 哉

論 文 題 目

The effects of co-medications on lamotrigine clearance


in Japanese children with epilepsy

(日本人の小児てんかん患者におけるラモトリギンの  
クリアランスに対する併用薬の影響)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

尾崎 志久 


名古屋大学教授

委員

若林 俊彦 

名古屋大学教授

委員

貝 淵 弘三 

名古屋大学教授

指導教授

志川 史隆 

## 論文審査の結果の要旨

今回、新規抗てんかん薬のラモトリギンが日本人の小児てんかん患者に投与された際の、併用薬による本剤のクリアランスに対する影響を確かめた。診療録に基づく検討の結果、欧米での検討に比べて、本剤の肝内代謝経路に拮抗するバルプロ酸を併用した場合にクリアランスが低いことが明らかとなった。また代謝誘導薬であるカルバマゼピンを併用した場合にクリアランスが高いことが明らかとなった。併用薬が本剤の代謝に与える影響は成人での既報告と同様の傾向を示すことが明らかとなった。本剤の投与においては併用薬の血中濃度と年齢に加えて人種といった因子を考慮すべきであることが示唆された。

本研究に対して以下の点を議論した。

1. 本剤の有効例と無効例で血中濃度を比較したところ有意差はみられなかった。この傾向は欧米における既報告でも指摘されており、日本人小児患者でも同様の傾向を示すことが明らかとなった。本研究では既報告に比べてラモトリギンの有効性が低い傾向がみられたが、本邦の小児例では難治てんかんに対して本剤の使用を検討することが多いためと考えられる。本研究を評価するにあたり患者および疾病によるバイアスを考慮する必要がある。
2. 薬疹が出現した症例は全体の1%であり、症状は軽微であった。既報告に比べて低頻度といえるが、本剤の増量速度が薬疹の出現に関連することが周知されたために十分な留意がされた可能性がある一方、薬疹は投与初期に出現しやすいため、薬疹が出現した症例は血中濃度を測定されなかった可能性がある。
3. 本剤を投与中に併用薬を開始あるいは中止した症例における本剤のクリアランスを経時的に観察した結果、代謝誘導薬あるいは代謝拮抗薬の血中濃度が通常治療域にあるときは本剤のクリアランスは大きく変動しないが、開始あるいは中止したときに大きく変動した。併用薬を変更する際には本剤の血中濃度が変化することを踏まえたコントロールが必要である。

本研究は日本人の小児にラモトリギンを使用する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	竹内智哉
試験担当者	主査 尾崎 弘三			
	指導教授 志川 史隆			

## (試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. ラモトリギンの血中濃度と有効性の関連について
2. ラモトリギンの副作用として注意すべき薬疹の出現について
3. ラモトリギンを投与中に併用薬を開始あるいは中止した症例における本剤のクリアランスの変動について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、小児科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。