

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業

重篤な循環器系副作用（QT 延長症候群等）
の症例情報収集・評価およびそれに基づく
併用薬剤のリスク因子の解明に関する研究

平成16年度 総括研究報告書

平成17（2005）年4月

主任研究者 鎌 倉 史 郎
(国立循環器病センター)

目次

I. 総括研究報告		
重篤な循環器系副作用（QT延長症候群等）の症例情報収集・評価およびそれに基づく併用薬剤のリスク因子の解明に関する研究	1
国立循環器病センター 心臓血管内科		鎌倉史郎
II. 分担研究報告		
1. 薬物相互作用によって引き起こされるQT延長に関するデータベースの構築	7
千葉大学大学院薬学研究院		佐藤信範
2. 循環器系副作用症例及び文献情報からのリスク評価法等の検討に関する研究	12
日本医科大学第1内科		岸田 浩
3. 重篤な循環器系副作用の症例情報の収集・評価およびそれに基づく併用薬剤のリスク因子の解明に関する研究	16
日本医科大学附属多摩永山病院内科		新 博次
4. QT延長症候群と性差に関する基礎的研究	17
札幌医科大学医学部医療薬学		宮本 篤
5. 先天性QT延長症候群の遺伝子型の推定と潜在性QT延長症候群の検出—エピネフリン負荷試験の有用性—	22
国立循環器病センター 心臓血管内科		清水 渉
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	25
IV. 研究成果の刊行物・別冊		
1. 薬剤性QT延長症候群の情報、文献検索用CD-ROM		

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリー
サイエンス総合研究事業）
総括研究報告書

重篤な循環器系副作用（QT延長症候群等）の症例情報収集・評価
およびそれに基づく併用薬剤のリスク因子の解明に関する研究

主任研究者 鎌倉 史郎 国立循環器病センター心臓血管内科医長

研究要旨

本研究班は、薬剤がもたらす重篤な循環器系副作用であるQT延長症候群の症例情報の収集と評価を行い、QT延長とそれに由来する致死性不整脈であるTorsade de Pointes(TdP)の背景因子や危険因子を明らかにして、QT延長を予知したり、発症前に診断する手法を解明することを目的とする。本年度は1)これまでに収集した薬剤誘発性QT延長症候群の情報に基づいてデータベースを作成し、疾患または病態、年齢、性、薬剤の薬効分類から文献を検索したり、薬剤名または薬効分類から相互作用薬とその作用機序、CYP分子種、注意喚起内容を検索できるソフトウェアを開発した。またCD-ROMまたはWeb上からそれらの情報を収集、検索できるようにした。2)ラット心室筋を用いて、TdP発現に関係するアドレナリン受容体結合性を雌雄間で対比し、QT延長症候群が女性に多い原因を解明した。3)先天性QT延長症候群例を対象として、エピネフリン負荷試験を施行して、QTc時間等の心電図学的手法に基づいて遺伝子型を診断したり、薬剤性QT延長症候群や潜在性QT延長症候群を検出する方法を確立した。

分担研究者

佐藤信範 千葉大学大学院薬学研究院医薬
品情報学 助教授
岸田浩 日本医科大学第1内科
教授
新博次 日本医科大学付属多摩永山病院
内科 教授
宮本篤 札幌医科大学医学部医療薬学
教授

清水涉 国立循環器病センター
心臓血管内科 医長

A. 研究目的

薬剤による副作用の中でも最も重篤な病態をもたらす副作用の一つとして、QT延長症候群がある。QT延長症候群では心電図上でQT時間が延長するとともに、Torsade de Pointes(TdP)と呼ばれる致死性の心室性不整脈を引き起こして失神発作や突

然死が生じる。このQT延長は以前は一部の抗不整脈薬などによる特殊な循環器系副作用と考えられていたが、抗不整脈薬以外にも抗生物質、抗アレルギー薬、抗真菌薬、消化器作用薬、高脂血症薬、抗精神病薬、抗うつ薬など非循環器系の多種の薬剤で生じることが判明している。これら非循環器系薬剤によるQT延長は循環器系薬剤に由来するそれに比べて見過ごされがちで、それゆえ予期せぬ死亡例が多発した場合には重大な社会問題となることが推測されている。このためQT延長を惹起しうる薬剤の情報を蓄積して、それらを未然に予測したり、早期に検出する指標を発信することは社会的に極めて重要と考える。本研究では、1)薬剤誘発性QT延長症候群の実態調査と文献情報の収集を行い、原因薬剤や発症因子を検討して、症例検索並びに情報提供システムの基盤作りを行う。2)QT時間、QT dispersion、Tpeak-end 時間、微小T波交代現象等の心電図学的手法を用いて、QT延長のリスク評価を行い、薬剤性QT延長症候群の診断法を確立する。3)動物実験によりQT延長やTdPの発症機序を明らかにし、QT延長症候群が女性に多い原因を解明する。ことを3年間の研究目的とした。

B. 研究方法

本年度は昨年度に引き続いて、QT延長をもたらす薬剤、性差、機序等の臨床及び基礎的な文献調査を行うと共に、3年間の資料に基づいてデータベースを作成した。薬剤誘発性QT延長症候群の文献は、日本循環器学会から発行されている Japanese Circulation Journal(2002年から Circulation Journalへ名称変更)に収載された症例報告から収集し、QT延長の原因または誘因、年齢、性、薬剤名を調査して、データベースを作成した。QT延長に関する医薬品情

報は、医薬副作用被害救済・研究振興調査機構(現 医薬品医療機器総合機構)が管理する Web サイト「医薬品情報提供ホームページ(現 医薬品医療機器情報提供ホームページ)」内の「医療用医薬品の添付文書情報」から収集した。添付文書にQT延長の記載のある医薬品について、重大な副作用、相互作用の併用禁忌及び併用注意に「QT延長」及び「QTc延長」の記載のある医薬品を検索し、薬物相互作用におけるQT延長に関するデータベースを作成した。

臨床研究では、LQT1型の31例(12家系)、LQT2型の23例(12家系)、LQT3型の6例(3家系)、対照群30例を対象として、交感神経刺激薬であるエピネフリン負荷試験(0.1 μ g/kg ボーラス静注 + 0.1 μ g/kg/分持続点滴)を施行し、先天性QT延長症候群の遺伝子型の推定、および潜在性QT延長症候群の検出におけるエピネフリン負荷試験の有用性を検討した。

一方、動物実験では、TdP発生と密接に関係する α_1 -アドレナリン受容体や β -アドレナリン受容体に対する放射性標識化合物(ラジオリガンド)の性差による結合性の違いを薬理学的に検討するために、ウイスター系雌雄ラット(280-320g)の左心室筋(雌雄それぞれ7匹)を用いて膜標本を作成した。受容体結合実験は displacer(10 μ M phentolamine or 10 μ M propranolol)、0.01~3nM[³H]prazosin あるいは 0.5~8nM[³H]CGP12177で行った。

C. 研究結果

以下、担当研究者と平成16年度の研究成果を示す。①QT延長を引き起こすリスク因子や薬物相互作用の総括的検討(岸田浩、宮本篤): Circulation Journal に収載された薬剤誘発性QT延長症候群129症例の抄録から、QT延長の原因・誘因として、

1)原因薬剤の薬理作用、薬物相互作用、2)心不全、虚血性心疾患、先天性QT延長症候群、徐脈性不整脈等の心疾患、3)電解質異常、4)肝・腎障害、5)その他、が認められた。QT延長はいずれの原因においても女性に多く認められ、59歳以下の群よりも60歳以上の高齢者群で多く発症していた。特に心疾患既往例では、60歳以上の群の発症頻度は、59歳以下群に比べて有意に大であった。医療用医薬品の添付文書情報からの原因薬剤調査では、2004年9月までに552件の薬剤が報告されていた。その発生頻度は、統合失調症治療薬>抗不整脈薬>抗菌薬>抗悪性腫瘍薬・抗鬱薬>抗真菌薬・消化器作用薬>高脂血症治療薬・骨粗鬆症治療薬>その他の順であり、循環器作用薬よりも非循環器作用薬でQT延長が多く認められた。②薬剤性QT延長のデータベース構築(岸田浩、佐藤信範)：上記の薬剤性QT延長症候群の症例抄録から患者情報(疾患または病態、年齢、性、薬剤の薬効分類)のデータベースを作成した。また医療用医薬品の添付文書情報で、QT延長の記載のあった医薬品27成分を対象として、薬物相互作用に関するデータベースを作成した。③薬剤性QT延長症候群の症例検索並びに情報提供システムの基盤作り(岸田浩、佐藤信範、新博次)：症例のデータベースに基づいて、疾患または病態、年齢、性、薬剤の薬効分類から薬剤性QT延長症候群の文献を検索するソフトウェアを開発した。また医薬品情報のデータベースに基づいて、薬剤名または薬効分類から相互作用薬とその作用機序、CYP分子種、注意喚起内容を検索できるソフトウェアを開発し、これらのソフトウェアを用いてCD-ROM、またはWeb上から薬剤性QT延長症候群の情報を収集、検索できるシステムを構築した。さらに日本医科大学のホームページに、QT延長に関するサ

イト(<http://www.nms.ac.jp/QTdrugs>)を開設して、QT延長作用を有する薬剤、TdPの発症頻度、米国のQT延長に関わるサイト等の情報を提供すると共に、QT延長に関する相談窓口(FAXにて問い合わせ可能)を設けた。④QT延長を引き起こすリスク因子(性差)に対する薬理的検討の総括(宮本篤)：TdP発現に係る α_1 -および β -アドレナリン受容体結合性を検討したところ、ラジオレセプターアッセイ上、ラット心室筋アドレナリン受容体への結合量は雌雄で差がなかったが、親和性の増大が雌で認められ、女性とQT延長症候群との関連が明らかにされた。⑤心電図学的手法による薬剤性QT延長症候群検出法の総括的検討(清水渉)：遺伝子解析で遺伝子型の判明した先天性QT延長症候群57例(非浸透例を含む)と正常30例を対象としてエピネフリン負荷試験を施行したところ、エピネフリン点滴中の定常状態のQTc時間がQT延長症候群例で延長し、その検出率が90%近くまで向上することが判明した。本法は潜在性または薬剤性QT延長症候群の検出に有用と考えられた。⑥薬剤性QT延長症候群の遺伝子型を推定するための診断基準作成(清水渉)：エピネフリン負荷試験中のQTc時間の変化から先天性QT延長症候群の遺伝子型を推定する方法を検討した。その結果、エピネフリン定常状態でQTc時間が35ms以上延長した場合はLQT1型、定常状態のQTc延長は35ms未満であるが、peakでのQTc延長が80ms以上の場合はLQT2型、それ以外の場合はLQT3型と診断しうることを判明した。

D. 考察

本研究で作成したデータベースと、検索用ソフトウェアにより、薬剤誘発性QT延長症候群の情報の収集や検索が可能とな

る。CD-ROM に収載されたこれらのデータベースは有害事象防止のための医薬品安全対策に貢献できるだけでなく、医療関係者（医学、薬学の学生も含む）の研修用の資料としても活用しうると考えられる。

先天性または薬剤性QT延長症候群が女性に多い原因として、現在、性ホルモンの関与が示唆されているが、本研究では、TdP発現と密接に関係する α_1 -および β -アドレナリン受容体に注目し、雌雄差をラットの心筋受容体の量的・質的な結合性から検討した。本研究で用いた分子薬理学的手法はQT延長症候群の機序を解析する新しい手法とも言え、今後の発展が期待される。

先天性QT延長症候群では、遺伝子型の診断が治療に極めて重要であり、一般的には遺伝子解析により、それがなされている。しかしながら遺伝子解析はそれが可能な施設が限定され、経費がかかり、かつ診断までに一定の時間を要することが限界として知られている。本研究では遺伝子解析に依存しないで、心電図学的手法で遺伝子型を診断する方法を検討した。エピネフリン負荷試験は、QT延長症候群の90%を占めるLQT1~3型を正確に鑑別でき、また潜在性QT延長症候群を検出できる。本法は遺伝子解析に先立ってQT延長症候群の遺伝子型を推定できるため、治療を急ぐ例や、遺伝子診断が不能な例(40-50%を占める)、薬剤性QT延長症候群に有用と考えられる。

E. 結論

本研究で作成したデータベースと検索システムは、薬剤誘発性QT延長症候群の情報を提供できるだけでなく、医薬品の安全対策にも活用しうるため、国民の医療の向上に貢献できると考えられる。また、本研究で用いた分子薬理学的手法、心電図学的手法は薬剤性QT延長症候群の検出や診

断、機序の解明に有用と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1)鎌倉史郎：抗不整脈薬。臨床と研究, 81 : 99-105, 2004
- 2)鎌倉史郎, 里見和浩, 須山和弘, 清水渉, 栗田隆志, 相原直彦：長期治療におけるソタロールとアミオダロンの使い分け。心電図, 25 : 56-64, 2005
- 3)Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, Satomi K, Taguchi A, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Kamakura S: Excessive increase in QT interval and dispersion of repolarization predict recurrent ventricular tachyarrhythmia after Amiodarone. PACE, 27: 901-909, 2004
- 4)Kandori A, Shimizu W, Yokokawa M, Kamakura S, Miyatake K, Murakami M, Miyashita T, Ogata K, Tsukada K: Reconstruction of action potential of repolarization in patients with congenital long-QT syndrome. Phys Med Biol, 49: 2103-2115, 2004
- 5)Noda T, Suyama K, Shimizu W, Satomi K, Otomo K, Okamura H, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Ventricular tachycardia with figure eight pattern originating from the right ventricle in patient with cardiac sarcoidosis. PACE, 27: 561-562, 2004
- 6)Shimizu W, Horie M, Ohno S, Takenaka K, Yamaguchi M, Shimizu M, Washizuka T, Aizawa Y, Nakamura K, Ohe T, Aiba T, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Towbin AJ, Priori GS, Kamakura S: Mutation site-specific differences in arrhythmic risk and sensitivity to sympathetic stimulation in the LQT1 form of congenital long QT syndrome. J Am Coll

Cardiol, 44: 117-125, 2004

- 7) Shimizu W, Noda T, Takaki H, Nagaya N, Satomi K, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Echigo S, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Nakamura K, Ohe T, Towbin AJ, Priori GS, Kamakura S: Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2, and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*, 1: 276-283, 2004
- 8) Noda T, Shimizu W, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Classification and mechanism of Torsade de Pointes initiation in patients with congenital long QT syndrome. *Eur Heart J*, 25: 2149-54, 2004
- 9) Satomi K, Shimizu W, Takaki H, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Response of beat-by-beat QT variability to sympathetic stimulation in the LQT1 form of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*, 2: 149-54, 2005

2. 学会発表

- 1) Kamakura S: Clinical profiles and prognosis of patients with Brugada syndrome-A multicenter study for risk stratification and management in Japan. 第69回日本循環器学会総会学術集会, 横浜, 2005
- 2) 鎌倉史郎, 里見和浩, 須山和弘, 清水渉, 栗田隆志, 相原直彦: 長期治療におけるソタロールとアミオダロンの使い分け. 学術諮問委員会提言シンポジウム第21回日本心電学会学術集会, 京都, 2004
- 3) 宮本康二, 清水渉, 横川美樹, 岡村英夫, 飛梅威, 野田崇, 里見和浩, 須山和弘, 栗田隆志, 相原直彦, 鎌倉史郎: Brugada症候群におけるNa⁺チャネル遮断薬負荷試験-ピルジカイニドとフレカイニドの比較-. 21回日本心電学会学術集会, 京都, 2004
- 4) Shimizu W: Provocative testing in long QT syndrome., Symposium "Genotype-phenotype correlation in inherited cardiac arrhythmias and sudden cardiac death". 53rd ACC, New Orleans, 2004
- 5) Okamura H, Kamakura S, Noda T, Otomo K, Satomi K, Suyama K, Shimizu W, Kurita T, Aihara N: Clinical characteristics of patients with idiopathic ventricular fibrillation. 第31回世心電学会, 京都, 2004
- 6) Noda T, Shimizu W, Taguchi A, Yokokawa M, Okamura H, Otomo K, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Idiopathic ventricular fibrillation initiated by premature extrasystoles originating from right ventricular outflow tract. 第31回世心電学会, 京都, 2004
- 7) Ohgou T, Shimizu W, Okamura H, Satomi K, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Kamakura S: Clinical characteristics and management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. 77th AHA, New Orleans, 2004
- 8) Satomi K, Kurita T, Takaki H, Shimizu W, Suyama K, Aihara N, Niwaya K, Kobayashi J, Kamakura S: Heart rate dynamics at the onset of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. 77th AHA, New Orleans, 2004
- 9) Otomo K, Suyama K, Okamura H, Noda T, Satomi K, Shimizu W, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Implications of 2:1 atrioventricular block during common type atrioventricular nodal reentrant tachycardia: Localizations of site of block and lower turnaround point of reentrant circuit. 77th AHA, New Orleans, 2004
- 10) Shimizu W, Matsuo K, Satomi K, Kurita T, Noda T, Nagaya N, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Kokubo Y, Inamoto N, Tomoike H: Role of testosterone on male predominance

in Brugada syndrome. 77th AHA, New Orleans, 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働省科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
分担報告書

薬物相互作用によって引き起こされる QT 延長に関するデータベースの構築

分担研究者：佐藤 信範（千葉大学大学院薬学研究院 助教授）

研究協力者：岸田 浩（日本医科大学第一内科 教授）

研究協力者：仁ノ内絵里（千葉大学大学院薬学研究院）

研究協力者：長田 和士（千葉大学大学院薬学研究院）

研究協力者：鈴木 聡子（データインデックス株式会社）

研究協力者：金子 貴俊（データインデックス株式会社）

研究要旨

QT 延長症候群は、近年医薬品の循環器系副作用として注目され、様々な検討がなされている。我々は、平成 15 年度において薬物相互作用により引き起こされる QT 延長に関して発現薬剤や発現機序についての検討を行い、相互作用による QT 延長を引き起こす医薬品として抗不整脈薬、抗生物質、精神神経系薬が多いことを報告するとともに、発現機序に関しては、CYP2D6 や CYP3A4 などの「薬物代謝酵素阻害」、QT 延長を引き起こす薬剤同士の組み合わせにより誘発される薬理学的な「相加作用」、カリウムの欠乏により QT 延長が誘発される「電解質異常の結果による誘発」の 3 つの機序で誘発されることが示唆された。そこで今年度は、これらの結果をもとに薬物相互作用における QT 延長に関するデータベースの構築を行った。

キーワード：QT 延長、相互作用、薬物代謝酵素、相加作用、電解質、データベース

A. 研究目的

心電図上で QT 時間が延長する QT 延長症候群は医薬品の循環器系副作用として近年注目され様々な検討がなされてきた。我々は、平成 15 年度において薬物相互作用により引き起こされる QT 延長に関する発現薬剤や発現機序について検討を行い、相互作用による QT 延長を引き起こす医薬品として単剤での報告と同

様に抗不整脈薬、抗生物質、精神神経系薬が多いことを報告するとともに、発現機序に関して、CYP2D6 や CYP3A4 などの「薬物代謝酵素阻害」、QT 延長を引き起こす薬剤同士の組み合わせにより誘発される薬理学的な「相加作用」、カリウムの欠乏により QT 延長が誘発される「電解質異常の結果による誘発」の 3 つの機序で誘発されることを報告した。そこで今年度は、薬物相互作用による QT 延

長の組み合わせおよび発現機序の効率的な把握を可能とするために、昨年度の結果をもとにデータベースの構築を行った。

B. 研究方法

昨年度の検討において、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（現 医薬品医療機器総合機構）が管理する Web サイト「医薬品情報提供ホームページ（現

医薬品医療機器情報提供ホームページ）」内の「医療用医薬品の添付文書情報」で相互作用の併用禁忌及び併用注意に「QT 延長」または「QTc 延長」の記載のあった医薬品（2003 年 5 月 9 日時点）全 27 成分（配合剤は 1 成分とした）を対象とし（Table.1）、薬物相互作用における QT 延長に関するデータベースを作成した。

Table.1 相互作用に QT 延長の記載のある医薬品全 27 成分

薬効大分類	一般名	代表的な商品名
中枢神経系用薬	塩酸アミトリプチリン	トリプタノール
	塩酸イミプラミン	トフラニール
	塩酸クロミプラミン	アナフラニール
	塩酸スルトプリド	バルネチール
	塩酸ドスレピン	プロチアデン
	塩酸パロキサチン水和物	パキシル
	スルピリド*	ドグマチール
	チオリダジン	メレリル
	ピモジド	オーラップ
	マレイン酸フルボキサミン	デプロメール、ルボックス
循環器官用薬	塩酸ソタロール	ソタコール
	塩酸ニフェカルラント	シンビット
	塩酸ベプリジル	ベプリコール
	酢酸フレカイニド	タンボコール
	ピンドロール	カルビスケン
	硫酸キニジン	硫酸キニジン
消化器官用薬	スルピリド*	ドグマチール
抗生物質製剤	エチルコハク酸エリスロマイシン	エリスロシンW
	エリスロマイシン	エリスロマイシン錠トヤマ
	クラリスロマイシン	クラリス、クラリシッド
	ステアリン酸エリスロマイシン	エリスロシン錠
	ラクトピオン酸エリスロマイシン	注射用エリスロシン
	ランソプラゾール、アモキシシリン、クラリスロマイ	ランサップ
化学療法剤	アンブレナビル	ブローゼ
	イトラコナゾール	イトリゾール
	サキナビル	フォートベイス
	スバルフロキサシン	スバラ
	ミコナゾール	フロリード
	メシル酸サキナビル	インビラーゼ

* スルピリドは中枢神経系用薬と消化器官用薬の両方に分類されている。

C. 研究結果

1. データベースの構成

データベース（DB）は、薬剤分類情報と相互作用情報で構成し、この2つは

一般名 ID で関連付けられている。

薬剤分類情報は、大分類テーブル、中分類テーブル、小分類テーブル、小分類 - 薬剤テーブル及び薬剤テーブルの5つのテーブルによって構成した (Figure.1)。大分類テーブルでは「中枢神経用薬」、「循環器官用薬」などの薬効分類を、中分類テーブルでは「抗うつ薬」、「抗不整脈薬」などの薬効を、小分類テーブルで

は「三環系抗うつ薬」、「Class Ia 抗不整脈薬」など詳細な分類 (DB 内では“作用機序”とした) をそれぞれ定義している。また、1つの薬剤が2つ以上の薬効分類に分類されている場合もあることから、小分類テーブルと薬剤テーブルを小分類 - 薬剤テーブルを介して関連付けることによって、複数の分類名から関連させることを可能にした。

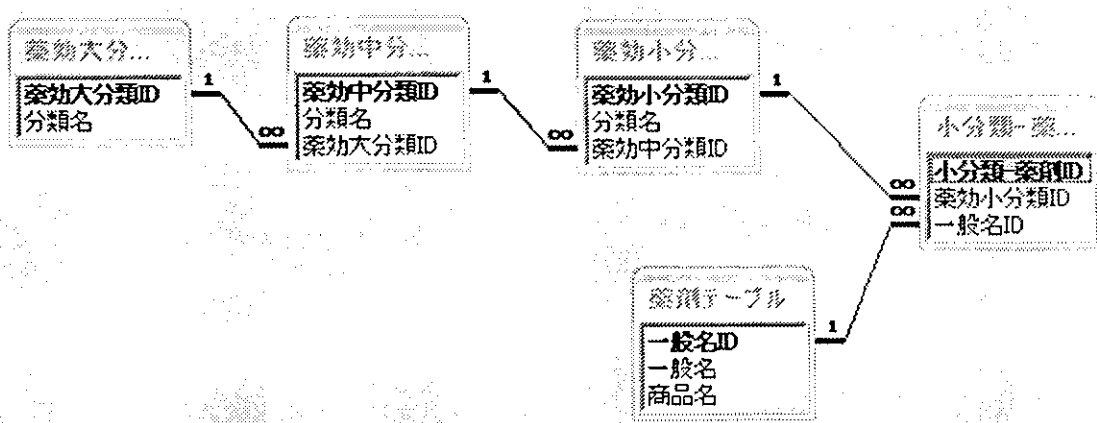


Figure.1 薬効分類情報の構成

相互作用情報は、相互作用テーブル、機序テーブル、CYP テーブル、注意喚起テーブルの4つのテーブルで構成した。相互作用テーブルは一般名 (自薬) ID、一般名 (相手薬) ID、機序 ID、CYPID、注意喚起 ID から構成されており、それぞれを薬剤テーブル、機序テーブル、CYP

テーブル、注意喚起テーブルと関連付けられている (Figure.2)。機序テーブルでは薬物相互作用による QT 延長の発現機序を、CYP テーブルでは QT 延長発現に関与する CYP 分子種を、注意喚起テーブルでは併用禁忌か併用注意かをそれぞれ定義している。

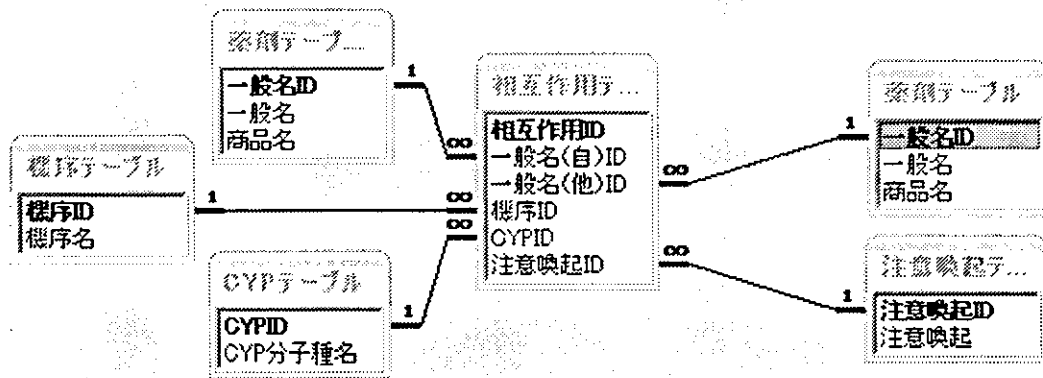


Figure.2 相互作用情報の構成

2. データベース画面

作成したデータベースの画面を Figure.3 に示す。画面上部左の 3 列にそれぞれ薬効分類、薬効及び作用機序を、右 2 列に一般名及び代表的な商品名を示し、その下に QT 延長に関する相互作用

情報として、相手薬ごとに一般名、代表的な商品名、相互作用の機序（「薬物代謝酵素阻害」、「相加作用」、「電解質異常」）、機序が薬物代謝酵素阻害であればその CYP 分子種、及び注意喚起をテーブル形式にて表示した。

薬効分類	循環器官用薬	一般名	カルシウム拮抗薬
薬効	抗不整脈薬	商品名	カルシウム拮抗薬
作用機序	Class Ia		

QT延長に関連した相互作用相手薬					
	一般名	商品名	機序名	CYP分子種名	注意喚起
▶	フロピリジン	メルレル	酵素阻害	CYP2D6	併用禁忌
	ニコチン	ニコチン	酵素阻害	CYP2C9	併用禁忌
	イトラコナゾール	イトラゾール	酵素阻害	CYP3A4	併用禁忌
*					

レコード 14 / 43

フォームビュー

D. 考察

薬物相互作用によって引き起こされる QT 延長は、薬理的・薬物動態学的両面の機序が考えられるが、昨年度の検討により「薬物代謝酵素阻害」、「相加作用」、「電解質異常の誘発」の3つの機序によって引き起こされることが示唆されている。

今回構築したデータベース (DB) は、薬物相互作用の相手薬をテーブル形式で表示するため、相互作用による QT 延長発現機序、CYP 分子種および併用禁忌・併用注意の各項目が明確に表示され、相互作用による QT 延長に関する情報を系統的かつ迅速に把握できると考えられ、患者の病態や併用薬の情報からあらかじめ薬剤性 QT 延長症候群の危険性を推測することができ、薬物相互作用による QT 延長発現の回避に貢献でき得ると考えられる。

E. 結論

今年度は、平成 15 年度の継続研究にて、薬物相互作用により引き起こされる QT 延長症候群に関して、その原因医薬品、相手薬、機序、注意喚起のデータベース化を行った。これにより、薬物相互作用による QT 延長の発現機序や発現に関与する CYP 分子種を系統的かつ効率的に把握でき、薬物相互作用による QT 延長の発現回避に貢献でき得ると考えら

れる。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 参考文献

なし

循環器系副作用症例及び文献情報からの評価法等の検討に関する研究

分担研究者 岸田 浩 日本医科大学第一内科教授

研究要旨

平成 16 年度は、有害事象防止のための医薬品安全対策の一環として、薬剤誘発性 QT 延長症候群のデータベース構築と症例検索並びに情報提供システムの基盤作りを行った。この目的のために、日本循環器学会発行の Japanese Circulation Journal(2002 年から Circulation Journal へ名称変更)に収載された薬剤誘発性 QT 延長症候群の症例の抄録をデータベースの資料とした。第 1 例目は、1971 年であり、2004 年 6 月までに 149 例を収集したが、本研究の対象は、原因薬剤が明らかな薬剤誘発性 QT 延長症候群の症例であり、121 文献抄録中、129 症例であった。これらの抄録から、薬剤誘発性 QT 延長症候群患者の年齢、性、原因薬剤名、原因ならびに誘因について分析し、これらを検索できるようなシステムを作成した。原因薬剤については、その薬剤名のリスト一覧を一般名索引と薬効分類索引から検索できること、原因・誘因の索引については、①薬理作用に基づく要因（原因薬剤の薬理作用、薬物相互作用）、②心疾患と関連性のあるもの（心不全、虚血性心疾患、先天性 QT 延長症候群、徐脈性不整脈、その他の心疾患）、③電解質異常、④肝・腎障害、⑤その他に分類した。これらの項目を検討することによって、本疾患の患者背景因子、発症状況や治療法は、今後の予防対策のための参考資料として有用である。今回 CD-ROM に収載したデータベースは、抄録に基づいた解析であったため、その情報の内容には制約はあるものの、薬剤の安全性使用情報の提供ならびに医療関係者（医学、薬学の学生も含む）への研修用の資料としても有用であり、医薬品の安全性使用対策に貢献できるものと考えられる。

分担研究者

佐藤 信範 ・千葉大学大学院薬学研究院
医薬品情報学

研究協力者

仁ノ内 絵里 ・千葉大学大学院薬学研究院
長田 和士 ・千葉大学大学院薬学研究院
金子 貴俊 ・データインデックス（株）
鈴木 聡子 ・データインデックス（株）

A. 研究目的

治療薬剤による副作用の中で、致死的な不整脈（torsades de pointes 型心室頻拍）による突然死が注目され、その原因として薬剤誘発性 QT 延長症候群が重視されている。このような副作用を防止するために、文献から収集された症例の臨床背景を分析することは、薬剤安全性対策として重要である。この目的のために、本疾患の原因薬剤、年齢、性差、原因ならびに誘因について検索できるようなデータベースを作成し、そのシステムを構築することである。文献は、日本循環器学会誌の症例抄録に基づいたため、その情報の内容には制約はあるものの、薬剤の安全性使用情報の提供ならびに医療関係者（医学、薬学の学生例、原因薬剤名や torsades de pointes（または多形性心室頻拍）発症の記載がない症例は今回の研究対象からは除外した。

も含む）に対する研修資料としても有用であり、これらのデータを収載した CD-ROM を試作することも目的とした。

B. 研究方法

平成 15 年度では、薬剤誘発性 QT 延長症候群の症例を、日本循環器学会誌における症例抄録の中で、1971 年の第 1 例目から 2003 年度までに 131 例の症例を収集した。平成 16 年度では、さらに症例の蓄積と、原因薬剤、年齢、性差、原因ならびに誘因の解析のために、症例の抄録から検索用としてこれらの項目を使用できるように整理した。16 年度には、149 例の薬剤誘発性 QT 延長症候群の症例が集積されたが、これらの症例のなかで、薬剤と関連性のな歳以上の例は、122 例中 73 例、59. 8% 59 歳以下に比べて 60 歳以上に多かった。男性では 57. 1% (16/28 例)、

したがって、本研究の対象となった原因薬剤が明らかである薬剤誘発性QT延長症候群の症例数は、121報告抄録中、129症例であった。これらの抄録から、薬剤誘発性QT延長症候群患者の年齢、性、原因薬剤名、原因ならびに誘因について分析し、これらを検索できるようなシステムを作成した。尚、7例に年齢、性の記載がなかったため、これらの項目については、122例（男性28例、女性94例）で集計された。122例の平均年齢は60.7±13.9歳、男性59.7±13.8歳、女性61.1±13.9歳である。（倫理面への配慮）

個々の症例の情報については、個別に医薬品との関連性を評価した症例報告であるが、その原因薬剤や原因ならびにその誘因として、特定できないものがあり、副作用と関連性が否定できないものはこれらの中に含まれている。したがって、その数や内容から単純に医薬品の安全性を比較できるものではない。

また、倫理面から、患者名や医療関係施設、疾患名（統合失調症、先天性QT延長症候群など）に細心の注意を払い、個人情報や人権に抵触しないように配慮した。

C. 研究結果

1. 臨床背景について

①性差について：男性に比べて女性が多かった（女性77%、男性23%）。

②年齢構成（表1）：全体では60代、70代、50代の順。男性60代、女性70代がもっとも多い。

③原因薬剤：薬効分類では、全身麻酔剤、精神神経用剤、自律神経剤、強心剤、不整脈用剤、利尿剤、血圧降下剤、血管拡張剤、高脂血症用剤、気管支拡張剤、消化性潰瘍剤、化膿性疾患用剤、その他の血液・体液用薬、肝臓疾患用剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質製剤、アレルギー用薬など、多岐にわたってみられた。報告数では、循環器官用薬、中枢神経系、消化器官用薬、漢方製剤、アレルギー製剤の順。

④原因並びに誘因（表2）

本疾患の発症に薬剤自体の作用機序が関与した例は、129例中89例（69.0%）であり、心疾患既往が原因である例は、129例中85例（65.9%）、電解質異常は、129例中33例（25.6%）、肝・腎障害は、129例中16例（12.4%）、その他は、129例中3例（2.3%）であった。薬剤自体の作用機序のうちでは、原因薬剤の薬理作用に基づいたものは85例ともっとも多く、そのうち過剰投与によると考えられる本疾患は12例であった。また、薬物相互作用の薬理作用によって生じた徐脈性不整脈とQT延長がtorsades de pointesの発症原因であったものは10例であった。心疾患の内訳とその頻度は、その他の心疾患（主に頻脈性不整脈、弁膜症）、徐脈性不整脈、心不全、先天性QT延長症候群、虚血性心疾患の順であった。

⑤原因・誘因と年齢構成との関係（表3）薬剤誘発性QT延長症候群を発症した60本疾患の発症年齢について、60歳以上

女性では60.6%（57/94例）であり、男女ともに60歳以上の例が多かった。原因・誘因別に比較すると、60歳以上の群では、薬理作用自体が原因であったものは85例中50例（58.8%）、心疾患と関連性があったものは76例中60例（78.9%）、電解質異常は32例中17例（53.1%）、肝・腎障害15例中9例（60.0%）であった。いずれの原因も59歳以下の群に比べて60歳以上群で過半数を占めたが、とくに心疾患の発症率ももっとも高率であり、59歳以下の群に比して60歳以上群で有意に高かった（ $p<0.0001$ ）。他の原因については、両年齢群の間に有意差を認めなかった。

一方、性差で比較すると、いずれの原因における発症頻度も、男性よりも女性が多かった。男女別にそれぞれの原因の発症頻度を年齢別にみると、薬理作用が原因であった症例は男性19例、女性66例であったが、60歳以上の群では男性11例（57.9%）、女性39例（59.1%）であり、男女ともにその頻度はほぼ同率であった。原因が心疾患によるものは男性15例、女性61例であり、60歳以上の群は男性70.0%、女性78.7%であり、男女ともに59歳以下に比べて60歳以上で有意に高率であった（各々 $p<0.01$ 、 $p<0.0001$ ）。他の原因においても男女ともに60歳以上群で同率～やや上回ったが、有意差はみられなかった。

2. データベース及びCD-ROM作成について

薬剤誘発性QT延長症候群のデータベースとして、129症例による検索システムを作成し、CD-ROMに収載した（添付CD）。文献検索方法は、症例の原因と考えられる原因分類索引と原因薬剤を一般名と薬効分類から選択し、基礎疾患などは文字列検索で入力すると、それに関連する症例一覧が表示される。さらに、その文献表示を選択するとその症例報告の抄録が表示される。薬の商品名検索を行うと、その薬剤の添付文書にQT延長の副作用が記載されている場合には青、記載がない場合には黒で表示される。また、QT延長に関係する薬物相互作用の情報も検索できる。

D. 考察

薬剤誘発性QT延長症候群の患者背景、原因薬剤、原因・誘因、治療方法などの検討には、収集された症例報告から重要な情報が得られた。薬剤誘発性QT延長症候群の原因として、年齢、性差、基礎疾患、薬剤の不適正使用、薬剤の薬理作用、相互作用など多岐にわたるが、薬剤の過剰投与が原因であったのは12例であり、残りの117例は適正な用法・用量による投与であった。しかし、薬物相互作用や慎重投与すべき疾患（心不全、肝・腎疾患など）によって、薬剤の血中濃度が異常高値をした例もあった。一方、血中濃度は正常範囲内であっても先天性QT延長症候群、心機能低下、徐脈、電解質異常、治療薬の薬理作用自体が原因でQT延長を来し、torsades de pointes発症の原因となった。

E. 結論

の頻度は59歳以下の例に比べて性別に関係なく多かった。副作用の原因との関連性について、心疾患既往のある例は、60歳以上の群で、心疾患のない例に比して有意に多く、男女ともに60歳以上の心疾患既往例で有意に多かった。心疾患以外の原因における頻度も60歳以上で多い傾向はあったが、年齢との関連性は有意ではなかった。

したがって、副作用の原因である薬剤の薬理作用自体によるもの、電解質異常、肝・腎障害は年齢とは関係なく発症するのに対して、心疾患のある例では年齢との関連性によって発現することが示唆された。

薬剤誘発性QT延長症候群の頻度は、女性に多かったが、今回の検討からはその理由は明らかにされなかった。近年、新薬の開発には、QT間隔の測定が必須であり、とくに健常者におけるQT間隔は、男性に比べて女性で延長していることから薬剤の用法・用量には十分注意する必要がある。また、薬剤使用には、原因疾患や病態に応じた適正使用の重要性が示唆された。

薬剤による副作用の重要性は、医薬品の安全性情報の開示などによって理解されているものの、とくに、安全性対策の一環として、医療従事者ならびに医学生や薬学生に対する薬剤の安全性使用に対する教育が必要である。薬剤性QT延長症候群は、致死的不整脈であるtorsades de pointes型心室頻拍を発症し、時に心室細動に移行し突然死をきたすことがあるため、とくに重要である。

本研究では、薬剤性QT延長症候群の症例報告に基づいた抄録集を作成し、症例の原因薬剤や原因・誘因、原因疾患などとの関連性を検索できるようなシステムを構築した。薬剤性QT延長症候群における原因薬剤は、循環器用薬、中枢神経薬、消化器用薬、漢方製剤、アレルギー用薬など多岐にわたる。今回作成したデータベースから本疾患と、個々の症例の疾患に対する治療薬剤との関連性やその原因、背景因子を検討することによって、個々の症例に応じた薬剤の適切な投与方法を正しく理解することができる。

海外では、薬剤性QT延長症候群の症例を集めたQTセンターの開設（アリゾナ大学）や副作用症例のメタ解析が報告されている。しかし、本邦での疾患や薬剤の使用状況は海外のそれとは異なるので、独自の資料に基づいた原因を追求し、対策を立てることが重要である。

本研究では、本邦における薬剤誘発性QT延長症候群を発症した症例を収集し、それに基づいたデータベースをCD-ROMに収録した。今回作成したCD-ROMの資料は、研修用として試作段階のものである。このシステムは他の薬剤による副作用情報の検索にも応用可能であり、薬剤の安全使用対策として有用である。

1) 薬剤誘発性QT延長症候群 129 症例のデータベースを構築した。

2) 本疾患の原因と考えられる原因分類、原因薬剤、基礎疾患などを入力することによって、それに関連する症例を検索できる。

3) 本疾患の原因として、原因薬剤の用法・用量は適切であり、血中濃度は正常範囲内であっても、先天性QT延長症候群、心機能低下、徐脈、電解質異常ならびに治療薬の薬理作用自体が原因である例が多かった。

4) 本疾患は女性に多く、心疾患が原因である頻度は、59歳以下に比べ60歳以上で有意に高かったが、他の原因としての薬理作用自体、電解質異常、肝・腎障害には年齢との関連性は認められなかった。

5) 薬剤使用に際して、性差に基づいた適切な投与量の決定や原因疾患・病態に即した適正使用の重要性を示唆した。

6) 薬剤の安全性使用情報の提供ならびに医療関係者（医学、薬学の学生も含む）への研修用の資料としても有用であり、医薬品の安全性使用対策に貢献できるものと結論される。

F. G. 研究発表、学会発表

学会発表：

○佐藤 信範、仁ノ内 絵里、長田 和士、上田 志朗、金子 貴俊、鈴木 聡子、岸田 浩。

薬剤誘発性QT延長症候群

—発現機序から対策まで—(シンポジウム)

・原因の情報学的検討とQT延長に関するデータベース作成の試み。

第20回日本心臓ペースメーカー・電気生理学会学術集会、2005年5月30日、宝塚市。

表 1. 薬剤誘発性 QT 延長症候群の症例における年齢構成

	10代	20代	30代	40代	50代	60代	70代	80代	90代	(例(%))
男性	1(3.6)	1(3.6)	1(3.6)	4(14.3)	5(17.9)	8(28.6)	5(17.9)	3(10.7)	0(0)	
女性	3(3.2)	5(5.3)	4(4.3)	3(3.2)	22(23.4)	23(24.5)	24(25.5)	8(8.5)	2(2.1)	
計	4(3.3)	6(4.9)	5(4.1)	7(5.7)	27(22.1)	31(25.4)	29(23.8)	11(9.0)	2(1.6)	

表 2. 薬剤誘発性 QT 延長症候群における原因・誘因

原因・誘因	例数 (%)
薬理作用	89(69.0%)
原因薬剤の薬理作用	85(65.9)
相互作用	10(7.8)
心疾患	85(65.9%)
心不全	12(9.3)
虚血性心疾患	8(6.2)
先天性 QT 延長症候群	9(7.0)
徐脈性不整脈 (人工ペースメーカを含む)	36(27.9)
その他の心疾患(主に頻脈性不整脈)	51(39.5)
電解質異常	33(25.6)
肝・腎障害	16(12.4)
その他	3(2.3)

症例数は重複あり

表 3. 原因・誘因における性差と年齢との関係

原因	男性 (n=28)	女性 (n=94)	計 (n=122)
薬理作用	19	66	85
≤59 歳	8	27	35
≥60 歳	11	39	50
心疾患の既往	15	61	76
≤59 歳	3	13	16
≥60 歳	12	48	60
電解質異常	9	23	32
≤59 歳	4	11	15
≥60 歳	5	12	17
肝・腎障害	2	13	15
≤59 歳	1	5	6
≥60 歳	1	8	9

* p<0.01 **p<0.0001 (カイ 2 乗検)

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
分担研究報告書

重篤な循環器系副作用（QT 延長症候群等）の症例情報の収集・評価
それに基づく併用薬剤等のリスク因子の解明に関する研究

分担研究者 新 博次 日本医科大学付属多摩永山病院内科・循環器内科 教授

研究要旨：薬剤性QT延長症候群に関する情報提供を行うシステムを開発するため、インターネットにて閲覧できるホームページを開設し、情報提供を開始した。

A. 研究目的

薬剤性 QT 延長症候群は、併用薬剤のみならず電解質異常を合併することなどにより多形性心室頻拍 (Torsade de pointes) を発症することが知られる。このような薬剤に起因する不整脈発症を未然に防止するには、医療従事者が如何なる薬剤が QT 延長作用を有するか、また、相互作用による事故はいかなる状況で発症するかを知っておく必要がある。そのため情報提供、助言を可能とするシステムの開発を目的とした。

B. 研究方法

日本医科大学付属多摩永山病院薬剤科、内科・循環器科の共同にてインターネット上にホームページを解説し、QT 延長に関わる情報、すなわち薬剤分類別の QT 延長作用を有する薬剤名、当院での使用状況と QT 延長の程度、torsades de pointes の発症頻度、米国の QT 延長に関わるサイトへのアクセスなどの情報を公開する。また、相談窓口として質疑応答を FAX にて行うための方法を示す。

C 研究成果

<http://www.nms.ac.jp/QTdrugs> に QT 延長の情報提供ならびに質疑様式 (FAX に

て問い合わせ可能) を備えたホームページを開設した。

D. 考察

薬剤による QT 延長による、心室性不整脈発症による心事故の多くは単剤使用時より複数の薬剤併用により発症している。そこで、まずは QT 延長を来しうる薬剤を認識することが重要となる。そして、この作用を有する薬剤使用時には、心電図にて安全性の確認を行うことが勧められる。しかし、一般には、まだ如何なる薬剤が QT 延長作用有するか、またその薬剤の薬物動態に影響を与える薬剤は何かを知って使用すべきである。そこで多くの医療関係者が日時にかかわらず、利用できるホームページ開設の意義は高いと考える。今後さらに内容的にも充実を図り、最新の情報提供を行うべきと考える。

E. 結論

薬剤性 QT 延長に関連する情報提供のため、インターネット上にホームページを開設し運営した。

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書

QT延長症候群と性差に関する基礎的研究

分担研究者 宮本 篤
(札幌医科大学医学部医療薬学教授・附属病院薬剤部長)

研究要旨

今年度の継続的調査研究により、非循環器系薬剤を含めた 552 の医療用医薬品に QT 延長を発症する危険性が高いことが判明し、そのうち 295 件が「重大な副作用」、「その他の副作用」あるいは「重要な基本的注意」の項目に記載されており、これらが単剤で QT 延長を引き起こす可能性のあることがわかった。また残りの 257 件は、他の薬剤との併用で QT 延長の可能性のある薬剤であった(主に Ca 拮抗薬と利尿薬)。一方、先天性や後天性(二次性)の QT 延長症候群には性差(女性に多い)が存在することが明らかとなっている。そこで、TdP 発現と関係するアドレナリン受容体に焦点を絞り、動物実験においてこれら心筋受容体の量的・質的な雌雄差について検討を加えた。その結果、ラット心筋アドレナリン受容体で量的違いは雌雄間で検出されなかったが、これら受容体に質的変化が存在しており、女性で多発する QT 延長症候群との関連性が示唆された。

A. 研究目的

2002年現在、種々の心筋イオンチャネル活性化に関与する非循環器系薬剤を含めた456の医療用医薬品に加え、33の被疑薬にQT延長を発症する危険性が高いことが判明し、この薬剤誘発性QT延長には性差(女性に多い)が存在していることが明らかとなった。

また、種々の心筋イオンチャネル活性化とTdP発現との関係が明らかとなり、これらの発現機序をもとにTdPを発現する医薬品が整理され、どのような薬剤特性によりTdPが発現し易いの

かが以下のように整理された。その結果、1) Na 電流増強作用にはケタンセリン、2) K 電流抑制作用にはブチロフェノン系およびフェノチアジン系抗精神病薬などが、3) Ca 電流増強作用にはベスナリノン・プレニラミン・カテコールアミン・タクロリムスなどが、4) α_1 -受容体活性化にはフェニレフリン・メトキサミンなどが、5) β -受容体活性化にはイソプロテレノールなどが、6) 血清 K 値低下作用には利尿薬・抗生物質・副腎皮質ホルモンなどが、7) 血清 Mg 値低下作用にはアミノグリコシド系抗生物質・アムホテリ

シン B・シスプラチン・シクロスポリンなどが、8) 徐脈作用には三環系抗鬱薬・ベスナリノン・交感神経系アンタゴニスト・副交感神経系アゴニストなどが、9) Na チャネル抑制作用にはイミノベンジル系抗精神病薬・ブチロフェノン系抗精神病薬・ジソピラミドなどがその対象医薬品であった。

そこで本年度も継続的に、独立行政法人・医薬品医療機器総合機構が管理している web サイト内の「医療用医薬品の添付文書情報」を活用し、QT 延長を引き起こしやすい薬剤を追跡検索した。一方、先天性や後天性（二次性）の QT 延長症候群には性差（女性に多い）が存在することがこれまでの調査で明らかとなっている。そこで、TdP 発現と関係するアドレナリン受容体に焦点を絞り、動物実験においてこれら心筋受容体の量的・質的な雌雄差について検討を加えた。

B. 研究方法

1. 単剤でQT延長を引き起こす可能性のある薬剤の追跡検索

医薬品医療機器総合機構が管理している「医薬品医療機器情報提供ホームページ」(<http://www.info.pmda.go.jp/>)内の「医療用医薬品の添付文書情報」を活用し、QT 延長を引き起こしやすい薬剤を追跡検索した。

2. 受容体結合実験のための雌雄ラット左心室筋粗膜標本の作成とラジオレセプターアッセイ

TdP 発生と密接に関係する α_1 -アドレナリン受容体や β -アドレナリン受容体に対する放射性標識化合物（ラジオ

リガンド）を用いた結合性の違いを saturation binding assay により薬理的に検討するために、ウイスター系雌雄ラット(280-320g)の左心室筋（雌雄それぞれ7匹）より粗膜分画をこれまでの方法¹⁾に従い調製し、膜標本として実験に供した。

受容体結合実験は既報²⁾に従い、膜浮遊液を試験管に入れ、50mM Tris HCl あるいは displacer(10 μ M phentolamine or 10 μ M propranolol)を添加後、0.01~3nM [³H]prazosin あるいは 0.5~8nM [³H]CGP12177 を各々の検体と混和し、25℃で30分間インキュベートした。インキュベーション後、反応液を Brandel M-30 cell Harvester に装着した Whatman GF/B ガラスファイバーろ紙で吸引ろ過し、ろ紙上にトラップされた放射能を液体シンチレーションカウンターで計測した。この displacer 無添加の値を総結存量とした。同時に放射性リガンドと displacer の両方を添加した検体で放射能を測定し（非特異的結存量）、総結存量から非特異的結存量を差し引いた値を特異的結合とした。実験成績(saturation binding data)は、統計パッケージが内蔵された computer-assisted curve-fitting program (LUNDON-1)によって解析した。

C. 研究結果および考察

薬剤誘発性 QT 延長の発現機序と性差による発生傾向について、平成14年度には文献調査等を中心に実施し、カリウムチャネルの先天的・後天的異常で QT 延長症候群が生じ、薬剤誘発性 QT 延長は女性に多いことが明らかとなった。最終年度となる今年度は、