

学位記授与番号	博 甲 第 5 号
学位の種類	博 士 (医療薬学)
氏 名	田中 伸枝
学位授与の要件	学位規則 (昭和二十八年四月一日文部省令第九号) 第四条第一項該当者
学位授与に至る経過	学位論文受理年月日 平成 30年 1月 15日
	学位論文審査終了年月日 平成 30年 2月 22日
	研究科委員会議決日 平成 30年 3月 5日
授与年月日	平成 30年 3月 20日
学位論文の題名	妊婦等が抗体医薬品を安全に使用するためのレギュラトリーサイエンス研究
論文審査委員	教授 西村 多美子 (主査) 教授 塩田 澄子 (副査) 教授 森 秀治 (副査)

学位論文内容の要旨

本研究は、妊婦等が医薬品を安全に使用するために薬剤師がどのような情報を患者に提供して指導していけばよいかを、胎盤を通過する非臨床のデータが限られている抗体医薬品について、レギュラトリーサイエンスの観点に基づくリスクベネフィットバランスから調査研究したものである。2013年度から2016年度に医薬品第一及び第二部会で審議され承認された新抗体医薬品17品目の妊婦等への投与について、添付文書の使用上の注意が設定された経緯を医薬品医療機器総合機構の審査報告書から明らかとした。また、欧州や米国の規制当局の評価と比較した。調査した抗体は 医薬品規制調和国際会議ガイドラインで、遺伝子組換え体の非臨床試験は、実験動物に対して異種蛋白質であり細胞膜を透過しない高分子のため、実施されるものが限られている。そのため、胚胎児毒性が認められ妊婦等へ禁忌とされている低分子 EGF, VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害薬と異なり、胚胎児毒性試験が未実施で情報が乏しい。情報不足のため妊婦等へ禁忌とされた品目と、該当する疾患への治療法がないことで妊婦等へは禁忌とされなかった品目とがあり、規制当局のリスクベネフィットバランス評価のばらつきが認められた。また、日米欧での評価にも相違があり、データがない中でのリスクベネフィット評価の難しさが示された。長期実務実習で妊婦等への服薬指導を実施または見学した6年次学生へのアンケート調査から、添付文書に妊婦等へは「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する」とされた品目の服薬指導は難しいことが示された。現在、薬剤師は妊婦等へ服薬指導する際に、薬剤の作用機序、薬物動態、疾患の特性と重篤性、薬剤を使用する時期と期間、投与方法、動物試験結果や最新知見から想定される胎児への影響などの情報をもとに、患者への説明内容を各症例に合わせて検討する。「薬学実務実習に関するガイドライン」では「妊婦・授乳婦、小児、高齢者などへの対応や服薬指導において、配慮すべき事項を具体的に列挙できる」、「周産期医療及び小児医療に関する適切な薬学的管理について説明できる」を薬学部生の到達目標としている。本論文は、現状の問題点を明らかにし、解決法として、すべての薬剤師が活用しやすい添付文書情報の充実を第一に提案し、その他インターネットのさらなる活用などを提案している。

論文審査の結果の要旨

審議内容：本研究は、妊婦等が医薬品を安全に使用するために薬剤師がどのような情報を患者に提供して指導していけばよいかを、胎盤を通過するが非臨床の毒性試験データが限られている抗体医薬品について、レギュラトリーサイエンスの観点に基づくリスクベネフィットバランスから調査研究したものである。調査は、2016年度までに承認され現在も流通している抗体医薬品に対して網羅的に行われた。毒性試験データがある低分子分子標的薬に比べて毒性試験データが乏しい抗体医薬品のリスク評価は日米欧で異なること、わが国での評価も抗体医薬品の薬理作用や免疫作用により異なることを明らかにした。リスクベネフィットバランス評価の考え方の中で、非臨床試験結果の情報が乏しい抗体医薬品の妊婦に関する服薬指導の改善について本研究は提供できたと考える。本論文で示されたリスクベネフィットバランスの考え方は、今後、抗体医薬品のほかに細胞治療、核酸医薬、遺伝子治療などの新たな治療法における患者の安全性確保を考える際に重要な問題解決方法を示したものであり、今後の展開も期待される研究内容として高く評価できる。

上記の論文審査概要を含め、主査および副査で審議した結果は、以下の通りである。

1. 研究の背景や目的の理解：申請者の薬剤師業務から見出した問題点を解決するための研究であり、レギュラトリーサイエンスを十分に理解し研究を進めており、高く評価できる。
2. 研究課題に関する知識：わが国での医薬品承認審査での評価をまとめた審査報告書をよく理解し、欧米の規制当局の資料もよく読みこなしたことは評価できる。
3. 研究の進め方や研究方法に関する吟味：添付文書の記載内容の裏付けや妊婦等への投与が判断されるに至った過程が明らかとすることができた。また、日米欧の最新の情報を精査し、学会発表や専門誌への論文投稿で学外の専門家と意見交換することで、円滑に研究を進めることができた。
4. 実験データ、理論計算、調査などの結果についての解析：調査結果を年度ごとに比較することで日米欧の規制当局のリスク評価の変化を明らかにすることができたことは高く評価できる。
5. 得られた結果等に関する独自の考察：独自の考察や今後の展望を纏めることができしており、今後の問題解決に生かすことができると考える。
6. 参考論文の適切な引用：良好、
7. 論文及び口述発表の論理性：論文は論理的にまとめられていた。口述発表は冷静で適格であり質疑応答にも丁寧に対応できた。良好
8. 研究成果の社会貢献度：長期実務実習後に6年生が抱える患者対応の不安を解消する手段のひとつを提案できた。抗体医薬品の妊婦に対するリスクベネフィットに関する情報が乏しい中、本研究は有用な情報を提供できたと考える。
9. 医療の諸問題への応用：抗体医薬品だけでなく、遺伝子治療などにおいても本研究のリスクベネフィットの考え方は重要である。インフォームドコンセントから Shared decision making (SDM) (共同意思決定) へと患者対応が移行していくなかであって、薬剤師が利用しやすい情報の提供手段を提案できたことは評価に値する。
10. 将来への発展性：申請者が薬剤師業務で見出した問題に対して本研究で解決策のいくつかを提案することができた。今後、承認されてくる新薬にも応用できる考え方であると思われる。わが国における薬剤師業務が変革していく中で、薬剤師業務に本研究のリスクベネフィットバランス評価の考え方を活用し、新たな問題解決を図ることは医療が益々個別化していく中で重要になるとと思われる。

以上より、本論文は博士（医療薬学）の学位論文として適合するものと評価される。

審査結果： 合格