

## 論文審査の結果の要旨

氏 名：窪田 幸恵

論文題目：血液がん治療薬の安全性プロファイル評価と添付文書への  
非臨床安全性情報の反映に関するレギュラトリーサイエンス研究

本研究は医薬品に関するレギュラトリーサイエンス RS 研究であり、非臨床試験、特にトキシコキネティクス試験および毒性試験から、ヒトの安全性予測のための外挿性を検討した。本邦で承認された血液がん治療薬を対象として、非臨床試験成績と臨床試験成績から量的ならびに質的な面から安全性プロファイルを評価したもので、社会的に価値の高い研究論文であると認める。

量的安全性プロファイルは投与量レベルと暴露量レベルの組合せを基に 5 段階 (I ~ V) に分類した。単に用量あるいは暴露量のいずれかを非臨床試験と臨床試験の間で比較したのではなく、その両方を評価に用いたことは、精度の高い安全性予測を可能にするものと考えられた。臨床用量での血中濃度より低いレベルで毒性が出現からと言って、その薬物の臨床使用が必ずしも否定されるわけではないが、医療者がそれを知らずに医薬品として使用することは避けるべきである。ヒト血液がんという重篤な副作用を有する医薬品を新しい評価方法により、安全性プロファイルを評価したことは新規性があり、他の薬効領域への応用性も期待される。さらに、本研究は毒性所見に一致 (類似) した薬物有害反応 ADR (有害事象 AE) の発現件数割合を示す質的安全性プロファイル (一致率) に相関性が認められ、特に量的安全性プロファイル III および IV に分類される成分で一致率が高いことを明らかにしている。このことは、本研究論文の解析手法が量的安全性プロファイルから ADR を予測する有用な方法であることを示している。さらに、本結果を製造販売後安全対策やヒト安全性予測のためのガイドライン整備に利用することを提言している。本研究成果は国民の健康・利益を守ることに貢献できるものであり、社会的な波及効果が十分に期待できる。

本博士論文は、新しい評価法に着眼点が置かれており、その成果は RS 分野を大きく進展させるものと推察する。膨大な申請データや資料を整理し、適切な方法論を用いて解析を重ね、その結論を適切に示した。考察においても、エビデンスを適切に提示して一貫した論旨により結論を導いている。論文の形式は薬学分野の標準的な様式を遵守し、しっかり整えられている。窪田氏の大学院 4 年間における専門的な知識・技能・態度から、RS 研究領域における研究力、科学的洞察力とリーダーシップ、社会に貢献できる能力を修得したと判断した。また、生涯にわたり積極的に自己研鑽に励む姿勢を有することも認められた。博士論文審査および口述試験、大学院 4 年間の研究態度を総合的に検討した結果、審査員全員一致で窪田幸恵氏は博士 (薬学) の学位を授与するに値することを認めた。

主査 : 薬学研究科 秋元 雅之

副査 : 薬学研究科 児玉 庸夫

副査 : 薬学研究科 佐々木 英久