

論文審査結果の要旨

木下充弘君の博士論文「規則性の高い酸性多糖の分析と生理機能解析に関する研究」はポリシアル酸やヒアルロン酸などの規則性の高い酸性多糖の分子量分布の解析法の開発とそれらの生物機能発現機構の解明を目指した成果をまとめた論文である。

本論文では規則性の高い酸性多糖の分析法をキャピラリー電気泳動法を用いて開発し、ポリエチレングリコールをポリマーマトリックスとするキャピラリーゲル電気泳動により、酸性多糖を重合度を解析する方法を開発している。また、重合度ごとの分離について検討する過程で重合度の小さなオリゴ糖が、一定の重合度を境に泳動順序が逆転することを発見し、泳動順序の逆転現象が規則性の高い酸性多糖の立体構造の形成と密接に関係することを明らかにしている。また、泳動順序の逆転が観察される境となる付近のヒアルロン酸オリゴ糖についてヒアルロニダーゼおよびヒアルロン酸結合タンパク質による分子認識機構について解析し、ヒアルロン酸の立体構造とのかかわりを解析している。タンパク質によるオリゴ糖の分子認識は泳動順序の逆転が観察される重合度を境にして大きく変化し、規則性の高い酸性多糖が生物機能発現において、重合度の大きさに依存した秩序ある立体構造の形成が重要であることを明らかにしている。

本論文ではこれまで解析が困難であった酸性多糖の分子量および分子量分布の解析法を開発し、その過程で発見されたオリゴ糖の泳動順序の逆転現象とオリゴ糖のタンパク質による分子認識機構の関係を明らかにしており、規則性の高い酸性多糖の生物機能発現機構を理解するための重要な情報を数多く含んでいる。また、木下充弘君の研究成果は **Analytical Chemistry** などの一流誌に掲載され、高い評価を受けている。以上のような理由から、本論文は博士論文として極めて価値が高いと判定される。

氏名	野村守弘
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	薬第63号
学位授与の日付	平成18年3月22日
学位授与の要件	学位規程第4条第2項該当
学位論文題目	医薬品の安全性情報の管理と評価に関する医療薬学的研究
論文審査委員 (主査)	教授 秦 多恵子
(副主査)	教授 岩 城 正 宏
(副主査)	教授 西 田 升 三

論文内容の要旨

医薬品には有効性はもとより倫理性的配慮とともに安全性の確保が強く求められている。医療人には医薬品による副作用を未然に防ぎ、万一健康被害が発生した場合であっても最小限に食い止めるという絶え間ない安全性への配慮が課せられている。また薬剤師には開発治験の段階から市販後使用全般を通じて管理していくことが期待されている。そこで本論文では、医薬品の市販後の安全性に重点を置き、安全性情報収集システムの構築や臨床検査値異常の確認と評価について検討し、さらに年々増加し続ける安全性情報自体の質の客観的評価方法について検討した。

第1章では、近畿大学病院薬剤師をモデルとして、医薬品の発売後に実施される市販後調査（使用成績調査・特別調査）への院内薬剤師の介入状況とその効果を検討した。市販後調査は、医薬品の適正使用の推進と安全性の確保を使命とする薬剤師が関わる重要な職能のひとつである。始めに安全性情報を中心としてエビデンスの高いデータ収集のため、業務上の不足部分を検証し、次いでエビデンスを向上させるためのシステム活性化に務め、副作用をより速やかに、かつ正確に把握することが可能になった。

市販後早期の医薬品の安全性についての監視機能の重要性については、ICH（医薬品承認審査国際協議会議）においても指摘されるところであり、その機能の向上に医療機関の薬剤師の果たす役割が大きい。医療機関に勤務する薬剤師の市販後への介入を試み、安全性情報の収集とともにそれに伴う労力やコストも検討し、その労力は有害事象（副作用）発生率よりも調査票発行・回収枚数に依存することが明らかにした。この調査業務の経済的根拠を明らかにし、これを継続して実施するためには対価の取得も必要であることを示すことができた。

その他、厚生労働省が定めた市販後調査実施期間である「新薬発売直後6か月間」の妥当性や収集副作用情報を医療現場に還元する調査結果報告様式の工夫と統一化が情報伝達の鍵になることにも言及した。

第2章では、安全性の客観的指標となる臨床検査値の取り扱いについて検討した。医薬品の副作用のうちの臨床症状は、診断する医師の主観的要素が大きいのにに対し、臨床検査値は数値として示されるので客観性が高いと思われる。しかし、数値は客観的であってもそれが異常変動であるか否かの判断に主観的要素の入る余地がある。そこで、院内の患者データから得られる検査値のうち一般的に測定される血液成分について、成分ごとの変動係数を算出し、データの一般化と異常変動判定の客観化の可能性を求めた。その結果、変動係数はTB（総ビリルビン）が $27.2 \pm 10.1\%$ で最も大きく、BUN

（尿素窒素）、GPT（ALT）、GOT（AST）がこれに続き、血球成分ではWBC、PLT、RBCの順に小さくなった。これらは、欧州の多数機関で数年間に亘って得られたデータを集積統合したRicosらの変動係数と高い相関（ $R=0.88$ ）を示し、彼らのデータを当院患者の変動判定の指標として使用することが可能と考えられた。

臨床検査値の変化を異常変動と捉えるか否かの判定について、一般に汎用されている基準値（正常値）からの逸脱のみを基に判断する方法に加えて基準変化値（RCV）を算出する方法を考案して、客観的判断を可能にし、医師以外のCRCや薬剤師でも同じ判断が出来るようになった。一定条件下でサンプリングした患者103例での判定では51.7%の異常変動検出率を得た。ちなみに、基準値からの逸脱のみを指標とする従来法では31.4%であった。次いでこの方法を用いて、経口抗肝炎ウイルス剤 ribavirin 適用者の投与前後の臨床検査値を調査し、従来注意されていなかった血液成分に大きな異常変動が見出され、今後はより留意すべき成分としての情報を提供できた。

次に、市販後調査のみならず通常診療でも、臨床検査値の薬剤投与前値としての採用許容範囲は前1ヶ月以内の値としている場合が多いが、広範な疫学的／統計的手法での調査・検討の結果、前3か月までの値は許容できる可能性が高いことを示した。

第3章では第1、2章とは逆に、医療機関に報告される外部からの安全性情報、特に市販後の有害事象情報の実態を検討した。直近2年間では非癌領域における情報量が著しく増加し、また治験では見逃されやすく報告義務のない「未知・非重篤」情報や「既知・重篤」情報が大半を占めていた。

これらの安全性情報に対する医療現場の医師らの関心度を、勤務病院の他、他地区の病院の協力も得てアンケート調査した。即ち、医師（100人）、治験コーディネーター（CRC）や薬剤師等（31人）はどの情報項目に重点を置いているかを、VAS（Visual Analogue Scale）形式で調査した。VAS値の平均値と分散値を用いて各項目のレベル（重要と考える程度）を数値化する方法を考案した。その結果、医師は未知・重篤情報に最も関心が高く、次いで因果関係や転帰情報にも関心が高いのに比し、CRC等は未知・重篤情報以外の情報には余り関心を寄せていないことが判った。この医師によるVAS値を使って、有害事象を項目別から数値に変える式と変換表を考案した結果、情報が統一的に把握でき、かつ重要性の軽重が明瞭になり、全項目の連続した統一的評価／安全性情報自体の質の評価を可能にした。また薬剤師の介入により治験審査委員会、治験事務局、医療現場の治験担当医師や治験コーディネーター等への連絡が速くなり、有害事象への対処を迅速かつ確に行えるようになった。

ICHの動きに連動した国内における副作用報告の義務化（平成15年7月）以降、「医薬品の安全性」が注目される状況下、臨床試験、通常診療の区別なく、医薬品の安全性への薬剤師による配慮や監視の重要性が高まり、これを支えるべき立場を自覚して真摯な努力を重ねることで「医療の質」への薬剤師の貢献度が高くなることが明確になった。

論文審査結果の要旨

本論文は、「医薬品の安全性」の確保と「医療の質」の向上を目指して、薬剤師、特に医療現場に居る薬剤師の効率的な関わり方や貢献度の向上の為の提案と実施結果を纏めたものである。そのため本学位申請者は、医薬品の安全性指向への国際的な動きに照らして実態を調査し、有害事象を迅速に把握し、的確な対応策を工夫・考案した上、これを医療薬学並びに薬学関係の学会及び学術雑誌に提案すると共に、勤務病院において実施した。

新たに制度化された市販直後調査は、条件が特別に設定された治験のもとで行われた医薬品の評価と異なり、未知・既知を問わず重篤な副作用その他の有害事象を迅速に把握・安全策を講じる仕組みであるが、今回、医療現場の薬剤師も介入した調査とそれに基づく提案により、現実には医薬情報担当者(MR)から報告されてくるもの以上に多くの有害事象があり、これをより速く把握し、且つ迅速・的確に安全策を講じることが可能となった。そして医薬品の安全性への薬剤師による配慮と監視の重要性を医療人・医療界に広く認識させる結果となり、初期の目的、「医薬品の安全性」の確保と「医療の質」の向上、への薬剤師の役割を大いに高めた意義は大きい。

また、本研究の進め方や結果の解釈も妥当なものと認められる。さらに、申請者の薬学並びに医療に関する周辺知識は十分なものと認め得た。

薬学が、質の高い薬剤師養成を大きな任務とする方向へ向かっている時期に、基礎研究のみならず、「医薬品の安全性」の確保と「医療の質の向上」に向けたこのような実際面からの提案・工夫・改善策の構築に関わるこのような研究を行うことは、これまで強調されなかった薬学研究科のもう一つの大きな使命であろうと思われる。

上記のような観点から、本研究は 博士(薬学) の学位論文として十分価値あるものと判断する。

氏 名	梶山峰明
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	薬第64号
学位授与の日付	平成18年3月22日
学位授与の要件	学位規程第4条第2項該当
学位論文題目	富栄養化防止のためのペーマイト(酸化水酸化アルミニウム)によるリン回収に関する研究
論文審査委員(主査)	教授 棚田成紀
(副主査)	教授 岡部巨雄
(副主査)	教授 掛樋一晃