論文審査の結果の要旨

小分子チロシンキナーゼ阻害薬（TKIs）は、標的とするキナーゼ以外にも多くのキナーゼを阻害するため、有害事象モニタリングが容易ではない。特に重篤な心臓関連有害事象（CTRCD）はモニタリング指標が確立しておらず、実臨床において CTRCD の発症が検出できていない可能性があった。そこで、第 1 章では、Japanese Adverse Drug Event Report（JADER）database を用い、CTRCD の発症が検出できていない可能性がある TKIs をシグナル検出の手法を用いて特定した。次いで、CTRCD の早期発見を目的としたプロトコールを構築し、実際に運用を行った。プロトコール運用前を比較対照として、運用後を前向きに観察したところ、運用前と比べ CTRCD の発見率は高く、CTRCD の早期発見、重篤化防止、適切な休薬・減量による不要な治療中断の防止に寄与できることを明らかにした。尚、本研究は、公立陶生病院医の倫理委員会の承認（受付番号 822）を得て実施した。第 2 章では、キナーゼ阻害の強度が強ければそのキナーゼに関連する有害事象の発症が多くなり、両者には相関関係があるという仮説のもと、基礎文献から得られたキナーゼ阻害の強度の指標である pK_d と臨床データである JADER database から得られた有害事象発症の指標である報告割合との相関関係を検討し、キナーゼ有害事象相関 map として可視化した。キナーゼ阻害と有害事象発症の関連が明確である VEGFR2 および EGFR に注目し、キナーゼ有害事象相関 map の妥当性を検討したところ、相関が認められ、キナーゼ有害事象相関 map は、実臨床や基礎研究に繋げる仮説生成のためのシグナル検出に用いる事が可能であることが示唆された。

本研究は、実臨床において、有害事象の早期発見及び重篤化防止に寄与し、さらに、今後の有害事象マネジメントに貢献できる可能性を示したもので、その手法として、基礎データと臨床データの融合を試みた点についても評価できる。以上より、本論文は、学位論文としての条件を備えていると評価できる。従って、学位を授与することを妥当なものと判断する。