

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、がん治療において、がん薬物療法を最適化する方策を、症例解析・臨床薬学的検討により見出したものである。

第1章では吸収過程に基づく薬物動態学的相互作用として、抗がん剤メルファランと胃酸分泌抑制をとりあげ、ボルテゾミブ/経口メルファラン/プレドニゾロン（VMP）療法を開始した多発性骨髄腫患者において、胃酸分泌抑制薬による胃内 pH 上昇を原因としたメルファランの吸収低下に起因すると考えられる抗腫瘍効果の減弱を明らかにした。これは抗腫瘍効果の減弱という観点から臨床的に極めて重要な薬物間相互作用であると考えられ、本研究結果を踏まえて胃酸分泌抑制薬のマネジメントを詳細に実行した結果、著明な臨床効果が得られることを実証した。

第2章では、同種造血幹細胞移植後の免疫抑制療法において、免疫抑制薬タクロリムスと、移植療法による粘膜障害性疼痛に対し必要不可欠な鎮痛剤フェンタニルとの併用において、フェンタニルによる CYP3A4 を介した競合的阻害による代謝過程に基づく薬物動態学的相互作用と思われるタクロリムスの血中クリアランス減少を見出した。本相互作用は治療の成否を握るタクロリムスの血中濃度管理において非常に有益な情報であり、これを加味したより詳細な血中濃度管理と鎮痛薬の投与管理により、治療成績の向上に貢献した。

第3章においては希少疾患である原発性免疫グロブリン性アミロイドーシスの治療に応用されているレナリドミドおよび低用量デキサメタゾン併用療法において、レナリドミドが抗凝固薬ワルファリンの血液凝固活性を亢進することを見出した。原発性免疫グロブリン性アミロイドーシス患者は心病変を有する場合が多く、その際ワルファリンの投与は必須である。本研究で見出した相互作用は臨床的に重要であり、薬理作用に基づく薬力学的相互作用と示唆され、本相互作用情報より、ワルファリンの投与量を微調節することによって、抗凝固能を管理しつつ、レナリドミドの効果的治療を長期にわたり継続することを可能とした。

第4章では、非ホジキンリンパ腫治療における、シクロホスファミド（CPA）、ドキソルビシン（DXR）、ビンクリスチン（VCR）およびプレドニゾロン（PSL）併用療法（CHOP 療法）、並びにリツキシマブ（R）を加えた R-CHOP 療法において、用量制限毒性因子である骨髄抑制発現の加齢による影響を検討し、毒性発現予測を試みたところ、骨髄抑制の重篤化は、抗がん薬の投与量だけでなく、患者年齢影響されることを明らかにした。また、これら影響因子を変数とする回帰式を用いた骨髄抑制の予測により、治療開始前に必要な対策を講じることが可能とした。

以上のように、申請者は抗がん薬の安全で有効な使用のための方策に必要な種々の新たな知見を見出し、それを踏まえた安全で効果的ながん薬物療法に貢献した。本研究結果は、学術的にも、また実臨床における貢献からも大いに評価できると考える。

また、申請者は、主査・副査で構成される論文審査委員会における口頭試問において、本論文の内容と重要性について、またその後の質疑においても、的確に説明・対応していたことから、申請者がこの領域における十分な知識と経験を有することが確認できた。

以上、本審査委員会は、本論文が博士論文に値すると判定し、申請者が博士（薬学）の学位を授与するに相応しいものと認める。