

予備審査の学位論文の要旨
(又は、学位論文の要旨)

No...1...

論文題名	
がん薬物療法における治療マネジメント向上に関する医療薬学的研究	
氏 名 北澤 文章	（ 所 属 機 関 名 独立行政法人地域医療機能推進機構 京都鞍馬 口医療センター ）
主 論 文	
1. The interaction between oral melphalan and gastric antisecretory drugs: impact on clinical efficacy and toxicity. <u>Fumiaki Kitazawa</u> , Yoko Kado, Kumi Ueda, Takatoshi Kokufu, Shin-ichi Fuchida, Akira Okano, Mayumi Hatsuse, Satoshi Murakami, Yuko Nakayama, Kohji Takara, Chihiro Shimazaki. <i>Mol. Clin. Oncol.</i> , 4, 293-297, 2016.	
2. Pharmacokinetic Interaction Between Tacrolimus and Fentanyl in Patients Received Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. <u>Fumiaki Kitazawa</u> , Shin-ichi Fuchida, Yoko Kado, Kumi Ueda, Takatoshi Kokufu, Akira Okano, Mayumi Hatsuse, Satoshi Murakami, Yuko Nakayama, Kohji Takara, Chihiro Shimazaki. <i>Ann. Transplant.</i> , 22, 575-580, 2017.	
3. Combination of lenalidomide and low-dose dexamethasone therapy promotes the anticoagulant activity of warfarin in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. <u>Fumiaki Kitazawa</u> , Shin-ichi Fuchida, Ise Fumitaka, Yoko Kado, Kumi Ueda, Takatoshi Kokufu, Akira Okano, Mayumi Hatsuse, Satoshi Murakami, Yuko Nakayama, Kohji Takara, Chihiro Shimazaki. <i>Oncol. Lett.</i> , 14, 475-479, 2017. [日本臨床腫瘍薬学会 優秀演題賞]	
4. Relation of age with myelosuppression induced by the CHOP regimen in patients with non-Hodgkin's lymphoma. <u>Fumiaki Kitazawa</u> , Toshio Abe, Kumi Ueda, Satoshi Murakami, Kohshi Nishiguchi, Kohji Takara, Teruyoshi Yokoyama, Hikofumi Sugii. <i>Cancer Therapy</i> , 7, 133-140, 2009.	
要 旨	
序 章	
<p>臨床において汎用される抗悪性腫瘍薬は、多くのがん患者に恩恵を与えるだけに、より最適ながん薬物療法が望まれる。抗悪性腫瘍薬のマネジメントは治療域と中毒域が狭く、重篤な細胞毒性を有していることから致死的な副作用の危険性を孕んでおり、治療効果も大きく左右する重要な問題であると考えられる。しかしながら、がん薬物療法では治療成績の向上が最優先で図られ、薬物間相互作用などの薬物治療に基づく変動は、抗悪性腫瘍薬がある程度の毒性レベルで有効性を期待するため、十分な検討が行われて来なかった。がん領域であるが故に、がん薬物療法を把握して抗悪性腫瘍薬の最適な投与を実現することは、がん患者に最大限の安全性と有効性を担保するものと考えられる。</p> <p>そこで本研究では、がん患者の症例解析を通して、がん薬物療法を最適化するいくつかの治療マネジメントを見出した。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経口メル</p>	

ファランと胃酸分泌抑制薬、第 2 章は代謝過程に基づく薬物動態学的相互作用としてタクロリムスとフェンタニル、第 3 章では薬理作用に基づく薬力学的相互作用としてレナリドミドとワルファリン、第 4 章は非ホジキンリンパ腫における CHOP 療法で惹起される骨髄抑制に及ぼす加齢の影響に関するがん薬物療法の治療マネジメントを見出し、以下の結論を得た。

第 1 章: 経口メルファランと胃酸分泌抑制薬の吸収過程に基づく薬物動態学的相互作用

経口メルファランは、多発性骨髄腫に対する治療において重要な役割を果たす標準治療薬の 1 つである¹⁾。経口メルファランの体内動態は個体間変動が大きく²⁾、シメチジンを投与した患者では経口メルファランの生物学的利用率が 35%減少することが報告されている³⁾。この減少はメルファランの溶解性がアルカリ pH 下で減少することから、メルファランの吸収が低下することに起因すると推察される。しかしながら、本相互作用が実際、治療効果の減弱に影響を及ぼすかについては未だ明らかにされていない。そこで第 1 章では、吸収過程に基づく薬物動態学的相互作用に着目し、経口メルファランの抗腫瘍効果と副作用に及ぼす胃酸分泌抑制薬の影響について検討した。

対象は 2011 年 12 月～2014 年 11 月に独立行政法人地域医療機能推進機構 京都鞍馬口医療センター（当院）にてボルテゾミブ/経口メルファラン/ブレドニゾロン（VMP）療法を開始した多発性骨髄腫患者 10 名とした。対象患者は胃酸分泌抑制薬を併用していない群（対照群：7 例）と併用した群（併用群：3 例）に分類した。抗腫瘍効果は初回 3 コースまでの M タンパク減少率並びに国際骨髄腫ワーキンググループの治療効果判定基準に基づいた最良効果により評価した。また、副作用の強度は Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）v4.0 に従い、初回 3 コースの最悪グレードを用いて評価した。

対象患者で使用された胃酸分泌抑制薬はラベプラゾール 2 例およびファモチジン 1 例であった。患者背景因子および各抗がん薬の投与量は、対照群と併用群で有意な差を認めなかった。対照群の M タンパクはコースに依存して低下を示したが、併用群では M タンパク減少への影響は軽微であった。また、2 および 3 コースにおける M タンパク減少は対照群と併用群で有意な差を認めた（ $P < 0.01$ ）。また、治療効果においても対照群の患者はすべて partial response（PR）と判定されたが、胃酸分泌抑制薬を併用した 3 例はいずれも stable disease（SD）であった（ $P = 0.008$ ）。なお、血液毒性の強度は両群間で有意な相違は認められなかったが、消化管毒性は併用群で少なかった。

以上の結果から、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と思われる胃酸分泌抑制薬による経口メルファランの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る。当院において本相互作用情報に基づき胃酸分泌抑制薬の代替薬としてレバミピドの併用を提案し実行した結果、著明な臨床効果が得られ、治療マネジメントの向上に貢献できた。

第 2 章: タクロリムスとフェンタニルの代謝過程に基づく薬物動態学的相互作用

同種造血幹細胞移植(allo-HSCT)では移植片への免疫抑制が治療の成功を左右し⁴⁾、ヒト白血球抗原が不一致の場合、タクロリムスが免疫抑制薬の主軸となっている⁵⁾。また、移植療法による粘膜障害性疼痛に対して、消化器系副作用の少ないフェンタニルが選択される場合がある⁶⁾。両薬剤は、いずれもシトクロム（CYP）3A4 で代謝される治療域の狭い基質薬と定義されている⁷⁾。タクロリムスとフェンタニルは基質薬同士であるが、同じ代謝酵素を介して代謝されるため、タクロリムスの血中濃度はフェンタニルの併用によって増加するかもしれない。通常、基質薬同士の相互作用は臨床用量では起こりにくいと考えられており、また治療域の狭い薬剤同士であることから、臨床的にも重要な問題であると考えられる。しかしながら、タクロリムスとフェンタニルに関する相互作用については未だ不明である。そこで第 2 章では、治療域の狭い基質薬同士による代謝過程に基づく薬物動態学的相互作用に着目し、タクロリムスの全身クリアランス（CL）に及ぼすフェンタニルの影響について検討した。

対象は2010年4月～2015年3月に、当院でタクロリムス使用中にフェンタニルの持続静注を実施した同種造血幹細胞移植患者全6例とし、死亡およびタクロリムスの投与を中止した2例を除外した。フェンタニルの投与中および前後の血中タクロリムス濃度からCL値を算出し、CL値の変動を評価した。相互作用の関連性は、Horn's drug interaction probability scaleを用いて評価した。

フェンタニル併用後のタクロリムスのCLは、併用前の1.28 [0.94 - 2.20]から0.68 [0.43 - 0.90] mL/min/kgに有意に低下した ($P < 0.05$)。このCL変動は、フェンタニル投与の経時的かつ用量依存的な動態推移を示し、相互作用の関連性は全て possible 以上と判定された。なお、フェンタニル開始前後で新たなCYP3A4の阻害作用を示す薬剤の投与並びに肝機能値の変化は認められなかった。

以上の結果から、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フェンタニルによるタクロリムスのCL減少を見出した。本相互作用情報から、当院では免疫抑制薬の代謝に影響を及ぼすフェンタニルの使用はなくなり、治療マネジメントの向上に貢献することができた。また、これはallo-HSCTにおけるオピオイドの選択基準として適正であると考えられた。もし、必要に応じてタクロリムスとフェンタニルを併用する場合には、タクロリムスのCLはフェンタニルの併用によって1.9倍減少したことから、タクロリムスの投与量は約40%減量することが望ましいと考えられる。

第3章: レナリドミド/低用量デキサメタゾン療法とワルファリンの薬理作用に基づく薬力学的相互作用

レナリドミドおよび低用量デキサメタゾン併用 (Ld) 療法は、多発性骨髄腫に優れた有効性を示すため⁸⁾、類縁疾患の原発性免疫グロブリン性 (AL) アミロイドーシス治療にも応用されている⁹⁾。本疾患は有病率が人口100万人当たり4人と推定され、特定疾患 (難病) に指定されている。ALアミロイドーシス患者は心病変を有する場合が多く¹⁰⁾、ワルファリンを服用している場合も見受けられる。一方、健常人においてワルファリン単回投与時の体内動態はレナリドミドの併用により影響を受けないこと¹¹⁾、並びに低用量のデキサメタゾンはワルファリンの抗凝固活性に影響しないこと¹²⁾が報告されている。しかしながら、実地臨床ではワルファリンは毎日服用するが、そのワルファリン連続投与時、並びに患者を対象としてレナリドミドとの相互作用に関する検討は行われていない。そこで第3章では、ALアミロイドーシス患者を対象として、Ld療法がワルファリン連続投与時の抗凝固活性に影響を及ぼすかについて解析した。

対象は当院にて2011年3月～2015年2月にLd療法を受けたワルファリン服用中のALアミロイドーシス患者3例とした。Ld療法はレナリドミド15 mg d1～21、デキサメタゾン20あるいは40 mg weekly、4週毎のスケジュールであり、解析対象は総計4サイクルであった。抗凝固活性はプロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) を指標とし、各サイクルのPT-INR最大値を採用して評価した。相互作用の因果関係はHorn's drug interaction probability scaleにより判定した。

Ld療法開始前の平均PT-INR値は1.52であり、Ld治療後は1.7倍有意に増加した ($P = 0.0003$)。PT-INR値はレナリドミドの投与タイミングに依存して変動した。また、PT-INR値の最大値到達までの時間は17日 (中央値) であった。Horn's drug interaction probability scaleにより、この相互作用はpossibleと判定された。なお、いずれの症例においても、肝機能値および血清アルブミン値の変動を認めず、CYP2C9を阻害する薬剤の投与や化学療法誘発性の悪心・嘔吐も認められなかった。また、観察期間中におけるワルファリンの増量も行われなかった。

以上の結果から、ALアミロイドーシス患者においてLd療法がワルファリンの抗凝固活性を亢進することが認められた。従って、薬理作用に基づく薬力学的相互作用と思われるLd療法とワルファリンの臨床的重要な相互作用の存在が示唆された。本相互作用情報より当院ではワルファリンの投与量を微調節することによってレナリドミドを病勢悪化まで長期間にわたり使い切れたことから、治療マネジメントの向上に寄与できたと評価できる。なお、症例数は希少疾患の

ため 3 例と少ないが、相互作用に関して詳細かつ緻密に論じた本研究結果は貴重な臨床知見であり、日本臨床腫瘍薬学会より優秀演題賞として評価されている。

第 4 章: 非ホジキンリンパ腫にける CHOP 療法で惹起される骨髄抑制に及ぼす加齢の影響

非ホジキンリンパ腫 (NHL) は、60 歳以上の高齢者に比較的発症率の高い疾患である。現在、治療の first line は、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 療法とされている。本治療は高い奏効率を示すが¹³⁾、用量制限毒性因子として骨髄抑制を有している¹⁴⁾。高齢者は臓器機能などが低下していることから、がん化学療法に対する忍容性は低く、治療関連死の割合は高齢者で増加する。このように、高齢者はがん化学療法に対して治療困難な患者群となる¹⁵⁾。NHL 患者は他のがん種に比べて高齢者が多いが、重篤な副作用をコントロールできれば、治療成績と安全性をさらに向上させることが可能であると考えられる。しかしながら、がん化学療法において加齢が重篤な骨髄抑制の発現に影響を及ぼすか否かについては、十分検討されていない。そこで第 4 章では、NHL の標準的化学療法であり、用量制限毒性因子として骨髄抑制を有する CHOP 療法に着目し、骨髄抑制に及ぼす加齢の影響について検討し、骨髄抑制の予測を試みた。

対象は R の併用も含めた CHOP 療法を実施した初回治療の NHL 患者 34 例とした。肝および腎機能は治療開始前に評価した。また、骨髄抑制の指標として、化学療法施行前と施行後最低値の白血球 (WBC)、血小板 (PLT) およびヘモグロビン (Hb) 値から減少率を算出して粗減少率とした。さらに、この減少率を、CPA、DXR または VCR の体表面積当りの投与量で除じ、補正減少率も算出した。

WBC の粗減少率は、CPA および DXR の投与量の増大に伴い低下した。これは、WBC の減少が投与量以外の要因に影響される可能性を示した。そこで、対象患者を 65 歳未満、65~74 歳および 75 歳以上の群に分類して解析した結果、抗がん薬の投与量は加齢に伴い減少したものの、75 歳以上の群で強い骨髄抑制が認められた。なお、腎機能は年齢の上昇に伴い変化したが、CHOP 療法の抗がん薬はすべて肝臓で代謝され、治療前の肝機能は各群で有意な差を認めなかった。そこで、WBC、PLT および Hb の補正減少率を算出したところ、各血球の補正減少率は年齢の上昇に伴い著明に増大した。さらに、年齢と WBC または Hb の補正減少率の間に有意な正の相関性が認められた。本回帰直線式から 75 歳以上かつ 80% 投与量での骨髄抑制を推定した結果、WBC の減少率は 82% 以上とグレード 4 に匹敵する重症度であると予測された。

以上の結果から、抗がん薬による骨髄抑制の重篤化は、抗がん薬の投与量だけでなく、患者年齢にも一部影響されることが示唆された。また、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になると考えられた。当院では 75 歳以上の患者には用量強度を抑えた THP/COP 療法が主に選択され、必要があれば持続型顆粒球コロニー刺激因子製剤を併用して治療マネジメントの向上がみられている。

総括

本研究では、まず抗がん薬の吸収過程に基づく薬物動態学的相互作用の観点から、胃酸分泌抑制薬による経口メルファランの抗腫瘍効果の減弱を明らかにした。胃酸分泌抑制薬は、VMP 療法に起因する胃粘膜障害を予防する目的により汎用されているが、本成果はその併用投与の回避、代替薬への変更あるいは服用時間の変更を示唆したものであり、このマネジメントによって治療成績の更なる向上が期待できる臨床知見と考えられる。また、代謝過程に基づく薬物動態学的相互作用では、タクロリムスの CL はフェンタニルによって減少することを見出した。本知見により免疫抑制薬は 40% の範囲内で適切な減量によるマネジメントが必要であることが示唆された。また、疼痛マネジメントが必要である allo-HSCT におけるオピオイドは CYP3A4 の代謝に影響を及ぼさないことが選択基準の 1 つとして望ましいと考えられた。さらに、薬理作用に基づく薬力学的相互作用としては、レナリドミドが有する免疫調節作用と血液凝固カスケードに関

連する仮説メカニズムを考案し、Ld 療法がワルファリンの抗凝固活性を増強することを明らかにした。本結果から、ワルファリンの継続した綿密なコントロールと用量調節の必要性が示唆され、本成果はレナリドミド治療患者においてワルファリンによる出血を防止するためのマネジメントに有益な臨床知見と考えられる。一方、がん化学療法において加齢が及ぼす影響は大きく、抗がん薬による骨髄抑制の重篤化に患者年齢が関連することを明らかにした。本成果は骨髄抑制を予測し、投与量の個別化につながる臨床知見であると考えられる。

以上より、本研究結果は抗腫瘍効果の減弱および副作用の増強を回避するためのがん薬物療法への治療マネジメントに大きく貢献し、医療従事者の明日からの医療行為に変革をもたらす臨床成果であると考ええる。

文 献

1. Myeloma Trialists' Collaborative Group: Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3832-42.
2. Woodhouse KW, Hamilton P, Lennard A et al. The pharmacokinetics of melphalan in patients with multiple myeloma: an intravenous/oral study using a conventional dose regimen. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 283-5.
3. Sviland L, Robinson A, Proctor SJ, et al. Interaction of cimetidine with oral melphalan. A pharmacokinetic study. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987; 20: 173-5.
4. Lazarus HM, Vogelsang GB, Rowe JM. Prevention and treatment of acute graft-versus-host disease: the old and the new. A report from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 577-600.
5. Nash RA, Piñeiro LA, Storb R, et al. FK506 in combination with methotrexate for the prevention of graft-versus-host disease after marrow transplantation from matched unrelated donors. *Blood* 1996; 88: 3634-41.
6. Paix A, Coleman A, Lees J, et al. Subcutaneous fentanyl and sufentanil infusion substitution for morphine intolerance in cancer pain management. *Pain* 1995; 63: 263-9.
7. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry, drug interaction studies—study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. February 2012.
8. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 2147-52.
9. Sanchorawala V, Wright DG, Rosenzweig M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood* 2007; 109: 492-6.
10. Palladini G, Comenzo RL. The challenge of systemic immunoglobulin light-chain amyloidosis (AL). *Subcell Biochem* 2012; 65: 609-42.
11. Weiss D, Knight R, Zhou S, et al. Evaluation of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions when Lenalidomide is Co-administered with Warfarin in a Randomized Clinical Trial Setting. *Clin Drug Investig* 2015; doi 10.1007/s40261-015-0299-1.
12. Yano R, Kurokawa T, Tsuyoshi H, et al. Transient elevation of international normalized ratio during cisplatin-based chemotherapy in patients who are taking warfarin. *Ann Pharmacother* 2011; 45: e55.
13. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328, 1002-6.

14. Tirelli U, Errante D, Van Glabbeke M, et al. CHOP is the standard regimen in patients > or = 70 years of age with intermediategrade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Study Group. J Clin Oncol 1998; 16, 27-34.
15. Colantuoni G, Rossi A, Ferrara C, et al. Chemotherapy in elderly patients with advanced breast cancer. Cancer Therapy 2003; 1, 71-9.