

# 審 査 報 告 書

令和 5 年 8 月 2 9 日

薬学研究科長

福 島 昭 二 殿

論文審査委員会

主査 教 授 福島昭二

副査 教 授 橋田 亨

副査 教 授 久米典昭



本学学位規則第8条の規定により論文審査の結果の要旨および学位の授与に関

し下記のとおり報告致します。

記

論文題目	経口抗がん薬の副作用マネジメントおよび薬物動態解析が 治療効果に与える影響に関する研究
氏 名	平畠正樹

## 論文審査の結果の要旨

がん薬物療法では、細胞傷害性抗がん薬や内分泌療法薬に加えて、新たに分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬が臨床使用されるようになり、治療効果が大きく向上している。また、外来化学療法も一般的に行われるようになり、多くの経口抗がん薬が使用されている。これに伴い、がん化学療法における薬剤師の役割は重要になっており、その業務は、抗がん薬の無菌調製、レジメ管理、患者指導、副作用マネージメント、疼痛管理、暴露対策、医薬品情報提供、薬物血中濃度の解析等、多岐に渡る。本論文は薬剤師の立場から、がん薬物療法の安全性と治療効果を高めるために、副作用モニタリングや、医師と薬剤師による患者の共同管理を目的とした薬剤師外来が有用であることを示したものである。また、薬物血中濃度解析より、エベロリムスの安全性・有効性を高める治療域を示唆したものである。

第1章において、レニン-アンギオテンシン系 (RAS) 阻害薬が、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 受容体阻害薬の副作用の中でクラスエフェクトであるタンパク尿に対し、発現リスクを低下させる効果があるかを、アキシチニブを投与された転移性腎細胞がん患者について、電子カルテを使用して調査した。50名の患者を解析した結果、タンパク尿のグレードの悪化に対し、RAS 阻害薬以外の降圧薬の服用は有意に相関したのに対し、RAS 阻害薬の服用は有意に関連しなかった。また、グレード2以上のタンパク尿累積発生率のカプランマイヤー曲線では、降圧薬非使用者群に対し、RAS 阻害薬以外の降圧薬服用群で、有意に発生率が高くなったのに対し、RAS 阻害薬服用群では、発生率が高くなる傾向はあるものの有意な差ではなかった。以上の結果より、転移性腎細胞がん患者を VEGF 受容体阻害薬で治療する場合、降圧薬として RAS 阻害薬を選択することで、タンパク尿のリスクが軽減できる可能性が示唆された。

第2章において、添付文書記載の標準的投与では有害事象のために中止がしばしば必要となるエンザルタミドに対し、用量漸増法での投与が安全性と有効性を高めるかを、去勢抵抗性前立腺がん患者について電子化カルテを使用して調査した。標準投与群 17 名、用量漸増投与群 90 名を解析した結果、全てのグレードでの有害事象発生率は、ほとんどの項目で用量漸増投与群が低い傾向にあり、食欲不振と疲労は有意差を持って低かった ( $p=0.001$ ,  $<0.001$ )。また、グレード3以上の有害事象は疲労と高血圧で認められたが、疲労では用量漸増投与群で有意に低かった ( $p=0.012$ )。さらに有害事象のため、エンザルタミドの投与が中止となった割合も用量漸増投与群で有意に低かった ( $p=0.028$ )。年齢、パフォーマンスステータス、ドセタキセル投与の有無、転移の有無、およびエンザルタミド用量漸増投与群か否かを因子とした多変量ロジスティック回帰分析においても、副作用の発現リスクは用量漸増投与群で有意に低く (全グレード:  $p=0.019$ 、グレード3以上:  $p=0.021$ )、また有害事象による中止のリスクは用量漸増投与群で低い傾向にあった ( $p=0.070$ )。以上の結果より、いくつかのバイアスはあるものの、用量漸増投与法はエンザルタミドの有害事象の発現リスクを低下させ、安全に治療を継続させる投与方法であることを示唆している。



## 論文審査の結果の要旨

第3章において、経口抗がん薬の薬剤師外来を開設し、医師と薬剤師で患者を共同管理するシステムが患者治療に有用であるかを、エンザルタミドを投与された去勢抵抗性前立腺がん患者について調査した。薬剤師外来導入前（患者41名）と導入後（患者62名）について解析した結果、エンザルタミド中止までの時間、および有害事象によるエンザルタミド中止までの時間のカプランマイヤー曲線では、薬剤師外来導入後で中止時間は有意に延長した( $p=0.012$ ,  $0.001$ )。エンザルタミド中止率のカプランマイヤー曲線でも薬剤師外来導入後で中止率は有意に減少し( $p=0.001$ )、さらに前立腺がんのマーカーであるPSAの増悪までの時間も薬剤師外来導入後で有意に延長した( $p=0.002$ )。Cox比例ハザードモデルを用いた単変量および多変量解析においても、薬剤師外来導入による共同管理は、エンザルタミド中止までの時間およびPSA増悪までの時間に有意に関連した( $p=0.017$ ,  $0.001$ )。以上の結果より、薬剤師外来導入により薬剤師と医師で患者を共同管理することは、エンザルタミドによる去勢抵抗性前立腺がん患者の治療に有用であることが示され、他のがん治療においても有用であると示唆される。

第4章において、進行乳がん患者におけるエベロリムスの薬物動態および血中濃度と有効性・有害事象との関係を明らかにするため、18名の患者の全血中エベロリムス濃度を測定し、薬物動態解析を行った。その結果、口内炎、間質性肺炎、低カリウム血症などの用量制限毒性が観察された13名の患者の推定トラフ濃度は、用量制限毒性が観察されなかった患者ならびに用量制限毒性を発現していなかった時点での推定トラフ濃度より、有意に高かった( $p=0.0058$ )。また無増悪生存期間のカプランマイヤー曲線では、推定トラフ濃度を $<10$  ng/mL群(9名)と $10\sim20$  ng/mL群(6名)および $>20$  ng/mL群(3名)の3群に分けた場合、 $10\sim20$  ng/mL群で無増悪生存時間が有意に延長した( $p=0.0078$ )。以上の結果より、用量制限毒性の発現にエベロリムス血中濃度が関係し、エベロリムスの有効性・安全性を高める濃度域は $10\sim20$  ng/mLの範囲であることが示唆された。

以上のように本論文は、薬剤師の立場からがん薬物療法の安全性と治療効果を高めるために行った研究をまとめたものであり、第1章ではRAS阻害薬が血管内皮細胞増殖因子(VEGF)受容体阻害薬の副作用であるタンパク尿の発現リスクを軽減する可能性を示し、第2章では用量漸増投与法がエンザルタミドの有害事象の発現リスクを低下させる可能性を示し、第3章では薬剤師外来の導入がエンザルタミドの治療に有用であることを示し、第4章ではエベロリムスの有効な濃度域を示唆するなど、いずれの章でも新しい提言を行っている。これらの提言はがん薬物療法の安全性・有効性に大きく貢献することが期待されるものであり、審査委員会は申請者を博士(薬学)の学位を授与するに相応しいものと認める。