

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 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 平島 正樹	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> 学籍番号若しくは 神戸市立医療センター 所属機関名 中央市民病院 </div>
主 論 文	
<p>1. 令和4年9月15日 Everolimus pharmacokinetics and exposure-response relationship in Japanese patients with advanced breast cancer. Hirabatake M, Mizuno T, Kato H, Hashida T. <i>Front Pharmacol.</i> (13:984002・doi:10.3389/fphar.2022.984002・2022)</p> <p>2. 令和4年5月19日 Pharmacist-Urologist Collaborative Management Improves Clinical Outcomes in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Receiving Enzalutamide. Hirabatake M, Ikesue H, Iwama Y, Irie K, Yoshino S, Yamasaki T, Hashida T, Kawakita M, Muroi N. <i>Front Pharmacol.</i> (13:901099・doi:10.3389/fphar.2022.901099・2022)</p> <p>3. 令和4年3月7日 Risk factors of proteinuria and potentially protective effect of renin-angiotensin system inhibitors in patients with renal cell carcinoma receiving axitinib. Ikesue H, Yamaoka K, Matsumoto A, Hirabatake M, Muroi N, Yamasaki T, Kawakita M, Hashida T. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> (89・833-838・2022)</p> <p>4. 令和2年9月6日 Safety evaluation of enzalutamide dose-escalation strategy in patients with castration-resistant prostate cancer. Miura R, Hirabatake M, Irie K, Ikesue H, Muroi N, Kawakita M, Hashida T. <i>Urol Oncol.</i> (39・233.e15-233.e20・2021)</p>	
要 旨	
<p>がん薬物療法に用いられる抗がん薬には、細胞傷害性抗がん薬や、分子標的治療薬、内分泌療法薬（ホルモン療法薬）、免疫チェックポイント阻害薬がある。分子標的薬は、分子量の違いにより、分子量が大きいモノクローナル抗体型（抗体薬）と低分子量の小分子化学物質型（小分子薬）に分類され¹⁾、小分子薬は経口薬が主である。またホルモン療法薬は、前立腺がんや乳がんにおいて、経口薬が数多く使用されている。経口抗がん薬の治療は、点滴の負担がなくなる一方、副作用発現時の対応や服薬アドヒアランスの課題があり、高齢患者も多いため患者家族によるサポートも重要となる。</p> <p>がん薬物療法における薬剤師の役割として、患者指導、副作用マネジメント等がある。患者指導は、近年、薬剤師外来を開設し、経口抗がん薬のみで治療をうける患者に対しても指導を行う施設も増え、その有用性が報告されている²⁻⁴⁾。また、副作用マネジメントに関して、オシメルチニブ服用肺がん患者において、発熱と肝機能障害で治療が中断したが、薬剤師がスケジュールを計画した脱感作療法により継続服用が可能となり、治療に貢献できた症例を経験した⁵⁾。</p> <p>一方、薬物血中濃度モニタリング（TDM）に基づくがん薬物療法は、治療効果を高め、副作用を軽減させる手段の1つになり得るが、TDMの診療報酬上の評価である特定薬剤治療管理料1の対象となる抗がん薬は4種のみで、そのうち3種は経口薬である。</p> <p>そこで、本研究では経口抗がん薬に着目し、薬剤師による副作用マネジメントや薬物動態解析が、経口抗がん薬で治療を受ける患者の治療効果に与える影響について検討した。</p>	

第一章 アキシチニブ投与腎がん患者におけるタンパク尿の危険因子とレニン-アンジオテンシン系阻害剤の腎保護効果

【目的】血管内皮成長因子受容体・チロシンキナーゼ阻害剤（VEGFR-TKI）が投与されている患者は、蛋白尿を発現するリスクがある。レニン-アンジオテンシン系（RAS）阻害剤は腎保護作用を有し、これらの患者の蛋白尿を低減させる可能性がある、我々は考えた。アキシチニブ（AXT）投与中の腎細胞がん（RCC）者を対象に、蛋白尿のリスク因子と RAS 阻害剤による腎保護効果を検討した。

【方法】2012 年 9 月から 2020 年 10 月までに神戸市立医療センター中央市民病院（当院）で AXT が投与された RCC 患者を後方視的に調査した。ベースラインでタンパク尿 $\geq 2+$ の患者は除外した。患者は RAS 阻害剤使用群、非 RAS 阻害剤使用群、非使用群に分類した。タンパク尿の重症度は Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0 に基づいて評価した。多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて、グレード 2 以上の蛋白尿発生の危険因子を同定した。

【結果】対象患者 42 人中、降圧剤を投与されていたのは 28 人であった。そのうち、RAS 阻害剤投与群は 17 人、非 RAS 阻害剤使用群は 11 人であった。23 人（54.8%）にグレード 2 以上の蛋白尿が発現した。多変量解析の結果、非 RAS 阻害剤使用群（ $P=0.001$ ）およびベースラインでグレード 1 以上の蛋白尿がある患者（ $P=0.022$ ）は、グレード 2 以上の蛋白尿の発現と有意に関連していた。一方、RAS 阻害剤使用群との関連は認められなかった。

【結論】AXT 投与 RCC 患者において、既存のタンパク尿と非 RAS 阻害剤使用は、グレード 2 以上のタンパク尿の発現と有意に関連していることが示唆された。

第二章 去勢抵抗性前立腺がん患者におけるエンザルタミド用量漸増法の安全性評価

【目的】エンザルタミド（ENZ）は、去勢抵抗性前立腺がん（CRPC）の治療に用いられるアンドロゲン受容体阻害剤である。本研究では、CRPC 患者における ENZ 用量漸増法の安全性を評価した。

【方法】2014 年 5 月から 2019 年 6 月の間に当院において、標準 ENZ（160 mg で開始）または用量漸増 ENZ（80 mg から開始、忍容性を確認し漸増）の治療を受けた CRPC 患者を対象に、安全性と治療成功期間（TTF）を評価した。有害事象と投薬中止の評価には多変量ロジスティック回帰分析を用いた。TTF の評価には多変量 Cox 回帰分析を用いた。

【結果】107 例中、17 例で標準 ENZ、90 例で用量漸増 ENZ が施行された。有害事象（全グレード）は、標準群で 88.2%、用量漸増群で 63.3%に認められた（ $P = 0.020$ ）。グレード 3 以上の有害事象は、標準群で 23.5%、用量漸増群で 6.7%に認められた（ $P = 0.021$ ）。有害事象による投与中止は、標準群、用量漸増群でそれぞれ 35.3%、12.2%であった（ $P = 0.070$ ）。TTF の中央値は標準群で 10.4 ヶ月（95%信頼区間 [CI] : 2.6 - 31.3 ヶ月）、用量漸増法群で 18.0 ヶ月（95% CI: 11.5 - 22.8 ヶ月）であった（ハザード比: 0.60, 95% CI: 0.29 - 1.30, $P = 0.194$ ）。

【結論】ENZ の用量漸増法により、全グレードおよびグレード 3 以上の有害事象が有意に減少し、有害事象による中止は減少傾向であった。これらのことから、ENZ 用量漸増法は、安全に治療を継続するための一つの方法になる可能性が示唆された。

第三章 薬剤師と泌尿器科医の共同管理が ENZ 投与去勢抵抗性前立腺がん患者の臨床効果におよぼす影響

【目的】ENZ は CRPC の治療に有用であるが、有害事象により治療中断を余儀なくされることがある。我々は ENZ で治療を受けている CRPC 患者のケアを最適化するために、薬剤師と泌尿器科医の共同管理を実施する薬剤師外来を開始し、その有用性を検証した。

【方法】2014 年 5 月から 2020 年 12 月までの間に、当院で ENZ を投与された 103 人の CRPC 患者を対象に後方視的調査を行った。共同管理は 2016 年 10 月に開始した。薬剤師は、泌尿器科医の診察前に、患者と面談し、アドヒアランス、有害事象を評価し、必要に応じて泌尿器科医に処方提案をした。共同管理の実施前（ $n = 41$ ）と実施後（ $n = 62$ ）に ENZ を開始した患者を対象に、ENZ 中止までの時間と前立腺特異抗原（PSA）の増悪を比較した。多変量 Cox 回帰分析を用いて、ENZ 中止に関連する要因を分析した。

【結果】共同管理の実施後、薬剤師は患者との面談を 881 回行った。薬剤師は 476 件の提案を行い、泌尿器科医は 345 件受け入れた。支持療法に関する提案が最も多く、224 件あった。

多変量解析から、共同管理 [ハザード比 (HR) 0.53、95% 信頼区間 (CI) 0.31 - 0.89、 $p = 0.017$] および PSA 高値 (HR; 2.41、95% CI; 1.36 - 4.28、 $p = 0.003$) が、ENZ の中止と有意に関連した。ENZ 中止までの期間 (中央値; 18.9 ヶ月 vs. 7.6 ヶ月、 $p = 0.012$)、有害事象による中止までの期間 (同; 両群で到達せず、 $p = 0.001$)、PSA 進行までの期間 (同; 13.3 ヶ月 vs. 5.8 ヶ月、 $p = 0.002$) は、共同管理実施後で有意に延長した。

【結論】薬剤師と泌尿器科医の共同管理は、ENZ 中止までの時間と PSA 増悪までの時間を延長することが示唆された。

第四章 日本人進行乳がん患者におけるエベロリムスの薬物動態と曝露-反応解析

【目的】エベロリムス (EVE) は進行乳がん治療におけるキードラッグの一つである。本研究では、乳がん患者における EVE の薬物動態 (PK) の特徴と、血中濃度と有効性および有害事象との関係を明らかにすることを目的とした。

【方法】2015 年 11 月～2018 年 11 月に当院で EVE の投与を受けた患者を対象に、前向き観察的 PK 研究を行った。PK パラメーターはベイズ法を用いて推定した。患者コホート間の EVE トラフ濃度は Mann-Whitney 検定を用いて評価し、無増悪生存期間 (PFS) は Kaplan-Meier 法および log-rank 検定を用いて評価した。

【結果】18 人の患者が本研究に登録された。追跡期間中央値は 35 ヶ月であった。最も頻度の高い有害事象は口内炎で、94% (全グレード) であった。クリアランス (範囲: 5.1 - 21.3 L/h/70kg, 変動係数 (CV): 38.5%)、中心コンパートメント (範囲: 9.9 - 103.6 L/70kg, CV: 57.8%) などの PK パラメーターに高い個人差があった。用量制限毒性時のトラフ濃度は、これらの毒性がない場合のトラフ濃度と比べ、有意に高かった ($p = 0.0058$)。PFS は、10 - 20 ng/mL 群が他の群に比べ、有意に延長した ($p = 0.0078$)。

【結論】日本人乳がん患者における EVE PK パラメーターに大きな個体間変動があることや、EVE の高曝露が忍容性の低さと関連することが明らかになった。また、10 - 20 ng/mL のトラフ濃度が、PFS の延長と関連することが考えられた。EVE の血中濃度を測定し、投与量を調整することで、進行乳がん患者の副作用が軽減し、治療効果が高まる可能性が示唆された。

これら一連の研究において、経口抗がん薬に関連する臨床現場における問題について、がん専門薬剤師の視点から副作用マネジメントと薬物動態学的な検討を行った。

第一章の研究は、VEGFR-TKI の有害事象の蛋白尿のため、減量や休薬を余儀なくされる問題があることから開始した。本研究で得られた知見により、AXT 投与 RCC 患者の高血圧に対し、例えば薬剤師外来での処方提案を通し RAS 阻害剤を使用することにより、蛋白尿の悪化が軽減され、治療継続に貢献できる可能性が考えられた。VEGFR-TKI は AXT 以外にも複数あり、また、RCC 以外の疾患でも使用されるため、今後の更なる研究が期待される。第二章の ENZ の用量漸増法に関する研究も、添付文書に記載の用法用量と異なる投与方法が行われていた臨床現場の疑問に基づく研究である。用量漸増法の安全性や治療の継続性が確認でき、より副作用の少ない、安全な治療の提供に繋がったと考える。また、患者やその家族に対して根拠に基づく説明が可能となり、患者の理解やアドヒアランス向上にも繋がると考える。第三章で述べた薬剤師外来における、医師と薬剤師による共同管理の ENZ 投与 CRPC 患者の治療効果への寄与は、第一章の副作用マネジメントの取り組みや、第二章の用量漸増法の安全性の検討と関連すると考える。薬剤師が、臨床現場において、がん薬物療法の副作用や安全性、個々の患者の課題を見つけ、その解決に取り組む改善していくことが、治療効果の向上に寄与する可能性を示した貴重な研究であると考えられる。第四章は、薬剤師の専門性を活かした薬物動態解析の研究であり、進行乳がん患者における EVE TDM の有用性が示唆された。抗がん薬は、血中薬物濃度の治療域と毒性域の間隔が狭く、TDM の有用性が示されている薬剤もあるが、その数は非常に少ない。経口抗がん薬にも毒性が強い薬剤があり、TDM が活用できるよう更なるエビデンスの創出が期待される。

本研究結果は、一部の経口抗がん薬について、薬剤師が行う副作用マネジメントや薬物動態解析が治療効果に与える影響について、有用な情報を与えた。今後さらに、がん専門薬剤師の視点から、経口抗がん薬を含め、がん薬物療法の安全性や治療効果を高めるために、有益な情報を提供する臨床研究を展開していく必要があると考える。

文 献

- 1) 石川和宏, 分子標的薬とは : 総論, 日腎会誌. 54 (2017) 561-573.
- 2) M. Kimura, M. Go, M. Iwai, E. Usami, H. Teramachi, T. Yoshimura, Usefulness of a pharmacist outpatient service for S-1 adjuvant chemotherapy in patients with gastric cancer, *Mol Clin Oncol.* 7 (2017) 486-492.
- 3) C. Yoshimi, M. Yamada, H. Fujii, M. Nishigaki, H. Iihara, K. Kitaichi, M. Takahashi, S. Kurahashi, T. Takahashi, K. Yoshida, Y. Itoh, Evaluation of the efforts of pharmaceutical care services before medical examination at an outpatient cancer chemotherapy clinic, *Gan To Kagaku Ryoho.* 40 (2013) 349-354.
- 4) M. Todo, S. Ueda, S. Osaki, I. Sugitani, T. Takahashi, M. Takahashi, H. Makabe, T. Saeki, Y. Itoh, Improvement of treatment outcomes after implementation of comprehensive pharmaceutical care in breast cancer patients receiving everolimus and exemestane, *Pharmazie.* 73 (2018) 110-114.
- 5) R. Hirabayashi, D. Fujimoto, Y. Satsuma, M. Hirabatake, K. Tomii, Successful oral desensitization with osimertinib following osimertinib-induced fever and hepatotoxicity: a case report, *Invest New Drugs.* 36 (2018) 952-954.