論文審査の結果の要旨

肺非結核性抗酸菌症患者におけるクロファジミンの薬物動態と安全性・有効性の検討

Pharmacokinetics of Clofazimine and Its Safety and Efficacy in Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Diseases Treatment

論文提出者 渡辺 史也 (Watanabe, Fumiya)

肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症は、難治性の抗酸菌感染症であり、とりわけ高齢の痩せ型女性に多く発症することが知られている。本症に対する治療は、マクロライド系抗菌薬を中心とする多剤併用療法が推奨されるが、高齢者に多いことや長期治療 (1 年半以上) を要することから、副作用の発現による治療継続困難が大きな臨床的課題となっている。特に、代替薬が乏しい肺 NTM 症では、1 剤でも使用不可能となるとガイドライン治療が著しく制限され、その結果として不良な予後に繋がることが懸念されている。こうした背景のもと、渡辺史也氏は肺 NTM 症の治療に関する国際ガイドラインで使用が推奨されたクロファジミン (CFZ) における薬物動態および副作用管理の最適化を目指し、以下の三部からなる研究を実施した。

第一部の研究では、肺 NTM 症治療に用いられる主要抗菌薬 (クラリスロマイシン、アジスロマイシン、リファンピシン、エタンブトール、クロファ

ジミン) の血中濃度を同時に定量するための高速液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC/MS) を確立した。本定量法は、FDA ガイダンスに則ったバリデーションにより妥当性が確認され、臨床検体においても十分な精度と再現性を示した。

第二部の研究では、CFZ を 50mg/day 投与された肺 NTM 症患者 45 例を対象とする前向き観察研究を実施し、得られた血清中 CFZ 濃度に非線形混合効果モデルを適用した。その結果、CFZ の半減期は約 36 日と推定され、定常状態に至るまでに少なくとも 144 日を要することが明らかとなった。また、副作用評価として CFZ 投与患者における色素過剰沈着の程度と QTc 間隔の延長を解析した。その結果、色素過剰沈着の重症度と血中濃度間に有意差はみられなかった。一方、QTc 間隔のベースラインからの延長については CFZ 濃度と有意な関連がみられたものの、臨床的に重大な延長に至るリスクは低いと推定され、肺 NTM 症治療における安全性が示唆された。

第三部の研究では、CFZ100mg/day を使用した場合の薬物動態特性、安全性、および臨床的有効性を検討するために、新たに 100mg/day 投与群を加えた計 64 例を対象とする前向き観察研究を行った。非線形混合効果モデルを用いた血中濃度 178 点の解析では、50mg/day から 100mg/day において線形の薬物動態特性が確認された。副作用評価では、CFZ 投与後 150 日以上経過した時点の色素過剰沈着の重症度が血中濃度と有意に関連し、高濃度群ほど中等度・高度の色素過剰沈着を示す症例が多いことが示唆された。一方、QTc 間隔については、50mg/day から 100mg/day の濃度範囲で、重篤な心電図異常に至るリスクは低いと推定された。また、副作用が生じた場合には投与量を減量することで症状を軽減できる可能性が示された。

本研究により、CFZ が約半年もの長期を経て定常状態に至ることが明らかとなった。さらに、副作用としての色素過剰沈着および QTc 間隔延長は

血中濃度と関連するものの、臨床的に重大なレベルに達する頻度は低いことが示された。これらの知見は、肺 NTM 症における CFZ 投与量の検討や副作用モニタリング体制の確立に資する重要なエビデンスを提供するものである。

本研究の成果は、審査会における発表と質疑応答ならびに最終論文の審査を通じて詳細に検討された。その結果、本論文は博士（薬学）の学位に値する研究内容であると認められた。

令和 7 年 2 月 28 日

主査 明治薬科大学 教授

植沢 芳広 印

副査 明治薬科大学 准教授

松本 靖彦 印

副査 明治薬科大学 准教授

野澤 玲子 印

なお、上記の者が提出した博士学位論文（本論文）について、剽窃のチェックを行った結果、問題は認められませんでした。

令和 7 年 2 月 28 日

主査（自署）：