

論文審査の結果の要旨

大規模副作用データベースを用いたがん薬物療法に関する薬学的検討

A Pharmaceutical Study of Cancer Chemotherapy by using Large
Voluntary Reporting Databases of Adverse Effects

論文提出者 奥中 真白 (Okunaka, Mashiro)

抗がん薬は腫瘍縮小効果をもたらす一方で、副作用のために減量・中止を余儀なくされる場合が少なからずある。そこで近年、抗がん薬と副作用発現の関連性を可視化する方法の1つとして、各国で整備されている副作用自発報告データベースを用いた解析が注目されている。これらのデータベースは市販後医薬品を対象とした自発報告を情報源とするため、報告バイアスや医薬品の使用総数が不明といった限界点への留意が必要であるが、併用薬や既往歴など多様な症例に対する単一施設では集積不能な莫大な情報量を特徴とする。そのため抗がん薬においても臨床上の副作用発現傾向を帰納的に把握するためのツールと成り得ると考えられる。申請者は、大規模副作用自発報告データベースを用いた抗がん薬の副作用解析を実施し、がん薬物療法の代表的な副作用である下痢と好中球減少症に関してデータベース解析の有用性を確認した。

1) イリノテカン (CPT-11) 含有化学療法レジメンによる下痢の特徴解析に関する検討

結腸直腸癌に対して広く使用されている CPT-11 の用量制限毒性である遅発性下痢は、経口フッ化ピリミジン系製剤であるフルオロウラシル (5-FU)

やテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム（S-1）と併用した場合に高発現することが知られているが、下痢発症傾向と発現時間の違いに着目して、CPT-11+フッ化ピリミジン系製剤併用レジメンを比較した報告は存在しない。そこで申請者は、大規模副作用自発報告データベースを用いて CPT-11 含有レジメンにおける下痢を解析した。その結果、CPT-11 は S-1 との併用により下痢発現が上昇し、他の CPT-11 含有レジメンと比較しても CPT-11+S-1 は有意に下痢を引き起こしやすい傾向が見られた。また薬物間相互作用判定から、CPT-11 投与群で S-1 の下痢 ROR シグナル陽性かつ S-1 投与群で CPT-11 の下痢 ROR シグナル陽性であり、CPT-11 と S-1 の併用は薬物間相互作用として下痢が発現しやすい事が明らかとなった。さらに、CPT-11+S-1 では遅発的な下痢を引き起こしやすいことを明らかとした。これは CPT-11 による下痢の傾向を可視化した新たな知見である。本研究より、CPT-11+S-1 の併用は薬物相互作用として下痢が生じやすいだけでなく、他の CPT-11 含有レジメンと比較しても遅発的な発症傾向があることが明らかとなった。

2) 好中球減少症を引き起こしやすい抗がん薬の特徴解析

好中球減少症は、しばしば抗がん薬の用量制限毒性となり治療の遅延や抗がん薬投与量の減少にも繋がる。次治療での好中球減少症を予測する上で、患者個々がこれまでに経験した副作用歴に基づくリスク比較は重要である。そこで申請者は大規模副作用自発報告データベースを用いて、全ての抗がん薬を包括的に好中球減少症リスクと特徴を解析した。その結果、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質などの細胞障害性抗がん薬が好中球減少症と強く関連することが示された。さらに、抗がん薬は好中球減少症の特徴によって①細胞障害性抗がん薬や細胞障害性抗がん薬と併用するモノクローナル抗体、および②プロテインキナーゼ阻害薬や免疫チ

エックポイント阻害剤に分類された。また、細胞障害性抗がん薬は、好中球減少症後の感染症の発症に関連が見出された。

以上、実臨床における医薬品情報である大規模自発報告副作用データベースを用いることで、経験的であった抗がん薬と副作用の関連性を定量的に説明することが可能となった。臨床薬剤師は、日々進化するがん化学療法の開発にあわせて新規の副作用情報を収集していく必要がある。申請者は、これらの情報を帰納的に把握する手法としてデータベース解析が有用であることを示した。本解析より得られた知見、既報の情報を補完し抗がん薬の副作用マネジメントの一助となり得ると考えられる。審査会における発表と質疑応答、その後の最終論文作成を通じて、本論文が博士の学位に相当するものであると認められた。

令和4年3月2日

主査 明治薬科大学 教授

赤 沢 学 印

副査 明治薬科大学 准教授

鈴 木 俊 宏 印

副査 明治薬科大学 専任講師

鈴 木 陽 介 印