

論文審査の結果の要旨

特殊集団に対するがん薬物療法の適正化のためのファーマコメトリクス研究

Pharmacometric Studies for Optimizing Cancer Chemotherapy for Special Population

論文提出者 森田 智子 (Morita, Tomoko)

一般に、加齢や疾病により臓器機能が低下した患者では、薬物の体内動態が健常成人とは異なる。しかし、臓器機能の低下したがん患者に対する抗がん薬の適正使用に関する情報は限られている。また、がん患者は病勢の進行や抗がん薬の副作用への対策として多くの薬物が併用されるものの、抗がん薬に関する薬物間相互作用 (DDI) の情報は限られている。そこで申請者は、がん薬物療法に使用されるシスプラチンを対象として、腎機能低下がシスプラチンの体内動態に及ぼす影響、およびシスプラチンによる腎毒性の発現と腎機能との関係を検討した。また、慢性骨髄性白血病及び急性リンパ性白血病に使用されるポナチニブを対象として生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルを構築し、臨床的に併用することの多い薬剤による DDI を予測することを試みた。

シスプラチンは腎機能低下症例に対して慎重投与とする薬物であり、欧米ではクレアチニンクリアランスに基づいた減量基準が示されている。しかし、申請者らの後方視的研究では、減量基準以上の投与量でシスプラチ

ンが投与された場合でも腎毒性はほとんど認められていない。申請者は、腎毒性を回避するための減量が不要であれば、標準用量のシスプラチンを用いることで高い治療効果が期待できると考え、軽度から中等度の腎機能低下症例を対象にしたシスプラチン薬物動態試験を実施し、腎機能低下がシスプラチンの体内動態と腎毒性発現に与える影響を検討した。その結果、腎機能の指標である血清クレアチニン値およびクレアチニンクリアランスは、シスプラチンの全身クリアランスの共変量として選択されず、体表面積が共変量として選択されることが明らかとなった。申請者は、シスプラチンに含まれるプラチナを検出する原子吸光法ではなく、ポストカラム誘導体化を利用した HPLC 法を用いることにより血漿中遊離形シスプラチン濃度を測定し、シスプラチンが尿中排泄型薬物ではないことを示した。また、シスプラチンの減量の有無と腎毒性の発現頻度との間にも違いは認められなかった。これらの結果より、シスプラチンの投与にあたり、投与前の腎機能に応じた投与量調整の必要性は低く、体表面積に基づく開始用量の設定が必要な薬剤であることが考えられた。

慢性骨髄性白血病では、白血病細胞の中樞浸潤により中枢神経障害を起こすことがあり、その治療に抗癌薬が併用される。また、感染症予防のために、抗真菌薬も予防的に使用される。抗癌薬と抗真菌薬は DDI を引き起こすことが多いことから、慢性骨髄性白血病の治療に使用されるポナチニブの PBPK モデルを構築し、ポナチニブの血中濃度推移に対する抗癌薬と抗真菌薬の影響を定量的に予測した。まず、臨床 DDI 試験から得られた既報値を用い、構築した PBPK モデル検証した。次に、抗癌薬あるいは抗真菌薬を併用した時のポナチニブの血中濃度変化を予測した。検討した薬剤のうち、ポナチニブの血中濃度時間曲線下面積を 2 倍以上に増加するものはなかった。一方、抗癌薬であるフェニトインを 1 回 100 mg、1 日

3回経口投与した場合に、ポナチニブの血中濃度時間曲線下面積が半分に減少することが示された。これらの結果より、ポナチニブのPBPKモデルを構築することで、実際にDDI試験が実施されていない薬物との併用によるDDIを定量的に予測することが可能であることが示された。

本研究では、数理モデルとシミュレーション技術を用いてヒトにおける薬物の効果および毒性を解析し予測するファーマコメトリクスと呼ばれる手法を用い、腎機能の低下したがん患者及びDDIリスクのあるがん患者といった特殊集団に対するがん薬物療法の適正化に資する知見を得た。また、研究内容は学術的にも高く評価でき、博士（薬学）の学位に相当するものであることを認める。

令和5年3月2日

主査 明治薬科大学 教授

小林カオル 印

副査 明治薬科大学 教授

佐藤光利 印

副査 明治薬科大学 助教

高橋雅弘 印