



Title	計量薬学的手法を用いたがん領域における臨床薬学研究
Author(s)	神林, 祐子
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58559
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【19】

氏名	かん 神	ばやし 林	ゆう 祐	こ 子
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)			
学位記番号	第 24526号			
学位授与年月日	平成23年3月25日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科生命情報環境科学専攻			
学位論文名	計量薬学的手法を用いたがん領域における臨床薬学研究			
論文審査委員	(主査) 教授 高木 達也 (副査) 教授 上島 悦子 教授 藤尾 慈 教授 橋本 均			

論文内容の要旨

がん領域はなお、evidence-based medicine (EBM) の少ない領域であり、良質な医療を提供するためには質の高い研究に裏づけされたEBMの確立が必須である。そのためには、医薬統計・臨床薬理学的アプローチが不可欠である。著者は、がん患者に関わった臨床経験をもとに統計・臨床薬理学的観点から臨床薬学研究を行ない、論文発表を通して情報発信した。

その内容を、がん化学療法(I, II)、支持療法(III, IV)、緩和医療(V)の順で述べる。

(I) 高用量メトトレキサート療法(HD-MTX)において、投与48時間後の血中濃度(48時間後値)を1.0 μM 以下に抑えることは安全性の指標として確立されている。しかしながら、48時間後値が推奨濃度以下であっても重篤な有害事象をしばしば経験する。そこで、48時間後値のみが有害事象発症の予測因子であるかを検証するため、後方視的研究を行った。HD-MTXを施行された血液腫瘍患者58症例を対象とし、有害事象grade 3, 4 (CTCAE v3.0)に分類された合計症例数が10症例以上であった有害事象について、順序ロジスティック回帰分析にて解析を行った。同定した予測因子は、倦怠感では24時間持続点滴投与[オッズ比(OR)=2.890]、口内炎では高用量[OR=2.282]および抗がん剤併用療法[OR=2.177]、好中球減少症では24時間持続点滴投与[OR=2.573]であった。48時間後値のみがHD-MTXにおける有害事象の予測因子でないことを明らかにした。原因としてMTXの毒性は濃度のみでなく、暴露時間によるという薬理学特性や感受性の個体差が考えられた。

(II) リツキシマブ(R)治療と感染症発症には関連が少ないとされてきたが、重篤な感染症発症の報告もある。そこで、R治療での感染症発症の危険因子を明らかにするため、63症例を対象として後方視的研究を行った。ロジスティック回帰分析の結果、G-CSF[OR=4.825]、R治療期間(日数)[OR=0.962]、R投与後のIgMの変化[OR=1.032]が感染症発症の危険因子として同定された。R治療は、感染症発症と関連することが示唆された。R治療を安全に施行するためには、IgM値を注意深くモニタリングするとともに最適な投与間隔を確立することが必要である。

(III) 造血器悪性腫瘍に対する化学療法後の好中球減少時にみられる侵襲性アスペルギルス症は、予後不良である。アスペルギルス属にも高い活性を示し、吸収率も改善されたイトラコナゾールシロップ(ITCZSr)は、予防効果が期待できる薬剤である。深在性真菌症予防にはトラフ値250ng/mL以上が有効とされている。日本人母集団に対する深在性真菌症予防としてのITCZSrの至適投与方法を確立するため、母集団薬物動態解析を行った。化学療法を受けた患者7名について、ITCZSr200mg/回/日を予防目的で投与し、定常状態での血中濃度を測定した。NONMEMを用いて、薬物動態パラメーターを算出し、用法・用量別に薬物代謝を解析、検討した。CL, Vd, Kaはそれぞれ12.7 L/hr, 333L, 1.72 hr⁻¹であった。ITCZSr 200mg/日投与では94.5%、300mg/日投与では99.1%の症例が、有効濃度以上であると予測された。100mg 2回投与方法でも薬物血中濃度-時間曲線下面積は変わらないことも確認した。真菌感染症は、ITCZSr 200-300mg/日の投与で予防でき、分割投与も同等の効果が期待できると予想された。

(IV) 化学療法に伴う末梢神経障害(CIPN)は、用量制限毒性となる重大な副作用であるが、有効な予防および治療法がないのが現状である。そこでCIPNの予測因子を統計的に明らかにするため、本研究を施行した。化学療法を施行された患者(ボルテゾミブ28例、タキサン類58例、オキサリプラチン52例、ピンクリスチン52例)を対象とし順序ロジスティック回帰分析にて解析を行った。予測因子は、ボルテゾミブではデキサメタゾン(併用)[OR=0.445]、性別(男性)[OR=3.035]、タキサン類では、化学療法の回数(多)[OR=2.379]、オキサリプラチンでは、化学療法の回数(多)[OR=3.089]、NSAIDs(併用)[OR=0.393]、ピンクリスチンでは、化学療法の回数(多)[OR=6.015]、鎮痛補助剤(併用)[OR=3.907]であった。ボルテゾミブによるCIPNは、免疫が関与するという報告もあり、ステロイドの使用がその軽減に寄与するのかもしれない。NSAIDsの併用が、オキサリプラチンによるCIPNに有用であることが明らかとなったが、シクロオキシゲナーゼ(COX)2がCIPNに関与するという報告もあり、COX2選択性NSAIDsの予防効果についての検証が必要である。

(V) がん性疼痛緩和と除痛を阻む諸因子の関係を統計的に明らかにするため本研究を行った。疼痛緩和に関わった末期がん患者71症例を対象とし、Verbal Rating Scale (VRS)で疼痛評価を行い、順序ロジスティック回帰分析にて解析を行った。除痛を阻む因子として嘔気[OR=1.948]、性別(男性)[OR=2.322]、骨転移[OR=2.367]が抽出された。痛みの感受性に性差があるという報告はあるが、除痛を阻む因子が性別(男性)であることを明らかにしたのはがん終末期の患者では本研究が初めてである。骨転移は疼痛治療が困難とされてきたが、本研究の結果は臨床知見と合致する。嘔気については患者満足度との関連があると推察する。除痛を阻む因子を統計的に明らかにしたことは、疼痛緩和と医療におけるEBM確立への貢献になり意義あるものと考えられる。

患者へ良質な医療を提供するため、臨床疑問をもとに研究を行い、薬剤師からも“evidence-based pharmacy (EBP)”が発信されるよう努めていく必要がある。

論文審査の結果の要旨

今日、薬物療法が医療に大きく貢献していることは言うまでもない。医薬品は画期的な効果を示す反面、副作用をもたらすこともある「両刃の刃」である。しかし、医師の処方や患者の薬剤使用のパターンを変える要因を調査することは、市販後をはじめて実施可能である。そこで、薬剤師は、臨床研究や薬剤疫学研究等から研究成果として自ら医薬品情報を創りだし、偏りのない正しい科学的な根拠となりうる医薬品情報の収集・解析・評価を行い、医薬品情報の整理・整頓を行う必要がある。そして、個々の事例（医療行為）に対し医薬品情報を提供し活用し実践することが必要である。とりわけ薬剤の適正使用により、罹患率および死亡率の減少、患者の生活の質（quality of life; QOL）の改善等が期待される。

申請者は、がん拠点病院である京都府立医科大学附属病院薬剤部での薬剤管理指導業務、緩和ケアチームの活動を通して、がん患者に対する臨床業務に薬剤師として関わってきた。しかし、この領域はなお、科学的根拠に基づいた医療（evidence-based medicine; EBM）の少ない領域であり、良質な医療を提供するためには、生物統計および臨床薬理学的アプローチが不可欠である。

申請者は、まず、がん化学療法に関し、高用量メトレキセート治療（HD-MTX）を受ける患者において、48時間後血中濃度のみが有害事象の予測因子とされているのに対し、順序ロジスティック回帰分析を用いた統計学的検証により、48時間後値のみがHD-MTXにおける有害事象の予測因子ではないことを明らかにした。

また、造血器腫瘍患者でのリツキシマブ治療に関し、リツキシマブ投与により、免疫グロブリン（IgG, IgA, およびIgM）値は低下しないとされてきたものの、感染症のリスク因子となるかどうかについて議論が分かれてきていた。申請者は、ロジスティック回帰を用いて感染症のリスク因子を検討し、リツキシマブ治療期間（オッズ比=0.962）、リツキシマブ投与後のIgMの変化（オッズ比=1.032）が、感染症のリスク因子となることを明らかにした。

更に、申請者は、造血器悪性腫瘍に対する化学療法後の好中球減少時にみられる侵襲性アスペルギルス症に対し、高い抗真菌性を示し、吸収率も改善されたイトラコナゾールシロップ（ITCZSr）の母集団薬物動態解析を行い、CL, Vd, KAなどの動態パラメーターを決定した。これらの値を用いて、ITCZSr 200mg/日投与では97%の患者が、トラフ250ng/mL以上であり、100mg2回投与方法でも薬物血中濃度-時間曲線下面積（AUC）は変わらないことから、服用困難な症例では、分割投与でも同等の効果が期待できることを明らかにした。

次に申請者は、順序ロジスティック回帰分析を用いたがん化学療法（ボルテゾミブ、パクリタキセル、ドセタキセル、オキサリプラチン、ビンクリスチン）に伴う末梢神経障害の要因解析を行い、デキサメタゾン（オッズ比=0.399）の併用がなく、男性（オッズ比=3.197）に発症する傾向や、鎮痛補助剤の併用（オッズ比=3.907）も発症傾向を強めることなどを明らかにした。

また、新支社は、順序ロジスティック回帰分析を用いたがん性疼痛緩和に関する要因解析を行い、男性（オッズ比=2.322）で骨転移がある場合（オッズ比=2.367）などに、疼痛緩和が困難であることを明らかにした。

以上のように、申請者が行ったがん化学療法、がん患者緩和ケアに関する薬剤疫学的知見は、従来欠けがちであったこの領域における統計学的に有意な因子を明らかにした重要な発展であり、博士（薬学）の学位授与に値するものと判断する。