

氏 名	こうたけ よしみち 高武 嘉道
学 位 の 種 類	博士（薬学）
報 告 番 号	乙第 1947 号
学位授与の日付	令和 4 年 3 月 17 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当（論文博士）
学位論文題目	がん化学療法における支持療法と薬物間相互作用に関する研究
論文審査委員	<div> <div> (主 査) 福岡大学</div> <div>教授 江川 孝</div> </div> <div> <div>(副 査) 福岡大学</div> <div>教授 松尾 宏一</div> </div> <div> <div>福岡大学</div> <div>准教授 林 稔展</div> </div>

## 内 容 の 要 旨

### はじめに

現在、日本国民の 2 人に 1 人が何らかのがんに罹患し、3 人に 1 人ががんで死亡している。がんの治療としては、手術、薬物療法、放射線療法、免疫療法、移植等があり、薬物療法に関しては、手術や放射線療法と同様にがん治療にとって重要な役割を担っている。近年の薬物療法の進歩は著しく、より高度に専門化かつ複雑化している。そのため患者の安全性を確保するために、高度な専門知識や技術、経験を有する医療スタッフがチームとして対応することが必要である。特に薬剤師に関しては、がん化学療法における副作用を予防・軽減する目的で行われる支持療法の積極的な計画・提案が重要な業務の 1 つである。抗がん薬の副作用として、発熱性好中球減少症（febrile neutropenia：FN）および悪心・嘔吐は、患者の Quality of Life（QOL）を大きく損なう副作用であり、国内外のガイドラインにより様々な予防法や治療法が推奨されているが、必ずしもエビデンスレベルが高いものばかりではなく、継続して検証が必要な課題が多い。またがん化学療法における薬剤師の重要な役割として、薬物間相互作用の確認がある。抗がん薬の薬物間相互作用は、抗がん薬同士や併用薬との間で起こり、その組み合わせは膨大である。しかしながら、その薬物間相互作用が臨床上どの程度影響を与えるかについては不明な点が多く、がん化学療法の分野において解決すべき課題の 1 つである。本研究ではがん化学療法をうける患者の安全性や QOL の向上を目的として、①FN の予防薬である持続型 G-CSF（granulocyte colony-stimulating factor）製剤について、②軽度催吐性抗がん薬（low emetic risk chemotherapy：LEC）に対する制吐薬について、③薬物間相互作用についての 3 項目について医療薬学的視点より検討を行った。

## 1. 持続型 granulocyte colony-stimulating factor 製剤

### 去勢抵抗性前立腺がんドセタキセル療法におけるpegフィルグラスチム一次予防投与の有用性

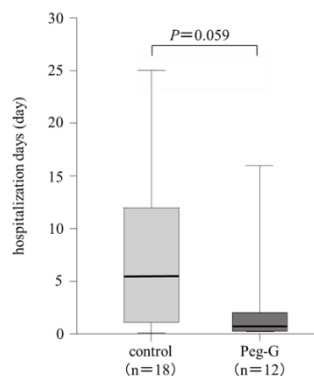
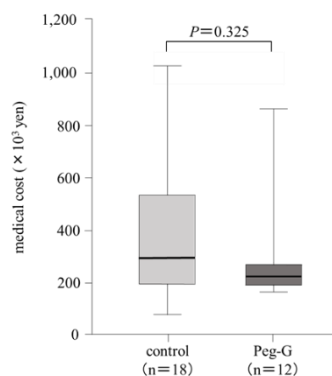
FN は、患者の死亡や入院期間延長の要因となる重篤な有害事象の 1 つであり、その予防法として持続型 G-CSF 製剤である

pegフィルグラスチムが、2014 年 9 月に本邦で承認された。去勢抵抗性前立腺がん（castration-resistant prostate cancer : CRPC）に対する化学療法としては、

	Control 群 (n=18)	Peg-G 群 (n=12)	P
FN	8 (44.4%)	1 (8.3%)	0.049
白血球減少			
All Grade	16 (88.9%)	1 (8.3%)	<0.001
≥ Grade 3	14 (77.8%)	1 (8.3%)	<0.001
好中球減少			
All Grade	16 (88.9%)	1 (8.3%)	<0.001
≥ Grade 3	16 (88.9%)	1 (8.3%)	<0.001

FN: febrile neutropenia

ドセタキセル（docetaxel : DTX）が標準療法として広く使用されているが、その FN 発症率は 3～25%と報告されている。その内日本人を対象とした報告では海外の報告に比べ発症率が高い傾向がみられており、pegフィルグラスチムの一次予防投与の必要性を検討する



必要がある。またpegフィルグラスチムは従来の G-CSF 製剤と比べて非常に高価であるため、医療費についても評価を行った。pegフィルグラスチムが一次予防投与された患者 12 例（Peg-G 群）と予防投与されていない患者 18 例（Control 群）を対象とした。FN 発症率は、Peg-G 群が 8.3%であり、

Control 群の 44.4%と比較して有意に低かった。Peg-G 群における DTX 1 コース当たりの平均医療費は 228,286 円であり、control 群の 295,035 円に有意差はないものの低い結果であった。pegフィルグラスチムを予防投与した群ではFNの発症が少なかったことから、FN に伴う治療費や入院費が低くなったと考える。また血液毒性をモニタリングする目的の入院期間が短縮したことも医療費の低減に大きく関与していると考ええる。以上の結果より、CRPC における DTX 療法に対してpegフィルグラスチムの一次予防投与は、医療費を増大させることなくFNの発症を大幅に抑制し、入院期間も短縮できる可能性が示唆された。

癌と化学療法, 46(11), 1721-1725, 2019.

## 2. 制吐薬

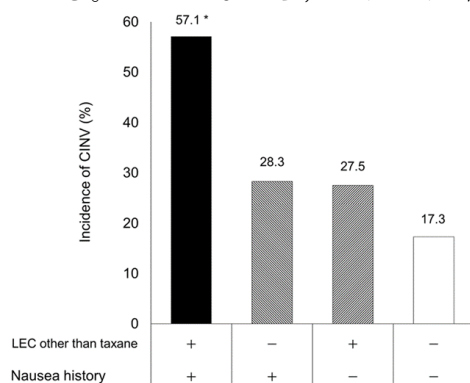
### 軽度催吐性抗がん薬誘発悪心・嘔吐のリスク因子および予防に関する多施設共同前向き観察研究

LEC 誘発悪心・嘔吐  
(chemotherapy-induced  
nausea and vomiting :  
CINV) の予防に関しては、  
国内外のガイドラインで  
低用量コルチコステロイ  
ドの単剤投与が推奨され

	GCCP (N = 89)	GICP (N = 121)	GCCP + GICP (N = 210)	P
	n (%)	n (%)	n (%)	
全期間	27 (30.3)	27 (22.3)	54 (25.7)	0.19
急性期	13 (14.6)	9 (7.4)	22 (10.5)	0.09
遅発期	22 (24.7)	23 (19.0)	45 (21.4)	0.32

CINV: chemotherapy-induced nausea and vomiting, GCCP: guideline-consistent CINV prophylaxis,  
GICP: guideline-inconsistent CINV prophylaxis

ている。しかしながら、しばしば中等度催吐性抗がん薬で使用する制吐薬である 5-



hydroxytryptamine-3 受容体拮抗薬 (5-HT3 RAs)  
およびデキサメタゾンが使用されている現状があ  
り、これらは制吐薬の過剰投与の可能性がある。  
林らの先行研究では、LEC の一つである DTX につ  
いて、ガイドライン推奨のデキサメタゾン単剤は  
5-HT3 RAs を含む制吐療法と比較して、制吐効果  
に差はなかったことを報告している。そこで本研  
究では、より幅広い患者層で適用できるエビデ  
ンスを構築するために、対象薬を DTX 単剤ではなく

LEC 全般とし、前向きでの多施設共同観察研究を行った。ガイドラインを遵守した CINV 予  
防群 (GCCP: Guideline-consistent CINV prophylaxis) は 89 例であり、不遵守群 (GICP:  
Guideline-inconsistent CINV prophylaxis) は 121 例であった。CINV の発生率は、GCCP  
群と GICP 群で有意な差はなかった。また CINV のリスク因子として、悪心の既往およびタ  
キサン系以外の LEC が示された。両方のリスク因子がある患者群では、リスク因子がない  
患者群と比較して有意に CINV の発生率が高かった (57.1% vs. 17.3%,  $P < 0.01$ )。結論  
として、ガイドラインを遵守した制吐療法は、LEC 投与患者の CINV を効果的に抑制した。  
しかしながら、独立したリスク因子を両方持つ患者は、CINV のリスクが高いため、それら  
の患者については注意深く症状を観察し、適切な治療を調節する必要がある。

3. 薬物間相互作用

3-1. ベバシズマブ併用化学療法と非併用化学療法の血液毒性比較調査-非扁平上皮非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+ペメトレキセド療法での検討-

ベバシズマブ (bevacizumab: BV) は、血管内皮増殖因子に対するヒト化モノクローナル抗体であり、腫瘍の血管新生を抑制する分子標的治療薬である。BV の主な副作用は、既存の殺細胞性抗がん薬とは異なり、高血圧や蛋白尿、出血などであるが、薬物間相互作用として他の抗がん薬の骨髄抑制を増強させることが報告されている。そこで今回、非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象に、カルボプラチン (carboplatin: CBDCA) + ペメトレキセド (pemetrexed: PEM) ±BV 療法の血液毒性について後方視的に比較検討した。BV 併用群は 25 例であり、BV 非併用群は 28 例であった。白血球減少、好中球減少、貧血および血小板減少の発現率は、BV 併用群で高い傾向が見られたが、有意差があったのは白血球減少のみであった。各血液成分の最低値およびその到達期間には差は認められなかった。

	BV併用群 (n=25)						BV非併用群 (n=28)						P	
	Grade				全Grade	≥ Grade 3	Grade				全Grade	≥ Grade 3		
	1	2	3	4			1	2	3	4				
白血球減少	7	8	10	0	100%	40.0%	3	11	7	0	75.0%	25.0%	< 0.05	0.38
好中球減少	6	4	11	3	96.0%	56.0%	2	8	9	3	78.6%	42.9%	0.10	0.41
血小板減少	9	3	6	3	84.0%	36.0%	12	4	6	0	78.6%	21.4%	0.73	0.36
貧血	7	12	4	2	100%	24.0%	16	7	5	0	100%	17.9%	-	0.74
FN	-	-	0	0	0%	0%	-	-	1	0	3.57%	3.57%	1.00	1.00

FN: febrile neutropenia

以上より、CBDCA+PEM 療法では、BV を併用することで、既知の報告のように血液毒性が増強する傾向がみられたが、その程度は軽微であり、安全性は高いことが示唆された。

日本病院薬剤師会雑誌, 50(10), 1221-1225, 2014.

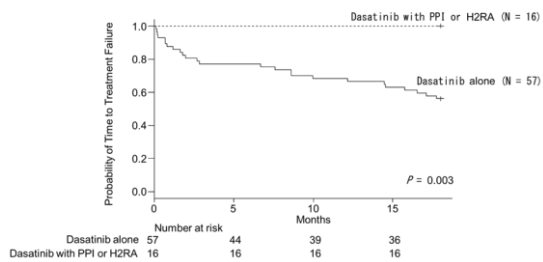
3-2. 慢性骨髄性白血病に対するダサチニブの効果と安全性にプロトンポンプ阻害薬または H2 受容体拮抗薬が及ぼす影響

ダサチニブは、慢性骨髄性白血病 (Chronic myeloid leukemia: CML) の一次治療に推奨されているチロシンキナーゼ阻害薬である。ダサチニブの溶解性は pH に依存しているため、プロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor: PPI) や H2 受容体拮抗薬 (H2-receptor antagonist: H2RA) との併用によりバイオアベイラビリティが減少することが知られている。しかしながら、この薬物間相互作用が臨床上的効果や安全性にどの程度影響を与えるかは知られていないため、今回多施設共同の後ろ向き研究を実施した。

PPI・H2RA 併用群は 16 例であり、ダサチニブ単剤群は 57 例であった。分子遺伝学的大奏功および分子遺伝学的に深い奏功の達成率は、PPI・H2RA 併用群において有意に高い結果であり、治療成功期間に関しても PPI・H2RA 併

	ダサチニブ単剤群	PPI・H2RA 併用群	P
MMR (%)			
6 か月	14 of 42 (33.3)	8 of 9 (88.9)	0.003
12 か月	23 of 51 (45.1)	13 of 13 (100)	< 0.001
18 か月	23 of 54 (42.6)	14 of 14 (100)	< 0.001
DMR (%)			
6 か月	4 of 26 (15.4)	1 of 4 (25.0)	0.538
12 か月	7 of 38 (18.4)	4 of 6 (66.7)	0.027
18 か月	9 of 43 (20.9)	4 of 7 (57.1)	0.065

PPI: proton pump inhibitor, H2RA: H2-receptor antagonist, MMR: major molecular response, DMR: deep molecular response



用群で有意に延長していた。治療中止の理由  
はすべて有害事象であり、最も多かった要因  
は胸水であった。胸水の発生は両群に差はな  
かったが、その発生日が PPI・H2RA 併用群で  
延長する傾向がみられた。結論として PPI お  
よび H2RA は、ダサチニブの有効性を低下さ

せることはなく、反対にダサチニブの治療を中止せざるを得ない副作用を減少させること  
で、ダサチニブの治療効果が得られる患者が増える可能性が示唆された。

*International Journal of Hematology, 111(6), 826-832, 2020.*

## 総括

がん化学療法における支持療法と薬物間相互作用についての検討を行い、新知見が得ら  
れた。がん医療の分野においては、依然として解決すべき課題が多く、がん化学療法にか  
かわる薬剤師の役割は大きい。そのため臨床現場で勤務する薬剤師は、常に研究マインド  
を持ち、医療・教育・研究の3点について偏りなく発展させていくことが重要であると考  
える。

## 審査の結果の要旨

近年、薬物療法の進歩は著しく、新規薬剤や新たな治療戦略が次々に報告されている。それに伴いがん治療は、より高度に専門化かつ複雑化している。抗がん薬に関しては、従来の殺細胞性抗がん薬だけではなく、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の登場により、患者の生存期間や Quality of Life（以下、QOL）が向上する一方で、新たな重篤な副作用も発現するようになった。そのため患者の安全性を確保するために、高度な専門知識や技術、経験を有する医療スタッフがチームとして対応することが必要である。特に薬剤師は、処方監査や服薬指導、病棟活動等の業務を通して、副作用の予防および早期発見のみならず副作用への対処が要求される。がん化学療法において副作用を予防・軽減する目的で行われる支持療法では、医師と並び薬剤師も中心的な役割を担っている。薬剤師は支持療法を積極的に計画・提案することで、患者の QOL を向上させることができ、さらには抗がん薬治療の強度維持による予後改善に貢献できることが報告されている。抗がん薬の副作用には、アレルギーや骨髄抑制、下痢、皮疹等数多くあるが、発熱性好中球減少症（febrile neutropenia : FN）や悪心・嘔吐は、患者の QOL を大きく損ない、時には入院して加療が必要になることもある。FN と悪心・嘔吐については、国内外のガイドラインにより様々な予防法や治療法が推奨されているが、必ずしもエビデンスレベルが高いものばかりではなく、継続して検証が必要な課題が多い。

第 1 章では、FN の予防薬であるペグフィルグラスチムについて、CRPC に対する DTX 療法での臨床効果と医療費について検討を行った。その結果、ペグフィルグラスチムを予防投与していない患者での FN 発症率は 44.4% であり、ペグフィルグラスチムを投与した患者ではその発症が 8.3% にまで抑えることができた。また医療費についても、増大させることはなかった。これらのことより、CRPC の DTX 療法は高頻度に FN が発現し、その予防法としてのペグフィルグラスチムは有用性が高いことを示した点で意義深い。

第 2 章では、LEC による CINV の発生率およびそのリスク因子について検討を行った。その結果、ガイドライン遵守の制吐療法は、制吐剤を過剰投与した場合と比較して、悪心・嘔吐の発現頻度は高くなかった。ゆえにガイドラインを遵守した制吐療法を実施することで、制吐薬の過剰投与に伴う副作用の増加や医療費の高騰を抑えることが可能となる。一方で、悪心の既往のある患者やタキサン系以外の LEC を投与する患者に対しては、CINV のリスクが高くなるため、症状を注意深く観察するなどの対応を行い、必要に応じて制吐療法を強化する必要があることを明らかにした点が評価された。

第 3 章では、がん化学療法における薬物間相互作用について検討を行った。第 1 節では、CBDCA と PEM 療法に BV を併用することにより、白血球減少の発現頻度が高くなることを見出した。第 2 節では、胃酸分泌抑制薬である PPI および H2RA と BCR-ABL 1-TKI であるダサチニブの薬物間相互作用の検討を行い、ダサチニブの治療効果は減弱せず、むしろ中止が必要な有害事象の発生を遅延させ、ダサチニブの治療効果が得られる患者が増えることを見出した。

日本人を対象とした臨床報告が少ない現状で、本研究結果は貴重であり、人種を考慮した適切な化学療法の可能性を提起した点で意義があると評価した。

以上、本学位論文はがん治療における薬物間相互作用に関して、臨床および医療経済学的研究でのエビデンスが充分でない点を問題視し、それぞれ臨床研究を立案し貴重な結論を得た。今後のがん治療において新たな選択肢を提示する基盤となりうる研究であり、学位論文としての的確であると判定した。あわせて、公聴会審査における申請者の発表および質疑応答を鑑み、学位を授与するに応分の能力を有すると結論した。