

# 博士論文要旨

## 薬物動態情報を活用した個別化薬物療法実現のための臨床薬理学研究

山田 悠人

薬物動態情報を活用した薬物治療を実施することで個々の患者に対してより効果的かつ安全な治療の提供が可能になる。特に、有効血中濃度域が狭く副作用の発現域と近接している薬剤や体内動態の個人差が大きい薬剤など投与方法・投与量の管理の難しい薬剤においては TDM (therapeutic drug monitoring) が実施される。本研究においては免疫抑制剤の tacrolimus、抗痙攣薬の fosphenytoin、分子標的治療薬の sunitinib に注目した。いずれの薬剤も患者ごとに注意深く効果を観察しながら投与量を調節する必要がある薬剤であり、過量投与による重篤な副作用の発生も報告されている。本研究ではこれらの薬剤について投与量と血中濃度の関係や薬物動態パラメータに基づく至適投与量の検討、そのアウトカムである治療効果や薬物動態に影響を与える薬理遺伝学的要因について総合的に評価することで、患者ごとに最適な薬物治療を行うためのエビデンス構築を目的とした。

第 1 章では、潰瘍性大腸炎患者における目標血中濃度の早期到達を目指した tacrolimus 投与方法とその治療効果について検討した。Tacrolimus 初回投与量の増量と維持投与量の算出方法を改変したことで、従来の投与方法よりも有効血中濃度への到達日数は早くなることが示された。また、投与方法改変後の患者群は従来の投与方法の患者群と比較して主症状の一つである血便が早期に改善する傾向があり、投与 14 日後における臨床的改善率は投与方法改変によって高くなる傾向が示された。一方で、有害事象の発現に影響は認められなかった。これらの結果から、早期血中濃度到達を目標とした tacrolimus 投与方法は、安全かつ早期に治療効果が得られる有用な投与方法であることが示された。

第 2 章では、fosphenytoin の長期投与患者における血中 phenytoin 濃度と痙攣発作の

発現頻度について検討した。その結果、fosphenytoin の投与期間が長くなるにつれて phenytoin クリアランスは増加し、血中 phenytoin 濃度が低下することで痙攣発作の発現頻度は多くなることを明らかにした。そのため、推奨投与期間である 3 日間を超えて投与する場合には、有効血中濃度を維持するために fosphenytoin 維持投与量を増加させる必要があることが示された。

第 3 章では、腎細胞がん患者における継続投与可能な sunitinib 療法と薬物動態に影響を与える薬理遺伝学的要因について検討した。Sunitinib 療法を 1 コース完遂できる投与量について検討したところ、37.5 mg/day 以下で投与することで sunitinib 投与中止リスクは有意に低下することが示された。一方で、減量して投与された患者において有効血中濃度を維持できた患者は 64%であった。Sunitinib は薬剤排出性トランスポーターBCRP (breast cancer resistance protein) の基質であり、BCRP をコードする ABCG2 (ATP-binding cassette transporter G2) 遺伝子の多型が血中濃度の個人差に影響する可能性が考えられる。今回、血中濃度を維持できなかったすべての患者が ABCG2 421C>A の SNP について C アレル保持者であり、sunitinib による薬物療法の最適化には ABCG2 遺伝子多型解析と TDM を組み合わせて行うことが効果的であると考えられた。

本研究の結果は、tacrolimus、fosphenytoin および sunitinib の薬物治療において副作用発現を回避しつつ患者個々に至適な投与量の設計に重要な情報を提供するものである。このような遺伝子情報を含む薬物動態情報を活用することで、安全で効果的な個別化薬物療法の実現が可能になり、患者 QOL の更なる向上が期待できる。

## 論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	山田 悠人 ( 兵庫県 )
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	甲 第 1 7 8 号
学位授与年月日	平成 3 1 年 3 月 1 0 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学位論文の題名	薬物動態情報を活用した個別化薬物療法実現のための臨床薬理学研究
論文審査委員	( 主査 ) 中村 光浩
	( 副査 ) 足立 哲夫
	( 副査 ) 井口 和弘

本研究は、投与方法・投与量の管理の難しい薬剤を対象として血中濃度および遺伝情報を評価し、薬物動態や薬効を定量的に把握することを企図したものである。1) 潰瘍性大腸炎患者において免疫抑制剤 tacrolimus の早期血中濃度到達を目標とした投与方法を検討した。薬物速度論に基づき初回投与量と維持投与量を設定し、安全性を確保しつつ早期の症状改善が得られる投与方法を確立した。2) 抗痙攣薬 fosphenytoin の長期投与において、phenytoin クリアランスの増加に伴い血中 phenytoin 濃度が低下し痙攣発作の発現頻度が増加することを示した。Fosphenytoin の推奨投与期間である 3 日間を超えて投与する場合には、有効血中濃度を維持するために fosphenytoin 維持投与量を増加させる必要があることを示した。3) 腎細胞がんの sunitinib 療法において、投与中止リスクを有意に低下させ 1 コース完遂できる投与量を明らかにした。さらに薬物動態に影響を与える薬理遺伝学的要因について検討し、薬剤排出性トランスポーター BCRP (breast cancer resistance protein) をコードする ABCG2 (ATP-binding cassette transporter G2) の遺伝子多型が、血中 sunitinib 濃度に影響する可能性を示した。以上、本研究は、安全で効果的な個別化薬物療法推進に貢献するものと考えられる。よって、博士（薬学）論文として価値あるものと認める。