

# 博士論文要旨

## イリノテカンの層別化医療実現に向けた リアルワールドデータに基づく臨床薬理学研究

藤井（山田） 友奈美

イリノテカンとは、消化器癌や肺癌等に対して優れた抗腫瘍効果を持つが、好中球減少等の重篤な有害事象が高頻度で発現する。日本人に対するイリノテカン開始時における投与量の減量基準は確立しておらず、減量後の有効性を担保するエビデンスも存在しない。本研究では、イリノテカンの層別化医療の構築を最終目的として、用量規制因子に関連する検討を行った。

### 1. 転移性大腸癌患者における *UGT1A1* 遺伝子多型に基づくイリノテカンの用量設定

イリノテカンの代謝過程を触媒する *UGT1A1* の遺伝子多型(\*6および\*28)は、好中球減少のリスク因子であることが知られている。ハイリスク群(*UGT1A1*\*6/\*6、\*28/\*28、\*6/\*28)ではイリノテカンの減量が推奨されるが、具体的な至適用量は明らかとなっていない。本研究では、イリノテカンが投与された転移性大腸癌患者を対象に、*UGT1A1* 遺伝子多型と投与量、有害事象の発現率および有効性の関連について調査した。イリノテカンの初回投与を20%減量(120 mg/m<sup>2</sup>)で投与されたハイリスク群、標準量(150 mg/m<sup>2</sup>)で投与されたワイルド群(*UGT1A1*\*1/\*1)とヘテロ群(*UGT1A1*\*1/\*6、*UGT1A1*\*1/\*28)の3群間で、重篤な好中球減少(grade ≥ 3)の発現率および治療継続期間のいずれも統計学的な有意差が認められなかった。よって、ハイリスク群の初回投与量は20%減量が推奨されることが示唆された。

### 2. 高用量イリノテカン投与患者における重篤な好中球減少と血清ビリルビン値の関連

*UGT1A1* 遺伝子多型がワイルド型およびヘテロ型の患者においてもイリノテカンによる重篤な好中球減少が認められる場合があり、イリノテカンの毒性発現には、*UGT1A1*\*6や\*28以外の因子が影響する可能性がある。本研究では、イリノテカンが投与された *UGT1A1* 遺伝子多型がワイルド型もしくはヘテロ型の転移性大腸癌患者および進行膵癌患者を対象に、重篤な好中球減少に影響を及ぼす因子について検討した。その結果、modified FOLFIRINOX 療法(以下、mFX 療法)および血清総ビリルビン値(以下、T-Bil)が重篤な好中球減少発現の独立したリスク因子として抽出された。特に、T-Bil ≥ 0.7 mg/dL の mFX 療法施行患者では grade ≥ 3 の好中球減少が 90.3%で発現したことから、mFX 療法導入時の治療開始前 T-Bil が 0.7

mg/dL 以上の場合は、イリノテカンの減量が推奨されることが示唆された。

### 3. mFX 療法を施行された進行膵癌患者における重篤な好中球減少と抗腫瘍効果の関連

重篤な有害事象の発現によって抗がん薬の相対用量強度が低下する可能性があるが、一部の抗がん薬では好中球減少等の有害事象が良好な予後と関連することが報告されている。本研究では、一次治療として mFX 療法を施行された進行膵癌患者を対象に、重篤な好中球減少の発現と有効性の関連について評価した。その結果、重篤な好中球減少が発現した群では非発現群と比較して全生存期間が有意に延長することが明らかとなった。したがって、重篤な好中球減少は mFX 療法の予後予測因子として有用であることが示唆された。

本研究で新たに明らかにしたイリノテカンの用量設定において考慮すべき因子は、層別化医療の構築に有益な情報となり、イリノテカン投与量の最適化による患者の生命予後および Quality of Life の改善が期待される。

## 論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	藤井（山田） 友奈美 ( 岐阜県 )
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙 第 4 0 4 号
学位授与年月日	令和 4 年 3 月 1 0 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当者
学位論文の題名	イリノテカンの層別化医療実現に向けたリアルワールドデータに基づく臨床薬理学研究
論文審査委員	(主査) 北市 清幸
	(副査) 原 宏和
	(副査) 井口 和弘

本研究は、病院薬剤師としてがん化学療法に取り組む中で得られるリアルワールドデータを用いてイリノテカン（IRI）の用量規制因子を検討した研究である。結果として、①UGT1A1 のハイリスク遺伝子多型を有する転移性大腸癌（mCRC）患者では、有効性および安全性の評価から、IRI の初回投与量として 20%減量（120 mg/m<sup>2</sup>）が推奨されること、②IRI を治療に用いた mCRC 患者および進行膵癌（aPC）患者における重篤な好中球減少の独立したリスク因子が modified FOLFIRINOX（mFX）療法と血清総ビリルビン（T-Bil）高値であり、mFX 療法の治療開始前 T-Bil が 0.7 mg/dL 以上の場合は、IRI の減量が推奨されること、③一方で、一次治療として mFX 療法を施行された aPC 患者では、重篤な好中球減少を発現した群では非発現群と比較して全生存期間が有意に延長することから、重篤な好中球減少は mFX 療法の予後予測因子として有用であること、が明らかになった。これらの知見は IRI によるがん化学療法の有効性と安全性を高める上で極めて有用であり、チーム医療において薬物治療における新たなエビデンスを提供するという病院薬剤師としての職能を社会に認知してもらう観点でも大変重要である。以上より、これからの更なる病院薬剤師業務の向上に貢献する可能性の高い本論文を博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。