

博士論文要旨

難治性悪性腫瘍の化学療法における 有害事象対策の臨床アウトカム評価に関する研究

大畑 紘一

膵臓がんや悪性リンパ腫の年齢調整罹患率は近年も増加傾向にある。がんの治療成績は飛躍的に向上している一方で、適切な有害事象対策が望まれている。本研究では、治療成績の向上を目指し、難治性造血器悪性腫瘍や切除不能膵臓がんの化学療法における有害事象対策の臨床アウトカムを評価した。

1. 多施設共同無作為化試験による造血幹細胞移植前大量化学療法に伴う口内炎に対するポラプレジンクトローチの予防効果の検討

ポラプレジンク (polaprezinc: PZ) は、造血幹細胞移植 (haematopoietic stem cell transplantation: HSCT) 前の大量化学療法に伴う口内炎予防に有効であることを単施設の後向きコホート研究により明らかにした。本研究では、多施設共同無作為化試験により PZ トローチの予防効果を検討した。PZ トローチは Grade 2 以上の口内炎の発現率 (予防群 22.0% vs 治療群 44.7%、 $P = 0.025$) を有意に低下させ、生着率、生着までの期間やその他の有害事象の発現率には影響を及ぼさないことを明らかにした。

2. 造血幹細胞移植患者においてグリコペプチド系抗菌薬を投与中に発生したグラム陽性球菌ブレイクスルー感染症の発生率に関する検討

発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN) は HSCT における重篤な有害事象の 1 つである。FN を合併した HSCT 患者において、テイコプラニン (teicoplanin: TEIC) はバンコマイシン (vancomycin: VCM) よりも臨床的な治療失敗や腎障害の発現率が低いことを報告したが、TEIC 投与中に methicillin-resistant *Staphylococcus haemolyticus* (MR-S. *haemolyticus*) ブレイクスルー感染症を発症した症例を経験した。本研究では、FN を合併した HSCT 患者におけるグリコペプチド系抗菌薬投与中のグラム陽性球菌 (gram-positive cocci: GPC) ブレイクスルー感染症の発生率を比較検討した。GPC ブレイクスルー感染症の発生率は、VCM 群と比較して TEIC 群の方が高く (VCM 群 0% vs TEIC 群 7.9%、 $P = 0.554$)、TEIC 投与中の MR-S. *haemolyticus* ブレイクスルー感染症はダプトマイシン (daptomycin: DAP) への変更により治癒した。したがって、FN を合併した

HSCT 患者に対する第一選択薬としては TEIC が有用であり、GPC ブレイクスルー感染症発生時には DAP が変更治療薬となる可能性があることを明らかにした。

3. 進行膵臓がん患者における GnP 療法と GEM 療法による化学療法誘発性悪心・嘔吐の比較に関する検討

ゲムシタビン (gemcitabine: GEM) とナノ粒子アルブミン結合パクリタキセルの併用療法である GnP 療法の催吐性リスクについては、統一した見解が得られていない。本研究では、軽度催吐性リスク (low emetic risk chemotherapy: LEC) に対するガイドラインを遵守した標準制吐対策が実施された進行膵臓がん患者における GnP 療法と GEM 療法による悪心・嘔吐の発現率を比較検討した。悪心・嘔吐の発現率は、両群間で差を認めず、GnP 療法は制吐コントロール不良のリスク要因ではなかった。したがって、GnP 療法による悪心・嘔吐は、LEC に対する標準制吐対策によりコントロールできるが、制吐コントロール不良のリスク要因を有する患者に対しては、中等度催吐性リスクに対する制吐対策が代替として検討されるべきであることを明らかにした。

本研究で明らかにした難治性悪性腫瘍の化学療法における有害事象対策は、治療の継続性の担保や治療成績の向上への一助となり、治療効果を最大限に発揮することが期待される。

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	大畑 絃一 (愛知県)
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙 第 4 1 1 号
学位授与年月日	令和 5 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	難治性悪性腫瘍の化学療法における有害事象対策の臨床アウトカム評価に関する研究
論文審査委員	(主査) 位田 雅俊
	(副査) 寺町 ひとみ
	(副査) 神谷 哲朗

本研究は、難治性造血器悪性腫瘍および切除不能膵臓がんの化学療法における有害事象対策の臨床アウトカムについて検討したものである。

ポラプレジントローチは、造血幹細胞移植前大量化学療法に伴う Grade 2 以上の口内炎の発現率を有意に低下させ、生着率、生着までの期間やその他の有害事象の発現率には影響を及ぼさないことを多施設共同無作為化試験により実証した。また、テイコプラニンは、バンコマイシンよりも臨床的な治療失敗や腎障害の発現率が低いことから発熱性好中球減少症を合併した造血幹細胞移植患者に対する第一選択薬として有用であり、グラム陽性球菌ブレイクスルー感染症の発生時にはダプトマイシンが変更治療薬となることが示された。さらに、ゲムシタビンとナノ粒子アルブミン結合パクリタキセルの併用療法による悪心・嘔吐は、軽度催吐性リスクに対する標準制吐対策によりコントロールできるが、制吐コントロール不良のリスク要因を有する患者には、中等度催吐性リスクに対する制吐対策が検討されるべきであることが示された。以上、本論文は難治性悪性腫瘍の化学療法における継続性の担保や治療成績の向上への一助となる方法を示した重要なエビデンスになると考える。よって、博士（薬学）論文として価値あるものと認める。