

論文内容要旨

報告 番号	甲 薬 第 224 号	氏 名	藏田 靖子
学位論文題目	化学療法におけるクリゾチニブおよびペグフィルグラスチムの副作用発現回避・薬効減少回避における血中濃度モニタリングの重要性に関する検討		
<p>内容要旨</p> <p>がん薬物療法における分子標的薬は、がん細胞の増殖に関与する因子やその受容体あるいはシグナル伝達物質などの標的分子に対して特異的に作用する薬剤であり、抗腫瘍効果の向上と副作用の軽減が期待できる。一方、標的分子が必ずしも腫瘍細胞に特異的ではないため、従来の薬剤とは異なる特徴的な副作用を発現する。体表面積や体重によって投与量が決定される殺細胞性薬剤と異なり、用量と毒性の関係が明確ではないため、経口分子標的薬の多くは、患者の体格によらず一定用量で投与され、発現する副作用の重症度に応じて、休薬・減量規定が設けられている。しかし近年、イマチニブにおいて、副作用や治療効果を検証する目的で血中濃度モニタリングの重要性が報告された。そこで、経口分子標的薬であって、様々な副作用の出現が報告されているクリゾチニブの血中薬物濃度モニタリングを行い、副作用の管理・予測が可能か検討を行った。クリゾチニブは、ALK 阻害薬として本邦で初めて承認され、白血球減少、好中球減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) レベルの上昇、QT 間隔延長などの殺細胞性薬剤でも見られる副作用のみならず、視覚障害のような特徴的な副作用が報告されている。臨床で新規にクリゾチニブ投与を開始した 9 名の肺癌患者の服用開始から 4 週までの血中濃度の推移と副作用発現状況を解析した。投与開始から 14 日目のトラフ濃度では、国内承認申請データよりも高濃度の患者が見られ、トラフ濃度が高い患者群での副作用発現状況は重症度が高い副作用の発現が多くみられていた。また、本研究では、重篤な副作用の発現により、休薬・減量を必要とした症例を報告した。通常の休薬・減量基準よりもさらに低い減量を主治医の判断で実施された。その血中濃度推移では減量後の再開でも、再び血中濃度上昇により、副作用出現を認めため、より低い投与量で治療継続した結果、副作用を忍容可能なレベルで抑えながら、投与の継続ができた。クリゾチニブにおいては複数の重症な副作用が同時に発現することも多く、休薬・減量規定に従うのみでは早期に治療を断念せざるを得なくなる可能性があるが、血中濃度モニタリングにより、低用量の投与を可能にする。</p> <p>次に、薬効の持続を目的とした PEG 修飾製剤について、近年問題となっている抗 PEG 抗体による薬効の持続性の低下につながる現象に対して検討を行った。化学療法による好中球数減少症に対して用いる PEG 修飾フィルグラスチムについて、患者への投与後の抗 PEG 抗体の誘導や治療効果への影響を検討した。PEG 修飾フィルグラスチムの投与により、離床環境では抗 PEG 抗体の誘導は見られなかったが、献血血液の抗 PEG 抗体保有状況と同様に、PEG 修飾フィルグラスチム投与以前から抗 PEG 抗体を保有している患者の存在が明らかとなった。</p> <p>本研究結果より、クリゾチニブの血中濃度モニタリングによる副作用を軽減した投与が可能となると考えられるとともに、化学療法における好中球減少症に用いる PEG 修飾フィルグラスチムの薬効減少を引き起こしうる自然抗体としての抗 PEG 抗体の存在を示すことができたと考える。PEG 修飾フィルグラスチムを投与しても急速に好中球数増加を引き起こし、化学療法後の骨髄抑制好発時期においては効果を発揮できない症例も存在することから、PEG 修飾フィルグラスチムが無効となる症例の予測に繋がると考える。</p>			