

## 学位論文の内容の要旨

学位論文題目   がん薬物療法における効果的な薬学的介入に  
                          関する研究

指導教員           佐藤   秀紀  
学位申請者        高田   慎也



日本におけるがんの死亡原因の第一位は、1981 年以降長年続いており、今では、生涯のうちに約 2 人に 1 人ががんに罹患すると推計されている。現在のがん対策推進基本計画第 3 期の目標は、「がん患者を含めた国民が、がんを知り、がんの克服を目指す」となっている。この目標を達成するため、医療従事者が、安心かつ安全で質の高いがん医療を提供することができるよう各職種の専門性を活かし、医療従事者間の連携と補完を重視した多職種でのチーム医療の充実化も求められている。この難問への対応策として、日本病院薬剤師会が 2006 年にがん専門薬剤師の認定制度を開始し、病院薬剤師は、医師などの医療スタッフと協働して、薬学的介入を通じて患者に最適な薬物療法を提供し、QOL 向上に努める必要がある。そこで、がん薬物療法における病院薬剤師による治療効果をあげるための介入効果を構築することを目的に北海道がんセンターの入院、外来患者を対象に研究を行った結果を本論文では 3 章にわたり詳述する。

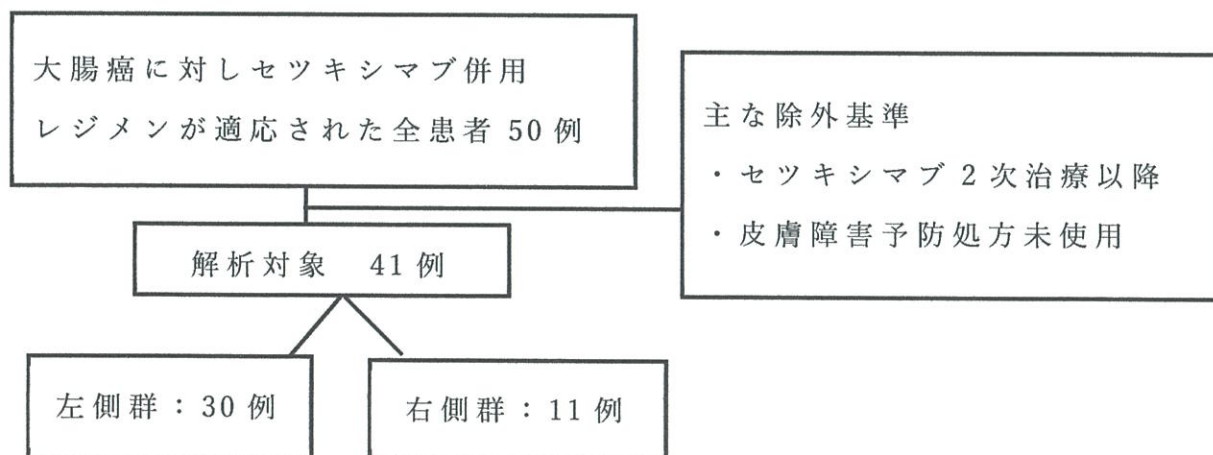
### 1 章   セツキシマブ併用大腸癌化学療法時の予後因子としての           皮膚障害発現と腫瘍原発部位に関する臨床評価に関する研究

再発、切除不能進行大腸癌の治療は化学療法が中心となる。大腸癌化学療法の歴史は、1980 年代に始まり、5 フルオロウラシル (5FU)、ロイコボリン (LV) 併用療法の有効性が示されて以降、次々と治療法が

確立し、2005 年以降のセツキシマブなどの分子標的薬が登場し、全生存期間（Overall Survival；OS）は 24 ヶ月を超えるようになった。これらの分子標的薬の治療効果と特有の副作用発現には相関性があることが報告されたため、副作用を受け止め最小限にすべくマネジメントに力を入れるような新しい考え方が浸透した。さらに、大腸癌の生物学的な特徴からすべて発生学的に同一ではなく、右側群、左側群は異なる病態であるという腫瘍原発部位を考慮した概念が登場した。この大腸癌の左右差の重要なポイントは、腫瘍原発部位が予後規定因子、治療効果予測因子になり得るかかどうかという点にある。事実、すでに実施された大規模臨床試験の再解析が実施され、左側群が右側群に比較して生存期間が有意に延長していたことが確認された。

以上のことから、大腸癌における生存期間延長に関連する因子として、セツキシマブ起因性の皮膚障害の有無と腫瘍原発部位のそれぞれの重要性が確認された。しかし、これらの 2 つの因子と OS への関係を比較検証した報告や左側群と右側群の皮膚障害の発現頻度を比較した報告されていない。

そこで、本章では、再発・進行性大腸癌に対してセツキシマブ併用の化学療法を対象として、腫瘍原発部位別の皮膚障害の発生頻度や全生存期間への皮膚障害と腫瘍原発部位の関連について解析を行い、患者毎に副作用のマネジメントを行うことへの一助とした。



**Fig.1** 患者の組み入れと層別化のフローチャート

### 【腫瘍原発部位を考慮した皮膚障害発現の生存期間への影響】

腫瘍原発部位（左側、右側）と皮膚障害（有無）を組み合わせた4群とし、それぞれの群におけるOSを算出した。左側の皮膚障害発現群が56.3ヶ月（95%CI：45.9—66.8）であり、残りの左側の皮膚障害非発現群、右側の皮膚障害発現群、右側の皮膚障害非発現群は、それぞれ8.9ヶ月（95%CI：0—18.2）、11.3ヶ月（95%CI：11.3—11.3）、10.4ヶ月（95%CI：8.9—11.9）であり、左側の皮膚障害発現群が有意な全生存期間の延長が示された（Fig.2）。

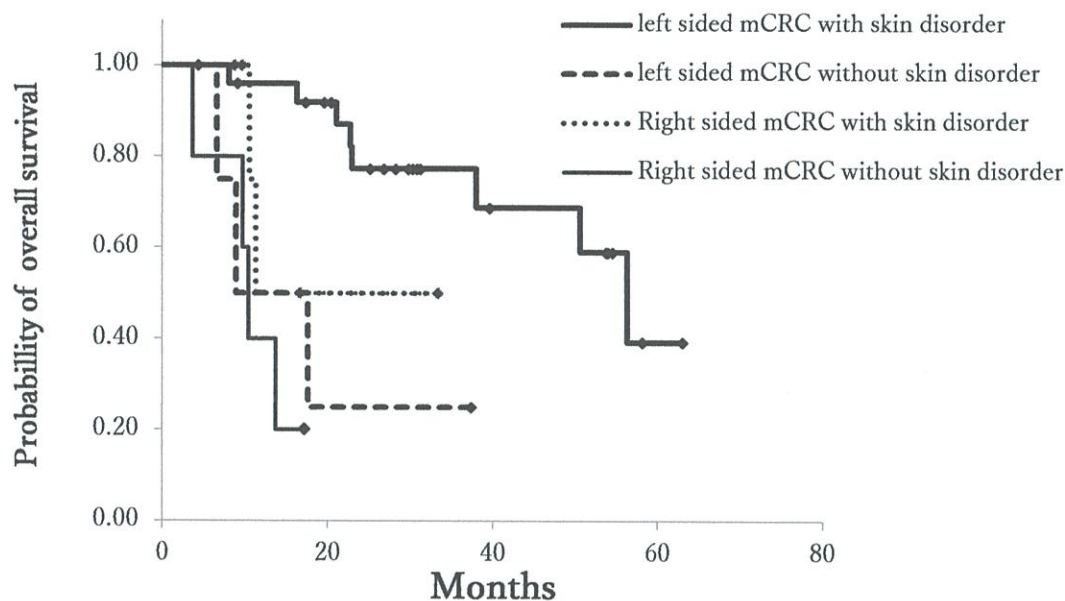


Fig.2 腫瘍原発部位を考慮した皮膚障害発現別のOSの比較

### 【腫瘍原発部位別の皮膚障害の発現率】

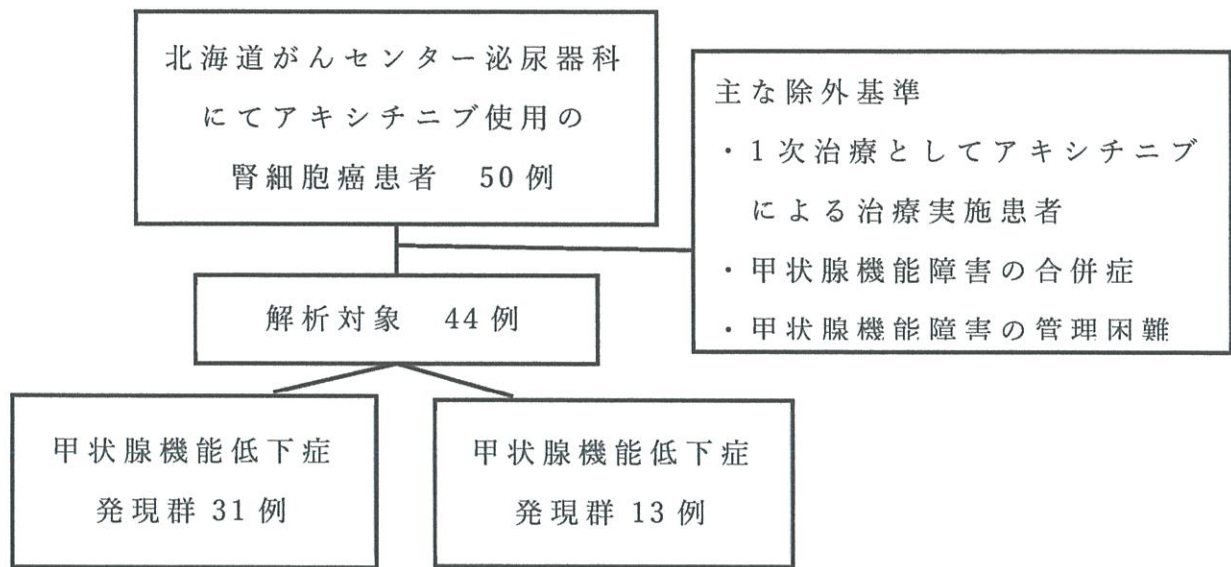
全グレードで比較した結果、左側群の皮膚障害のざ瘡様皮疹、爪囲炎、皮膚乾燥は、それぞれ70%、70%、43%であった。一方、右側群は23%、36%、27%であり、3つ全ての皮膚障害の全グレードの比較において、左側群が右側群に対し有意に発現が多い結果であった（ $P<0.05$ ）。



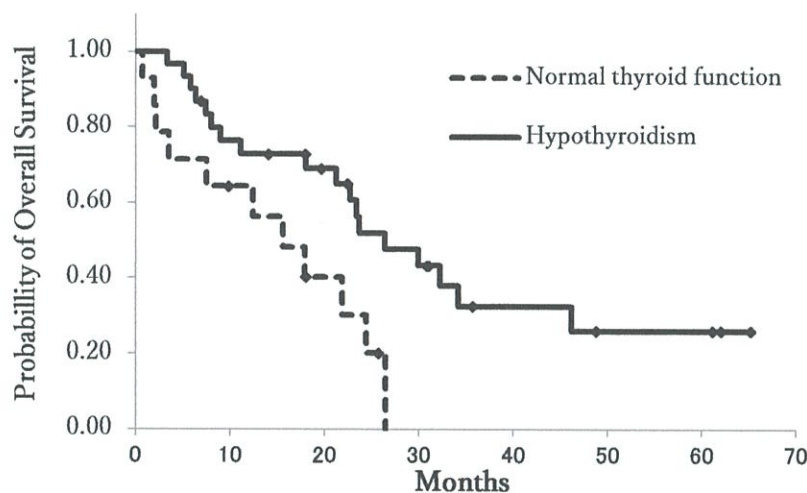
## 2 章 転移性腎細胞癌患者の長期生存の予測因子としてのアキシチニブ誘発甲状腺機能低下症としての臨床評価に関する研究

転移性腎細胞癌の治療は、サイトカイン治療から始まり今では、血管内皮増殖因子受容体-チロシンキナーゼ阻害剤（Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-Tyrosine kinase inhibitor；VEGFR-TKI）の登場により、治療戦略は劇的に変化した。今回対象としたアキシチニブは、VEGFR1、2、3をターゲットとしているTKIである。これらのTKIは多彩な副作用が特徴であるが、高血圧、甲状腺機能低下などはVEGFR阻害作用に起因する直接的なOn-target-Adverse Effect(On-target-AE)と考えられる。一方、下痢、手足症候群などは間接的なOff-target-Adverse Effect(Off-target-AE)と考えられている。副作用に関する研究が進み腎細胞癌のVEGFR-TKIによるOn-target-AEと治療効果に関する興味深い報告がされた。しかし、アキシチニブの臨床効果とOn-target-AE、Off-target-AEの関連について報告は少ない。

以上のことから、本章では、腎細胞癌にアキシチニブによる治療を行った患者におけるOn-target-AEである甲状腺機能低下症の発現頻度、発現タイミング、生存期間との関連について解析を行った。この結果は、治療継続に重要なモチベーション維持と患者個々の副作用マネジメントを行うことへの一助とした。



**Fig.3** 患者の組み入れと層別化のフローチャート



**Fig.4** 甲状腺機能低下症発現別による OS の比較

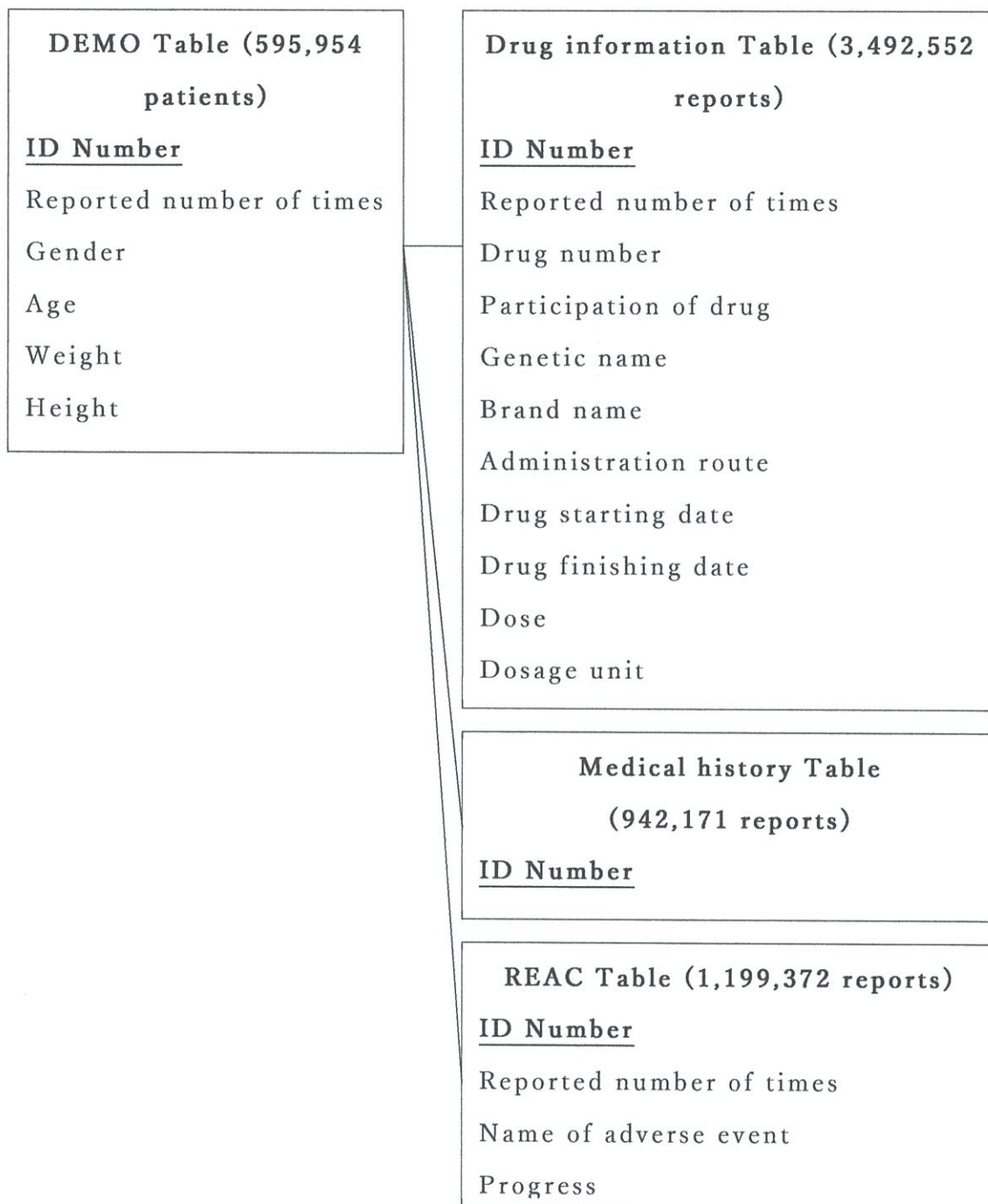
#### 【甲状腺機能低下症別の OS への影響】

甲状腺機能低下症発現群の OS は、26.4 ヶ月であり、甲状腺機能低下症非発現群の OS は、15.6 月であり、甲状腺機能低下症発現群が有意に延長していることが示され、ハザード比 = 0.38(95%CI: 0.17-0.85),  $P=0.02$  であった (Fig.4)。

### 3 章 免疫チェックポイント阻害剤で治療された癌患者のリアルワールドデータ分析から得られた 1 型糖尿病の発症の予測因子に関する臨床評価に関する研究

免疫チェックポイント阻害剤 (Immune Checkpoint Inhibitor ; ICI) の臨床現場への登場は、癌薬物療法の戦略を大きく変えた。ニボルマブに代表される抗 PD-1 モノクローナル抗体やアテゾリズマに代表されるような抗 PD-L1 モノクローナル抗体は、単独治療や化学療法との併用療法など多岐にわたり治療が組み立てられている。ICI に起因する副作用は、免疫関連有害事象 (Immune-related Adverse Events ; irAE) と呼ばれ、その特徴は、多彩な種類と発現部位が全身性であるという特徴がある。ICI による悪性腫瘍の治療を成功させる鍵は、ICI 治療に関連する irAE の管理が重要である。この irAE はまれに深刻な副作用を発現することがあり、例として重症筋無力症、1 型糖尿病 (Type 1 diabetes mellitus ; T1DM) などの 1% 未満の副作用も起こりえる。これらの希少な副作用の発現リスク因子は特定されていない。その問題を解決する手法の 1 つとして、近年、リアルワールドビックデータを用いた副作用情報収集や解析が行われている。このデータは、承認前では認められなかった未知の副作用の早期発見やリスク因子を特定する等様々な研究がされている。

そこで本章では、わが国のリアルワールドビックデータを解析により実臨床で発現した ICI に起因する T1DM の発症リスク因子について調査を行った。



**Fig.5** JADER database consisting of four information tables (DEMO, DRUG, REAC, medical history).



### 【対象患者・データベース情報】

2004 年 4 月より医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency；PMDA）への医薬品有害事象の報告が義務づけられることとなり、PMDA に蓄積された副作用・有害事象関連データは、2012 年から JADER として一般公開されているわが国最大のデータベースである。J A D E R において各副作用症例データは「症例一覧」、「医薬品情報」、「副作用」、「原疾患」の 4 つのテーブルに分割されている。

### 【ICI と非 ICI 1 型糖尿病の発生率の比較】

T1DM の発生率は ICI の使用歴のある患者で有意に高く、ICI 未使用群の発生率は低かった Table 4 に詳細を示す。

**Table4.** ICI 療法を受けている患者の 1 型糖尿病発症報告オッズ比

ICIs	With ICIs	Without ICIs	Odds Ratio (95%CI)
	T1DM <sup>#1</sup> /Total cases	T1DM <sup>#1</sup> /Total cases	
Nivolumab	220/6301	706/580203	28.7(24.6-33.4)
Pembrolizumab	79/3499	706/586425	18.8(14.823.7)
Druvalumab	1/329	706/586175	2.5(0.4-14.3)
Atezolizumab	3/433	706/586071	5.8(1.9-17.0)
Total	303/10562	706/575942	23.4(20.4-26.8)

#1;T1DM, type 1 diabetes mellitus



### 【多重ロジスティック回帰分析】

多変量ロジスティック回帰分析では、T1DM のリスクとして女性（オッズ比、1.49、95% CI、1.12-1.97、 $P < 0.01$ ）および黒色腫（オッズ比、2.01、95% CI、1.44-2.82、 $P < 0.001$ ）患者（Table 5）が抽出された。

Characteristic	Total number of cases	Cases of T1DM	Odds Ratio(95%CI)
Sex (female=1,male=0)	2944	81	1.49(1.12-1.97)
Cancer Type (melanoma=1,other=0)	1251	47	2.01(1.44-2.82)
Age>70years (>70y=1,≤70=0)	5408	105	0.98(0.76-1.29)

**Table5.** ICI 療法による 1 型糖尿病発症リスク因子の検討

### 総括

がん薬物療法における病院薬剤師による治療効果をあげるための介入効果や介入方法を構築することを目的の研究を行った。病院薬剤師は、医療スタッフと協働しつつ、薬学的介入を通じて患者に最適な薬物療法を提供し、QOL 向上に努める必要がある。本研究により得られた知見は、がん薬物治療における副作用マネジメントへの薬剤師の積極的な介入が有効であり、さらなる発展に寄与することが期待される。

以上の研究は、北海道がんセンターにおける倫理審査委員会の承認を得て実施した。第 1 章：承認番号：29-66、第 2 章：承認番号：30-25、第 3 章：承認番号：31-57