





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1679 号	氏 名	歌野 智之
論文審査担当者	<div>(主査) 教授 前田 和哉 </div> <div>(副査) 教授 田辺 光男 </div> <div>(副査) 准教授 小林 昌宏 </div> <div>(副査) 教授 尾鳥 勝也 </div>		
<p>〔論文題目〕</p> <p>「小児患者に対する造血幹細胞移植における薬物治療の適正化」</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>本論文においては、造血幹細胞移植時に小児患者に用いられる2種類の薬物（ブスルファン及びボリコナゾール併用時のタクロリムス）の血中曝露を適正化するための実臨床で使いやすい簡便な手法を提案している。さらに、実臨床で得られた体重/年齢差が過去の知見と比較してより幅広い小児患者の血中薬物濃度データに基づき、方法論の検証・最適化を行うことで、体内動態の個人差の大きな小児患者に対する適正な投与設計に資する情報を得ることに成功したものである。</p> <p>前半は、小児患者における静注ブスルファンの血中濃度－時間曲線下面積(AUC)の簡便な予測法の確立に関する研究である。ブスルファンの薬効や有害事象は、過去の報告より血中濃度－時間曲線下面積(AUC)と関連することが既知であることから、患者個々におけるAUCの精緻な見積もりが求められている。一方、小児患者の体内動態は、薬物代謝系の発達度の大きな個人差等に由来し、非常に個体間変動が大きいことが知られている。一般的に、AUCを個々の患者で精度よく見積もるためには、血中濃度推移のグラフ全体の形状をカバー可能な程度の多点採血が求められるが、小児患者における頻回の採血は現実的ではない。</p> <p>そこで本研究では、limited sampling strategyにより、患者からの可能な限り少ない採血点の血中濃度の情報に基づき、AUCを簡便に推定すべく、AUCの推定精度を最大化できる採血時点の選択を小児患者の血中濃度推移の実データに基づき検証した。その結果、体重が23 kgより大きい小児患者では、投与後6時間の1点の血中濃度から直線回帰式によりAUCが良好に予測できる一方で、体重23 kg以下の患者では、投与後6時間の1点の血中濃度からの予測精度は低く、投与後3, 6時間の2点の血中濃度を用いた予測がAUCの予測精度の向上に必須であることを見出した。この知見は、臨床で迅速な投与量の設定が求められる場面においてブスルファンのAUCの迅速かつ正確な算出手法として極めて有用性の高い知見であると考えられる。</p>			

後半は、小児患者におけるポリコナゾール併用によるタクロリムスの血中濃度の上昇割合に与えるタクロリムスの投与経路（静脈内投与、経口投与）依存性に関する臨床研究および血中濃度の上昇割合に影響する要因解析に関する研究である。タクロリムスは、一般的に小児患者の造血幹細胞移植後の移植片対宿主病(GVHD)の予防措置として投与される。また、ポリコナゾールは幹細胞移植後の感染症のリスク軽減のため投与されるため、しばしばタクロリムスと併用されるケースが多い。タクロリムスは、CYP3Aにより代謝される一方で、ポリコナゾールはCYP3Aの阻害薬であることから、併用時にはタクロリムスの代謝が阻害されることで血中濃度が上昇することが知られている。また、CYP3Aは、肝臓のみならず消化管にも発現していることから、タクロリムスを経口投与した時には、その代謝に消化管と肝臓のCYP3Aが両方寄与することが想定され、それ故、ポリコナゾール併用時の血中濃度上昇は、タクロリムスを静脈内投与した時よりも大きくなることが考えうる。しかし、この薬物間相互作用に関する既報のデータは成人を対象としており、代謝能が大きく成人とは異なる小児患者において、ポリコナゾールとタクロリムスの併用によるタクロリムスの血中濃度の上昇割合が異なる可能性は十分にありうる。

そこで本研究では、小児患者において、ポリコナゾール併用時・非併用時の静脈内投与および経口投与されたタクロリムスの定常状態におけるトラフ濃度を投与量で除した値(C/D)を指標として、相互作用の影響を検討した。その結果、タクロリムスを静脈内投与時は、ポリコナゾール併用によりC/D値が1.5倍増加したのに対し、経口投与時はC/D値が7.5倍に増加したことから、当初の予想通り、ポリコナゾール併用による血中濃度上昇の程度には、タクロリムスの投与経路依存性があることが明らかとなった。さらに、タクロリムスを静脈内投与から経口投与に変更する際の投与量設定において重要となる、静注・経口時のC/D値の比に影響を及ぼす可能性のある因子を多変量解析により抽出したところ、ポリコナゾール併用の有無以外に、年齢が有意な差をもって検出された。タクロリムスのC/D値の比は、年齢が高くなるにつれ低くなる負の相関を示し、その相関性はポリコナゾール併用時の方が高いことを見出した。この事実は、小児患者でも年齢が比較的高い患者（特に10歳以上）では、タクロリムスを静脈内投与から経口投与へ切り替えた後に血中濃度が上昇しやすい傾向があることを示しており、通常よりも低い投与量へ用量変更を検討する必要があることを示唆している。また、この知見を基に、前向きに10歳以上のポリコナゾール併用患者におけるタクロリムス静注投与から経口投与へ切り替えする際の投与量の増加率を、従来の約4倍から2倍に設定したところ、タクロリムスの血中濃度を適正に維持できる症例を複数得ることができている。

歌野氏の研究は、薬物動態の個体間変動が大きく、かつ臨床での薬物の体内動態に関する情報が乏しい小児患者において、簡便な方法で適正に薬物の血中濃度を維持する基本的な考え方を実臨床でのエビデンスに基づき提示するものであり、臨床での小児患者に対する薬物の投与設計に極めて有益な情報を与えるものである。本研究内容は、歌野氏の主著で、査読付き英文雑誌2報に原著論文として既に掲載されている。

以上、本論文は、博士（薬学）の学位授与に値すると判断し、学位審査を合格と判定した。

以 上