HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	同種造血幹細胞移植におけるエトポシド/シクロホスファミド/全身放射線前処置レジメンの最適化に関する研究 : エトポシドのPK/PD解析による投与量の最適化および殺細胞効果を指標とした曝露順序の検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	田澤, 佑基
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第11418号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55806
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Yuki_Tazawa_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（薬科学）　氏 名　田 澤 佑 基

審査担当者　主査　教 授　菅原 満
副査　教 授　井関 健
副査　准教授　武隈 洋
副査　准教授　山口浩明

学位論文題名

同種造血幹細胞移植におけるエトポシド/シクロホスファミド/全身放射線前処置レジメンの最適化に関する研究
～エトポシドの PK/PD 解析による投与量の最適化
および殺細胞効果を指標とした曝露順序の検討～

博士学位論文審査等の結果について（報告）

過去の臨床研究の結果から、中等量エトポシド/シクロホスファミド/全身放射線前処置を用いた同種造血幹細胞移植において、合併症を増加させず、再発率を減少させる上でエトポシドの投与量が重要であると考えられる。また、抗がん薬の曝露順序や曝露スケジュールの違いによってがん細胞への殺細胞効果が変化することが知られているが、本レジメンでの抗がん薬の投与順序による治療効果への影響については検討されていない。

そこで、本研究では中等量エトポシド/シクロホスファミド/全身放射線前処置を用いた患者を対象として、エトポシドの体内動態(PK)と薬理作用(PD)を関連付けた投与量の最適化の検討を行なった。さらに、エトポシドとシクロホスファミドの投与順序の最適化を目的として、両薬物の曝露順序による殺細胞効果の違いを検討した。

まず、対象患者のエトポシド血中濃度を経時的に測定し、PK パラメーターを算出した。その結果、エトポシドの血中濃度および PK パラメーターは患者間で大きく異なることが明らかとなった。そこで、エトポシドの血中濃度と有害事象(口内炎、下痢の Grade、サイトメガロウイルス(CMV)感染、血栓性微小血管症(TMA)発現)との関連性を検討したところ、C_{max} が高い患者では CMV 感染者が有意に多く、ROC 分析により CMV 感染を予測するのに C_{max} が優れた指標であることが示された。次に、血中濃度の変動要因を明らかにするため種々検討した結果、体重と分布容積(Vd)が血中濃度の個体間変動の要因であると示唆された。Vd に影響を及ぼす要因を患者情報から抽出し、ステップワイズ回帰分析法により構築した式を用いて算出した予測 Vd と ROC 分析で得られた目標 C_{max} から投与量を算出するこ

とで血中濃度を補正する方法を確立した。さらに、この結果を体重や肥満度の異なる動物を用いた実験により、体重と実測 Vd の回帰式から Vd を予測し、目標として設定した血中濃度に合わせて投与量を補正することで目標の血中濃度を得られることを検証した。これらの結果は、エトポシドの用量補正により血中濃度の個体差を最小限に抑え、副作用を低減する有効な治療法の開発に寄与するものと評価できる。

次に、中等量エトポシド/シクロホスファミド/全身放射線前処置におけるエトポシドとシクロホスファミドの投与順序の最適化を目的として、白血病細胞への殺細胞効果を指標としたエトポシドとシクロホスファミドの曝露順序の影響を検討した。なお、シクロホスファミドはプロドラッグであるため、その安定化活性体である 4-hydroperoxy cyclophosphamide(4-HPC)を用いた。その結果、K-562 細胞に対し、低濃度 4-HPC→エトポシドの順に曝露した場合には、エトポシドを単独曝露した場合に比較して、EC_{50} 値が有意に低下した。この原因として、先に 4-HPC に曝露すると細胞周期依存的で S 期に作用するエトポシドの殺細胞効果が増強することが明らかとなった。さらに、この作用は薬剤耐性の要因とされる排出トランスポーターである P 糖蛋白質(P-gp)を発現している細胞においても同様に認められた。これらの結果は、既存の抗癌剤治療のレジメンにおいて、薬物が細胞に与える影響（メカニズム）によっては、投与順序や方法による最適化が可能となることを示した点で高く評価できる。

発表会および口頭試問においては，多くの抗がん剤の投与量が体表面積で算出されるのに造血幹細胞前処置時のエトポシドはなぜ体重あたりで投与量設定されるのかなどについて質問があり，申請者は自身の実験結果や文献情報を引用しながら的確に回答した．４人の審査担当者による審査の結果，本論文は学位論文の水準に達しており，申請者は博士（薬科学）を受けるに十分な知識と能力を有しているものと認めた。