



Title	Pazopanibの至適投与量と血中濃度変動要因に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	田中, 寛之
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(臨床薬学)
Dissertation Number	甲第15326号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89850
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Hiroyuki_Tanaka_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（臨床薬学） 氏名 田中寛之

審査担当者 主査 教授 菅原 満
副査 教授 小林正紀
副査 講師 鳴海克哉
副査 講師 佐藤夕紀

学位論文題名

Pazopanib の至適投与量と血中濃度変動要因に関する研究

博士学位論文審査等の結果について（報告）

Pazopanib は、悪性軟部腫瘍と腎細胞癌に適応を有し、治療困難といわれた悪性腫瘍に対する新たな薬剤として期待されている。しかし、主な有害事象として、疲労、下痢、悪心、体重減少、高血圧、食欲減退が高頻度に見られ、QOL の維持のため減量をする例が多いことから、低用量で開始する例が増加している。そこで申請者は、実臨床における pazopanib の開始用量と臨床効果および治療継続可能期間の探索、並びに血中濃度モニタリングの有用性を検討した。また、Pazopanib は難水溶性であり、経口バイオアベイラビリティはバラツキがある。吸収過程における差がこの個人差の要因となる可能性があり、この要因を解明することを目的とした。

まず、がん患者における pazopanib の血漿中濃度からみた投与量最適化の可能性を探索するために、軟部肉腫及び腎細胞癌において、pazopanib の開始用量又は維持用量、推定 pazopanib トラフ濃度及びアルブミン等の臨床的要因との関係、pazopanib 濃度の Therapeutic Drug monitoring (TDM) が利用できるかを検討した。その結果、対象とした患者の半数以上において 400 mg の投与が有効であり、忍容性も良好であることが確認された。また、pazopanib 投与中は TDM が有用であることが示された。このことは、pazopanib の安全で有効な投与設計に大きく寄与する知見と評価できる。

続いて、JMDC 医療機関 DB を用いて、先の研究で観察された pazopanib 開始用量の TTF すなわち治療継続期間が再現できるか、または開始用量で全治療継続期間が異なるかを検証した。JMDC 医療機関 DB はレセプトと DPC 調査データが中心の DB であるため、電子カルテ調査のような服用歴、投与歴を得ることが困難である。したがって TTF は、本研究では評価することが困難なため、レセプト上の pazopanib 処方歴を代替指標として評価した。その結果、大規模データベースを用いた場合においても治療開始量により治療継続期間が異なる可能性を見出した。特に 400 mg で pazopanib の治療が開始された患者で

は、全処方継続期間が中央値で延長する傾向であった。

先の検討において、400mg 投与群の 35%が有効域に到達せず、また各投与量で血中濃度の個体差が多くみられた。pazopanib 単回経口投与時に Cmax や AUC が食事の影響を受けることから、吸収過程の差が個人差の要因となっている可能性がある。その要因を明らかにするため、動物実験により検討した。その結果、胆汁分泌および蠕動運動が pazopanib の消化管吸収に影響を及ぼし、これらが個体差の要因となることを明らかにした。本結果は、今後 pazopanib を適切に使用する上での注意点として有益な知見と評価できる。

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（臨床薬学）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。