

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	坊 岡 英 祐
論文審査担当者	主 査	外科学	北 川 雄 光	
先端医科学	佐 谷 秀 行		内科学	金 井 隆 典
内科学	伊 藤 裕			
学力確認担当者：			審査委員長：佐谷 秀行	
			試問日：平成27年12月28日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Development of an S-1 dosage formula based on renal function by a prospective pharmacokinetic study (腎機能に基づいたS-1用量算出式の構築)				
<p>本研究では、抗腫瘍薬テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（以下S-1）治療適応で腎機能の異なる16症例を対象にS-1の薬物動態試験を実施し、得られた血中薬物濃度と患者の背景因子を用いて母集団薬物動態（population pharmacokinetic：PPK）解析を行った。S-1の有用性が検証された治験で得られた血中濃度-時間曲線下面積（AUC）をtarget AUCとしてexposure matching手法により、腎機能に基づくS-1用量算出式を構築した。さらに本式より求められるS-1推奨用量をノモグラムとして提示した。</p> <p>審査では、本研究において複数がん種が対象となっていることから、それぞれのがん治療（大腸切除術など）のS-1吸収経路への影響について問われた。S-1は主に小腸で吸収され、大腸切除は吸収に影響しないと回答された。次にtarget AUCの妥当性について問われた。本研究ではアジアおよび欧州における腎機能正常者によるS-1承認時の治験データを用いていると回答された。S-1用量算出式が体表面積（body surface area：BSA）とCockcroft-Gault式より算出したクレアチニンクリアランス（CLcr）のみを変量としている理由を問われた。PPK解析により、クリアランスに影響を与えていると思われる様々な因子に関して多変量解析を行った結果、BSAとCLcrのみが有意差があったと回答されたが、本研究では検討されていないCYP2A6の遺伝子多型の影響などが指摘された。また臨床試験においてBSAに基づいて投与量を算出しているが、構築された用量算出式にもBSAが含まれており、腎機能だけではなくBSAも強い影響因子である可能性が指摘された。本研究において临床上最も問題となる慢性腎臓病ステージ3の症例が少ないことが指摘された。しかしS-1用量算出式はCLcrが15.9mL/minから108.8mL/minという幅広い腎機能患者から導かれており、慢性腎臓病ステージ3の患者にも適応出来ると考えられると回答された。今後の臨床応用に向けた検証試験の方向性について問われた。過去の大規模臨床試験のデータを用いた後ろ向き検証試験、target AUCが得られることを確認する前向き検証試験について現在計画中であることが回答された。また本研究では単回投与で検討を行っているため2回投与および連日投与での安全性について問われたが、5-fluorouracil（5-FU）の血中濃度が24時間でほぼ消失しており、前向き検証試験でも安全性の検証を行うと回答された。</p> <p>以上、本研究には今後さらに検討すべき課題が残されているものの、高齢者を含む腎機能低下患者への安全なS-1投与に大きく貢献するものと考えられる点で、臨床的に有意義な研究であると評価された。</p>				