

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	抗がん剤臨床試験公開データからの新規知見探索法の研究
Title(English)	
著者(和文)	浅見俊
Author(English)	Shun Asami
出典(和文)	学位:博士(学術), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11006号, 授与年月日:2018年9月20日, 学位の種別:課程博士, 審査員:小長谷 明彦,木賀 大介,山村 雅幸,本間 光貴,関嶋 政和,瀧ノ上 正 浩,石井 秀明
Citation(English)	Degree:Doctor (Academic), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11006号, Conferred date:2018/9/20, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

学位論文

抗がん剤臨床試験公開データからの
新規知見探索法の研究

東京工業大学 大学院総合理工学研究科
知能システム科学専攻

平成三十年九月博士（学術）申請

指導教員：小長谷 明彦 教授

副指導教員：木賀 大介 教授（早稲田大学）

氏名：浅見 俊

目次

第 1 章 序章	5
1.1. 本研究の目的	5
1.2. 臨床試験と治験データ	5
1.2.1. 臨床試験・治験の定義と実施のハードル	5
1.2.2. 治験データの特徴	6
1.2.3. 公開される治験データ	6
1.3. 抗がん剤における治験データ活用の重要性	7
1.3.1. 抗がん剤の副作用問題	7
1.4. 治験データ活用における課題	7
1.5. 第 1 章まとめ	8
第 1 章の図	9
第 2 章 第 2 相及び第 3 相試験の治験公開データを用いた微小管阻害剤の 日本人と非日本人の安全性データにおける新規知見の探索	12
2.1. 導入	12
2.2. 研究手法	13
2.2.1. 対象とする微小管阻害剤	13
2.2.2. 治験公開データの選択	13
2.2.3. 解析手法	14
2.3. 結果と考察	14
2.3.1. 治験の選定結果	14
2.3.2. 選定した治験の概要	14
2.3.3. 日本人と非日本人の安全性の相違	15
2.3.4. 日本人と非日本人の安全性の相違の考察	15
2.4. 第 2 章まとめ	17
第 2 章の図表	18
第 3 章 第 1 相試験の臨床試験（治験相当）公開データを用いたイリノテ カンの薬物代謝における生理学的条件の個体差に対する新規知見の探索	29
3.1. 導入	29
3.2. 手法	31

3.2.1. データソース	31
3.2.2. イリノテカンの生理学的薬物速度論モデルの構築.....	32
3.2.3. パラメータの設定	32
3.2.3.1. 患者毎の用法用量と生理学的パラメータ	32
3.2.3.2. 薬物特異的パラメータの初期値	32
3.2.3.3. 患者毎の薬物動態値	32
3.2.4. CNM による患者毎の薬物特異的パラメータの推定手法.....	33
3.3. 結果と考察	33
3.3.1. K_p 値を固定する妥当性の検討.....	33
3.3.2. K_p 値の推定結果	33
3.3.3. K_p 値を固定して推定した薬物特異的パラメータ	34
3.3.4. 収束が認められたパラメータの分布確認	34
3.3.5. K_p 値の固定の有無による推定値の相違	35
3.4. まとめ	35
第 3 章の図表	36
第 4 章 総合討論	54
4.1. 本研究の成果	54
4.2. 本研究の課題	55
4.3. 今後の展望	55
4.3.1. 詳細かつ大規模な臨床試験・治験データの活用	55
4.3.2. 高度な情報処理技術を活用した知見の探索	56
4.3.2.1. 最近の情報処理技術の活用事例	56
4.3.2.2. 高度な情報処理技術を用いた臨床試験データからの新規知見の探索..	57
公表論文	58
参考文献	59
謝辞	67

本論文は、「抗がん剤臨床試験公開データからの新規知見探索法の研究」と題し、4章から構成される。

第1章の「序章」では、研究目的、研究背景を示す。

第2章の「第2相及び第3相試験の治験公開データを用いた微小管阻害剤の日本人と非日本人の安全性データにおける新規知見の探索」では、複数の微小管阻害剤の第2相及び第3相試験の試験公開データを用いることにより、ある1つの薬剤に注目しているだけでは見出せなかった日本人と非日本人の抗がん剤に対する安全性の相違を見出すことができることを示した。

第3章の「第1相試験の臨床試験（治験相当）公開データを用いたイリノテカンの薬物代謝における生理学的条件の個体差に対する新規知見の探索」では、イリノテカンの公開されている患者毎の生理学的、薬物排泄の個体差の情報と、生理学的薬物動態モデルのパラメータをクラスターニュートン法（Cluster Newton Method : CNM）によって推定することにより、臨床試験では見出すことが困難であったイリノテカンの生理学的個体差による影響を見出すことができることを示した。

第4章の「総合討論」では、研究結果をまとめ、今後の展望や課題等について考察した。

第1章 序章

1.1. 本研究の目的

本研究では公開されている限られた治験又は治験相当のデータから情報処理技術を活用して抗がん剤の創薬や適正使用に有用な新たな知見を探索することを目的とする。そのために情報処理技術として、統計解析手法やモデル&シミュレーションを活用する。

本研究では以下の2つの接近法を用いる。

1. 第2相及び第3相試験の治験公開データ

対象：複数の微小管阻害剤の日本人固有の安全性の相違

解析手法：統計解析

2. 第1相試験の臨床試験（治験相当）公開データ

対象：イリノテカンの生理学的条件の個体差による相違

解析手法：生理学的薬物動態モデルと CNM

1.2. 臨床試験と治験データ

1.2.1. 臨床試験・治験の定義と実施のハードル

ヒトに対する病気の原因究明や治療方法の探索を行う研究には、臨床研究・臨床試験・治験の3種類がある。臨床研究・臨床試験・治験の関係は図1の通りである。臨床研究とは、病気の予防、診断や原因究明、治療方法の改善等のために、ヒトを対象として行われるすべての研究のことをいう。臨床研究には観察研究と介入研究（臨床試験）があり、観察研究とは通常の診療を受けた患者の血液・尿等のサンプル、カルテ情報や検査結果を利用して調査・解析を行う研究である。臨床試験とは、医薬品や医療機器、外科的手技等の治療を試験的に施し、有効性や安全性を調べる臨床研究である¹。治験とは、臨床試験のうち、医薬品・医療機器の製造販売承認申請を目的とした臨床試験であり、臨床試験の品質、有効性および安全性の確保等に関して薬機法（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律）で厳密に定義されている。

医薬品の目的はヒトの病気の治療であることから、医薬品のヒトに対する影響を直接検証することができる臨床試験や治験を実施することは医薬品の有効性や安全性、適正使用の方法を知る上で極めて有用であるが、実施する妥当性（検証すべき仮説）が厳しく求められている。なぜならば、ヒトに対し医薬品を投与することは、少なからずリスクが存在するからである。例えば、予期せ

ぬ副作用の発現により病状を悪化させてしまうことや、他に有効な治療法があるにもかかわらず、臨床試験等に参加することにより、その治療機会を失う可能性がある。そのため、臨床試験や治験を実施する際は、規制当局や実施医療機関等における審査を受け承認される必要がある。

1.2.2. 治験データの特徴

データの質が高い治験データは医薬品の特徴を知る上で最も適切なデータであり、治験データの活用は医薬品の適正使用、医薬品開発において極めて重要である。治験データは、治験を実施する製薬会社により GCP (Good Clinical Practice) を遵守して行われており、莫大な費用を投じてデータの質（正確性、信頼性）を確保しているため、治験データの質は極めて高い。GCP とは、全世界で統一した治験実施基準であり、治験が適正に行われていること、データが適切であることを治験実施者（多くの場合、製薬会社）が保証することが求められている。治験は承認審査時に医薬品の有効性、安全性等の特徴を示すための臨床試験であり、治験の結果から自国で当該医薬品の販売を許可するか否かを規制当局は判断する。そのため、治験は規制当局の厳しい基準に加え GCP を遵守して実施することが求められおり、審査の過程において、提出された治験の GCP の遵守状況について、規制当局が製薬会社、治験実施医療機関を訪問し、調査することによって確認する。調査によって、GCP 不適合の判定を受けると当該医薬品の承認を得ることはできない。従って、治験を実施する製薬会社は莫大な費用をかけて GCP を遵守し、データの質を確保している。一方、治験以外の臨床試験は GCP の遵守が求められておらず、規制当局による調査も行われないことから、データの質に問題があるケースも少なくない。我が国でも、近年、高血圧治療薬のディオバンによる 5 つの治験以外の臨床試験において、データ改ざん等の問題が発覚し論文撤回となる事態となっている。

1.2.3. 公開される治験データ

一般的に治験は試験目的や規模により、第 1 相試験、第 2 相試験、第 3 相試験の 3 種類に分類される（図 2）が、公開される治験データの特徴は大きく分けて第 1 相試験と第 2 相及び第 3 相試験で 2 種類に分かれており、第 1 相試験では比較的小グループ又は個別の患者に対する詳細なデータ、第 2 相及び第 3 相試験ではある程度の母集団における頻度や母集団間の相違を示すデータが公

開される。乳癌治療薬のパルボシクリブ（商品名：イブランス）の第 1 相試験では、パルボシクリブの用量別の被験者背景、薬物動態に加えて、各被験者のがん腫、有効性の結果、薬剤投与中の好中球の推移のデータが公開されている²。一方、第 2 相及び第 3 相試験では、患者数が数十～数千例に及ぶため、個別の患者データではなく試験対象集団における有効性・安全性の割合や比較的大きなサブグループ間の相違等のデータが公開される。非小細胞肺癌治療薬のアテゾリズマブ（商品名：テセントリク）の第 2 相試験では、アテゾリズマブの投与を受けた全患者における有効性、安全性の種類とその頻度に加えて、PD-L1 の発現率とがん細胞への免疫細胞の浸潤の程度を患者毎に分類し、分類毎の有効性の結果も公開されている³。

1.3. 抗がん剤における試験データ活用の重要性

1.3.1. 抗がん剤の副作用問題

抗がん剤の適正使用のためにも試験データの活用は重要であることが知られている。なぜなら、抗がん剤は高い有効性を示す一方で、がん細胞だけでなく正常細胞を死滅させてしまうこと等から重篤な副作用がみられるケースが少なくないからである。試験データの活用が不十分であった事例として、肺癌治療薬のゲフィチニブ（商品名：イレッサ）による薬害問題が挙げられる。イレッサは 2002 年 7 月に日本で世界に先駆けて承認されたが、発売後の約 3 ヶ月で間質性肺炎を含む肺障害の副作用が 22 例（薬剤関連性が疑われた死亡例は 11 例）報告されたことから、緊急安全性情報が発出された⁴。しかし、その後も間質性肺炎による死亡例は増加し、2006 年 3 月までに 643 例の間質性肺炎による死亡が報告された⁵。この薬害の一因として、試験時に認められていた間質性肺炎の副作用を過小評価した点が指摘されている⁶。

1.4. 試験データ活用における課題

医薬品の適正使用、医薬品開発において重要である試験データは、公開されるデータが限られており、目的以外の試験データの活用は十分ではない。試験の実施には莫大な費用がかかることから、試験は主に製薬会社によって実施されるが、莫大な費用をかけて得た試験データは実施した製薬会社の競合優位を維持するために公開されるデータは限られている。さらに、試験が医薬品の製

造販売承認申請を目的としていることから、目的以外の治験データの活用は十分ではない。

以上のことから、公開されている限られた治験データから、抗がん剤を適正に使用するために有用な知見を得ることや、臨床試験・治験で検証すべき仮説を得る手法の開発は極めて重要である。

1.5. 第1章まとめ

本研究は公開されている治験又は治験相当のデータから抗がん剤の創薬や適正使用に有用な新たな知見や仮説を探索することを目的とした。重篤な副作用の問題がある抗がん剤の適正使用のために、限られた治験データから新たな知見や仮説を得ることは極めて重要である。

近年、欧州をはじめとして治験の詳細なデータを公開する動きが活発化している。治験データのような高品質データが大量に公開されれば情報処理技術を活用することで、さらに新たな知見や今後検証すべき仮説を得ることができると考えられる。その結果、適正使用のための知見や仮説検証のための臨床試験・治験の実施が進み、医学・薬学の新たな知見が得られることが期待される(図 3)。本研究はこのような流れを先取りした、抗がん剤の適正使用に貢献する先駆的研究として位置付けられよう。

第 1 章の図



図 1 臨床研究、臨床試験、治験の関係

- 患者数：30-100例程度
- 試験目的：有効性・安全性の確認

臨床第1相試験



臨床第2相試験



臨床第3相試験

- 患者数：10例程度
- 試験目的：用法・用量の決定

- 患者数：数100-数1000例程度
- 試験目的：有効性・安全性の検証

図 2 治験の種類

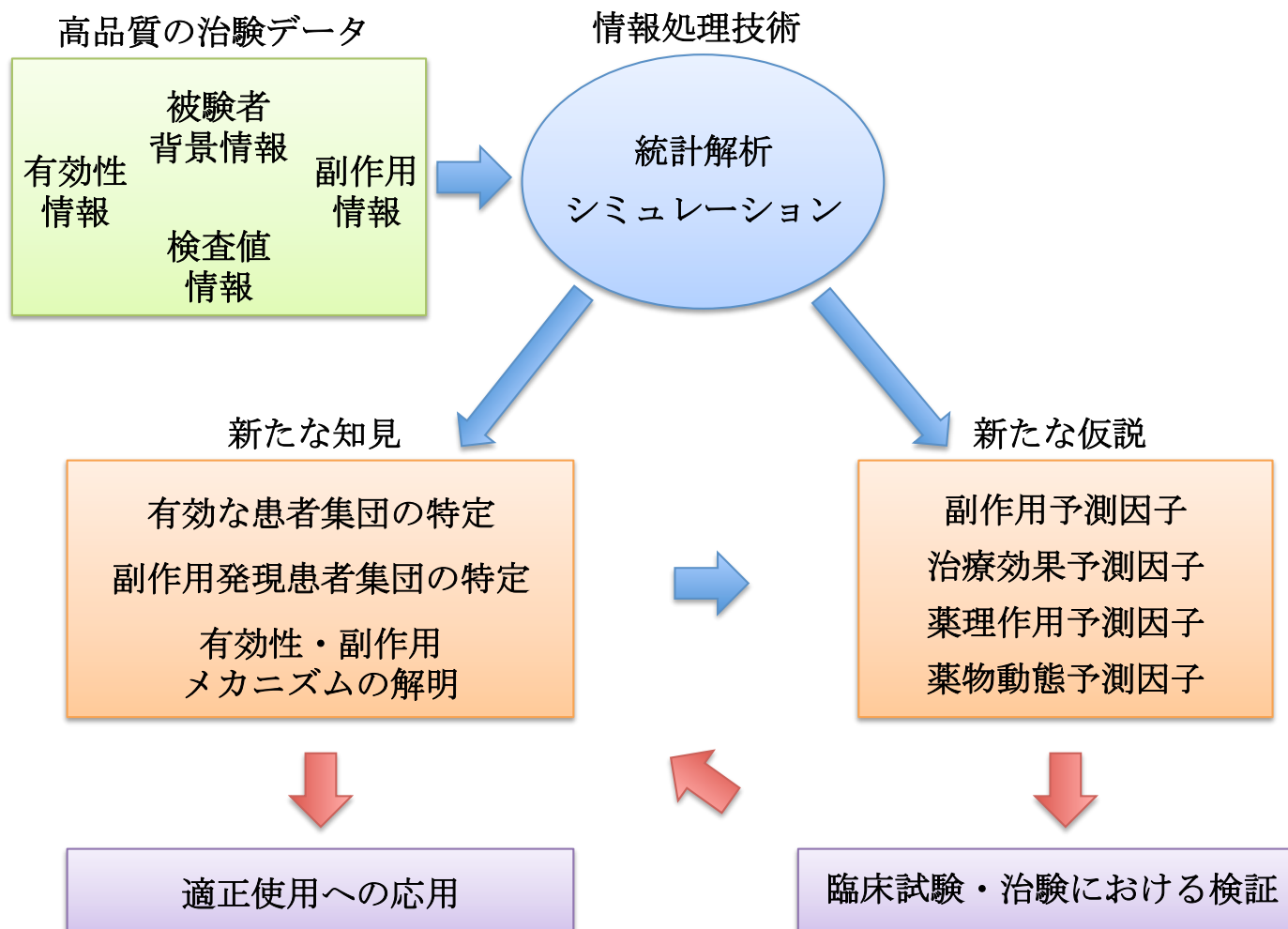


図 3 治験データと情報処理技術からの新たな知見の探索

第2章 第2相及び第3相試験の治験公開データを用いた微小管阻害剤の日本人と非日本人の安全性データにおける新規知見の探索

本章では4剤の微小管阻害剤の第2相及び第3相試験の治験公開データと統計解析手法を用いて、微小管阻害剤に共通して認められる日本人と非日本人の有害事象の相違を探索することにより、微小管阻害剤の日本人に対する適正使用に有益な知見を得ることができることを示す。また、得られた有害事象の相違の理由について、いくつかの仮説を立てることができた。本手法は、複数薬剤の集団間の比較を行うことで当該集団における薬剤特性を理解することが可能となり、薬剤作用や有害事象発現メカニズムの解明に貢献できる手法である。

2.1. 導入

日本人と非日本人で薬剤の反応性、適正用量が異なる場合があるため、抗がん剤における日本人と非日本人の相違を探索することは日本人に対する抗がん剤の適正使用を考える上で非常に重要である。非小細胞肺癌治療薬のアレクチニブ（商品名：アレセンサ）は、日本人と非日本人で承認されている用法用量が異なっており、非日本人の推奨用量は日本人の2倍である^{7,8,9}。また、乳癌治療薬のペルツズマブ（商品名：パージェタ）では、試験全体（日本人＋非日本人）でペルツズマブの有効性が認められたが、日本人集団では有効性が認められなかった¹⁰。

微小管阻害剤のドセタキセル（商品名：タキソテール）は日本人と非日本人で安全性の問題により当初、用法用量に差異が認められていたことから、日本人と非日本人で同一用量を投与した際に、安全性に差異が見られる可能性は高いと考えられる。微小管阻害剤とは、細胞分裂のM期における微小管の重合・短縮を阻害することで細胞分裂を停止させ、アポトーシスを誘導する細胞障害性抗がん剤である。ドセタキセルの推奨用量について、現在は国内外で同用量が使用可能であるが、承認当時は国内外で異なっており、日本人の推奨用量の方が非日本人の推奨用量と比較して低かった。

表1に示すように、ドセタキセル以外にも複数の微小管阻害剤が日本では承認されており、非常に多くのがん患者に使用されている。したがって、微小管阻害剤の日本人における適正使用の知見を得ることは抗がん剤治療の向上のためにも極めて重要である。現在、微小管阻害剤の日本人と非日本人の安全性の

相違は明確ではなく、これらの薬剤の日本人と非日本人の安全性の相違を確認することにより微小管阻害剤の適正使用のための示唆を示すことができる。

そこで本章では、統計手法を用いて複数の微小管阻害剤に関する臨床第 2 相及び第 3 相試験の治験公開データを解析することにより、日本人と非日本人の安全性の相違について調べることができることを示す。これまでに、同一試験間の日本人と非日本人の薬物動態の相違を探索した研究は報告されている¹¹。しかしながら、薬物の副作用には様々な要因が絡むため、特定の薬に着目しては薬に起因する要因と被験者背景に起因する要因を切り分けるのは難しい。これに対し、第 2 相及び第 3 相試験の公開データがあれば統計解析に十分なサンプル数が揃っているため、被験者背景が異なる治験同士又は同一試験間における異なる患者集団間の有効性や安全性の発現率の相違について統計解析手法を用いて厳密に議論することが可能である。微小管阻害剤で共通して認められる日本人と非日本人の相違を知ることは、日本人で特異的に発現する又は非日本人と発現頻度（発現率）が異なる副作用を理解する上で重要な知見となる。そして、日本人に対する微小管阻害剤の適正使用に反映させることが可能となる。また、複数の抗がん剤の治験公開データから人種間の安全性の相違を探索できることを示すことができれば、本手法を応用することにより、その他の因子（遺伝的因子等）における薬効の差異も探索できることを意味する。これにより、新薬開発やがんの発生メカニズムの理解に役立つことが期待できる。

2.2. 研究手法

2.2.1. 対象とする微小管阻害剤

本研究では、微小管阻害剤の日本人と非日本人の安全性の相違を探索することを目的としていることから、国内で承認されている微小管阻害剤であるパクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、エリブリン、アブラキサン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビンを対象とした。

2.2.2. 治験公開データの選択

2018 年 4 月 5 日時点で独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページに公開されている審査報告書及び申請資料概要の中に含まれる治験の公開データと当該治験の公表論文を用いた。これらの治験のうち、下記の全ての条件を満たす治験を採用した。

1. GCP 発行以降の 1997 年に実施された治験
2. 研究対象の微小管阻害剤に対する単剤投与のデータがある治験
3. 同内容（同一投与量、がん腫、治験目的）の複数治験又は同一治験の中で日本人と非日本人の安全性データがある治験

条件 1 は、GCP を遵守したデータの質が確保されたデータを用いるために設定し、条件 2 は併用した抗がん剤による安全性への影響を排除するために設定した。条件 3 は試験背景を揃え、可能な限り日本人と非日本人の背景因子のみが異なるデータを用いるために設定した。

2.2.3. 解析手法

日本人と非日本人で認められた有害事象の頻度について、カイ二乗検定を用いて検定を行った。有害事象は世界で共通して用いられる基準である有害事象共通用語基準（Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE）における全てのグレードとグレード 3 以上のそれぞれについて検定を行った。

2.3. 結果と考察

2.3.1. 治験の選定結果

独立行政法人医薬品医療機器総合機構で公開されている審査報告書を確認した後に、当該審査報告書と紐づく申請資料概要及び審査報告書に含まれる治験の公表論文を確認した。審査報告書の選定結果を図 4 に示す。「抗腫瘍薬」に該当する 381 薬剤のうち、審査報告書が公開されている薬剤数は 151（審査報告書：280 件）であり、230 薬剤は審査報告書が未公開であった。公開されている 280 件の審査報告書のうち、選択条件を満たす治験を含む審査報告書の件数は、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、エリブリンは各 1 件、アブラキサン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビンを選択条件を満たす治験はなかった。

2.3.2. 選定した治験の概要

選択条件を満たす治験の公開データがある 4 薬剤（パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、エリブリン）の治験の概要及び治験実施国を表 2 及び表 3 に示す。パクリタキセル及びドセタキセルは、同一の第 3 相試験内で日本人と非日本人の安全性データが公開されており、カバジタキセル及びエリブ

リンについては、日本人データは第 2 相試験、非日本人データは第 3 相試験のデータが公開されていた。試験目的はいずれも有効性であり、がん腫、投与量共に日本人と非日本人で相違なかった。治験に参加した非日本人の人種のうち、いずれの薬剤でも約 70～80%が白人であった。なお、人種区分については医学・薬学論文で一般的に使用されており、各国規制当局の公開文書にも用いられている区分を使用した。日本人及びアジア人の定義は、当該国に居住している人とした。

2.3.3. 日本人と非日本人の安全性の相違

微小管障害剤 4 剤について、それぞれ日本人と非日本人の有害事象の発現頻度の相違を CTCAE の全てのグレード及びグレード 3 以上で検定を行った(表 4～表 7)。4 剤で共通して全てのグレードで日本人の発現率が高かった事象は、好中球減少症、鼻咽頭炎であり(表 8)、グレード 3 以上の事象はなかった。また、4 剤で共通して日本人と比較して非日本人で発現率が高かった事象は、全てのグレード、グレード 3 以上共に認められなかった。

2.3.4. 日本人と非日本人の安全性の相違の考察

微小管障害剤を投与した際に、日本人で好中球減少症の発現率が高い明確な機序は明らかとなっていないが、考えられる要因として、①日本人の血中薬物濃度(暴露量)が高い、②日本人の骨髓細胞の細胞周期が早い、③好中球数の投与前値(ベース値)の相違、④日本人特異的な有害事象発現に関与する因子の存在、の 4 点が考えられる。

日本人における血中薬物濃度については、今回検討した薬剤のうち、日本人と非日本人で相違無い薬剤が存在することから、日本人で血中薬物濃度が高かった結果として好中球減少症の発現率が高まった可能性は低い^{12,13,14}。例えば、カバジタキセル 25mg/m²を投与した際のクリアランスは、日本人、白人でそれぞれ 26.8L/h/m²、26.6 L/h/m²、暴露量は 926ng.h/mL、993ng.h/mL であり、クリアランス、暴露量共に日本人と白人で同様であった¹⁴。

骨髓細胞の細胞周期の相違として、細胞分裂・増殖が日本人で特に速く、非日本人と比較して骨髓細胞の細胞障害をより強く受けている可能性が考えられるが、好中球以外の血球系の事象に相違がないことから矛盾する。微小管障害剤は細胞分裂の M 期における細胞分裂を停止させ、アポトーシスを誘導する。

がん細胞と同様に好中球を生産する骨髓細胞も他の正常細胞と比較して、細胞分裂・増殖が速いため、微小管阻害剤により細胞障害を受けて白血球、好中球、血小板等の血球の生産が阻害されることにより、好中球減少症等の事象が現れる。本研究ではパクリタキセル投与時における血小板減少症の発現率は、日本人、非日本人でそれぞれ、3%及び7%であり発現率の差に対する p 値は 0.19 であり、統計学的な相違は認められなかった。

好中球数のベース値の相違について、日本人と非日本人で薬剤投与後の好中球の低下量は同一であるが、ベース値は日本人で低い可能性が考えられる。CTCAE では好中球減少症を好中球の血球数でグレードを評価しているため、抗がん剤投与後に低下する好中球数が同一であっても、ベース値が低い患者では好中球減少症を発現するリスクが高まる可能性がある。研究対象の 4 剤の好中球の投与前値が公開されていないため検証が難しいが、エリブリンでは日本人と非日本人で薬剤投与後の好中球の低下量は同一であるが、ベース値は日本人で低いことが報告されている¹⁵。日本人と非日本人における好中球数のベース値の中央値はそれぞれ、3.402 及び 4.190、投与後最低値の中央値は、0.300 及び 1.000、投与後の変化量の中央値は、-3.054 及び -3.000 (単位はいずれも $10^9/L$) であり、投与後の変化量は同様であるが、ベース値が日本人の方が低かったため、好中球数減少症の発現率が高かったと考えられる。他の 3 剤においても同様に好中球のベース値が日本人で低かった可能性が考えられる。

日本人特異的な因子の存在として、ヒト白血球抗原 (Human Leukocyte Antigen: HLA) の遺伝子多型のような日本人で好中球の生産を特異的に阻害する何らかの因子が存在する可能性がある。HLA は、リウマチ・膠原病等の様々な疾患のリスク因子として知られている¹⁶。好中球減少症と HLA の関連性については不明であるが、今後 HLA との関連性を確認するためにも臨床試験内で遺伝子多型の測定を行う必要があるかもしれない。また、今回検討した抗がん剤以外にも、日本人において好中球減少症の発現率が高いことが報告されていることから日本人特異的な何らかの好中球減少症の発現因子が存在する可能性は高い¹⁷。

本研究で発現率が高かった鼻咽頭炎は好中球減少症が日本人で頻度が高かったことと関連性があると考えられる。好中球は細菌や真菌に対する生体内の主な防御因子であり、細菌等に感染した部位に集積し病原菌を貪食する。好中球数が減少すると細菌等に対する抵抗力が低下し、感染症を引き起こすリスクが

高まる。本研究でも日本人と非日本人の好中球減少症の発現率の差と鼻咽頭炎の発現率の差には相関傾向が認められており（図 5）、鼻咽頭炎の発現は好中球減少症からの二次発現の可能性が高いと考えられた。

2.4. 第 2 章まとめ

第 2 相及び第 3 相試験の治験公開データを用いて、4 剤の微小管阻害剤（パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、エリブリン）について、非日本人と比較して日本人で発現率が高い有害事象を見いだすことができた。これは第 2 相及び第 3 相試験の治験公開データから新たな知見を見いだせることを示す。今後の課題は、日本人と非日本人という国による区分ではなく、遺伝子学的相同性による区分等で安全性の比較を行うことにより、副作用の発現メカニズムや遺伝子の違いによる薬物代謝等への影響を探索することができると考える。また、日本人において好中球減少症の発現率が高い理由として、いくつかの仮説を示した。今後、これらの仮説を実臨床において検証することにより、日本人における適正使用に有用な知見となるだけでなく、好中球減少症の発現が集団間で相違するメカニズムの解明につながることを期待される。それらの知見は、薬剤を適正使用するために有用な情報であるだけでなく、効率的な新薬の開発にも有用であろう。

第 2 章の図表

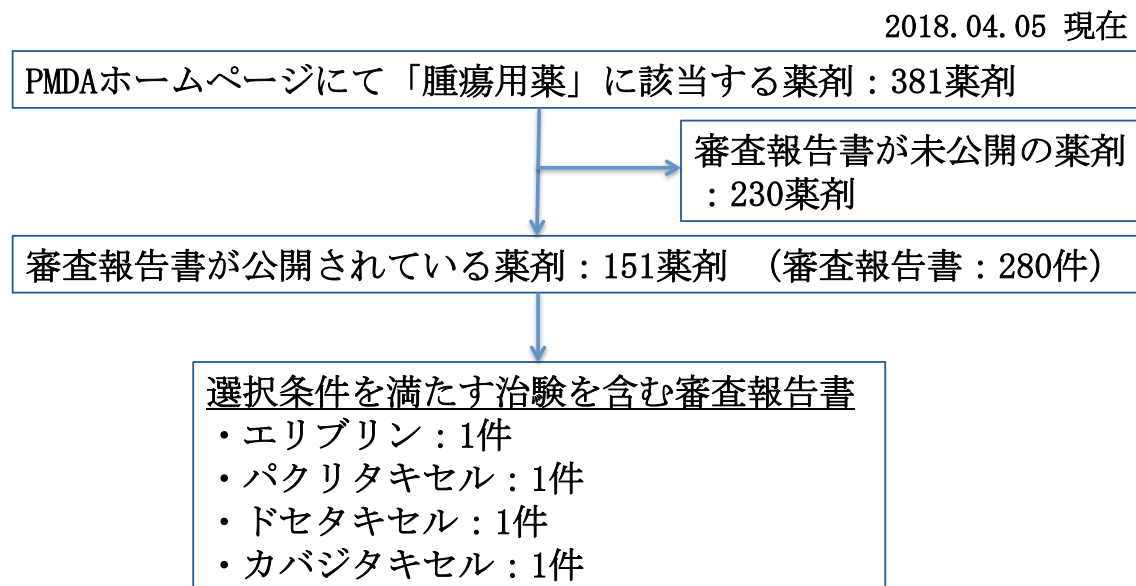


図 4 選択条件を満たす治験を含む審査報告書の選定結果

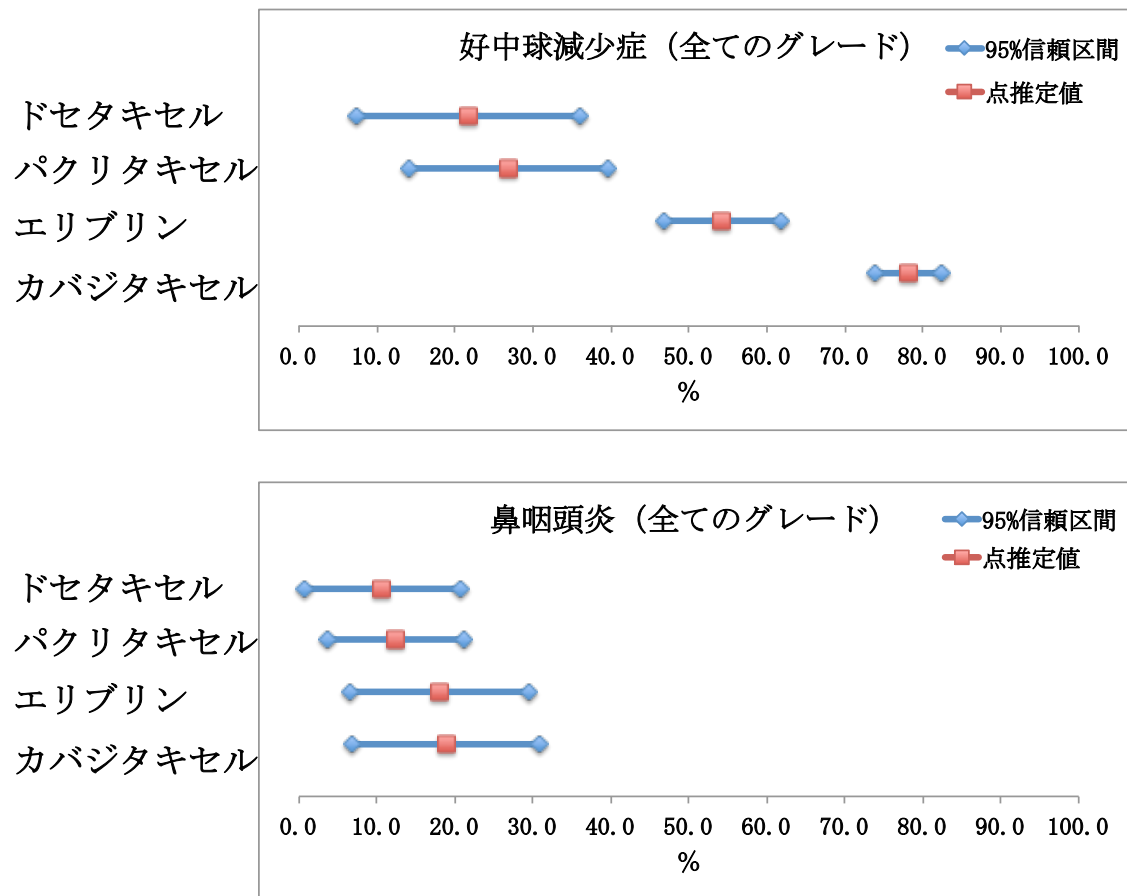


図 5 4 剤の好中球減少症と鼻咽頭炎の日本人と非日本人の発現率の差

表 1 日本で承認されている微小管阻害剤と適応症

薬剤名（一般名）	適応症名
パクリタキセル	卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫、進行又は再発の子宮頸癌、再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）
ドセタキセル	乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌、前立腺癌
カバジタキセル	前立腺癌
エリブリン	手術不能又は再発乳癌、悪性軟部腫瘍
アブラキサン	乳癌、胃癌、非小細胞肺癌、治癒切除不能な腭癌
ビンクリスチン	白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む）、悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）、小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等） 多発性骨髄腫、悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫、褐色細胞腫
ビンブラスチン	悪性リンパ腫、絨毛性疾患(絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状 奇胎)、再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)、ランゲルハンス細胞組織球症
ビンデシン	急性白血病、悪性リンパ腫、肺癌、食道癌
ビノレルビン	非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌

2018 年 5 月時点の承認状況

表 2 選定した治験の概要

薬剤名	パクリタキセル		ドセタキセル		カバジタキセル		エリブリン	
日本人/非日本人	日本人 ^{1,2}	非日本人 ^{1,2}	日本人 ^{3,4,5}	非日本人 ^{3,4}	日本人 ^{6,7}	非日本人 ^{6,7}	日本人 ^{8,9,10}	非日本人 ^{8,9,11}
試験の相	第 3 相（同一試験）		第 3 相（同一試験）		第 2 相	第 3 相	第 2 相	第 3 相
患者数	71	264	45	533	44	378	51	228
対象疾患	胃癌		非小細胞肺癌		前立腺癌		悪性軟部腫瘍	
人種 n (%)								
日本人	71 (100)	0 (0)	45 (100)	0 (0)	44 (100)	0 (0)	44 (100)	0 (0)
白人	0 (0)	199 (75)	0 (0)	409 (77)	0 (0)	317 (84)	0 (0)	162 (71)
黒人	0 (0)	6 (2)	0 (0)	N.A.	0 (0)	20 (5)	0 (0)	6 (3)
アジア人 (日本人以外)	0 (0)	50 (19)	0 (0)	74 (14)	0 (0)	26 (7)	0 (0)	18 (8)
その他	0 (0)	9 (3)	0 (0)	50 (9)	0 (0)	15 (4)	0 (0)	42 (18)

N.A. : Not Applicable

1: ラムシルマブ審査報告書 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構, 2015)

2: ラムシルマブ申請資料概要 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構, 2014)

3: アテゾリズマブ審査報告書 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構, 2018)

4: アテゾリズマブ申請資料概要 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構, 2017)

5: (Hida T, 2018)

6: カバジタキセル審査報告書 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構, 2014)

7: カバジタキセル申請資料概要 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構, 2013)

8: エリブリン審査報告書 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構, 2016)

9: エリブリン申請資料概要 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構, 2015)

10: (Kawai A, 2017)

11: (Schöffski P, 2016)

表 3 選定した治験の実施国一覧

薬剤名	対象試験	地域	実施国
パクリタキセル ¹⁹	第3相	北米	米国
		欧州	オーストリア、ベルギー、ブルガリア、エストニア、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、リトアニア、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、ロシア、スペイン、英国
		アジア	日本、香港、韓国、シンガポール、台湾
		その他	アルゼンチン、ブラジル、チリ、メキシコ、オーストラリア
ドセタキセル ²⁷	第3相	北米	米国、カナダ
		欧州	オーストリア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イタリア、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、ロシア、セルビア、スペイン、スウェーデン、イス、トルコ、ウクライナ、英国
		アジア	日本、韓国、台湾、タイ
		その他	アルゼンチン、ブラジル、チリ、グアテマラ、パナマ、ニュージーランド
カバジタキセル ¹⁴	第2相	アジア	日本
	第3相	北米	米国、カナダ
		欧州	ベルギー、チェコ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、オランダ、ロシア、スロバキア、スペイン、スウェーデン、トルコ、英国
		アジア	インド、韓国、台湾
		その他	アルゼンチン、ブラジル、チリ、メキシコ、南アフリカ
エリブリン ¹⁵	第2相	アジア	日本

第3相

北米

米国、カナダ

欧州

オーストリア、ベルギー、チェコ、デンマーク、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、
ポーランド、オランダ、ロシア、ルーマニア、スペイン、英国

アジア

韓国、シンガポール、タイ

その他

アルゼンチン、ブラジル、オーストラリア、ニュージーランド

表 4 パクリタキセルの日本人と非日本人の有害事象の発現率

	日本人 ¹⁸				非日本人 ¹⁸				発現率の差		95% 信頼区間 (下限)		95% 信頼区間 (上限)		P値	
	全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上		全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
	N	%	N	%	N	%	N	%	%	%	%	%	%	%		
脱毛症	58	82	0	0	69	27	1	0	55	0	44	-1	65	0	<.0001	0.5993
好中球減少症	37	52	18	25	65	25	44	17	27	8	14	-3	40	19	<.0001	0.1133
白血球減少症	33	46	10	14	36	14	12	5	33	9	20	1	45	18	<.0001	0.0048
食欲減退	33	46	4	6	72	28	9	3	19	2	6	-4	31	8	0.0029	0.4112
末梢性感覚ニューロパチー	29	41	3	4	7	3	0	0	38	4	27	0	50	9	<.0001	0.0009
疲労	28	39	2	3	78	30	11	4	9	-1	-3	-6	22	3	0.1416	0.5795
悪心	25	35	1	1	83	32	7	3	3	-1	-9	-5	16	2	0.6289	0.5273
下痢	24	34	2	3	52	20	3	1	14	2	2	-2	26	6	0.0156	0.3130
貧血	20	28	9	13	97	38	25	10	-9	3	-21	-6	3	12	0.1416	0.4641
筋肉痛	16	23	1	1	17	7	0	0	16	1	6	-1	26	4	<.0001	0.0562
嘔吐	14	20	1	1	54	21	11	4	-1	-3	-12	-7	9	1	0.8232	0.2557
倦怠感	13	18	0	0	0	0	0	0	18	0	9	0	27	0	<.0001	NA
発熱	12	17	0	0	25	10	1	0	7	0	-2	-1	17	0	0.0885	0.5993
便秘	12	17	0	0	59	23	2	1	-6	-1	-16	-2	4	0	0.2791	0.4567
鼻咽頭炎	11	15	0	0	8	3	0	0	12	0	4	0	21	0	<.0001	NA
関節痛	11	15	1	1	9	3	0	0	12	1	3	-1	21	4	0.0001	0.0562
体重減少	11	15	0	0	38	15	4	2	1	-2	-9	-3	10	0	0.8727	0.2911
鼻出血	10	14	0	0	13	5	0	0	9	0	1	0	18	0	0.0081	NA
不眠症	10	14	0	0	16	6	0	0	8	0	-1	0	16	0	0.0292	NA
末梢性浮腫	10	14	1	1	35	14	1	0	1	1	-9	-2	10	4	0.9103	0.3271
末梢性ニューロパチー	9	13	1	1	21	8	6	2	5	-1	-4	-4	13	2	0.2396	0.6353
背部痛	9	13	0	0	31	12	5	2	1	-2	-8	-4	9	0	0.8801	0.2371
味覚異常	8	11	0	0	13	5	0	0	6	0	-2	0	14	0	0.0572	NA
頭痛	8	11	0	0	14	5	1	0	6	0	-2	-1	14	0	0.0810	0.5993
ALT増加	7	10	0	0	11	4	3	1	6	-1	-2	-2	13	0	0.0663	0.3613
悪性新生物進行	7	10	7	10	53	21	52	20	-11	-10	-19	-19	-2	-2	0.0389	0.0452
AST増加	6	8	0	0	4	2	1	0	7	0	0	-1	14	0	0.0027	0.5993
皮膚乾燥	6	8	0	0	4	2	1	0	7	0	0	-1	14	0	0.0027	0.5993
血中ALP増加	6	8	1	1	9	3	5	2	5	-1	-2	-4	12	3	0.0758	0.7677
口内炎	6	8	0	0	18	7	2	1	1	-1	-6	-2	9	0	0.6723	0.4567
発疹	6	8	0	0	20	8	0	0	1	0	-7	0	8	0	0.8467	NA
腹痛	6	8	0	0	61	24	11	4	-15	-4	-23	-7	-7	-2	0.0048	0.0767
蛋白尿	5	7	0	0	15	6	0	0	1	0	-5	0	8	0	0.7012	NA
そう痒症	4	6	0	0	7	3	0	0	3	0	-3	0	9	0	0.2254	NA
低アルブミン血症	4	6	0	0	9	3	2	1	2	-1	-4	-2	8	0	0.4112	0.4567
γ-GTP増加	3	4	1	1	3	1	2	1	3	1	-2	-2	8	4	0.0876	0.6191
血尿	2	3	0	0	9	3	0	0	-1	0	-5	0	4	0	0.7804	NA
血小板減少症	2	3	0	0	18	7	6	2	-4	-2	-9	-4	1	0	0.1939	0.1946
腹水	2	3	2	3	25	10	11	4	-7	-1	-12	-6	-2	3	0.0616	0.5795
高血圧	1	1	0	0	15	6	8	3	-4	-3	-8	-5	0	-1	0.1264	0.1330
咳嗽	1	1	0	0	24	9	0	0	-8	0	-12	0	-3	0	0.0262	NA
呼吸困難	0	0	0	0	31	12	8	3	-12	-3	-16	-5	-8	-1	0.0021	0.1330

NA: Not Applicable

表 5 ドセタキセルの日本人と非日本人の有害事象の発現率

	日本人 ²²				非日本人 ²²				発現率の差		95% 信頼区間 (下限)		95% 信頼区間 (上限)		P値	
	全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上		全グレード グレード3以上		全グレード グレード3以上		全グレード グレード3以上		全グレード グレード3以上	
	N	%	N	%	N	%	N	%	%	%	%	%	%	%		
脱毛	28	62	0	0	174	33	1	0	30	0	15	-1	44	0	<.0001	0.7711
食欲減退	26	58	3	7	110	21	6	1	37	6	22	-2	52	13	<.0001	0.0039
倦怠感	24	53	0	0	5	1	0	0	52	0	38	0	67	0	<.0001	NA
好中球数減少	22	49	22	49	33	6	30	6	43	43	28	29	57	58	<.0001	<.0001
口内炎	20	44	2	4	43	8	9	2	36	3	22	-3	51	9	<.0001	0.1938
悪心	19	42	0	0	112	21	2	0	21	0	6	-1	36	0	0.0011	0.6806
好中球減少症	16	36	16	36	74	14	59	11	22	24	7	10	36	39	0.0001	<.0001
末梢性浮腫	16	36	0	0	66	12	3	1	23	-1	9	-1	37	0	<.0001	0.6138
発熱性好中球減少症	16	36	16	36	46	9	46	9	27	27	13	13	41	41	<.0001	<.0001
便秘	15	33	0	0	67	13	1	0	21	0	7	-1	35	0	0.0001	0.7711
関節痛	14	31	0	0	44	8	1	0	23	0	9	-1	37	0	<.0001	0.7711
末梢性感覚ニューロパチー	14	31	0	0	29	5	5	1	26	-1	12	-2	39	0	<.0001	0.5140
皮疹	13	29	0	0	36	7	0	0	22	0	9	0	36	0	<.0001	NA
白血球数減少	13	29	12	27	16	3	9	2	26	25	13	12	39	38	<.0001	<.0001
白血球減少症	13	29	12	27	12	2	10	2	27	25	13	12	40	38	<.0001	<.0001
味覚異常	13	29	0	0	45	8	0	0	20	0	7	0	34	0	<.0001	NA
発熱	11	24	0	0	65	12	1	0	12	0	-1	-1	25	0	0.0195	0.7711
下痢	11	24	1	2	130	24	10	2	0	0	-13	-4	13	5	0.9935	0.8704
筋肉痛	9	20	0	0	82	15	4	1	5	-1	-7	-1	17	0	0.4143	0.5597
貧血	8	18	1	2	128	24	32	6	-6	-4	-18	-9	6	1	0.3435	0.2937
爪変色	8	18	0	0	18	3	0	0	14	0	3	0	26	0	<.0001	NA
皮膚乾燥	7	16	0	0	27	5	1	0	10	0	0	-1	21	0	0.0040	0.7711
鼻咽頭炎	6	13	0	0	14	3	0	0	11	0	1	0	21	0	0.0001	NA
不眠症	6	13	0	0	36	7	3	1	7	-1	-4	-1	17	0	0.1025	0.6138
背部痛	6	13	0	0	36	7	4	1	7	-1	-4	-1	17	0	0.1025	0.5597
頭痛	5	11	0	0	41	8	1	0	3	0	-6	-1	13	0	0.4158	0.7711
掻痒感	5	11	0	0	13	2	0	0	9	0	-1	0	18	0	0.0012	NA
浮腫	5	11	0	0	9	2	0	0	9	0	0	0	19	0	<.0001	NA
顔面浮腫	5	11	0	0	6	1	0	0	10	0	1	0	19	0	<.0001	NA
爪障害	5	11	0	0	25	5	1	0	6	0	-3	-1	16	0	0.0622	0.7711
嘔吐	4	9	0	0	58	11	4	1	-2	-1	-11	-1	7	0	0.6782	0.5597
咳嗽	1	2	0	0	104	20	1	0	-17	0	-23	-1	-12	0	0.0038	0.7711
呼吸困難	1	2	3	7	111	21	15	3	-19	4	-24	-4	-13	11	0.0024	0.1530
末梢性ニューロパチー	1	2	0	0	64	12	7	1	-10	-1	-15	-2	-5	0	0.0460	0.4392
筋骨格痛	0	0	0	0	25	5	1	0	-5	0	-6	-1	-3	0	0.1374	0.7711

NA: Not Applicable

表 6 カバジタキセルの日本人と非日本人の有害事象の発現率

	日本人 ²³				非日本人 ²³				発現率の差		95% 信頼区間 (下限)		95% 信頼区間 (上限)		P値	
	全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上	
	N	%	N	%	N	%	N	%	%	%	%	%	%	%		
好中球減少症	44	100	44	100	81	22	79	21	78	79	74	75	82	83	<.0001	<.0001
発熱性好中球減少症	24	55	24	55	28	8	28	8	47	47	32	32	62	62	<.0001	<.0001
疲労	24	55	3	7	136	37	18	5	18	2	2	-6	33	10	0.0211	0.5736
悪心	23	52	3	7	127	34	7	2	18	5	3	-3	34	13	0.0185	0.0437
下痢	22	50	2	5	173	47	23	6	3	-2	-12	-8	19	5	0.6720	0.6628
食欲不振	18	41	3	7	59	16	3	1	25	6	10	-1	40	14	<.0001	0.0015
貧血	14	32	12	27	40	11	13	4	21	24	7	10	35	37	<.0001	<.0001
便秘	13	30	1	2	76	20	4	1	9	1	-5	-3	23	6	0.1662	0.4922
味覚異常	12	27	0	0	41	11	0	0	16	0	3	0	30	0	0.0023	NA
末梢性感覚ニューロパシー	11	25	0	0	20	5	1	0	20	0	7	-1	33	0	<.0001	0.7302
口内炎	10	23	0	0	7	2	0	0	21	0	8	0	33	0	<.0001	NA
嘔吐	10	23	0	0	84	23	7	2	0	-2	-13	-3	13	-1	0.9897	0.3581
鼻咽頭炎	9	20	0	0	6	2	0	0	19	0	7	0	31	0	<.0001	NA
不眠症	9	20	0	0	18	5	0	0	16	0	3	0	28	0	<.0001	NA
白血球減少	8	18	8	18	0	0	0	0	18	18	7	7	30	30	<.0001	<.0001
AST増加	6	14	1	2	4	1	0	0	13	2	2	-2	23	7	<.0001	0.0036
発熱	6	14	0	0	45	12	4	1	2	-1	-9	-2	12	0	0.7734	0.4888
背部痛	6	14	0	0	60	16	14	4	-3	-4	-13	-6	8	-2	0.6636	0.1899
血尿	6	14	0	0	62	17	7	2	-3	-2	-14	-3	8	-1	0.6023	0.3581
歯周病	5	11	0	0	1	0	0	0	11	0	2	0	20	0	<.0001	NA
ALT増加	5	11	1	2	1	0	1	0	11	2	2	-2	20	6	<.0001	0.0696
咳嗽	5	11	0	0	40	11	0	0	1	0	-9	0	10	0	0.9065	NA
腹痛*	2	5		0	43	12	7	2	-7	-2	-14	-3	0	-1	0.1553	0.3581
関節痛*		0		0	39	11	4	1	-11	-1	-14	-2	-7	0	0.0238	0.4888
呼吸困難	0	0	0	0	44	12	5	1	-12	-1	-15	-3	-9	0	0.0156	0.4384
無力症*		0		0	76	20	17	5	-20	-5	-25	-7	-16	-2	0.0008	0.1470

NA: Not Applicable

*: 空欄は開示データがないため不明

表 7 エリブリンの日本人と非日本人の有害事象の発現率

	日本人 ^{15,24}				非日本人 ^{15,24}				発現率の差		95% 信頼区間 (下限)		95% 信頼区間 (上限)		P値	
	全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上		全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
	N	%	N	%	N	%	N	%	%	%	%	%	%	%		
白血球減少症	51	100	38	75	36	16	23	10	84	64	79	52	89	77	<.0001	<.0001
好中球減少症	50	98	44	86	99	44	80	35	54	51	47	40	62	62	<.0001	<.0001
リンパ球減少症	40	78	17	33	3	1	3	1	77	32	66	19	88	45	<.0001	<.0001
貧血	24	47	7	14	67	30	16	7	17	7	2	-3	32	17	0.0167	0.1202
癌疼痛	23	45	3	6	4	2	2	1	43	5	30	-2	57	12	<.0001	0.0154
発熱	21	41	1	2	63	28	2	1	13	1	-1	-3	28	5	0.0619	0.5025
悪心	21	41	0	0	91	40	2	1	1	-1	-14	-2	16	0	0.9046	0.5001
倦怠感	20	39	0	0	2	1	0	0	38	0	25	0	52	0	<.0001	NA
末梢性ニューロパチー	16	31	0	0	1	0	0	0	31	0	18	0	44	0	<.0001	NA
便秘	16	31	0	0	71	31	2	1	0	-1	-14	-2	14	0	0.9951	0.5001
ALT増加	14	27	3	6	18	8	3	1	19	5	7	-2	32	11	<.0001	0.0435
脱毛症	14	27	0	0	79	35	1	0	-8	0	-21	-1	6	0	0.3053	0.6341
AST増加	13	25	2	4	21	9	1	0	16	3	4	-2	29	9	0.0014	0.0301
口内炎	13	25	0	0	31	14	2	1	12	-1	-1	-2	25	0	0.0377	0.5001
味覚異常	12	24	0	0	18	8	0	0	16	0	3	0	28	0	0.0012	NA
食欲減退	12	24	0	0	43	19	1	0	5	0	-8	-1	17	0	0.4665	0.6341
鼻咽頭炎	11	22	0	0	8	4	0	0	18	0	6	0	30	0	<.0001	NA
LDH増加	11	22	0	0	12	5	0	0	16	0	5	0	28	0	0.0001	NA
上気道感染	11	22	0	0	20	9	1	0	13	0	1	-1	25	0	0.0092	0.6341
低アルブミン血症	10	20	2	4	11	5	2	1	15	3	3	-2	26	9	0.0003	0.1006
疲労	9	18	0	0	99	44	7	3	-26	-3	-38	-5	-14	-1	0.0005	0.2030
血中CPK増加	8	16	0	0	0	0	0	0	16	0	6	0	26	0	<.0001	NA
低リン酸血症	8	16	5	10	6	3	2	1	13	9	3	1	23	17	0.0001	0.0002
背部痛	7	14	0	0	35	15	4	2	-2	-2	-12	-3	9	0	0.7514	0.3385
下痢	7	14	0	0	38	17	1	0	-3	0	-14	-1	8	0	0.5891	0.6341
CRP増加	6	12	0	0	0	0	0	0	12	0	3	0	21	0	<.0001	NA
低カリウム血症	6	12	3	6	23	10	6	3	2	3	-8	-4	11	10	0.7379	0.2403
咳嗽	6	12	0	0	39	17	0	0	-5	0	-16	0	5	0	0.3368	NA
頭痛	6	12	0	0	41	18	0	0	-6	0	-17	0	4	0	0.2731	NA
嘔吐	4	8	0	0	43	19	2	1	-11	-1	-20	-2	-2	0	0.0546	0.5001
呼吸困難	3	6	1	2	36	16	5	2	-10	0	-18	-5	-2	4	0.0624	0.9112
末梢性感覚ニューロパチー	3	6	0	0	46	20	4	2	-14	-2	-23	-3	-6	0	0.0144	0.3385
腹痛	1	2	0	0	45	20	4	2	-18	-2	-24	-3	-12	0	0.0018	0.3385
無力症	0	0	0	0	47	21	4	2	-21	-2	-26	-3	-16	0	0.0003	0.3385

NA: Not Applicable

表 8 4 剤で共通して日本人の発現率が高い事象

	日本人発現率	非日本人発現率	発現率の差 (点推定値)	95%信頼区間 (下限)	95%信頼区間 (下限)	P値
好中球減少症 (全てのグレード)						
パクリタキセル	52%	25%	27%	14%	40%	<.0001
ドセタキセル	36%	14%	22%	7%	36%	0.0001
カバジタキセル	100%	22%	78%	74%	82%	<.0001
エリブリン	98%	44%	54%	47%	62%	<.0001
鼻咽頭炎 (全てのグレード)						
パクリタキセル	15%	3%	12%	4%	21%	<.0001
ドセタキセル	13%	3%	11%	1%	21%	0.0001
カバジタキセル	20%	2%	19%	7%	31%	<.0001
エリブリン	22%	4%	18%	6%	30%	<.0001

第3章 第1相試験の臨床試験（治験相当）公開データを用いたイリノテカンの薬物代謝における生理学的条件の個体差に対する新規知見の探索

本章では公開されている治験相当の第1相試験のデータと CNM を用いた生理学的薬物動態モデルのパラメータ推定を行うことにより、イリノテカンの年齢と薬物代謝の関連性について見出した。本手法によって、限られた臨床試験データから薬剤と個体差の影響を探索することができる可能性が示され、臨床試験を実施する仮説を得ることができた。本仮説の検証のために臨床試験を実施することにより、薬剤の適正使用だけではなく、新薬開発の初期段階で当該薬剤の個体差を考慮した効率的な薬剤開発にも貢献することが期待される。

3.1. 導入

患者の個体差を考慮した上で、抗がん剤を使用することは適正使用する上で重要であることが知られている。近年、がんの遺伝子異常に着目した抗がん剤が盛んに開発されており、特定の遺伝子変異を有する患者にのみ使用可能な多くの薬剤が承認され、使用されている。例えば、上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor : EGFR) の阻害剤であるゲフィチニブは、EGFR の遺伝子変異を有する患者に対し著しい有効性を示す一方で、変異の無い患者に対して有効性がほとんど認められないことが報告されている²⁸。また、画一的な用量設定ではなく、患者毎に適切な用量を設定することにより抗がん剤の有効性が向上することも報告されている²⁹。

患者の個体差を従来のように臨床試験の中で探索することは現実的には困難である場合が多い。患者の個体差は、年齢・身長・体重・性別・人種・遺伝子等、非常に多岐に渡る。そのため、患者の個体差が与える影響を臨床試験で探索するためには、因子毎にある程度の患者数を必要とすることから、臨床試験全体では非常に多くの患者数が必要となり、試験費用が莫大となることから臨床試験で個体差の影響を網羅的に確認するのは現実的ではない。

近年、個体差の影響を探索する手法として、生理学的薬物動態速度論 (Physiologically-based pharmacokinetic : PBPK) モデルの有用性が注目されている。PBPK とは血流、主要臓器等のコンパートメントを設定することで仮想人体を構築し、各組織での物質収支式を微分方程式で表現したものである (図

6)。PBPK で薬物動態をシミュレーションすることにより、ヒトの体内での薬物の挙動や薬物相互作用の有無等を予測することが可能となる。新薬開発における PBPK の活用は FDA 等の規制当局も推奨しており^{30,31}、実際に PBPK を用いて必要な臨床試験の一部を免除され承認されている薬剤も存在する³²。PBPK の構築には、薬物の代謝・排泄速度等の薬物特異的パラメータと臓器容量や血流速度等の生理学的パラメータを必要とするため、生理学的パラメータに個体差を反映し、個々の患者の PBPK を構築してシミュレーションすることにより薬物の個体差への影響を予測することが可能となる。実際に、患者毎の用量設定に PBPK が有用であることも報告されている³³。

PBPK 構築の課題として、パラメータ設定の難しさが挙げられる。パラメータ設定は、ガウスニュートン法等のパラメータ推定手法を用いて行われているが、複雑な PBPK の構築には未知パラメータの数が 100 を越えることもあり、パラメータ推定が困難である場合が少なくない。また、従来法で推定されるパラメータは初期値に強く依存するが、限られた臨床試験データでは適切な初期値設定が困難であるという課題もある。

PBPK の未知パラメータ推定に、CNM が有用であることが報告されている^{34,35,36,37}。CNM は図 7 に示すアルゴリズムであり、青木則康（2011 年当時 Waterloo 大学博士課程学生）を中心に、東京工業大学大学小長谷研究室と国立情報学研究所速水研究室で開発された新たな許容解推定法である。CNM の特徴は以下の 3 点であり、①初期値を 1 つの値ではなく広い範囲に設定することが可能であること、②従来法では発散してしまうため推定が困難であった未知パラメータを解として求めることができること、③CNM によって得られる解は臨床データを再現できる複数の候補解を得られることである。実際に、イリノテカンの UGT1A1 等の遺伝子多型と副作用の関連性を探索するための複雑な PBPK モデルにおける 40 個以上の未知パラメータを CNM により推定し、実臨床データを再現する複数のパラメータセットを得られることが報告されている³⁶。この報告では、実臨床データと推定したパラメータを用いてシミュレーションした結果との差を加重平方和で算出しており、加重平方和が 0.082～0.107 の範囲内に 30 組のパラメータセットが得られている。さらに、セリバスタチンとシクロスポリン A、ゲムフィブロジル、ゲムフィブロジルのグルクロン酸抱合体の薬物相互作用を推定するための複雑な PBPK モデルにおける未知パラメータ推定に CNM を活用し、実臨床データを再現する複数のパラメータセットを

得ることに成功した事例も報告されている³⁷。この報告でも実臨床データとの差を加重平方和で算出しており、1.202～1.586 の範囲内に 5 組のパラメータセットが得られている。

そこで本章では、臨床第 1 相試験の臨床試験（治験相当）公開データを用いて、薬物代謝の生理学的個体差の影響について探索した。第 1 相試験は対象患者数が少ないものの詳細なデータ収集が行われ、比較的詳細なデータが公開される。本研究ではイリノテカン（商品名：カンプト）の第 1 相臨床試験データを用いた。本試験はサンプル数が 8 例の小規模試験であるが、¹⁴C で標識ラベルしたイリノテカンを用いており、薬物の体内動態の極めて正確なデータである。さらに、個々人の患者背景情報と代謝、排泄の詳細なデータが示されており、個体差を推定する上で適したデータである。これらのデータを用いて、個々の患者の生理学的パラメータを反映した PBPK を構築し、CNM によって患者毎の薬物特異的パラメータを推定した。推定したパラメータ分布を観察することによって、イリノテカンの生理学的特徴による影響を推定した。イリノテカンが影響を受ける可能性がある生理学的因子を知することは、新たな臨床試験を実施する仮説を得ることになり、得られた仮説を臨床試験で検証することにより、イリノテカンに適正使用する上で非常に重要な知見が得られるであろう。また、PBPK と CNM を用いて少ない臨床データから薬剤の生理学的特徴を推定できることを示すことは、新薬開発時に効率的な治験デザインを考える上でも重要であり、新薬の開発コストの低減にも貢献することが期待される。

3.2. 手法

3.2.1. データソース

本研究では、Slatter らにより報告されているイリノテカンの臨床試験の公開データを用いた³⁸。本論文の著者 14 名のうち、13 名がイリノテカンの米国における販売元である製薬企業 Pharmacia & Upjohn（現、Pfizer）であることから、本試験は企業主導の臨床試験と判断できる。そのため、GCP 等の基準に準拠して実施され、データの質が確保された臨床試験であると考えられ、治験相当のデータとみなして差し支えないと考えた。

本臨床試験では ¹⁴C でラベルしたイリノテカンを用いており、体内における薬物動態を極めて正確に測定したデータである。また、個々人の患者背景、薬物代謝や排泄のデータが示されており、患者毎の特徴を理解する上で極めて適

したデータである。

3.2.2. イリノテカンの生理学的薬物速度論モデルの構築

イリノテカン (CPT-11) を含めた 5 つの化合物について、これらの代謝関係を反映した生理学的薬物速度論モデルを構築した (図 8、図 9)。CPT-11 は、肝臓内で主に 3 つの代謝物 (SN-38、NPC、APC) に代謝され、SN-38 は SN-38G、NPC は SN-38 にそれぞれ代謝される^{39,40}。また、本モデルには 16 の組織コンパートメント (静脈血、動脈血、肺、心臓、脳、筋肉組織、脂肪組織、皮膚、骨、腎臓、脾臓、膵臓、胃、小腸、大腸、肝臓) を含めており、これらは生体内の大部分を占める組織である⁴¹。さらに、イリノテカンは腸管循環することが知られていることから⁴²、腸管循環を反映するために排泄コンパートメントとして、3 つの胆道コンパートメント、小腸、大腸を設定した。これらのコンパートメント間の物質収支を表した微分方程式を図 10 に示した。

3.2.3. パラメータの設定

3.2.3.1. 患者毎の用法用量と生理学的パラメータ

患者毎の特徴 (性別、年齢、身長、体重、BMI) と用法用量 (投与量、投与時間) について表 9 に示す。BMI 以外は全てソースデータを用い、各患者の BMI は $[\text{体重(kg)}/\text{身長(m)}^2]$ の計算式で算出した。表 10 に患者毎の生理学的パラメータを示す。各組織の容積、血流速度は Willmann らにより報告された計算式を用いて算出した⁴³。

3.2.3.2. 薬物特異的パラメータの初期値

薬物特異的パラメータの初期値を表 11 に示す。先行研究³⁵の設定を参考として、広い範囲に初期値を設定した。

3.2.3.3. 患者毎の薬物動態値

患者毎の薬物動態パラメータ (尿・糞への排泄割合、血中最大濃度) を表 12 に示す。各患者の尿・糞の排泄割合はデータソースで公開されている患者毎の尿・糞排泄量のデータを用いて算出した。各代謝物への代謝比率及び血中最大濃度は平均値を用いた。

3.2.4. CNM による患者毎の薬物特異的パラメータの推定手法

本研究では先行研究の CNM のアルゴリズム³⁵を用いて、下記の 3 ステップにより患者毎の薬物特異的パラメータの推定を行った。①薬物特異的パラメータを各パラメータの初期値の範囲から無作為に 1000 セット用意し、患者毎の薬物動態値を再現するパラメータの最適化を 10 回行った。②推定されたパラメータセットのうち、患者毎の薬物動態の実測値と推定値の残差平方和 (Sum of squared residuals : SSR) が低い (0.03 以下) パラメータセットを抽出した。これらのパラメータセットはよく実測値を再現していると考えられる。これらのパラメータセットから組織毎に K_p の中央値を算出した。③全患者で K_p 値を算出した値に固定し、その他の薬物特異的パラメータを CNM により再度推定した。 K_p 以外の薬物特異的パラメータは、前回と同様に 1000 セット無作為に用意し、パラメータの最適化を 15 回行った。

3.3. 結果と考察

3.3.1. K_p 値を固定する妥当性の検討

薬物特異的パラメータのうち、一般的に K_p は個体差による影響よりも薬剤の物理学的特性によるところが大きい。そのため、個体差の影響を受ける薬物特異的パラメータを K_p と同時に推定すると、個体差を反映した推定値が得られない可能性が考えられた。そこで、先ず簡易的な仮想薬物動態モデル「 $Y=AX+B$ 」について、パラメータ A、パラメータ B の推定を検討した。X, Y はそれぞれ臨床の実測値とした。また、パラメータ A は個体差の影響を受けないパラメータ、パラメータ B は個体差の影響を受けるパラメータとして、パラメータ A とパラメータ B を同時に推定する場合とパラメータ A の値を固定してパラメータ B を推定する場合について推定結果を比較した。それぞれの推定結果を図 11、表 13 に示す。パラメータ A の固定の有無によりパラメータ B の推定値に影響を与えることがわかった。さらに、本シミュレーションではパラメータ A と B を同時に推定することにより、パラメータ B の個体差が薄まる可能性も示された。以上のことから、個体差が影響する可能性が低い K_p を固定し、その他の薬物特異的パラメータを推定することは妥当と考えた。

3.3.2. K_p 値の推定結果

患者毎に K_p を含む全ての薬物特異的パラメータを推定し、患者毎に SSR が

0.03 以下となるパラメータセットの各 K_p 値の中央値を表 14 に示す。簡易的なイリノテカンの PBPK モデルでは K_p 値を 1.0 に設定しており⁴⁴、本研究で得られた推定値も概ね 1.0 付近の値であることから、各 K_p 値の推定値は妥当であると考えられる。

3.3.3. K_p 値を固定して推定した薬物特異的パラメータ

全ての患者で推定した K_p 値に固定し、患者毎に K_p 値以外の薬物特異的パラメータを CNM により推定した。推定した 1000 パラメータセットの中で、変動係数 (Coefficient of variation : CV) が 0.3 以下の薬物特異的パラメータと CV 値を表 15 に示す。これらのパラメータはある特定の値に強く収束しているパラメータである。パラメータ#71 (CPT-11 の腎クリアランス)、#76 (CPT-11 の肝クリアランス)、#83 (肝臓内の CPT-11 から APC への代謝クリアランス) が全ての患者で強い収束が見られることがわかった。

3.3.4. 収束が認められたパラメータの分布確認

全ての患者で強い収束が認められた 3 つのパラメータの患者毎の分布を図 12 に示す。パラメータ#71 (CPT-11 の腎クリアランス) の分布は、実測値から推定されるクリアランス値の範囲内に含まれており、本研究で推定した値は妥当であると考えられる。パラメータ#76 (CPT-11 の肝クリアランス)、#83 (肝臓内の CPT-11 から APC への代謝クリアランス) は、イリノテカンが腸管循環をすることから実測値からクリアランス値を推定することが困難であった。

得られたパラメータセットの分布を観察したところ、パラメータ#71 と年齢に反比例傾向が認められた。一方、パラメータ#76 (CPT-11 の肝クリアランス)、#83 (肝臓内の CPT-11 から APC への代謝クリアランス) では年齢による反比例傾向は認められなかったが、70 歳以上で両クリアランスの低下傾向が認められた。

実臨床では、腎臓のクリアランス機能を測る指標として、クレアチニンクリアランスが用いられており、Cockcroft-Gault 式で計算される。本式の中で年齢は負の関数の 1 つとして設定されており、年齢の上昇と共に腎クリアランスが低下する本結果は医学的観点から考えられる事象である。イリノテカンを経口投与した患者に投与した際の影響は明らかになっていない⁴⁵。また、肝機能は 70 歳以上で著しく低下する報告もあり⁴⁶、本研究で認められた肝

臓のクリアランス（パラメータ#76、#83）の 70 歳以上の患者における低下傾向は、医学的観点であり得る事象である。肝機能が低下した患者に対し、イリノテカンを投与した際の影響は腎機能と同様に明らかになっていない。一般的にクリアランスの低下は副作用の増加と関連すると考えられているため、本研究からイリノテカンを投与する際は年齢による用量調節が必要な可能性が示唆された。

3.3.5. K_p 値の固定の有無による推定値の相違

強い収束が認められた 3 つのパラメータについて、 K_p 値を固定せずに推定した患者毎のパラメータ分布を図 13 に示す。 K_p 値を固定した際と同様に、パラメータ#71 のパラメータ分布は実測値から推定される値の範囲内であった。しかし、 K_p 値を固定しなかった場合、パラメータと年齢の影響は見られなかった。この結果から、 K_p 値はパラメータ推定を行う際に調整因子として働いており、本来個体差が認められるはずのパラメータについて誤った推定結果を導く可能性が示唆された。

3.4. まとめ

治験相当の第 1 相試験の公開データを用いて、個体差を反映したイリノテカンの PBPK モデルを構築し、CNM でパラメータ推定を行うことにより、イリノテカンのクリアランスと年齢が関連する可能性が示唆された。これは第 1 相試験で公開される患者毎の個別データを用いることにより、薬剤の個体差の影響を推定することができることを示す。今後の課題は、非臨床試験等で K_p 値の個体差の影響について確認すること、イリノテカンのクリアランスと年齢の関連性についてサンプル数を増やして確認することにより仮説の精度を上げること、さらに実臨床においてイリノテカンのクリアランスと年齢の関連性を検証することで、本仮説の真偽を検証する必要がある。本仮説が正しいことが示されれば、イリノテカンの投与は年齢によって用量等を調節する必要性が示され、適正使用する上で有用な情報である。また、本研究手法を用いることにより、医薬品開発の初期段階で、当該薬剤と個体差の影響を推定できることになり、個体差を考慮した新薬開発のために有用な手法になるであろう。

第 3 章の図表

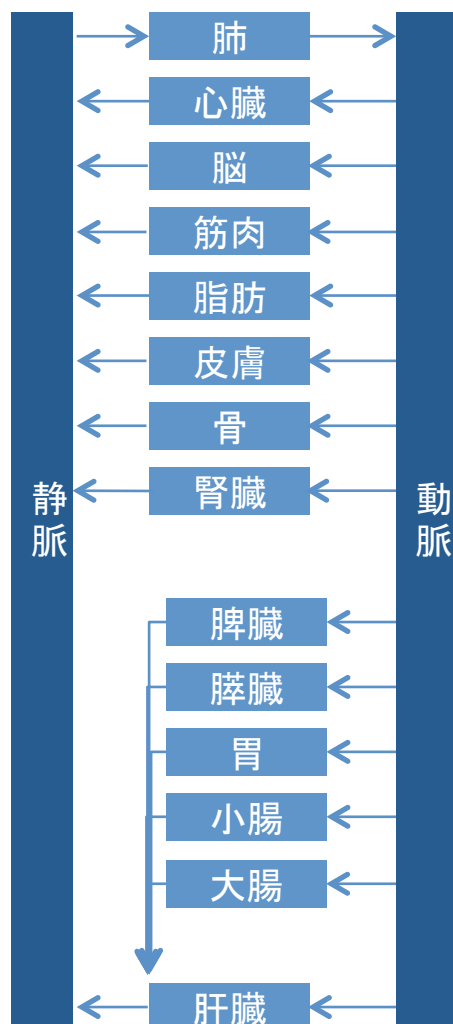


図 6 PBPK モデルの 1 例

- (1) 初期解の集合を設定する。

$\mathcal{X}^{(0)}$ 内に一様に分布した点 $x_{.j}^{(0)}$ を 100 点とる。

$$\mathcal{X}^{(0)} = [x_{.1}^{(0)}, x_{.2}^{(0)}, \dots, x_{.100}^{(0)}]$$

- (2) 各点において f を計算する。

$$\mathbf{y}^{(k)} = (f(x_{.1}^{(k)}), f(x_{.2}^{(k)}), \dots, f(x_{.100}^{(k)}))$$

- (3) 関数を線形近似する。

$$f \approx \mathbf{a}^{(k)T} \mathbf{x} + \mathbf{y}_0^{(k)}$$

行ベクトル $\mathbf{a}^{(k)}$ は以下の最小二乗法を用いて解く。

$$\min_{\mathbf{a}^{(k)} \in \mathbb{R}^2, \mathbf{y}_0^{(k)} \in \mathbb{R}} \|\mathbf{y}^{(k)} - ((\mathbf{a}^{(k)T})^T + \mathbf{y}_0^{(k)})\|_2$$

この時、 $\mathbf{y}_0^{(k)} = (y_0^{(k)}, y_0^{(k)}, \dots, y_0^{(k)})$ とする。

- (4) 線形近似を元に逆問題を解く。

$$\mathbf{y}_j^* = \mathbf{a}^{(k)T} (x_j^{(k)} + s_j^{(k)}) + \mathbf{y}_0^{(k)} \quad j = 1, 2, \dots, 100$$

$$\min_{S^{(k)} \in \mathbb{R}^{2 \times 100}} \|S^{(k)}\|_F \quad s.t.$$

$$\mathbf{y}^* = (\mathbf{a}^{(k)T} (\mathcal{X}^{(k)} + S^{(k)}))^T + \mathbf{y}_0^{(k)}$$

- (5) 次反復の近似解 $\mathcal{X}^{(k+1)}$ を作成し、(2)に戻り反復する。

$$\mathcal{X}^{(k+1)} = \mathcal{X}^{(k)} + S^{(k)}$$

図 7 クラスタニュートン法 ⁴⁷



図 8 イリノテカンの PBPK モデル

各パラメータの意味

Q, 血流速度; V, 組織容量; C, 濃度; X, 化合物の量; K_p, 組織血液間分配係数; CL_r, 腎クリアランス; CL_{bile}, 胆道内クリアランス; CL_{CES,1}, CES2 による CPT-11 から SN38 への代謝クリアランス; CL_{CES,2}, CES2 による NPC から SN-38 への代謝クリアランス; CL_{3A4,1}, CYP3A4 による CPT-11 の APC への代謝クリアランス; CL_{3A4,2}, CYP3A4 による CPT-11 から NPC への代謝クリアランス; CL_{UGT}, UGT による SN-38 から SN-38G への代謝クリアランス; k_a, 吸収速度定数; k_{bile}, 胆道内の速度定数; k_{L.I.}, 小腸内の速度定数; k_{feces}, 大腸内の速度定数

略号

H.A., 肝動脈; H.V., 肝静脈; S.I., 小腸; L.I., 大腸; “i”, CPT-11 と 4 つの代謝物を意味し CPT-11, SN-38, SN-38G, NPC, APC を 1~5 で示す; “j”, 心臓、脳、筋肉、脂肪、皮膚、骨を意味する; “k”, 脾臓、膵臓、胃、小腸、大腸を意味する。

微分方程式

(1) 血管系コンパートメント

- 静脈

$$\begin{aligned} V_{\text{venous}}(dC_{\text{Venous},i}/dt) = & Q_{\text{Heart}}C_{\text{Heart},i}/K_{p\text{Heart},i} + Q_{\text{Brain}}C_{\text{Brain},i}/K_{p\text{Brain},i} + \\ & Q_{\text{Muscle}}C_{\text{Muscle},i}/K_{p\text{Muscle},i} + Q_{\text{Adipose}}C_{\text{Adipose},i}/K_{p\text{Adipose},i} + Q_{\text{Skin}}C_{\text{Skin},i}/K_{p\text{Skin},i} + \\ & Q_{\text{Bone}}C_{\text{Bone},i}/K_{p\text{Bone},i} + Q_{\text{Kidney}}C_{\text{Kidney},i}/K_{p\text{Kidney},i} + Q_{\text{H.V.}}C_{\text{Liver},i}/K_{p\text{Liver},i} - Q_{\text{Lung}}C_{\text{Venous},i} \end{aligned}$$

- 動脈

$$\begin{aligned} V_{\text{Artery}}(dC_{\text{Artery},i}/dt) = & Q_{\text{Lung}}C_{\text{Lung},i}/K_{p\text{Lung},i} - (Q_{\text{Heart}} + Q_{\text{Brain}} + Q_{\text{Muscle}} + Q_{\text{Adipose}} + Q_{\text{Skin}} + \\ & Q_{\text{Bone}} + Q_{\text{Kidney}} + Q_{\text{Spleen}} + Q_{\text{Pancreas}} + Q_{\text{Stomach}} + Q_{\text{S.I.}} + Q_{\text{L.I.}} + Q_{\text{H.A.}})C_{\text{Artery},i} \end{aligned}$$

- 肺

$$V_{\text{Lung}}(dC_{\text{Lung},i}/dt) = Q_{\text{Lung}}(C_{\text{Venous},i} - C_{\text{Lung},i}/Kp_{\text{Lung},i})$$

- 心臟、腦、肌肉、脂肪、皮膚、骨

$$V_j(dC_{j,i}/dt) = Q_j(C_{\text{Artery},i} - C_{j,i}/Kp_{j,i})$$

- 腎臟

$$V_{\text{Kidney}}(dC_{\text{Kidney},i}/dt) = Q_{\text{Kidney}}(C_{\text{Artery},i} - C_{\text{Kidney},i}/Kp_{\text{Kidney},i}) - CL_{r,i}C_{\text{Kidney},i}/Kp_{\text{Kidney},i}$$

- 脾臟、胰臟、胃、小腸、大腸

$$V_k(dC_{k,i}/dt) = Q_k(C_{\text{Artery},i} - C_{k,i}/Kp_{k,i})$$

- 肝臟

$$\begin{aligned} V_{\text{Liver}}(dC_{\text{Liver},1}/dt) = & Q_{\text{H.A.}}C_{\text{Artery},1} + Q_{\text{Spleen}}C_{\text{Spleen},1}/Kp_{\text{Spleen},1} + Q_{\text{Pancreas}}C_{\text{Pancreas},1}/Kp_{\text{Pancreas},1} \\ & + Q_{\text{Stomach}}C_{\text{Stomach},1}/Kp_{\text{Stomach},1} + Q_{\text{S.I.}}C_{\text{S.I.},1}/Kp_{\text{S.I.},1} + Q_{\text{L.I.}}C_{\text{L.I.},1}/Kp_{\text{L.I.},1} + k_{a,1}X_{\text{S.I.},1} - \\ & C_{\text{Liver},1}(Q_{\text{H.V.}} + CL_{\text{bile},1} + CL_{\text{CES},1} + CL_{3A4,1} + CL_{3A4,2})/Kp_{\text{Liver},1} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V_{\text{Liver}}(dC_{\text{Liver},2}/dt) = & Q_{\text{H.A.}}C_{\text{Artery},2} + Q_{\text{Spleen}}C_{\text{Spleen},2}/Kp_{\text{Spleen},2} + Q_{\text{Pancreas}}C_{\text{Pancreas},2}/Kp_{\text{Pancreas},2} \\ & + Q_{\text{Stomach}}C_{\text{Stomach},2}/Kp_{\text{Stomach},2} + Q_{\text{S.I.}}C_{\text{S.I.},2}/Kp_{\text{S.I.},2} + Q_{\text{L.I.}}C_{\text{L.I.},2}/Kp_{\text{L.I.},2} + k_{a,2}X_{\text{S.I.},2} + \\ & C_{\text{Liver},1}CL_{\text{CES},1}/Kp_{\text{Liver},1} + C_{\text{Liver},4}CL_{\text{CES},2}/Kp_{\text{Liver},4} - C_{\text{Liver},2}(Q_{\text{H.V.}} + CL_{\text{bile},2} + CL_{\text{UGT}})/ \\ & Kp_{\text{Liver},2} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V_{\text{Liver}}(dC_{\text{Liver},3}/dt) = & Q_{\text{H.A.}}C_{\text{Artery},3} + Q_{\text{Spleen}}C_{\text{Spleen},3}/Kp_{\text{Spleen},3} + Q_{\text{Pancreas}}C_{\text{Pancreas},3}/Kp_{\text{Pancreas},3} \\ & + Q_{\text{Stomach}}C_{\text{Stomach},3}/Kp_{\text{Stomach},3} + Q_{\text{S.I.}}C_{\text{S.I.},3}/Kp_{\text{S.I.},3} + Q_{\text{L.I.}}C_{\text{L.I.},3}/Kp_{\text{L.I.},3} + k_{a,3}X_{\text{S.I.},3} + \\ & C_{\text{Liver},2}CL_{\text{UGT}}/Kp_{\text{Liver},2} - C_{\text{Liver},3}(Q_{\text{H.V.}} + CL_{\text{bile},3})/Kp_{\text{Liver},3} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V_{\text{Liver}}(dC_{\text{Liver},4}/dt) = & Q_{\text{H.A.}}C_{\text{Artery},4} + Q_{\text{Spleen}}C_{\text{Spleen},4}/Kp_{\text{Spleen},4} + Q_{\text{Pancreas}}C_{\text{Pancreas},4}/Kp_{\text{Pancreas},4} \\ & + Q_{\text{Stomach}}C_{\text{Stomach},4}/Kp_{\text{Stomach},4} + Q_{\text{S.I.}}C_{\text{S.I.},4}/Kp_{\text{S.I.},4} + Q_{\text{L.I.}}C_{\text{L.I.},4}/Kp_{\text{L.I.},4} + k_{a,4}X_{\text{S.I.},4} + \\ & C_{\text{Liver},1}CL_{3A4,2}/Kp_{\text{Liver},1} - C_{\text{Liver},4}(Q_{\text{H.V.}} + CL_{\text{bile},4} + CL_{\text{CES},2})/Kp_{\text{Liver},4} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
V_{\text{Liver}}(dC_{\text{Liver},5}/dt) = & Q_{\text{H.A.}}C_{\text{Artery},5} + Q_{\text{Spleen}}C_{\text{Spleen},5}/K_{\text{pSpleen},5} + Q_{\text{Pancreas}}C_{\text{Pancreas},5}/K_{\text{pPanc},5} + \\
& Q_{\text{Stomach}}C_{\text{Stomach},5}/K_{\text{pStomach},5} + Q_{\text{S.I.}}C_{\text{S.I.},5}/K_{\text{pS.I.},5} + Q_{\text{L.I.}}C_{\text{L.I.},5}/K_{\text{pL.I.},5} + k_{a,5}X_{\text{S.I.},5} + \\
& C_{\text{Liver},1}CL_{3A4,1}/K_{\text{pLiver},1} - C_{\text{Liver},5}(Q_{\text{H.V.}} + CL_{\text{bile},5})/K_{\text{pLiver},5}
\end{aligned}$$

(2) 排泄コンパートメント

- 胆道

$$dX_{\text{Transit},1,i}/dt = C_{\text{Liver},i}CL_{\text{bile},i}/K_{\text{pLiver},i} - k_{\text{bile},i}X_{\text{Transit},1,i}$$

$$dX_{\text{Transit},2,i}/dt = k_{\text{bile},i}X_{\text{Transit},1,i} - k_{\text{bile},i}X_{\text{Transit},2,i}$$

$$dX_{\text{Transit},3,i}/dt = k_{\text{bile},i}X_{\text{Transit},2,i} - k_{\text{bile},i}X_{\text{Transit},3,i}$$

- 小腸

$$dX_{\text{S.I.},i}/dt = k_{\text{bile},i}X_{\text{Transit},3,i} - (k_{a,i} + k_{\text{L.I.},i})X_{\text{S.I.},i}$$

- 大腸

$$dX_{\text{L.I.},i}/dt = k_{\text{L.I.},i}X_{\text{S.I.},i} - k_{\text{feces},i}X_{\text{L.I.},i}$$

- 尿

$$dX_{\text{Urine},i} = CL_{r,i}C_{\text{Kidney},i}/K_{\text{pKidney},i}$$

- 糞

$$dX_{\text{Feces},i} = k_{\text{feces},i}X_{\text{L.I.},i}$$

図 10 イリノテカン PBPK モデルの微分方程式

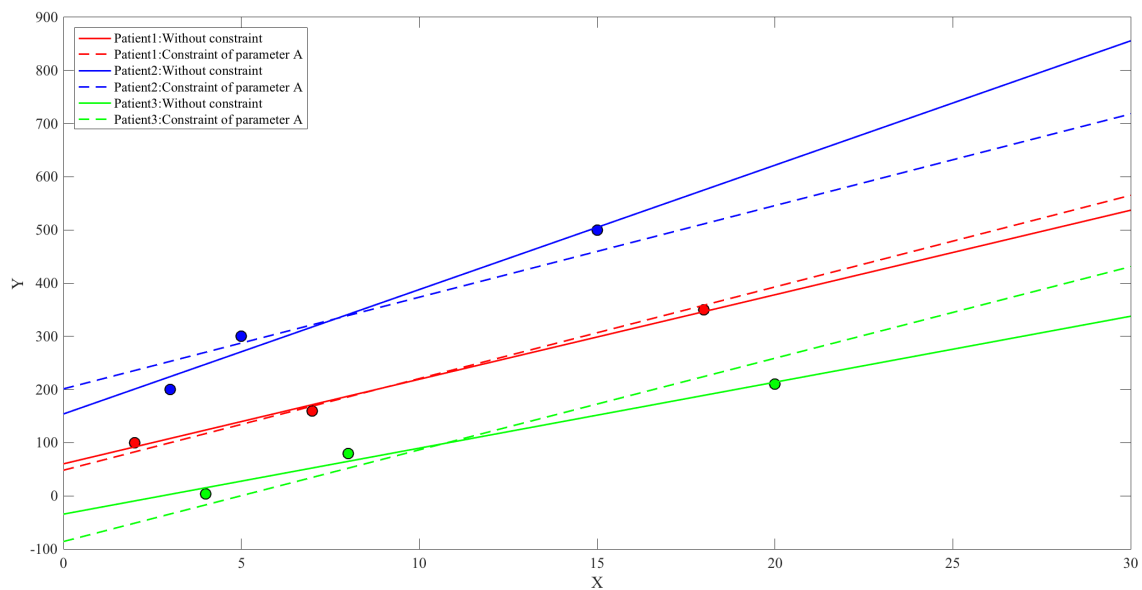
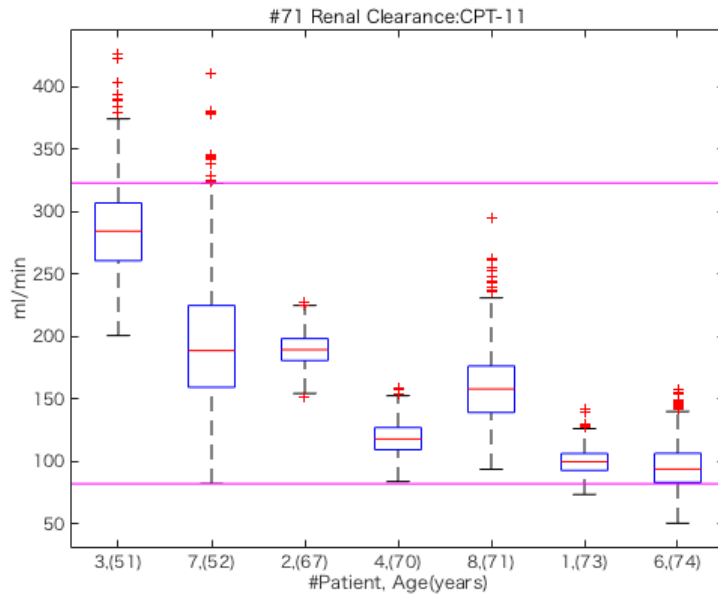


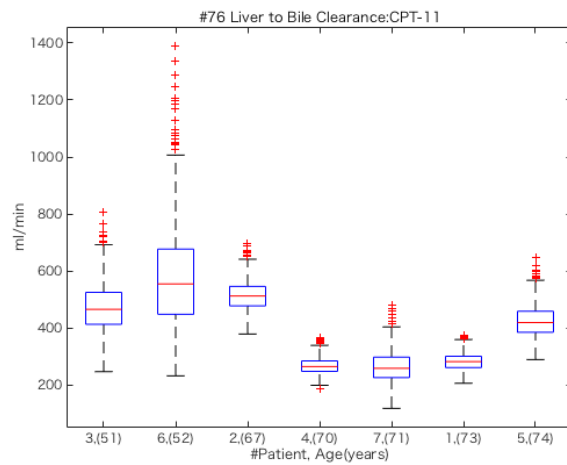
図 11 簡易薬物動態モデル「 $Y=AX+B$ 」のパラメータ A とパラメータ B の推定結果の一例

実線はパラメータ A を固定せずに両パラメータを同時に推定した際の結果、破線はパラメータ A を固定してパラメータ B を推定した結果を示す。

(a)



(b)



(c)

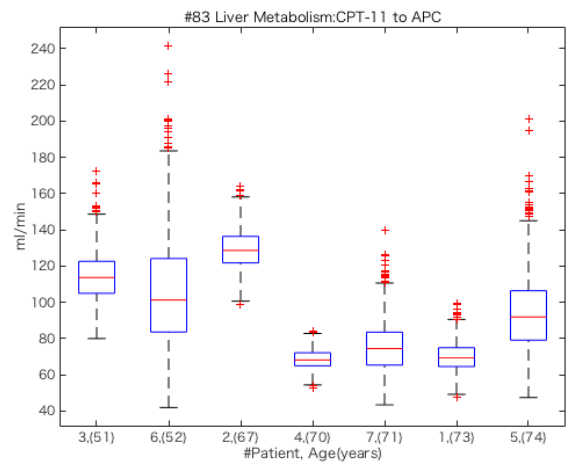
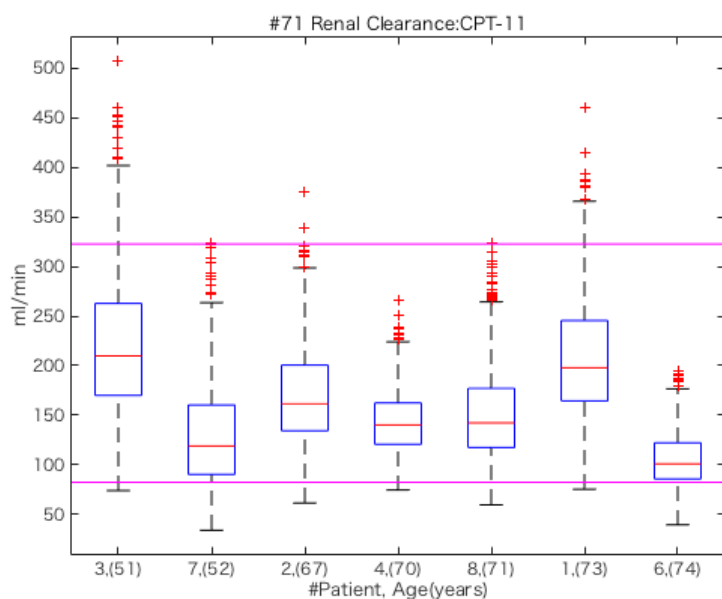


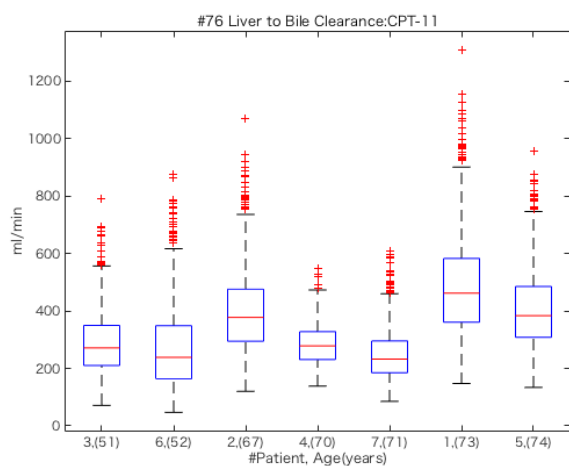
図 12 患者毎の収束が認められたパラメータの推定値の分布 (K_p 固定)

(a): パラメータ#71 (CPT-11 の腎クリアランス)、(b): パラメータ#76 (CPT-11 の肝クリアランス)、(c): パラメータ#83 (肝臓内の CPT-11 から APC への代謝クリアランス) の患者毎の推定されたパラメータセットの分布をそれぞれ示す。 K_p を固定して推定した。

(a)



(b)



(c)

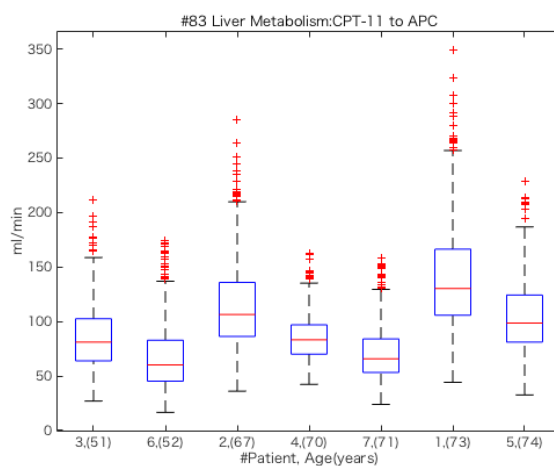


図 13 患者毎の収束が認められたパラメータの推定値の分布 (K_p 未固定)

(a): パラメータ#71 (CPT-11 の腎クリアランス)、(b): パラメータ#76 (CPT-11 の肝クリアランス)、(c): パラメータ#83 (肝臓内の CPT-11 から APC への代謝クリアランス) の患者毎の推定されたパラメータセットの分布をそれぞれ示す。 K_p を固定せずに推定した。

表 9 患者背景 ³⁸

	患者 1	患者 2	患者 3	患者 4	患者 5	患者 6	患者 7
性別	男性	男性	男性	男性	女性	女性	女性
年齢 (歳)	73	67	51	70	74	52	71
身長 (cm)	171.6	169.4	182.3	182.5	170.6	169.4	188.6
体重 (kg)	109.1	89.1	78.6	98.2	88.0	52.7	83.2
BMI (kg/m ²)*	37.1	31.0	23.7	29.5	30.2	18.4	23.4
投与量 (μg/kg)	1000	1500	1700	1100	1400	2200	1400
投与時間 (分)	90	90	90	90	90	90	90

BMI, body-mass index

*BMI は体重(kg)/身長(m)² で計算した。

表 10 患者毎の組織容積と血流速度

	患者 1	患者 2	患者 3	患者 4	患者 5	患者 6	患者 7
組織容積 (ml/kg)*							
静脈	12.8	15.6	18.7	14.9	12.3	20.4	14.0
動脈	8.1	9.8	11.7	9.4	7.7	12.8	8.8
肺	11.6	14.1	16.9	13.5	11.9	19.7	13.5
心臓	3.8	4.5	5.4	4.4	3.9	6.4	4.4
脳	13.8	16.9	19.2	15.4	15.4	25.7	16.3
筋肉	290.8	352.7	422.4	338.4	238.4	396.0	271.9
脂肪	469.0	360.6	240.0	391.2	516.4	210.8	452.6
皮膚	41.7	46.0	50.3	40.3	38.1	49.1	40.7
骨	106.3	128.9	154.4	123.7	107.3	178.2	122.3
腎臓	3.9	4.8	5.7	4.6	4.7	7.9	5.4
脾臓	2.2	2.7	3.2	2.5	2.6	4.3	2.9
膵臓	1.7	2.1	2.5	2.0	2.0	3.3	2.3
胃	1.5	1.8	2.2	1.8	1.9	3.2	2.2
小腸	6.5	7.9	9.5	7.6	8.2	13.6	9.3
大腸	3.7	4.5	5.4	4.3	4.9	8.1	5.6
肝臓	21.2	25.7	30.8	24.7	22.4	37.2	25.5
血流速度 (ml/min/kg)*							
肺	54.9	66.6	79.8	63.9	64.7	107.5	73.8
心臓	2.3	2.8	3.4	2.7	3.5	5.8	4.0
脳	7.0	8.5	10.2	8.2	8.3	13.8	9.5
筋肉	9.9	12.1	14.4	11.6	7.8	13.0	8.9
脂肪	2.9	3.5	4.2	3.4	5.9	9.8	6.7
皮膚	2.9	3.5	4.2	3.4	3.5	5.8	4.0
骨	2.9	3.5	4.2	3.4	3.5	5.8	4.0
腎臓	11.9	14.5	17.3	13.9	13.2	21.9	15.0
脾臓	1.8	2.1	2.5	2.0	2.1	3.5	2.4
膵臓	0.6	0.7	0.8	0.7	0.7	1.2	0.8
胃	0.6	0.7	0.8	0.7	0.7	1.2	0.8
小腸	5.8	7.1	8.5	6.8	7.6	12.7	8.7
大腸	2.3	2.8	3.4	2.7	3.5	5.8	4.0
肝臓 (全体)	14.9	18.1	21.7	17.3	18.7	31.1	21.4
肝臓 (動脈)	3.8	4.6	5.5	4.4	4.5	7.5	5.1

*: 計算式は Willmann らによる手法で計算した⁴³。

表 11 薬物特異的パラメータの初期値の範囲

ID	パラメータ	単位	最小値	最大値
1:5	Kp _{Lung}	-	0.1	10
6:10	Kp _{Heart}	-	0.1	10
11:15	Kp _{Brain}	-	0.1	10
16:20	Kp _{Muscle}	-	0.1	10
21:25	Kp _{Adipose}	-	0.1	10
26:30	Kp _{Skin}	-	0.1	10
31:35	Kp _{Bone}	-	0.1	10
36:40	Kp _{Kidney}	-	0.1	10
41:45	Kp _{Spleen}	-	0.1	10
46:50	Kp _{Pancreas}	-	0.1	10
51:55	Kp _{Stomach}	-	0.1	10
56:60	Kp _{Small intestine}	-	0.1	10
61:65	Kp _{Large intestine}	-	0.1	10
66:70	Kp _{Liver}	-	0.1	10
71	CL _r (CPT-11)	ml/min/kg	0.1	10
72:75	CL _r (metabolites)	ml/min/kg	0.01	1
76:80	CL _{bile}	ml/min/kg	0.1	10
81	CL _{CES,1}	ml/min/kg	0.1	10
82	CL _{CES,2}	ml/min/kg	0.1	10
83	CL _{3A4,1}	ml/min/kg	0.1	10
84	CL _{3A4,2}	ml/min/kg	0.1	10
85	CL _{UGT}	ml/min/kg	0.1	10
86:90	k _{bile}	/min	0.001	0.1
91:95	k _a	/min	0.0001	0.01
96:100	k _{L.I.}	/min	0.0001	0.01
101:105	k _{feces}	/min	0.0001	0.01

表 12 患者毎の薬物動態パラメータ

ID	パラメータ	患者 1	患者 2	患者 3	患者 4	患者 5	患者 6	患者 7
尿中排泄割合* (%)								
1	CPT-11	23.2	25.5	35.5	26.3	17.8	28.1	30.0
2	SN-38	0.4	0.5	0.7	0.5	0.3	0.5	0.6
3	SN-38G	3.1	3.4	4.8	3.6	2.4	3.8	4.0
4	NPC	0.1	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2
5	APC	2.3	2.5	3.5	2.6	1.8	2.8	3.0
糞中排泄割合* (%)								
6	CPT-11	45.3	43.5	35.4	42.7	49.6	41.4	39.9
7	SN-38 + SN-38G	11.9	11.4	9.3	11.2	13.1	10.9	10.5
8	NPC	1.9	1.8	1.5	1.8	2.1	1.7	1.7
9	APC	11.6	11.2	9.1	11.0	12.7	10.6	10.2
Cmax (μg/ml)								
10	CPT-11	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53
11	SN-38	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
12	SN-38G	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09
13	APC	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19

Cmax: 最大血中濃度

*: 投与した薬剤全量の尿と糞への排泄割合を示す。

各患者の尿・糞排泄割合は Slatter らの文献情報を用い、全ての患者で尿と糞の合計排泄割合が 100%となるように調整した。CPT-11 からの各代謝割合、Cmax は Slatter らの報告の患者平均値を用いた。代謝物の Cmax は CPT-11 の量に換算した。

表 13 簡易薬物動態モデル「 $Y=AX+B$ 」のパラメータ A とパラメータ B の推定値

パラメータ	患者 1	患者 2	患者 3
パラメータ A を固定せずに推定			
A	15.9	23.4	12.4
B	60.3	154.0	-34.3
パラメータ A を固定して推定			
A (共通)	17.2	17.2	17.2
B'	48.3	201.2	-85.8

表 14 推定した K_p 値の中央値

ID			中央値	標準偏差
1	K_{pLung}	CPT-11	0.742	1.684
2		SN-38	1.000	2.941
3		SN-38G	0.674	1.820
4		NPC	0.776	1.916
5		APC	1.198	2.335
6	K_{pHeart}	CPT-11	0.885	2.234
7		SN-38	0.947	2.101
8		SN-38G	0.676	1.933
9		NPC	0.588	2.549
10		APC	0.761	2.025
11	K_{pBrain}	CPT-11	0.714	2.425
12		SN-38	0.750	2.317
13		SN-38G	0.583	1.875
14		NPC	0.692	2.088
15		APC	0.674	2.014
16	$K_{pMuscle}$	CPT-11	0.272	0.605
17		SN-38	1.082	1.667
18		SN-38G	0.378	0.626
19		NPC	0.489	1.613
20		APC	0.086	0.263
21	$K_{pAdipose}$	CPT-11	1.000	1.568
22		SN-38	0.456	1.629
23		SN-38G	0.115	0.548
24		NPC	0.729	1.547
25		APC	0.335	0.795
26	K_{pSkin}	CPT-11	1.020	1.800
27		SN-38	0.738	2.206
28		SN-38G	1.143	2.410
29		NPC	0.941	2.677
30		APC	0.651	1.647
31	K_{pBone}	CPT-11	0.649	1.395
32		SN-38	1.009	2.987
33		SN-38G	0.450	0.965
34		NPC	0.902	2.410
35		APC	0.260	0.615

ID			中央値	標準偏差
36	Kp _{Kidney}	CPT-11	1.290	2.537
37		SN-38	0.723	2.884
38		SN-38G	0.946	2.367
39		NPC	0.920	2.002
40		APC	0.744	2.068
41	Kp _{Spleen}	CPT-11	1.054	2.786
42		SN-38	0.974	2.183
43		SN-38G	1.655	3.647
44		NPC	0.406	1.477
45		APC	0.629	1.464
46	Kp _{Pancreas}	CPT-11	0.525	1.808
47		SN-38	1.121	1.842
48		SN-38G	0.701	2.547
49		NPC	1.218	1.788
50		APC	0.788	3.390
51	Kp _{Stomach}	CPT-11	0.948	2.058
52		SN-38	0.711	3.043
53		SN-38G	1.264	3.513
54		NPC	0.814	2.030
55		APC	0.929	2.106
56	Kp _{Small intestine}	CPT-11	1.597	3.317
57		SN-38	0.579	0.849
58		SN-38G	0.631	1.945
59		NPC	1.256	2.398
60		APC	0.634	1.612
61	Kp _{Large intestine}	CPT-11	0.594	2.336
62		SN-38	0.691	2.150
63		SN-38G	0.772	2.479
64		NPC	0.620	1.332
65		APC	0.893	1.675
66	Kp _{Liver}	CPT-11	0.534	1.793
67		SN-38	0.724	2.041
68		SN-38G	0.888	2.658
69		NPC	0.776	2.066
70		APC	0.412	1.358

表 15 推定されたパラメータセットで変動係数が 0.3 以下の薬物特異的パラメータ

ID : パラメータ	患者 1	患者 2	患者 3	患者 4	患者 5	患者 6	患者 7
71 : $CL_{r(CPT-11)}$	0.10	0.07	0.12	0.11	0.18	0.25	0.18
72 : $CL_{r(SN-38)}$	-	-	-	0.28	-	-	-
76 : $CL_{bile(CPT-11)}$	0.10	0.10	0.18	0.10	0.13	0.30	0.20
80 : $CL_{bile(APC)}$	-	-	0.26	0.27	-	-	-
82 : $CL_{CES,2}$	-	-	-	-	0.27	-	-
83 : $CL_{3A4,1}$	0.12	0.08	0.12	0.08	0.23	0.28	0.18

数値は変動係数、バーは変動係数が 0.3 を越える値を示す。

第4章 総合討論

本研究から、治験又は治験相当のデータの質が保たれた臨床試験の公開データから情報処理技術を活用することにより、抗がん剤の適正使用や新薬開発に有用な新たな知見や仮説を探索する手法を示した。本章では、本研究の成果や課題について述べ、最後に臨床試験の公開データを用いて新たな知見を探索することについての展望を述べる。

4.1. 本研究の成果

本研究では治験又は治験相当の臨床試験の限られた公開データを用いて、情報処理技術を活用することにより、新たな知見や仮説を見出せることを示した。臨床試験はヒトに対して実施する研究であり、倫理的観点から適切な仮説を設定し、その仮説を検証することを目的に実施しなければならない。つまり、仮説が無ければ臨床試験を実施して確認することもできないため、医学・薬学の研究を行う上で、仮説を得ることは極めて重要である。

複数の微小管障害剤の第2相及び第3相臨床試験の公開データと統計解析手法を用いることにより、好中球減少症と鼻咽頭炎の発現率が日本人で高いことを見出した。これは、一つの薬剤に注目しているだけでは見いだすことができなかった知見である。さらに、好中球減少症がなぜ日本人で高いのかに関する考察から、今後、臨床試験で確認すべき仮説を見出した。本手法を用いることにより、様々な患者背景に対する有効性や有害事象の相違を見いだすことができると考えられる。さらに、遺伝子学的相同性の区分で比較することにより、薬剤の効果発現や有害事象発現のメカニズムの解明や薬剤の投与対象集団の特定に繋がることが期待される。例えば、ゲフィチニブは上皮成長因子受容体（Epidermal Growth Factor Receptor : EGFR）の遺伝子変異を有する患者にのみ有効であることが臨床試験で示された結果、EGFRの変異を有する患者のみを投与対象に承認されている⁴⁸。適切な薬剤投与集団を特定することにより、個別化医療の実現にも貢献するであろう。

患者毎の背景情報、薬物動態情報を用いて、患者毎のPBPKを構築しCNMを活用してパラメータ推定を行うことにより、薬剤の個体差に対する影響を推定できることを示した。¹⁴Cでラベルされたイリノテカンを用いることにより、極めて正確に患者毎のイリノテカンの薬物動態を測定した第1相臨床試験の公

開データを用い、CNM を活用して患者毎の PBPK の薬物特異的パラメータを推定することにより、イリノテカンのクリアランスと年齢の関連性を見出した。イリノテカンの年齢による影響はこれまで不明とされており、年齢問わず同じ投与量が使用されている。年齢により投与量調整をすることにより、より安全にイリノテカンを使用できることが期待される。本手法を用いて薬剤と個体差の影響を推定することにより、薬剤をより適正に使用できることが期待される。さらに、新薬開発の初期段階で本手法を用いることにより、当該薬剤の患者毎の適切な投与法の設定や適切な投与集団を特定することができる。その結果、効率的な新薬開発が可能になり、開発費用の削減、延いては薬剤費を抑えることも期待される。

4.2. 本研究の課題

本研究では新たな知見や仮説を見出せることを示したが、今後の課題は得られた知見の原因究明と仮説の検証である。

日本人で好中球減少症の発現率が高いことが示されたが、なぜ日本人で好中球減少症の発現率が高いのかは不明である。本研究では好中球のベース値が日本人で低い可能性、及び HLA 等の何らかの日本人特異的な好中球減少症のリスク因子が存在する可能性について示した。今後、過去の臨床試験データを確認することにより、上記の仮説を検証する必要がある。場合によっては、新たな臨床試験を実施することも必要であろう。原因が特定されることにより、微小管阻害剤だけではなく、他の抗がん剤を投与する際にも有用な情報となるであろう。

イリノテカンのクリアランスと年齢による関連性を推定したが、今後はシミュレーションにより得られた本仮説を実際に臨床試験で検証する必要がある。実臨床で証明されることにより、イリノテカンの年齢による適切な投与法の設定が可能となり、イリノテカンをより適切に使用することができるであろう。

4.3. 今後の展望

4.3.1. 詳細かつ大規模な臨床試験・治験データの活用

製薬企業が実施した治験データはこれまで競合優位の点で、公開されるデータは限られており、データ活用も限定的であったが、近年、第 3 相試験等の大規模試験であっても詳細な治験データを開示する流れがある。実際に欧州の規

制当局である European Medicines Agency (EMA)では、製薬企業が最近新薬承認申請時に提出した治験の総括報告書を開示しており⁴⁹、米国FDAにおいても、総括報告書の開示の検討が進んでいる。総括報告書とは当該治験の試験報告書であり、治験の主目的に対する解析結果やデータだけではなく、サブ解析結果や患者毎の背景情報（年齢、性別、がん腫、合併症等）、患者毎の有効性・安全性等の非常に詳細な情報が含まれる。大規模試験の治験総括報告書を活用することにより、今後、公開データから様々な新たな知見が見出され、医薬品の適正使用に役立つ情報が得られるであろう。また、自社開発品について、類薬の治験総括報告書の情報から、自社開発品との相違点を探索することにより、新薬開発の成功確度を高めることもできると考えられる。

日本では2018年4月より臨床研究法が施行され、データの質が確保された製薬企業が主導しない臨床試験、さらには承認申請以外の目的で行われる臨床試験の実施が期待されている。臨床研究法では、従来の治験に加え、特定臨床研究についてもGCP等の臨床試験実施の基準を遵守することを規定している⁵⁰。特定臨床研究とは、「未承認・適応外医薬品の臨床研究」と「製薬企業から資金提供を受けた医薬品の臨床研究」を指す。すなわち、特定臨床研究は、承認申請以外の目的でも実施可能であるため、薬剤反応と遺伝子発現の関連性等のより探索的な研究目的でも実施することができる。このような特定臨床研究が今後普及することにより、データの質が担保された臨床試験データから多くの知見が見出されることが期待される。さらに、特定臨床研究のデータは製薬企業が保有しないケースも多くなり、公開されるデータも多岐にわたると考えられる。

4.3.2. 高度な情報処理技術を活用した知見の探索

4.3.2.1. 最近の情報処理技術の活用事例

近年、計算機能力の向上により金融業界、医療・介護、農業に至るまで、様々な業界・分野で人工知能やビッグデータ解析等の高度な情報技術の活用が盛んに行われている⁵¹。医薬品研究の分野では、人工知能とビッグデータ解析技術を用いて、数百万種類の既存の化合物の分子構造・メカニズムを解析することにより、新たな新薬候補物質の探索を行っている⁵²。これまで研究者の経験や人海戦術的な論文検索によって行われていたことが、高度な情報技術を活用することにより短時間かつ網羅的に探索できるようになるため、今後は情報技術

を活用した創薬活動は必須になるであろう。

日本では 2018 年 4 月より MID-NET (Medical Information Database Network) の本格運用が開始されており、得られたビッグデータから医薬品の適正使用に重要な知見が得られることが期待されている。MID-NET とは、国内の複数医療機関が保有している電子カルテやレセプト等の情報をデータベース化して解析するシステムである⁵³。膨大な一般診療のリアルワールドデータを収集し、解析することによって、これまで認識されていなかった副作用を把握することや評価することを目的としており、ビッグデータ解析等の高度な情報技術が用いられている。今後、新薬開発段階では把握できなかった新たな副作用の知見が得られるだけでなく、特定の患者集団で特異的に発現する副作用の知見等も見出されるであろう。ただし、一般診療で得られるデータの質については考慮する必要があると考える。

4.3.2.2. 高度な情報処理技術を用いた臨床試験データからの新規知見の探索

本研究では、臨床試験の公開データと情報処理技術を用いることで新たな知見を探索する基礎的な手法を見出した。今後は大規模な治験や特定臨床研究の詳細かつ質の高いデータの開示が進むと考えられ、その中には遺伝子情報も含めた患者の背景情報、有効性、安全性、検査値等の患者毎の個別データも開示されるであろう。数百～数千例を対象とする第 3 相試験では情報量が膨大になるが、近年の情報技術の向上により、これらのデータも解析可能である。今後、膨大かつ質の高い臨床試験データと高度な情報処理技術を組み合わせることにより、当該医薬品の有効性や副作用発現のメカニズムが遺伝子レベルで解明されることや薬剤投与前に当該医薬品の有効性や安全性を予測することができるようになることが期待される。すなわち、真の個別化医療が実現することになり、本研究が医薬品の個別化医療の実現の一助となることを期待する。

公表論文

学術論文

1. Asami S, Kiga D, Konagaya A., “Constraint-based perturbation analysis with cluster Newton method: a case study of personalized parameter estimations with irinotecan whole-body physiologically based pharmacokinetic model.” BMC Syst Biol. 2017 Dec 21;11(Suppl 7):129. doi: 10.1186/s12918-017-0513-2.
2. Kawai A, Araki N, Naito Y, Ozaki T, Sugiura H, Yazawa Y, Morioka H, Matsumine A, Saito K, Asami S, Isu K., “Phase 2 study of eribulin in patients with previously treated advanced or metastatic soft tissue sarcoma.” Jpn J Clin Oncol. 2017 Feb 1;47(2):137-144. doi: 10.1093/jjco/hyw175.

参考文献

1. 東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター. (2018年5月). 参照先: <http://www.ut-crescent.jp/patients/chikentoha/>
2. Tamura K, Mukai H, Naito Y, Yonemori K, Kodaira M, Tanabe Y, Yamamoto N, Osera S, Sasaki M, Mori Y, Hashigaki S, Nagasawa T, Umeyama Y, Yoshino T. (2016). Phase I study of palbociclib, a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, in Japanese patients. *Cancer Science*, 107 (6), 755-63.
3. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, Park K, Smith D, Artal-Cortes A, Lewanski C, Braitheh F, Waterkamp D, He P, Zou W, Chen DS, Yi J, Sandler A, Rittmeyer A. (2016). Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*, 387 (10030), 1837-46.
4. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. (2002年10月15日). イレッサ錠250 緊急安全性情報. 参照先: <http://www.pmda.go.jp/files/000148445.pdf>
5. 厚生労働省. (2006年4月26日). ゲフィチニブ服用後の急性肺障害・間質性肺炎等に係る副作用報告の報告件数等について. 参照先: <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/04/h0426-1.html>
6. 厚生労働省. (2005年3月7日). 第2回ゲフィチニブ検討会. 参照先: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/dl/s0310-3i.pdf>
7. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. (2017年4月). アレセンサカプセル150mg 添付文書. 参照先: http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/450045_4291032M3021_1_03
8. Food and Drug Administration . (2017年6月11日). Drugs@FDA. 参照先: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208434s003lbl.pdf

9. European Medicines Agency. (2017 年 2 月 16 日). Human medicines.
参照先: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004164/WC500225707.pdf
10. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. (2015 年 8 月). パーージェタ点滴静注 420mg/14mL 添付文書. 参照先: http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/450045_4291424A1020_1_03
11. Kiyota N, Schlumberger M, Muro K, Ando Y, Takahashi S, Kawai Y, Wirth L, Robinson B, Sherman S, Suzuki T, Fujino K, Gupta A, Hayato S, Tahara M. (2015). Subgroup analysis of Japanese patients in a phase 3 study of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. 106 (12), 1714-21.
12. Taguchi T, Furue H, Niitani H, Ishitani K, Kanamaru R, Hasegawa K, Ariyoshi Y, Noda K, Furuse K, Fukuoka M, et al.. (1994). Phase I clinical trial of RP 56976 (docetaxel) a new anticancer drug. Gan To Kagaku Ryoho, 21 (12), 1997-2005.
13. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. (2010 年 3 月 30 日). ハラヴェン静注 1 mg 申請資料概要. 参照先: <http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100077/index.html>
14. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. (2013 年 7 月 31 日). ジェブタナ点滴静注 60mg 申請資料概要. 参照先: <http://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400085/index.html>
15. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. (2015 年 7 月 30 日). ハラヴェン静注 1 mg 申請資料概要. 参照先: <http://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20160303003/index.html>
16. Tsuchiya N, Kawasaki A, Oka E, Furukawa H. (2015). リウマチ・膠原病と HLA. Major Histocompatibility Complex, 22 (2), 74-83.
17. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. (2017 年 9 月 27 日). イブランスカプセル 25mg/イブランスカプセル 125mg 審査報告書. 参照先: <http://www.>

- pmda.go.jp/drugs/2017/P20170830001/671450000_22900AMX00963_A100_1.pdf
18. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. (2015 年 3 月 26 日). サイラムザ点滴静注液 100mg／サイラムザ点滴静注液 500mg 審査報告書. 参照先: http://www.pmda.go.jp/drugs/2015/P201500028/530471000_22700AMX00664_A100_1.pdf
 19. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. (2014 年 7 月 25 日). サイラムザ点滴静注液 100mg／サイラムザ点滴静注液 500mg 申請資料概要. 参照先: <http://www.pmda.go.jp/drugs/2015/P201500028/index.html>
 20. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. (2018 年 1 月 19 日). テセントリク点滴静注 1200mg 審査報告書. 参照先: http://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20180216002/450045000_23000AMX00014_A100_2.pdf
 21. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. (2017 年 2 月 17 日). テセントリク点滴静注 1200mg 申請資料概要. 参照先: <http://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20180216002/index.html>
 22. Hida T, Kaji R, Satouchi M, Ikeda N, Horiike A, Nokihara H, Seto T, Kawakami T, Nakagawa S, Kubo T. (2018 年 2 月). Atezolizumab in Japanese Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Subgroup Analysis of the Phase 3 OAK Study. Clin Lung Cancer. , doi: 10.1016/j.clcc.2018.01.004.
 23. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. (2014 年 7 月 4 日). ジェブタナ点滴静注 60mg 審査報告書. 参照先: http://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400085/780069000_22600AMX00751_A100_1.pdf
 24. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. (2016 年 2 月 29 日). ハラヴェン静注 1mg 審査報告書. 参照先: http://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20160303003/170033000_22300AMX00520_A100_1.pdf
 25. Kawai A, Araki N, Naito Y, Ozaki T, Sugiura H, Yazawa Y, Morio ka H, Matsumine A, Saito K, Asami S, Isu K. (2017). Phase 2 stu

- dy of eribulin in patients with previously treated advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Jpn J Clin Oncol.*, 47 (2), 137-44.
26. Schöffski P, Chawla S, Maki RG, Italiano A, Gelderblom H, Choy E, Grignani G, Camargo V, Bauer S, Rha SY, Blay JY, Hohenberger P, D'Adamo D, Guo M, Chmielowski B, Le Cesne A, Demetri GD, Patel SR. (2016). Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*, 387 (10028), 1629-37.
 27. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinar F, Frontera OA, De Marinis F, Turna H, Lee JS, Ballinger M, Kowanetz M, He P, Chen DS, Sandler A, Gandara DR, Group. Study OAK. (2017). Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 389 (10066), 255-65.
 28. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. (2009). Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 361 (10), 947-57.
 29. Capitain O, Asevoaia A, Boisdron-Celle M, Poirier AL, Morel A, Gamelin E. (2012). Individual fluorouracil dose adjustment in FOLFOX based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional body-area-surface dosing: a phase II, proof-of-concept study. *Clin Colorectal Cancer*, 11 (4), 263-7.
 30. Food and Drug Administration. (2017 年 10 月). Guidance for Industr

- y, Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. 参照先: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm292362.pdf>
31. European Medicine Agency. (2013 年 1 月 1 日). Guideline on the investigation of drug interactions. 参照先: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf
 32. Food and Drug Administration. (2013 年 11 月 13 日). Drugs@FDA. 参照先: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/205552s000lbl.pdf
 33. Vizirianakis IS, MystridisGA, Avgoustakis K, Fatouros DG, Spanakis M. (2016). Enabling personalized cancer medicine decisions: The challenging pharmacological approach of PBPK models for nanomedicine and pharmacogenomics (Review). 35 (4), 1891-904.
 34. Aoki Y, Hayami K, Sterc HD, Konagaya A. (2011). Cluster Newton Method for Sampling Multiple. Solutions of an Underdetermined Inverse Problem: Parameter Identification for Pharmacokinetics. NII Technical Reports.
 35. Yoshida K, MaedaK, Kusuhara H, Konagaya A. (2013). Estimation of feasible solution space using Cluster Newton Method: application to pharmacokinetic analysis of irinotecan with physiologically-based pharmacokinetic model. BMC Syst Biol, 7 (S3).
 36. Toshimoto K, Tomaru A, Hosokawa M, Sugiyama Y. (2017). Virtual Clinical Studies to Examine the Probability Distribution of the AUC at Target Tissues Using Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling: Application to Analyses of the Effect of Genetic Polymorphism of Enzymes and Transporters on Irinotecan Induced Side Effects. Pharm Res, 34 (8), 1584-1600.

37. Yao Y, Toshimoto K, Kim SJ, Yoshikado T, Sugiyama Y. (2018 年 4 月 30 日). Quantitative analysis of complex drug-drug interactions (DDIs) between cerivastatin and inhibitors using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling. *Drug Metab Dispos.*
38. Slatter JG, Schaaf LJ, Sams JP, Feenstra KL, Johnson MG, Bombardt PA, Cathcart KS, Verburg MT, Pearson LK, Compton LD, Miller LL, Baker DS, Pesheck CV, Lord RS 3rd. (2000). Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of irinotecan (CPT-11) following I.V. infusion of [(14)C]CPT-11 in cancer patients. *Drug Metab Dispos.*, 28 (4), 423-33.
39. Smith NF, Figg WD, Sparreboom A. (2006). Pharmacogenetics of irinotecan metabolism and transport: an update . *Toxicol in Vitro*, 20 (2), 163-75.
40. Innocenti F, Kroetz DL, Schuetz E, Dolan ME, Ramírez J, Relling M, Chen P, Das S, Rosner GL, Ratain MJ. (2009). Comprehensive pharmacogenetic analysis of irinotecan neutropenia and pharmacokinetics. *27 (16)*, 2604-14.
41. International Commission on Radiological Protection (ICRP). (2002). Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection: Reference Values (第 ICRP Publication 89 卷). Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science.
42. Younis IR, Malone S, Friedman HS, Schaaf LJ, Petros WP. (2009). Enterohepatic recirculation model of irinotecan (CPT-11) and metabolite pharmacokinetics in patients with glioma. . *Cancer Chemother Pharmacol*, 63 (3), 517-24.
43. Willmann S, Höhn K, Edginton A, Sevestre M, Solodenko J, Weiss W, Lippert J, Schmitt W. (2007). Development of a physiology-based whole-body population model for assessing the influence of indivi

- dual variability on the pharmacokinetics of drugs. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 34 (3), 401-31.
44. Fujita K, Masuo Y, Okumura H, Watanabe Y, Suzuki H, Sunakawa Y, Shimada K, Kawara K, Akiyama Y, Kitamura M, Kunishima M, Sasaki Y, Kato Y. (2016). Increased Plasma Concentrations of Unbound SN-38, the Active Metabolite of Irinotecan, in Cancer Patients with Severe Renal Failure. *Pharm Res.*, 33 (2), 269-82.
 45. Food and Drug Administration. (2014 年 12 月 19 日). Drugs@FDA. 参照先: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020571s048lbl.pdf
 46. Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M. (1997). Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clin Pharmacol Ther.*, 61 (3), 331-9.
 47. 青木 康, 速水 憲謙, 小長谷 明彦. (2014). Newton と 劣決定逆問題に対する Cluster 法 その薬物動態モデルへの応用. *応用数理*, 24 (4), 151-9.
 48. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. (2015 年 1 月). イレッサ錠 250 添付文書. 参照先: http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/670227_4291013F1027_1_30
 49. European Medicines Agency. (2016). Clinical data. 参照先: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>
 50. 厚生労働省. (2017 年 4 月 14 日). 臨床研究法 本文. 参照先: <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000163413.pdf>
 51. 江間有紗, 他. (2018 年 3 月 30 日). 人口知能・ロボットと労働・雇用をめぐる視点 (平成 29 年度 科学技術に関する調査プロジェクト). 参照先: 国立国会図書館 調査資料: <http://www.ndl.go.jp/jp/diet/publication/document/2018/index.html>

52. Lo YC, Rensi SE, Torng W, Altman RB. (2018). Machine learning in chemoinformatics and drug discovery. Drug Discov Today, doi: 10.1016/j.drudis.2018.05.010.
53. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. MID-NET. 参照日: 2018 年 5 月 30 日

謝辞

本論文を作成するにあたり、博士課程からのテーマであるにもかかわらず、社会人学生で時間の融通がきかない私に対しても、丁寧かつ熱心にご指導頂きました小長谷明彦教授にはまず深く感謝を申し上げます。また、副指導としての熱心な指導だけでなく、小長谷先生をご紹介頂き、博士課程への門戸を開いて下さった早稲田大学の木賀大介教授にも心より御礼申し上げます。山村雅幸教授、関嶋政和准教授、瀧ノ上正浩准教授、本間光貴特定准教授、石井秀明准教授には、本論文を作成するにあたり貴重なご指導とご助言を頂きまして、誠にありがとうございました。

私の博士課程の規定論文として、エリブリンの第 2 相臨床試験の論文の使用を快くご了承頂きました井須和男先生、川井章先生、荒木信人先生、内藤陽一先生、尾崎敏文先生、杉浦英志先生、矢澤康男先生、森岡秀夫先生、松峯昭彦先生、齋藤健一さんには感謝申し上げます。また、本臨床試験に携わった患者様、医療関係者およびエーザイ株式会社の皆様には深く感謝申し上げます。また、社会人学生で大学に行けない中、研究生活をご支援頂きました小長谷研究室の橋本珠理さんには大変感謝しております。

最後に、修士課程まで進学させて頂きました両親、博士課程への進学を許して下さいました妻に最大限の感謝と敬意を表します。

平成 30 年 7 月 26 日 浅見 俊