(別紙様式第３号)

学 位 論 文 要 旨

氏名　松山　富貴子

題　　目：Clinical Studies on Dose Optimization and Adverse Event Management of Chemotherapeutic Agents in Dogs

（犬における化学療法剤の用量最適化および有害事象管理に関する研究）

論文要旨：

犬の悪性腫瘍に対する治療において、化学療法は重要な役割を担っている。しかし、獣医療における化学療法剤の適切な用量設定については、十分な検討がなされていない。特に犬は体格差が大きい動物種であり、体表面積に基づく従来の投与量設定を小型犬にそのまま適用した場合、相対的な過量投与となり、有害事象のリスクが高まる可能性がある。また、サリドマイドのように犬での使用経験が限られる薬剤では、安全性や薬物動態に関する情報も不足している。本論文では、犬における化学療法剤の有害事象および薬物動態を調査することにより、薬用量の最適化について検討することを目的とした。対象とした薬剤は、ビンブラスチン（vinblastine: VBL）、ドキソルビシン（doxorubicin: DOX）、およびサリドマイドである。VBL および DOX については、特に小型犬における有害事象を評価し、サリドマイドについては、担がん犬における有害事象および薬物動態を検討した。

VBL については、犬における第 I 相試験において最大耐用量が 3.5 mg/m²と報告されている。しかし、その用量設定の根拠となった研究には 10 kg 未満の犬が含まれておらず、小型犬における安全性は十分に評価されていなかった。第 1 章では、体重 10 kg 未満の犬に VBL 2.0 mg/m²を単回静脈内投与した際の有害事象を後ろ向きに調査した。その結果、従来使用されてきた 2.0 mg/m²という比較的低い薬用量であっても、小型犬では好中球減少症が高頻度に発生することが確認された。この結果は、中型から大型犬を中心とした第 I 相試験の結果を小型犬に単純に外挿することが困難であることを示している。したがって、小型犬に VBL を投与する場合には、初回投与量として 2.0 mg/m²を用いた場合であっても、投与後の血液学的モニタリングを重視し、症例ごとの反応に応じて投与間隔や投与量を調整する必要があると考えられた。

第 2 章では、体重 5-10 kg の小型犬に対し、マロピタント併用下で DOX 25 mg/m²を単回静脈内投与した際の有害事象を前向きに評価した。これまで小型犬では 1 mg/kg を用いることが推奨されてきたが、薬剤強度不足が懸念される一方、増量した場合、消化器毒性や骨髄毒性の増悪が懸念されてきた。本研究では、DOX 25 mg/m²の投与であってもマロピタント併用により嘔吐および下痢は比較的管理可能であったが、食欲不振および好中球減少症ではグレード 3 または 4 の有害事象が認められ、発熱性好中球減少症も認められた。したがって、DOX 25 mg/m²投与時には、消化器症状に対する追加の支持療法と、好中球減少症に対する血液検査および自宅での体温や一般状態の観察が重要であると考えられた。

(和文 2,000 字又は英文 800 語程度)

(別紙様式第 3 号)

第 1 章および第 2 章の結果を総合すると、小型犬における殺細胞性抗がん剤の薬用量の設定では、消化器毒性のみならず骨髄毒性、特に好中球減少症が重要な制限因子となることが示唆された。消化器毒性は支持療法により一部軽減できる可能性がある一方、骨髄毒性については投与後の血液学的モニタリングと症例ごとの用量調整が不可欠であると考えられた。

第 3 章では、担がん犬におけるサリドマイドの有害事象および薬物動態を調査した。サリドマイドは殺細胞性抗がん剤とは異なり、消化器毒性や骨髄毒性のみを指標として用量設定を行う薬剤ではないため、薬物動態データを踏まえた検討が重要であると考えられる。しかし犬ではサリドマイドに関する基礎的データが限られており、特に薬物動態に関する情報は十分ではなかった。本研究では、10 mg/kg で投与したサリドマイドの最高血中濃度（Cmax）および血中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-24}）が、ヒト患者における治療用量投与時の値と同程度であることが示された。また、有害事象の内容を踏まえると、犬における初回投与量として 10 mg/kg は妥当であると考えられた。一方、1 か月以上の投与後に肝酵素上昇やふるえなどの有害事象が認められた症例もあり、長期投与が想定される場合には、継続的なモニタリングが重要であると考えられた。

今後の犬における化学療法剤の薬用量検討においては、少なくとも体重を層別化した上で各薬剤の第Ⅰ相試験や前向き安全性試験を実施する必要があると考えられる。特に、日本の小動物臨床では小型犬種が多く飼育されているため、中型から大型犬を中心とした欧米のデータをそのまま適用するのではなく、日本国内の臨床実態に即した用量評価が重要である。そのためには、体重のみならず、犬種、年齢、性別、併用薬、肝腎機能、栄養状態、全身状態といった、薬物動態や毒性発現に影響を与える要因を組み込んだ評価体系を構築する必要がある。すなわち従来の標準用量を機械的に適用するのではなく、個体差や薬剤特性、有害事象、支持療法を総合的に考慮した個別化された治療戦略への転換が必要である。本論文で得られた知見は、犬における化学療法剤の用量最適化に資するものであり、今後の獣医腫瘍学における安全で有効な化学療法の実施に貢献するものと考えられる。

(和文 2,000 字又は英文 800 語程度)

（別紙様式第10号）

学位論文審査の結果の要旨

氏　　名	松山　富貴子
審査委員	主　　査：　山口大学　教授　水野　拓也
	副　　査：　山口大学　教授　大濵　剛
	副　　査：　山口大学　教授　谷　健二
	副　　査：　鹿児島大学　教授　遠藤　泰之
	副　　査：　山口大学　准教授　伊賀瀬　雅也
題　　目	Clinical Studies on Dose Optimization and Adverse Event Management of Chemotherapeutic Agents in Dogs （犬における化学療法剤の用量最適化および有害事象管理に関する研究）

審査結果の要旨：

犬の悪性腫瘍に対する化学療法では、治療効果を確保しながら有害事象を許容範囲に抑える用量設定が重要である。しかし、獣医療で用いられる投与量の多くは欧米の中・大型犬を中心とした研究に基づいており、日本で多く飼育される小型犬にそのまま適用できるかは十分に検証されていない。また、比較的新しく使用される薬剤では、安全性や薬物動態の基礎情報も限られている。本研究は、犬の化学療法剤の適正使用を目的として、(1) 小型犬におけるビンブラスチンの有害事象、(2) 制吐剤であるマロピタント併用下でドキソルビシンを増量した際の有害事象、(3) 腫瘍罹患犬におけるサリドマイドの安全性および薬物動態、の3点を検討したものである。

第一章においては、体重10kg未満の腫瘍罹患犬40頭を対象に、ビンブラスチンを従来から用いられている用量である2.0mg/m²を単回静脈内投与した後の有害事象を後ろ向きに評価した。好中球減少は82.5%に認められ、Grade 3以上は32.5%、発熱性好中球減少症は5.0%であった。一方、食欲不振、嘔吐、下痢などの消化器症状は概して軽度であった。約半数の犬では投与7日後の好中球数が次回投与基準を満たさず、小型犬では従来用量でも骨髄抑制が強く生じ得ることが示された。したがって、中・大型犬で報告された増量法を小型犬へ単純に適用することは困難であり、血球検査に基づく投与間隔と用量の個別調整が必要と考えられた。

第二章においては、体重5～10 kgの腫瘍罹患犬19頭に、従来推奨される1 mg/kgよりも高用量となるドキソルビシン25 mg/m²を単回投与し、翌日からマロピタントを5日

2,000字以内

（別紙様式第10号）

間併用して、2週間の有害事象を前向きに評価した。従来推奨される1 mg/kg投与のヒストリカルコントロール18頭とも比較した。嘔吐および下痢は主にGrade 1～2で管理可能であり、マロピタントにより高い用量強度でも消化器毒性を抑えられる可能性が示された。一方、Grade 3の食欲不振やGrade 3～4の好中球減少が認められ、発熱性好中球減少症も3頭に発生した。したがって、25 mg/m²投与時には、制吐のみならず食欲低下への対応、家庭での全身状態観察および血球モニタリングが重要である。

第三章では、腫瘍罹患犬51頭を対象に、サリドマイドを5mg/kg/日から開始し、忍容性に応じて10mg/kg/日に増量した際の有害事象を後ろ向きに評価した。食欲低下、軟便・下痢、嗜眠、振戦などが認められたが、多くは臨床的に許容可能であった。さらに、このうち薬物動態解析に同意が得られた腫瘍罹患犬4頭を対象に、5 mg/kgおよび10 mg/kg投与時の血中濃度推移を評価した。10 mg/kg投与時の最高血中濃度およびAUCは、ヒトの治療用量で得られる曝露量に近かった。以上より、腫瘍罹患犬では10 mg/kg/日が実用的な投与量となる可能性が示されたが、長期投与では振戦などの末梢神経症状や肝酵素上昇に注意し、継続的な観察と検査が必要である。

本学位論文は、細胞傷害性抗がん剤であるビンブラスチンおよびドキソルビシンと、免疫調節・血管新生抑制作用を有するサリドマイドについて、犬、特に小型犬で不足していた用量設定と安全性に関する臨床的根拠を提示した。体表面積に基づく標準用量を機械的に適用するのではなく、体格、薬剤固有の毒性、支持療法、薬物動態を考慮し、個体ごとに投与量と投与間隔を調整する必要性を明らかにした点で意義が大きい。

本研究は、臨床上の重要課題に対し、後ろ向き研究、前向き観察研究および薬物動態解析を組み合わせて検討し、得られたデータを適切に解析している。症例数やヒストリカルコントロールの使用などの限界はあるものの、その成果は犬のがん化学療法の安全性と治療強度の両立に資する実践的知見であり、獣医臨床腫瘍学の発展に寄与するものと判断される。

以上により、本論文は博士（獣医学）の学位論文として十分な価値を有すると判断された。