

論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

<p>①・乙</p>	<p>氏名</p>	<p>奥野 峰苗</p>
<p>学位論文名</p>	<p>Blood Concentrations of Osimertinib and Its Active Metabolites: Impact on Treatment Efficacy and Safety</p>	
<p>学位論文審査委員</p>	<p>主査 副査 副査</p>	<p>山本 寛斉 山根 正修 矢野 貴久</p>
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>オシメルチニブ (OSI) は第3世代EGFRチロシンキナーゼ阻害剤であり、EGFR遺伝子変異陽性の切除不能又は再発非小細胞肺癌に対する標準治療のひとつである。OSIにはAZ5104やAZ7550などの活性代謝物が存在するが、OSI, AZ5104, AZ7550の血中濃度と有効性・安全性との相関関係は明らかではない。本研究ではこれらの相関について検証した。2016年3月から2022年12月にOSIを服用した20歳以上のEGFR遺伝子変異陽性の切除不能又は再発非小細胞肺癌患者 (46人) を対象とした。主要評価項目は、無増悪生存期間 (PFS) とOSI, AZ5104, AZ7550の血中濃度との関係で、副次評価項目は、全生存期間 (OS) および安全性とOSI, AZ5104, AZ7550の血中濃度との関係であった。OSIの血中濃度を中央値で高濃度群と低濃度群に分け比較したところ高濃度群でPFSが延長する傾向を示した (p=0.058) が、AZ5104, AZ7550の血中濃度はPFSと相関を認めなかった。多変量解析では、OSI濃度はPFSの独立した予後因子であった。OSはOSI, AZ5104, AZ7550の血中濃度との相関を認めなかった。AZ7550の血中濃度はグレード2-4の好中球減少症・リンパ球減少症・貧血を有する患者でより高値で、AZ5104の血中濃度はグレード2-4のリンパ球減少症を有する患者でより高値であった。有効性を維持し予後を損なわないOSI濃度を決定するために、さらなる検討が必要である。</p> <p>最終試験又は学力の確認の結果の要旨</p> <p>申請者は、OSIおよび活性代謝物のAZ5104, AZ7550の血中濃度と予後および安全性との相関を検討し、OSI高濃度群は低濃度群よりもPFSを延長しOSI血中濃度と抗腫瘍効果は正の相関を示すことを、また活性代謝物の血中濃度は血液毒性と関連することを明らかにした。明瞭な発表と質疑応答での関連知識も豊富であり、医学博士に値すると判断した。 (主査 山本 寛斉)</p> <p>肺癌に対する薬物療法の効果と有害事象を血中薬物濃度 (OSIと代謝物) により関連性を見出し非常に興味深い内容であり学位論文としてふさわしい内容の研究であり、また審査時における申請者の発表、質疑の態度とも医学博士として十分と評価する。 (副査 山根 正修)</p> <p>申請者は、OSIの効果が患者によって異なる点に着目し、代謝物を含めた血中濃度の臨床的意義を多角的に解析した。OSI濃度がPFSの独立予後因子であることを統計学的に明らかにし、代謝物濃度と有害事象の関連性を見出すなど、薬物治療の最適化につながる優れた成果を示した。発表および質疑応答も適切であり学位授与に値すると判断した。 (副査 矢野 貴久)</p>		

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。