

## 研究課題名：ファーマコメトリクスに機械学習を応用した分子標的薬・抗悪性腫瘍薬の血中・組織中濃度シミュレーションモデルの構築

### 1. 研究の対象

- 1) 18歳以上の方
- 2) 佐賀大学医学部附属病院で分子標的薬（アシミニブ、イブルチニブ、イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、レンバチニブ、カボザンチニブ、レゴラフェニブ）・抗悪性腫瘍薬（メトトレキサート）による治療をされている患者さん
- 3) 「高齢の初発慢性期慢性骨髄性白血病患者に対する超低用量ダサチニブ療法の有効性と安全性を検討する多施設共同第 II 相臨床試験」に参加された患者さん
- 4) 「秋田大学研究課題名：分子標的治療薬の血中至適濃度の確立」、「伊藤病院研究課題名：甲状腺癌の分子標的薬治療における至適血中濃度の確立」に参加された患者さん

### 2. 研究目的・方法・期間

#### ・研究目的、方法

現在、分子標的薬・抗悪性腫瘍薬は多くのがん治療で用いられています。分子標的薬・抗悪性腫瘍薬の副作用のひとつに「出血」があります。そのため、手術などの出血リスクのある治療を実施する場合には、周術期（手術前後）に分子標的薬・抗悪性腫瘍薬を休薬する必要が考えられます。一方で、分子標的薬・抗悪性腫瘍薬を休薬することは、がん進行・再発など、薬効への影響も問題となります。しかしながら、分子標的薬・抗悪性腫瘍薬の周術期休薬期間は、血中濃度と組織中濃度、薬効の関連が不明なことから、明らかにされていません。また、メトトレキサートなどの使用経験が豊富な抗悪性腫瘍薬でさえ、未だに血中濃度や体内動態に影響する因子が明らかにされてはいません。

ファーマコメトリクスとは、数理モデルとシミュレーション技術を用いて薬の効果や副作用を解析し予測する研究領域で、新医薬品の開発や臨床での薬剤適正使用に活用されています。このファーマコメトリクスと人工知能による機械学習は、薬の血中・組織中濃度と薬の効果・副作用を特徴付けるために有用であるという報告があります。

そこで、ファーマコメトリクスに人工知能機械学習を応用して、分子標的薬・抗悪性腫瘍薬の血中・組織中濃度をシミュレーションすることにより、安全で効果的な投与・休薬方法を導き出す仕組みを創設することを目指したいと考えています。また、同時に薬の効果や副作用に関わる臨床検査の結果をカルテから調査し、血中濃度と薬の効果・副作用の

関連性を検証したいと考えております。

採血を行い、分子標的薬・抗悪性腫瘍薬の血中濃度を測定します。血液検体としては、新たに採血をさせていただく他、臨床上必要な血液検査の残余検体を用いる場合もあります。また、薬の副作用や効果について、電子カルテから調査します。そして、血中濃度と効果・副作用の結果から、分子標的薬・抗悪性腫瘍薬の安全で効果的な投与・休薬方法について解析します。

いただいた血液の薬物血中濃度測定は共同研究機関である熊本崇城大学生物生命学部応用生命科学科、業務委託企業であるヤンセンファーマ株式会社で行います。その際に個人が識別できる情報等は提供されることはありません。

なお、過去に行われた研究「高齢の初発慢性期慢性骨髄性白血病患者に対する超低用量ダサチニブ療法の有効性と安全性を検討する多施設共同第 II 相臨床試験」に参加された患者さんのデータを本試験に二次的に利用、あるいは、この先行研究の検査後に余っている血液が本研究で使用可能な場合には、余った血液を使用します。更に、「秋田大学研究課題名：分子標的治療薬の血中至適濃度の確立」、「伊藤病院研究課題名：甲状腺癌の分子標的薬治療における至適血中濃度の確立」に参加された患者さんのデータ・余った血液も本試験に二次的に利用します。

・ **研究期間** 研究実施許可日 ～ 2028年3月31日

### 3. 研究に用いる試料・情報の種類

情報：カルテ番号（情報管理に使用）、年齢、性別、身長、体重、投与薬剤の投与量、投与方法、投与期間、既往歴、合併症、バイタル（体温、血圧、脈拍、呼吸数、酸素飽和度）、血液検査結果（血中薬物濃度：各分子標的薬・抗悪性腫瘍薬の定常状態のトラフ値、もしくは、ピーク値（投与後24時間値、48時間値、72時間値など医師の治療計画に必要な採血ポイント）、血液像、WBC、Neutro、Lympho、Hb、PLT、赤血球沈降速度、Ht、フェリチン、CRP、IL-6、トロポニンT、AST、ALT、T-Bil、 $\gamma$ -GTP、ALP、LDH、CK、CK-MB、ChE、T-CHO、LDL-CHO、HDL-CHO、TG、NT-proBNP、BNP、AMY、BUN、Cr、Ccr、eGFR、TP、ALB、BUN、UA、補体活性値 CH50・補体 C3・補体 C4、PT%、PT-sec、PT-INR、APTT-sec、APTT 比、Fib、AT3、FDP、D-ダイマー、 $\alpha$ 2 プラスミンインヒビター、TAT、PIC、vWF 活性・抗原定量、プロテイン C 活性、プロテイン S 活性、ADAMTS-13 活性、IgG、IgA、IgM、ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン IgG 抗体、抗カルジオリピン  $\beta$ 2-GPI 抗体、Glu、HbA1c、腫瘍マーカー）、心電図、心エコー、細菌培養検査等、CT、MRI、PET、X 線検査等の画像検査、治療歴（治療内容、治療効果、有害事象）、Performance Status、予定されている手術の手技、CHADS2 スコア、CHA2DS2-Vasc スコア、HAS-BLED スコア

試料：血液（採血 7ml を最大 3 回）

#### 4. 試料・情報の提供

提供する情報等は、分子標的薬・抗悪性腫瘍薬の血中濃度以外は日常診療で取得されたものです。研究に使用する情報等は佐賀大学医学部附属病院薬剤部、佐賀大学理工学部情報部門、および日本薬科大学臨床薬学分野に郵送にて提供され解析が行われますが、個人を特定できる情報が提供されることはありません。個人情報等については、それぞれの研究機関において適切に保管・管理いたします。

[試料・情報の提供を行う機関の名称及びその長の氏名]

佐賀大学医学部附属病院 病院長 野口満

秋田大学大学院医学系研究科 医学系研究科長 羽瀨友則

#### 5. 研究組織

[研究代表機関]

佐賀大学医学部附属病院 薬剤部 副薬剤部長 木村早希子（研究代表者）

〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島5丁目1番1号

電話番号：0952-34-3895

[共同研究機関]

熊本崇城大学

生物生命学部生物生命学科

研究責任者： 教授・齋田哲也

日本薬科大学

臨床薬学分野

研究責任者： 准教授・佐古兼一

[研究機関以外で情報等の提供を行う機関]

秋田大学大学院医学系研究科 医学専攻病態制御医学系 薬物動態学講座／三浦昌朋

伊藤病院 外科／長濱充二

#### 6. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。  
ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、

研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、情報等が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としないので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

《照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先》

施設名：佐賀大学医学部附属病院

診療科：薬剤部

担当者名：木村早希子

電話番号：0952-31-6511 (病院代表)

### 【この研究の試料・情報の取扱い】

倫理委員会の承認を受けた研究計画書に従い、お預かりした情報等には個人を識別できないよう処理を行い、ご協力者の方の氏名や住所などが特定できないよう安全管理措置を講じたうえで取り扱っています。

このお知らせは研究実施許可日より2028年3月31日までの間、研究対象となる患者さんへの公表を目的に、佐賀大学医学部附属病院臨床研究センターホームページにも掲載されています。

佐賀大学医学部附属病院臨床研究センター <http://chiken.med.saga-u.ac.jp>

なお、この研究内容は佐賀大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会または各研究機関の倫理審査委員会で審査を受け、研究機関の長の許可を受け実施されています。