

# 蛋白尿を呈するがん患者における 抗体医薬品ベバシズマブの体内動態変動に関する研究

京都大学医学部附属病院薬剤部

増田 崇

Takashi Masuda

この度、光栄なことに日本医療薬学会 2025 年度 Postdoctoral Award 受賞という栄誉に恵まれました。日本医療薬学会の関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。受賞対象となった学位研究は、私が京都大学大学院薬学研究科において医療薬剤学分野教授・京大病院薬剤部薬剤部長 寺田智祐先生、慶應義塾大学薬学部教授 米澤 淳先生の御指導のもと行ったものです。

私は抗体医薬品ベバシズマブ（BV）を対象に、その薬物動態の解明を目的とした研究に従事してまいりました。抗体医薬品は、がんを含む様々な疾患の治療に用いられており、現代の薬物療法において重要な役割を担っています。近年、抗体医薬品の血中濃度が治療効果と関連することが報告されており、その薬物動態学的特性の理解は治療最適化において重要である可能性があります。

私は京都大学薬学部を卒業後、京大病院薬剤部に薬剤師として就職しました。同院には、腫瘍内科医、腎臓内科医、薬剤師から構成される Onco-Nephrology Unit が存在します。同ユニットはがん治療中に生じる腎障害の診療や、腎障害を有する患者に対するがん薬物療法を多職種で支援するために設置されました。ユニットにおいて抗体医薬品 BV を用いた治療の最適化に関する議論がなされたことが、本薬の薬物動態に関する研究に取り組む契機となりました。

血管内皮増殖因子を標的とする BV は、複数の

がん種に適応を有し、がん薬物療法において重要な役割を果たしています。しかしながら、本薬の主な副作用の一つに蛋白尿があり、実臨床ではその制御が問題となります。Onco-Nephrology Unit では、蛋白尿が出現した患者に対して、「治療効果を優先して BV を継続するか」「腎保護を優先して本薬を休薬するか」という議論がなされました。他方、我々薬剤師の中では薬物動態学的観点から「蛋白尿が出現した際に BV の血中濃度はどのように変化しているのか」という疑問が生じました。抗体医薬品は糖蛋白質であるため、蛋白尿の発現はその体内動態に影響を与える可能性があると考えられました。私は薬剤師として勤務しながら大学院に進学し、この疑問を検証するための研究に取り組むこととなりました。

学位研究では、蛋白尿を呈するがん患者における BV の体内動態変動因子の解明を目的としました。患者検体中の薬物濃度を測定し、血中濃度比較や母集団薬物動態解析により、蛋白尿発現が本薬の体内動態に与える影響を評価しました。その結果、蛋白尿を呈する患者では BV の尿中排泄量の増加に伴って、その血中濃度が低下する可能性が示唆されました。また、母集団解析により、蛋白尿発現患者における血中 BV 濃度を予測するための、尿蛋白検査値を組み込んだ薬物動態モデルを構築することに成功しました。

研究を進める過程で、いくつかの苦労がありま

した。母集団解析を実施するために、蛋白尿の発現・増悪時を含む複数の時点で検体を多数収集する必要がある、症例抽出や臨床情報確認に基づく検体採取には多くの時間を要しました。本研究では約 100 名の患者から 900 以上の検体を収集しました。大部分の検体の収集と薬物濃度の測定を一人で実施したことから、臨床業務と並行して研究を進める中で時間の確保に苦慮したこともあり、博士課程 2 年次からは退職し研究活動に専念しました。このような苦労はあったものの、研究室の先生方の御指導や医師・薬剤師の先生方の御協力のもと、最終的に研究成果を 2 報の論文として報告することができました。<sup>1,2)</sup> 研究成果を臨床に還元する段階には至らなかったものの、本学位研究に取り組む過程は、臨床疑問を研究へと発展させることの意義を考える大変貴重な経験となりました。

現在、私は京大病院薬剤部にて薬剤師として勤務しており、主にがん患者の診療に関わりながら研究を続けています。今後は抗体薬物複合体など、多様な抗体医薬品の薬物動態研究を発展させるとともに、Onco-Nephrology Unit の医師との連携を通じて、腎障害を有するがん患者の薬物療法最適化に関する研究にも取り組みたいと考えています。臨床の中で生まれる疑問を研究へと発展させ、得られた知見を実臨床へ還元することで、薬物療法の最適化に貢献できるよう尽力してまいります。

## 謝辞

本研究に際して終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました京大病院薬剤部 寺田智祐教授に衷心より深甚なる謝意を表します。また、研究遂行や論文執筆にあたり直接御指導を賜り、平素より有益な御助言を戴きました慶應義塾大学薬学部 米澤 淳教授に心から感謝申し上げます。多くの有益な御助言と御指導を戴きました中川俊作准教授、平 大樹准教授をはじめとする京大病院薬剤部の先生方、慶應義塾大学薬学部 増井 翔助教、矢島広大助教に深く感謝いたします。また、本研究の実施にあたり多大なる御協力を賜りました京大病院腫瘍内科 武藤 学教授、同腎臓内科 柳田素子教授をはじめとする Onco-Nephrology Unit の先生方、株式会社島津製作所 嶋田崇史博士、ならびに、京大病院薬剤部 薬剤師・薬剤助手の諸氏に心からの感謝と御礼を申し上げます。

本研究は JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム JPMJSP2110 の支援を受けたものです。京都大学大学院教育支援機構の皆様にご支援いただき、誠にありがとうございます。

## 引用文献

- 1) Masuda T, *CCP*, 2024, **94**, 615-622.
- 2) Masuda T, *CCP*, 2025, **95**, 46.