

# 抗悪性腫瘍薬の効果・毒性と遊離形血漿中濃度

ふじた けんいち  
藤田 健一

昭和大学薬学部 がんゲノム医療薬学部門



## 学歴

1986年 東北大学工学部化学工学科卒業

1996年 北海道大学薬学部薬学科卒業

## 職歴

1986年 川崎製鉄株式会社千葉製鉄所エネルギー部エネルギー技術室

1996年 北海道大学大学院薬学研究科代謝分析学分野助手

2002年 宮崎大学医学部附属病院薬剤部

2003年 同 治験管理室長

2004年 埼玉医科大学臨床腫瘍科 助教

2008年 St. Jude Children's Research Hospital, Department of Pharmaceutical Sciences, Dr. Alex Sparreboom lab. 留学

2010年 同 専任講師

2013年 昭和大学 腫瘍分子生物学研究所 准教授

2015年 同 教授

2019年 昭和大学薬学部がんゲノム医療薬学部門 教授

## 学会活動

日本癌学会, 日本臨床腫瘍学会, 日本肺がん学会, 日本薬物動態学会 (代議員), 日本臨床薬理学会 (評議員), 日本薬学会, 日本医療薬学会, 米国癌学会(AACR), 米国臨床薬理学会(ASCPT), 欧州臨床腫瘍学会(ESMO)

抗がん薬の臨床薬理学的研究においては、薬物の体内動態が測定される。ほとんどの臨床研究においては、アルブミンなどの血漿中蛋白質に結合した結合型と、結合していない遊離形の総和である総血漿中濃度を測定し、その効果や毒性に対する意義を検討する。しかしながら、薬効や毒性に関連するのは遊離形である。演者は、遊離形血漿中濃度を測定して初めて、抗がん薬の効果や毒性と血漿中濃度の関係が明らかとなった2例を経験した。本講演ではそれらについて紹介し、遊離形血漿中濃度測定の意義について述べる。

1. 腎機能が低下したがん患者の治療においては、主として肝消失型の抗がん薬が選択される。イリノテカンの活性代謝物である SN-38 は肝消失型である。演者らは前向きな臨床研究を行い、透析を施行中のがん患者におけるイリノテカンの臨床薬理学的な特性を検討した。これらのがん患者においては好中球減少が遷延し、次投与開始が遅延した。SN-38 の消失速度は、健常腎患者の約 1/10 であった (Fujita et al. Drug Metab Dispos. 2011)。SN-38 の排泄遅延の原因として、1) OATP1B1 による SN-38 の肝細胞への取り込みの尿毒素による阻害、および 2) 尿毒症患者の血漿中の物質による OATP1B1 の発現抑制に起因する SN-38 の肝取り込みクリアランスが低下、を見いだした (Fujita et al. Pharm Res. 2014)。さらに、透析がん患者における遊離形血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC<sub>0-∞</sub>)は健常腎患者と比較して 4.38 倍にも上昇することを見いだした (Fujita et al. Pharm Res. 2016)。AUC<sub>0-∞</sub> の上昇は好中球減少の遷延の一因であり、1) OATP1B1 による SN-38 の肝取り込みクリアランスの低下、および 2) 尿毒素による SN-38 の蛋白結合阻害を介した遊離形分率の上昇に起因すると考えられた。以上は、肝消失型薬物であれば腎障害患者にも比較的 safely に投与できるとする従来の常識が、イリノテカンには全く当てはまらないことを示す世界初の知見である。続いて生理学的薬物速度論モデル解析により、腎機能低下患者における SN-38 の肝細胞への取り込みクリアランスは健常腎患者と比較して約 1/3 に減少することを検証し、さらに健常腎の患者と同程度の SN-38 の遊離形血漿中濃度プロファイルを得るには、イリノテカン投与量を約 1/3 に減量する必要があると推算した。

2. レゴラフェニブは転移・再発の結腸・直腸がんの治療に用いられる経口のマルチキナーゼ阻害薬である。添付文書上に記載された投与量は、1日1回160 mgである。レゴラフェニブによる治療においては手足症候群や多形紅斑などの有害事象が発症し、減量や治療中止に至ることがある。本抗がん薬は肝のCYP3Aにより親化合物とほぼ同等の薬理活性を有するM-2に代謝される。M-2はさらにCYP3Aより活性代謝物M-5に変換される。演者らは、薬物動態学に基づいたレゴラフェニブの個別化投与設計の基盤を確立するために、レゴラフェニブと両活性代謝物の総濃度基準のAUC<sub>0-∞</sub>とAUC<sub>0-24</sub>と治療効果や毒性の関係を調べる前向きな臨床研究を行った (Kubota, Fujita et al. Clin Pharm Ther. 2020)。M-2とM-5の血漿中遊離形分率はレゴラフェニブの約10倍であった。Day1におけるAUC<sub>0-∞</sub>はレゴラフェニブが最も高く、M-2、M-5の順に低かった。しかしながらAUC<sub>0-24</sub>は血漿中遊離形分率を反映してM-2が最も高く、M-5が2番目に高かった。レゴラフェニブのAUC<sub>0-24</sub>は3化合物中最も低かった。M-2またはM-5のAUC<sub>0-24</sub>が全患者の平均より高い患者においては、低い患者と比較して無増悪生存期間が有意に短かった。これらの患者の多くは有害事象により治療が中止となっていた。すなわち、有害事象に起因する治療中止により無増悪生存期間が短くなった。レゴラフェニブの効果や毒性と関連するM-2とM-5のAUC<sub>0-24</sub>は、患者の体重と有意に逆相関し、体重に基づいた投与量設定の可能性が示唆された。