

特殊集団に対するがん薬物療法の適正化のためのファーマコメトリクス研究
Pharmacometric Studies for Optimizing Cancer Chemotherapy for Special Population

平成 30 年度入学 森田 智子 (Morita, Tomoko)

がん薬物療法に使用される薬物は、最大耐用量を推奨用量とすることが多く、体内動態の変化が、毒性増強につながる可能性がある。高齢者や臓器機能が低下した患者などの特殊集団では、薬物動態や薬力学が健康成人と異なることが知られているが、がん薬物療法に使用される薬物の特殊集団への適正使用に関する情報は限られている。また、がん患者は病勢の進行や抗がん薬の副作用対策に使用する前投薬・支持療法に使用する薬物など多くの薬物が併用される。特に、脳転移や中枢神経浸潤のある患者では、薬物間相互作用(DDI)の原因となる抗癌薬が併用されることもしばしば経験するが、このような患者群における DDI の情報は限られている。本研究では、腎機能低下ががん薬物療法に使用される薬物の動態および腎毒性の発現に与える影響を、シスプラチンを対象に検討した。また、中枢浸潤症例に抗癌薬と併用する可能性のあるポナチニブを対象に、生理学的薬物速度論(PBPK)モデルを構築し、DDI を予測することを試みた。

1. 軽度から中等度の腎機能低下担癌患者に対するシスプラチンの体内動態解析と腎毒性の評価¹⁾

【背景と目的】

シスプラチンは、用量制限毒性が腎毒性であることおよび体内からの消失が主に腎臓を介することなどから腎機能低下症例に対しては慎重投与となっている。欧米では、Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2017 に記載のある減量基準をもとに用量調整されている(クレアチニンクリアランス(Ccr) > 60mL/min : 100%投与量、Ccr 30-60mL/min : 50%減量、Ccr < 30mL/min の場合は投与中止)が、この減量基準に科学的根拠はなく、本邦では腎機能低下症例にシスプラチンを投与する場合、医師の裁量に基づき減量されている。筆者らが過去に実施した腎機能低下症例を対象に

したシスプラチン誘発腎毒性の後ろ向き調査研究では、減量基準以上の投与量で投与された場合でも、腎毒性が問題となることはほとんど認められなかった²⁾。殺細胞性抗がん薬の効果は全身曝露量が影響するため、減量の必要がなければ標準用量での治療が望まれる。しかし、腎機能低下がシスプラチンの全身曝露量に影響するかは検討されていない。そこで本研究では、軽度から中等度の腎機能低下症例を対象に、薬物動態試験を実施し、腎機能低下が体内動態と腎毒性発現に与える影響を前向きに調査した。

【方法】

本試験は、国立がん研究センターの倫理審査委員会により承認された後、実施した(承認番号 2011-083)。治療前 Ccr 60 mL/min 未満で、シスプラチン含有レジメン(標準投与量 60–80 mg/m²、点滴時間は 60 分)で治療する症例を対象とした。なお、減量は医師の裁量により実施された。採血は、シスプラチン投与終了 15 分前、終了直前、終了後 15 分、終了後 30 分を目安に実施した。薬物動態の解析には、NONMEM Ver. 7.2 を用いた。全身曝露量を決定する全身クリアランス(CL)に対して、性別、年齢、体表面積(BSA)、体重(BW)、腎機能の指標として投与前の血清クレアチニン(Scr) および Ccr の影響を検討した。また、シスプラチンによる腎毒性の発現は、Scr 上昇および推定糸球体ろ過量(eGFR)の低下を指標にして、Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) Ver. 4.0 に従い評価した。

表 1 被験者背景

	n	中央値	範囲
被験者数(人)	23		
年齢(歳)		67	50-79
性別(人)			
女性	5		
男性	18		
BSA (m ²)		1.66	1.39-1.91
Scr (mg/dL)		1.20	0.71-1.58
Ccr (mL/min)		56.3	35.1-59.9
全採血数(回)	106		
投与量			
減量なし(人)	13	治療強度(mg/m ² /回)	79
減量あり(人)	10	治療強度(mg/m ² /回)	44

減量あり/なし:医師の裁量によるシスプラチン投与量に対する減量の有無

【結果・考察】

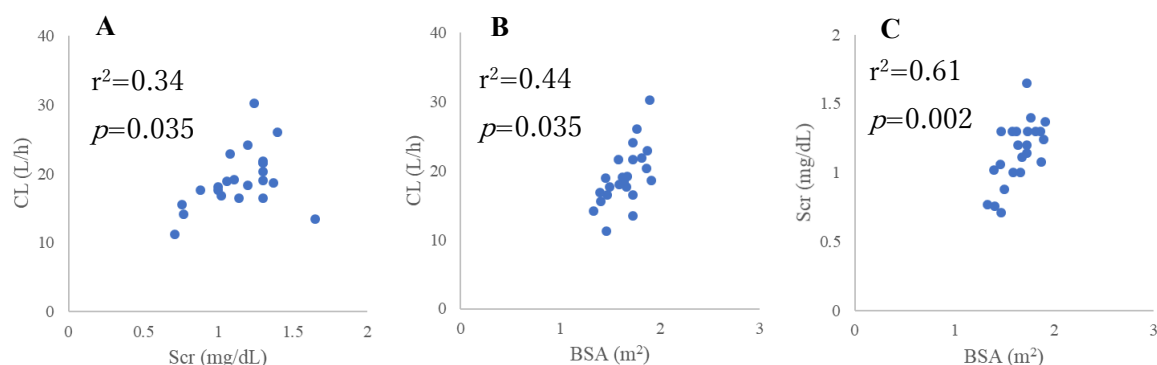


図1 シスプラチンのCL、Scr、BSAの関係

A: Scr vs. CL、B: BSA vs. CL、C: BSA vs. Scr

23人の被験者が本研究に登録された(表1)。シスプラチンの血中濃度の時間推移は、1-コンパートメントモデルで表現した。シスプラチンのCLは、性別、BSA、BWおよびScrが有意に関係することが示された。CLと腎機能の指標であるScrとの関係は正の相関を示し(図1A)、腎機能の低下に従い、CLが増加する結果となった。これは、今回検討した母集団では、ScrとBSAに強い相関が認められており、見かけ上、CLとScrの関係が検出されたと考えられる(図1C)。また、本試験で得られたCLの母集団平均値(19.1 L/h)は、腎機能が低下していない母集団における報告値(20.9 - 33.1 L/h)と大きく変わらなかった。以上より、軽度から中等度の腎機能低下(Scr上昇、Ccr低下)は、シスプラチンのCLには影響しないことが示された。

次に、シスプラチン減量の有無が、腎毒性へ与える影響について検討を加えた。投与後最大Scr(max Scr)がGrade3/4を示す症例はシスプラチン減量あり群と減量なし群の両群共に認められなかった(表2)。一方、Grade3/4の推定糸球体ろ過量低下

表2 シスプラチンの投与量と腎毒性の関係

	全体	減量なし	減量あり	p値
		治療強度 79 mg/m ² /回	治療強度 44 mg/m ² /回	
症例数(人)	23	13	10	
max Scr (mg/dL)				
平均	1.31	1.23	1.43	0.100
標準偏差	0.26	0.19	0.30	
Grade 3/4(%)	0(0)	0(0)	0(0)	N/A
min eGFR (mL/min)				
平均	32.8	34.9	30.0	0.079
標準偏差	6.00	4.42	6.64	
Grade 3/4(%)	8(34.7)	3(23.0)	5(50.0)	0.170

(min eGFR)は 35%の症例にみられ、減量あり群の方が頻度は高い傾向にあったが、両群間に有意な差は認められなかった。最後に、これらの腎毒性の指標とシスプラチンの全身曝露量(AUC_{0→∞})との関係を確認したが、有意な関係は認められなかった。

以上、軽度から中等度の腎機能の低下は、シスプラチンの薬物動態に影響を与えないことおよび症例数は少ないものの、シスプラチンによる Grade3/4 の腎毒性には減量の影響は認められなかったことから、投与前の腎機能に応じて投与量を調整する必要性は低く、体表面積にあわせて開始用量を設定する必要があることが示唆された。

2. ポナチニブの薬物間相互作用を予測する生理学的薬物速度論モデルの構築³⁾

【背景と目的】

ポナチニブは、「慢性骨髄性白血病」および「急性リンパ性白血病(Ph+ALL)」に適応をもつ小分子チロシンキナーゼ阻害薬である。白血病は病勢進行により、白血病由来の芽球が中枢神経に浸潤し痙攣などの症状を引き起こす。痙攣を発症した場合には、抗痙攣薬と併用してがん薬物療法を実施する必要があることから、DDI を念頭においた治療計画が必要となる。抗痙攣薬は、CYP3A 誘導作用が知られているものもあるが、ポナチニブとの DDI を調べた研究は、ケトコナゾール(KTZ)およびリファンピシン(RFP)を対象とした試験のみであり、情報が十分ではない。本研究では、DDI が検討されていない CYP3A 阻害薬又は誘導薬とポナチニブの DDI について、PBPK モデルを構築して予測を試みた。

【方法】

モデル構築に必要な *in vitro* および *in vivo* 実験の結果は、Pubchem およびポナチニブ審査資料概要から引用した。ポナチニブの血漿中濃度(観測値)は、薬物動態試験の論文より、Ungraph5[®]を利用し、数値化したものを使用した。PBPK モデ

表 3 検討した CYP3A 阻害薬/誘導薬

CYP3A阻害薬	がん臨床での処方目的
クラリスロマイシン(CAM)	細菌感染症(治療)
ジルチアゼム(DTZ)	高血圧治療
フルコナゾール(FCZ)	真菌感染症(治療・予防)
フルボキサミン(FVX)	うつ症状
イトラコナゾール(ITCZ)	真菌感染症(治療)
ボリコナゾール(VCZ)	真菌感染症(治療)
CYP3A誘導薬	がん臨床での処方目的
フェニトイン(PHT)	痙攣症状(脳転移、中枢浸潤による)

ルの構築は、Simcyp[®] ver. 20.1 を使用した。ポナチニブの代謝酵素の種類とその代謝寄与率、代謝パラメータ(Vmax、Km)はポナチニブの審査資料概要より引用して利用した。モデルの検証は、薬物動態試験より得られた観測値およびモデルより算出された予測値を比較し評価した。DDI の予測は、治療で併用される可能性が高い CYP3A の阻害薬あるいは CYP3A 誘導薬(表 3)を併用することを想定し、10 人の健康成人を対象にした仮想 DDI 試験を 10 回実施し、平均予測値および 95%信頼区間を算出した。本研究では、阻害薬併用時は AUC_{0→∞}が 2 倍以上に増加した場合、誘導薬併用時は AUC_{0→∞}が 50%以上低下した場合を有意な DDI と判断した。

【結果・考察】

KTZ および RFP との薬物相互作用試験より得られた観測値とモデルから算出された予測値を比較した結果、観測値は平均予測値の 95%信頼区間の範囲に収束していることから、モデルの予測精度は良好であると判断した(図 2)。

次に、CYP3A 阻害薬あるいは CYP3A 誘導薬を併用した場合のポ

ナチニブ血漿中濃度を予測した(図 3)。CYP3A 阻害薬では、併用時にポナチニブ AUC_{0→∞}が 2 倍を超えるものではなく、有意な DDI は確認されなかった。CYP3A 誘導薬では、RFP(経口 600 mg QD)および PHT(経口 100 mg TID)の併用によりポナチニブ AUC_{0→∞}の 50%以上の低下が確認され、有意な DDI が認められた(図 2、図 3)。

ポナチニブの CYP3A 代謝の寄与率は約 50%であることから、CYP3A 阻害薬の影響は有意とならないことは考えられたが、誘導薬は誘導する酵素量に加え、CYP3A 以外の酵素にも影響することが考えられる。抗癌薬である PHT は、静注 125 mg QD、静注 250 mg QD、経口 100 mg TID、の 3 用量で検討したが、DDI が確認されたのは経口 100 mg TID のみであった。PHT のバイオアベイラビリティはほ

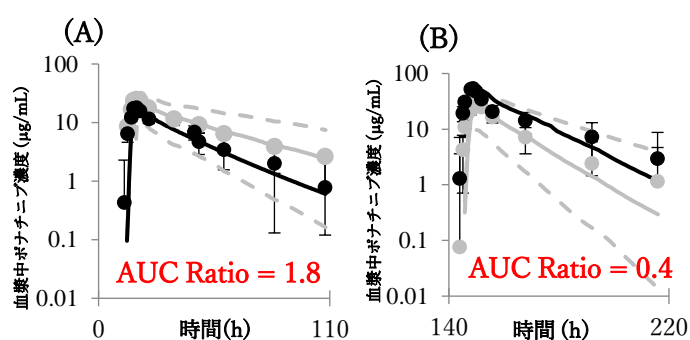


図 2 ポナチニブ単剤および KTZ 併用(A)/ RFP 併用(B)における血漿中濃度推移

- : 単剤投与時の観察値、●: 併用投与時の観察値
- : 単剤投与時の予測値(平均血漿中濃度)
- : 併用投与時の予測値(平均血漿中濃度)
- : 併用投与時(平均血漿中濃度)の 95%信頼区間
- AUC Ratio: 併用投与時 AUC/単剤投与時 AUC

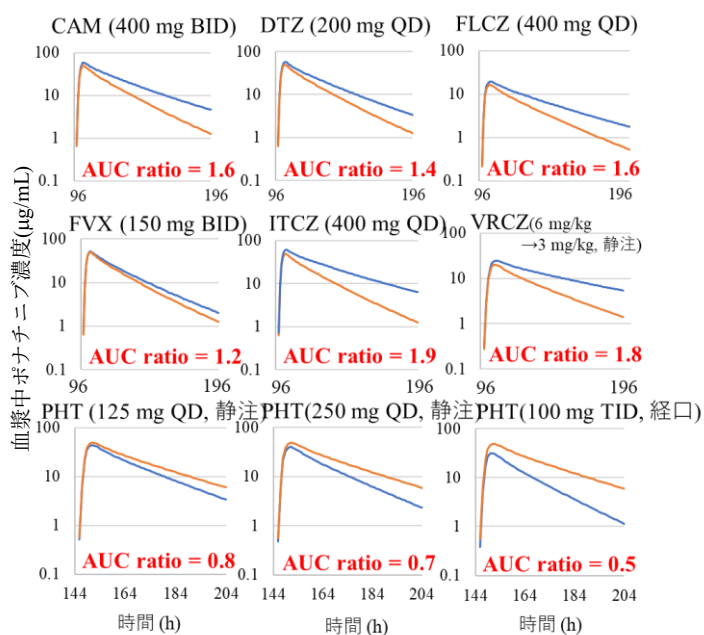


図 3 ポナチニブ単剤および CYP3A 阻害薬/誘導薬併用における血漿中濃度推移

— : 単剤投与時の予測値(平均血漿中濃度)
 — : 併用投与時の予測値(平均血漿中濃度)

AUC Ratio: 併用投与時 AUC/単剤投与時 AUC

3. 総括

本研究では、シスプラチンの薬物動態試験を実施することで、PKPD の観点から、腎機能低下症例に対する用量調整の必要性および減量基準の適正化について新たな知見が得られた。また、ポナチニブの PBPK モデルを構築することで、実際に DDI 試験をしていない薬物との併用による DDI を定量的に予測し、臨床現場での薬物療法を最適化するための DDI 情報を提供した。本研究では、ファーマコメトリクスを利用し「臓器機能低下」や「DDI」という特殊状況におけるがん薬物療法の適正化に資する有益な情報を、臨床現場に提供することができたと考える。

《 参考文献 》

1. Morita-Ogawa T., Sugita H., Minami H., Yamaguchi T., Hanada K., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **86**, 559-566 (2020).
2. Ogawa T., Niho S., Nagai S., et al., *Int. J. Clin. Oncol.*, **18**, 977-982 (2013).
3. Morita TO., Hanada K., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **90**, 315-323 (2022).
4. Cortes J.E., Kantarjian H., Shah N.P., et al., *N. Engl. J. Med.*, **29**, 2075-2088 (2012).

ば 100%であるため、投与量に依存した誘導作用の結果と考えられる。ポナチニブ曝露量の低下は、白血病の分子遺伝学的奏効率を低下させ、再発のリスクを上げる⁴⁾。そのため、酵素誘導を起こす抗癌薬と併用する際は、ポナチニブの効果を確認するため、病気の原因である BCR-ABL 融合遺伝子の発現量あるいはポナチニブ血中濃度を定期的にモニタリングしていく必要があると考える。