

平成 30 年 8 月 29 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08085

研究課題名(和文) オキサリプラチンベース化学療法における有害事象予防システム

研究課題名(英文) Novel system for predicting adverse effect of neuropathy in oxaliplatin based chemotherapy

研究代表者

伊藤 由佳子 (Ito, Yukako)

京都薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：30278444

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：白金系抗癌剤のオキサリプラチン(L-OHP)は、消化器がんに対する癌化学療法において汎用される薬剤の一つであるが、その有害事象である末梢神経障害は多くの患者で認められ、癌化学療法施行中止へと繋がる完全奏功の妨げとなっている。“Stop and Go療法”やCa or Mg投与などの対処方法が存在するが、未だ決定的な解決には至っていない。そこで本研究では、L-OHP誘発末梢神経障害の発現リスクを未然に防ぐための薬物動態学的(PK)/毒性薬理的(TD)評価方法を目的として、大腸がんモデルラットにおけるL-OHP反復投与後の血漿中L-OHP濃度と末梢神経障害の発現との関連性について詳細に検討した。

研究成果の概要(英文)：Oxaliplatin (L-OHP) has been developed as a third-generation platinum compound for the treatment of gastroenterological cancer in chemotherapy, including FOLFOX, CapOX, SOX, and FOLFIRINOX. Undesirable side effects, such as emesis, diarrhea, nausea, vomiting, muscle pain, joint pain, and peripheral neuropathy, cause discontinuation of therapy, indicating inadequate treatment. L-OHP-induced neuropathy is predominant reason for extension of the withdrawal period, and termination of therapy. Two different strategies have been advocated to prevent L-OHP-induced neuropathy: a Stop-and-Go approach and the concurrent use of neuromodulatory agents, including antidepressants, antiepileptics, or calcium and magnesium infusions. However, neither strategy is sufficiently effective. In order to prevent serious side effects and safely complete the chemotherapy regimen, this study investigated the pharmacokinetic and toxicodynamic properties of L-OHP in colorectal cancer model rats.

研究分野：薬物動態学 DDS PK/PD解析 抗がん剤

キーワード：PK/PD解析 抗がん剤 オキサリプラチン 末梢神経障害

## 1. 研究開始当初の背景

切除不能大腸がん化学療法は、平均生存期間が30か月を示す成果が得られており、比較的予後が良い、とされている。しかしながら、キードラッグであるオキサリプラチンによる末梢神経障害の発現によって投薬の中断・中止を招き、レジメン完遂率の低下に至ることが懸念されている。さらにオキサリプラチン誘発末梢神経障害には寒冷刺激過敏となる急性末梢神経障害としびれによる慢性末梢神経障害があり、いずれも患者のQOLを低下させる要因となっている。現状では、対症療法としての“Stop and Go”療法やCa・Mg療法が施行されているが、根本的な解決に至っていないため克服すべき課題である。そこでこれまでの、血漿中5-FU濃度とバイオマーカーであるDPD活性の代替マーカーとしての血漿中Ura/UH<sub>2</sub>比によるから抗腫瘍効果と骨髄抑制を予測し得ることを見出したてきたことを踏まえ<sup>1)</sup>、本課題ではオキサリプラチン(以下L-OHP)に関する末梢神経障害のためのPK/PD解析による発現予測から投薬の中断・中止の回避のためのシステム構築を目指して本研究を遂行した。

## 2. 研究の目的

白金系抗癌剤のオキサリプラチン(L-OHP)は、消化器がんに対する癌化学療法において汎用される薬剤の一つであるが、その有害事象である末梢神経障害は多くの患者で認められ、完全奏功の妨げとなっている。“Stop and Go療法”やCa or Mg投与などの対処方法は未だ決定的な解決には至っていない。そこで血漿中L-OHP濃度に着眼を置き、末梢神経障害の発現の程度と時期に関する薬物動態学的(PK)/毒性薬理学的(TD)モデルの構築によって、

L-OHP誘発末梢神経障害の発現リスクを未然に防ぐための有害事象予防システムの確立を目的とし、オキサリプラチンベースレジメンの予後改善を目指して本研究を遂行した。

## 3. 研究の方法

### 1) オキサリプラチン反復投与後の血漿中オキサリプラチン濃度と末梢神経障害の経時的検出

末梢神経障害の発現の程度とL-OHP血漿中濃度との間に相関関係について明らかとするため、正常ラットおよびDMH(1,2-dimethylhydrazine)誘発大腸癌モデルラット(CRC)モデルラットを用いて、週一回3、5、8mg/kgの用量で4週間にわたって反復投与後、急性および慢性末梢神経障害について経時的に観察するとともに、初回及び最終投与後の血漿中を測定した。急性末梢神経障害についてはアセトン法を、慢性末梢神経障害にはVon Freyテスト法を用いて評価した。

### 2) オキサリプラチン反復投与時の骨髄抑制に対する影響

L-OHP投与後の有害事象としては末梢神経障害に次いで血液毒性が挙げられる。そこでL-OHP反復投与による血液毒性への影響について上記と同様のスケジュールで投与した後、経時的に各種血球成分について測定した。

### 3) オキサリプラチン反復投与時の腫瘍組織中濃度に対する影響

大腸癌モデルラットにおけるオキサリプラチン反復投与による腫瘍組織中L-OHP濃度への影響について明らかとするため、CRCラットに、上述と同様のスケジュールで投与した後、最終投与の最終採血後における大腸癌組織を摘出して形態学的評価とともに腫瘍中L-OHP濃度を比較した。

#### 4. 研究成果

1) 正常ラットに対するオキサリプラチン反復投与後の血漿中 L-OHP 濃度は蓄積する傾向を認め、末梢神経障害に関して、急性及び慢性のいずれの副作用についても用量依存的に発現の程度が高くなることがわかった。(図1) すなわち、5 および 8 mg/kg では投与後 2 日目より急性末梢神経障害が認められ、10 日目には慢性末梢神経障害の発現が明らかであった。また血液毒性については、血球成分のなかで血小板が最も変動を受けやすいことが分かった。(図2) 一方、CRC ラットでは、高用量の 8 mg/kg において血漿中 L-OHP 濃度の消失に遅延をみとめた。慢性末梢神経障害については 15 日目以降において発現が認められることが分かった(図3)。さらに腫瘍組織を摘出後、腫瘍体積は用量に従って減少したが、L-OHP 濃度は用量依存的に腫瘍中に検出されることが分かった。(図4) このことは、CRC ラットにおける血漿中 L-OHP 濃度の蓄積を認めず、腫瘍組織に分布したためであることが示唆された。

ここで、血漿中 L-OHP 濃度測定には、Pt 濃度として検出した結果を示した。しかしながら、オキサリプラチンは生体内において、タンパク結合が認められていることから、インタクトの L-OHP を測定すべきである、と考えられている報告もある。そこで、Ito らの手法に基づいてインタクトの L-OHP 濃度を検出して<sup>2)</sup>、末梢神経障害の発現と程度との相関関係を検討したところ、慢性末梢神経障害では、Pt との相関係数が高く( $r^2 = 0.977$ , 8 図5)、急性末梢神経障害では、インタクトの L-OHP 濃度との相関が良好であることが分かった。従って、投与直後に発症するといわれている寒冷刺激に対する急性末梢神経障害についてはインタクトの L-OHP 濃度を、慢性末梢神経障害には Pt 濃度を検出することで、末梢神経障害の発現を未然に防ぐための指標としての測定意義が期待できることが示唆された。今後は、これら基礎的データから PK/TD モデルによるシミュレーションデータから、有害事象予防のための血中濃度による予測システムの構築の可能性が期待できる成果が得られた。

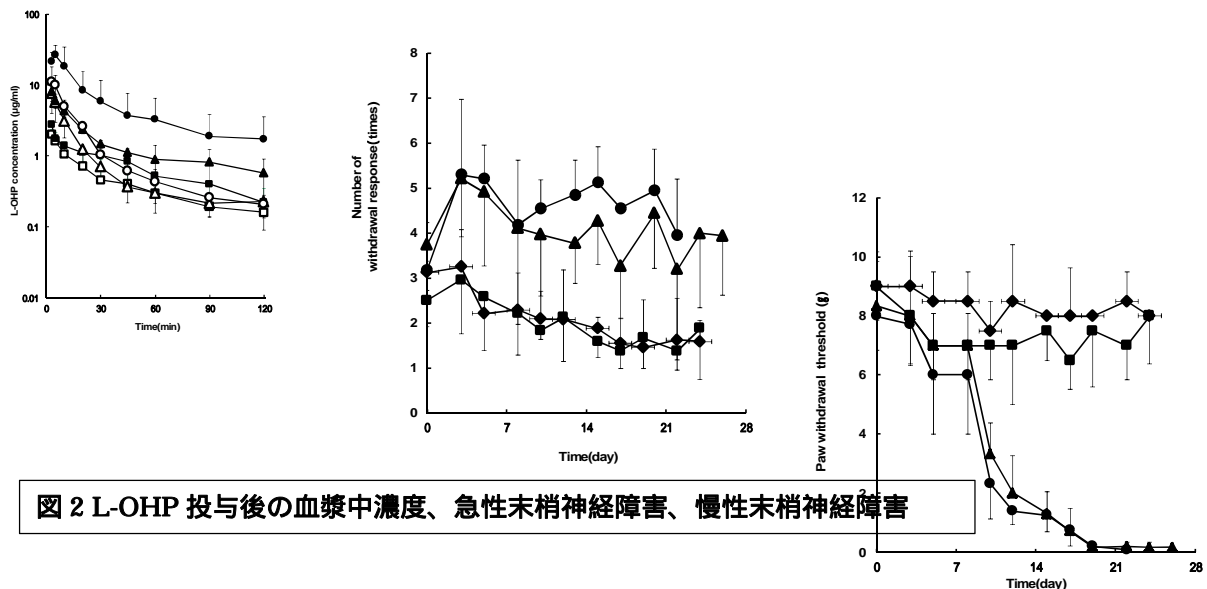


図2 L-OHP 投与後の血漿中濃度、急性末梢神経障害、慢性末梢神経障害

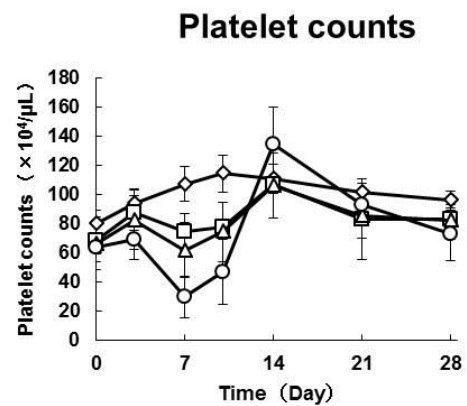
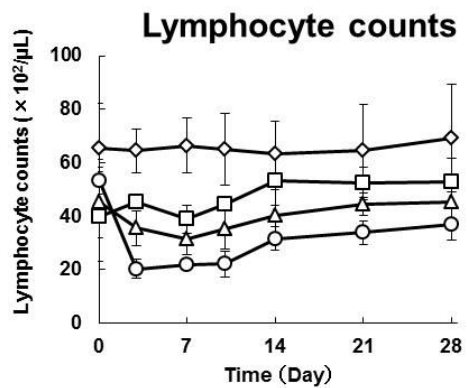
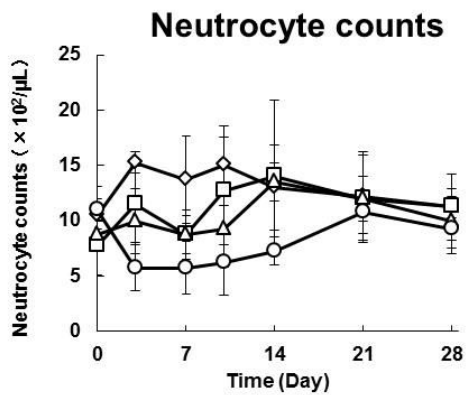


図2 L-OHP 投与後の血球数

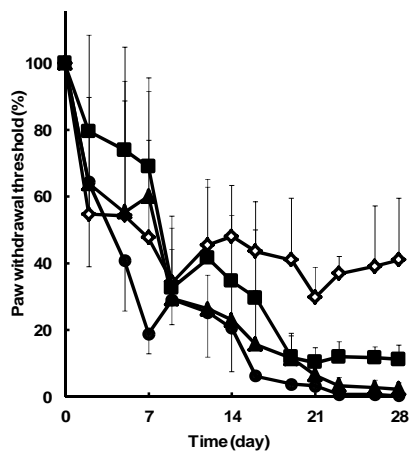


図3 CRC ラットでの慢性末梢神経障害

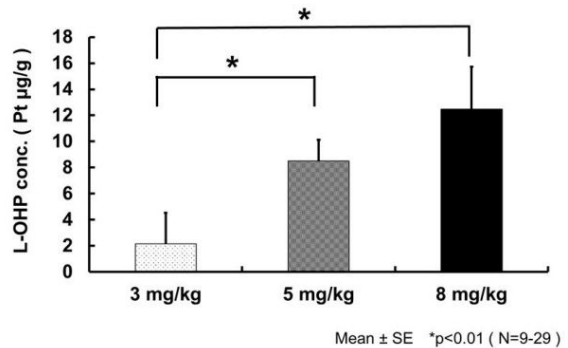


図4 L-OHP 投与後の腫瘍中濃度

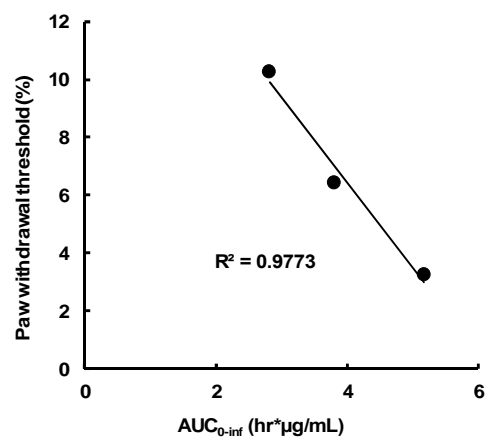


図2 慢性末梢神経障害とL-OHPのAUCとの相関

### 引用文献

- 1) Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Kae Okada, Kazuki Imoto, Kuwano Shota, and Kanji Takada: Pre-therapeutic assessment of plasma dihydrouracil/uracil ratio for predicting the pharmacokinetic parameters of 5-fluorouracil and tumor growth in a rat model of colorectal cancer. *Biol. Pharm. Bull.*, 36(6), 907-916 (2013).
- 2) Ito H, Yamaguchi H, Fujikawa A, Tanaka N, Furugen A, Miyamori K, Takahashi N,

Ogura J, Kobayashi M, Yamada T, Mano N, Iseki K: A full validated hydrophilic interaction liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for the quantification of oxaliplatin in human plasma ultrafiltrates. *J Pharm Biomed Anal.* 71:99-103 (2012).

## 5 . 主な発表論文等

### 雑誌論文 ( 4 件 )

1) Shinji Kobuchi, Asuka Hayashi, Mayu Taniguchi, Yukako Ito, Takao Tamura and Toshiyuki Sakaeda: Effects of a bolus injection of 5-fluorouracil on dihydropyrimidine dehydrogenase activity in rats receiving continuous infusion of 5-fluorouracil. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 査読有 78, 517-523 (2016). doi: 10.1007/s00280-016-3105-8.

2) Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Yuya Nakano, and Toshiyuki Sakaeda: Population pharmacokinetic modelling and simulation of 5-fluorouracil incorporating a circadian rhythm in rats. *Xenobiotica*, 査読有 46(7), 597-604 (2016). DOI: 10.3109/00498254.2015.1100767

3) Yukako Ito, Shinji Kobuchi, Risa Shimizu, Yosuke Katsuyama: Pharmacokinetic and toxicodynamic evaluation of oxaliplatin-induced neuropathy and hematological toxicity in rats. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 査読有 81(1):155-161. doi: 10.1007/s00280-017-3485-4.

4) Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Toshiyuki Sakaeda: Population

pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of 5-fluorouracil for toxicities in rats. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 査読有 42, 707-718 (2017). doi: 10.1007/s13318-016-0389-3.

### 学会発表 ( 10 件 )

- 1) 清水理紗、高橋千春、武貞和希、武田茉莉子、森本実希、河淵真治、伊藤由佳子、栄田敏之: オキサリプラチン誘発末梢神経障害の発現リスクと血漿中体内動態との関連性. 日本薬学会第 136 年会 (横浜), 2016.3.
- 2) 勝山陽介、清水理紗、河淵真治、伊藤由佳子、栄田敏之: オキサリプラチン投与による骨髄抑制発現と体内動態の関連性. 日本薬学会第 137 年会 (宮城), 2017.3.
- 3) 武貞和希、清水理紗、高橋千春、武田茉莉子、森本実希、河淵真治、伊藤由佳子、栄田敏之: 大腸癌モデルラットにおけるオキサリプラチンの体内動態と蓄積性末梢神経障害の評価. 日本薬学会第 137 年会 (宮城), 2017.3.
- 4) Yukako Ito, Shinji Kobuchi, Shigeru Horiguchi, Hironari Kato, Hidenori Shiraha, Toshiyuki Sakaeda: Preclinical and clinical studies on establishment of invasive marker of dihydropyrimidine dehydrogenase activity and its usefulness in 5-fluorouracil-based chemotherapy. 15th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology (Kyoto, Japan), 2017.9.
- 5) Shigeru Horiguchi, Yukako Ito, Hiroyuki Okada: UH2/Uracil ratio can

- predict the effectiveness of FOLFIRINOX for pancreatic cancer. JDDW (Fukuoka, Japan), 2017.10.
- 6) 森賢也、西尾夏美、河淵真治、伊藤由佳子、栄田敏之: イリノテカンの骨髄抑制に関する薬物動態学的/毒性薬力学的評価. 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (神戸), 2017.10.
  - 7) 武田茉莉子、武貞和希、河淵真治、伊藤由佳子、栄田敏之: オキサリプラチン誘発蓄積性末梢神経障害の発現予測に関する血漿中オキサリプラチン濃度と総白金濃度との比較. 第 27 回日本医療薬学会年会 (東京), 2017.11.
  - 8) Waki Takesada, Mako Takeda, Miki Morimoto, Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Toshiyuki Sakaeda : Pharmacokinetics and toxicodynamics of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in colorectal cancer model rats. 日本薬物動態学会第 32 回年会 (東京), 2017.11.
  - 9) Yosuke Katsuyama, Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Toshiyuki Sakaeda: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of oxaliplatin for hematological toxicity in rats. 日本薬物動態学会第 32 回年会 (東京), 2017.11.
  - 10) 高橋千春、河淵真治、伊藤由佳子、栄田敏之: 大腸がんモデルラットにおけるオキサリプラチン反復投与後の抗腫瘍効果に関する薬物動態学的 / 薬力学的評価. 第 38 回日本臨床薬理学会学術総会 (横浜), 2017.12.

## 6 . 研究組織

研究代表者:伊藤 由佳子( Yukako Ito )

京都薬科大学・薬物動態学分野・講師

研究者番号 : 30278444

連携研究者 : 栄田 敏之 ( Toshiyuki Sakaeda )

京都薬科大学・薬物動態学分野・教授

研究者番号 : 00304098