

令和 3 年 5 月 29 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2020

課題番号：17K08961

研究課題名（和文）Exposure matchingによるPK規定因子を指標とした個別化投薬の確立

研究課題名（英文）Development of individualized medicine by exposure matching based on key determinant of pharmacokinetics

研究代表者

今村 知世（IMAMURA, Chiyo）

昭和大学・大学共同利用機関等の部局等・准教授

研究者番号：00570954

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：先行研究にて構築した腎機能に基づくS-1用量算出式の実用化に向けて、本式を評価し改良するために臨床試験を実施した。PPK解析により改良された式にはクレアチンクリアランス（CLcr）と体表面積（BSA）といった患者因子に性別も加わり、またこれに基づきノモグラムも改訂した。レゴラフェニブおよび活性代謝物M2とM5はタンパク結合率が高いことから、PK規定因子に基づく個別化投与確立に向けて遊離形曝露量に関する検討を行った。その結果、症状的な副作用の軽度発現群と重度発現群において総濃度では差が認められなかったが、レゴラフェニブとM2およびM5の遊離形濃度の和は重度発現群にて有意に高いことが確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

欧米ではFDAやEMAの製薬企業向けガイドラインにより、医薬品開発時には腎機能低下者での薬物動態試験を実施し、その結果に基づき腎機能低下患者への用量調節指針が示されている。しかしS-1は米国では承認されておらず、また欧州での承認用量はシスプラチンとの併用による50mg/m<sup>2</sup>/日のためアジアでの承認用量80mg/m<sup>2</sup>/日とは異なっており、日本を含むアジアでの承認用量においては腎機能低下者での曝露量増加データに基づいた用量調節指針が存在していない。したがって本研究にて改訂されたノモグラムは、S-1の個別化投与のためのツールとして有効性と安全性の担保されたがん薬物療法の実践に貢献できると考えている。

研究成果の概要（英文）：Our previous pharmacokinetic study in 16 cancer patients with various renal functions developed an S-1 dosage formula based on individual creatinine clearance (CLcr) and body surface area (BSA). To evaluate and refine the formula, this prospective study was conducted. The revised nomograms for recommended daily doses derived from the refined formula can be used in clinical practice to achieve the target AUC ensuring efficacy and safety of S-1. Regorafenib and its active metabolites of M2 and M5 are extensively bound to the serum proteins. We found that the serum unbound concentrations of the sum of regorafenib and the active metabolites correlated significantly with the maximum grade of regorafenib-related symptomatic adverse events in the first cycle. There were no association between their unbound fractions and the serum albumin levels, which is their major binding protein.

研究分野：臨床薬理

キーワード：個別化投与 薬物曝露量 薬物動態 PK規定因子 がん薬物療法

## 1. 研究開始当初の背景

薬物投与時の効果や副作用といった反応性の発現においては、薬物曝露量(exposure)の増加に伴って反応性(response)が上昇するといった「曝露量-反応関係(Exposure-Response relationship)」が成り立っており、これは医薬品開発時の用量設定試験の基本概念としてICH-E4にて解説されている。この「曝露量-反応関係」については、薬物動態(Pharmacokinetics; PK)と薬力学(Pharmacodynamics; PD)の相関性の有無や程度に関するPK/PD研究として様々な薬物で検討されており、その結果に基づき明確な治療域が存在し、かつ治療域が狭い、血中濃度の個体間変動が大きいなどの特徴を有する一部の薬物においては、治療薬物モニタリング(Therapeutic Drug Monitoring; TDM)が保険診療として実施され、血中濃度結果に基づく用量調節が行われている。しかしながら多くの薬物においては、承認用量投与での反応性に基づいて、効果が不十分であれば増量し、副作用が発現すれば減量するといった用量調節が行われている。また後発医薬品の承認においては「先発医薬品との生物学的同等性の確保」が要件とされており、これは薬物曝露量が同等であれば有効性と安全性も同等であるという概念に基づいている。したがって個々の患者における薬物曝露量を有効性と安全性が担保されている曝露量に一致させること(exposure matching)は「曝露量-反応関係」に基づく個別化投薬といえる。

## 2. 研究の目的

PKには大きな個体間変動が存在し、その要因としては患者の体格(身長、体重、体表面積)、年齢、性別、肝機能、腎機能、血中タンパク濃度、代謝酵素やトランスポーターの遺伝子変異などが知られている。そこで本研究では、腎機能、血中タンパク濃度などの各薬物に固有のPK規定因子を指標として用量調節を行い、個々の患者の薬物曝露量を有効性と安全性が担保されている曝露量に一致させること(exposure matching)による個別化投薬の確立を目指した。

## 3. 研究の方法

S-1およびレゴラフェニブを対象とした臨床試験をそれぞれ実施してPK採血を行い、PK規定因子候補も含めた患者の臨床情報を収集した。なお血中薬物濃度の測定はバリデートされたUPLC-MS/MS法により行った。また遊離形分率は平衡透析法により求めた。

### (1) S-1

S-1は5-FUのプロドラッグであるテガフルおよびモジュレーターのごメラシルとオテラシルを含有する配合剤である。ごメラシルは5-FUの律速酵素DPDを阻害し5-FUの血中濃度を維持して抗腫瘍効果を増強するが、腎機能低下者ではごメラシルの排泄が遅延することにより5-FUの曝露量が増大するため、骨髄抑制をはじめとした副作用の発現率が上昇する。そこで我々は先行研究にて、腎機能(クレアチニンクリアランス; CLcr)と体表面積(BSA)に基づくS-1の用量算出式「1日投与量(テガフルとして) =  $0.7239 \times (21.9 + 0.375 \times \text{CLcr}) \times \text{BSA} \times 2$ 」を構築した。すなわち様々な腎機能の患者16人を対象にPK試験を実施し、母集団薬物動態(Population Pharmacokinetics; PPK)解析を行って、開発時に有用性が検証されている承認用量での5-FUのAUCを「target AUC」とし、個々の患者のAUCをtarget AUCに一致させること(exposure matching)により算出式を構築した。さらにS-1製剤の規格(20mg、25mg)を考慮して本式に基づくノモグラムを作成した<sup>1)</sup>。そこで本研究ではノモグラムの実用化を目指し、ノモグラムより求められる用量のS-1を30人の固形がん患者に投与し、経時的採血を行って(投与前、投与後2時間、4時間、6時間、12時間、24時間)得られたPKデータに基づき用量算出式およびノモグラムの改良を行った。

### (2) レゴラフェニブ

レゴラフェニブおよびレゴラフェニブと同等の活性を有する代謝物M2、M5はいずれもタンパク結合率が高いこと(順に99.5%、99.8%、99.95%;インタビューフォームより)が報告されている。そこでPK規定因子に基づくレゴラフェニブの個別化投与確立に向けて、まずは遊離形曝露量と副作用との間に相関性が認められるのか、また遊離形曝露量を規定する遊離形分率(fu)は主要結合タンパクであるアルブミンの血漿中濃度に依存しているのかを明らかにするために、大腸がん患者70人を対象としたレゴラフェニブの少量開始投与における有効性と安全性を検討する多施設共同試験において、血清中総濃度のみならず遊離形濃度に関する検討を行った。

## 4. 研究成果

### (1) S-1

登録された被験者30人(男性23人、女性7人)におけるCLcrは23.8~96.4 mL/minであった。各被験者のAUCを求めたところ712.6~2868.7 ng·h/mLであり、18人(60%)においてtarget AUC(1447.8±545.4 ng·h/mL)が得られていた(図1)。そこで投与量算出式を構築したPK試験に

おける被験者 16 人(男性 11 人、女性 5 人)と本試験の 30 人のデータを統合して PPK 解析を行ったところ、性別が有意な共変量として抽出された。したがって用量算出式は性別を含む形として「1日投与量(テガフルルとして) = 0.7239 × (14.5 + 8.23 × SEX [0 for female and 1 for male] + 0.301 × CLcr) × BSA × 2」へと改良され、これに基づきノモグラムも改訂した(図2)。

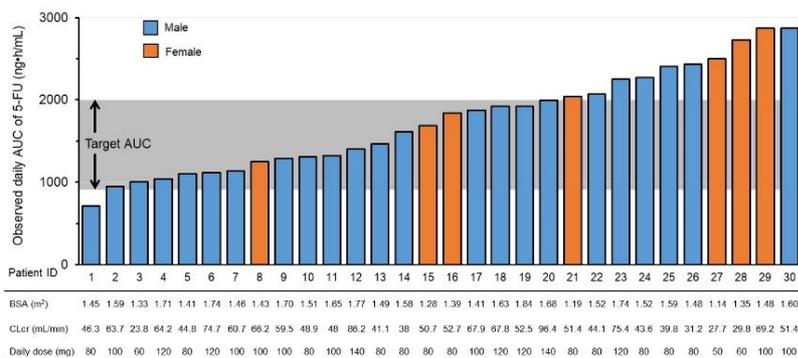


図1. 被験者30人におけるAUCと背景情報(体表面積, クレアチニンクリアランス, 1日投与量)

## (2) レゴラフェニブ

登録された被験者 70 人において、初回投与量 120 mg/日での定常状態(1 サイクル day8)のトラフ濃度は 57 人の被験者にて評価可能であり、総濃度の中央値はレゴラフェニブでは 6801 nM (2487 ~ 17621 nM)、M2 では 2596 nM (321 ~ 12107 nM)、M5 では 834 nM (49 ~ 12315 nM)であった。遊離形分率(fu)の範囲はレゴラフェニブで 0.019 ~ 0.441%、M2 で 0.000 ~ 0.477%、M5 で 0.041 ~ 2.381%であり、レゴラフェニブおよび M2 と M5 の主要結合タンパクであるアルブミンの血清中濃度と個々の fu の間に相関は認められなかった(図3)また、遊離形濃度の中央値はレゴラフェニブでは 820 nM (1693 ~ 32696

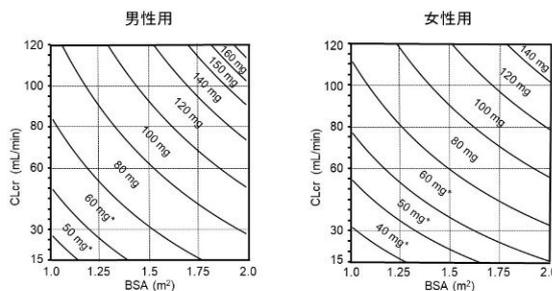


図2. 改良したS-1用量算出式に基づくノモグラム(1日投与量)

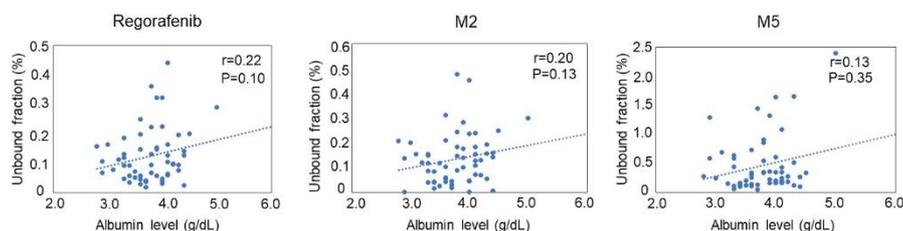


図3. 遊離形分率と血清中アルブミン濃度

nM)、M2 では 2932 nM (0 ~ 19210 nM)、M5 では 2528 nM (773 ~ 9286 nM)であった。

手足症候群、高血圧、食欲不振などの症状的な副作用が軽度(CTCAE グレード2以下)であった。34人と重度(グレード3以上)であった22人における定常状態のトラフ濃度は総濃度では差が認められなかったが、レゴラフェニブと M2 および M5 の遊離形濃度の和においてはグレード3以上の副作用発現群の方が有意に高いこと(P=0.035)が確認された(図4)

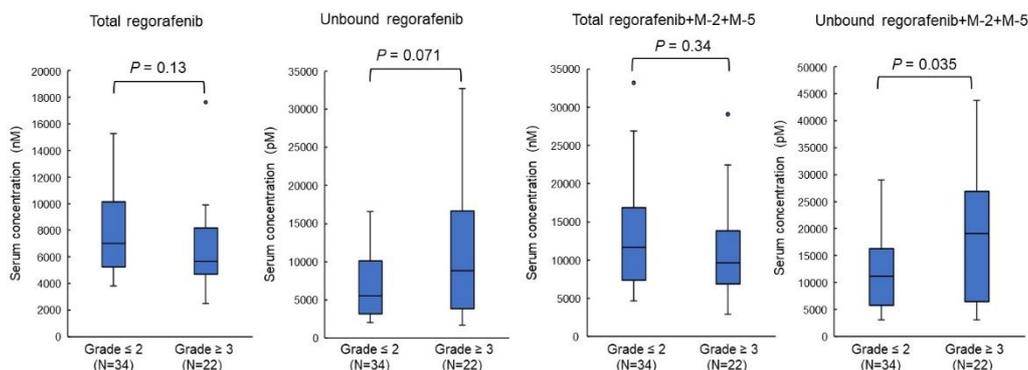


図4. 症状的な副作用の軽度(グレード2以下)発現群と重度(グレード3以上)発現群における1サイクルday8での血清中濃度の比較

## <引用文献>

1. Booka E, Imamura CK, Takeuchi H, Hamamoto Y, Gomi D, Mizukami T, Ichiyama T, Tateishi K, Takahashi T, Kawakubo H, Soejima K, Boku N, Tanigawara Y, Kitagawa Y: Development of an S-1 dosage formula based on renal function by a prospective pharmacokinetic study. *Gastric Cancer*. 2016 Jul;19(3):876-886. doi: 10.1007/s10120-015-0536-6.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takeuchi M, Imamura CK, Booka E, Takeuchi H, Mizukami T, Kawakami T, Funakoshi T, Wakuda K, Aoki Y, Hamamoto Y, Kitago M, Kawakubo H, Boku N, Tanigawara Y, Kitagawa Y.	4. 巻 112
2. 論文標題 Prospective evaluation and refinement of an S-1 dosage formula based on renal function for clinical application.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 751-759
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14758.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki T, Sukawa Y, Imamura CK, Masuishi T, Satake H, Kumekawa Y, Funakoshi S, Kotaka M, Horie Y, Kawai S, Okuda H, Terazawa T, Kondoh C, Kato K, Yoshimura K, Ishikawa H, Hamamoto Y, Boku N, Takaishi H, Kanai T.	4. 巻 19
2. 論文標題 A phase II study of regorafenib with a lower starting dose in patients with metastatic colorectal cancer: exposure-toxicity analysis of unbound regorafenib and its active metabolites (RESET Trial).	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Colorectal Cancer	6. 最初と最後の頁 13~21
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clcc.2019.10.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 2件／うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Satake H, Suzuki T, Imamura CK, Sukawa Y, Satake H, Kumekawa Y, Funakoshi S, Kotaka M, Horie Y, Kawai S, Okuda H, Terazawa T, Kondoh C, Kato K, Yoshimura K, Ishikawa H, Hamamoto Y, Boku N, Takaishi H, Kanai T.
2. 発表標題 Exposure-toxicity analysis of unbound regorafenib and its active metabolites by dose escalation strategy with low starting dose in patients with colorectal cancer.
3. 学会等名 AACR Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeuchi M, Imamura CK, Booka E, Kasai H, Kawakubo H, Boku N, Tanigawara Y, Kitagawa Y.
2. 発表標題 Exposure-response analysis of S-1 in patients with advanced gastric cancer.
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masuishi T, Suzuki T, Sukawa Y, Imamura CK, Satake H, Kumekawa Y, Funakoshi S, Kotaka M, Horie Y, Kawai S, Okuda H, Terazawa T, Kondoh H, Kato K, Yoshimura K, Ishikawa H, Hamamoto Y, Boku N, Kanai T, Takaishi H
2. 発表標題 Prospective evaluation of regorafenib dose escalation strategy with low starting dose in patients with colorectal cancer.
3. 学会等名 ESMO 2018 Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mizukami T, Takeuchi M, Imamura CK, Booka E, Takeuchi H, Kawakami T, Funakoshi T, Wakuda K, Aoki Y, Hamamoto Y, Kitago M, Kawakubo H, Boku N, Tanigawara Y, Kitagawa Y
2. 発表標題 Prospective evaluation of a developed S-1 dosage formula based on renal function.
3. 学会等名 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹内優志, 今村知世, 坊岡英祐, 竹内裕也, 水上拓郎, 川上武志, 浜本康夫, 川久保博文, 朴成和, 谷川原祐介, 北川雄光
2. 発表標題 腎機能に基づくS-1用量算出式「B-B formula」の検証試験
3. 学会等名 第52回制癌剤適応研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今村 知世
2. 発表標題 Impact of CYP2C19 polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus when co-administered with voriconazole
3. 学会等名 15th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 今村 知世
2. 発表標題 腎障害患者における抗がん薬のPK/PDと用量調節
3. 学会等名 第9回日本がん薬剤師学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 今村 知世
2. 発表標題 抗がん薬の臨床薬理
3. 学会等名 第55回日本癌治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	谷川原 祐介  (TANIGAWARA Yusuke)  (30179832)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授    (32612)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------