

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06708

研究課題名(和文) クリニカルシーケンスとPK/PDモデルに基づく分子標的抗がん薬の個別化療法の確立

研究課題名(英文) Establishment of personalized therapy with molecularly targeted anticancer drugs based on next-generation sequencing and PK/PD models

研究代表者

菊地 正史 (Masafumi, Kikuchi)

秋田大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：90420025

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：がんクリニカルシーケンスと分子標的抗がん薬の薬物動態/薬力学(PK/PD)モデルに基づく個別化医療を確立するため、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法(LC-MS/MS)を用いて、経口分子標的抗がん薬の定量法を開発した。本定量法を用いて、肝細胞がんにおける血中レンパチニブ濃度と有害事象との関連、非線形混合効果モデル(NONMEM)を用いた血中レンパチニブ濃度の予測精度、Platelet derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) 活性化変異を有する神経膠腫患者における血中イマチニブ濃度と抗腫瘍効果との関連について明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

LC-MS/MSを用いた20種の経口分子標的抗がん薬とその代謝物のハイスループットな一斉定量法は、汎用性が高く、臨床だけでなく、多くの研究に活用することが可能である。また、NONMEMを用いて、様々ながん種における血中レンパチニブ濃度を予測できる可能性を明らかにしたことは、がんクリニカルシーケンスと分子標的抗がん薬のPK/PDモデルに基づく個別化医療の確立に大きく貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：To establishment of personalized therapy with molecularly targeted anticancer drugs based on next-generation sequencing and pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) models, we developed a quantification method for oral molecularly targeted anticancer drugs using high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Using this quantification method, we determined the association between blood lenvatinib concentration and adverse events in hepatocellular carcinoma, the prediction accuracy of blood lenvatinib concentration using nonlinear mixed effects model (NONMEM), and the association between blood imatinib concentration and antitumor effect in glioma patients with activating mutations of platelet derived growth factor receptor alpha (PDGFRA).

研究分野：医療薬学

キーワード：がんクリニカルシーケンス 分子標的抗がん薬 PK/PD Modeling & Simulation 個別化医療

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我が国では、第3期がん対策推進基本計画において、がんゲノム医療が掲げられており、研究、人材育成、がん教育・普及啓発が求められている。東北大学病院は、全国で11施設が指定されているがんゲノム医療中核拠点病院の一つであり、がんクリニカルシーケンス検査に基づき「最適な薬剤」の選択を実践している。しかしながら、遺伝子変異に適合した薬剤はほとんどが適応外となるばかりか、小児などのスペシャルポピュレーションが対象となることも多い。そのため、Pharmacokinetics (PK)/Pharmacodynamics (PD) の関連は明らかになっておらず、「最適な用法・用量」は定まっていない。

2. 研究の目的

分子標的抗がん薬が投与された患者を対象としたPK/PD解析によりがん種や遺伝子変異毎の「有効血中濃度域」を精査し、Modeling & Simulation (M&S)により患者背景に基づく「最適な用法・用量」を解明することで、さらなる個別化薬物療法を確立する。

3. 研究の方法

(1) 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法(LC-MS/MS)を用いた分子標的抗がん薬の簡便かつ迅速な血中濃度一斉定量法の開発

20種の経口分子標的抗がん薬とスニチニブの活性代謝物を対象とした。各薬剤の血中濃度範囲は大きく異なり、数万倍となるものもあることから、LC-MS/MSを用いて、それぞれの最適条件で同時分析することは困難である。そのため、イオン量調節法としてcollision energy defect (CED)、in-source collision-induced dissociation (IS-CID)、secondary product ion selected reaction monitoring (*s*-SRM) および isotopologue selected reaction monitoring (*i*-SRM) の4手法を検討し、簡便かつ迅速な血中濃度一斉定量法の開発を試みた。

(2) 在宅に適応可能なマイクロサンプリングデバイスとLC-MS/MSを用いた血中レンバチニブ濃度定量法の開発

在宅において、最適なタイミングで採血し、治療薬物モニタリングを実施するため、マイクロサンプリングデバイス Microsampling Wing™ (MSW) とLC-MS/MSを用いて血中レンバチニブ濃度定量法の開発を試みた。

(3) 肝細胞がんにおける血中レンバチニブ濃度と有害事象との関連

東北大学病院において、レンバチニブを服用する肝細胞がん患者の血中レンバチニブ濃度と有害事象との関連を解析した。

(4) 非線形混合効果モデル(NONMEM)を用いた血中レンバチニブ濃度の予測精度評価

東北大学病院において、レンバチニブを服用する患者20名(肝細胞がん6名、甲状腺がん3名、子宮体がん8名、腎細胞がん3名)の血中レンバチニブ濃度について、NONMEMを用いて予測精度を評価した。

(5) Platelet derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) 活性化変異を有する神経膠腫患者における血中イマチニブ濃度と抗腫瘍効果との関連

東北大学病院において、がんクリニカルシーケンス検査に基づきイマチニブを服用する神経膠腫患者の血中イマチニブ濃度と抗腫瘍効果との関連を解析した。

4. 研究成果

(1) 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法(LC-MS/MS)を用いた分子標的抗がん薬の簡便かつ迅速な血中濃度一斉定量法の開発

全ての測定対象化合物について、MS/MS条件を最適化したのち、CED、IS-CID、*s*-SRM および *i*-SRM の4つのイオン量調節法の効果を調査した。その結果、イオン量調節法によって過剰なイオン量の抑制と検量線直線範囲の高濃度側へのシフトが確認され、各化合物の各イオン量調節条件における、イオン量と直線範囲の関係が得られた。次いで、4つのイオン量調節法で得られた知見を活用し、最適化条件にて検出器の飽和がみられた7化合物について、IS-CID、*s*-SRM および *i*-SRM を組み合わせることで、簡便かつ

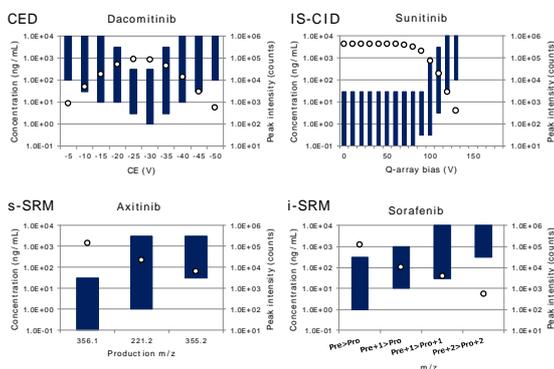


図1 LC-MS/MSにおける4つのイオン量調節法の効果

つ迅速な一斉定量法の構築に成功した(図1)。

(2) 在宅に適応可能なマイクロサンプリングデバイスと LC-MS/MS を用いた血中レンパチニブ濃度定量法の開発

MSW で分取可能な血漿 5.6 μL 中のレンパチニブ濃度定量法を開発した。次いで、肝細胞がん患者から得られた静脈血を用いて、デバイス中のレンパチニブの安定性を調べた結果、25 $^{\circ}\text{C}$ と 4 $^{\circ}\text{C}$ において 5 日間安定であった。また、肝細胞がん患者 11 名から得られた静脈血 45 検体を用いて、MSW 法と血漿法

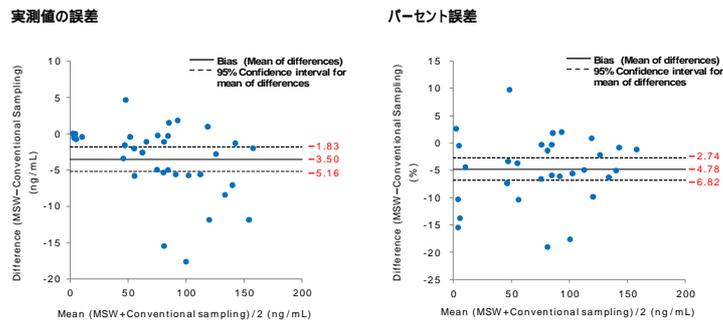


図2 Bland-Altman分析を用いたMSW法と従来法で得られた血中レンパチニブ濃度の比較

(従来法)による血中レンパチニブ濃度について、Bland-Altman 分析を実施した。その結果、誤差は 20%以内であり、本法と従来法は同程度の定量精度を持つことが示された(図2)。

(3) 肝細胞がんにおける血中レンパチニブ濃度と有害事象との関連

破壊性甲状腺炎を発現した患者 2 名の血中レンパチニブ濃度を解析した結果、血中レンパチニブ濃度は、それぞれ 113.5 ng/mL および 160.2 ng/mL と有効域を大きく超えており、甲状腺機能亢進症との関連が示唆された。従って、血中レンパチニブ濃度に基づく投与設計は、破壊性甲状腺炎のリスク最小化に貢献する可能性がある。また、1 名の甲状腺機能亢進症は投与 180 日に発現しており、血中レンパチニブ濃度と甲状腺機能のモニタリングは長期間継続することが重要であると考えられた(図3)。

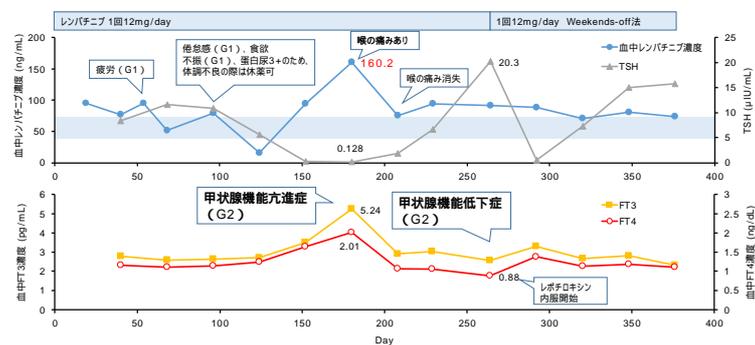


図3 破壊性甲状腺炎を発現した肝細胞がん患者の経過

(4) NONMEM を用いた血中レンパチニブ濃度の予測精度評価

レンパチニブを服用する患者 20 名の血中レンパチニブ濃度について、NONMEM を用いて予測精度を評価した結果、決定数 $R^2 = 0.2089$ の相関が得られた。がん種毎の相関は、腎細胞がん ($R^2 = 0.8341$)、肝細胞がん ($R^2 = 0.5304$)、甲状腺がん ($R^2 = 0.4489$)、子宮体がん ($R^2 = 0.2073$) であった。子宮体がんでは、パラメータの最適化が予測精度の向上に必要であることが示唆された。レンパチニブは、肝細胞がんや甲状腺がんでは有効血中濃度域が示されていることから、M&S により患者背景に基づく「最適な用法・用量」を設定することは可能であると考えられた(図4)。

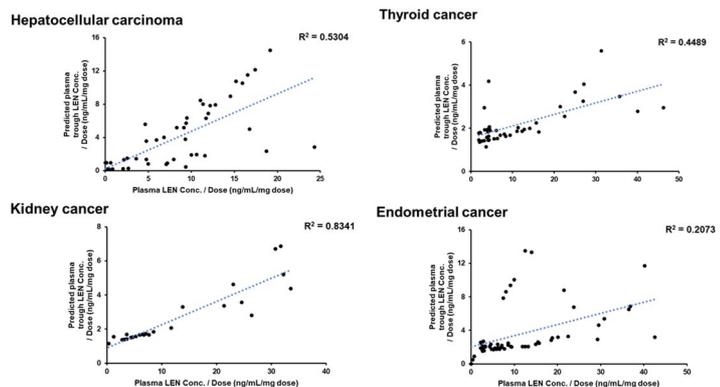


図4 NONMEMを用いた血中レンパチニブ濃度トラフ値の予測精度

(5) PDGFRA 活性化変異を有する神経膠腫患者における血中イマチニブ濃度と抗腫瘍効果との関連

がんクリニカルシーケンス検査に基づき、イマチニブ錠を 400 mg/日 で服用する神経膠腫患者 1 名の血中イマチニブ濃度(トラフ値)を定量した結果、695.2 ng/mL と低値を示した。そのため、800 mg/日 まで増量し、消化管間質腫瘍におけるイマチニブの最小有効濃度 1,100 ng/mL を上回ったが、期待される抗腫瘍効果は認められなかった。この要因として、イマチニブの組織移行性が関係している可能性があり、がんクリニカルシーケンス検査だけでなく、組織移行性を考慮した最適な薬剤選択と PK/PD に基づく最適な用法・用量が重要であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tensei Hirasawa, Masafumi Kikuchi, Shinya Takasaki, Masaki Kumondai, Yu Sato, Toshihiro Sato, Eishi Imoto, Yoshihiro Hayakawa, Masamitsu Maekawa, Nariyasu Mano	4. 巻 6
2. 論文標題 Shifting the linear range of the calibration curves for the quantification of oral molecular-targeted anticancer drugs and the active metabolite in human plasma using LC-ESI-MS/MS	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medical Mass Spectrometry	6. 最初と最後の頁 52-63
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.24508/mms.2022.06.006	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 -
1. 著者名 Akihiro Saito, Masafumi Kikuchi, Yuko Matsumoto, Erina Sugawara, Gesshu Takao, Hayato Inomata, Akane Takahashi, Yuji Sato, Masaki Kumondai, Yu Sato, Toshihiro Sato, Masashi Ninomiya, Jun Inoue, Masamitsu Maekawa, Nariyasu Mano	4. 巻 44
2. 論文標題 Evaluation of a capillary microsampling device for analyzing plasma lenvatinib concentration in patients with hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 771-776
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/FTD.0000000000001013	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 -
1. 著者名 Masaki Kumondai, Masamitsu Maekawa, Eiji Hishinuma, Yu Sato, Toshihiro Sato, Masafumi Kikuchi, Masahiro Hiratsuka, Nariyasu Mano	4. 巻 46
2. 論文標題 Development of a simultaneous liquid chromatography-tandem mass spectrometry analytical method for urinary endogenous substrates and metabolites for predicting cytochrome P450 3A4 activity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 455-463
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b22-00840	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 -

1. 著者名 Hirasawa Tensei, Kikuchi Masafumi, Shigeta Kensuke, Takasaki Shinya, Sato Yu, Sato Toshihiro, Ogura Jiro, Onodera Koichi, Fukuhara Noriko, Onishi Yasushi, Maekawa Masamitsu, Mano Nariyasu	4. 巻 35
2. 論文標題 High throughput liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry method using in source collision induced dissociation for simultaneous quantification of imatinib, dasatinib, bosutinib, nilotinib, and ibrutinib in human plasma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedical Chromatography	6. 最初と最後の頁 e5124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bmc.5124	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 -

1. 著者名 Takasaki Shinya, Kawasaki Yoshihide, Ito Akihiro, Yamaguchi Hiroaki, Mano Nariyasu	4. 巻 24
2. 論文標題 Clinical Importance of Plasma Drug Concentration of Oral Molecular Targeted Drugs for Renal Cell Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 127 ~ 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18433/jpps31816	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6件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 菅原英里奈、菊地正史、鷹尾月舟、松本侑子、齊藤明博、公文代將希、佐藤裕、二宮匡史、井上淳、眞野成康
2. 発表標題 レンパチニブによる破壊性甲状腺炎を発現した肝細胞癌の2例
3. 学会等名 日本医療薬学会 第5回フレッシュャーズ・カンファランス
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 朝倉聡美、今野壮太、高橋麻由子、堀川美帆、菊地正史、眞野成康
2. 発表標題 進行腎癌に対するニボルマブ+イピリムマブ併用療法の初回投与後に劇症1型糖尿病を発症した一例
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東北ブロック第11回学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菊地正史、平澤天晴、高崎新也、公文代將希、佐藤裕、佐藤紀宏、前川正充、眞野成康
2. 発表標題 LC/ESI-MS/MSを用いた経口分子標的抗がん薬及び代謝物の一斉定量法の開発
3. 学会等名 第32回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菊地正史、眞野成康
2. 発表標題 がんゲノム医療におけるがん遺伝子パネル検査の基礎知識
3. 学会等名 日本臨床腫瘍薬学会学術大会2023（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 菊地正史、高崎新也、前川正充、眞野成康
2. 発表標題 LC-MS/MSを用いた血中薬物濃度測定における精度管理
3. 学会等名 第37回日本TDM学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平澤天晴、菊地正史、高崎新也、公文代將希、佐藤裕、佐藤紀宏、前川正充、眞野成康
2. 発表標題 LC/ESI-MS/MSを用いた経口分子標的抗がん薬及び代謝物の一斉定量条件の検討
3. 学会等名 第46回日本医用マススペクトル学会年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 櫻林郁之介、矢富 裕、廣畑俊成、山田俊幸、石黒厚至、眞野成康、菊地正史	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 768
3. 書名 今日の臨床検査2021-2022	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------