

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22390029

研究課題名（和文） 新規経口分子標的抗がん剤の体内動態・薬効の個体差解明に基づく投与アルゴリズム確立

研究課題名（英文） Construction of administration algorithm of novel oral molecular-targeted anti-cancer drugs based on the clarification of interindividual differences of pharmacokinetics and pharmacodynamics.

研究代表者

寺田 智祐 (TERADA TOMOHIRO)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：10324641

研究成果の概要（和文）：

3 種類の新規経口分子標的抗がん剤について、臨床薬理学的研究を行った。その結果、ソラフェニブでは、透析施行患者において、有効かつ安全に使用できることを明らかにした。また、スニチニブでは、消化管に発現する薬物排出トランスポーター Breast Cancer Resistant Protein の薬物動態制御因子としての重要性を実証した。さらに、エルロチニブでは、悪性胸水を有する患者への投与は有効であることを示した。これらの成果は、新規分子標的経口抗がん剤の個別化薬物療法を推進する上で、極めて有益な情報である。

研究成果の概要（英文）：

We carried out clinical pharmacological studies for three kinds of novel oral molecular-targeted anti-cancer drugs. It has been demonstrated that sorafenib can be used safely and effectively for the hemodialyzed patient. We have also provided evidences that Breast Cancer Resistant Protein expressed in the intestine plays pivotal roles for regulatory factors for pharmacokinetic characteristics of sunitinib. Furthermore, we reported that erlotinib can be administered safely to non-small-cell lung cancer patients of malignant pleural effusion with respect to efficacy and side effects. These findings may be useful information to drive the personalized medicine of novel oral molecular-targeted anti-cancer drugs.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	7,900,000	2,370,000	10,270,000
2011 年度	3,000,000	900,000	3,900,000
2012 年度	3,000,000	900,000	3,900,000
年度			
年度			
総計	13,900,000	4,170,000	18,070,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：薬学、癌、薬剤反応性、分子標的抗がん剤

1. 研究開始当初の背景

近年のがんのベーシックサイエンスの発展

に伴い、がん細胞の特性を規定する分子機構が明らかにされ、がんの増殖・浸潤・転移に

関与するシグナル分子を標的にした分子標的抗がん剤が開発されてきた。例えば、慢性骨髄性白血病治療にパラダイムシフトをもたらしたイマチニブの開発を契機として、小分子でキナーゼ活性を阻害する分子標的抗がん剤が数多く開発され、臨床導入されてきた。

これらの薬剤は、いずれも経口製剤であり服用が簡便であることから、外来で使用されるケースが多い。しかし、間質性肺炎（エルロチニブ）や骨髄抑制・心機能障害（スニチニブ）など致命的な有害事象を引き起こすこと、スニチニブでは投与を中止すると急激に病勢が進行するリバウンド現象が認められること、一般臨床では肝・腎機能が十分でない患者に投与されることも多いことなどから、安心して質の高い治療を行なうためには、科学的アプローチに基づいたきめ細やかな投与設計の指針確立が必要である。このような観点から、従来より使用されているイマチニブの治療では、薬物治療モニタリング（TDM）の概念が導入され、その臨床的意義が確立されつつある。一方、その他の分子標的抗がん剤の TDM を利用した治療戦略の研究報告は散見されるが、実臨床では全く考慮されていないのが現状である。

また、医薬品開発は比較的均一な患者層で行われるため、多様な患者背景が薬物療法にどのような影響を及ぼすかについては情報が乏しい。さらに、前臨床試験では、当該医薬品の標的分子や薬物代謝酵素は網羅的な解析によってほぼ同定されているが、薬物動態制御因子の一つである薬物トランスポータについては充分検討がなされておらず、上市後同定されるケースも多い。さらに、標的分子・代謝酵素・薬物トランスポータなどの制御因子の質的・量的変動が薬物治療に及ぼす影響についても、医薬品開発の段階ではほとんど考慮されていない。このような状況下においては、標準投与量で治療を行っても、効果や副作用に大きな個体間変動が認められるために、減量せざるを得ず、分子標的療法の継続に難渋する場合が非常に多い。従って、予め効果や副作用を予測できる患者背景や、遺伝子多型のようなシンプルなバイオマーカーを同定し、それに基づいて分子標的療法を実施することや、TDM による薬物療法の支援が可能になれば、より安全・安心ながん薬物療法に貢献できると考えられる。

2. 研究の目的

本研究課題では上述した問題点を解決するため、3 種類の新規経口分子標的抗がん剤を対象に、①臨床薬物動態・薬理ゲノム解析、②臨床薬物動態解析で示唆された、薬物動態制御機構の *in vitro* 及び *in vivo* 解析、そして、③臨床薬力学解析を実施し、個別化薬物

療法を実践するための臨床データを収集する。さらに、得られた情報を基に、臨床で活用可能な個別化投与設計のためのアルゴリズム確立と TDM の意義確立を目指す。

3. 研究の方法

(1) 臨床薬物動態・薬理ゲノム解析

文書による同意の得られたがん患者を対象に、分子標的抗がん剤の血漿中や胸水液中の濃度を測定した。対象とした分子標的抗がん剤は、ソラフェニブ（腎がん、肝がん）、スニチニブ（腎がん）、エルロチニブ（肺がん）である。各薬物の血中濃度は、HPLC を用いて測定した。また、各薬物の薬物動態にかかわる因子（薬物代謝酵素や薬物トランスポータ）の遺伝子多型を調べた。

(2) 薬物動態制御機構の解析

臨床薬物動態・薬理ゲノム解析により、スニチニブの消化管吸収の制御因子として、薬物排出トランスポータ Breast Cancer Resistant Protein (BCRP) の関与していることが示唆された。そこで、BCRP 発現細胞を用いた輸送実験と、*Bcrp* 遺伝子欠損動物を用いてスニチニブの消化管吸収における BCRP の薬物動態学的意義を精査した。

(3) 臨床薬力学解析

分子標的抗がん剤服用後の副作用の Grade を、NCI-CTCAE (Ver. 3.0) を用いて分類した。また、有効性の評価は、CT 画像に基づいた RECIST 評価や、腫瘍マーカーの推移を調べた。さらに、薬物動態パラメータと服用継続率や副作用の Grading との関連性を調べた。

4. 研究成果

(1) ソラフェニブ

透析施行腎がん患者に対してソラフェニブが投与されたが、透析患者における有効性・安全性のデータは乏しかった。ソラフェニブ 200 mg/日 で開始し、8 日目に 400 mg/日、23 日目に 800 mg/日（通常量）（day 1）へと漸増していき、血中濃度解析（day 9 と day 183）と副作用モニタリングによってその妥当性を評価した。その結果、6 ヶ月の服用中、重篤な副作用は認められず、また血中濃度も治験等で報告されている非透析患者の血中濃度のばらつきの範囲内であった。1 例の症例であるが、血液透析患者へのソラフェニブの投与は、非透析患者と同様に実施できることが示唆された。

ソラフェニブは CYP3A4 による酸化および UGT1A9 によるグルクロン酸抱合によって代謝される。今回、肝細胞がん患者におい

てソラフェニブと経口ステロイド剤のプレドニゾロンの併用療法において、薬物相互作用と考えられる症例を経験した。皮疹対策のため経口のプレドニンとの併用下でソラフェニブが投与された。プレドニゾロンは 20 mg/日で開始となり、14 日毎に漸減していったところ、ソラフェニブの血中濃度はプレドニゾロンの漸減とともに上昇し、G3 の口内炎が発現した。ソラフェニブは減量され、それに伴い口内炎は軽減した。これはプレドニゾロン漸減により、CYP3A4 の誘導作用が解除され、ソラフェニブの代謝効率が低下したものと示唆された。ソラフェニブの血中濃度の測定は、臨床上有用である可能性が考えられた。

(2) スニチニブ

スニチニブは、好中球減少症や血小板減少症などの副作用が高頻度で発現するため、標準投与量での治療継続が困難となる症例が多い。スニチニブ治療開始早期に様々な副作用を呈した患者の血中濃度を測定し、他の患者の血中濃度プロファイルと比較したところ、スニチニブの AUC₀₋₂₄ は約 2.5 倍大きかった。また、BCRP 発現細胞を用いた *in vitro* 輸送実験から、スニチニブは BCRP (ABCG2) の基質になることが判明した。そこで、早期に副作用が発現した患者の遺伝子多型を解析したところ、*ABCG2 421C>A* のホモ型であった。この変異によって、BCRP の細胞膜上での発現が減少し、管腔中へのスニチニブ排出量が減少したため、血中濃度が顕著に増加したと考えられた。従って、*ABCG2 421C>A* の遺伝子多型は、スニチニブの曝露量増加と関連していることが示唆された。

そこで症例数をさらに 19 例にまで増やし、*ABCG2 421C>A* のスニチニブ曝露量に及ぼす影響について解析した。その結果、*ABCG2 421C>A* の遺伝子多型をホモあるいはヘテロで有している場合、野生型に比べてスニチニブの曝露量は有意に高くなることが明らかになった。また、曝露量が大きい程、服用の継続率が悪いことが判明した。さらに、*Abcg2* の遺伝子欠損マウスを用いて、スニチニブの経口投与あるいは静脈内投与時の血中濃度推移を比較したところ、経口投与では遺伝子欠損マウスで有意な血中濃度上昇が認められたが、静脈内投与では差は認められなかった。従って、消化管に発現する BCRP の排出能が、スニチニブの血中濃度規定因子として重要な役割を担っており、ひいては、副作用の発現率やスニチニブの服薬継続率と密接に関連していることが判明した。

透析患者におけるスニチニブの投与症例を経験し、PK/PD 解析を実施した。スニチニブ開始 17 日目 (透析日) および 18 日目 (非透析日) に PK 解析を行ったところ、透析日

と非透析日に有意な差はなかった。また各クールでの定常状態後のトラフ値に変動はなく、スニチニブ濃度はいずれも有効性を示すと考えられる 50 ng/mL を超えていた。2 クール目終了後 CT 評価にて肺転移巣は PR であった。1 クール目に G2 の白血球減少および血小板減少を認めた。4 クール終了後、疲労感にてスニチニブは中止となった。本症例においてスニチニブ 25mg/日を 4 週投与 2 週休薬することで腫瘍縮小効果が得られ忍容性が示された。またスニチニブの薬物動態は透析の影響を受けず長期間、一定に推移することが示された。

(3) エルロチニブ

EGFR 阻害剤であるエルロチニブは、肺がんの治療薬として繁用されている。一方、悪性胸水は肺がんの予後不良因子として捉えられており、エルロチニブの胸水移行性を理解することは、悪性胸水を有する肺がん患者の治療戦略を考える上で極めて重要である。そこで、9 例の悪性胸水を有する肺がん患者での、血中並びに胸水中のエルロチニブ濃度について検討を加えた。その結果、投与 1 日目におけるエルロチニブの胸水移行率は約 18% だったのに対して、投与 8 日目には 131% と上昇し、反復投与することによってその移行性が高まることが判明した。従って、悪性胸水を有する患者へのエルロチニブの投与は有効であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 20 件)

1. Noda, S., Terada, T. (6 番目、他 4 名): Pharmacokinetic interaction between sorafenib and prednisolone in a patient with hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, in press.、査読有
2. Fukudo, M., Ikemi, Y., Togashi, Y., Masago, K., Kim, Y.H., Mio, T., Terada, T., Teramukai, S., (他 3 名): Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of erlotinib and pharmacogenomic analysis of plasma and cerebrospinal fluid drug concentrations in Japanese patients with non-small cell lung cancer. *Clin. Pharmacokinet.*, in press.、査読有
3. Morita, S., Terada, T. (6 番目、他 4 名): Bile salt-stimulated phospholipid efflux mediated by ABCB4 localized in nonraft membranes. *J. Lipid Res.*, 54(5), 1221-1230, 2013、査読有、doi: 10.1194/jlr.M032425

4. Noda, S., Terada, T. (9 番目、他 7 名) : Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of a hemodialyzed patient treated with 25 mg of sunitinib. Case Rep. Oncol., 5, 627-632, 2012、査読有、doi: 10.1159/000345694
5. Mizuno, T., Fukudo, M., Terada, T., Kamba, T. (他 4 名) : Impact of genetic variation in breast cancer resistance protein (*BCRP/ABCG2*) on sunitinib pharmacokinetics. Drug Metab. Pharmacokinet., 27(6), 631-639, 2012、査読有
6. Kajiwara, M., Masuda, S., Watanabe, S., Terada, T., (他 2 名) : Renal tubular secretion of varenicline by multidrug and toxin extrusion (MATE) transporters. Drug Metab. Pharmacokinet., 27(6), 563-569, 2012、査読有
7. Morita, S., Terada, T. (5 番目、他 3 名) : Specific and sensitive enzymatic measurement of sphingomyelin in cultured cells. Chem. Phys. Lipids., 165(5), 571-576, 2012、査読有、doi: 10.1016/j.chemphyslip.2012.06.003
8. Morita, S., Terada, T. (7 番目、他 5 名) : Enzymatic measurement of phosphatidylserine in cultured cells. J. Lipid Res., 53(2), 325-330, 2012、査読有、doi: 10.1194/jlr.D021808
9. Terada, T. and Inui, K.: Recent advances in structural biology of peptide transporters. Curr. Top. Membr., 70, 257-274, 2012、査読有、doi: 10.1016/B978-0-12-394316-3.00008-9
10. Morita, S., Terada, T. (7 番目、他 7 名) : Effects of phosphatidylethanolamine N-methyltransferase on phospholipid composition, microvillus formation and bile salt resistance in LLC-PK1 cells. FEBS J., 278(24), 4768-4781, 2011、査読有、doi: 10.1111/j.1742-4658.2011.08377.x
11. Masago, K., Togashi, Y., Fukudo, M., Terada, T. (他 6 名) : Plasma and pleural fluid pharmacokinetics of erlotinib and its active metabolite OSI-420 in patients with non-small-cell lung cancer with pleural effusion. Clin. Lung Cancer, 12(5), 307-312, 2011、査読有、doi: 10.1016/j.clcc.2011.06.004
12. Iwayanagi, Y., Takada, T., Tomura, F., Yamanashi, Y., Terada, T. (他 2 名) : Human NPC1L1 expression is positively regulated by PPAR α . Pharm. Res., 28(2), 405-412, 2011、査読有、doi: 10.1007/s11095-010-0294-4
13. Masago, K., Togashi, Y., Fukudo, M., Terada, T. (他 7 名) : Good clinical response to erlotinib in a non-small cell lung cancer patient harboring multiple brain metastases and a double active somatic epidermal growth factor gene mutation. Case Rep. Oncol., 3(2), 98-105, 2010、査読有
14. Togashi, Y., Masago, K., Fukudo, M., Terada, T. (他 7 名) : Cerebrospinal fluid concentration of erlotinib and its active metabolite OSI-420 in patients with central nervous system metastases of non-small cell lung cancer. J. Thorac. Oncol., 5(7), 950-955, 2010、査読有、doi: 10.1097/JTO.0b013e3181e2138b.
15. Togashi, Y., Masago, K., Fukudo, M., Terada, T. (他 8 名) : Pharmacokinetics of erlotinib and its active metabolite OSI-420 in patients with non-small cell lung cancer and chronic renal failure who are undergoing hemodialysis. J. Thorac. Oncol., 5(5), 601-605, 2010、査読有、doi: 10.1097/JTO.0b013e3181d32287
16. Watanabe, S., Tsuda, M., Terada, T. (他 2 名) : Reduced renal clearance of a zwitterionic substrate cephalexin in MATE1-deficient mice. J. Pharmacol. Exp. Ther., 334(2), 651-656, 2010、査読有、doi: 10.1124/jpet.110.169433
17. Mizuno, T., Terada, T., Kamba, T., Fukudo, M. (他 4 名) : ABCG2 421C>A polymorphism and high exposure of sunitinib in a patient with renal cell carcinoma. Ann. Oncol., 21(6), 1382-1383, 2010、査読有、doi: 10.1093/annonc/mdq150
18. Shinsako, K., Mizuno, T., Terada, T., Watanabe, J., Kamba, T. (他 3 名) : Tolerable sorafenib therapy for a renal cell carcinoma patient with hemodialysis. A case study. Int. J. Clin. Oncol., 15(5), 512-514, 2010、査読有、doi: 10.1007/s10147-010-0070-9
19. Ogasawara, K., Terada, T., Katsura, T., Hatano, E. (他 3 名) : Hepatitis C virus-related cirrhosis is a major determinant of the expression levels of hepatic drug transporters. Drug Metab. Pharmacokinet., 25(2), 190-199, 2010、査読有
20. Toyama, K., Yonezawa, A., Tsuda, M., Masuda, S., Yano, I., Terada, T. (他 6 名) : Heterozygous variants of multidrug and toxin extrusions (MATE1 and MATE2-K) have little influence on the disposition of metformin in diabetic

patients. Pharmacogen. Gemonics, 20(2), 135-138, 2010、査読有、doi: 10.1097/FPC.0b013e328335639f.

[学会発表] (計 12 件)

1. Terada, T., Mizuno, T., Fukudo, M., Inui, K. and Katsura, T. : PK/PD approaches for optimal molecular targeted cancer therapy、日本薬物動態学会第 27 回年会、2012.11.22-24、東京
2. 寺田智祐 : 薬物動態研究の臨床応用、第 32 回日本眼薬理学会、2012.9.15-16、滋賀
3. 寺田智祐 : ファーマコゲノミクス検査に基づく個別化、医療薬学フォーラム 2012、2012.7.14-15、福岡
4. 寺田智祐、森井博朗 : がん領域におけるチーム医療と薬剤師の役割、第 32 回日本臨床薬理学会年会、2011.12.1-3、浜松
5. Terada, T. : PK/PD and optimal usage of anticancer drugs: Viewpoints from the pharmacists、日本薬物動態学会第 26 回年会、2011.11.16-18、広島
6. 寺田智祐 : がんを専門とする薬剤師のキャリアパス—臨床薬学研究者の立場から—、第 70 回日本癌学会学術総会、2011.10.3-5、名古屋
7. Terada, T. : Role of pharmacists in the frontline of pharmacotherapy、第 21 回日本医療薬学会、2011.10.1-2、神戸
8. 寺田智祐 : 新規経口マルチキナーゼ阻害剤の体内動態と pharmacogenomics、第 9 回日本臨床腫瘍学会学術集会 2011.7.21-23、横浜
9. 寺田智祐 : 「薬剤師によるがん薬物療法のエビデンス構築」、第 32 回日本病院薬剤師会近畿学術大会、2011.1.23、神戸
10. Terada, T. and Inui, K.: "Gene regulation of drug transporters: Implications to drug disposition"、PSWC2010/AAPS Annual Meeting and Exposition、2010.11.15、ニューオリンズ(アメリカ)
11. Terada, T. : "Expression and genome analyses of drug transporters and their clinical applications"、25th JSSX Annual Meeting in Tokyo、2010.10.8、大宮
12. 寺田智祐 : 「がん薬物療法を支える薬剤師の scientific approaches」、医療薬学フォーラム 2010、2010.7.10、広島

[図書] (計 1 件)

1. 寺田智祐 : ペプチドトランスポーターの発現・機能ならびに消化管における薬物輸送の制御。難吸収性薬物の吸収性改善と新規投与製剤の開発、山本

昌監修、104-109、シーエムシー出版、2012.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寺田 智祐 (TERADA TOMOHIRO)
滋賀医科大学・医学部・教授
研究者番号 : 10324641

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

福土 将秀 (FUKUDO MASAHIDE)
京都大学・医学系研究科・助教
研究者番号 : 60437233

柳原 一広 (YANAGIHARA KAZUHIRO)
京都大学・医学系研究科・准教授
研究者番号 : 70332731

波多野 悦郎 (HATANO ETSURO)
京都大学・医学系研究科・助教
研究者番号 : 80359801

上野 貴之 (UENO TAKAYUKI)
京都大学・医学系研究科・助教
研究者番号 : 40452362

神波 大巳 (KAMBA TOMOMI)
京都大学・医学系研究科・助教
研究者番号 : 20402836

手良向 聡 (TERAMUKAI SATOSHI)
京都大学・医学系研究科・准教授
研究者番号 : 20359798