

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：34509

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K06771

研究課題名(和文) 抗癌剤シスプラチンのmulticycleにおける腎障害の予測および影響因子の探索

研究課題名(英文) Prediction of cisplatin-induced nephrotoxicity in multicycle and exploration of risk factors

研究代表者

福島 恵造 (Fukushima, Keizo)

神戸学院大学・薬学部・講師

研究者番号：30454474

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)：基礎実験におけるシスプラチン誘発性腎毒性は、準生理学的モデルにより良好に捕捉された。また、単回投与時による一括投与と分割投与(一括投与量を5分割し、5日間連続投与)における腎毒性を直接比較し、分割投与により腎毒性が減弱することを見出した。臨床研究では、基礎研究で構築したモデルによりmulticycleにおける腎毒性を良好に捕捉されたが、リスク因子として臨床的意義のあるものは見いだせなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

シスプラチンの分割投与による腎毒性軽減効果には一部の臨床研究では否定的である。本検討では、この効果を支持する基礎的エビデンスを提供することができた。また、基礎研究で構築したシスプラチン誘発性腎毒性モデルは、臨床における腎毒性を補足するには有用であり、今後の活用が期待される。

研究成果の概要(英文)：Cisplatin-induced nephrotoxicity in basic experiments was well captured by the developed semi-physiological model. In addition, a direct comparison was conducted between single dosing and split dosing, in which one dose was divided into 5 continuous administration for 5 days. The results clearly showed that the split dosing regimens attenuate nephrotoxicity compared to single dosing. In clinical research, the developed model in basic experiments successfully described nephrotoxicity in multicycle, but no clinically significant risk factors were found.

研究分野：薬物動態

キーワード：シスプラチン 腎毒性 反復投与 慢性腎毒性 母集団解析 Pharmacometrics

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

シスプラチン (CDDP) は、上市されて約 40 年近く経ちカルボプラチンなどの誘導体が開発されても、効果・実績の点で未だに first line として用いられる。しかし、投与患者の約 1/3 に腎障害が観察され、治療計画の変更を余儀なくされることが多々ある。CDDP 誘発性急性腎障害 (acute kidney injury, AKI) は発症メカニズムも含め非常に intensive に研究されている。AKI が投与後 3-5 日に一過性に観察されるのに対し、軽微であるが長期に渡り継続する亜慢性腎障害 (sub-chronic kidney injury, sCKI) がしばしば観察される。CDDP の長期投与で尿細管間質性障害・糸球体硬化症が誘発され慢性腎障害へ変遷すると言われており、この過程には腎臓の線維化が関与していると言われている。慢性腎障害への引き金になる sCKI は、CDDP の投与 cycle を経るごとに不可逆的に進行し、CDDP だけでなく合併症対策に用いる他の腎排泄型薬物の投与制限因子にもなっている。臨床現場で sCKI は AKI と同等以上に臨床問題となっているが、sCKI に関する報告は少なく、程度・進行具合およびリスク因子等の科学的情報が圧倒的に不足している。

### 2. 研究の目的

sCKI が、どの用量・cycle に対してどの程度発現・進行するのか? どのようなヒトで高いリスクがあるのか? すなわち、

目的 (1) CDDP の multicycle における sCKI の予測・定量化

目的 (2) sCKI に影響する因子の探索・定量化

上記 2 点の解明を主目的とし、これらを以って『腎障害の予測・回避に貢献』することが最終目標である

### 3. 研究の方法

【目標 (1)】CDDP の multicycle における sCKI の予測・定量化 (基礎研究): ラットを用いた基礎実験において、種々の CDDP 用量・用法における sCKI の dose-response 曲線を収集し、sCKI の準生理学的モデルを構築し、任意の用法・用量および cycle における sCKI を予測可能とする。準生理学的モデルとして、腎機能指標である血清クレアチニン (Cr) の物質収支を記述し、その排泄 (クレアチニンクリアランス、CLcr) を CDDP が阻害する過程を以下のように立式 (モデル化) する。

$$\frac{dCr}{dt} = Kin - Cr \times \frac{CLcr}{Vcr} \times DsCKI$$

ここで、Kin: Cr 生成速度、Vcr: Cr の分布容積、および DsCKI: sCKI 増悪化係数を表す。一方、DsCKI は以下の 2 つのモデルを検討する。

$$\text{相乗毒性モデル: } DsCKI = \prod_{k=1}^n \left( 1 - \frac{CDDP_k^y}{Km^y + CDDP_k^y} \right)$$

$$\text{相加毒性モデル: } DsCKI = 1 - \frac{(\sum_{k=1}^n CDDP_k)^y}{Km^y + (\sum_{k=1}^n CDDP_k)^y}$$

ここで、Km: 50%最大毒性用量、 $CDDP_k$ : k 回目の CDDP 投与量、および  $y$ : Hill 係数を表す。Km および  $y$  が非線形を表現することとなり、この値の個体差もしくは影響因子を同定・定量化することで、個々の患者の sCKI を予測することが可能となり、それを回避すべき方策を検討することが可能となる。

まず、1cycle のみでの DsCKI を推定する為に、1~7.5 mg/kg の用量で単回投与し sCKI を (血清 Cr 値を経時的に) 実測し、dose-response 曲線を得る。続いて、multicycle (3 cycle) 時の sCKI を実測し、上述の相乗毒性モデルおよび相加毒性モデルで解析し、両モデルの優劣を評価する。この一連の流れを、分割投与時 (1 cycle あたりの CDDP 投与量を 5 分割、5 日間連続投与) でも同様に行う。

【目標 (2)】神戸市立医療センター中央市民病院におけるカルテ調査による後ろ向き検討より、基礎実験で構築した sCKI 準生理学的モデルのヒトへの外挿および母集団解析による因子の探索・定量化を検討する。

### 4. 研究成果

【目標 (1)】CDDP 投与量として 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6.25, および 7.5 mg/kg で単回投与 (各投与量群 n=5~6) した後、経日的に採血した。準生理学的モデルで sCKI を解析した結果、ラットにおける Km および  $y$  は、それぞれ 2.77 mg/kg および 3.02 であった。続いて、CDDP 3 cycle を、各 cycle の投与量に基づき、同用量を反復する A 群 (3 mg, 3mg, 3mg)、漸増する B 群 (1 mg, 3 mg, 5mg) および、漸減する C 群 (5 mg, 3 mg, 1 mg) の 3 群において、随時 sCKI を測定し、2 つ

の準生理学的モデル（相乗毒性または相加毒性）で解析した。その結果、予想に反して両モデルによる毒性の予測性は同等であった。原因を精査したところ、rat において両者の違いを検出するためには概ね 10 回以上の反復投与が必要であると見積もられた。これは rat における毒性感受性（ $K_m$  および  $V_{max}$ ）に依存しており、研究計画当初では予測できなかった。

後述する臨床研究の結果を受けて、同様の研究を分割投与時（1 cycle あたりの CDDP 投与量を 5 分割、5 日間連続投与）で行い、単回投与時の毒性と直接比較した。結果として分割投与時では、急性毒性（AKI）および sCKI の両者が減弱していた（図 1）。

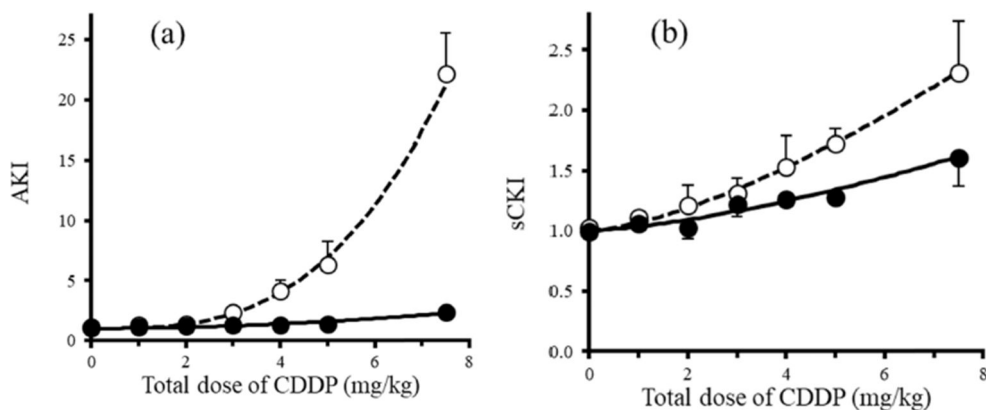


図 1. 単回投与および分割投与時における(a)AKI および(b)sCKI. 図中シンボルは単回投与群 (○) および分割投与群 (●) を示し、AKI および sCKI の毒性は baseline からの比として表している. Fukushima K et al. Biomed Pharmacother. 2022;147:112619.

分割投与による腎毒性減少に関して賛否両論の臨床報告が散見されるが、主要評価項目として直接比較した論文は皆無であり、本検討により分割投与の利点をサポートする基礎的エビデンスを提供することができた。また、副次的に本研究からも反復投与時の毒性モデルとして相乗毒性モデルが妥当と考えられた（相加毒性モデルでは、総投与量が等しいので投与方法による差は生じない）。しかし、最終的なモデルの優劣は臨床研究で判断されるべきと結論付けた。

【目標(2)】カルテ調査による後ろ向き検討より、基礎実験で構築した sCKI 準生理学的モデルのヒトへの外挿および母集団解析による腎毒性のリスク因子の探索・定量化を検討した。検討因子としては、年齢・性別・体重などの身体学的特徴、各種臨床検査値、ならびにがんの stage・化学療法レジメンなどを検討した。腎毒性は基礎研究と同様に Cr 値で評価した。相乗毒性モデルにより、観測値は良好に捕捉されたが、影響因子として同定・定量されたものは CDDP 分割投与のみであった（分割投与により有意に腎毒性のリスクが高い）。しかし、CDDP 分割投与は、肺切除などによる有効肺血管床が小さい患者で腎保護療法である大量の水分負荷が行えない（浮腫を回避するため）患者に対する代替療法である。従って、腎保護療法である大量の水分負荷が施行されていないので腎毒性が強く表れるのは当然のことであり、このリスク因子に臨床的意義はない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Fukushima Keizo, Futatsugi Azusa, Maekawa Maiko, Naito Saya, Okada Akira, Sugioka Nobuyuki	4. 巻 147
2. 論文標題 Comparison of cisplatin-induced nephrotoxicity between single-dose and split-dose administration to rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 112619 ~ 112619
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.biopha.2022.112619	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 前川 真衣子、内藤 清、福島 恵造、杉岡 信幸
2. 発表標題 一括投与時と分割投与時のCisplatin誘発性腎毒性の比較検討
3. 学会等名 第140年会 日本薬学会 2020年 3月（京都）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 丸岡 由奈、堀田 拓海、福島 恵造、杉岡 信幸
2. 発表標題 Cisplatin反復投与時における腎障害の予測
3. 学会等名 第140年会 日本薬学会 2020年 3月（京都）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀田 拓海、井澤 春香、福島 恵造、池村 舞、安藤 基純、富井 啓介、池末 裕明、橋田 亮、杉岡 信幸
2. 発表標題 シスプラチン反復投与時における腎障害の進行予測および影響因子の探索
3. 学会等名 第29回 日本医療薬学会年会 2019年 11月（福岡）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keizo Fukushima
2. 発表標題 PopPKPD Analysis of Cisplatin Induced Nephrotoxicity: An Apoptotic Signal Transduction-Indirect Response Model
3. 学会等名 第二回Pharmacometrics Japan Conference 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 二木 梓, 福島 恵造, 丸岡 由奈, 杉岡 信幸
2. 発表標題 Population dose-response modelを用いた抗がん剤Cisplatin反復投与による腎毒性の予測
3. 学会等名 第42回日本臨床薬理学会学術総会 2021年12月(仙台)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

神戸学院大学薬学部臨床薬物動態学研究室 <a href="http://www.pharm.kobegakuin.ac.jp/~clink/index.html">http://www.pharm.kobegakuin.ac.jp/~clink/index.html</a>
--

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	杉岡 信幸  (Sugioka Nobuyuki)  (40418934)	神戸学院大学・薬学部・教授    (34509)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	池末 裕明  (Ikesue Hiroaki)  (60748010)	神戸学院大学・薬学研究科・連携准教授    (34509)	
研究協力者	橋田 亨  (Hashida Tohru)  (60378734)	神戸学院大学・薬学研究科・連携教授    (34509)	

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