

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390038

研究課題名(和文) フッ化ピリミジン系抗癌剤による薬物相互作用回避のための処方設計支援システムの構築

研究課題名(英文) Development of support system for dosage adjustment to avoid drug-drug interactions caused by fluoropyrimidine anti-cancer drugs

研究代表者

澤田 康文 (SAWADA, Yasufumi)

東京大学・大学院薬学系研究科・教授

研究者番号：80114502

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,600,000円

研究成果の概要(和文)：フッ化ピリミジン系抗癌薬は、抗てんかん薬(フェニトイン)や抗凝固薬(ワルファリン)との薬物相互作用(飲み合わせ)の問題を引き起こす。本研究では、HepaRG細胞を用いた試験によって本相互作用のメカニズムを明らかにした。また、相互作用の症例データを収集し、相互作用を表現可能な薬物動態・薬力学モデルを構築した。構築したモデルを用いることで、フッ化ピリミジン系抗癌薬を併用する際に、フェニトインの血中濃度を変動させない投与量を予測することが可能となった。

研究成果の概要(英文)：Fluoropyrimidine anti-cancer drugs cause the drug-drug interactions with anti-epileptic drugs (phenytoin) and anticoagulants (warfarin). In this study, we conducted experiment using HepaRG cells, and then elucidated the mechanism of this interaction. Also, we collected cases which were co-administrated fluoropyrimidine anti-cancer drugs and phenytoin or warfarin, and constructed pharmacokinetic-pharmacodynamic model that can represent the interaction. When used in combination with fluoropyrimidine anti-cancer drugs, it is possible to predict a phenytoin dosage as not to vary the phenytoin concentration using the constructed models.

研究分野：臨床薬物動態学

キーワード：薬物間相互作用 フッ化ピリミジン系抗癌薬 薬物代謝酵素 フェニトイン ワルファリン

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 薬物療法の目覚ましい発展に伴い、多剤併用の機会が増え、薬物間相互作用が臨床的にも大きくクローズアップされている。医薬品適正使用のためには、最新の薬物間相互作用に関する情報に基づき、問題のある医薬品の併用を可能な限り避ける必要がある。

(2) 一方で、癌治療における化学療法は必要不可欠であり、抗癌薬と併存疾患治療薬との併用は不可避である。例えば、フッ化ピリミジン系抗癌薬と抗てんかん薬（フェニトイン）や抗凝固薬（ワルファリン）との薬物間相互作用のように、相互作用を惹起することが判っていても、薬物治療上併用が避けられない場面が存在することも事実である。しかも、これらの薬物間相互作用は、フェニトイン中毒やワルファリンの作用増強による出血により、最悪の場合は死に至るなど、きわめて重篤な転帰をはらんでいる。しかし、現時点では薬物間相互作用の程度を事前に予測して、薬物動態・薬物作用の変動や有害事象の発現を回避するように厳密な処方設計を行うことはできない。

(3) フッ化ピリミジン系抗癌薬は薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP) の機能を阻害し、その基質薬物の体内からの消失を遅延させることで血中濃度を上昇させると考えられている。フッ化ピリミジン系抗癌薬の併用開始後、薬物動態・薬物作用 (PK/PD) の変動が現れるまでに時間差のある時間依存的な相互作用とされるが、その詳細は不明であり、また、未変化体や代謝物のうちいずれが相互作用を引き起こすのかも明らかになっていない。

## 2. 研究の目的

(1) 本研究では、フッ化ピリミジン系抗癌薬と CYP2C9 の基質であるフェニトインあるいはワルファリンとの薬物間相互作用について、メカニズムの解明および PK/PD 解析に基づいた相互作用評価システムの構築を行うとともに、薬剤師・医師とのネットワークを活かした相互作用症例収集並びにシステム評価を行い、『医療現場で使用可能な相互作用評価システム』を構築することを目的とする。すなわち、

薬物間相互作用の予測において最も重要となるフッ化ピリミジン系抗癌薬との薬物間相互作用の分子メカニズムの解明を目指す。

薬物間相互作用による薬物動態・薬物作用果の変動や副作用の発現リスクを予測するための基礎データとなる相互作用症例を大規模に収集する。

明らかにした相互作用メカニズムと収集した相互作用症例をもとに、本薬物間相互作用による薬物動態・薬物作用変動を表現することが可能な PK/PD モデルの構築を目指す。

医療現場の処方設計の場面において利用可能な相互作用評価システムの開発を目指す。

## 3. 研究の方法

(1) 薬物間相互作用メカニズムの解明：評価系として、CYP の代謝活性や誘導能を保持するヒト肝腫瘍由来 HepaRG 細胞を用い、フッ化ピリミジン系抗癌薬の活性本体である 5-フルオロウラシル (5-FU) がフェニトインやワルファリンの主代謝酵素である CYP2C9 に及ぼす影響を検討した。種々濃度の 5-FU 存在下で HepaRG 細胞を様々な期間培養し、CYP2C9 の代謝活性を P450-Glo アッセイで、CYP2C9 の mRNA 発現量をリアルタイム PCR で測定した。また、CYP2C9 以外の CYP についても同様に検討するとともに、mRNA 発現量の網羅的な変動を DNA マイクロアレイにより検討した。

(2) 薬物相互作用症例の収集：フッ化ピリミジン系抗癌薬との併用により、フェニトインの血中濃度が上昇した症例およびワルファリンの薬理効果が増強（プロトロンビン時間-国際標準化比：PT-INR が上昇）した症例を、我々の医療者間ネットワーク（全国薬剤師間情報交換・研修システム（アイフィス）など）を介して、さらに学術雑誌や学会・学術集会において自発報告を行った著者・演者にコンタクトを取り、症例の詳細な経過に関するデータを入手した。

(3) 薬物間相互作用を表現する PK/PD モデルの構築と症例解析：

フェニトイン：フェニトインの PK モデルは、1-コンパートメントモデルに従うと仮定し、体内動態の非線形性を表現するためにミカエリス・メンテン式を組み込んで構築した。フッ化ピリミジン系抗癌薬のうち、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤およびテガフル・ウラシル配合剤を投与後の 5-FU の血中濃度推移を表す PK モデルは、我々が過去に報告したものをを用いた [Drug Metab Pharmacokinet. 22(3): 162-168, 2007]。カペシタビン、5-FU 肝動注・静注における 5-FU 肝臓中濃度推移には、生理学的 PK モデルを用いた。フッ化ピリミジン系抗癌薬とフェニトインとの薬物間相互作用に関しては、5-FU 濃度に依存して CYP2C9 の生成速度定数が低下すると仮定して構築した。

ワルファリン：フェニトインと同様にモデルを構築した。なお、ワルファリンの血中濃度と薬理効果である PT-INR との関係は Hamberg AK らによる既報のモデル [Clin Pharmacol Ther. 81(4): 529-538, 2007] を用いた。

(4) 相互作用予測アプリの開発：多数の症例を解析して解析データが集積できた TS-1 とフェニトインとの薬物相互作用について、フェニトイン服用中の患者が TS-1 併用を開始する際のフェニトイン血中濃度推移を予測するアプリを設計した。

#### 4. 研究成果

(1) 薬物間相互作用メカニズム：5-FU 存在下で HepaRG 細胞を培養したところ、1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上の濃度で 72 時間の曝露により CYP2C9 の代謝活性は低下する傾向を認め、0.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上の濃度で 168 時間の曝露により CYP2C9 代謝活性は有意に低下した (図 1)。また、代謝活性の低下と一致して、10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度で 72 時間の曝露により CYP2C9 mRNA の発現量は低下した。

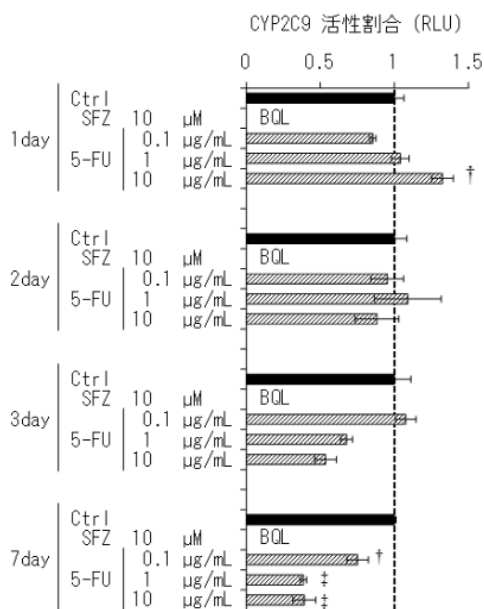


図 1. CYP2C9 代謝活性に及ぼす 5-FU の影響

また、HepaRG 細胞を 5-FU に 3 日間曝露して mRNA の変動を網羅的に解析した結果、CYP2C9 以外にも、CYP3A4、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19 といった多くの CYP や、薬物解毒機構関連分子である GST、SULT、UGT、ABC トランスポーター、SLC トランスポーターなどの mRNA 発現量も減少した。これら薬物解毒機構関連分子の多くは転写因子 NR1I2 (PXR)、NR1I3 (CAR)、NR2A1 (HNF4) により発現制御を受けている遺伝子であり、これら転写因子の mRNA 発現量も減少した。

これまで、フッ化ピリミジン系抗癌薬と

CYP2C9 の基質薬物であるフェニトインやワルファリンとの時間依存的な薬物間相互作用に関して、フッ化ピリミジン系抗癌薬はヒトの CYP に対して直接的な阻害 (競合阻害や mechanism-based 阻害) を起こさないことは報告されていたが、詳細なメカニズムは不明であった。本研究の結果から、フッ化ピリミジン系抗癌薬は、その活性本体である 5-FU が CYPs の発現調節を担う転写因子に影響を及ぼし、CYP2C9 の mRNA 発現量を低下させ、CYP2C9 代謝活性を阻害するものと考えられる。

また、5-FU は CYP2C9 以外にも多くの薬物解毒機構関連分子の mRNA 発現量も低下させたことから、フェニトインやワルファリン以外の薬物とも相互作用を起こす可能性が示唆される。現時点で、この結果を裏付ける臨床報告はほとんどなく、今後の検討課題である。

(2) 薬物相互作用症例：我々が持つ医療現場とのネットワークを介した相互作用症例収集により、フェニトインについては、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用の 11 症例、カペシタピンとの併用の 2 症例、フルオロウラシル或いはカペシタピンとの併用の 1 症例を収集した。また、ワルファリンについては、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用の 42 症例、カペシタピンを含むレジメンとの併用の 1 症例を収集した。さらに、フェニトインとワルファリンとテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用の 1 症例を収集した。多くの症例が収集されたことは、本相互作用の医療現場における重要性を示唆するものである。

また、これらの症例では、フッ化ピリミジン系抗がん剤併用開始からフェニトイン血中濃度上昇や副作用発現、PT-INR 上昇を認めるまで、およびフッ化ピリミジン系抗がん剤併用中止から血中濃度や PT-INR が治療域内に低下するまでに、数週間程度の日数を要するという時間依存的な特徴を認めた。

(3) 薬物間相互作用を表現する PK/PD モデル：

相互作用モデル：収集したフッ化ピリミジン系抗癌薬とフェニトインやワルファリンとの相互作用症例における、併用を開始してから血中濃度や薬理作用の変動が現れるまでに時間を要するという特徴と、HepaRG 細胞を用いた検討により示唆されたフッ化ピリミジン系抗癌薬の活性本体である 5-FU が CYPs の発現調節を担う転写因子に影響を及ぼし、CYP2C9 の mRNA 発現量を低下させ、CYP2C9 代謝活性を阻害するというメカニズムを基に、5-FU 濃度に依存して CYP2C9 の生成速度定数が低下する

という相互作用モデルを構築した。例として、フェニトインの相互作用に関するモデルを図2に示す。

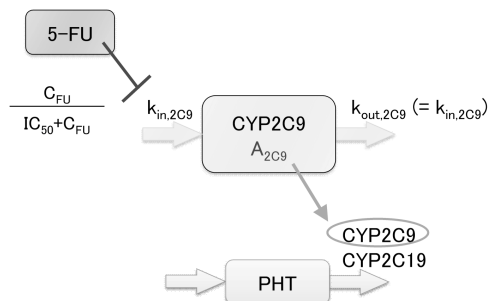


図2. フッ化ピリミジン系抗腫瘍薬とフェニトインの薬物相互作用モデル

フェニトインの症例解析：構築したモデルを用いて収集した症例を解析した結果、いずれの症例においてもフェニトインの血中濃度推移を良好に表現できた。一例を図3に示す。

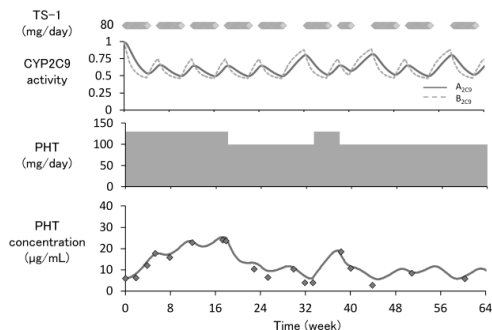


図3. フッ化ピリミジン系抗腫瘍薬とフェニトインの相互作用症例のモデル解析結果

このうち、症例数が多かったテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用に関して、CYP2C9 代謝活性の半減期は平均 8.49 日（範囲：2.46～48.1 日）と算出された。過去の *in vitro* 試験において、CYP2C9 タンパク質や代謝活性の半減期は 4～4.9 日と報告されており、本研究でのモデル解析の結果と大きく乖離しておらず、妥当であると考えられる。

ワルファリンの症例解析：構築したモデルを用いて収集した症例を解析した結果、いずれの症例においてもワルファリンの薬理効果の指標である PT-INR 推移を概ね良好に表現できた。

(4) 相互作用評価システム：解析した症例のうち、十分な症例数があり、解析結果が最も良好であったテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤とフェニトインとの相互作用に関して、相互作用の予測に関する検討を行った。

症例個々の投与设计：構築したモデル

を用いることにより、各症例におけるテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤併用時にフェニトインの血中濃度を一定に保つためのフェニトインの投与量を算出できた。

投与设计法の提案：構築したモデルと症例解析により得られたパラメータを用いて、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (S-1) 80、100、120 mg/日を 4 週間投与・2 週間休薬のスケジュールで投与する場合、フェニトインの血中濃度を一定に維持するために必要な 1 週間ごとの用量調節法を算出した (表 1)。

表 1. フェニトインの用量調節法 (併用前投与量に対する比)

	併用開始後週数					
	S-1	1	2	3	4	5
80 mg	0.88	0.70	0.60	0.55	0.64	0.80
100 mg	0.86	0.66	0.55	0.49	0.59	0.77
120 mg	0.85	0.63	0.51	0.44	0.55	0.75

フェニトインの維持用量 250 mg/日、維持血中濃度 15 µg/mL、体重 60 kg の仮想患者が、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 80 mg/日の 4 週間投与・2 週間休薬による化学療法を開始したと想定して、表 1 の用量調節法に従ってフェニトインの用量を調節したとき、フェニトイン血中濃度は非併用時の 92～113% の範囲内におさまると予測された。

相互作用予測アプリ：構築したモデルと症例解析により得られたパラメータを基に、患者の体重、フェニトイン維持用量と血中濃度、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の用法用量を入力することで、併用時に予想されるフェニトイン血中濃度の推移を表示するアプリを設計し、iPad 用のアプリを作成した (図 4)。

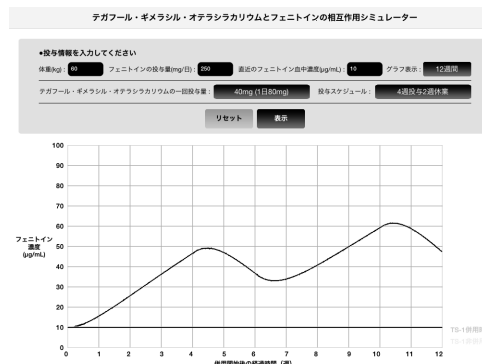


図4. テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤とフェニトインの薬物相互作用予測アプリ

なお、本アプリは iPad で動作するように設計したため、予め組み込まれた CYP2C9 活性推移の近似式をもとにしたシミュレ

ションを行う機能しか搭載していない。臨床現場でより有効に活用するためには、今後、投与設計機能などを追加していく必要がある。

投与設計における注意点：本研究の結果から、CYP2C9 の代謝活性はフッ化ピリミジン系抗癌薬投与中に徐々に減少し、休薬期間中（さらに投与中止後）に徐々に回復するが、一般的な休薬期間では完全には回復しないと予測される。したがって、フッ化ピリミジン系抗癌薬投与中は、常にモニタリングを行い、フェニトインの投与量を調節する必要がある。本研究で構築したモデルは、そのような場合の投与設計に有用であると考えられる。

しかしながら、本研究で得られたパラメータは限られた症例に基づくものであることから、あくまで投与設計をサポートするものであり、フッ化ピリミジン系抗癌薬投与中は綿密な TDM を行うことは必須である。

## 5 . 主な発表論文等

〔学会発表〕(計3件)

新保 拓未、佐藤 宏樹、三木 晶子、堀里子、澤田 康文、薬物動態解析システムを搭載したフェニトイン・ティーエスワン間相互作用回避支援アプリの開発、第 23 回日本医療薬学会年会、2013 年 9 月 21 日、東北大学川内北キャンパス（宮城県仙台市）

新保 拓未、佐藤 宏樹、三木 晶子、堀里子、中村 敏明、政田 幹夫、澤田 康文、フェニトインと TS-1 との相互作用回避のための薬物動態モデル、第 22 回日本医療薬学会年会、2012 年 10 月 27 日、朱鷺メッセ（新潟県新潟市）

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

澤田 康文 (SAWADA, Yasufumi)  
東京大学・大学院薬学系研究科・教授  
研究者番号：8 0 1 1 4 5 0 2

### (2)研究分担者

堀 里子 (HORI, Satoko)  
東京大学・大学院情報学環・准教授  
研究者番号：7 0 3 1 3 1 4 5

佐藤 宏樹 (SATO, Hiroki)  
東京大学・大学院薬学系研究科・助教  
研究者番号：8 0 4 5 1 8 5 5