

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：34306

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K18937

研究課題名(和文)母集団PK-PD解析による血漿中薬物濃度を用いたがん化学療法の個別化

研究課題名(英文) Population pharmacokinetic-pharmacodynamic model analysis of drug plasma concentration in cancer chemotherapy

研究代表者

河淵 真治 (Kobuchi, Shinji)

京都薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：70747237

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：フッ化ピリミジン系抗がん剤5-フルオロウラシル(5-FU)の血漿中濃度を用いたがん化学療法の個別化を目的に、母集団薬物動態解析および薬物動態-薬力学的(PK-PD)モデル解析を駆使し、血漿中濃度の個体間、個体内変動を評価するとともに、薬効・毒性発現との関係を定量的に評価した。その結果、5-FUクリアランスの日内変動パターンを把握できたと同時に、骨髄抑制発現・重篤度を予測可能なPK-PDモデル構築に成功した。これらの知見は、5-FU血漿中濃度を用いた化学療法の個別化に貢献し得るとともに、治療成績の向上のみならず、科学的根拠に基づいた投与設計により医療費削減も期待される。

研究成果の概要(英文)：To develop the personalized chemotherapeutic strategies based on a pharmacokinetic-guided administration of 5-fluorouracil (5-FU), population pharmacokinetic model analysis were performed and pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) models were constructed. Inter- and intra-individual variations in plasma concentrations of 5-FU and myelosuppression were evaluated using rats. Circadian patterns of clearance of 5-FU could be characterized and the population PK-PD model successfully described the time-course alterations and individual predictions of the blood cell counts after administration of 5-FU. These findings provide useful information on the cost-effective chemotherapeutic strategies and contribute to improve clinical outcome.

研究分野：薬物動態学

キーワード：母集団薬物動態解析 薬物動態-薬力学的(PK-PD)モデル解析 個別化医療 フッ化ピリミジン系抗がん剤

## 1. 研究開始当初の背景

がん化学療法には、がん種に応じた標準的なレジメンが存在する一方で、治療効果や副作用の重篤度に明らかな個人差が認められ、このことが治療成績の不良の一因となっている。そこで、薬物の治療効果を最大限に、毒性発現を最小限にするために、患者個々に抗がん剤の用法用量を調整する個別化医療の実施が求められている。このような背景のもと、大腸がん化学療法の key drug である 5-フルオロウラシル (5-FU) について、2014 年 8 月に、本邦で『FOLFOX6 単独療法における血中 5-FU 濃度モニタリング情報を用いた 5-FU 投与量の決定』が高度先進医療として認められた。しかし、この医療技術には、採血時刻に伴う 5-FU 血漿中濃度の日内変動が考慮されていない等の課題が存在することから、血漿中濃度の適切な評価、並びに至適治療域へ向けた投与設計が困難となっている。このことから、5-FU 血漿中濃度モニタリング情報を用いた個別化医療には、さらなる改良が求められており、エビデンスの構築が急務となっている。

## 2. 研究の目的

個々の患者から得られた 5-FU 血漿中濃度を母集団薬物動態学的に評価し、その情報から患者個々の治療効果・毒性発現が予測できれば、科学的根拠に基づいた投与設計が可能となる。このことは治療成績の向上のみならず、無駄な投薬と過度の減量の理論的回避によって医療費削減も期待できる。したがって、本研究では、母集団薬物動態解析により 5-FU 血漿中濃度の個体間変動、日内変動リズムとその程度を明らかにすると同時に、5-FU 血漿中濃度 (PK) と薬効 (PD) との関係を定量的に関連付ける PK-PD モデルを構築する。

## 3. 研究の方法

(1) 5-FU 血漿中濃度の個体間変動・日内変動の解明と解析モデル構築

Wistar 系雄性ラットに対して 5-FU を 20 mg/kg の用量で 7、10、13、16、19、または 22 時に急速静脈内投与後、5-FU 血漿中濃度を LC-MS/MS にて測定した。得られた血漿中濃度データを用いて、日内変動リズムを記述できるモデルを構築した。なお、これらのモデル解析は、Phoenix NLME<sup>®</sup>を用いて行った。

(2) 5-FU 投与後の毒性発現の個体間変動と日内変動の解明

Wistar 系雄性ラットに対して 5-FU を、5、10 または 20 mg/kg の用量で 1 日 1 回、4 日間静脈内投与し、投与開始 28 日目まで経時的に採血を行った。毒性薬力学的指標として、体重減少および血液中の赤血球、白血球、リ

ンパ球について血球数を測定した。得られた実測値に対し、Friebert らの骨髄抑制モデル<sup>1)</sup>に基づいて母集団 PK-PD モデル解析を行った。

(3) 食道がん化学放射線療法を受けた患者における 5-FU 血漿中濃度の母集団解析

基礎研究にて得られた 5-FU 血漿中濃度の日内変動に関する知見を基に、臨床データを用いて母集団薬物動態解析を行った。既報の食道がん化学放射線療法を受けた患者の 5-FU 血漿中濃度データ<sup>2)</sup>を用い、日内変動と投与サイクルによる影響を取り入れたモデル式にて母集団解析を行った。

(4) 5-FU 血漿中濃度に及ぼす先行急速静脈内投与の影響

5-FU 持続点滴前に行われる高用量の 5-FU 急速静脈内投与 (bolus 投与) が 5-FU 体内動態に与える影響について、基礎的検討を行った。Wistar 系雄性ラットを 3 群に分類し、生理食塩水、20 または 60 mg/kg の用量で 5-FU を先行急速静脈内投与し、続いて、下大腿静脈から 50 mg/m<sup>2</sup>/hr の速度で 4 時間持続点滴を行った。得られた 5-FU 血漿中濃度から薬物動態学的解析を行った。また、5-FU の代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) に着目し検討を行った。ウラシルとジヒドロウラシルとの血漿中濃度比から DPD 活性の経時的变化を間接的に評価すると同時に、実験終了後に肝臓を摘出し、in vitro 代謝実験にて DPD 活性を評価した。

(5) 経口フッ化ピリミジン系抗がん剤カペシタピンの母集団薬物動態解析

5-FU のプロドラッグであるカペシタピン投与後の 5-FU 血漿中濃度について、日内変動を記述できるモデルを構築し、母集団薬物動態解析を行った。Wistar 系雄性ラットに対してカペシタピン (180 mg/kg) を、7、13、または 19 時に経口投与し、経時的に得られた血漿サンプル中の薬物濃度を LC-MS/MS にて測定した。得られた血漿中濃度データについてコサイナー法を取り入れたモデルにて母集団薬物動態解析を行った。

(6) 大腸がんモデルラットにおける UFT 投与後の PK-PD モデリング

1,2-ジメチルヒドラジン/デキストラン硫酸ナトリウム誘発大腸がんモデルラットに対し UFT (FT : 30 mg/kg) を 1 日 1 回、14 日間経口投与し、得られた薬物血漿中濃度および腫瘍体積を用いて PK-PD モデリングを行った。Simeoni らの腫瘍増殖モデル<sup>3)</sup>を PD モデルに取り入れ、解析には Phoenix WinNonlin<sup>®</sup>を用いた。

#### 4. 研究成果

##### (1) 5-FU 投与後の血漿中濃度、毒性発現の母集団解析

コサイナー法という統計学的手法を用いることで、ラットにおける 5-FU 血漿中濃度の日内変動リズムを記述可能であることがわかり、PK モデル構築に成功した。本モデルを用いた PK 解析によると、5-FU のクリアランス (CL) 値は、午前 10 時頃に最大となり、午後 10 時ごろに最小となるコサイン曲線となると推定された。さらに、点滴静注後の定常状態における 5-FU 血漿中濃度の日内変動をシミュレートすることが可能であった。これらの結果から、本モデルは血漿中濃度の日内変動を考慮した投与设计や、薬効・毒性発現を推定する上で適切な採血時刻の決定に役立つものと考えられた。

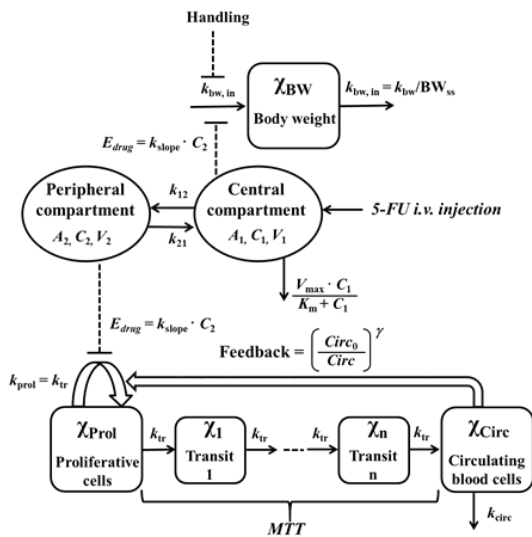


図 1 PK-PD モデル概念図

5-FU 投与後の毒性発現とその重篤度について、体重減少と血球数を PD マーカーとした母集団 PK-PD モデリングを行った (図 1)。その結果、5-FU 血漿中濃度と体重・リンパ球数の経時変化、PK-PD パラメータの個体内変動、個体内変動を精度良く推定可能であった (図 2)。5-FU の代謝に関する PK パラメータの個体内変動が 8.1%、個体内変動が 22.0% であったのに対し、体重ならびにリンパ球に対して 5-FU 感受性を表す PD パラメータの個体内変動が 82.6% および 50.1% と、比較的大きな値を示した。これらのことから、5-FU 投与後の毒性発現およびその重篤度には、5-FU 血漿中濃度の個体内変動のみならず、薬剤感受性も関与していることが示唆された。

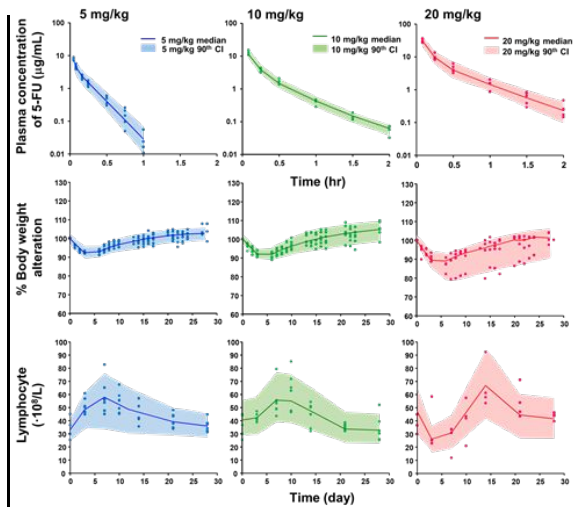


図 2 5-FU 投与後の血漿中濃度、体重変化およびリンパ球数の経時変化

##### (2) 食道がん化学放射線療法を受けた患者における 5-FU 血漿中濃度の母集団解析

5-FU/シスプラチン化学放射線療法を施行された食道がん患者の 5-FU 血漿中濃度に及ぼす日内変動と投与サイクルによる影響について母集団解析を行った。その結果、夕刻の 5-FU 血漿中濃度は朝方に比べて、母集団平均で 1.3 倍高く、また、2 サイクル目の方が 1 サイクル目に比べて 1.5 倍高かった。しかしながら、この採血時刻とサイクルによる血漿中濃度の個体内変動は 23.3% 以下と比較的小さいことがわかった。さらに、この 2 点の共変量を除いた患者個々の 5-FU 血漿中濃度と治療成績との間に相関関係が認められた。これらの結果から、治療成績に対する 5-FU 血漿中濃度の日内変動と投与サイクルによる影響は小さいものと考えられた。

##### (3) 5-FU 血漿中濃度変動に関わる因子の探索

5-FU 持続点滴前の bolus 投与について、点滴終了直後の血漿中濃度は bolus の有無にかかわらず同等であったものの、点滴終了後の 5-FU 半減期は、bolus 投与により、投与量依存的に、有意に延長することが示された。さらに、DPD 活性は、対照群では 5-FU の持続点滴終了後に経時的に回復したものの、bolus 20 mg/kg 投与群及び 60 mg/kg 投与群では回復しないことが示された。

一方、5-FU プロドラッグであるカペシタビン経口投与後の 5-FU 血漿中濃度には、投与時刻に伴う日内変動が存在することが明らかとなった。得られた薬物血漿中濃度について母集団薬物動態解析を行った結果、カペシタビン投与後の 5-FU の CL にも日内変動が認められ、その変動パターンは、5-FU 静脈内投与時と同様であった (図 3)。

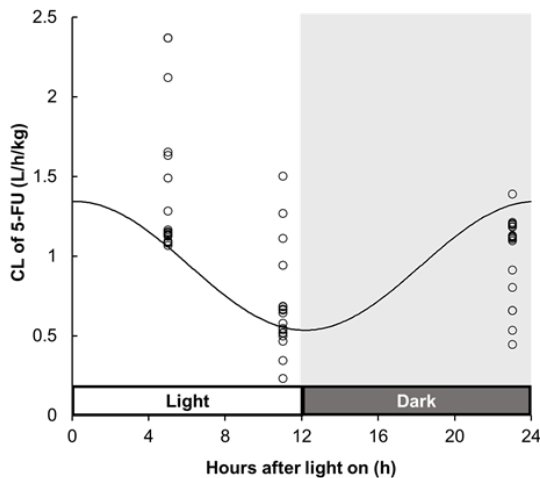


図3 カペシタピン投与後5-FUのクリアランスの日内変動

大腸がんモデルラットに対しUFTを反復投与した結果、単回投与時に比べて14日間反復投与後のテガフル及び5-FUの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)が増加していたことから、UFT反復投与に伴う血中滞留性の延長がUFTの抗腫瘍効果に寄与している可能性が示唆された。

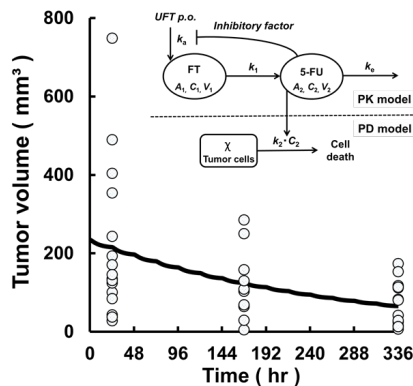


図4 UFT投与後の腫瘍体積の経時的变化とPK-PDモデルによるシミュレーション

さらに、腫瘍体積をPDマーカーとしてUFT反復投与後のPK-PDモデルを構築した。モデル解析により得られた予測値と実測値平均値はほぼ一致していた(図4)。したがって、本PK-PDモデルは、5-FU血漿中濃度から腫瘍縮小を定量的に予測可能であり、投与設計に有用なツールとなり得ることが示唆された。

#### 引用文献

- 1) Friberg et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 295:734-740, 2000.
- 2) Kuwahara et al. J. Exp. Clin. Cancer Res. 30:94, 2011.
- 3) Simeoni et al. Cancer Res. 64:1094-1101, 2004.

#### 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 4件)

- 1) Shinji Kobuchi, Yukiko Yazaki, Yukako Ito, and Toshiyuki Sakaeda: Circadian variations in the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites in rats. Eur. J. Pharm. Sci., 112, 152-158 (2018). 査読有.  
DOI: 10.1016/j.ejps.2017.11.021.
- 2) Shinji Kobuchi, Yukako Ito, and Toshiyuki Sakaeda: Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of 5-fluorouracil for toxicities in rats. Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 42(4), 707-718 (2017). 査読有.  
DOI: 10.1007/s13318-016-0389-3.
- 3) Shinji Kobuchi, Asuka Hayashi, Mayu Taniguchi, Yukako Ito, Takao Tamura and Toshiyuki Sakaeda: Effects of a bolus injection of 5-fluorouracil on dihydropyrimidine dehydrogenase activity in rats receiving continuous infusion of 5-fluorouracil. Cancer Chemother. Pharmacol., 78, 517-523 (2016). 査読有.  
DOI: 10.1007/s00280-016-3105-8.
- 4) Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Yuya Nakano, and Toshiyuki Sakaeda: Population pharmacokinetic modelling and simulation of 5-fluorouracil incorporating a circadian rhythm in rats. Xenobiotica, 46(7), 597-604 (2016). 査読有.  
DOI: 10.3109/00498254.2015.1100767

[学会発表](計 9件)

- 1) Motoi Tsuda, Maki Okamura, Takanori Nakamura, Shinji Kobuchi, Yukako Ito and Toshiyuki Sakaeda: Pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modeling and simulation of UFT on multiple dosing in colorectal cancer rats. 日本薬物動態学会第32回年会(東京)2017.11.
- 2) Takanori Nakamura, Shinji Kobuchi, Yukako Ito, and Toshiyuki Sakaeda: Tumoral distribution of tegafur and 5-fluorouracil after UFT administration to colorectal cancer

rats. 第 76 回日本癌学会学術総会 ( 横浜 ) 2017.9.

- 3) Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Toshiyuki Sakaeda: Population pharmacokinetic-pharmacodynamic model of 5-fluorouracil for myelosuppression and body weight loss. 15th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology (Kyoto, Japan), September 24-27, 2017.
- 4) 西尾夏美, 河淵真治, 伊藤由佳子, 柴田敏之: 大腸がん化学療法における 5-フルオロウラシルの血漿中濃度維持に及ぼすイリノテカンの影響. 日本薬剤学会第 32 年会 ( 埼玉 ) 2017.5.
- 5) 津田基, 佐藤孝和, 岡村真生, 中村貴憲, 河淵真治, 伊藤由佳子, 柴田敏之: 大腸がんラットにおける UFT の薬物動態学的 / 薬力学的評価. 日本薬学会第 137 年会 ( 宮城 ) 2017.3.
- 6) 矢崎由希子, 河淵真治, 伊藤由佳子, 柴田敏之: 母集団薬物動態解析によるカペシタビン投与後の 5-fluorouracil の日内変動把握. 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会 ( 鳥取 ) 2016.12.
- 7) Yukiko Yazaki, Shinji Kobuchi, Yukako Ito and Toshiyuki Sakaeda: Population pharmacokinetic analysis of capecitabine for circadian variations in rats. 日本薬物動態学会第 31 回年会 ( 長野 ) 2016.10.
- 8) 林明日香, 谷口真優, 河淵真治, 伊藤由佳子, 田村孝雄, 柴田敏之: 5-fluorouracil の急速静脈内投与による dihydropyrimidine dehydrogenase 活性への影響. 第 36 回日本臨床薬理学会学術総会 ( 東京 ) 2015.12.
- 9) Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Takao Tamura, and Toshiyuki Sakaeda: Increase in steady-state plasma concentrations of 5-fluorouracil (5-FU) via the suppression of dihydropyrimidine dehydrogenase activity by a bolus injection of 5-FU in advance. 14th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology (Rotterdam, Netherlands), October 11-15, 2015.

## 6 . 研究組織

### (1) 研究代表者

河淵 真治 (Kobuchi Shinji)

京都薬科大学・薬物動態学分野・助教

研究者番号 : 70747237