

令和 2 年 7 月 6 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08408

研究課題名(和文) 高齢がん患者に対する分子標的抗がん剤の投与設計法の確立

研究課題名(英文) Personalized medicine of oral molecular-targeted anticancer drugs for elderly patients

研究代表者

三浦 昌朋 (Miura, Masatomo)

秋田大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：30265194

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：高齢者は若年者と比較して、同じ投与量で高い血中濃度を示した。高齢者への分子標的抗がん剤を用いた治療方法は、標準的投与量で開始するよりも、低用量から開始し、血中濃度を指標に段階的に投与量を増やしていくdose-escalation法が有用である。これによって治療中断を回避し継続的な治療を実施することができる。投与前に遺伝子多型を解析するよりも、治療開始後に血中濃度を指標に治療を行った方が有用であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢患者への薬の投与は、成人という大きな括りの中で、添付文書記載の標準投与量で治療が行われている。しかし高齢患者において標準投与量が高用量になることが多く、特に分子標的抗がん剤の場合、投与開始2週間以内に重篤な副作用が出現し、治療中断に至るケースが散見される。今後、日本人の3人に1人が65歳以上になる高齢化社会を迎えるに当たって、高齢がん患者に適した治療法を再考する必要がある。本研究成果は、高齢者には低用量から投与を開始し、各分子標的抗がん剤の固有のターゲット血中濃度を指標に、投与量を段階的に増量することが必要であることを示している。

研究成果の概要(英文)：Plasma concentrations of molecular-targeted anticancer drugs in the elderly patients were higher than those in younger patients. For the elderly patients, the dose escalation regimen of molecular-targeted anticancer drugs was better than the standard dose regimen at avoiding treatment interruption due to side effects. The daily dose of molecular-targeted anticancer drugs might be adjusted based on target plasma concentration to avoid adverse events by therapeutic drug monitoring.

研究分野：医療薬学

キーワード：分子標的抗がん剤 血中濃度 遺伝子多型 高齢者

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

経口分子標的抗がん剤の血中濃度は、薬理効果(効果あるいは副作用)と関連することが報告されている。高齢者は肝血流量低下や肝代謝機能低下等により、経口時の初回通過効果の減少と、それに伴うバイオアベイラビリティの上昇によって、血中濃度が上昇することが考えられる。すなわちバイオアベイラビリティの低い薬剤を高齢者に経口投与すると、血中濃度が大きく上昇し、薬効が強くと考えられる。一方で、腎機能の低下により、連日投与によって血中濃度が上昇することも考えられる。本研究においてバイオアベイラビリティが比較的low、さらに投与量調節の可能な慢性骨髄性白血病治療薬ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、甲状腺がん治療薬レンパチニブを対象に、高齢者に対する治療戦略を構築する。

2. 研究の目的

高齢患者への薬の投与は、成人という大きな括りの中で、添付文書記載の標準投与量で治療が行われている。しかし高齢患者において標準投与量は高用量になることが多く、特に分子標的抗がん剤の場合、投与開始 2 週間以内に重篤な副作用が出現し、治療中断に至るケースが散見される。今後、日本人の 3 人に 1 人が 65 歳以上になる高齢化社会を迎えるに当たって、高齢がん患者に適した治療法を再考する必要があり、直近の課題である。

65 歳以上の血液がん及び甲状腺がん患者を対象に、経口分子標的抗がん剤の血中濃度を測定し、血中濃度と時間軸を考慮したより安全かつ有効な治療方法を開発する。

3. 研究の方法

1) ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ及びレンパチニブの血中濃度を、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて測定する。

2) 血中濃度は投与開始後 day3、day8、day15、day22、day29、その後毎月 1 回測定する。各分子標的抗がん剤の薬物動態に關与する CYP3A4、CYP3A5、ABCB1、ABCC2、ABCG2、SLC22A1、SLCO1B1、SLCO1B3 などの遺伝子多型を PCR-RFLP 法で解析し、血中濃度に影響を及ぼす薬物動態遺伝子多型を多変量解析によって見出す。

3) 腫瘍縮小効果、無増悪生存期間、副作用発現頻度と中央値、逸脱率などの臨床効果を評価する。

4. 研究成果

レンパチニブ服用患者を対象に、血中濃度、投与量と年齢について検討したところ、加齢に伴って、血中濃度が上昇し、投与量は減少した。

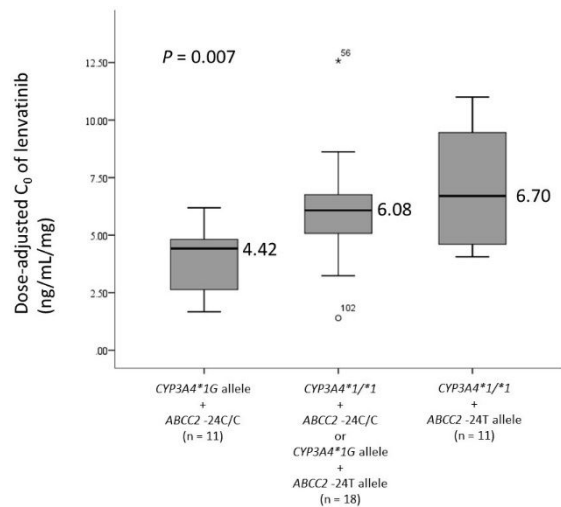
Group	Age 59		Age 60, 74		Age 75		P value
Female: Male	12 : 3		10 : 11		10 : 1		0.022
Age (years)	50.7 ± 7.5 ( 33 - 58 )		66.3 ± 3.8 ( 60 - 71 )		76.9 ± 2.1 ( 75 - 82 )		
Body weight (kg)	56.1 ± 13.2 ( 42 - 95 )		58.1 ± 11.9 ( 37 - 79 )		48.8 ± 8.9 ( 37 - 60 )		0.111
Maintenance daily dose (mg)	14.5 ± 6.4 ( 4 - 24 )		12.8 ± 4.4 ( 4 - 20 )		9.8 ± 4.5 ( 2 - 20 )		0.073
Trough concentration (C <sub>0</sub> ) in plasma (ng/mL)	93.7 ± 79.3 ( 13.6 - 334 )		54.9 ± 27.9 ( 18.3 - 140 )		60.0 ± 39.2 ( 18.1 - 129 )		0.065
Dose adjusted C <sub>0</sub> (ng/mL/mg)	6.7 ± 4.0 ( 1.8 - 15.1 )		4.9 ± 3.5 ( 1.3 - 14.0 )		6.4 ± 3.2 ( 2.1 - 12.6 )		0.312
Laboratory test values							
White blood cell (/mm <sup>3</sup> )	5,471 ± 1,758 ( 3,310 - 11,020 )		6,811 ± 3,673 ( 2,220 - 15,630 )		6,281 ± 3,208 ( 4,050 - 15,000 )		0.413
Red blood cell (× 10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	464 ± 51 ( 398 - 554 )		440 ± 56 ( 350 - 556 )		402 ± 62 ( 296 - 488 )		0.107
Platelet (× 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	20.1 ± 7.5 ( 11.3 - 37.1 )		21.0 ± 9.1 ( 5.8 - 40.1 )		16.8 ± 5.9 ( 5.7 - 29.5 )		0.354
Aspartate transaminase (IU/L)	36.2 ± 18.2 ( 19 - 84 )		28.8 ± 11.6 ( 15 - 69 )		27.0 ± 11.6 ( 16 - 55 )		0.307
Alanine transaminase (IU/L)	30.4 ± 14.7 ( 16 - 63 )		24.6 ± 12.5 ( 10 - 61 )		23.5 ± 16.8 ( 9 - 68 )		0.594
Serum albumin (g/dL)	4.0 ± 0.7 ( 2.7 - 4.8 )		3.6 ± 0.5 ( 2.6 - 4.4 )		3.6 ± 0.6 ( 2.2 - 4.3 )		0.549
Total bilirubin (mg/dL)	0.9 ± 0.9 ( 0.4 - 3.8 )		0.6 ± 0.2 ( 0.3 - 1.1 )		0.5 ± 0.1 ( 0.4 - 0.8 )		0.317
Serum creatinine (mg/dL)	0.71 ± 0.19 ( 0.44 - 1.11 )		0.81 ± 0.34 ( 0.47 - 1.75 )		0.79 ± 0.22 ( 0.49 - 1.16 )		0.408

Data are presented as the mean ± standard deviation (range) or number (%)

特に 75 歳以上の患者において、59 歳以下の患者と同程度の血中濃度に維持するのに、有意に少ない投与量を示した。現在、研究期間を延長して、高齢患者の症例を蓄積している。

さらにレンパチニブにおいて、投与前に薬物動態関連遺伝子多型の解析が有効であり、MRP2 蛋白に遺伝子多型に変異があると、レンパチニブの血中濃度は高い傾向にあった (Sci Rep. 2019;9:5404)。それゆえ ABCC2 遺伝子変異を持つ高齢患者において、投与量を 1 日 10mg にするなどの対応が必要である。

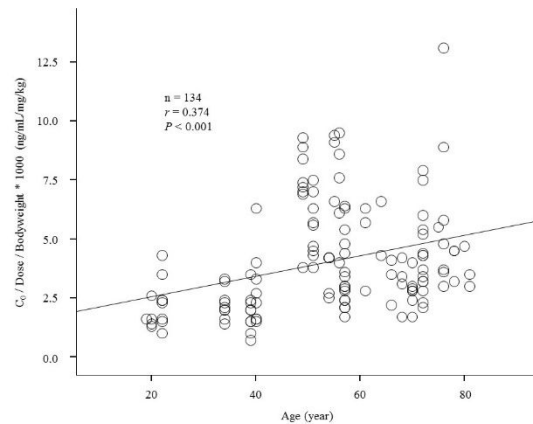
レンパチニブの副作用の 1 つとして高血圧がある。この副作用も血中濃度と相関することが知られている。高齢者にレンパチニブを投与する際は、定期的な血中濃度のモニタリングと血圧管理が必要と考える。



ボスチニブ服用患者を対象に、血中濃度と年齢との相関を調査した。その結果、高齢患者ほどボスチニブの血中濃度が高くなることが確認できた。

肝機能障害等の重篤な副作用を回避し、有効にボスチニブ治療を継続するためには、ボスチニブの血中濃度は 63 ng/mL に推移させることが望まれる (Exp Hematol Oncol. 2018;13:9, Rinsho Ketsueki. 2019;60:1140-1147 Review)。

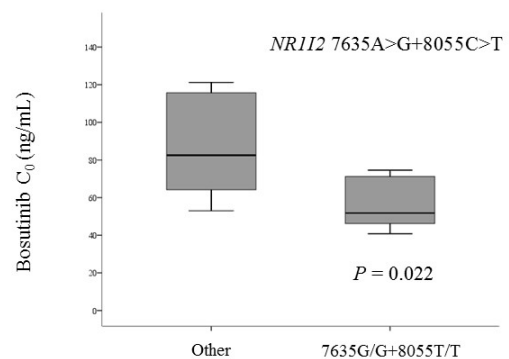
ボスチニブを標準投与量である 1 日 500mg で開始した群と、低用量である 1 日 100mg から投与を開始し、2 週間毎に 100mg ずつ増量した群を比較した場合、100mg ずつ dose escalation した群の



ほうが、肝機能障害等の副作用の発現による投与中止もなく、継続的に治療を実施できた上に、寛解達成までの時間も短縮できた (Exp Hematol Oncol. 2018;13:9)。

レンパチニブとボスチニブの結果は、共通して、高齢者への分子標的抗がん剤の投与は低用量から開始し、忍容性を確認しながら、増量する dose escalation の治療戦略の有用性を示している。

さらにボスチニブは核内受容体 NR112 遺伝子変異を持つと、血中濃度が有意に低い (Med Oncol. 2018;35:90)。それゆえボスチニブ投与前に NR112 遺伝子多型解析を解析すると有用かもしれない。しかし低用量の 1 日 100mg で治療を開始する場合、遺伝子多型解析は必要なく、治療開始後に血中濃度を測定し、63 ng/mL 付近を推移させることが重要である。



100ng/mL 以上の血中濃度を推移させると、肝機能障害を発現することも本研究から確認できている (Exp Hematol Oncol. 2018;13:9)。

ダサチニブとニロチニブに関しても同様に高齢患者で血中濃度が高値を示すことが確認され、早々に論文として報告する予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 9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 Abumiya M, Mita A, Takahashi S, Yoshioka T, Kameoka Y, Takahashi N, Miura M.	4. 巻 ;35(6)
2. 論文標題 Effects of polymorphisms in NR112, CYP3A4, and ABC transporters on the steady-state plasma trough concentrations of bosutinib in Japanese patient with chronic myeloid leukemia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Med Oncol. .	6. 最初と最後の頁 90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12032-018-1146-z	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 Mita A, Abumiya M, Miura M, Niioka T, Takahashi S, Yoshioka T, Kameoka Y, Takahashi N.	4. 巻 7
2. 論文標題 Correlation of plasma concentration and adverse effects of bosutinib: standard dose or dose-escalation regimens of bosutinib treatment for patients with chronic myeloid leukemia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Exp Hematol Oncol.	6. 最初と最後の頁 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40164-018-0101-1. eCollection 2018	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 Nagahama M, Ozeki T, Suzuki A, Sugino K, Niioka T, Ito K, Miura M.	4. 巻 36(5)
2. 論文標題 Association of lenvatinib trough plasma concentrations with lenvatinib-induced toxicities in Japanese patients with thyroid cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Med Oncol.	6. 最初と最後の頁 39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12032-019-1263-3.	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 Ozeki T, Nagahama M, Fujita K, Suzuki A, Sugino K, Ito K, Miura M.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Influence of CYP3A4/5 and ABC transporter polymorphisms on lenvatinib plasma trough concentrations in Japanese patients with thyroid cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 5404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-41820-y.	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 -

1. 著者名 Miura M.	4. 巻 153(2)
2. 論文標題 Personalized medicine for oral molecular-targeted anticancer drugs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nihon Yakurigaku Zasshi.	6. 最初と最後の頁 73-78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.153.73.	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 Igarashi R, Inoue T, Fujiyama N, Tsuchiya N, Numakura K, Kagaya H, Saito M, Narita S, Satoh S, Niioka T, Miura M, Habuchi T	4. 巻 35
2. 論文標題 Contribution of UGT1A1 genetic polymorphisms related to axitinib pharmacokinetics to safety and efficacy in patients with renal cell carcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Med Oncol	6. 最初と最後の頁 51-58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1007/s12032-018-1113-8.	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 Kobayashi T, Miura M, Niioka T, Abumiya M, Ito F, Kobayashi I, Ikeda S, Yoshioka T, Kameoka Y, Takahashi N.	4. 巻 40(3)
2. 論文標題 Phase II clinical trial of lenalidomide and dexamethasone therapy in Japanese elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma to determine optimal plasma concentration of lenalidomide.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ther Drug Monit.	6. 最初と最後の頁 301-309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1097/FTD.0000000000000499	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 Abumiya M, Miura M, Takahashi N.	4. 巻 64
2. 論文標題 Therapeutic drug monitoring of ponatinib using a simple high-performance liquid chromatography method in Japanese patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Leuk Res	6. 最初と最後の頁 42-45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.leukres	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 三浦昌朋	4. 巻 53
2. 論文標題 分子標的抗がん剤の個別化医療 血中濃度測定と臨床応用	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本病院薬剤師会雑誌	6. 最初と最後の頁 1479-1483
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Miura M, Takahashi N	4. 巻 60
2. 論文標題 Management using the plasma concentration of tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myelogenous leukemia: an update	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Rinsho Ketsueki	6. 最初と最後の頁 1140-1147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.60.1140	査読の有無 無
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 Yagishita H, Minami S, Akamine Y, Kato S, Iijima K, Miura M.	4. 巻 44
2. 論文標題 Drug interactions between warfarin and lenvatinib in a patient with the CYP2C9*1/*3 and VKORC1-1639G/A genotype.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Pharm Ther	6. 最初と最後の頁 977-980
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcpt.13030	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12件 (うち招待講演 1件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Takahashi, N., Kizaki, M., Miura, M., Kawaguchi, T., Suzuki, R., Yamamoto, K., Ohnishi, K., Matsumura, I., Naoe, T., Akashi, K.
2. 発表標題 Efficacy and Safety of Tyrosine Kinase Inhibitors for Treatment of Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results Using Data Obtained with the New Target System from the Japanese Registry.
3. 学会等名 60th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mita, A., Abumiya, M., Takahashi, S., Kameoka, Y., Miura, M., Takahashi, N
2. 発表標題 Pharmacokinetic and Pharmacogenetic Analysis of Bosutinib in Japanese Patients with Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia
3. 学会等名 60th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三浦昌朋
2. 発表標題 分子標的抗がん剤のTDM診療報酬拡大を目指して 診療報酬対象薬剤の拡大に向けての経緯と測定方法
3. 学会等名 第35回日本TDM学会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Abumiya, M., Mita, A., Yoshioka, T., Kameoka, Y., Takahashi, N., Miura, M.
2. 発表標題 Effects of polymorphisms of NR112, CYP3A4 and ABC transporters on the concentrations of bosutinib
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三浦昌朋
2. 発表標題 臨床化学の進歩が変える薬物治療．血中濃度を用いた分子標的抗がん剤の治療戦略普及への挑戦
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三浦昌朋
2. 発表標題 クロマトグラフィーを用いた分子標的抗がん剤治療戦略
3. 学会等名 第24回クロマトグラフィーシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三浦昌朋
2. 発表標題 病院薬剤部は基礎と臨床の融合に貢献できているのか? - 研究室としての機能を考える - . 病棟薬剤師による基礎研究に基づいた抗がん剤治療提案
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2017/第25回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三浦昌朋
2. 発表標題 分子標的治療薬の臨床薬理学的研究. 慢性骨髄性白血病患者に対するTKIのPK/PD研究
3. 学会等名 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鎧屋舞子, 高橋直人, 三浦昌朋
2. 発表標題 ポナチニブのターゲット血中濃度に基づいた処方提案
3. 学会等名 日本医療薬学会第27回年会
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 三浦昌朋
2. 発表標題 慢性骨髄性白血病治療薬チロシンキナーゼ阻害剤の血中濃度を用いた治療マネジメントupdate
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三浦昌朋
2. 発表標題 より効果的な抗がん剤の使用を考える～TDMと時間薬理の活用～分子標的抗がん剤のCCDによる早期寛解
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2019第27回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三浦昌朋
2. 発表標題 分子標的抗がん剤による治療に血中濃度をどう活かすか?～TDMの真価を問う～特定の血中濃度をターゲットにした分子標的抗がん剤治療の実践
3. 学会等名 第36回日本TDM学会・学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

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