

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 28 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15277

研究課題名(和文)腎機能低下患者におけるがん治療薬の薬物動態の検討及び投与方法の確立

研究課題名(英文)Evaluation of pharmacokinetics of cancer drugs in patients with renal dysfunction and establishment of administration methods

研究代表者

堀松 高博(Horimatsu, Takahiro)

京都大学・医学研究科・特定講師

研究者番号：40511829

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)：腎機能低下患者におけるがん治療薬及びその代謝産物の薬物動態について検討を行い、軽度から中等度腎機能障害患者においては腎機能に応じて5-FUの減量は不要と考えられるが、血液透析中の患者など高度腎機能障害患者においては腎排泄である5-FUの代謝産物(FBAL)の蓄積に伴う高アンモニア血症発症のリスクが高いことを明らかにした。また腎排泄型薬剤の代表的な白金製剤であるオキサリプラチンの透析による除去率について検討を行い、透析をオキサリプラチン投与当日に行った場合と投与を非透析日に行った行った場合では差がないことを明らかにした。  
以上を踏まえて現在、有効で安全な投与方法の確立を目指した検討を行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、血液透析などの腎機能障害患者における5-FU及び白金製剤の薬物動態を明らかにすることにより、5-FU及び白金製剤の腎機能低下症例に対する適切な投与方法を提案することが出来る。また、この成果は、軽度から中等度の腎機能障害患者にも応用することが可能と考えられ、罹患数の多い慢性腎障害患者でも適切に安全で有効ながん薬物治療を実施することにつながる。  
現在まではエキスパートオピニオンにとどまっていたが、最終的には本研究結果をガイドライン改訂などに生かすことで、生命予後の延長に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：We have studied the pharmacokinetics of cancer drugs and their metabolites in patients with renal dysfunction.

In patients with mild to moderate renal dysfunction, dose reduction of 5-FU is considered unnecessary according to renal function. However, we have reported that patients with severe renal dysfunction, such as those on hemodialysis, are at high risk of developing hyperammonemia due to accumulation of renal excretion of 5-FU metabolites (FBAL). We also examined the removal rate of oxaliplatin, a platinum-based drug that is representative of drugs with renal excretion, by dialysis and found that there was no difference in the removal rate when dialysis was performed on the same day as oxaliplatin administration or on a non-dialysis day.  
Based on the above, we are now studying to establish an effective and safe administration method.

研究分野：がん薬物療法

キーワード：がん薬物療法 腎機能障害 薬物動態

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦における死因の第1位は悪性腫瘍であり、その半数は消化器系の悪性腫瘍である。消化器系悪性腫瘍に対する薬物治療は年々進歩し治療成績が向上しているが、依然 key drug である殺細胞性の抗がん薬はフルオロウラシル(5-FU)と白金製剤である。近年、腎機能障害を伴う患者が増加しているが、腎機能低下がん患者への抗がん薬の適切な投与量を検討した前向き研究はない。特に慢性維持透析患者などの高度腎機能低下症例に関しては、患者が血液透析中であるという理由から薬物治療が行われなかったという報告すら存在する。また、透析患者では、過剰な薬物は透析で除去できるにもかかわらず、至適投与量や透析を施行する至適なタイミングなども定まったものではなく、慢性維持透析例のみならず腎機能低下例における5-FUの薬物動態について系統的に解析した報告がなく、腎機能低下例における5-FUの適切な投与方法や安全性は不明である。

2. 研究の目的

本研究では、透析患者も含めた腎機能低下症例における抗がん薬代謝産物の薬物動態及び有効性・安全性を検討し、腎機能低下症例に対する安全で有効な抗がん薬投与量の調整および投与のタイミングをあきらかにすることを目的とし、腎機能低下があっても適切ながん薬物療法が行なわれ、生命予後延長に寄与することを目指す。

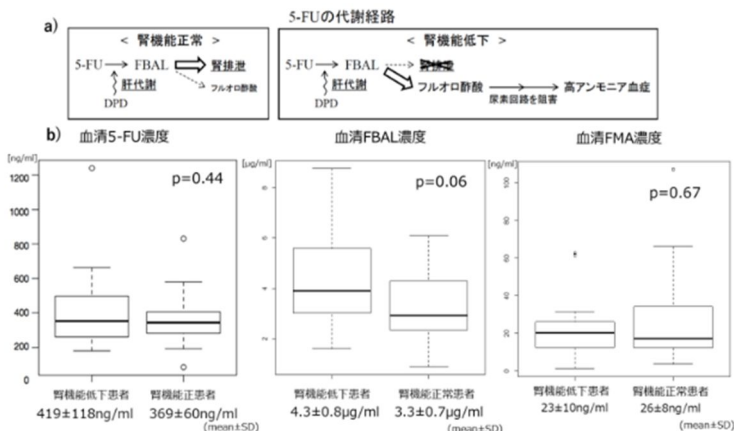
3. 研究の方法

本研究では、透析患者も含めた腎機能低下症例における5-FU、その代謝産物である  $\beta$ -fluoro-alanine (FBAL)、フルオロ酢酸及び白金製剤の血中動態を明らかにし、その血中濃度と安全性及び有効性との関係を検討する。具体的には5-FUに関しては持続投与開始24時間後以降の投与中に血液検査を行い、5-FUの定常状態血中濃度(Css: concentration of steady state)及び、Cssから推定されるAUC(Area under the curve)と臨床効果や有害事象との関連を検討する。またこの研究では5-FUのみではなく、同時にその代謝産物であるFBAL、フルオロ酢酸及びアンモニアの血中濃度を測定し、血清クレアチニン値やクレアチニンクリアランスなどの腎機能と有効性(全生存期間、無増悪生存期間、奏効割合)・安全性との関連を検討する。また、5-FUの代謝と関連するDPD活性についても併せて検討する。

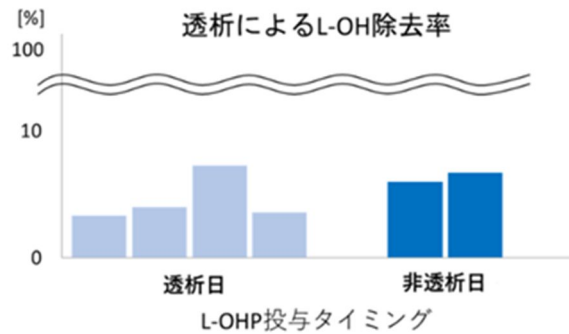
これらの研究結果を踏まえて、慢性維持透析患者を含めた腎機能低下症例に対する5-FU及び白金製剤投与の指針を検討する。そして、透析患者に対する5-FU及び白金製剤を用いた用量調節に関するPhase I試験を計画実施し、安全で効果的ながん薬物療法を行うための投与量調整及び透析タイミングの指針を作成し、適切な投与方法を確立することを目指す。

4. 研究成果

代謝拮抗薬である5-FU及びその代謝産物と腎排泄である白金製剤(オキサリプラチン)の薬物動態を解明する研究を行った。5-FUは、多くのがん薬物療法で使用されるkey drugであり、主に肝臓で代謝されるため腎機能低下症例において減量は不要とされてきた。しかし、血液透析中のがん患者において5-FU投与後に重篤な高アンモニア血症を呈した症例の薬物動態研究を実施し、腎排泄である5-FUの代謝産物(FBAL)が蓄積することでアンモニア代謝が阻害される可能性を世界で初めて明らかにした(図a)。さらに、血清5-FU、その代謝産物であるFBAL及びFMAの濃度を腎機能正常患者(eGFR 60mL/min以上)と軽~中等度腎機能障害患者(eGFR 30mL/min以上60mL/min以下)で比較したところ、5-FUの代謝産物であるFBALは軽度~中等度腎機能障害患者は正常腎機能患者と比較して血中濃度が高い傾向(P=0.06)を認めしたが、5-FU及びその他の代謝産物の血中濃度も有意差はなく(図b)。軽度から中等度腎機能障害患者においては、5-FUの減量が必要ないことを薬物動態的にも報告してきた。以上より、軽度~中等度腎機能障害患者においては腎機能に応じて5-FUの減量は不要と考えられるが、血液透析中の患者など高度腎機能障害患者においては腎排泄である5-FUの代謝産物(FBAL)の蓄積に伴う高アンモニア血症発症のリスクが依然存在することは否定できないままである。

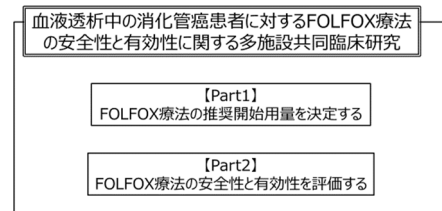


さらにわれわれは、白金製剤の薬物動態についても検討を行ってきた。白金製剤は腎排泄型薬剤の代表的なものであるが、腎障害時の薬物動態に関する詳細な前向き検討は少なく、症例報告があるのみである。そこで我々はオキサリプラチン(L-OHP)の血液透析による除去率について検討を行った。透析をL-OHP投与当日に行った患者と投与を非透析日(L-OHP投与翌日)に行った患者の透析液中の白金濃度を透析開始時と終了時で測定し、透析液中の白金量からL-OHPの血液透析における除去率を計測すると、有意差を認めないことより、透析のタイミングに関わらず除去率は10%に満たないことを報告してきた。これらのデータより、白金製剤であるオキサリプラチン(L-OHP)は投与量や透析のタイミングにかかわらず透析除去率が低く、薬物除去目的に透析を行う必要性が乏しいと考えられた。

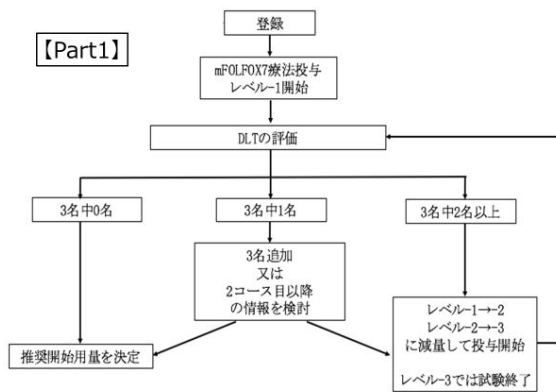


以上のように血液透析患者において最も多く使用されている FOLFOX 療法における 5-FU 及びオキサリプラチン(L-OHP)の薬物動態の解明を進めてきたが、高度腎機能障害を呈する血液透析中のがん患者における FOLFOX 療法の推奨開始用量は定かではなく、またその有効性及び安全性は不明である。

そこで次のステップとして、血液透析中のがん患者に対する FOLFOX 療法における 5-FU とその代謝産物および腎排泄である白金製剤(オキサリプラチン)の薬物動態を明らかにし、推奨開始用量の設定とその有効性及び安全性を評価するために、前向き研究を開始することとした。血液透析患者における FOLFOX 療法の安全な実施可能性を検討するために、Part1 部分で推奨開始投与量を決定し、Part2 部分では、2 コース目以降の用量増加も許容して 4 コースまでの治療完遂の実施可能性について検討し、その安全性と有効性を前向きに評価することとした。Part1 部分は第 1 相試験における代表的な用量検索デザインである 3+3 デザインを用い、最初の投与レベルにおける 3 例の登録、用量制限毒性(DLT)の発現によって最大 6 例の登録を予定している。Part2 部分は、治療完遂割合の推定精度が最大で±26%程度の95%信頼区間幅となる15例(Part1部分において推奨開始用量で治療が行われた症例を含む)を予定登録数とした。また評価方法としては Part1: 各投与レベルで 3 名を登録し、DLT 発現数に応じて推奨開始用量を決定し、DLT 発現数が 3 名中 0 名であった場合は、その用量を推奨用量、3 名中 2 名以上で DLT が発現した場合は、開始用量を 1 段階下げる。最大、投与用量レベル-3 までの減量とし、レベル-3 でも 3 名中 2 名以上に DLT が発現した場合は試験中止、また、3 名中 1 名に DLT が発現した場合は、さらに同一レベルで 1~3 名の追加を行うか、2 コース目以降の有害事象発症状況を加味して総合的に判断し、そのレベルを推奨用量と決定とするのか、レベルを 1 段階下げるかを決定することとした。また、Part2 部分については安全性解析対象集団(Part2 部分の全登録症例において、プロトコル治療の一部でも施行された症例)において 4 コース時点での治療完遂割合を算出する。副次的には安全性解析対象集団における有害事象発生割合、有効性解析対象集団における奏効割合、1 年生存割合及び無増悪生存期間に関して、がん腫別に Kaplan-Meier 法による生存時間曲線の推定を行うことを予定している。



エビデンスの高い標準投与方法の確立



現在 Part1 の登録が終了し、Part2 に移行しているが、並行して薬物動態の測定も行っている。

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 0件）

1. 著者名 Ozaki Y, Horimatsu T, Muto M, et al	4. 巻 86(5)
2. 論文標題 Successful management of hyperammonemia with hemodialysis on day 2 during 5 fluorouracil treatment in a patient with gastric cancer: a case report with 5 fluorouracil metabolite analyses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Chemother Pharmacol	6. 最初と最後の頁 693-699
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00280-020-04158-1. Epub 2020 Oct 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 -

〔学会発表〕 計0件

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

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
---------	---------