

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号： 17501  
研究種目： 奨励研究  
研究期間： 2020～2020  
課題番号： 20H01043  
研究課題名 肝細胞癌患者に対するレンパチニブの母集団薬物動態解析

## 研究代表者

末繁 嘉朗 (Sueshige, Yoshio)

大分大学・医学部・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 470,000円

研究成果の概要：研究期間中に21例の患者エントリーがあり、全ての患者の血漿中濃度を測定した。肝予備能別では、Child-Pugh (CP)分類Aが15名、Bが6名と、肝予備能が良好な症例が多く含まれていた。しかし、同じCP分類の患者間でも血漿中濃度に大きなばらつきが見られ、CP分類による評価だけではレンパチニブ (LEN) の至適投与量を決定することは難しく、肝予備能以外の因子を組み込んだ母集団薬物動態 (PPK) モデルの必要性が再確認された。今後は、代謝酵素やトランスポーターの遺伝子多型の解析を行い、収集した肝予備能以外の患者情報も含めたPPKモデルを構築し、その有用性について検討する予定である。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

LENは、実臨床において優れた抗腫瘍効果を示す一方で、副作用発現により早期に投与を中止せざるを得ない症例が散見される。副作用が発現しやすいのは、薬物動態学的特徴から、LENの個体間変動が大きいことが原因である。この解決策として、薬剤を投与される患者群のモデルパラメータを構築し、個体間変動を定量化するPPK解析がある。先に承認を得た甲状腺癌に対するPPK解析の報告はあるが、肝細胞癌患者を対象とした解析は行われていない。本研究で得られた成果をもとに、肝細胞癌患者を対象としたLENのPPKモデルを構築することで、臨床現場において現行よりも高度なオーダーメイド治療を提供することが可能となる。

研究分野： 医療薬学、薬物動態学

キーワード： 肝細胞癌 レンパチニブ 母集団薬物動態解析

## 1. 研究の目的

肝細胞癌の治療では、肝切除、ラジオ波焼灼療法、肝動脈化学塞栓療法が中心であるが、肝予備能や癌の進行状態によっては経口分子標的薬が選択される。平成 30 年に新たに肝細胞癌に対する適応を得たレンバチニブはその一つであり、臨床試験ではソラフェニブに対する優越性は証明できなかったものの、実臨床ではソラフェニブに比べて優れた有効性が示されている。しかし、早期に副作用によって中断するケースも多く、レンバチニブの持つポテンシャルを最大限には発揮できていないのが現状である。レンバチニブは血液中でのタンパク結合率が 98% と非常に高く、肝臓において主に薬物代謝酵素である CYP3A で代謝される。また、小腸や腎臓で薬剤の吸収や排泄に関与する P 糖タンパク (MDR1) の基質になるなどの薬物動態学的特徴を持つ。そのため、低タンパク血症の患者や多剤併用患者においては、その血漿中濃度に大きな影響を与える可能性がある。さらに、薬物の代謝に関与する CYP3A および吸収に関与する MDR1 には、遺伝子多型が存在することが分かっている。これらの種々の特徴からレンバチニブは個体間変動が大きく、至適投与量を決定することが難しい薬剤であると言える。また、肝細胞癌患者の中には、B 型または C 型肝炎ウイルスの感染などが原因で肝硬変が進行している患者が含まれるため、肝硬変の進行度でタンパク合成能や CYP3A の発現量に個人差が認められ、個体間変動が大きくなる可能性がある。この解決策として、薬剤を投与される患者群のモデルパラメータを構築し、個体間変動を定量化する母集団薬物動態 (PPK) 解析があるが、肝細胞癌患者を対象とした解析は行われていない。本研究では、肝細胞癌患者を対象とした PPK モデルを構築し、その有用性を評価することを目的とした。

## 2. 研究成果

定量法は生体試料中薬物濃度分析に関するアメリカ食品医薬品局のガイダンスに準拠したフルバリデーションを実施し、定量法の妥当性について検証を行った。検量線の直線性は、8 つのキャリブレーション溶液で確認され、検量線の相関係数 ( $r^2$ ) は、0.2 から 1000 ng/mL の範囲で 0.9952 以上であった。日内変動における正確性は、3 種類の濃度の QC (LQC、MQC、HQC) において、-7.23 から 12.96%、LLOQ では -7.25 から 3.67% であった。日内変動における精度は、3 種類の QC 濃度において、1.36 から 6.05%、LLOQ では 2.17 から 12.40% であった。日間変動における正確性は 3.69 から 10.35%、精度は 9.27% 以下であった。固相抽出における回収率とマトリックス効果は、3 種類の QC 濃度において、3 回ずつ測定することで計算した。平均回収率 (mean  $\pm$  SD) は  $98.63 \pm 4.55\%$  で、マトリックス効果は 103.33 から 134.61% であり、各 QC 濃度でマトリックス効果に大きな差は認めなかった。凍結融解安定性については、2 種類の QC (MCQ および HQC) を用いて検証した。凍結および融解を 3 回繰り返したが、濃度間で有意な差は見られなかった (正確性: -2.95~1.58%、精度: 3.04~6.19%)。また、オートサンプラー内での安定性 (5°C、24 時間) についても 2 種類の QC (MCQ および HQC) を用いて検証したが、許容範囲内であった (正確性: -6.92~5.30%、精度: 0.59~1.76%)。本研究において確立した定量法について、英文誌に論文投稿を行い、accept となった。

上記の定量法を用いて、新規にレンバチニブが開始となった肝細胞癌患者の血漿レンバチニブ濃度の測定を行った。研究期間中に患者エントリーは 21 例あり、全ての患者検体を測定した。レンバチニブの血漿中濃度推移を得るため、投与初日に 7 ポイント (投与前、投与後 2、4、6、8、12、24 時間) の採血を実施した。肝予備能別では、Child-Pugh 分類 A が 15 名、B が 6 名と肝予備能が良好な症例が多く含まれていた。しかし、同じ Child-Pugh 分類の患者間においても血漿中濃度に大きなばらつきが見受けられた (Fig. 1、論文より引用)。この結果から、Child-Pugh 分類による評価だけではレンバチニブの至適投与量を決定することは難しく、肝予備能以外の因子を組み込んだ PPK モデルの必要性が再確認された。

今後の展望として、本研究期間中に評価することができなかった、代謝に関わる CYP3A や吸収に関与する MDR1 の遺伝子多型の解析を行い、収集した肝予備能以外の患者情報も含めて、Nonlinear Mixed Effect Model (NONMEM) を用いた PPK 解析を行い、モデルを用いたレンバチニブの至適投与量設計を行うことを検討している。

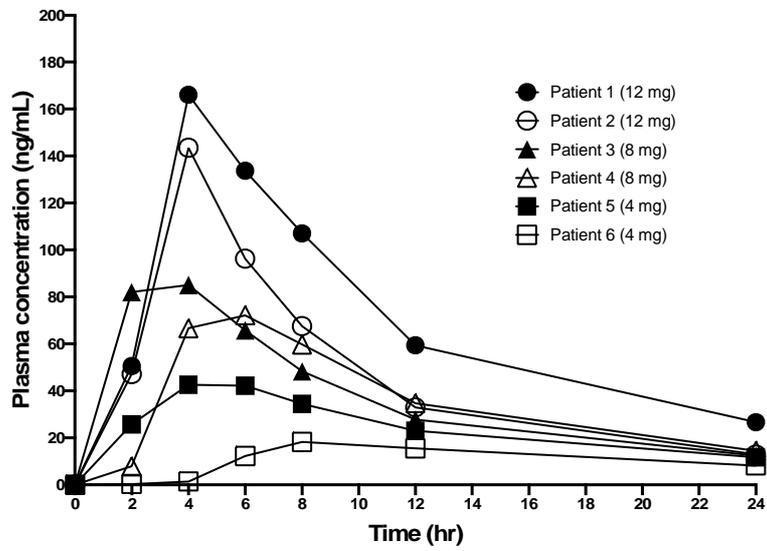


Fig.1 Child-Pugh 分類 A の肝細胞癌患者におけるレンバチニブ初回内服後の血漿中濃度推移

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 Yoshio Sueshige, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 A Broad Range High-Throughput Assay For Lenvatinib Using Ultra-High Performance Liquid Chromatography Coupled To Tandem Mass Spectrometry With Clinical Application In Patients With Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/FTD.0000000000000872	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 未繁 嘉朗
2. 発表標題 UPLC-MS/MSを用いた高感度な遊離型レンバチニブ濃度の定量法確立
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

大分大学医学部附属病院薬剤部ホームページ <a href="http://www.med.oita-u.ac.jp/yakub/kenkyu/gyoseki/ronbun/2020.html">http://www.med.oita-u.ac.jp/yakub/kenkyu/gyoseki/ronbun/2020.html</a> <a href="http://www.med.oita-u.ac.jp/yakub/kenkyu/gyoseki/gakkai/kokunai2020.html">http://www.med.oita-u.ac.jp/yakub/kenkyu/gyoseki/gakkai/kokunai2020.html</a>
--

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------