

令和 4 年 4 月 8 日現在

機関番号：14501

研究種目：奨励研究

研究期間：2021～2021

課題番号：21H04173

研究課題名 カボザンチニブの母集団薬物動態モデルを用いた個別化投与設計法の開発

研究代表者

伊藤 雄大 (Ito, Takahiro)

神戸大学・医学部附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 460,000円

研究成果の概要：腎がんに対してカボザンチニブ治療を新規に開始した患者を対象に、有効かつ安全なカボザンチニブ血中濃度域および薬物動態モデルを構築するための観察研究を開始した。現在、カボザンチニブ血中濃度データの解析中である。

腎がんの分子標的薬スニチニブの2週投与1週休薬スケジュール下において、総スニチニブ血中トラフ濃度を108 ng/mL未満に維持することは重篤な有害事象の発現を回避するために有効で、それに伴う治療継続性の低下は認められないことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は現在も進行中であり、有効かつ安全なカボザンチニブ血中濃度域や個別化投与方法については、引き続き検討が必要である。

腎がんの分子標的薬スニチニブの2週投与1週休薬スケジュール下において、有効な投与設計につながる成果が得られた。

研究分野：薬物動態学

キーワード：カボザンチニブ 腎がん 分子標的薬

## 1. 研究の目的

腎がんは、我が国における食生活の欧米化や人口の高齢化などによって増加の一途をたどっている。2020年5月に、分子標的薬を用いた治療において問題となる AXL や MET と呼ばれる耐性関連タンパク質を同時に阻害するカボザンチニブが本邦で上市され、その効果が期待されている。一方、第Ⅰ相試験ではカボザンチニブは重篤な有害反応を引き起こし、約60%の患者が減量を必要としていることから、患者個々にあった投与量を決定する指針の構築が急務である。

カボザンチニブは、開発時に海外臨床試験の結果を基に母集団薬物動態解析が行われ、血中濃度と有効性・安全性との関連が示された。しかし、海外のデータが直接日本人に外挿できないケースもしばしば経験する。そこで本研究では、本邦で適用可能な治療域および薬物動態モデルを新規に構築し、カボザンチニブの有効かつ安全な個別化投与設計法を開発することを目的とした。加えて、薬物動態モデル解析を用いて、腎がんの分子標的薬の一つであるスニチニブについて、治療薬物モニタリング (TDM) の手法について検討した。

## 2. 研究成果

### カボザンチニブの薬物動態モデル構築のための研究体制の確立

腎がんに対してカボザンチニブ治療を新規に開始した患者を対象に、有効かつ安全なカボザンチニブ血中濃度域および薬物動態モデルを構築するための観察研究を開始した。現在、カボザンチニブ血中濃度データの解析中である。

### 腎がん患者におけるスニチニブの薬物動態モデル解析

腎がんの分子標的薬スニチニブの2週投与1週休薬スケジュール下において、総スニチニブ血中トラフ濃度を108 ng/mL未滿に維持することは重篤な有害事象の発現を回避するために有効で、それに伴う治療継続性の低下は認められないことが明らかとなった。また、腎移植後の腎がん患者における解析の結果、薬物動態モデル解析は下痢の発現などの病態変化や CYP3A4などを介した相互作用に伴う薬物動態の変化を評価することに役立つ可能性を示した。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ito Takahiro, Yamamoto Kazuhiro, Furukawa Junya, Harada Kenichi, Fujisawa Masato, Omura Tomohiro, Yano Ikuko	4. 巻 47
2. 論文標題 Association of sunitinib concentration and clinical outcome in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with a 2 week on and 1 week off schedule	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 81～88
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jcpt.13517	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 Yamamoto Kazuhiro, Nishiyama Satoshi, Kunisada Makoto, Iida Masashi, Ito Takahiro, Ioroi Takeshi, Makimoto Hiroo, Omura Tomohiro, Harada Kenichi, Fujisawa Masato, Nishigori Chikako, Yano Ikuko	4. 巻 -
2. 論文標題 Safety and Efficacy of Bis-Glyceryl Ascorbate as Prophylaxis for Hand-Foot Skin Reaction: A Single-Arm, Open-Label Phase I/II Study (DGA Study)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Oncologist	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） 10.1093/oncolo/oyab067	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 伊藤雄大, 山本和宏, 大村友博, 矢野育子
2. 発表標題 腎癌患者におけるスニチニブの薬物動態モデル解析
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本和宏, 西山智司, 国定充, 五百蔵武士, 飯田真之, 伊藤雄大, 槇本博雄, 大村友博, 原田健一, 藤澤正人, 錦織千佳子, 矢野育子
2. 発表標題 スニチニブを内服する腎細胞癌患者を対象とした手足皮膚反応の予防に対するAmi tose-DGA含有クリームの新第I/II相試験(DGA-study)
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ito T, Yamamoto K, Furukawa J, Harada K, Fujisawa M, Omura T, Yano I
2. 発表標題 Clinical significance of therapeutic drug monitoring of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with a 2-week-on and 1-week-off schedule
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------