

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 15 日現在

機関番号：32612
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22590142
 研究課題名(和文) スペシャル・ポピュレーションに対する抗がん剤の至適投与量・用量調節指標の探索
 研究課題名(英文) Exploratory study of dose adjustment of oncologic drugs for special populations
 研究代表者
 今村 知世 (IMAMURA CHIYO)
 慶應義塾大学・医学部・講師
 研究者番号：00570954

研究成果の概要(和文)：進行・再発非小細胞肺癌患者の標準治療の1つである「ドセタキセル・カルボプラチン併用療法」について、高齢者に対するドセタキセルの至適投与量・用量調節指標の探索を行った。その結果、年齢の上昇に伴ってドセタキセルのクリアランスが低下する（曝露量が増加する）傾向が認められた。しかしながらクリアランスの個体間バラツキが大きいため、一概に高齢者での減量を推奨することはできない。またドセタキセルの効果および副作用は遊離形濃度に依存するため、血中 α_1 酸性糖蛋白質（ α_1 -acid glycoprotein；AGP）濃度に影響を受ける。以上より、ドセタキセルの高齢者への至適投与量を考慮する際の用量調節指標として、年齢のみならず血中AGP濃度も含む複数因子の妥当性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We studied to explore dose adjustment index of docetaxel for elderly patients with advanced or metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. Although there was a trend that docetaxel CL decreased with increasing patient age, there was great interpatient variability. Thus we cannot recommend the dose reduction according to patient age increasing. The efficacy and toxicity of docetaxel are influenced by blood AGP level. These results suggest that appropriate index is patient age as well as blood AGP level in considering dose adjustment of docetaxel for the elderly.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：オーダーメイド医療、PK/PD 解析、抗がん剤、スペシャル・ポピュレーション、高齢者、ドセタキセル、非小細胞肺癌

1. 研究開始当初の背景

スペシャル・ポピュレーション (special populations) とは薬物動態 (Pharmacokinetics; PK) および薬物感受性 (Pharmacodynamics; PD) が一般の患者集団とは異なる

ことが予想される腎機能低下者、肝機能低下者、高齢者、小児、妊婦、授乳婦、肥満者などのことで、わが国での医薬品開発ならびに臨床薬理の領域では「特殊集団」または「特別な背景を有する患者」と訳されている。

スペシャル・ポピュレーションに対する薬物療法においては、薬剤の特性に応じて投与量の調節を考慮する必要があるが、がん薬物療法においては各がん種に対しエビデンスに基づく標準治療が存在するため、個々の患者への用量調節すなわち匙加減はエビデンスからの乖離を意味し、治療の有効確率および安全性担保を不確実なものとする。しかし、がん化学療法の対象となる患者は多種多様であり、腎臓や肝臓などの薬物排泄に関わる臓器の機能低下のある患者、排泄臓器をはじめとする生理機能低下に加え薬剤感受性の増大が懸念される高齢者など、用量調節の必要性が検討される症例は多い。

1993年にICH合意に基づきE7として

「Studies in Support of Special Populations : Geriatrics」が公表され、これを受けて我が国でも同年に「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」が厚労省薬務局新医薬品課長通知として発表された。また、腎機能低下および肝機能低下患者に対する至適用量を検討する臨床試験については、米国ではFood and Drug Administration (FDA ; 食品医薬品局) より Guidance for Industryとして1998年「Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function—Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling」が、そして1999年にはDraft Guidanceとして

「Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling」が示されているが、我が国に同様のガイドラインは存在しない。このような背景の下、ガイドラインのない腎機能・肝機能低下患者のみならず、ガイドラインのある高齢患者に対しても、抗がん剤開発時における日本人データは無く、外国人のデータに依存しているのが現状である。その理由としては、ほとんどの新規抗がん剤が海外からの導入品であることが挙げられる。すなわち、ICH-E5に基づき1996年に通知された「外国臨床データを受入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」によるブリッジング試験結果での承認申請 (Uyama Y et al, *Clin Pharmacol Ther*, 2006) や、2005年の「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」改訂以降の傾向である“最小限の国内第I相・第II相試験結果+海外第III相試験結果”による承認申請、さらに国際共同治験結果による承認申請においては、開発先行国である海外で得られたスペシャル・ポピュレーションデータが参考資料として提出されるため、日本におけるスペシャル・ポピュレーション試験の必然性がない。

一方、米国国立がん研究所 (National

Cancer Institute ; NCI) では数年前に Organ Dysfunction Working Group が結成され、腎機能または肝機能の程度に応じた用量設定による第I相増量試験を行ない、腎機能低下または肝機能低下患者における抗がん剤の DLT (dose limiting toxicity ; 用量規制毒性) や MTD (maximum tolerated dose ; 最大耐用量) を求めることで、これらの患者に対する投与指針を提示しており、これまでにオキサリプラチン (Synold TW et al, *Clin Cancer Res* 13, 2007 他3報)、イマチニブ (Ramanathan RK et al, *J Clin Oncol* 26, 2008 他1報)、ボルテゾミブ (Mulkerin D et al, ASCO Annual Meeting, 2006) についての結果が報告されている。

2. 研究の目的

進行・再発非小細胞肺癌患者を対象とした「ドセタキセル・カルボプラチン併用療法」におけるスペシャル・ポピュレーションへの至適用量および用量調節指標を探索する。

3. 研究の方法

(1) 対象患者

ドセタキセル (50-70 mg/m²) とカルボプラチン (AUC 5) の併用療法が施行された進行・再発非小細胞肺癌患者

(2) 血中ドセタキセル濃度の測定

ドセタキセル投与直前、点滴終了直前、終了1時間後、5時間後、19時間後に採血を行い、HPLC-UV法にて測定した。

(3) CYP3A5 遺伝子型の判定

血液より DNA を抽出し、TaqMan プローブを用いたリアルタイムPCR法にて判定した。

(4) 血中 AGP 濃度の測定

ネフェロメトリー法による測定を外部検査機関に委託した。

(5) 母集団薬物動態解析

NONMEM (Nonlinear Mixed Effect Model ; 非線形混合効果モデル) 法により個々の患者でのドセタキセルのクリアランスを求めた。

4. 研究成果

(1) 対象患者 (Table 1)

解析の対象となった患者 60 名において、肝機能 (AST もしくは ALT) が基準値超の患者は 4 名、腎機能 (血清クレアチニン) が基準値超の患者は 3 名であった。一方、年齢に関しては、65 歳以上が 32 名、75 歳以上が 9 名であった。なお母集団薬物動態解析は 60 名から得られた 186 ポイントの血漿中濃度を用いて行った。

Table 1. Patient Characteristics

Characteristic	No. of Patients			
	Age	<65	65-74	≥ 75
	28	23	9	
Sex	Male	Female		
	42	18		
AST	≤ ULN	> ULN	Unknown	
	25	4	31	
ALT	≤ ULN	> ULN	Unknown	
	25	4	31	
SCr	≤ ULN	> ULN	Unknown	
	18	3	39	
AGP	≤ ULN	> ULN	Unknown	
	15	44	1	
CYP3A5	*1/*1	*1/*3	*3/*3	Unknown
	1	9	16	34

(2) ドセタキセルのクリアランスに影響を与える因子

① CYP3A5 遺伝子型 (Fig. 1)

ドセタキセルの主代謝酵素は CYP3A であるが、そのクリアランスと CYP3A5 の遺伝子型の間には有意な相関性は認められなかった。

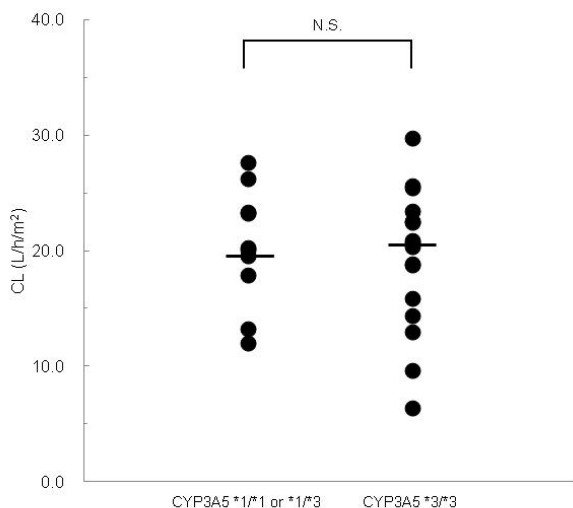


Fig 1. Docetaxel Clearance as a Function of CYP3A5 Genotyping

② 年齢 (Fig. 2)

ドセタキセルのクリアランスは加齢に伴って低下する傾向が認められた。しかしながら個体間のバラツキが非常に大きかった。

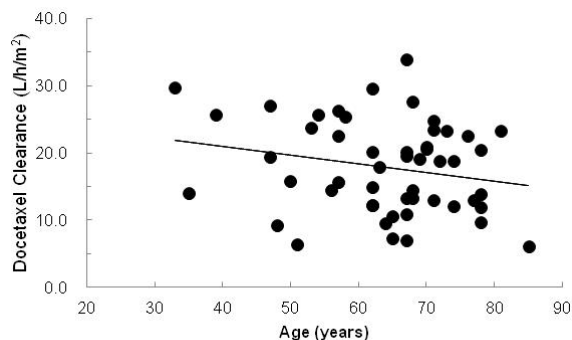


Fig 2. Relationship of Patient Age and Docetaxel Clearance

(3) 好中球数減少に影響を与える因子 (Table 2)

年齢と好中球数減少の間に関連性は認められなかった。ドセタキセルの蛋白結合率は 90% と非常に高いことから、その有効性は遊離形濃度に依存し、結合蛋白質である AGP 濃度に影響を受ける (AGP 濃度が低いほど遊離形濃度が高くなるため有効性も高い) ことが報告されている (Bruno Ret al, *Clin Cancer Res*, 2003)。したがって有効性のみならず副作用も AGP 濃度に影響を受けることが推察され、総 (結合形+遊離形) ドセタキセルのクリアランス低下すなわち曝露量の増加のみから好中球数減少を説明することは難しいと考えられた。なお AGP は疾患時に濃度が上昇し、一般にがん患者では高値であることが知られている。AGP 濃度も総ドセタキセルのクリアランス同様に個体間のバラツキが非常に大きく、今回の症例数では明確な結果を得ることは難しかった。

Table 2. Neutropenia and Docetaxel Clearance and AGP Level by Cohort

Age Cohort (Years)	Neutropenia				CL (L/h/m ²)		AGP (mg/dL)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Mean	Range	Mean	Range
<65	13	46	9	32	19.0	6.4-29.8	137.5	77-337
65-74	7	30	5	22	17.7	7.0-34.0	142.7	62-261
≥ 75	5	56	2	22	15.1	6.1-23.4	129.2	72-201

(4) 結論

カルボプラチン併用時におけるドセタキセルのクリアランスは、年齢の上昇に伴い低下する (曝露量が増加する) 傾向が認められた。しかしながら、クリアランスの個体間バラツキが大きいため、一概に高齢者での減量を推奨することはできない。なお、CYP3A5 の遺伝子型はドセタキセルのクリアランスに影響を及ぼさないことが明らかとなった。

また、好中球数減少は年齢およびクリアラ

ンスのいずれとも相関性が認められなかった。ドセタキセルでは効果と同様に副作用発現および重症度も遊離形濃度に依存することが推察され、AGP濃度に影響を受けることが予想された。以上より、ドセタキセルの高齢者への至適投与量を考慮する際の用量調節指標として、年齢のみならず血中AGP濃度も含む複数因子の妥当性が示唆された。

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1件)

- ① 今村知世、がん薬物療法における情報収集・評価・提供、薬事11月臨時増刊号、査読無、52巻、2010、113-120

[学会発表] (計3件)

- ① 今村知世、スペシャル・ポピュレーションに対する用量調節、第49回日本癌治療学会学術集会(招待講演)、2011年10月28日、名古屋国際会議場(愛知県)
- ② 今村知世、肝機能低下患者に対する抗がん薬の用量調節、第9回日本臨床腫瘍学会学術集会(招待講演)、2011年7月23日、パシフィコ横浜(神奈川県)
- ③ 今村知世、がん化学療法の有効性・安全性確保に向けた関わり、第69回日本癌学会学術総会「シンポジウム：がん薬物療法の向上のためのPharmacy Specialistの関わり」、2010年9月23日、大阪国際会議場

[図書] (計1件)

- ① 今村知世、南山堂、スペシャル・ポピュレーションへの抗がん薬用量調節ハンドブック、2010、203

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今村 知世 (IMAMURA CHIYO)
慶應義塾大学・医学部・講師
研究者番号：00570954

(2) 研究分担者

谷川原 祐介 (TANIGAWARA YUSUKE)
慶應義塾大学・医学部・教授
研究者番号：30179832

平沢 晃 (HIRASAWA AKIRA)
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：90296658