

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 4 月 27 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460188

研究課題名(和文)次世代がん薬物治療ストラテジーの確立

研究課題名(英文)Development of a new treatment strategy using TDM for next generation anticancer drug

研究代表者

三浦 昌朋 (Miura, Masatomo)

秋田大学・医学部・教授

研究者番号：30265194

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：アキシチニブ血中濃度はUHPLCで測定可能であり、アキシチニブ血中トラフ濃度を5 ng/mL以上にすることで、PFSが延長した。この血中濃度はSLC01B1*15を持つ患者で有意に高かった(P = 0.038)。レゴラフェニブは活性代謝物であるM2とM5を同時に定量できる測定系を確立し、M5の血中濃度が高い患者で肝機能障害等の副作用が観察された。レナリドミド血中濃度測定法をLC-MS/MSを用いて開発した。多発性骨髄腫患者のトラフ濃度21ng/mL以上になることで、非血液毒性の副作用の発症頻度が有意に上昇した。こうした血中濃度を用いた治療戦略は有用であり、治療開始後の精密化を図ることができる。

研究成果の概要(英文)：Patients with axitinib C0 more than 5.0 ng/mL showed a tendency toward longer PFS than those with < 5.0 ng/mL. The mean axitinib AUC was significantly higher in patients with the SLC01B1*15 than without. HPLC-UV method was used to measure the plasma concentrations of regorafenib, active metabolites, M-2 and M-5. Although the therapeutic window of regorafenib cannot yet clarify in the present study, the higher M-5 C0 seems to be related to the side effects of regorafenib. Plasma concentrations of lenalidomide were analyzed by LC-MS/MS. The AUC of lenalidomide can be predicted by the formula using 2 time points, C0h and C4h, in combination with CCr. In Caco-2 cells, the basal-to-apical apparent permeability of lenalidomide was changed, but no change for apical-to-basal, after treatment of the cells with clarithromycin. Clarithromycin inhibited the efflux activity of P-glycoprotein. The lenalidomide C0 was significantly associated with the occurrence of non-hematotoxicity (>21 ng/mL).

研究分野：薬物動態学

キーワード：分子標的抗がん剤 血中濃度 精密医療

1. 研究開始当初の背景

分子標的治療薬の1つであるイマチニブが、平成24年4月に特定薬剤治療管理料の加算対象に加わった。血液中の抗がん剤濃度を治療効果のマーカーとして用いることで、個々の患者に合った投与量を調節する、いわゆる個別化治療の1つの治療戦略である。

すなわちイマチニブの血中トラフ濃度を1,000 ng/mL以上にすることで、治療効果が有意に高くなるため、この濃度をターゲットにして投与量を調節しながら治療を進める。このように血中濃度をモニタリングする治療戦略は、次世代がん薬物療法として、抗がん剤の薬理効果および副作用の予測に有用であり、経口抗がん剤の個別化治療において必要不可欠な戦略と考える。

しかし新規抗がん剤であるアキシチニブ、レゴラフェニブ及びレナリドミドについては、未だこのような報告はなされておらず、臨床情報が不足している。特にこれら3つの抗がん剤は副作用が強く、皮疹、骨髄抑制などの発症は治療の妨げとなり、治療が一時中断される。

2. 研究の目的

新規分子標的経口抗がん薬(アキシチニブ、レゴラフェニブ及びレナリドミド)の血中濃度を用いた新規治療戦略を確立する。これら3剤は特に重篤な副作用を出現しやすく、投与継続が難しい薬剤であり、血中濃度を測定することで重篤な副作用を回避させることが目的である。

具体的には無効域と治療域の境界線である「最小有効濃度(MEC)」、および治療域と副作用域の境界線である「最小中毒濃度(MTC)」を各々の薬剤において明確にする。また個体間変動の要因となる薬物動態に関する酵素あるいはトランスポーターの遺伝子多型(SNPs)を見出す。

3. 研究の方法

パワーアナリシス(検出力90%、有意水準1%)から患者数を統計学的に算出すると、各抗がん剤に要求される必要症例数は60症例である。更に逸脱等を考慮して、目標患者数を各々80名と設定した。

アキシチニブ、レゴラフェニブ及びレナリドミドの血中濃度を、それぞれUHPLC、HPLCおよびLC-MS/MSで測定する。

CYP3A4*1G、CYP3A5、ABCB1、ABCC2、ABCG2、SLC22A1、SLCO1B1、SLCO1B3等の遺伝子多型を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。

腫瘍縮小効果や副作用などの臨床効果と血中濃度の関係をROC曲線から導く。

4. 研究成果

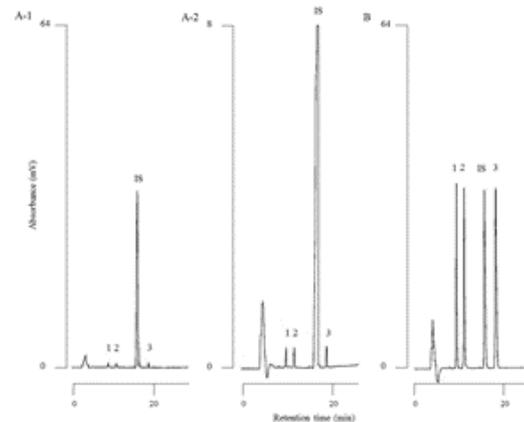
アキシチニブの血中濃度はUHPLCで測定可能であり、この方法を用いて腎がん患者80

名の目標サンプルサイズで論文化を進めている。中間解析の結果は以下の通りであり、血中トラフ濃度を5 ng/mL以上にすることで、PFSが延長することを報告している(ASCO2016 Abstract Number: 506)。

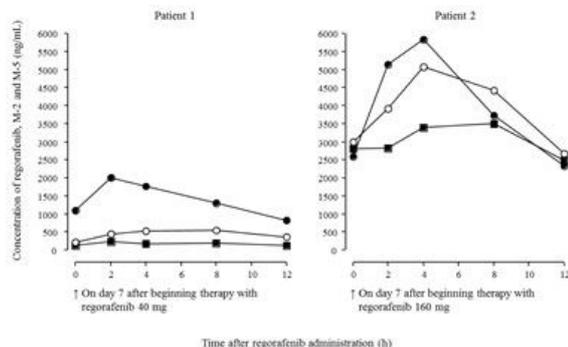
Axitinib C ₀	All patients	
	PFS (mon)	P (log rank test)
≥ 5 ng/mL	13.7	
< 5 ng/mL	4.7	0.133

さらにアキシチニブの血中濃度はSLCO1B1*15を持つ患者で有意に高かった(P=0.038)(ASCO2016 Abstract Number: 448)。アキシチニブの血中濃度を用いた治療戦略は薬有用であり、物治療開始後の精密化を図ることができると思う。

レゴラフェニブは活性代謝物であるM2とM5を同時に定量できる測定系を確立した(Biomed. Chromatogr., 2016; 30, 1611-7)。



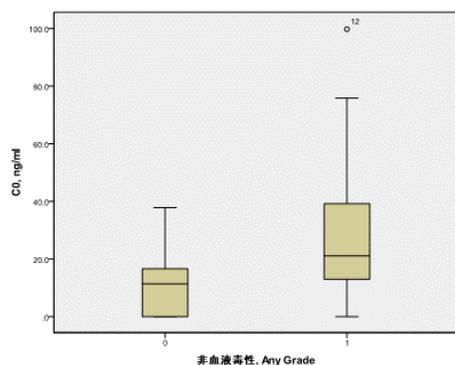
この方法を用いて血中濃度を測定した典型的な血中濃度-時間曲線を下記に示す。



左側が40mg服用後、右側が160mg服用後8日目の定常状態時の血中濃度推移であり、●がレゴラフェニブ、■がM5代謝物であるが、右側の患者のように、M5の血中濃度が高い患者で肝機能障害等の副作用が観察された(Biomed. Chromatogr., 2016; 30, 1611-7)。

レナリドミドの血中濃度測定方法を LC-MS/MS 方法を用いて開発した(Ther Drug Monit .2014; 36: 505-9)。

多発性骨髄腫患者のトラフ濃度 21ng/mL 以上になることで、非血液毒性の副作用の発症頻度が有意に上昇した(投稿中)。



またレナリドミドは薬物輸送トランスポーターである P-糖蛋白質の基質になることが Caco2 細胞を用いた in vitro 実験で明らかになった(投稿中)。クラリスロマイシンを add on するレジメンである BiRD 療法が、レナリドミドとデキサメタゾン併用療法よりも効果的なのは、クラリスロマイシンによる P-糖蛋白質阻害作用により、レナリドミドの血中濃度が上昇することに起因していると考えられる(投稿中)。

レナリドミドのバイオアベイラビリティは 80% 以上であり、腎臓からのみ排泄されるため、投与量はクレアチニンクリアランスを指標に設計されている。本研究の結果からレナリドミドの体内動態は消化管の P-糖蛋白質活性に影響されると考えられるため、クレアチニンクリアランス(CCr)の情報に加えて、血中濃度(トラフ濃度 C0 と投与後 4 時間濃度 C4)2 点の情報で、体内曝露量がさらに精密に予想され、吸収率の情報も必要であると考えられる。結果的に以下の式を用いることで、患者個々のレナリドミド曝露量がより精密に算出されると考える。曝露量 $AUC_{0-24} = 37.1 \cdot C_{0h} + 6.4 \cdot C_{4h} - 32.1 \cdot CCr + 3265.6$ (Ther Drug Monit .2014; 36: 505-9, Ann Hematol. 2016;95:2087-8)。

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 10 件)

1. Shida, S., Takahashi, N., Niioka, T., Kitabayashi, A., Kawabata, Y., Kume, M., Saitoh, H., Hatano, Y., Ichikawa, Y., Kuroki, J., Motegi, M., Kobayashi, T., Kameoka, Y., Tagawa, H., Fujishima, N., Yoshioka, T., Hirokawa, M., Miura, M., Sawada, K. (2014) Treatment of multiple myeloma in Akita: features and outcomes in the era of novel agents. J Clin Exp Hematop., **54**, 89-93.
2. Abumiya, M., Takahashi, N., Niioka, T.,

Kameoka, Y., Fujishima, N., Tagawa, H., Sawada, K., Miura, M. (2014) Influence of UGT1A1 *6, *27, and *28 Polymorphisms on Nilotinib-induced Hyperbilirubinemia in Japanese Patients with Chronic Myeloid Leukemia. Drug Metab. Pharmacokinet., **29**, 449-454.

3. Shida, S., Takahashi, N., Miura, M., Niioka, T., Matsumoto, M., Hagihara, M., Kobayashi, T., Abumiya, M., Kameoka, Y., Fujishima, N., Tagawa, H., Hirokawa, M., Sawada, K. (2014) A limited sampling model to estimate exposure to lenalidomide in multiple myeloma patients. Ther. Drug Monit., **36**, 505-509
4. Miura, M., Sato, K., Miura, H., Niioka, T., Kobayashi, H., Narita, C., Ito, H. (2014) A limited sampling strategy for estimation of the area under the plasma concentration-time curve of gefitinib. Ther. Drug Monit., **36**, 24-29.
5. Miura, M. (2015) Therapeutic drug monitoring of imatinib, nilotinib, and dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia. Biol. Pharm. Bull., **38**, 645-654.
6. Kobayashi, H., Sato, K., Niioka, T., Miura, H., Ito, H., Miura, M. (2015) Relationship Among Gefitinib Exposure, Polymorphisms of Its Metabolizing Enzymes and Transporters, and Side Effects in Japanese Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. Clin. Lung Cancer., **16**, 274-281.
7. Miura, M., Takahashi, N. (2016) Routine therapeutic drug monitoring of tyrosine kinase inhibitors by HPLC-UV or LC-MS/MS methods. Drug Metab. Pharmacokinet., **31**, 12-20.
8. Fujita, K., Miura, M., Shibata, H. (2016) Quantitative determination of regorafenib and its two major metabolites in human plasma with high-performance liquid chromatography and ultraviolet detection. Biomed. Chromatogr., **30**, 1611-1167.
9. Kobayashi, H., Sato, K., Niioka, T., Takeda, M., Okuda, Y., Asano, M., Ito, H., Miura, M. (2016) Effects of polymorphisms in CYP2D6 and ABC transporters and side effects induced by gefitinib on the pharmacokinetics of the gefitinib metabolite, O-desmethylgefitinib. Med. Oncol., **33**, 57-64.
10. Kobayashi, T., Niioka, T., Miura, M.,

Takahashi, N. (2016) Therapeutic drug monitoring enables safe and effective lenalidomide therapy in patients with multiple myeloma on hemodialysis. *Ann. Hematol.*, **95**, 2087-2088.

〔学会発表〕(計 21 件)

1. 三浦昌朋 (2011) 血液がん領域における TDM ~ イマチニブと第 2 世代 TKI ~ 第 31 回日本 TDM 学会・学術大会
2. 新岡丈典, 高橋直人, 志田青慈, 小林敬宏, 鏝屋舞子, 澤田賢一, 三浦昌朋 (2014) レナリドマイドの TDM の有用性 ~ TM-Rev 試験からの報告 2014 ~ 医療薬学フォーラム 2014/第 22 回クリニカルファーマシーシンポジウム
3. Maiko Abumiya, Naoto Takahashi, Takenori Niioka, Yoshihiro Kameoka, Naohito Fujishima, Hiroyuki Tagawa, Kenichi Sawada, Masatomo Miura (2014) Influence of UGT1A1 polymorphisms on nilotinib-induced hyperbilirubinemia in Japanese CML patients. 第 76 回日本血液学会学術集会
4. Naoki Takezako, Naohiro Sekiguchi, Akihisa Nagata, Masatomo Miura, Tekenori Niioka, Seiji Shida, Takahiro Kobayashi, Maiko Abumiya, Naoto Takahashi (2014) Blood concentration of lenalidomide would change with the existence of clarithromycin. 第 76 回日本血液学会学術集会
5. Takahiro Kobayashi, Naoto Takahashi, Masatomo Miura, Ayano Ohara, Yoshihiro Mitishita, Tekenori Niioka, Maiko Abumiya, Seiji Shida, Kumi Ubukawa, Naohito Fujishima, Yoshihiro Kameoka, Hiroyuki Tagawa, Kenichi Sawada (2014) Pharmacokinetics of lenalidomide in patients with multiple myeloma on hemodialysis. 第 76 回日本血液学会学術集会
6. 三浦昌朋 (2014) 経口分子標的抗がん剤の TDM による個別化治療と測定方法, 日本臨床薬理学会第 35 回学術総会
7. 三浦昌朋 (2015) 分子標的抗がん剤の個別化治療法の確立 日本薬学会第 135 年会
8. 小林裕幸, 佐藤一洋, 新岡丈典, 三浦 肇, 伊藤 宏, 三浦昌朋 (2015) ゲフィチニブの PK/PD に及ぼす体内動態関連遺伝子多型の影響 日本薬学会第 135 年会
9. 三浦昌朋 (2015) 分子標的治療薬の TDM による個別化, 医療薬学フォーラム 2015/第 23 回クリニカルファーマシーシンポジウム
10. Masatomo Miura (2015) Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib, 第 13 回日本臨床腫瘍学会学術集会
11. Hiroyuki Shibata, Masahiro Inoue, Masatomo Miura (2015) Application of individual therapeutic drug monitoring of imatinib against GIST treatment 第 13 回日本臨床腫瘍学会学術集会
12. Maiko Abumiya, Naoto Takahashi, Takenori Niioka, Saori Takahashi, Akiko Mita, Takahiro Kobayashi, Yoshihiro Kameoka, Tomoko Yoshioka, Naohito Fujishima, Hiroyuki Tagawa, Kenichi Sawada, Masatomo Miura (2015) Pharmacokinetics of bosutinib and its induced-diarrhea in Ph-positive chronic myeloid leukemia. 第 77 回日本血液学会学術集会
13. Akiko Mita, Masatomo Miura, Takenori Niioka, Maiko Abumiya, Takahiro Kobayashi, Saori Takahashi, Yoshihiro Kameoka, Tomoko Yoshioka, Naoto Takahashi (2015) Correlation of dasatinib pharmacokinetics with clinical response and adverse events. 第 77 回日本血液学会学術集会
14. 三浦昌朋 (2015) 経口分子標的抗がん剤の血中濃度を用いた治療戦略, 日本臨床薬理学会第 36 回学術総会
15. Shintaro Narita, Ryoma Igarashi, Norihiko Tsuchiya, Takamitsu Inoue, Nobuhiro Fujiyama, Kazuyuki Numakura, Hiroshi Tsuruta, Hideaki Kagaya, Mitsuru Saito, Takenori Niioka, Masatomo Miura, Shigeru Satoh, Tomonori Habuchi (2016) The impact of UGT1A1 and SLC01B1 genetic polymorphisms and pharmacokinetics of axitinib on clinical safety and efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma. 2016 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting
16. Norihiko Tsuchiya, Ryoma Igarashi, Naoko Suzuki-Honma, Nobuhiro Fujiyama, Shintaro Narita, Takamitsu Inoue, Mitsuru Saito, Susumu Akihama, Hiroshi Tsuruta, Masatomo Miura, Tomonori Habuchi (2016) Association of pharmacokinetics of axitinib with treatment outcome and adverse events in advanced renal cell carcinoma patients. 2016 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting
17. 三浦昌朋 (2016) 分子標的抗がん剤の血中濃度測定方法の開発と臨床応用, 日本薬学会第 136 年会
18. Kaichi Nishiwaki, Naoto Takahashi, Chiaki Nakaseko, Hisashi Wakita, Koji Sano, Chikako Ohwada, Nobuyuki Aotsuka, Jun Kuroki, Hideo Kimura, Hideyoshi Noji, Michihide Tokuhira,

Kinuko Mitani, Kazuhisa Fujikawa, Osamu Iwase, Kohshi Ohishi, Fumihiko Kimura, Tetsuya Fukuda, Sakae Tanosaki, Masatomo Miura, Kenichi Sawada. (2016) Two-year consolidation by Nilotinib might improve the TFR of STIM trial in CML with DMR. 第 78 回日本血液学会学術集会

19. Reiko Watanabe, Hideo Yagi, Jian Hua, Masatomo Miura, Masao Hagihara, Naoto Takahashi, Michihide Tohuhira, Masatiro Kizaki. (2016) Lenalidomide/dexamethasone salvage therapy for MM with stepwise evaluation for practical dose. 第 78 回日本血液学会学術集会
20. 藤田一馬, 柴田浩行, 三浦昌朋 (2016) Regorafenib および主代謝物 M2, M5 の同時定量法の開発と臨床応用, 日本医療薬学会第 26 回年会
21. 三浦昌朋 (2017) 血中濃度を用いた分子標的がん剤の治療戦略普及への挑戦, 日本薬学会第 137 年会

〔図書〕(計 1 件)

三浦昌朋 (2016) 診断と治療の ABC, 慢性骨髄性白血病・骨髄増殖性腫瘍. 最新医学社, 大阪, pp92-93.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: 複数種類の抗がん剤の血中濃度の連続測定方法

発明者: 三浦昌朋、高橋直人、柴田浩行

権利者: 国立大学法人秋田大学

種類: 公開特許公報(A)

番号: 特開 2016-102673(P2016-102673A)

出願年月日: 2014 年 11 月 27 日

国内外の別: 日本国特許庁(JP)

取得状況 (計 1 件)

名称: 複数種類の抗がん剤の血中濃度の連続測定方法

発明者: 三浦昌朋、高橋直人、柴田浩行

権利者: 国立大学法人秋田大学

種類: 公開特許公報(A)

番号: 特開 2016-102673(P2016-102673A)

取得年月日: 平成 28 年 6 月 2 日

国内外の別: 日本国特許庁(JP)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三浦 昌朋 (Masatomo Miura)

秋田大学医学部附属病院薬剤部・教授
研究者番号: 30265194

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

高橋 直人 (Naoto Takahashi)

秋田大学医学部血液腎臓膠原病内科・教授

研究者番号: 80344753

連携研究者

柴田 浩行 (Hiroyuki Shibata)

秋田大学医学部臨床腫瘍学・教授

研究者番号: 60393732

連携研究者

土谷 順彦 (Norihiko Tsuchiya)

秋田大学医学部泌尿器科学・准教授

現在 山形大学医学部泌尿器科学・教授

研究者番号: 70282176

(4) 研究協力者

加賀谷英彰 (Hideaki Kagaya)

秋田大学医学部附属病院薬剤部

鏡屋舞子 (Maiko Abumiya)

秋田大学医学部附属病院薬剤部