

【研究紹介】

薬物療法の安全性確保のための投与設計に関する臨床薬理学的研究

Clinical pharmacokinetic analysis of dosage regimen to assure drug safety

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 医薬情報統御学
(薬剤部)

崔 吉 道

はじめに

医薬品の副作用には、早期発見や予測のもとに適切な補助療法や救済療法を行うことで回避可能なものも多く含まれる。近年、薬物動態や薬効の個人間変動、薬物間相互作用に関する研究が進展し、医療の個別化にも多くの成果を上げている。創薬と医薬品適正使用に関わる基礎と臨床が協力し、医薬品副作用回避の戦略を打ち立てることは重要な課題である。本稿では、本院薬剤部での最近の研究成果を2つ紹介させて頂きたい。

1. CHDF施行患者におけるピアペネムのPK/PD解析による投与設計の最適化

Continuous Hemodiafiltration (CHDF) は、腎不全を有する重症患者に対し用いられる腎代替療法の一つであるとともに、重症感染症での高サイトカイン血症に対してサイトカインの除去を目的として腎障害の有無にかかわらず施行される。CHDFは、低分子薬物の体内動態にも大きな影響が及ぶため動態変動を考慮した投与設計が必要となる。

ピアペネム (BIPM) は、カルバペネム系の抗菌薬で、主に重症感染症に対し使用される。BIPMは時間依存型の抗菌作用を示す薬剤であり、Minimum inhibitory concentration (MIC) よりも高い血中濃度が維持される時間 Time above MIC (TAM) が40%以上で最大殺菌作用を得られる。またBIPMは主に腎排泄される薬剤で、高度腎障害患者では慎重な投与が必要である。そこで、金沢大学附属病院の集中治療部と薬剤部との共同で、Polysulfone (PS) 膜を用いたCHDF施行例の中の多様な腎機能の患者集団を対象に薬物動態解析 (PK解析) を行い、BIPMのCHDFクリアランスの変動を明らかにするとともに、母集団PKパラメーターを用いて、モンテカルロ法により至適レジメンを確立することを目的として研究を行った。

本研究は、臨床試験審査委員会の承認 (2011-052) を受け、BIPMの投与及びCHDF施行が必要とされる患者に対し文書同意を得た後に実施した。患者の血漿及び透析濾過液中BIPM濃度は高速液体クロマトグラフィーを用いて定量し、コンパートメント解析及びモーメント解析を行った。なお、本研究の全ての症例でBIPM投与による有害事象を認めなかった。

モーメント解析で血漿及び透析濾過液の薬物濃度-時間曲線下面積AUC比から求めたPS膜のふるい係数は 1.00 ± 0.06 (平均 \pm SD, $n = 7$) で過去に報告のあるPMMA膜の結果と同様に極めて高いことが明らかとなった。コン

パートメント解析で求めたBIPMのCHDFクリアランスは 1.53 ± 0.10 L/hrで透析液流速及び濾液流速の和と良く一致した。一方、非CHDFクリアランスは 4.82 ± 2.48 L/hrと大きな個人間変動が見られた。このことは、残存腎機能と非腎クリアランスのそれぞれの大きな個人間変動を反映していると考えられた。続いてモンテカルロ法を用いて、臨床で想定される様々なレジメンについてPK/PDブレイクポイント (PK/PD目標値の達成率が80%以上となる最大のMIC) を算出したところ、BIPMを60分かけて投与するレジメンで高いPK/PD目標達成率が得られること、またPK/PDブレイクポイントは、300 mgを1日2回投与では $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、300 mgを1日3～4回または600 mgを1日2回では $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ であることが示された。なかでも、300 mgを1日4回60分かけて投与するレジメンはPK/PD目標達成率が90.2%と最大であり、至適レジメンであると考えられた (表1)。

2. 膵癌の肝転移に対するゲムシタピンの肝動注術後補助化学療法に関する薬物動態学的研究

膵癌は多くが切除不能な進行症例として診断され、5年生存率が2-3%と難治性である。手術例でも血行性の肝転移が再発の約7割を占め、補助化学療法が必須である。膵癌手術は、侵襲が大きく術後補助化学療法の開始時期が遅れる傾向にあり、また免疫力の低下から術後補助化学療法の抗がん剤の減量を迫られることもある。

ゲムシタピン (GEM) は、ヌクレオシド系の代謝拮抗性抗悪性腫瘍薬で、従来、膵癌の術後補助化学療法として推奨されていた薬剤である。2013年の膵癌診療ガイドライン改訂で、S-1単独療法が推奨されることとなったが、S-1への忍容性が低い症例では今なお推奨されている。通常、成人には1回 $1,000 \text{ mg}/\text{m}^2$ を30分かけて点滴静注する。週2回以上あるいは1回の点滴を60分以上かけて行うと、副作用が増強した例が報告されている。重篤な副作用としては、骨髄抑制および間質性肺炎などが挙げられ十分なモニタリングが必要とされる。GEMは、 Na^+ 非依存性平衡型ヌクレオシドトランスポーターのENTや Na^+ 依存性濃縮型トランスポーターのCNT等の基質であるが、膵癌の術後補助化学療法においてENT1およびCNT3の発現が高い患者で無病生存期間 (DFS) が約8カ月から47カ月および24ヶ月とそれぞれ顕著に増加するとの報告がなされている。

GEMは肝抽出率が高い薬剤であるため、肝転移に対して肝動注 (HAI) を行うことで肝転移巣に薬剤を高濃度で曝露するとともに、肝初回通過効果により末梢血中

表1. 想定MICに対するピアベネムの各投与レジメンでのPK/PD目標達成率 (%)

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	300 mg 1日2回	300 mg 1日3回	600 mg 1日2回	300 mg 1日4回
0.25	95.12	96.04	95.90	96.38
0.5	92.96	95.30	95.16	96.09
1	85.36	92.83	92.96	94.87
2	67.89	83.29	85.36	90.20
4	42.23	62.58	67.89	74.68
8	21.79	34.74	42.23	47.51
16	10.09	16.75	21.79	23.60
32	4.08	6.90	10.09	10.27
64	1.73	2.73	4.08	3.97

点滴時間は60分でTime above MIC (TAM) が40%以上をPK/PD目標とした

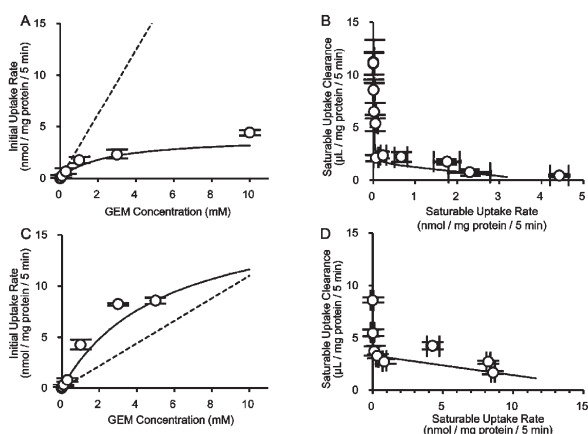


図1. ラット (A,B) およびヒト (C,D) 由来遊離肝細胞によるGEM取り込みの速度論的解析

のGEM濃度が低下することで全身的な副作用を回避し、術後早期の投与を開始出来る可能性が考えられる。一方、GEMの肝取り込み機構としてENTとCNTの寄与率は不明であり、GEM肝動注後の肝抽出率の線形性も明確となっていない。従って、肝取り込みが飽和する高濃度でGEMが投与された場合には、通常の静脈内点滴投与と同様の副作用が生じてしまう危険性も考えられる。そこで、我々は、本院の肝胆膵・移植外科との共同でGEMの肝取り込みの機構の飽和に着目し、ラットとヒトの正常肝細胞を用いた*in vitro*実験とラットを用いた*in vivo*実験を行った。

コラゲナーゼ還流法によって作成したラット及びヒト肝細胞を用いGEM取り込み濃度依存性試験を実施したところ、二相性の飽和性取り込みと非飽和性の取り込みが観察され、 K_m 値はそれぞれ数 μM と数 mM と算出された(図1)。次に低濃度でENT1を、高濃度でENT2を阻害する(S)-(4-nitrobenzyl)-6-thioinosine (NBMPR)を用いて、検討したところ、NBMPR濃度依存的な取り込み初速度の低下が観察された。また、ENT1阻害条件下でGEM取り込みの濃度依存性を検討したところ、高親和性の取り込み活性が消失した。さらに Na^+ 依存性が認められなかったためCNTの寄与は小さいことが示された。これらの結果から、高親和性および低親和性の取り込み機構として、それぞれENT1およびENT2が寄与することが示された。実臨床でのHAI時のGEMの肝局所濃度は数百 μM と見積もられるが、今回得られた飽和性取り込み機構の各 K_m 値

を考慮した場合、想定される臨床濃度ではENT1(高親和性機構)は完全に飽和し、ENT2(低親和性機構)も若干の飽和がみられる傾向にあることが示された。また、各取り込みクリアランス値(V_{max}/K_m)を用いて臨床濃度におけるGEM取り込みの寄与率を見積もると、ENT2が主に寄与することが示唆された。これらの結果は、ENT2の飽和が投与量増加に伴う肝局所濃度増加の一因となる可能性を示唆している。以上のことから、GEMのHAI時には主にENT2による肝取り込みの飽和を考慮することで適切な投与量の設定が可能になると考えられた。さらに、本院の肝胆膵・移植外科で膵癌術後肝転移症例に対するGEM、5FU併用の肝動注化学療法第I相臨床試験が計画され、本院薬剤部で血中濃度の解析を行っている。今後、さらに症例を重ねることにより、最適な投与設計が確立し、治療成績と患者QOLが向上することが期待される。

おわりに

本稿で紹介した研究は、いずれも、臨床での課題を*in vitro*実験等の基礎研究の手法を用いて解決しようとするものである。近年、日本学術会議において、創薬の基礎研究から臨床へのギャップを埋めるトランスレーショナル研究に対比して、臨床の問題点を基礎研究に戻して解決しその成果を速やかに臨床に反映させる「リバーストランスレーショナル研究」が、日本の成長戦略のひとつとして取り上げられている。薬剤部では、今後も医学系の基礎系講座や臨床系講座あるいは医薬保健研究域や学内外での共同研究を積極的に行い「リバーストランスレーショナル研究」を推進して行きたいと考えている。

文 献

- 1) Shimada Ta, Nakanishi T, Tajima H, Yamazaki M, Yokono R, Takabayashi M, Shimada Ts, Sawamoto K, Miyamoto K, Kitagawa H, Ohta T, Tamai I, Sai Y. Saturable hepatic extraction of gemcitabine involves biphasic uptake mediated by nucleoside transporters equilibrative nucleoside transporter 1 and 2. *J Pharm Sci* 104(9): 3162-3169 (2015).
- 2) 田島秀浩, 北川裕久, 正司政寿, 岡本浩一, 中沼伸一, 酒井清祥, 木下 淳, 牧野 勇, 林 泰寛, 中村慶史, 尾山勝信, 中川原寿俊, 宮下知治, 高村博之, 太田哲生, 南 哲弥, 香田 涉, 眞田順一郎, 蒲田敏文, 崔 吉道. 膵癌術後肝転移に対するGemcitabineを用いた肝動注化学療法施行症例の検討. *癌と化学療法* 40(12): 1668-1671 (2013).
- 3) Tajima H, Kitagawa H, Tsukada T, Okamoto K, Nakanuma S, Sakai S, Makino I, Furukawa H, Hayashi H, Oyama K, Inokuchi M, Nakagawara H, Miyashita T, Itoh H, Fujita H, Takamura H, Ninomiya I, Fushida S, Fujimura T, Ohta T, Koda W, Minami T, Ryu Y, Sanada J, Gabata T, Matsui O, Sai Y. Hepatic arterial infusion chemotherapy with gemcitabine and 5-fluorouracil or oral S-1 improves the prognosis of patients with postoperative liver metastases from pancreatic cancer. *Mol Clin Oncol* 1(5): 869-874 (2013).
- 4) Akashita G, Hosaka Y, Noda T, Isoda K, Shimada T, Sawamoto K, Miyamoto K, Taniguchi T, Sai Y. PK/PD analysis of biapenem in patients undergoing continuous hemodiafiltration. *J Pharm Health Care Sci* 1: 31 (2015).