

博士論文要約

学位論文題名：

ゲムシタビン内包リポソーム (FF-10832) の薬物動態・薬力学モデルに基づく腫瘍指向性評価

氏名(Name)：松本 健

学位論文概要 (Dissertation Summary)

ゲムシタビン (GEM) は、進行性の膵臓がんをはじめ、幅広いがん種で用いられる代謝拮抗剤であるが、非選択的な組織分布や代謝的に不安定なため、臨床での効果が限定的であると考えられている。GEM 内包リポソーム (FF-10832) は、1) 血中での薬剤の安定性向上、2) 腫瘍部位への指向性、3) 腫瘍部位での薬剤放出、を達成し、GEM の治療効果を最大化させる目的で製剤設計された注射剤である。本研究は、FF-10832 の有効性を数理モデル解析に基づき、定量的に解明することを目的とした。膵がん腫瘍株化細胞 Capan-1 皮下移植モデル及び SUIT-2 同所移植モデルマウスにおいて、FF-10832 は、GEM に比較して 60 倍低用量で生存期間延長効果及び抗腫瘍効果が優れていた。また、Capan-1 モデルにおいて、GEM に比較して用量で補正した AUC は血中で 672 倍、腫瘍で 1,047 倍と高い暴露量を示した。さらに、FF-10832 投与後の腫瘍/骨髄の GEM 活性化体 (dFdCTP) AUC 比は、GEM に比較して 8 倍高く、リポソーム化により安全域が拡大していることも示唆された。興味深いことに、FF-10832 は GEM 不応答の BxPC-3 皮下移植モデルマウスにおいても、腫瘍内で dFdCTP 濃度が維持され、抗腫瘍効果を示した。免疫染色法やフローサイトメトリーを用いた解析により、FF-10832 は腫瘍間質にある腫瘍随伴マクロファージ (TAM) に優先的に貪食され、*ex vivo* の解析で FF-10832 を貪食したマクロファージは、GEM を効率よく放出することが明らかとなった。これらの結果から、腫瘍において TAM が FF-10832 を貪食し、GEM のリザーバー様に機能し、GEM の持続的な暴露と優れた抗腫瘍効果をもたらすことが考えられた。

次に、FF-10832 の抗腫瘍効果に影響を及ぼす因子を明らかにすべく、Capan-1 モデルにおける生理学的薬物速度論 (PBPK) / 薬力学 (PD) モデルを構築した。まず、肝 S9 分画及び遊離肝細胞を用いて *in vitro* における代謝及び細胞膜輸送活性を算出した。次に 4 段階に分けてモデルを構築した。1 段階目は、マウスに GEM を静脈内投与後の血中 GEM 濃度推移と尿中排泄率データに対して fitting を実施し、代謝酵素及び細胞膜輸送活性の *in vitro/in vivo* 間スケールアップ因子と腎再吸収固有クリアランスを推定した。2 段階目は、Capan-1 モデルに GEM 投与後の腫瘍中 GEM 及び dFdCTP 濃度推移に対して fitting を実施し、GEM のリン酸化と dFdCTP の消失に関する固有クリアランスを推定した。3 段階目は、リポソーム膜に蛍光標識した FF-10832-DiI を用いて、組織へのリポソーム取り込みクリアランス及び GEM 放出クリアランスを実験的に算出し、Capan-1 モ

デルに FF-10832 投与後の血中 GEM 濃度推移および腫瘍中 GEM 及び dFdCTP 濃度推移に対して fitting を実施した。構築した PBPK モデルによって、マウス Capan-1 モデルに FF-10832 を投与後の血中 GEM 濃度推移および腫瘍中 GEM 及び dFdCTP 濃度推移が良好に再現された。4 段階目は、薬剤投与後の腫瘍中 dFdCTP 濃度推移を表す式と腫瘍増殖曲線を表す式を関連付けて連結させることにより、PBPK/PD モデル構築した。その結果、(1) 全身でのリポソームの安定性 (2) リポソームの腫瘍への取り込み (3) GEM を不活性化及び (4) 活性化する代謝酵素の活性が抗腫瘍効果の決定因子になりうることを明らかにした。従って、これらの活性は、非臨床における FF-10832 の有効性を予測するバイオマーカーとして有望であり、臨床において更なる検証が必要である。

本研究によって、FF-10832 の薬物動態及び薬効における特徴が明らかになったことから、現在米国で遂行中の臨床試験 (NCT03440450) の推進に寄与する事が期待される。