

研究報告書

一般課題：B

(平成27年度)

平成30年6月6日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田 知光 殿

研究施設 旭川医科大学病院薬剤部

住 所 北海道旭川市緑が丘東2条1丁目1-1

研究者氏名 福土 将秀



(研究課題)

マルチキナーゼ阻害薬とその代謝物の薬物動態評価系の構築と最適処方支援

平成28年2月1日付助成金交付のあった標記一般課題：Bについて研究が終了致しましたのでご報告いたします。

平成 27 年度がん研究助成金（一般課題 B）

研究成果報告（2 年目）

氏名：福土 将秀

所属機関・職：旭川医科大学病院薬剤部・准教授

【研究課題名】

マルチキナーゼ阻害薬とその代謝物の薬物動態評価系の構築と最適処方支援

【研究内容】

本研究課題の 2 年目では、初年度から実施してきたレゴラフェニブと代謝物（N-オキサイド体[M-2]、N-オキサイドアミド体[M-5]、グルクロン酸抱合体[M-7/M-8]）の臨床薬物動態解析を継続し、薬物曝露量と毒性の関連について精査した。レゴラフェニブ治療を施行された 18 名のがん患者を対象に、全ての有害事象を NCI-CTCAE v4.0 により評価した。また、文章による同意が得られた患者（13 名）からは 1 サイクル目の 1 週目、2 週目、3 週目に経時的に採血を行い、HILIC-MS/MS 法を用いて未変化と代謝物の血中濃度測定を実施した。その結果、レゴラフェニブと M-2/M-5/M-7 の血中濃度には、極めて大きな個体差が認められた。薬理活性を反映するレゴラフェニブと M-2/M-5 の血中濃度-時間曲線下面積（AUC）の合計は、各薬物のトラフ濃度の合計と有意に相関することが初めて明らかとなった（ $r^2=0.91$, $p<0.0001$ ）。一方、手足皮膚障害が最も発現頻度の高い有害事象であり、グレード 2 以上の手足皮膚障害の発現を予測する総トラフ濃度の閾値は、 $5 \mu\text{g/mL}$ 付近であることが推定された。

以上、本研究によって、レゴラフェニブと M-2/M5 の血中濃度モニタリングに基づく投与設計は、レゴラフェニブの安全性向上に寄与することが示唆された。今後更に症例を集積し、臨床効果と関連する薬物曝露量を解明することによって、より安全で有効なレゴラフェニブ投与法の開発に繋げていく予定である。