

研究報告書

一般課題：B

(平成28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29年1月25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 28 年度がん研究助成金（一般課題 B）
研究成果報告（3 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 3 年目（最終年度）では、腎細胞がんに対するマルチキナーゼ阻害薬であるアキシチニブとパゾパニブも対象薬剤として追加し、臨床薬物動態プロファイルを明らかにすることを目的とした。全ての患者から文書による同意を取得し、アキシチニブとそのグルクロン酸抱合代謝物（M-7）およびパゾパニブの血中濃度測定を LC-MS/MS 法を用いて実施した。アキシチニブ治療患者（13 名）における吸収相付近の薬物血中濃度には、顕著な個人差が認められ、吸収の個人差が大きいことが示唆された。Poor absorber に対して、増量を推奨した結果、良好な吸収ピークが得られ、薬物血中濃度の個人差が減少することも明らかとなった。また、血中における未変化体に対する M-7 の比率が大きい症例では、アキシチニブ血中濃度が上昇しにくい傾向が認められ、積極的な dose titration の必要性が示唆された。一方、パゾパニブ治療患者（13 名）における薬物血中濃度プロファイルを評価した結果、薬物血中濃度-時間曲線下面積（AUC）は、いずれの時点の薬物血中濃度（ C_0 、 C_3 、 C_{12} 、 C_{24} ）とも有意に相関することが初めて明らかになった。現在までに、パゾパニブの目標トラフ濃度が約 20 $\mu\text{g/mL}$ 以上であることが海外から報告されているが、我々の検討結果では、標準投与量（800 mg/day）より少ない用量においても、目標トラフ濃度を超えている症例が複数認められた。これらの結果より、減量して治療を開始した後薬物血中濃度を測定し、目標域まで dose titration する投与設計の可能性が示唆された。

以上、本研究によって、アキシチニブとそのグルクロン酸抱合代謝物およびパゾパニブの血中濃度モニタリングに基づく投与設計は、投与量の個別最適化に役立つことが示唆された。今後更に症例を集積し、臨床効果や副作用と関連する薬物曝露量を解明し検証していく予定である。

最後に、本研究を遂行する上で、3年間に亘り多大なる御支援を賜りました貴財団に心より感謝申し上げます。