

氏名 (生年月日) ^{さかい} ^{しゅうへい}
栄井 修平 (1990年5月6日)

学位の種類 博士 (薬学)

学位記番号 博薬 第214号

学位授与の日付 2022年3月19日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 大腸癌に対する XELIRI 療法の最適化に関する基礎的検討

論文審査委員 (主査) 教授 栄田 敏之

(副査) 教授 村木 優一

(副査) 教授 矢野 義孝

論文内容の要旨

序論

切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌については、5-fluorouracil (5-FU) の40時間以上に及ぶ持続点滴を基本とするレジメン、例えば、irinotecan (CPT-11) と組み合わせる FOLFIRI 療法の繰り返しは標準治療として施行されているが、患者に対する身体的、精神的負担が少なくなく、これに代わる治療法が望まれてきた。2000年代になり、5-FU の経口プロドラッグである capecitabine が開発され、5-FU の持続点滴は capecitabine の14日間反復経口投与に置き換わり、FOLFIRI 療法の2nd line として XELIRI 療法が主流となりつつある。ただし、XELIRI 療法のレジメンは十分な検討を経て決定されたものではなく、capecitabine や CPT-11 の用量の妥当性を指摘する声も少なくない。また、XELIRI 療法の第1コース終了後に急性毒性等が発症し、次の XELIRI 療法までの休薬期間の延期、次の XELIRI 療法における減量を行うことがあるが、休薬期間や減量の基準は未確立である。これらの検討を患者で行うことは実質的に不可能であり、XELIRI 療法の有効性を確保しつつ、より安全に施行するため情報が皆無に等しく、FOLFIRI 療法に代わって 1st line にならないのが現状である。

そこで本研究では、XELIRI 療法の最適化を目的として、正常ラット、大腸癌モデルラットを用いて基礎的な検討を行い、さらに生理学的薬物速度論モデル (PBPK model) を用いた数理的な解析を行った。

第1章 正常ラットにおける capecitabine 反復経口投与後の血漿中濃度推移と代謝酵素の関係

Wistar 系雄性ラットに対して、capecitabine、1日1回、180 mg/kg の14日間反復経口投与を行い、Day 1、7、14に、投与開始8時間後まで採血を行った。Capecitabine は carboxylesterase (CES) により 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) に、続いて、cytidine deaminase (CDA) により 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) に、最終的に、thymidine phosphorylase (TP) により 5-FU に変換されることから、これら4種類の薬物/代謝物の血漿中濃度を測定した。また、肝臓、小腸を採取し、3種類の酵素の活性を測定した。その結果、capecitabine、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU の血漿中濃度推移は経日的に大きく変化することが明らかとなった。例えば、day 14における capecitabine の曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) は Day 1 の約23%に過ぎなかった。5-FU の $AUC_{0-\infty}$ も約68%に低下した。CES、CDA、TP の活性を加味して

PBPK model を構築したところ、実測値と推定値は近似しており、capecitabine、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU の血漿中濃度推移の経日的な変化が CES、CDA、TP の活性の変動で説明できることが示唆された。すなわち、capecitabine の反復経口投与により、代謝酵素の活性が変動した結果、血漿中濃度推移が変化すると推察できた。

第2章 XELIRI 療法における capecitabine の至適投与量の推定

正常ラットにて、PBPK モデルの有用性が確認できたので、XELIRI 療法における capecitabine の至適投与量の推定を行った。Wistar 系雄性ラットを、capecitabine 180 mg/kg 投与群、CPT-11 180 mg/m² BSA 投与群、併用群に分け、capecitabine、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU、さらに CPT-11 と CPT-11 の活性代謝物である 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38) の血漿中濃度推移を評価した。その結果、CPT-11 の併用により、capecitabine の血漿中濃度は上昇したが、一方で、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU の血漿中濃度は低下することが明らかとなった。また、capecitabine の併用により、CPT-11 の血漿中濃度は低下したものの、SN-38 の血漿中濃度には変化は認められなかった。ところで、CPT-11 は CES により活性化される。すなわち、capecitabine と代謝酵素を共有していることに起因してこれらの変化が起こったものと仮定し、肝臓を採取して *in vitro* で阻害実験を行った結果、capecitabine から 5'-DFCR への代謝は CPT-11 の濃度依存的に阻害されること、その阻害係数は 42.54 nM であることが明らかとなった。PBPK model に組み入れてシミュレーションを行った結果、XELIRI 療法における capecitabine の投与量を約 1.7 倍に増量する必要があることが示唆された。

第3章 大腸癌モデルラットにおける capecitabine 反復経口投与後の血漿中濃度推移と抗腫瘍効果

Wistar 系雄性ラットを用いて、1,2-dimethylhydrazine の皮下投与と dextran sodium sulfate の飲水投与により、大腸癌モデルを作製した。また、大腸癌の体積を測定し、抗腫瘍効果の指標とした。その結果、正常ラットと同様に、capecitabine、5'-DFCR、5'-DFUR の血漿中濃度推移は経日的に大きく変化することが明らかとなった。ただし、5-FU の変化はわずかであった。肝臓、小腸における CES、CDA、TP の活性の変動でこれらの血漿中濃度推移の説明を試みたが、実測値と推定値は一部で乖離しており、肝臓血流量等の生理学的因子の変動の寄与が示唆された。なお、PBPK model に腫瘍部位と抗腫瘍効果にかかるモデルを組み入れることで、抗腫瘍効果を精度よく推定できた。PBPK model を用いてシミュレーションを行った結果、次回の XELIRI 療法における 80% への減量と比較して、次回の XELIRI 療法までの休薬期間の 1 週間の延長が、抗腫瘍効果に優れることが推測できた。

結論

XELIRI 療法に関して、各種ラットを用いて基礎的な検討を行い、さらに PBPK model 解析を行った。その結果、1) より高い抗腫瘍効果を得るためには、XELIRI 療法における capecitabine の増量を行う必要があること、2) 急性毒性等により XELIRI 療法の繰り返しが困難になった場合、次回の XELIRI 療法における減量と比較して、次回の XELIRI 療法までの休薬期間の延期を行うことで抗腫瘍効果が確保できること、が示唆された。

審査の結果の要旨

緒言

切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌については、5-fluorouracil (5-FU) の40時間以上に及ぶ持続点滴を基本とするレジメン、例えば、irinotecan (CPT-11) と組み合わせる FOLFIRI 療法の繰り返しを標準治療として施行されているが、患者に対する身体的、精神的負担が少なくなく、これに代わる治療法が望まれてきた。2000年代になり、5-FUの経口プロドラッグである capecitabine が開発され、5-FUの持続点滴は capecitabine の14日間反復経口投与に置き換わり、XELIRI 療法と称され、FOLFIRI 療法の2nd line として主流となりつつある。ただし、capecitabine 等の用量の妥当性を指摘する声も少なくなく、さらに、クール終了後に急性毒性等が発症し、次クールまでの休薬期間の延期、次クールにおける減量を行うことがあるが、休薬期間や減量の基準は未確立である。これらの検討を患者で行うことは実質的に不可能であることから、XELIRI 療法の最適化を目的として、ラットを用いて基礎的な検討を行い、さらに生理学的速度論モデル解析を行った。

第1章 正常ラットにおける capecitabine 反復経口投与後の血漿中濃度推移

Wistar 系雄性ラットに対して、capecitabine、1日1回、180 mg/kg の14日間反復経口投与を行い、day 1、7、14 に、投与開始8時間後まで採血を行った。Capecitabine は carboxylesterase (CES) により 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) に、続いて、cytidine deaminase (CDA) により 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) に、最終的に、thymidine phosphorylase (TP) により 5-FU に変換されることから、これら4種類の薬物/代謝物の血漿中濃度と3種類の酵素の活性を測定した。その結果、4種類の薬物/代謝物の血漿中濃度推移が経日的に大きく変化すること、例えば、day 14 における capecitabine の $AUC_{0-\infty}$ は day 1 の約23%に過ぎないことが明らかとなった。3種類の酵素活性を加味して生理学的速度論モデルを構築したところ、実測値と推定値は近似しており、4種類の薬物/代謝物の血漿中濃度推移の経日的な変化が3種類の酵素活性の変動で説明できることが示唆された。

第2章 XELIRI 療法における capecitabine の至適投与量の推定

生理学的速度論モデルが構築できたことを受け、capecitabine の至適投与量の推定を行った。Wistar 系雄性ラットを、capecitabine 180 mg/kg 投与群、CPT-11 180 mg/m² 投与群、併用群に分け、4種類の薬物/代謝物、さらにCPT-11とその活性代謝物であるSN-38の血漿中濃度を測定した。その結果、CPT-11併用により、capecitabine の血漿中濃度は上昇し、一方、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FUの血漿中濃度は低下することが明らかとなった。また、capecitabine 併用により、CPT-11の血漿中濃度は低下することも明らかとなった。CPT-11とcapecitabineが代謝酵素を共有していることに着目し、in vitroで阻害実験を行った結果、capecitabine から5'-DFCRへの代謝はCPT-11濃度依存的に阻害されることが明らかとなった。生理学的速度論モデルに組み入れてシミュレーションを行った結果、capecitabine を約1.7倍増量する必要があることが示唆された。

第3章 大腸癌モデルラットにおける capecitabine 反復経口投与後の血漿中濃度推移と抗腫瘍効果

Wistar 系雄性ラットを用いて、1,2-dimethylhydrazine 皮下投与と dextran sodium sulfate 飲水投与により、大腸癌モデルを作製した。また、大腸癌の体積を測定し、抗腫瘍効果の指標とした。その結果、正常ラットと同様に、4種類の薬物/代謝物の血漿中濃度推移が経日的に大きく変化することが明らかとなった。ただし、3種類の酵素活性の変動でこれらの血漿中濃度推移の説明を試みたものの、実測値と推定値は一部で乖離しており、生理学的因子の変動の寄与が示唆された。なお、生理学的速度論モ

デルに抗腫瘍効果にかかるモデルを組み入れることで、抗腫瘍効果を精度よく推定できた。シミュレーションを行った結果、次クールにおける 80%への減量と比較して、次クールまでの休薬期間の1週間の延長が、抗腫瘍効果に優れることが推測できた。

以上、XELIRI 療法に関して、より高い抗腫瘍効果を得るためには capecitabine の増量を行う必要性があること、クールの繰り返しが困難になった場合、次クールにおける減量と比較して、次クールまでの休薬期間の延期を行うことで抗腫瘍効果が確保できること、が示唆された。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士（薬学）の学位論文としての価値を有するものと判断する。