

氏 名 (生年月日) ^{こう ぶち しん じ}
河 渚 真 治 (1986 年 3 月 16 日)

学 位 の 種 類 博 士 (薬 学)

学 位 記 番 号 博 第 150 号

学位授与の日付 2014 年 3 月 15 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 個別化医療を目的とした 5-fluorouracil の定量的治療効果予測システム構築に関する基礎的研究

論 文 審 査 委 員 (主査) 教 授 高 田 寛 治

(副査) 教 授 安 井 裕 之

(副査) 教 授 西 口 工 司

論 文 内 容 の 要 旨

2012 年の日本における死亡原因の第一位は癌であり、死亡者数は 360,963 人と総死亡数の 28.7% を占める。このうち、大腸癌による死亡者数は 47,276 人であり、肺癌、胃癌に続き三番目に死亡者数の多い癌である。また、フランスの国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer: IARC) の調査によると、世界での癌患者数は 2030 年に 2220 万人と、2008 年の 1270 万人に比べ約 75% の増加が推測されており、今後、大腸癌患者数は益々増加するものと見込まれている。大腸癌の治療法として、従来では手術療法が主流であったが、外科的処置だけでは限界があることから、現在では、進行性癌や転移性癌の治療に効果を発揮する癌化学療法の重要性が高まっている。しかし、抗癌剤の薬効及び副作用発現には著しい個体差が認められる。そのため、投与スケジュールや投与量は治療成績の向上を期待して繰り返し修正されるが、その修正は合理的な投与設計に基づくものではなく、多くは副作用回避を目的とした過度の減量が施され、完全奏功の妨げにつながっている。

5-fluorouracil (5-FU) はピリミジン系代謝拮抗剤に分類される抗癌剤であり、古くから大腸癌をはじめとした消化器癌に対する化学療法の key drug として汎用されている。近年、5-FU の 90% 以上を代謝するジヒドロピリミジン脱水素酵素 (dihydropyrimidine dehydrogenase: DPD) が治療効果及び副作用の予測可能なバイオマーカーとして注目されている。しかし、臨床の現場では、肝臓中 DPD の活性を直接測定し、治療に反映させることは困難である。一方で、生体内核酸塩基の一種であるウラシル (uracil: Ura) が 5-FU と同様 DPD によりジヒドロウラシル (dihydrouracil: UH2) に代謝されることから、血漿中ジヒドロウラシル/ウラシル (UH2/Ura) 比は DPD 活性を示す間接的なバイオマーカーとして注目されている。しかし、血漿中薬物濃度、バイオマーカー、抗腫瘍効果といった関係因子は定量的に関連付けられておらず、個別化医療への実用的な利用には至っていない。そこで、本研究では、個別化医療への実用的かつ合理的投与設計を目的とし、バイオマーカーを用いて、薬物動態学-薬力学 (Pharmacokinetics-Pharmacodynamics: PK-PD) 理論に基づいた 5-FU の定量的治療効果予測システムの構築に関する基礎的研究を行った。

1,2-dimethylhydrazine 誘発大腸癌モデルラットにおける 5-FU 体内動態及び肝臓中 dihydropyrimidine dehydrogenase 活性に関する検討

1,2-dimethylhydrazine 誘発大腸癌モデルラット (CRC ラット) を作成し、CRC ラットにおける 5-FU の体内動態

について、正常ラットとの比較から癌病態時の体内動態変動とその要因について検討した。CRC ラットにおいて、5-FU 静脈内投与後の血中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{0-\infty}$ 及び半減期 $t_{1/2}$ はそれぞれ約 25 及び 42% の減少が認められ、全身クリアランス CL_{tot} は約 1.3 倍増加していた。また、5-FU 門脈内投与後の血中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{0-\infty}$ は約 39% 減少しており、肝初回通過効果の回避率 F_h は約 20% の減少が認められた。さらに、肝臓中 DPD 活性は約 1.6 倍の増加が認められたことから、CRC ラットにおける薬物動態学的パラメータ変動原因は、癌病態下での肝臓中 DPD の活性化に伴う 5-FU の肝固有クリアランス CL_{int} の増加によるものと推察された。したがって、5-FU 暴露量と治療効果との間に相関性があることを考慮に入れると、5-FU 化学療法において、体表面積に基づく投与設計では期待すべき血漿中 5-FU 濃度や血中濃度－時間曲線下面積 AUC が維持できず、5-FU 抗腫瘍効果の減弱を招くおそれがあることが示唆された。大腸癌患者に対する個別化療法に関して、体表面積に基づく投与設計ではなく、肝臓中 DPD 活性を考慮にいたした投与設計が必要であることが示された。

大腸癌化学療法における血漿中 dihydrouracil/uracil 比のバイオマーカーとしての有用性

5-FU 化学療法に関して、肝臓中 DPD 活性に基づく投与設計の必要性が示唆されるものの、臨床の現場において治療への応用は難しい。そこで、血漿中 UH2/Ura 比の測定意義を確かめるため、血漿中 UH2/Ura 比と 5-FU 体内動態及び治療効果との関係について、CRC モデルラットを用いて検討を行った。肝臓中 DPD 活性及び血漿中 UH2/Ura 比に関して日内変動が確認され、両者の間には高い相関関係 ($r^2=0.934$) が認められた。また、5-FU 静脈内投与後の全身クリアランス CL_{tot} 及び血中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{0-\infty}$ にも、肝臓中 DPD 活性同様、日内変動が認められ、血漿中 UH2/Ura 比と全身クリアランス CL_{tot} 及び血中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{0-\infty}$ との間にはそれぞれ相関性が確認された (CL_{tot} : $r^2=0.905$, $AUC_{0-\infty}$: $r^2=0.843$)。これらの結果から、血漿中 UH2/Ura 比は肝臓中 DPD 活性だけではなく、5-FU 投与後の全身クリアランス CL_{tot} 及び血中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{0-\infty}$ を予測することが出来る有用な間接的バイオマーカーであることが明らかとなった。さらに、5-FU を 20 mg/kg の用量で 7 日間連続静脈内投与した結果、5-FU 投与後の全身クリアランス CL_{tot} 及び肝臓中 DPD 活性はそれぞれ最大で約 45 及び 90% 低下し、血中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{0-\infty}$ は 1.8 倍の増加が認められ、5-FU 投与開始 1 日目に観測されたこれらの日内変動は消失していた。臨床において、5-FU は繰り返し投与されている現状を鑑みると、5-FU 連続投与による代謝能低下及び血中濃度－時間曲線下面積 AUC の増加は、大腸癌患者に対する投与設計の際に考慮されるべき要因の一つであると考えられた。一方、5-FU の治療効果に関して、大腸腫瘍体積は肝臓中 DPD 活性変動に応じて変化しており、5-FU 投与開始前に採取した血漿中 UH2/Ura 比と 5-FU 投与開始 10 日目の大腸腫瘍体積との間に強い相関関係が認められた ($r^2=0.988$)。したがって、5-FU による化学療法を施行する前の血漿中 UH2/Ura 比は、肝臓中 DPD 活性及び 5-FU 薬物動態学的パラメータのみならず、5-FU の抗腫瘍効果をも予測し得るバイオマーカーであることが示唆された。大腸癌患者に対する 5-FU の適正使用に関して、5-FU による化学療法を施行する前の血漿中 UH2/Ura 比の測定は、期待すべき血漿中 5-FU 濃度及び抗腫瘍効果に対応した投与設計に応用可能であり、個別化医療に向けた有用なバイオマーカーとなし得ることが示された。

バイオマーカーを用いた PK-PD モデリングによる 5-FU 抗腫瘍効果予測システム

肝臓中 DPD 活性レベルに応じた 5-FU の抗腫瘍効果の定量的予測を目的として、血漿中 UH2/Ura 比をモデルに組み込んだ PK-PD モデルを構築した。5-FU 投与前に採取した血漿中 UH2/Ura 比は 5-FU の体内からの消失速度定数 k_e との相関性を示したことから、5-FU 投与前に得られた血漿中 UH2/Ura 比から単回帰直線式を用いて k_e を予測することで、PK-PD モデル解析を行った。PK-PD モデルの妥当性は、第二章で得られた CRC ラットにおける血漿中 UH2/Ura 比、血漿中 5-FU 濃度及び大腸腫瘍体積の実測値との乖離の有無と得られた PD パラメータの

変動係数 (coefficient of variation: CV%) より判断した。PK-PD モデル解析から得られた 5-FU 投与後の腫瘍体積の予測値は実測値にほぼ一致し ($r^2 > 0.998$)、良好な PD パラメータ値 (CV% < 8.3) を予測することができたことから、5-FU 投与前の血漿中 UH2/Ura 比を組み込んだ PK-PD モデルを用いることで、5-FU 投与後の大腸腫瘍体積の経時的変化を定量的に予測し得ることが示唆された。したがって、大腸癌患者への 5-FU による化学療法を施行する前に血漿中 UH2/Ura 比を測定し、その値を用いた PK-PD 理論を導入することにより、個別化医療への実用的かつ合理的投与設計が可能になるものと考えられた。

以上、申請者は、5-FU 化学療法における個別化医療を実現すべく、PK-PD 理論を駆使することにより血漿中薬物濃度、バイオマーカー及び薬効の定量的関係について基礎的検討を行った。バイオマーカーを組み込んだ PK-PD モデルは、医療現場における TDM 用の解析ツールとして有用であり、無駄な投薬と過度の投薬量の減量を理論的根拠に基づいて回避することが可能となり得ることから、大腸癌化学療法を施行される患者の身体的、経済的負担軽減につながるものと考えられる。これらの研究成果は、個別化医療への合理的投与設計に向けた基礎的情報となり、5-FU の適正使用に大きく貢献できよう。

審 査 の 結 果 の 要 旨

癌の征圧が国是として認識されていながら依然として死因のトップを占めている。放射線療法など各種の治療法が試みられてきているが、革新的な寛解率の向上には至っていないのが現状である。薬物療法は癌治療において重要な位置を占めているが、抗癌剤特有の強力な副作用ゆえに長期の反復投与が困難となっている。抗癌剤による副作用を回避するために休薬期間の設定や投与量の調節を行うなど医師の努力は枚挙のいとまがない。医師が投与量の設定を行う際のエビデンスとしては、薬剤師による TDM の測定値も利用されている。しかし、抗癌剤の初回投与量を設定する場合には、TDM 情報を利用することができない。そこで、抗癌剤の治療効果および副作用を予測し得るバイオマーカー (BM) が臨床上求められている。著者は大腸癌をはじめとする消化器癌に対する化学療法の key drug である 5-fluorouracil (5-FU) に注目し、5-FU 療法を行っていく上で必要な BM の探索を試みた。5-FU は肝臓で代謝を受け、主たる酵素は dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) である。一方、内因性物質である uracil (Ura) も DPD により代謝を受け、dihydrouracil (UH2) に代謝される。そこで、著者は循環血漿中の基質および代謝物の濃度比 UH2/Ura が肝 DPD 活性を反映する間接的 BM となり得るのではないかと仮説を立て、本学位論文においてその検証を行った。本論文は三章から成っている。先ず、大腸癌誘発ラットにおける 5-FU の全身クリアランスの増加は、癌化に伴う肝臓中 DPD 活性の上昇によるものであることを示した。次いで、5-FU 療法時における BM である UH2/Ura 比と 5-FU の体内動態および治療効果との関係を 1,2-dimethylhydrazine 誘発大腸癌誘発モデルラット (CRC ラット) で調べた。最後に、BM を組み込んだ 5-FU の PK-PD モデルを構築し、5-FU の抗腫瘍効果を予測するシステムの開発に取り組んだ。すなわち第一章においては、CRC ラットを作成し、5-FU 投与後における血漿中 5-FU の動態と肝臓中 DPD 活性の測定を行った。その結果、5-FU の全身クリアランスは約 1.3 倍増加し、DPD 活性は約 1.6 倍の上昇を示した。従って、5-FU 療法時には癌患者の体表面積に基づく投与設計ではなく、肝臓中の DPD 活性を考慮に入れた投与設計が必要であることが示唆された。第二章においては、UH2/Ura 比が肝 DPD 活性の測定に取って代わる BM としての可能性を CRC モデルラットで検討を行った。その結果、UH2/Ura 比と 5-FU の全身クリアランスおよび血漿中薬物濃度-時間曲

線下面積 $AUC(0-\infty)$ との間に良好な相関性が認められ、UH 2/Ura 比は肝 DPD 活性のみならず 5-FU の全身クリアランスおよび $AUC(0-\infty)$ を予測し得る有用な BM であることが示された。従って、癌化学療法を施行する前に BM である UH 2/Ura 比を測定することにより血漿中 5-FU 動態を予測することの可能性が見いだされた。さらに、UH 2/Ura 比と 5-FU の抗腫瘍効果との間にも良好な相関性が見いだされた。第三章においては、肝 DPD 活性の BM である UH 2/Ura 比を組み込んだ PK/PD モデルを構築し、5-FU 投与後における血漿中 5-FU 動態のみならず大腸腫瘍体積の推移も定量的に予測できることを示した。

以上、三章にわたる研究の成果は、5-FU による抗癌療法を施行していく上で有用となる新たな BM を見いだした点で高く評価できる内容であり、将来の臨床への応用が期待される。

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。