

博士論文

薬物動態情報を活用した個別化薬物療法実現のための 臨床薬理学研究

**Application of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics analysis
for the personalized pharmacotherapy.**

岐阜薬科大学大学院薬学研究科薬学専攻博士課程
実践薬学大講座 実践社会薬学研究室

山田 悠人
(Yamada, Yuto)

2019年1月

本論文中に用いた略語は以下の通りである。

ABCG2	ATP-binding cassette transporter G2
ALB	albumin
ALT	alanine aminotransferase
ASA	aminosalicylic acid
AST	aspartate aminotransferase
BCRP	breast cancer resistance protein
CMV	cytomegalovirus
CLcr	creatinine clearance
CR	clinical response
Cre	creatinine
CRP	C-reactive protein
CTCAE	common terminology criteria for adverse events
CYP450	cytochrome P450
DAI	disease activity index
DAN	deoxyribonucleic acid
ESI	electrospray ionization
HGB	hemoglobin
HPLC	high performance liquid chromatography
IS	internal standard
MRM	multiple reaction monitoring
MS	mass spectrometry
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NONMEM	nonlinear mixed effect model
PCR	polymerase chain reaction
PFS	progression free survival
PLT	platelet
PPK	population pharmacokinetics
QOL	quality of life

RDI	relative dose intensity
RR	relative risk
T-Bil	total bilirubin
TBME	<i>tert</i> -butyl methyl ether
TDM	therapeutic drug monitoring
UC	ulcerative colitis
UV	ultraviolet
WBC	white blood cell

目次

緒言	1
第 1 章 潰瘍性大腸炎患者における早期目標血中濃度到達を目指した tacrolimus の 投与方法と治療効果に関する検討	4
1-1 序論	4
1-2 研究方法	6
1-2-1 倫理的配慮	6
1-2-2 対象患者	6
1-2-3 Tacrolimus の投与方法	6
1-2-4 カルテ等による調査項目	8
1-2-5 血中 tacrolimus 濃度測定法	8
1-2-6 投与方法改変による有効血中濃度までの到達期間の比較	8
1-2-7 投与方法改変による治療効果および有害事象の比較	8
1-2-8 統計解析	9
1-3 結果	10
1-3-1 患者背景	10
1-3-2 投与方法改変による有効血中濃度までの到達率に対する影響	12
1-3-3 投与方法改変による治療効果の検討	13
1-3-4 投与方法改変による有害事象の発現率の検討	15
1-4 考察	17
第 2 章 Fosphenytoin 長期投与患者における薬物動態学的評価および最適投与量の 検討	19
2-1 序論	19
2-2 研究方法	21

2-2-1	倫理的配慮	21
2-2-2	対象患者	21
2-2-3	カルテ等による調査項目	21
2-2-4	血清中 phenytoin 血中濃度測定	21
2-2-5	痙攣発作の発現率	22
2-2-6	維持投与量の推定	22
2-2-7	統計解析	24
2-3	結果	25
2-3-1	患者背景	25
2-3-2	血清中 phenytoin 濃度の経時的変化	27
2-3-3	血清中 phenytoin 濃度と痙攣発作発現率の関係	28
2-3-4	Phenytoin クリアランスの経時的変化	29
2-3-5	有効血中濃度到達のための維持期における fosphenytoin の投与量	31
2-4	考察	32
第3章	腎細胞がん患者における継続投与可能な sunitinib 療法の探索と薬理遺伝学的 検討	35
3-1	序論	35
3-2	研究方法	37
3-2-1	倫理的配慮	37
3-2-2	対象患者	37
3-2-3	末梢静脈からの採血	38
3-2-4	カルテ等による調査項目	38
3-2-5	Sunitinib 投与継続可能な投与量の探索	38
3-2-6	血漿中 sunitinib および <i>N</i> -desmethyl sunitinib 濃度測定	38
3-2-7	Allele specific PCR 法を用いた <i>ABCG2</i> 421C>A 遺伝子多型解析	40
3-2-8	統計解析	41

3-3 結果.....	42
3-3-1 患者背景.....	42
3-3-2 Sunitinib 継続投与の阻害要因.....	43
3-3-3 1 コース投与完遂が可能な sunitinib 投与量の探索.....	43
3-3-4 Sunitinib 血漿中濃度推移.....	45
3-3-5 <i>ABCG2</i> 421C>A 遺伝子多型が血漿中濃度および AUC に与える影響.....	45
3-4 考察.....	47
総括.....	49
謝辞.....	51
参考文献.....	52

緒言

個々の患者ごとに最適な薬物治療の効果を得るためには、治療効果や副作用発現の個人差に影響する因子を考慮して、それぞれの患者に個別化した薬物療法を実施する必要がある。その手段の一つに、患者の薬物血中濃度を測定し薬物動態学的解析を行って患者個々の最適な投与量や投与タイミングを設定する therapeutic drug monitoring (TDM) が一部の薬剤で行われている。TDMの対象になる薬剤には、有効血中濃度範囲が狭く副作用の発現域と近接している、薬物の体内動態に個人差が大きい、血中濃度と薬効・副作用の発現に相関がある、体内動態が非線形を示すような薬剤が挙げられ、これらの薬剤において、最適な治療効果を得るためには疾患背景および患者背景を考慮しながら繊細な投与調節を必要とする。抗菌薬、抗不整脈薬や臓器移植における免疫抑制剤薬など、一部の薬剤については TDM に関する研究が盛んに行われており、十分なエビデンスが集積されてきているが¹⁻³、抗がん剤や臨床での使用経験がまだ少ない薬剤など上記以外の領域の薬剤については、TDM に関するエビデンスは未だ不十分であるのが現状である。

また、個々の患者における副作用のリスクや効果などの薬物応答性を予測することができれば、それぞれの患者に合ったより安全で適切な薬物療法が可能となる。このような薬物応答性を予測するバイオマーカーに関する研究は近年盛んに行われている。遺伝子多型などのゲノム情報はゲノムバイオマーカーとも呼ばれ、近年、患者の遺伝学的因子に基づいて疾患の治療法を提供する、テーラーメイド医療の必要性が臨床において認識されてきている。

本研究では、tacrolimus、fosphenytoin および sunitinib の3つの薬剤に注目した。いずれの薬剤も患者ごとに効果を注意深く観察しながら、投与量を調節する必要がある薬剤である。免疫抑制作用を有するマクロライド系抗生物質の一種である tacrolimus は有効治療域が小さく、個体間変動・個体内変動の大きい薬剤である。さらに、tacrolimus は CYP3A4 や P 糖タンパク質の基質であり、多くの薬剤が CYP3A4 や P 糖タンパク質を阻害あるいは誘導することから、薬物相互作用も非常に多い薬剤として

も知られている⁴。2009年より、炎症性疾患である潰瘍性大腸炎に対して tacrolimus の適応が追加承認され、投与時には血中トラフ濃度モニタリングを行い、治療域である 5–15 ng/mL を維持するように投与量を調節しながら使用することが定められているが⁵、最適な治療効果を得るための投与方法については今なお検討されている。

Phenytoin を可溶性エステル化したプロドラッグである fosphenytoin は、体内で phenytoin へ代謝され、てんかん重積発作やてんかん発作発現抑制に用いられる。Phenytoin は非線形の体内動態を示すため維持投与量が変わると、定常状態の血中濃度は比例関係以上に大きく変化することがあり、phenytoin の投与量を患者ごとに設定することが難しい薬剤である。一般的に、phenytoin の治療域は 10–20 µg/mL とされており、5–10 µg/mL でも一部の患者では治療可能ではあるが、5 µg/mL 未満では有効性がないといわれている⁶。Fosphenytoin においては、有効血中濃度へ到達させるために初回負荷投与を行い、以降は維持用量で血中濃度をコントロールするが、本邦で実施された臨床試験では fosphenytoin の投与期間は 3 日までとなっており、4 日以降における維持用量や体内動態の変化および有効性については不明である。

腎細胞がんに対して用いられるチロシンキナーゼ阻害薬である sunitinib は、高い臨床効果を有する一方で、有害事象により投与期間の短縮や減量、中止を余儀なくされるケースは少なくない。欧米で承認された投与方法が標準療法となっているが、日本人患者を対象に欧米での標準療法を行った結果、副作用発現については重篤化しやすい傾向があることが明らかになっている^{7,8}。また、これまでに副作用を回避した sunitinib の投与方法について検討されてきたが、いまだ確立された投与方法は無いのが現状である。一般的に、分子標的薬の投与の際には、投与量設定において体重や体表面積などを考慮せず、TDM が行われていない事も多い。しかし、sunitinib においては、血中濃度は治療効果および副作用発現に関連する報告が複数あり^{9–12}、有害事象の予測や用量強度の維持により sunitinib の効果を最大限に得るためには TDM が重要であることが考えられる。また、遺伝学的な変動要因によって薬物動態に影響を与えることも知られており、ゲノムバイオマーカーに基づく sunitinib 療法の個別化療法に

についても検討されている。

本研究では血中濃度と治療効果の関係や薬物動態に影響を及ぼす遺伝学的要因に注目し、各薬剤の治療法の最適化を目的として、第 1 章では潰瘍性大腸炎患者を対象に早期目標血中濃度到達を目標とした tacrolimus の投与方法とその臨床効果について検討した。第 2 章では、fosphenytoin の長期投与における体内動態への影響と痙攣発作の発現リスクおよび最適な維持投与量について検討した。第 3 章では、sunitinib 療法における治療継続が可能な投与量の探索と体内動態に影響を与える薬理遺伝学的変動要因について検討を行った。

第 1 章 潰瘍性大腸炎患者における早期目標血中濃度到達を目指した tacrolimus の投与方法と治療効果に関する検討

1-1 序論

潰瘍性大腸炎は原因不明の大腸炎として厚生労働省の特定疾患に指定されており、大腸粘膜を直腸側から連続的に侵し、びらんや潰瘍を形成することが知られている¹³。主な臨床症状として下痢、腹痛、血便、貧血、体重減少などがあり、これらの症状は患者の quality of life (QOL) を著しく低下させる¹⁴。潰瘍性大腸炎の病期は、これら症状を呈する活動期と症状が消失する寛解期に分けられ、薬物療法により早期に活動期から寛解期へ導入し、かつ長期的に寛解期を維持することが求められる¹⁵。

カルシニューリンの酵素活性を阻害し、T 細胞からのサイトカイン産生を抑制することで免疫反応を抑制する tacrolimus¹⁶ は、本邦では難治性（ステロイド抵抗性・ステロイド依存性）の活動性潰瘍性大腸炎に対して承認されている¹⁷⁻¹⁹。標準的な投与方法として、初回投与は tacrolimus として 1 回 0.025 mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、以後 2 週間は目標血中トラフ濃度を 10-15 ng/mL (高トラフ値) とし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量の調節を行う。投与開始後 2 週以降は、目標血中トラフ濃度を 5-10 ng/mL (低トラフ値) として投与量を調節する、という投与方法が推奨されている。実際に、難治性の潰瘍性大腸炎に対してこれらの投与方法を用いた完解導入療法により投与 4 週後および 12 週後の臨床的改善率が向上したとの報告は多い¹⁹⁻²¹。一方で、潰瘍性大腸炎に対する tacrolimus の経口投与は用量依存的に治療効果が得られることが知られており¹⁹、より早期に目標血中濃度へ到達させるため、初回投与量を 1 回 0.05 mg/kg 1 日 2 回に増量して長期的な治療効果を検討している報告も存在する^{20,22-25}。しかし、初回投与量を増やすことで、有効血中濃度までの到達時間が短縮し、より高い寛解率を得られたという報告もあれば²⁶、副作用による治療の中止や、1 回 0.025 mg/kg 1 日 2 回の投与方法と比較して寛解率に差がなかったという報告もあり²⁷、有効血中トラフ濃度の早期到達を目標とした投与方法とその早期治療効果およ

び安全性について十分なエビデンスがないのが現状である。

本研究では、目標血中トラフ濃度を早期に到達させる tacrolimus の投与方法の確立と、その早期臨床効果および安全性について評価した。

1-2 研究方法

1-2-1 倫理的配慮

本研究は、岐阜大学医学系研究科医学研究等倫理審査委員会の承認を得て実施した(承認番号 29-52)。個人情報の取扱いに関して、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」及び適用される法令等に従い、研究計画書を遵守して実施した。本研究で取り扱う試料・情報等は、研究責任者が匿名化した上で、研究・解析に使用した。匿名化の方法については、情報から個人を識別できる情報を削除し独自の符号を付す作業を行った。対応表は当施設の研究責任者が薬剤部にて厳重に保管し、本研究の成果を学会発表及び論文発表する際には、研究対象者が特定できないよう十分配慮した。

1-2-2 対象患者

対象患者は岐阜大学医学部附属病院にて、2009年4月から2017年3月の期間に難治性の潰瘍性大腸炎に対して tacrolimus の投与が開始された患者とした。岐阜大学医学部附属病院では2011年から初回投与の増量および維持投与の算出方法の改変が行われており、2009年1月から2011年3月に投与が開始された患者を投与方法改変前、2011年4月から2017年3月に投与が開始された患者を投与方法改変後として、治療効果や安全性等をレトロスペクティブに解析した。

1-2-3 Tacrolimus の投与方法

投与方法改変前における tacrolimus の投与方法は製造販売業者が作成している使用ガイダンスに則った²⁸。以下に詳細を示した。

- (1) 体重に基づき、初回投与量は 0.025 mg/kg/回で開始された。
- (2) 1回目 (day 4) の用量調節は以下の計算式で決定された。

$$1 \text{ 回目の調節用量 (mg/回)} = \text{初回投与量 (mg/回)} \times \frac{12.5 \text{ ng/mL}}{\text{血中トラフ濃度 (ng/mL)} \times 3}$$

(3) 2回目の用量調節 (day 9) は以下の計算式で決定された。

$$2 \text{ 回目の調節用量 (mg/回)} = 1 \text{ 回目の調節用量 (mg/回)} \times \frac{12.5 \text{ ng/mL}}{\text{血中トラフ濃度 (ng/mL)}}$$

ただし、「2回目の増量分」が「1回目の増量分の2分の1」を超える場合、10 ng/mL未満の場合は「1回目の増量分の2分の1」を増量し、10 ng/mL 以上の場合は増量しないこととされた。

(4) 投与 14 日後の用量調節は以下の計算式で決定された。

$$\text{調節用量 (mg/回)} = \text{調節前の投与量 (mg/回)} \times \frac{7.5 \text{ ng/mL}}{\text{血中トラフ濃度 (ng/mL)}}$$

一方で、投与方法改変後における tacrolimus は目標血中トラフ濃度を早期に到達させるため、これまでの報告^{20,22-25,29}を参考に、初回投与量と投与調節回数の増量および投与量調節方法について改変を行った。その詳細は以下に示した。

(1) 体重に基づき、初回投与量は 0.05–0.1 mg/kg/回で開始された。

(2) 1回目の用量調節 (day 2) は以下の計算式で決定された。

$$1 \text{ 回目の調節用量 (mg/回)} = \text{初回投与量 (mg/回)} \times \frac{12.5 \text{ ng/mL}}{\text{血中トラフ濃度 (ng/mL)}}$$

(3) 2回目以降の用量調節は day 4、day 7、day 9 および day 14 に行い、(2) の計算式に従って用量を調節された。

(4) 投与 14 日後の用量調節は以下の計算式で決定された。

$$\text{調節用量 (mg/回)} = \text{調節前の投与量 (mg/回)} \times \frac{7.5 \text{ ng/mL}}{\text{血中トラフ濃度 (ng/mL)}}$$

1-2-4 カルテ等による調査項目

患者情報は、電子カルテにおける診療録および看護記録を基に後方視的に取得した。調査項目は、tacrolimus 投与量および血中濃度、年齢、性別、体重、アルブミン (ALB)、総ビリルビン (T-Bill)、炎症反応性タンパク (CRP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、白血球 (WBC)、ヘモグロビン (HGB)、血小板 (PLT)、投与期間、併用薬、DAI (disease activity index) スコア、排便回数、血便、発熱、頻脈、内視鏡所見、赤沈、食事の有無、有害事象の発現とした。なお、血便、排便回数、内視鏡所見、医師の総合評価の4項目のサブスコアを合計した DAI スコアの算出には Sutherland らが提唱した方法を用い^{30,31}、有害事象については有害事象共通用語基準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE) ver 4.0 に準じて Grade 1 以上の事象について収集を行った。

1-2-5 血中 tacrolimus 濃度測定法

血中 tacrolimus の濃度測定には化学発光免疫測定法を用いて測定された。測定には静脈から採血した全血を用いられた。測定試薬は Dimension[®] Flex cartridge TAC (Siemens Healthcare Diagnostics, Tokyo, Japan) を用い、測定は Dimension[®] EXL 200 Integrated Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics) を用いられた。

1-2-6 投与方法改変による有効血中濃度までの到達期間の比較

投与方法改変前後における血中 tacrolimus 濃度は day 2、day 4、day 7、day 9 および day 14 でのトラフ濃度を比較した。また、tacrolimus の有効血中濃度である 10 ng/mL に到達するまでの期間を比較した。

1-2-7 投与方法改変による治療効果および有害事象の比較

まず、tacrolimus 投与開始から1週間後までの早期の治療効果を比較するために、経時的にモニタリングが可能な血便と排便回数の改善率について評価した。なお、血

便と排便回数の改善は次の様に定義した。血便に関しては血便の DAI サブスコアが 2 または 3 (血便が明らかな、または顕著) であった患者が、0 または 1 (血便が消失、または僅か) となった場合、排便回数については排便回数の DAI サブスコアが 2 または 3 (排便回数が 4 回以上) であった患者が、0 または 1 (排便回数が 3 回以下) となった場合とした。

次に、tacrolimus 投与 2 週間後 (高トラフ値期間終了時) における治療効果および有害事象の発現率を比較した。治療効果は各 DAI サブスコアが 1 点以上改善した割合について投与方法変更前後で比較した。また、臨床的改善 (CR; clinical response) は DAI スコアが 4 点以上改善し、かつ各サブスコアがすべて 1 点以上改善した場合と定義し¹⁷、CR を達成した割合についても同様に比較した。有害事象については Grade1 以上の事象についてその発現率を比較した。

1-2-8 統計解析

統計解析には IBM SPSS Statistics ver. 21 (IBM Japan Services Co., Ltd., Tokyo, Japan) を用い、グラフ作成には GraphPad Prism version 6.0 (Graph Pad Software, San Diego, CA, USA) を用いた。有意差検定にはノンパラメトリック検定である Mann–Whitney U test、Fisher's exact probability test を用いて比較を行った。また、血便および排便回数の改善率は Mantel–Cox log rank test を用いて比較し、ハザード比 (HR) と 95%信頼区間 (CI) を算出した。なお、*P* 値が 0.05 未満を統計学的有意差ありとした。

1-3 結果

1-3-1 患者背景

対象となった患者は 30 名であった。そのうち投与方法改変前の患者は 14 名、投与方法改変後の患者は 16 名であった。両群の患者背景を Table 1-1 に示した。性別、年齢、体重、疾患背景、併用薬、臨床検査値に両群間で有意な差は認められなかった。一方で、tacrolimus 初回投与量の中央値（範囲）は投与方法改変前 0.05 (0.03–0.05) mg/kg/day と比べて、投与方法改変後では 0.10 (0.04–0.22) mg/kg/day と有意に高かった ($P < 0.001$)。

Table 1-1 Patient demographics and clinical characteristics

	Before dosage modification	After dosage modification	P value
Number of patients, n (%)	14 (46.7)	16 (53.3)	
Sex, M/F, n	11/3	11/5	0.544 ^a
Age, years	30 (16–44)	39 (13–69)	0.183 ^b
Weight, kg	59.7 (45.1–86.2)	53.9 (37.3–66.6)	0.081 ^b
Extent of disease, n (%)			0.762 ^a
Pancolitis	3 (21.4)	2 (12.5)	
Left-side colitis	8 (57.2)	11 (68.8)	
Proctitis	3 (21.4)	3 (18.7)	
Combination therapy, mg/day			
5-aminosalicylic acid	3600 (1500–4000)	3600 (2400–4000)	0.443 ^b
Corticosteroid	15 (4–30)	30 (5–60)	0.119 ^b
Immunomodulator	75 (25–125)	50 (50–150)	0.940 ^b
DAI score	9 (6–11)	8 (4–12)	0.311 ^b
HGB, g/dL	12.1 (7.7–15.0)	10.3 (5.3–13.5)	0.081 ^b
Stool frequency, times	7 (1–12)	6 (1–26)	0.619 ^b
Apparent melena, n (%)			0.510 ^a
(–) or (+)	8 (57.1)	11 (68.8)	
(++) or (+++)	6 (42.9)	5 (31.2)	
Erythrocyte sedimentation, n (%)			0.919 ^a
< 30 mm/hr	5 (35.7)	6 (37.5)	
Fever, n (%)			0.100 ^a
< 37.5°C	13 (7.7)	11 (68.8)	
Tachycardia, n (%)			0.732 ^a
< 90/min	7 (50.0)	9 (56.3)	
Endoscopic findings, n (%)			0.718 ^a
Slight	1 (7.1)	2 (12.5)	
Moderate	9 (64.3)	8 (50.0)	
Severe	4 (28.6)	6 (37.5)	
Tacrolimus loading dosage, mg/kg/day	0.05 (0.03–0.05)	0.10 (0.04–0.22)	<0.001 ^b

Each value represents the median (range) unless otherwise specified. Data were statistically compared using Fisher's exact test^a and the Mann–Whitney U test^b.

DAI, disease activity index; HGB, hemoglobin.

1-3-2 投与方法改変による有効血中濃度までの到達率に対する影響

投与方法改変前後の血中 tacrolimus 濃度推移を Fig. 1-1 に示す。Day 2、day 4、day 7、day 9、day 14 での血中 tacrolimus 濃度 (平均 ± 標準偏差) はそれぞれ 2.8 ± 1.1 ng/mL vs 5.3 ± 3.6 ng/mL、 7.9 ± 2.5 ng/mL vs 10.6 ± 4.6 ng/mL、 10.4 ± 3.8 ng/mL vs 14.7 ± 5.1 ng/mL、 13.4 ± 3.0 ng/mL vs 13.3 ± 5.6 ng/mL、 11.9 ± 3.3 ng/mL vs 12.1 ± 3.6 ng/mL であり、day 9 までの投与方法改変後の tacrolimus 濃度は改変前に比べて高く維持されていた。また、高トラフ期の有効血中濃度である 10 ng/mL に到達するまでの期間の中央値 (範囲) は投与改変前で 6 日 (4-14) であるのに対し、改変後では 4.5 日 (2-8) と有意に早かった ($P = 0.048$; Fig. 1-2)。

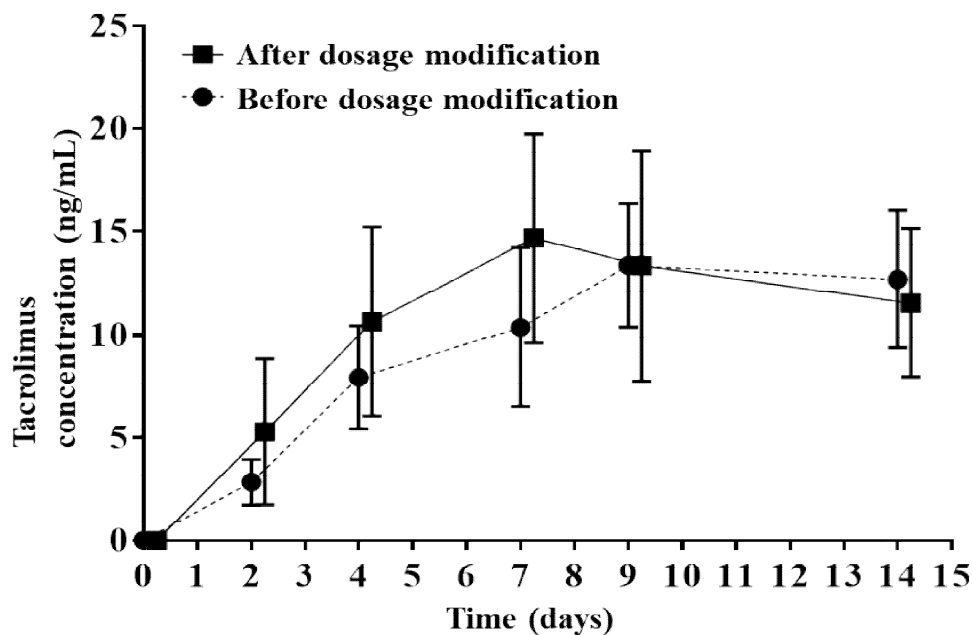


Fig. 1-1 Tacrolimus trough concentration

Data indicate the mean tacrolimus concentration and standard deviation (bar).

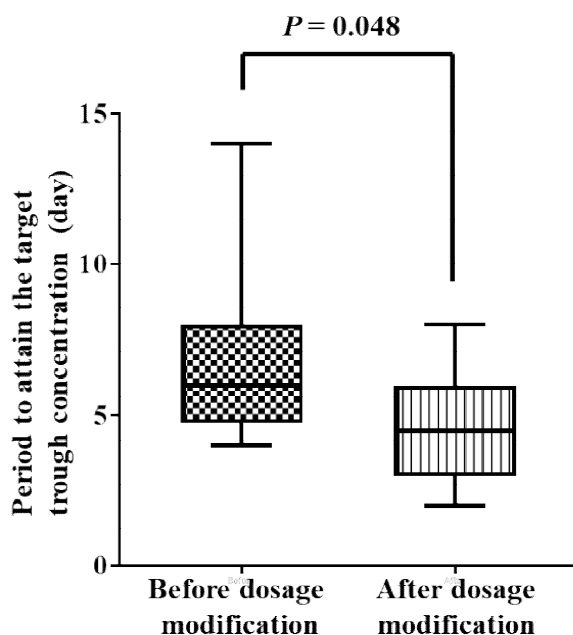


Fig. 1-2 Period to attain the target trough concentration

Boxes indicate the median (interquartile ranges). Vertical lines above and below the boxes indicate minimum and maximum values. Data was statistically compared using the Mann–Whitney U test.

1-3-3 投与方法改変による治療効果の検討

投与開始から 1 週間までの血便および排便回数の改善率を Fig.1-3 に示した。血便の DAI サブスコアが 2 以上、すなわち中等症以上の血便が認められた患者のスコアが 1 点以下に改善するまでの期間の中央値は投与改変前群では 7 日であったのに対し、投与改変後群での中央値は 3 日であり、有意ではないものの投与方法改変により血便は早期に改善する傾向が認められた (HR 0.46; 95% CI 0.17–1.26; $P = 0.13$)。一方で、投与後 1 週間以内に排便回数の改善は認められなかった。

また、投与開始から 2 週間後における治療効果について投与方法改変前後で比較したところ、排便回数の DAI サブスコアが 1 点以上改善した患者の割合は投与改変前 3 名 (21.4%) であるのに対し、投与改変後は 12 名 (75.0%) であり、有意な改善が認められた ($P = 0.009$; Table 1-2)。また、CR を達成した患者は投与改変前で 12 名中 2 名 (16.6%) であるのに対し、投与改変後は 14 名中 7 名 (50.0%) であり、統計学的有意

差は認められないものの、投与方法改変によってより高い治療効果が得られる傾向があった ($P = 0.114$; Table 1-2)。

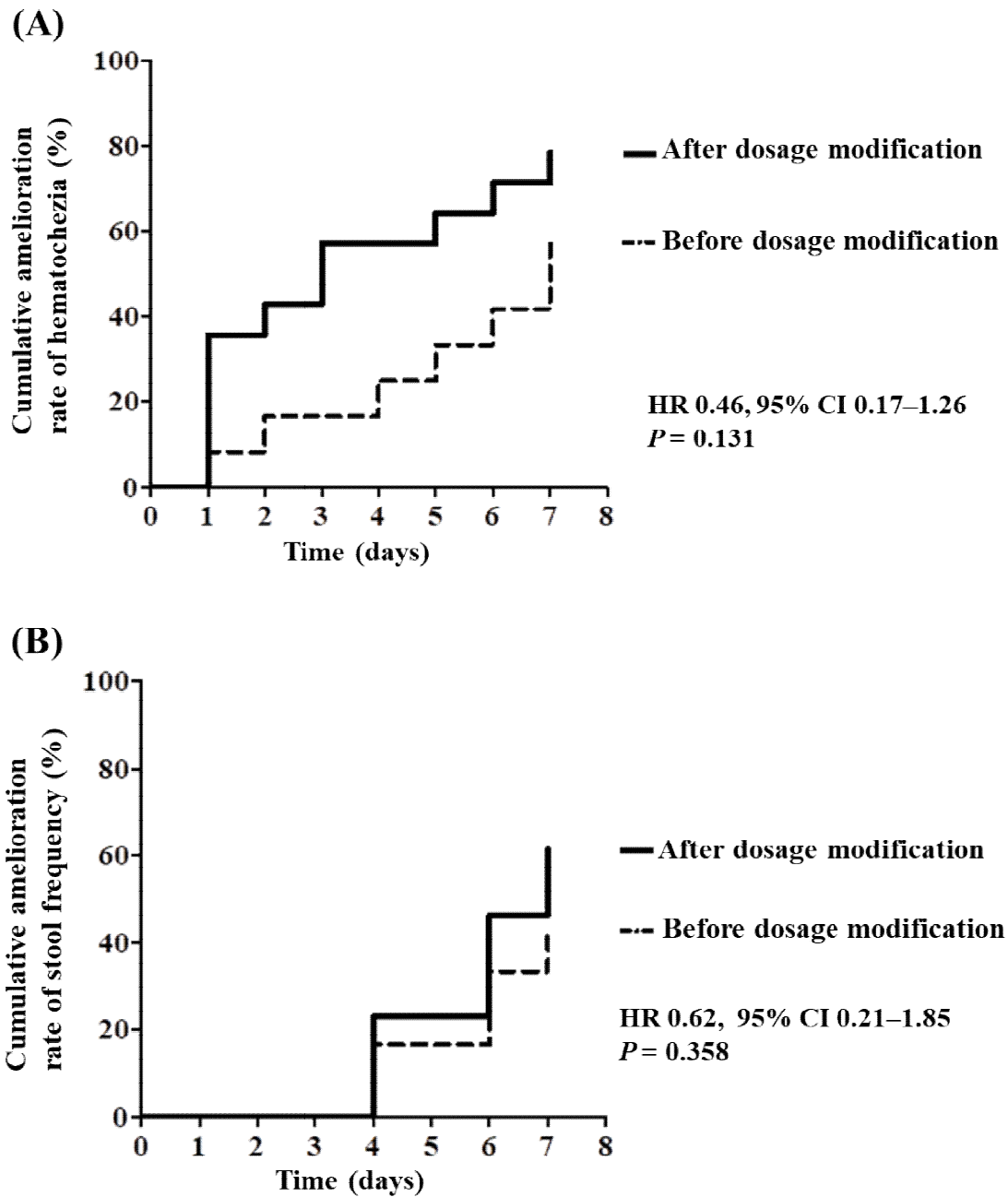


Fig. 1-3 Kaplan-Meier plots of the cumulative amelioration rate of severe hematochezia (A) and stool frequency (B).

Data were statistically compared using the Cox proportional hazard analyses. HR, hazard ratio; CI, Confidence interval

Table 1-2 Comparison of clinical efficacy at the end of the high trough level phase.

	Before dosage modification	After dosage modification	P value
The number of patients who improved DAI score, n (%)			
Total (CR; ≥ 4 with improvement of all categories)	2/12 (16.6)	7/14 (50.0)	0.114
Hematochezia score (≥ 1)	7/12 (58.8)	11/14 (78.6)	0.401
Stool frequency score (≥ 1)	3/14 (21.4)	12/16 (75.0)	0.009
Endoscopy score (≥ 1)	3/13 (23.1)	8/15 (53.3)	0.137
Physician's global assessment score (≥ 1)	9/13 (69.2)	9/15 (60.0)	1.000

Data were statistically compared using Fisher's exact test.

DAI, disease activity index; CR, clinical response.

1-3-4 投与方法改変による有害事象の発現率の検討

投与2週間までに認められた Grade 1 以上の有害事象の発現率を Table 1-3 に示した。両群で有害事象の発現率に有意な差は認められなかったが、高カリウム血症、悪心、低マグネシウム血症および倦怠感の発現率は投与方法改変後で高かった。また、投与2週間までに有害事象によって治療の継続が困難になった患者は認められず、忍容性は高かった。

Table 1-3 Comparison of tacrolimus-associated adverse events at the end of the high trough level phase.

	Before the dosage modification	After the dosage modification	<i>P</i> value
Hyperkalemia	3/14 (21.4%)	5/16 (31.3%)	0.690
Nausea	2/14 (14.2%)	4/16 (25.0%)	0.672
Hypomagnesemia	1/14 (7.1%)	4/16 (25.0%)	0.340
Malaise	1/14 (7.1%)	3/16 (18.8%)	0.600
Elevation of AST or ALT	3/14 (21.4%)	2/16 (12.5%)	0.640
Tremor	2/14 (14.3%)	2/16(12.5%)	1.000
Headache	3/14 (21.4%)	1/16 (6.3%)	0.320
Pharyngeal mucositis	2/14 (14.3%)	1/16 (6.3%)	0.590
Palpitations	1/14 (7.1%)	0 (0%)	0.470
CMV Infection	1/14 (7.1%)	0 (0%)	0.470

Data were statistically compared using Fisher's exact test.

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; CMV, cytomegalovirus.

1-4 考察

難治性潰瘍性大腸炎に対して tacrolimus を用いた完解導入療法により長期的な臨床的改善率は向上したといわれている¹⁹⁻²¹。これまでも目標血中濃度に早期に到達させるための様々な投与方法が検討されてきたが、治療開始初期の治療効果について詳細に検討した報告はほとんどないのが現状である。そこで本研究では目標血中濃度への早期到達を目標とした投与方法の確立と、その治療効果および安全性について評価した。その結果、本研究で評価した投与方法の改変では、従来の投与方法に比べて有効血中濃度に到達するまでの期間は有意に短縮され、忍容性を保ちつつより高い治療効果が得られることが明らかになった。

まず、より早期に高トラフ濃度へ到達させるための投与方法改変による影響を評価した。従来の投与方法の初回投与量は 0.025 mg/kg/回となっているが、これまでの報告を参考に、岐阜大学医学部附属病院では初回投与量が 0.05-0.1 mg/kg/回へ増量された^{20,22-25,29}。また、従来の 1 回目の用量調節の算出式には 3 分の 1 の係数がかかっているが、改変した方法ではこの係数をなくした用量算出式が用いられた。しかし、これらの投与方法の改変は血中濃度の過度の上昇をきたし、有害事象の増加を引き起こす可能性が考えられる。また、tacrolimus の薬物動態は食事、代謝酵素であるシトクローム P450 3A4 遺伝子多型、併用薬との相互作用などにより個体間変動が大きい薬剤であることが知られており³³⁻³⁵、従来投与量調節の回数で血中濃度をコントロールすることは非常にリスクがあると考えた。そのため、投与量調節の回数を day 4、day 9、day 14 の 3 回から day 2、day 4、day 7、day 9 および day 14 の 5 回に増やし、頻回に血中濃度をモニタリングすることで、過度の血中濃度の上昇が起こらないよう予防策が講じられた。

その結果、投与方法改変後の患者では目標血中濃度 10 ng/mL までより早期に到達し、投与 2 週間後までに発現した有害事象は投与方法改変前と比べて有意な差はなかった。ただし、低マグネシウム血症の発現率は投与方法改変後群においてやや高かった。低マグネシウム血症は tacrolimus の副作用としてよく知られており、本研究において投

与方法を改変した 25%の患者で低マグネシウム血症が認められたが、過去の報告の発現頻度と同程度であり^{19,20}、高トラフ血中濃度期間を通して有害事象による治療の中止は認められなかったことから、本研究で確立した投与方法は有益なものであることが示唆された。ただし、副作用の発現は投与改変によって増加しているのも事実であり、患者を注意深くモニタリングする必要がある。

Tacrolimus 投与後の長期的な寛解率について報告した論文は多く存在するが、投与後の早期治療効果について検討した報告はほとんどない。そのため、本研究では早期に目標血中濃度を到達させることで治療開始初期の治療効果にどのような影響を及ぼすか検討した。その結果、排便回数は投与開始後 1 週間以内に改善しなかったものの、血便は 1 週間以内に改善する傾向が認められ、投与 2 週間後における排便回数の DAI サブスコアは有意な低下が認められた。Kawakami らは早期目標血中濃度到達を目指した寛解導入療法で投与 2 週間以内に Lichtiger スコアが 3 点以上した患者が 73%認められ、早期治療効果が認められたと報告している²⁶。本研究で用いた効果の指標とは異なるものの、早期治療効果が得られたという点において同様の結果が得られた。

以上より、本研究では潰瘍性大腸炎患者を対象とした目標血中濃度の早期到達を目指した投与方法の確立と、その早期治療効果について明らかにした。なお、本研究は単施設の non-randomized retrospective-cohort study でありサンプルサイズも少ない。そのため、本研究の知見を検証するにはより大規模な検討を実施する必要がある。また、今回は早期の治療効果について注目したが、長期的な効果については不明であり、さらなる検証が必要である。

第2章 Fosphenytoin 長期投与患者における薬物動態学的評価および最適投与量の検討

2-1 序論

てんかん発作は脳の過剰な電氣的興奮によって、意識消失や全身痙攣をおこす一過性の症状または兆候である³⁶。さらに、発作がある程度の長さ以上に続くか、または、短い発作でも反復し、その間の意識の回復のない状態をてんかん重積症と定義され、未治療で放置した場合には、死亡や重篤な脳機能障害、精神機能障害をきたすことから、迅速な治療が求められる³⁷。

1978年にてんかん患者に対して有効性が示された薬剤である phenytoin は、てんかん重積症やてんかん発作に対しても長年使用されてきた³⁸。しかし、強アルカリ性を示す phenytoin は、静脈内投与によって注射部位の疼痛、発赤や組織壊死を引き起こし、臨床においてこれらの副作用がしばしば問題を引き起こしていた。そのため、これらの副作用を回避するために、phenytoin のプロドラッグである fosphenytoin が開発された。Fosphenytoin は脳外科手術後の意識障害に伴うてんかん発作の発現抑制や経口投与が不可能なてんかん患者における代替療法としても使用されている³⁹。Fosphenytoin の標準的な投与方法は、phenytoin を有効血中濃度へ早期に到達させるために、fosphenytoin を 22.5 mg/kg で初回負荷投与を行い、維持用量として 5–7.5 mg/kg で投与する。一方で、本邦で行われた臨床試験の結果から、fosphenytoin の投与期間は3日間と非常に短い期間で投与するよう定められ⁴⁰、海外においても fosphenytoin を5日以上投与した臨床試験は行われておらず、長期投与における薬物動態への影響や臨床成績、最適な投与量については不明である。

岐阜大学医学部附属病院においては、臨床使用経験のなかで、腸閉塞または胃食道逆流症の合併により経口での phenytoin 投与ができず、やむを得ず fosphenytoin を長期的に投与する症例が存在した。そこで、本研究では fosphenytoin を長期的に投与された患者の血清 phenytoin 濃度を解析し、fosphenytoin の長期投与が体内動態に与える影

響や fosphenytoin の長期投与の有効性、長期投与における最適な投与量について評価した。

2-2 研究方法

2-2-1 倫理的配慮

本研究は、岐阜大学医学系研究科医学研究等倫理審査委員会の承認を得て実施した(承認番号 27-127)。個人情報取扱いに関して、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」及び適用される法令等に従い、研究計画書を遵守して実施した。本研究で取り扱う試料・情報等は、研究責任者が匿名化した上で、研究・解析に使用した。匿名化の方法については、情報から個人を識別できる情報を削除し独自の符号を付す作業を行った。対応表は当施設の研究責任者が薬剤部にて厳重に保管し、本研究の成果を学会発表及び論文発表する際には、研究対象者が特定できないよう十分配慮した。

2-2-2 対象患者

対象患者は岐阜大学医学部附属病院にて、2012年1月から2014年9月の期間に fosphenytoin を1日1回30から60分かけて静脈内注射で3日以上投与された患者を対象とした。なお、phenytoin と fosphenytoin を併用していた患者、採血が fosphenytoin 投与直前で実施されていなかった患者および脳死の患者は除外した。また、対象となった患者のうち、他の phenytoin 製剤を使用していた場合、および透析・血漿交換を実施していた採血ポイントについては解析から除外した。

2-2-3 カルテ等による調査項目

患者情報は、電子カルテにおける診療録および看護記録を基に取得した。調査項目は疾患、年齢、性別、体重、ALB、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、血清クレアチニン (Cre)、クレアチニンクリアランス (CLcr)、fosphenytoin の投与量および投与期間とした。

2-2-4 血清中 phenytoin 血中濃度測定

患者からの採血は fosphenytoin 投与前に行われ、得られた血液は直ちに遠心分離し、

血清と血球分画に分けられた。血清中 phenytoin 濃度はラテックス免疫凝集阻害法を用いて測定された。測定試薬には Dimension® Flex reagent cartridge PTN (Siemens Healthcare Diagnostics, Tokyo, Japan) を用い、測定機器には Dimension® EXL 200 Integrated Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics) が用いられた。

2-2-5 痙攣発作の発現率

本研究では、痙攣発作の発現を「抗痙攣薬の追加投与が必要な状態になった場合」と定義し、痙攣発作の発現率を調査した。調査項目は fosphenytoin の添付文書に記載されている推奨投与期間（3日間）で痙攣発作が起こった割合とした。

2-2-6 維持投与量の推定

個体間の薬物動態パラメータはベイジアン法による非線形混合効果モデル (NONMEM) を用いて推定した。過去の報告を参考に 2-compartment モデルを用いて各採血ポイントにおける薬物動態パラメータ [(total clearance (CL, L/h); central volume of distribution (V_2 , L); inter-compartmental clearance (Q, L/h); peripheral volume of distribution (V_3 , L); and metabolism rate constant (K_{12} , h^{-1}); Fig. 2-1] を推定した⁴¹。なお、fosphenytoin から phenytoin の代謝率は 100%とした⁴²。個体内変動は比例付加混合誤差モデル、個体間変動は比例誤差モデルを用いた。推定された薬物動態パラメータは目標血中濃度である 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を到達するために必要な fosphenytoin 投与量の算出に用いた。

薬物動態パラメータ推定式

$$CL = 1.61 \times (WT/60)^{0.569} \times e^{\eta_{CL}}$$

$$V_2 = 20.8 \times (WT/60) \times e^{\eta_{V2}}$$

$$Q = 53 \times e^{\eta_Q}$$

$$V_3 = 26.0 \times (WT/60)^{0.584} \times e^{\eta_{V3}}$$

$$K_{12} = 5.02 \times e^{\eta_{K12}}$$

個体間変動の変動係数(%)

$$\omega_{CL,CL} = 3.7\%$$

$$\omega_{V_2} = 2.6\%$$

$$\omega_Q = 7.3\%$$

$$\omega_{V_3} = 0.18\%$$

$$\omega_{K_{12}} = 1.1\%$$

個体内変動の変動係数(%)

比例誤差: 0.000219%

付加誤差: 10.0%

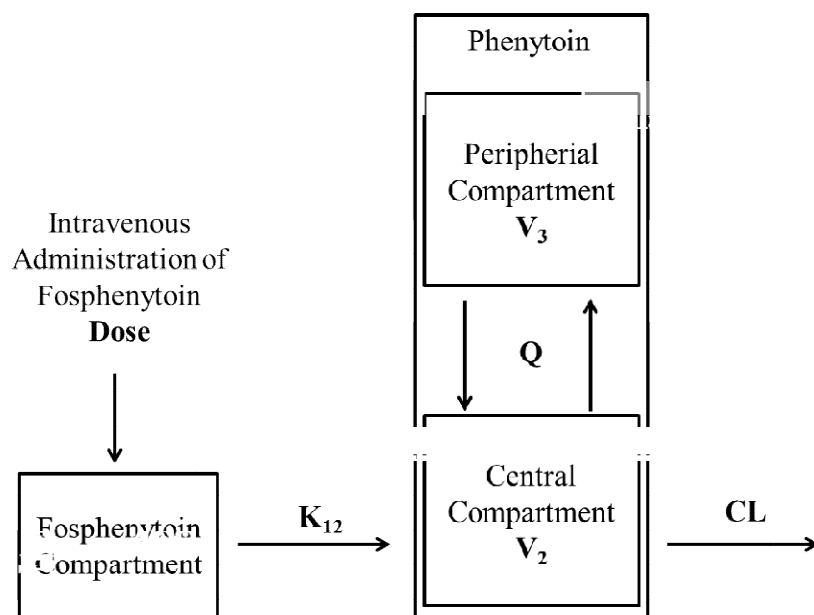


Fig. 2-1 Structure of the 2-compartment model with conversion of fosphenytoin to phenytoin

2-2-7 統計解析

統計解析には IBM SPSS Statistics ver. 21 (IBM Japan Services Co., Ltd., Tokyo, Japan) を用いた。血中 phenytoin 濃度および phenytoin クリアランスと fosphenytoin 投与後の時間との関係性の評価には Spearman の回帰直線モデルを使用した。2 群間の検定には 両側 Student's t-test を用い、3 群間以上の検定には一元配置分散分析および Dunnet's の多重比較検定を行った。なお、 P 値が 0.05 未満を統計学的有意差ありとした。

2-3 結果

2-3-1 患者背景

対象となった患者は 8 名であった。患者背景を Table 2-1 に示した。男女比は 4:4 であり、年齢の中央値（範囲）は 29 (16–71) 歳、体重の平均値 ± 標準偏差は 52 ± 10 kg であった。Fosphenytoin が 3 日間以上投与された患者は腸閉塞または胃食道逆流症を伴う自己免疫性脳症のため、経口摂取ができない患者であった。AST および ALT は健常人の基準値よりもやや高く、血清 Alb 値は健常人の基準値よりもやや低かったが、対象患者ごとに大きな差はなかった。なお、血清 Cre 値は正常範囲内であった。Fosphenytoin の投与期間の中央値（範囲）は 10.5 日 (3–16) であり、1 週間以上投与されていた患者は 5 名であった。また、7 名の患者は初回負荷投与法により fosphenytoin が投与されており、初回投与量および維持投与量はそれぞれ 1157 ± 233 mg/day、 408 ± 55 mg/day であった。

Table 2-1 Demographic of patients and clinical characteristic

Gender (male/female)	4/4
Age (years old) ^{a)}	29 (16–71)
Body weight (kg) ^{b)}	52 ± 10
ALB (g/dL) ^{b)}	3.9 ± 0.7
AST (IU/L) ^{b)}	74 ± 71
ALT (IU/L) ^{b)}	57 ± 75
Cre (mg/dL) ^{b)}	0.52 ± 0.12
CLcr (mL/min) ^{b)}	93.2 ± 17.0
Fosphenytoin	
Administered duration (days) ^{a)}	10.5 (3–16)
Loading dose (mg/day) ^{a)}	1157 ± 233
Maintenance dose (mg/day) ^{a)}	408 ± 55
Weight-adjusted loading dose (mg/kg/day) ^{a)}	19.1 ± 4.1
Weight-adjusted maintenance dose (mg/kg/day) ^{a)}	7.90 ± 0.98
Diseases, <i>n</i> (%)	
Anti-NMDA receptor encephalitis	4 (50.0)
Herpes encephalitis	1 (12.5)
Acute necrotizing encephalitis	1 (12.5)
Acute disseminated encephalomyelitis	1 (12.5)
Unknown	1 (12.5)

a) median (minimum-maximum)

b) mean ± standard deviation

ALB, albumin; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase;
Cre, creatinine; CLcr, creatinine clearance.

2-3-2 血清中 phenytoin 濃度の経時的変化

血清中 phenytoin 濃度と fosphenytoin 投与後の時間との関係について評価したところ、有意な負の相関が認められた ($r = -0.763$, $P < 0.001$; Fig. 2-2)。これにより、血清中 phenytoin 濃度は時間依存的に低下することがわかった。また、投与後 3 日以内に血中濃度を測定した 5 ポイントのうち、3 ポイントは有効血中濃度 10–20 $\mu\text{g/mL}$ に到達していたが、3 日以降はすべての採血ポイントで有効血中濃度下限の 10 $\mu\text{g/mL}$ を下回っていた。なお、8 名中 6 名の患者において血中 phenytoin 濃度に基づく維持投与量の調節は行われなかったが、2 名は血中 phenytoin 濃度低下により維持投与量を増量した。その際の投与量の変更は以下の通りである。

症例 1: 375 mg/day (7.4 mg/kg/day) から 400 mg/day (7.8 mg/kg/day)

症例 2: 375 mg/day (8.7 mg/kg/day) から 487 mg/day (11.3 mg/kg/day)

なお、増量を行ったにもかかわらず、いずれの症例においても血中 phenytoin 濃度は有効域に達しなかった。

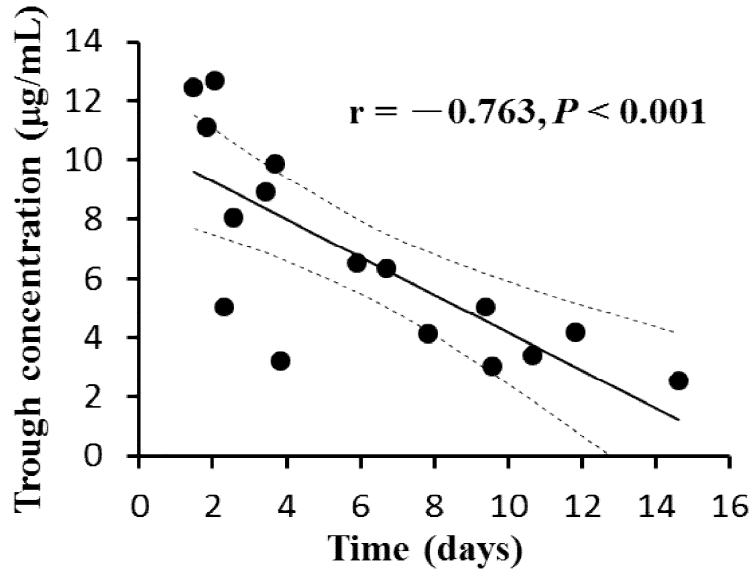


Fig. 2-2 Relationship between serum concentration of phenytoin and time after fosphenytoin administration

Plasma concentration–time plots of phenytoin for patients who received intravenous injections of fosphenytoin. Each point in the plasma concentration–time plot indicates data from one patient. Sampling was conducted at 1 point for 3 patients, 2 points for 2 patients, and 3 points for 3 patients. The solid line shows the regression line and the dotted line shows the 95% confidence interval; r shows the correlation coefficient.

2-3-3 血清中 phenytoin 濃度と痙攣発作発現率の関係

Fosphenytoin 投与開始 3 日以内において、抗痙攣薬の追加投与が必要になった割合は 1 日後では 8 名中 0 名 (0%)、2 日後では 8 名中 1 名 (12.5%)、3 日後では 8 名中 3 名 (25%) であり、経時的に痙攣発作の発現率は増加した。さらに、投与後 4 日以降では痙攣発作が発現した患者は 6 名中 4 名 (66.7%) まで増加した。

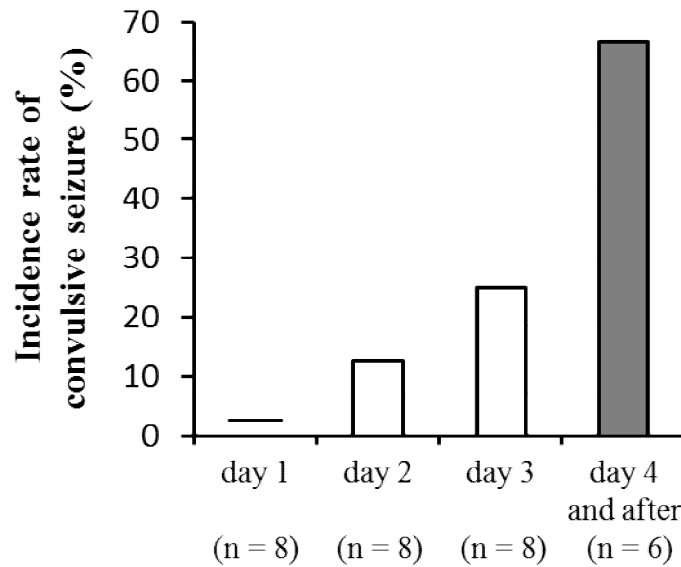


Fig. 2-3 Time-dependent change of incidence rate of convulsive seizures.

The occurrence of convulsive seizures requiring additional medication on day 1, day 2, day 3, or after the first 3 days of fosphenytoin administration. Two patients who were administered fosphenytoin for only 3 days were excluded from day 4 and after group.

2-3-4 Phenytoin クリアランスの経時的変化

得られた血中phenytoin濃度より、NONMEMを用いてphenytoinクリアランスを算出し、fosphenytoin投与後の時間との関係性を評価したところ、有意な正の相関が認められた [$r = 0.807$, $P < 0.001$; Fig. 2-4(A)]。また投与後0-72時間、72-168時間、168時間以降の患者個別のphenytoinクリアランス (平均 \pm 標準偏差) はそれぞれ 1.3 ± 0.4 L/h、 1.5 ± 0.2 L/h、 2.3 ± 0.6 L/hであり、168時間以降のphenytoinクリアランスは8名分の母集団phenytoinクリアランスと比較して有意に高かった [2.3 ± 0.6 L/h vs 1.5 ± 0.2 L/h, $P < 0.001$; Fig. 2-4(B)]。

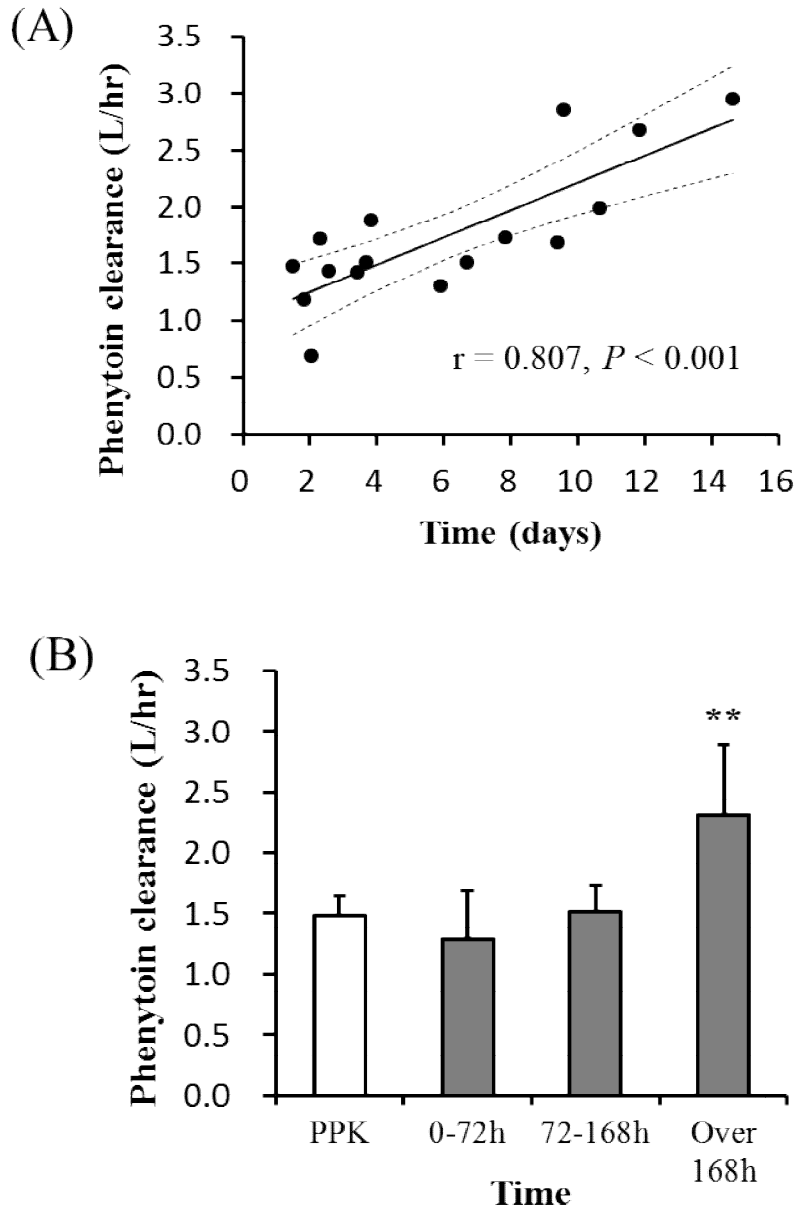


Fig. 2-4 Time-dependent change (A) and time-divided average (B) of phenytoin clearance.

The phenytoin clearance-time plots after intravenous injection of the fosphenytoin. Solid line shows the regression line and dotted line shows the 95% confidence interval. R shows the correlation coefficient. PPK means population pharmacokinetic model without Bayesian estimation. The data are presented as the mean \pm SD. **, $P < 0.01$ versus PPK group (Dunnett's test).

2-3-5 有効血中濃度到達のための維持期における fosphenytoin の投与量

有効血中濃度到達を目指した、維持期における至適 fosphenytoin 投与量 (平均 ± 標準偏差) をベイジアン法にてシミュレーションしたところ、 779.8 ± 316.8 mg であった。これは実際に投与された投与量 414.1 ± 55.7 mg と比べて約 2 倍多い値であった (Fig. 2-5)。

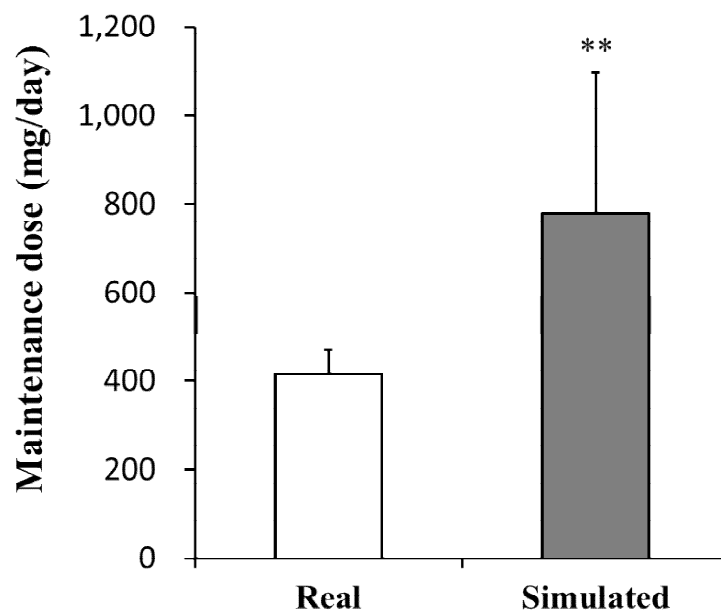


Fig. 2-5 Simulation of maintenance dose to keep effective phenytoin concentration.

The maintenance dose of fosphenytoin to keep effective phenytoin trough concentration simulated by Bayesian analysis and real maintenance dose. The data are presented as the mean ± SD. **, $P < 0.01$ versus real maintenance dose group (t-test).

2-4 考察

本研究では、抗痙攣薬の経口摂取ができなかった患者に対して fosphenytoin の長期投与が血中 phenytoin 濃度にどのような影響を及ぼすか検討した。その結果、fosphenytoin の投与期間が長くなるにつれて phenytoin クリアランスが上昇し、血中 phenytoin 濃度が低下することで痙攣発作の発現頻度は多くなることが明らかになった。さらに、推奨投与期間を超えて投与する場合には、有効血中濃度を維持するために fosphenytoin 維持投与量を増加する必要があることが示唆された。

Fosphenytoin は phenytoin のプロドラッグであり、てんかん重積状態やてんかん発作に用いられている。一般的な投与方法には初回負荷投与方法が用いられ、22.5 mg/kg で初回投与を行い、以降は 5–7.5 mg/kg/day で維持投与するように決められている。また、国内では 3 日間を超えて連続投与した経験がないため、投与期間は 3 日間までにとどめるように推奨されている^{39,40}。これらの投与方法に従って投与した結果、投与 3 日後までの採血ポイントで、60%が有効血中濃度である 10–20 µg/mL にコントロールされており、添付文書記載の投与方法は妥当であることが考えられた。しかし、4 日以降ではすべての採血ポイントが有効血中濃度以下であり、痙攣発作の発現率も増加していることから、推奨投与期間を超えて投与する場合には、添付文書通りの維持投与量は有効血中濃度の維持に十分でない可能性が考えられる。

Fosphenytoin は血液中や組織に含まれるアルカリホスファターゼによって約 2 時間以内に phenytoin へ変換されることが知られている⁴³。本研究では血中 phenytoin 濃度測定に免疫分析法を用いて測定したが、fosphenytoin と phenytoin の交叉反応性が知られており⁴⁴、投与後 2 時間以内の測定では血中 phenytoin 濃度を過大評価する可能性があるが、本研究ではすべての採血ポイントをトラフで行っているため、交叉反応性の影響はほとんどないと考えている。

Phenytoin のクリアランスに影響を及ぼす要因として肝機能、タンパク結合率、心拍出量などがある。Phenytoin は主にチトクローム P450 (CYP) 2C9 および、CYP2C19 によって代謝される肝代謝型の薬剤である^{45,46}。本研究で対象となった患者に軽度の肝

機能障害を有する患者が含まれていたが、肝硬変などの肝機能障害を有する患者であっても phenytoin の薬物動態にほとんど影響を及ぼさないという報告⁴⁷もあり、クリアランスに影響を及ぼしている可能性は低い。一方で、phenytoin は薬物代謝酵素を誘導する薬物であり、CYP3A4、CYP2B6 や P 糖タンパク質の発現が誘導されることが知られているが⁴⁸、phenytoin の代謝に関与する代謝酵素の誘導はない。抗痙攣薬として、carbamazepine、diazepam、phenobarbital などが併用されていた症例もあるが、いずれも phenytoin の代謝酵素を誘導しないことから、代謝酵素の誘導によるクリアランスの増加も考えにくい。肝代謝型の薬剤であるため、心拍出量の増加により薬物クリアランスが増加するが、phenytoin の副作用には頻度は少ないながらも徐脈があり⁴⁹、心拍出量には影響しないと考えられる。Phenytoin は血漿タンパク結合率が 90% と高く、血清アルブミン値によって、クリアランスに影響を及ぼす可能性も考えられる。そのため、本研究ではアルブミン補正の血中濃度を採用した⁵⁰。しかし、補正した血中濃度であっても時間依存の血中濃度の低下が認められた。また、valproic acid は薬物の結合部位での置換によって phenytoin のクリアランスが増加することが知られているが^{51,52}、本研究では valproic acid を併用している症例はなかった。したがって、以上の要因が phenytoin のクリアランスに影響を及ぼした可能性は低いことが考えられた。

Phenytoin は非線形速度過程を示す薬物であり、薬物消失速度は Michaelis-Menten の式によって規定されている^{53,54}。定常状態での投与速度とクリアランス(CL) および定常状態の血中濃度 (C_{ss}) の関係は以下の式によって示される (V_m : 最大代謝速度 K_m : $1/2 V_m$ に対応する血中濃度)。

$$1 \text{ 次速度過程: 投与速度} = CL \times C_{ss}$$

$$\text{非線形速度過程: 投与速度} = \frac{V_m \times C_{ss}}{K_m + C_{ss}} = \frac{V_m}{K_m + C_{ss}} \times C_{ss}$$

上式より、非線形速度過程を示す phenytoin のクリアランス ($CL_{\text{phenytoin}}$) は

$$CL_{\text{phenytoin}} = \frac{V_m}{K_m + C_{ss}}$$

で表すことができ、クリアランスは定常状態の血中濃度に依存することがわかる。初回負荷投与量から維持投与量へ減量した状態で長期投与された場合、

予想される定常状態の血中濃度は低下し、クリアランスが増加するのはこの式によって説明することが可能である。

有効血中濃度到達を目指した、維持期における至適 fosphenytoin 投与量シミュレーションしたところ、1日あたり約 780 mg となった。添付文書に基づいて実際に投与された維持用量は 1日あたり約 400 mg であり、約半分の投与量であった。血中濃度の低下によって痙攣発作のリスクが上昇することからも、推奨投与期間を超えて fosphenytoin を投与する場合は投与量を増やす必要があると考えられた。さらに、必要に応じて血中濃度のモニタリングを行い、有効域を維持できているか確認すべきである。

本研究では fosphenytoin を長期的に投与すると phenytoin の血中濃度が時間依存的に低下し、痙攣発作のリスクが高くなることを初めて明らかにした。また、推奨投与期間内であれば、添付文書の用量で有効血中濃度を維持できるが、それ以上の期間で投与する場合、780 mg/day で投与することが推奨された。なお、本研究ではサンプル数が少なく、有害事象に関する調査を行っていない。本研究で得られた知見を基盤として、大規模な前向き臨床試験を実施することで、fosphenytoin を用いた抗痙攣療法の安全性と有効性の向上が期待できる。

第3章 腎細胞がん患者における継続投与可能な sunitinib 療法の探索と薬理遺伝学的検討

3-1 序論

Sunitinib は進行性腎細胞がんに対して優れた治療効果を発揮し、治療ガイドラインにおいてファーストラインに位置付けられているマルチキナーゼ阻害剤である⁵⁵⁻⁵⁸。本邦では、欧米で承認された投与量および投与方法を基にして承認されており、腎細胞がん治療における sunitinib の標準的な投与方法は、1日1回 50 mg を4週間服用し2週間休薬（4投2休）を1サイクルとしている。しかし、欧米で実施された臨床試験に基づいて承認された投与方法が必ずしも日本人において同等の治療効果が期待できるとは限らない。

アジア人を対象とした臨床試験では、上記の投与方法に基づく治療により欧米での治療成績とほぼ同等もしくは同等以上の治療成績が得られたと報告されているが、血小板減少や好中球減少などの血液毒性については、欧米人と比較しアジア人において重篤化しやすい傾向があることが明らかとなっている^{7,8}。実際に、本邦で実施された特定使用成績調査では、臨床検査値異常による投与中止例の約40%は1サイクル目で認められ、sunitinib を50 mg で開始された患者のうち64.4%の患者と37.5 mg で開始された51.4%の患者で減量投与が必要であったと報告された⁵⁹。このように、日本人患者において、欧米での承認用量および投与方法は有害事象により投与の中止および減量を招き、治療継続が困難になる可能性が考えられた。

標準投与量に対する実際の投与量の用量強度を評価する指標である RDI (Relative Dose Intensity) が60%を超えていた日本人患者もしくは sunitinib を2コース以上投与できた日本人患者において、PFS (Progression Free Survival) が延長すると報告されている⁶⁰。そのため、sunitinib の投与量を減量し、副作用の重篤化を防ぎながら治療を継続することは治療効果の向上に重要であると推測される。近年になってさまざまな投与方法が検討されており、sunitinib 治療における1サイクルを4週間連日投与後2

週間休薬(4投2休)から2週間連日投与後1週間休薬(2投1休)へ変更した場合の有効性の報告⁶¹⁻⁶⁴や、4投2休から2投1休への変更のみでは、血液毒性の重篤化を抑制できず、さらに1回あたりの投与量減量が必要であるとする報告もある⁶⁵。したがって、日本人患者における最適な sunitinib 投与法はいまだに確立されていないのが現状である。また、血中濃度や副作用の発現にトランスポーターに対する薬理遺伝学的変動要因が影響を及ぼすことも報告されており^{66,67}、遺伝子情報に基づく投与方法の探索も重要と考えられる。

本研究では、日本人での sunitinib 治療において副作用の重篤化を回避し、長期の治療継続が可能になる投与量および投与方法の探索と、薬理遺伝学的変動要因が sunitinib の薬物動態に与える影響について検討した。

3-2 研究方法

3-2-1 倫理的配慮

本研究を実施するにあたり、「ヘルシンキ宣言」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 13 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号、平成 16 年 12 月 28 日全部改正、平成 17 年 6 月 29 日一部改正、平成 20 年 12 月 1 日一部改正）」を遵守した。本研究は、岐阜大学医学系研究科医学研究等倫理審査委員会および岐阜薬科大学倫理委員会の各承認を得て実施した（承認番号 2018-187）同意取得については、研究目的、研究方法、プライバシーの保全、検体提供者にもたらされる利益および不利益、研究成果の公表、費用負担に関する事項等の説明事項が理解されたか項目ごとに確認を取り、患者または患者に十分な判断力がない場合には、親族、保護者等に説明し書面にてインフォームド・コンセントを取得した。個人情報の取扱いに関して、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」及び適用される法令等に従い、研究計画書を遵守して実施した。本研究で取り扱う試料・情報等は、研究責任者が匿名化した上で、研究・解析に使用した。匿名化の方法については、情報から個人を識別できる情報を削除し独自の符号を付す作業を行った。対応表は当施設の研究責任者が薬剤部にて厳重に保管し、本研究の成果を学会発表及び論文発表する際には、研究対象者が特定できないよう十分配慮した。

3-2-2 対象患者

対象患者は岐阜大学医学部附属病院に通院中で、sunitinib の投与が開始されたすべての腎細胞がん患者とした。投与継続可能な sunitinib 療法の探索では 2008 年 6 月から 2017 年 12 月の期間における患者を対象とし、sunitinib の血漿中濃度および遺伝子多型解析では、2014 年 12 月から 2017 年 12 月の期間において書面での同意を取得できた患者を対象とした。

3-2-3 末梢静脈からの採血

患者または家族からの文書による同意取得後、末梢静脈血 7 mL を EDTA-Na₂ Venoject[®] 真空採血管 (Terumo, Tokyo, Japan) を用いて採取した。採取した血液検体は、直ちに連結可能匿名化を行った。血液検体は 1,500 g で 10 min 遠心分離し血漿および血球分画を得た。血漿、血球分画は、抽出を行うまで -80°C で保存した。採血ポイントは sunitinib が定常状態になるまでの期間を考慮して、投与開始 2 日後、3 日後、8 日後の服用直前 (トラフ値) で採血を行った。

3-2-4 カルテ等による調査項目

患者情報は電子カルテにおける診療録、看護記録を基に取得した。調査項目は、投与量、年齢、性別、体重、前治療、ALB、AST、ALT、Cre、CLcr、T-Bill、好中球、WBC、HGB、血小板 (PLT)、投与期間、休薬期間、有害事象の発現とした。有害事象については CTCAE ver 4.0 に準じて Grade 分類を行った。

3-2-5 Sunitinib 投与継続可能な投与量の探索

有害事象により sunitinib を 1 コース (sunitinib 投与期間である 28 日) を完遂できなかった要因について評価するために、投与中止までの時間をアウトカムとして、50 mg 投与群を対照とした時間依存性 Cox 比例ハザードモデルによる解析を行い、37.5 mg および 25 mg 以下群におけるハザード比 (HR) および 95% 信頼区間 (CI) を算出した。なお、同一患者において投与量を変更して sunitinib を投与した場合も 1 症例とカウントした。

3-2-6 血漿中 sunitinib および *N*-desmethyl sunitinib 濃度測定

血漿中薬物濃度測定は、投与開始 2 日後、3 日後、8 日後の 3 ポイントの sunitinib および *N*-desmethyl sunitinib (sunitinib 活性代謝物) の血漿中トラフ濃度を測定した。

血漿中の sunitinib および *N*-desmethyl sunitinib 濃度の測定は、液相抽出法および

high-performance liquid chromatography- tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) により行った。測定薬物および内標準物質 (IS) である sunitinib-d₄ (Med-Chemexpress, Princeton, NJ, USA) は、ポリプロピレンチューブで LC-MS 用メタノール (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) に溶解して 40 nM に調製した。血漿中薬物濃度測定に用いる血漿は、Hayashi らの方法⁶⁸を参考にし、次の通りに前処理した。血漿 250 μL に IS 溶液 10 μL を添加後、*tert*-butyl methyl ether (TBME) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) を 2 mL 加えて 30 秒間激しく混和した。その後、室温にて 2300 g で 10 分間遠心後、上清 1.75 mL をポリプロピレンチューブに分取し、窒素乾固した。さらに、HPLC 移動相 50 μL で再溶解させた溶液を、23000 g で 5 分間遠心し、0.2 μm マイクロフィルター (Millex-LG, 4 mm i.d. disk, Merck-Millipore, Darmstadt, Germany) で、上清をろ過した。ろ液は -4°C の冷暗室にて 3 日間静置させ、光に暴露しないように HPLC へ導入した。

HPLC 装置では、Nexera X2 UHPLC system (Shimadzu, Kyoto, Japan) を用い、以下の条件で分離を行った。分析カラム XBridge Shield RP18 (3.5 μm, 2.1×50 mm, Waters, Milford, MA, USA) および XBridge Guard columns Shield RP18 (2.1×10 mm, Waters)、カラム温度 40°C、移動相 70 : 30 (v/v) 10 mM ammonium solution/methanol containing 1 mM ammonium、流速 0.2 mL/min、サンプル注入量 10 μL として分離を行った。溶媒はいずれも LC/MS グレードを用いた。

検出には、LCMS 8040 system (Shimadzu, Kyoto, Japan) を用い、以下の条件で検出を行った。イオン化法は、Electro spray ionization (ESI) を用い、ポジティブイオンモードを用いて行った。分析モードは multiple reaction monitoring (MRM) とした。イオン化スプレーノードルは、4.5 kV に維持し、ターボガスは、400°C に設定した。コリジョンエネルギーは、sunitinib、sunitinib-d₄、*N*-desmethyl sunitinib で、それぞれ 26 eV、27 eV、19 eV とした。検出に用いる質量イオン比 (m/z) は sunitinib: 399.2→283.3、sunitinib-d₄: 403.1→283.3、*N*-desmethyl sunitinib: 370.8→283.25 で行った。Sunitinib および *N*-desmethyl sunitinib の定量限界は 5 nM であり、測定に用いた検量線は 5, 10, 1, 50, 100, 250 nM の 6 点とした。

各薬剤の検量線の相関係数は 0.99 であった。定量限界である 5 nM での変動係数 (CV) は sunitinib で 4.6%、*N*-desmethyl sunitinib で 5.7% であり、真度は sunitinib で -1.8%、*N*-desmethyl sunitinib で 1.8% であった。各検量点における変動係数および真度はいずれも 11.1% 以内であった。本測定法で得られたクロマトグラムは以下に示す。

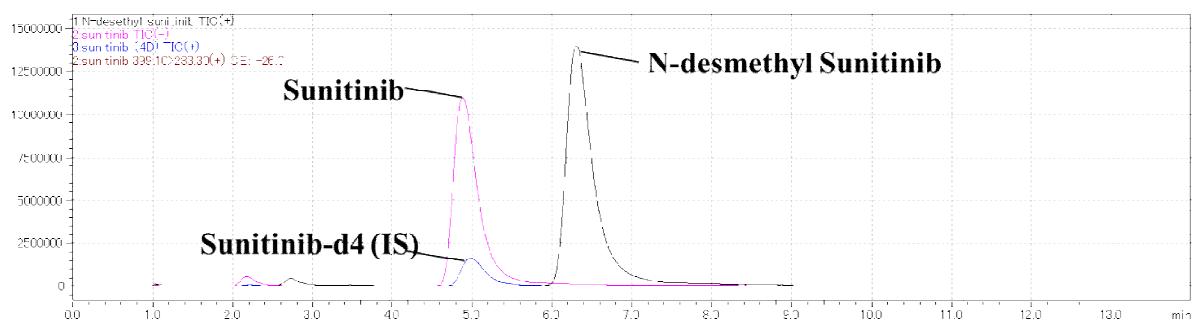


Fig. 3-1 Chromatogram of sunitinib and *N*-desmethyl sunitinib

The retention time of sunitinib and *N*-desmethyl sunitinib was 3.0 and 6.5 min, respectively.

3-2-7 Allele specific PCR 法を用いた *ABCG2* 421C>A 遺伝子多型解析

ゲノム DNA は、 -80°C 保存の血球分画 250 μL から QIAamp® DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany) を用いて抽出した。抽出したゲノム DNA (30–60 ng/ μL) を用いて、allele specific PCR 法により *ABCG2* 421C>A 遺伝子型解析を行った。最終濃度として、0.25 μM A allele 特異的 forward primer (5'-TGA CGG TGA GAG AAA ACT TGC-3')、または C allele 特異的 forward primer (5'-TGA CGG TGA GAG AAA ACT TGA-3')、0.25 μM reverse primer (5'-CAA GCC ACT TTT CTC ATT GTT-3')、200 μM dNTP mixture (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)、30–60 ng ゲノム DNA、0.375 units Hot Star Taq plus DNA polymerase (Qiagen) を含む PCR 反応液を全量 15 μL に調製し、T100 thermal cycler (Bio Rad, Hercules, CA, USA) を用いて PCR を行った。PCR は、 95°C で 5 分間の初変性/酵素活性化を行い、 94°C で 30 秒間の変性反応、 60°C で 30 秒間のアニーリング反応、 72°C で 1 分間の伸長反応を 35 サイクル行い、最終伸長反応を 72°C で 7 分間行った。その後 ethidium bromide (Nippon Gene, Tokyo, Japan) を含む 2% agarose

gel (Agarose S, Nippon Gene) を用いて電気泳動を行い、UV 照射にて目的とする DNA 断片の有無によって遺伝子型を決定した。

3-2-8 統計解析

統計解析には R version 3.4.1 (A Language and Environment for Statistical Computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)、グラフ作成には GraphPad Prism version 6.0 (Graph Pad Software, San Diego, CA, USA) および を用いた。有意差検定には時間依存性 Cox 比例ハザードモデルによる解析を行い、ハザード比 (HR) および 95% 信頼区間 (CI) を算出した。群間ごとの比較には Bonferroni 補正を用いた Mann-Whitney U test を用いた。なお、 P 値が 0.05 未満を統計学的有意差ありとした。

3-3 結果

3-3-1 患者背景

対象となった患者は 50 名であり、患者背景を Table 3-1 に示した。男女比は 38 : 12 であり、年齢および体重の平均値はそれぞれ 62 歳、60.8 kg であった。血清 Cre 値は正常範囲に比べてやや高い患者が多く含まれていたが、その他の臨床検査値についてはすべての患者において正常範囲内であった。

Table 3-1 Demographic of patients and clinical characteristic.

Gender (male/female), n	38/12
Age (years)	62.0 ± 12.4
Body weight (kg)	60.8 ± 11.0
Initial dosage, n (%)	0.67 ± 0.18
12.5 mg	1 (2.0)
25.0 mg	5 (10.0)
37.5 mg	16 (32.0)
50.0 mg	28 (56.0)
AST (IU/L)	23.6 ± 16.6
ALT (IU/L)	25.5 ± 19.8
Cre (mg/dL)	1.1 ± 0.4
WBC (/mm ³)	6504 ± 2603
HGB (g/dL)	12.4 ± 2.3
PLT (×10 ⁴ /mm ³)	24.4 ± 10.2
Previously untreated (+/-)	36/14
Nephrectomy, n (%)	34 (68.0)
Cytokine therapy, n (%)	9 (18.0)
Molecular target drugs, n (%)	3 (6.0)
Others, n (%)	4 (8.0)

Each value represents the mean ± SD. ALB, albumin; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; Cre, creatinine; WBC, white blood cell; HGB, hemoglobin; PLT, platelet.

3-3-2 Sunitinib 継続投与の阻害要因

Sunitinib による治療を 1 コース行った症例は、投与変更した場合も含めて 84 症例であった。このうち、有害事象によって投与中止となった症例は全部で 54 (64%) 症例であった。その内訳を Table 3-2 に示した。最も多い中止理由は血小板減少 29 例 (34.5%) であり、次いで好中球減少 13 例 (15.5%)、発熱 8 例 (9.5%) であった。

Table 3-2 The reason of sunitinib administration discontinuation.

Adverse events	n	(%)
Platelet count decreased (Grade \geq 2)	29	(34.5)
Neutropenia (Grade \geq 2)	13	(15.5)
Fever (Grade \geq 3)	8	(9.5)
Creatinine increased (Grade \geq 2)	6	(7.1)
Diarrhea (Grade \geq 2)	5	(6.0)
Hand foot syndrom (Grade \geq 2)	5	(6.0)
Malaise (Grade \geq 2)	4	(4.8)
ALT increased (Grade \geq 3)	3	(3.6)
AST increased (Grade \geq 3)	3	(3.6)
Anemia (Grade \geq 3)	2	(2.4)
Drug rash (Grade \geq 3)	2	(2.4)
Lung infection (Grade \geq 3)	2	(2.4)
Proteinuria (Grade \geq 2)	2	(2.4)
Others	3	(3.6)

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

3-3-3 1 コース投与完遂が可能な sunitinib 投与量の探索

50 mg で投与した群を対照群とし、年齢と性別を調整因子として sunitinib 治療が 1 コース継続できなかった要因について評価した結果、25 mg 投与群 (HR 0.07; 95% CI 0.02–0.23; $P < 0.001$) および、37.5 mg 投与群 (HR 0.08; 95% CI 0.03–0.19; $P < 0.001$) は

50 mg 投与群と比較して sunitinib 投与の中止リスクが有意に低かった (Table 3-3)。また、調整因子を年齢および性別として体重当たりの投与量による sunitinib 投与中止リスクの変化について評価したところ、体重当たりの投与量が増えるにつれて中止リスクは上昇することが分かった (Fig. 3-2)。

Table 3-3 Cox proportional hazard analysis of time varying discontinuation of sunitinib.

Factor	HR	95%CI	P value
Sunitinib dosage (25mg)	0.07	0.02–0.23	<0.001
Sunitinib dosage (37.5mg)	0.08	0.03–0.12	<0.001
Sex	1.20	0.53–2.74	0.640
Age	1.08	0.78–1.49	0.665
Weight	0.93	0.60–1.44	0.743

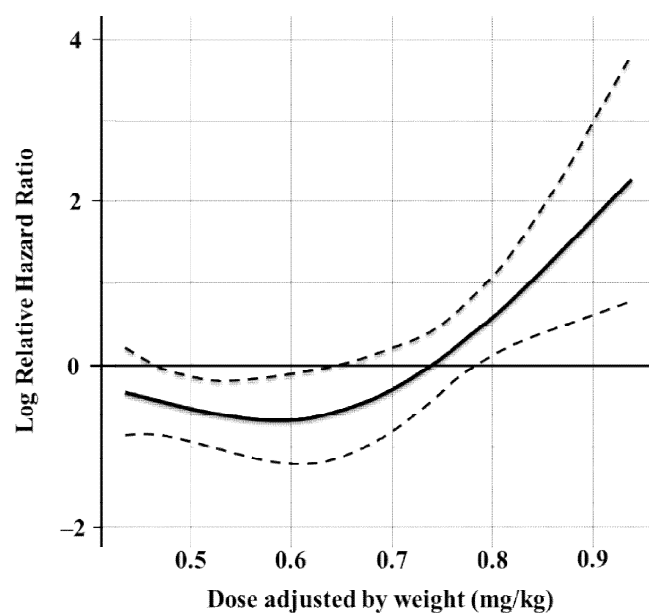


Fig. 3-2 The correlation of discontinuation risk of sunitinib and dosage adjusted by weight.

Solid line shows the regression line and dot line shows the 95% confidence interval.

3-3-4 Sunitinib 血漿中濃度推移

Sunitinib を 1 段階減量 (37.5 mg)、および 2 段階減量 (25 mg) で投与された患者のうち、同意取得できた患者 11 名の血漿中濃度を Fig. 3-2 に示した。定常状態に近い day 8 において、有効血漿中濃度域である 50–100 ng/mL でコントロールされていた患者は 63.6% (7/11) であった。

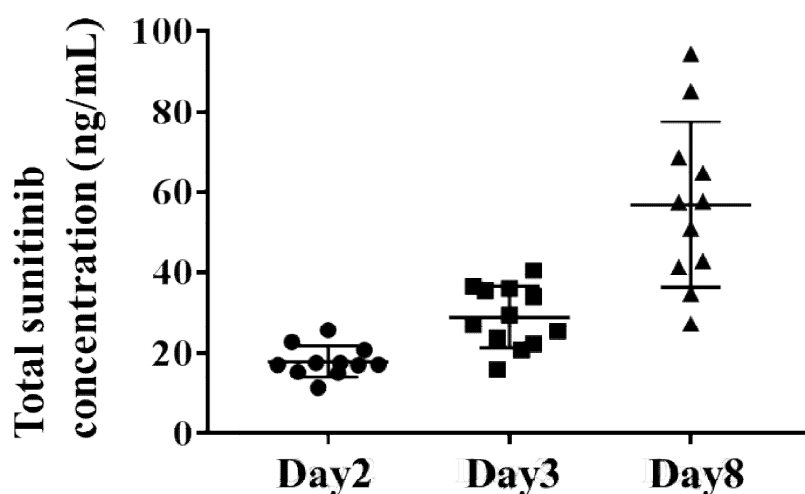


Fig. 3-2 Plasma level of sunitinib and *N*-desmethyl sunitinib.

Sum of sunitinib and *N*-desmethyl sunitinib concentration at day 2, 3 and 8 was shown. Horizontal and vertical lines above and below indicate mean and SD, respectively.

3-3-5 ABCG2 421C>A 遺伝子多型が血漿中濃度および AUC に与える影響

遺伝子多型解析の同意を得られた 16 名の患者において、*ABCG2* 421C>A 遺伝子多型を解析したところ、AA 型 2 名、AC 型 6 名、CC 型 8 名であった。なお、多型の頻度分布は Hardy-Weinberg 平衡式に従っていた。遺伝子型ごとの血中濃度および day 0 から定常状態に近い day 8 までの血中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-8\text{day}}$) について評価を行ったところ、統計学的な有意差は認められなかったが、C アレル保持者において血中濃度および $AUC_{0-8\text{day}}$ は低下する傾向があった (Fig. 3-3)。なお、血中濃度および

AUC は体重あたりの投与量で補正した値を用いた。

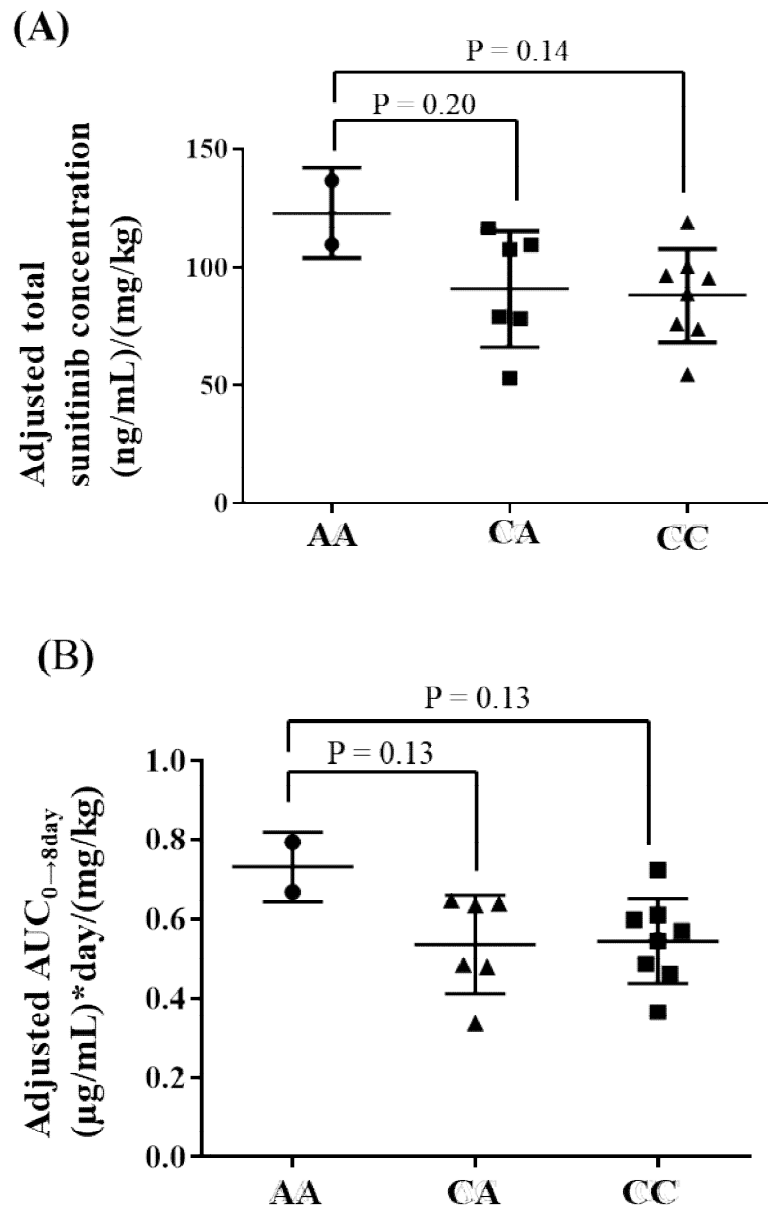


Fig.3-3 Genetic association of *ABCG2* polymorphisms with plasma concentration level (A) and AUC (B).

Horizontal and vertical lines above and below indicate mean and SD, respectively. Data were statistically compared using Mann-Whitney test with Bonferroni correlation.

3-4 考察

経口マルチキナーゼ阻害剤である sunitinib の登場により、腎細胞がんにおける薬物療法の治療成績は著しく向上したが、本邦において承認された投与方法では予測できなかった副作用発現や副作用の重篤化による治療の中断が問題となっている。本研究では sunitinib 療法を 1 コース完遂できる sunitinib 投与量について検討したところ、一段階減量 37.5 mg および二段階減量 25mg で投与することで sunitinib 投与の中止リスクは有意に低下し、さらに体重当たりの投与量が増加するにつれて中止リスクは増大することを明らかにした。また、*ABCG2* 421C>A 遺伝子多型について AA 型は血中濃度および定常状態までの AUC が増加する傾向があった。

これまでに、sunitinib 治療の有効性を保ちながら sunitinib による副作用を回避し治療継続を可能とする投与方法に関する様々な報告がなされている^{9,61-63}。本邦において Kondo らは、「年齢が 65 歳以上」「血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL 以上」「体重が 50 kg 以下」の項目のうち、1 つの項目に該当すれば初回投与量を 37.5 mg に、2 つの項目に該当すれば、25 mg に減量することで投与可能期間が延長し PFS が延長することを報告している⁶²。本研究においては、海外の承認用量である 50 mg では治療の中断を招くが、37.5 mg ないし 25 mg へ減量することで治療中断のリスクを抑え、長期投与が可能となることが示唆された。また、体重当たりの投与量が低ければ、投与中断リスクが低下することは、体重を考慮して減量を行うという点で Kondo らの報告と類似しており、体重を考慮した投与量の調整の有用性が示唆された。

Sunitinib の有効血中濃度は、有効性および副作用回避の両面から sunitinib および sunitinib 代謝物である *N*-desmethyl sunitinib の合計血漿中濃度として 50-100 ng/mL が推奨されている⁹⁻¹²。しかし、投与量の減量により有効血漿中濃度を維持できず、治療効果を減弱させる可能性も考えられるため、一段階および二段階減量で開始された患者の定常状態における血漿中 sunitinib 濃度を確認したところ 11 名中 7 名 (63.6%) の患者で有効域内に維持されていた。一方で血漿中 sunitinib 濃度が有効域以下であった患者は 4 名であった。そのため、有効血中濃度へ到達しなかった要因について薬理

遺伝学的要因を考慮し、その影響について検討した。

ABC トランスポーターの一種である breast cancer resistance protein (BCRP) は消化管上皮細胞の管腔側に発現し、薬物を細胞内から管腔側へ能動的に輸送をすることによって消化管吸収過程を制御している。また、胆管側膜にも発現し、胆汁中への薬物の排泄に関与している。BCRP をコードする *ABCG2* 遺伝子の一塩基多型 (421C>A) により細胞膜における BCRP の発現量が減少し、結果的に基質薬物の管腔側への輸送能が低下することで、全身曝露量が増大することが知られている⁶⁹。また、*in vitro* の輸送実験から sunitinib は BCRP の基質になることが知られており⁷⁰、定常状態における sunitinib の AUC が *ABCG2* 421C>A 遺伝子多型の影響を及ぼすが報告されている⁷¹。本研究では定常状態の血漿中濃度および定常状態までの AUC を用いて *ABCG2* 421C>A 遺伝子多型の影響について評価したところ、統計学的な有意差は認められなかったものの、AA 型の血中濃度および AUC_{0-8day} は C アレル保持者と比較して約 1.4 倍高かった。一方で、血漿中濃度を測定した 11 名のうち、目標濃度である 50 ng/mL へ到達しなかった患者 4 名はすべて C アレル保持者であった。また、*ABCG2* 421C>A 遺伝子多型が sunitinib による血小板減少などの重篤な有害事象の発現にも影響することが報告されており⁷²、高曝露による副作用を回避し、適切な血中濃度で維持するためには、*ABCG2* 421C>A の遺伝子多型の解析と血漿中濃度モニタリングが重要であることが考えられた。

以上のことから、sunitinib 療法の最適化には適正な血中濃度の管理と、個々の患者における遺伝的要因を考慮した TDM が有用であることが示唆された。

総括

薬物動態情報を活用した薬物治療を実施することで個々の患者に対してより効果的かつ安全な治療の提供が可能になる。特に、有効血中濃度域が狭く副作用の発現域と近接している薬剤や体内動態の個人差が大きい薬剤など投与方法・投与量の管理の難しい薬剤においては TDM を実施し、治療効果が得られているか評価することは臨床的に非常に有用である。本研究においては免疫抑制剤の tacrolimus、抗痙攣薬の fosphenytoin および分子標的治療薬の sunitinib に注目した。いずれの薬剤も患者ごとに注意深く効果を観察しながら投与量を調節する必要がある薬剤であり、過量投与による重篤な副作用の発生も報告されている。本研究では、これらの薬剤について投与量と血中濃度の関係や薬物動態パラメータに基づく至適投与量の検討、そのアウトカムである治療効果や薬物動態に影響を与える薬理遺伝学要因について総合的に評価することで、最適な薬物治療を行うためのエビデンスの構築を最終目的とした。

第 1 章では、潰瘍性大腸炎患者における目標血中濃度の早期到達を目指した tacrolimus 投与方法とその治療効果について検討した。Tacrolimus 初回投与量の増量と維持投与量の算出方法の改良、頻回の血中濃度モニタリングを行うことで、従来の投与方法よりも有効血中濃度への到達日数が早くなることが示された。また、投与方法変更後の患者群は従来の投与方法の患者群と比較して血便は早期に改善する傾向があり、投与 14 日後における臨床的改善率は投与方法変更によって高くなる傾向が示された。一方で、有害事象の発現率には有意な影響はなかった。これらの結果から、本研究で検討した早期血中濃度到達を目標とした tacrolimus 投与方法は、安全かつ早期に治療効果が得られる有用な投与方法であることが考えられた。

第 2 章では、fosphenytoin の長期投与患者における血中 phenytoin 濃度と痙攣発作の発現頻度について検討した。その結果、fosphenytoin の投与期間が長くなるにつれて phenytoin クリアランスが増加し、血中 phenytoin 濃度が低下することで痙攣発作の発現頻度は多くなることを初めて明らかにした。そのため、推奨投与期間である 3 日間を超えて投与する場合には、有効血中濃度を維持し、痙攣発作の発現抑制のために

fosphenytoin 維持投与量を増加する必要があることが示された。

第 3 章では、腎細胞がん患者における投与継続可能な sunitinib 療法と薬物動態に影響を与える遺伝学的要因について検討した。Sunitinib 療法を 1 コース完遂できる投与量について検討したところ、37.5 mg/day 以下で投与することで sunitinib 投与中止リスクは有意に低下し、さらに体重当たりの投与量が増加するにつれて中止リスクは増大することを明らかにした。一方で、減量して投与された患者において有効血漿中濃度を維持できた患者は 64%であった。Sunitinib は薬剤排出性トランスポーター-BCRP の基質であり、BCRP をコードする *ABCG2* 遺伝子の多型が血中濃度の個人差に影響する可能性が考えられる。今回、血中濃度を維持できなかったすべての患者が *ABCG2* 421C>A の一塩基多型について C アレル保持者であり、sunitinib による薬物療法の最適化には *ABCG2* 遺伝子多型解析と TDM を組み合わせて行うことが効果的であると考えられた。

本研究の結果は、tacrolimus、fosphenytoin および sunitinib の薬物治療において副作用発現を回避しつつ患者個々にあった薬物治療の最適化に重要な情報を提供するものである。このような遺伝子情報を含む薬物動態情報を活用して安全で効果的な個別化薬物療法を実現することで、患者 QOL の更なる向上も期待できる。

謝辞

本稿を纏めるのに際し、終始御懇切なるご指導ご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学 実践薬学大講座実践社会薬学研究室 教授 杉山 正先生に深甚なる謝意を表します。

本研究を遂行するにあたり、数々のご指導、ご協力を頂きました岐阜薬科大学 実践薬学大講座実践社会薬学研究室 准教授 林 秀樹先生、岐阜大学医学部附属病院 薬剤部長 鈴木 昭夫先生、岐阜大学医学部附属病院 薬剤部 丹羽 隆先生、飯原 大稔先生に深く感謝いたします。また、研究の機会を与您頂きご指導いただきました岐阜大学医学部附属病院 前薬剤部長 伊藤 善規先生に心より感謝いたします。

本研究の論文作成にあたり、甚大なるご協力頂きました朝日大学歯学部 口腔感染医療学講座 歯科薬理学分野 大野 雄太先生に心より感謝いたします。

本研究の実施にあたり、甚大なるご支援をいただきました岐阜大学医学部附属病院 第一内科 教授 清水 雅仁先生、准教授 荒木 寛司先生、臨床講師 井深 貴士先生、岐阜大学医学部附属病院 神経内科 臨床講師 林 祐一先生に深く感謝いたします。

本研究の実施にあたりご協力頂きました、薬剤部 小林 亮先生、加藤 寛子先生をはじめとする薬剤部諸先生方に深く感謝いたします。

本研究における薬物動態シミュレーションについてご指導ご助言頂きました静岡県立大学薬学部 臨床薬効解析学分野 助教 平井 啓太先生に深く感謝いたします。

本研究における統計解析についてご助言頂きました岐阜大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究推進センター 助教 石原 琢磨先生に深く感謝いたします。

実験およびデータ採取にご協力頂きました藤田保健衛生大学病院 薬剤部 加藤 優先生、岐阜薬科大学 実践薬学大講座実践社会薬学研究室 羽山 希氏、福田 純久氏に厚く御礼申し上げます。

参考文献

1. 公益社団法人日本化学療法学会 抗菌薬TDMガイドライン2016.
2. 日本TDM学会 循環器薬の薬物血中濃度モニタリングに関するガイドライン 2015. < http://jstdm.umin.jp/guidelines/JCS2015_Digest.pdf>
3. 日本TDM学会 免疫抑制薬TDM標準化ガイドライン2018.
4. Christians, U, Jacobsen, W, Benet, LZ, Lampen, A Mechanisms of Clinically Relevant Drug Interactions Associated with Tacrolimus. *Clin. Pharmacokinet.* 2002;41:813–851.
5. Ogata, H, Matsui, T, Nakamura, M, et al. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:1255–1262.
6. Lascelles, PT, Kocen, RS, Reynolds, EH The distribution of plasma phenytoin levels in epileptic patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1970;33:501–505.
7. Tomita, Y, Shinohara, N, Yuasa, T, et al. Overall survival and updated results from a phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2010;40:1166–1172.
8. Uemura, H, Shinohara, N, Yuasa, T, et al. A Phase II Study of Sunitinib in Japanese Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Insights into the Treatment, Efficacy and Safety. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2010;40:194–202.
9. Nagata, M, Ishiwata, Y, Takahashi, Y, et al. Pharmacokinetic–Pharmacodynamic Analysis of Sunitinib-Induced Thrombocytopenia in Japanese Patients with Renal Cell Carcinoma. *Biol. Pharm. Bull.* 2015;38:402–410.
10. Noda, S, Otsuji, T, Baba, M, et al. Assessment of Sunitinib-Induced Toxicities and Clinical Outcomes Based on Therapeutic Drug Monitoring of Sunitinib for Patients With Renal Cell Carcinoma. *Clin. Genitourin. Cancer* 2015;13:350–358.
11. Mendel, DB, Laird, AD, Xin, X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin. Cancer Res.* 2003;9:327–337.
12. Motzer, RJ, Hutson, TE, Tomczak, P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007;356:115–124.
13. Podolsky, DK Inflammatory Bowel Disease. *N. Engl. J. Med.* 2002;347:417–429.

14. Bernklev, T, Jahnsen, J, Aadland, E, et al. Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease five years after the initial diagnosis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2004;39:365–373.
15. Peyrin-Biroulet, L, Sandborn, W, Sands, BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am. J. Gastroenterol.* 2015;110:1324–1338.
16. Dumont, FJ FK506, an immunosuppressant targeting calcineurin function. *Curr. Med. Chem.* 2000;7:731–748.
17. Bamba, S, Tsujikawa, T, Sasaki, M, Fujiyama, et al. A Immunomodulators and immunosuppressants for Japanese patients with ulcerative colitis. *ISRN Gastroenterol.* 2011;2011:194324.
18. Kornbluth, A, Sachar, DB Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am. J. Gastroenterol.* 2010;105:501–523.
19. Ogata, H, Matsui, T, Nakamura, M, et al. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:1255–1262.
20. Boschetti, G, Nancey, S, Moussata, D, et al. Tacrolimus induction followed by maintenance monotherapy is useful in selected patients with moderate-to-severe ulcerative colitis refractory to prior treatment. *Dig. Liver Dis.* 2014;46:875–880.
21. Hiraoka, S, Kato, J, Moritou, Y, et al. The earliest trough concentration predicts the dose of tacrolimus required for remission induction therapy in ulcerative colitis patients. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:53.
22. Benson, A, Barrett, T, Sparberg, M, et al. Efficacy and safety of tacrolimus in refractory ulcerative colitis and Crohn's disease: a single-center experience. *Inflamm. Bowel Dis.* 2008;14:7–12.
23. Högenauer, C, Wenzl, HH, Hinterleitner, TA, Petritsch, W Effect of oral tacrolimus (FK 506) on steroid-refractory moderate/severe ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003;18:415–423.
24. Inoue, T, Murano, M, Narabayashi, K, et al. The efficacy of oral tacrolimus in patients

- with moderate/severe ulcerative colitis not receiving concomitant corticosteroid therapy. *Intern. Med.* 2013;52:15–20.
25. Yamamoto, S, Nakase, H, Mikami, S, et al. Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008;28:589–597.
 26. Kawakami, K, Inoue, T, Murano, M, et al. Effects of oral tacrolimus as a rapid induction therapy in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2015;21:1880–1886.
 27. Ogata, H, Kato, J, Hirai, F, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of oral tacrolimus (FK506) in the management of hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2012;18:803–808.
 28. アステラス製薬株式会社 潰瘍性大腸炎におけるプログラフカプセル使用ガイドンス2009 (第1版)
 29. Högenauer, C, Wenzl, HH, Hinterleitner, TA, et al. W Effect of oral tacrolimus (FK 506) on steroid-refractory moderate/severe ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003;18:415–423.
 30. Sutherland, LR, Martin, F, Greer, S, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology* 1987;92:1894–1898.
 31. Schroeder, KW, Tremaine, WJ, Ilstrup, DM Coated Oral 5-Aminosalicylic Acid Therapy for Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis. *N. Engl. J. Med.* 1987;317:1625–1629.
 32. Bekersky, I, Dressler, D, Mekki, QA Effect of low- and high-fat meals on tacrolimus absorption following 5 mg single oral doses to healthy human subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2001;41:176–182.
 33. Zanger, UM, Schwab, M Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol. Ther.* 2013;138:103–141.
 34. Soda, M, Fujitani, M, Michiuchi, R, et al. Association Between Tacrolimus Pharmacokinetics and Cytochrome P450 3A5 and Multidrug Resistance Protein 1 Exon 21 Polymorphisms. *Transplant. Proc.* 2017;49:1492–1498.
 35. Onodera, M, Endo, K, Naito, T, et al. Tacrolimus Dose Optimization Strategy for

- Refractory Ulcerative Colitis Based on the Cytochrome P450 3A5 Polymorphism Prediction Using Trough Concentration after 24 Hours. *Digestion* 2018;97:90–96.
36. Fisher, RS, Boas, W, van E, Blume, W, et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470–472.
 37. Betjemann, JP, Lowenstein, DH Status epilepticus in adults. *Lancet. Neurol.* 2015;14:615–624.
 38. Keppel Hesselink, JM, Kopsky, DJ Phenytoin: 80 years young, from epilepsy to breast cancer, a remarkable molecule with multiple modes of action. *J. Neurol.* 2017;264:1617–1621.
 39. エーザイ株式会社 ホストイン添付文書 (第5版).
<http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/620095_1132401A1020_1_03.pdf>
 40. エーザイ株式会社 ホストインインタビューフォーム (第7版).
<http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/620095_1132401A1020_1_E06_1F>
 41. Tanaka, J, Kasai, H, Shimizu, K, et al. Population pharmacokinetics of phenytoin after intravenous administration of fosphenytoin sodium in pediatric patients, adult patients, and healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2013;69:489–497.
 42. Boucher, BA, Bombassaro, AM, Rasmussen, SN, et al. Phenytoin prodrug 3-phosphoryloxymethyl phenytoin (ACC-9653): pharmacokinetics in patients following intravenous and intramuscular administration. *J. Pharm. Sci.* 1989;78:929–932.
 43. Gerber, N, Wagner, JG Explanation of dose-dependent decline of diphenylhydantoin plasma levels by fitting to the integrated form of the Michaelis-Menten equation. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1972;3:455–466.
 44. Datta, P, Dasgupta, A Cross-reactivity of fosphenytoin in four phenytoin immunoassays. *Clin. Chem.* 1998;44:696–707.
 45. Bajpai, M, Roskos, LK, Shen, DD et al. Roles of cytochrome P4502C9 and cytochrome P4502C19 in the stereoselective metabolism of phenytoin to its major metabolite. *Drug Metab. Dispos.* 1996;24:1401–1403.
 46. Veronese, ME, Mackenzie, PI, Doecke, CJ, et al. Tolbutamide and phenytoin hydroxylations by cDNA-expressed human liver cytochrome P4502C9. *Biochem.*

- Biophys. Res. Commun. 1991;175:1112–1118.
47. Aweeka, FT, Gottwald, MD, Gambertoglio, JG, et al. Pharmacokinetics of fosphenytoin in patients with hepatic or renal disease. *Epilepsia* 1999;40:777–782.
 48. Faucette, SR, Wang, H, Hamilton, GA, et al. Regulation of CYP2B6 in primary human hepatocytes by prototypical inducers. *Drug Metab. Dispos.* 2004;32:348–358.
 49. Donovan, PJ, Cline, D Phenytoin administration by constant intravenous infusion: selective rates of administration. *Ann. Emerg. Med.* 1991;20:139–142.
 50. Liponi, DF, Winter, ME, Tozer, TN Renal function and therapeutic concentrations of phenytoin. *Neurology* 1984;34:395–397.
 51. Monks, A, Richens, A Effect of single doses of sodium valproate on serum phenytoin levels and protein binding in epileptic patients. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1980;27:89–95.
 52. Mattson, RH, Cramer, JA, Williamson, PD et al. Valproic acid in epilepsy: Clinical and pharmacological effects. *Ann. Neurol.* 1978;3:20–25.
 53. Gerber, N, Mays, DC, Donn, KH, et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of intravenous doses of the phosphate ester of 3-hydroxymethyl-5,5-diphenylhydantoin: a new prodrug of phenytoin. *J. Clin. Pharmacol.* 1988;28:1023–1032.
 54. Jusko, WJ, Koup, JR et al. Nonlinear assessment of phenytoin bioavailability. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1976;4:327–336.
 55. Motzer, RJ, Jonasch, E, Agarwal, N, et al. Kidney Cancer, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2017;15:804–834.
 56. Miyake, H, Miyazaki, A, Harada, K-I et al. Assessment of efficacy, safety and quality of life of 110 patients treated with sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma: experience in real-world clinical practice in Japan. *Med. Oncol.* 2014;31:978.
 57. Cella, D, Cappelleri, JC, Bushmakin, A, et al. Quality of life predicts progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib versus interferon alfa. *J. Oncol. Pract.* 2009;5:66–70.
 58. 泌尿器学会 がん診療ガイドライン (腎がん) 2011.
 59. ファイザー株式会社 スーテント®カプセル 12.5mg 特定使用成績調査 最終報

告書2012.

< [https://pfizerpro.jp/download.php?key=BwoChyPM23d6hD\\$pF\\$Yx0Q==>](https://pfizerpro.jp/download.php?key=BwoChyPM23d6hDpFYx0Q==>)

60. Kawashima, A, Tsujimura, A, Takayama, H, et al. Importance of continuing therapy and maintaining one-month relative dose intensity in sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Med. Oncol.* 2012;29:3298–305.
61. Atkinson, BJ, Kalra, S, Wang, X, et al. Clinical outcomes for patients with metastatic renal cell carcinoma treated with alternative sunitinib schedules. *J. Urol.* 2014;191:611–618.
62. Kondo, T, Takagi, T, Kobayashi, H, et al. Superior tolerability of altered dosing schedule of sunitinib with 2-weeks-on and 1-week-off in patients with metastatic renal cell carcinoma--comparison to standard dosing schedule of 4-weeks-on and 2-weeks-off. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2014;44:270–277.
63. Miyake, H, Harada, K, Miyazaki, A et al. Improved health-related quality of life of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with a 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib. *Med. Oncol.* 2015;32:78.
64. Neri, B, Vannini, A, Brugia, M, et al. Biweekly sunitinib regimen reduces toxicity and retains efficacy in metastatic renal cell carcinoma: a single-center experience with 31 patients. *Int. J. Urol.* 2013;20:478–483.
65. Nagata, M, Ishiwata, Y, Takahashi, Y, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of sunitinib-induced thrombocytopenia in Japanese patients with renal cell carcinoma. *Biol. Pharm. Bull.* 2015;38:402–410.
66. Garcia-Donas, J, Esteban, E, Leandro-García, LJ, et al. Single nucleotide polymorphism associations with response and toxic effects in patients with advanced renal-cell carcinoma treated with first-line sunitinib: a multicentre, observational, prospective study. *Lancet. Oncol.* 2011;12:1143–1150.
67. Miura, Y, Imamura, CK, Fukunaga, K, et al. Sunitinib-induced severe toxicities in a Japanese patient with the ABCG2 421 AA genotype. *BMC Cancer* 2014;14:964.
68. Hayashi H, Kita Y, Iihara H, et al. Simultaneous and rapid determination of gefitinib, erlotinib and afatinib plasma levels using liquid chromatography/tandem mass spectrometry in patients with non-small-cell lung cancer. *Biomed. Chromatogr.*

2016;30:1150–1154

69. Noguchi, K, Katayama, K, Sugimoto, Y Human ABC transporter ABCG2/BCRP expression in chemoresistance: basic and clinical perspectives for molecular cancer therapeutics. *Pharmgenomics. Pers. Med.* 2014;7:53–64.
70. Mizuno, T, Fukudo, M, Terada, T, et al. Impact of genetic variation in breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) on sunitinib pharmacokinetics. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2012;27:631–639.
71. Terada, T Pharmaceutical Investigation for Individualized and Optimal Cancer Pharmacotherapy. *YAKUGAKU ZASSHI* 2016;36:1469–1476.
72. Low, S-K, Fukunaga, K, Takahashi, A, et al. Association Study of a Functional Variant on ABCG2 Gene with Sunitinib-Induced Severe Adverse Drug Reaction. *PLoS One* 2016;11:e0148177.