



抗悪性腫瘍薬治療における 薬物動態のばらつきを考える

—抗がん剤治療は、副作用がないと効果も期待できないのか—

石黒洋
京都大学医学部附属病院
外来化学療法部



第6回浜松オンコロジーフォーラム

2010/4/24

Medicine is **さじ加減** based on
science

再現性+

がん医療の均てん化



The Practice of Medicine

"If it were not for the great

variability among individuals

medicine might as well be a

science and not an art"

Sir William Osler

- Osler's sign
- Osler's nodes
- Rendu-Osler-Weber disease
- Osler-Vaquez disease
- Osler-Libman-Sacks syndrome
- Osler's filaria
- Osler's manneuvre
- Osler's syndrome
- Osler's triad
- Sphryanura osleri



Today's topic

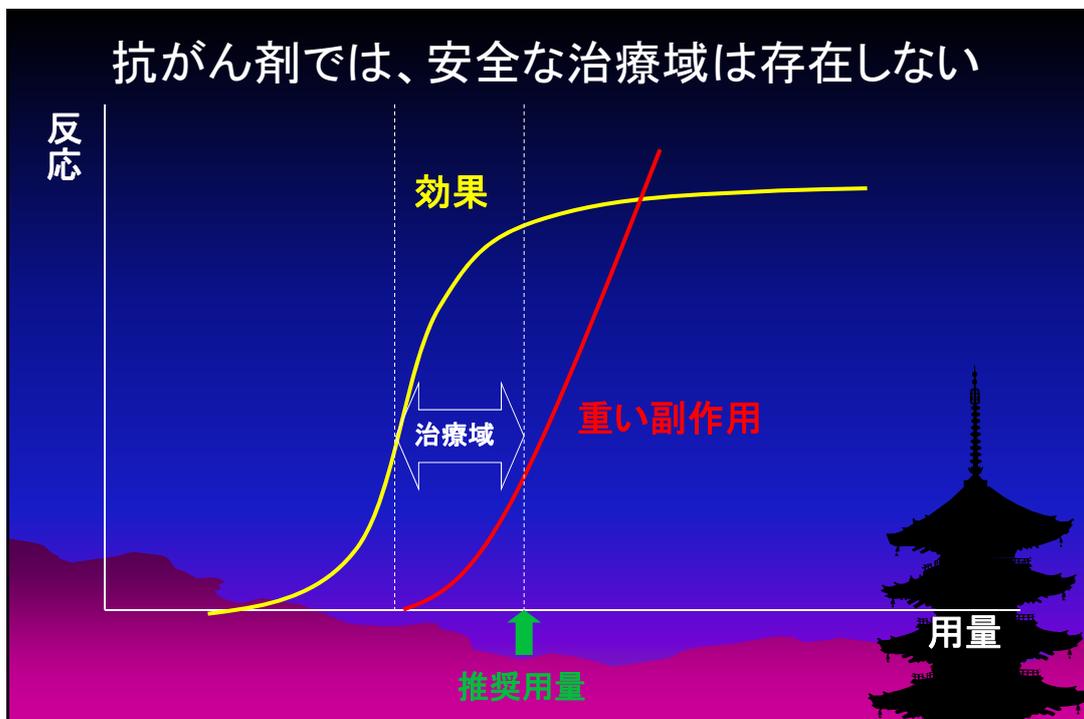
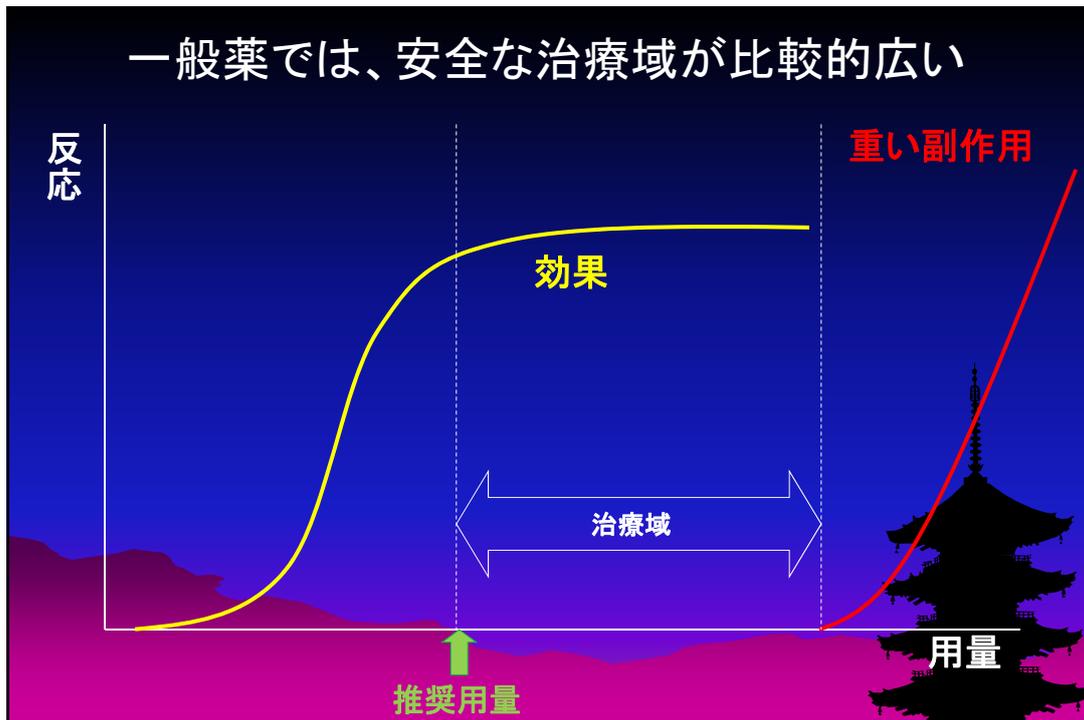
- ❁ 抗がん薬の推奨用量とは？
- ❁ 薬物動態に影響を及ぼす外的因子
- ❁ 遺伝子多型と薬物動態
- ❁ 推奨投与量の個別化に関して



Today's topic

- ❁ **抗がん薬の推奨用量とは？**
- ❁ 薬物動態に影響を及ぼす外的因子
- ❁ 遺伝子多型と薬物動態
- ❁ 推奨投与量の個別化に関して





抗がん剤の推奨用量(第 I 相試験)

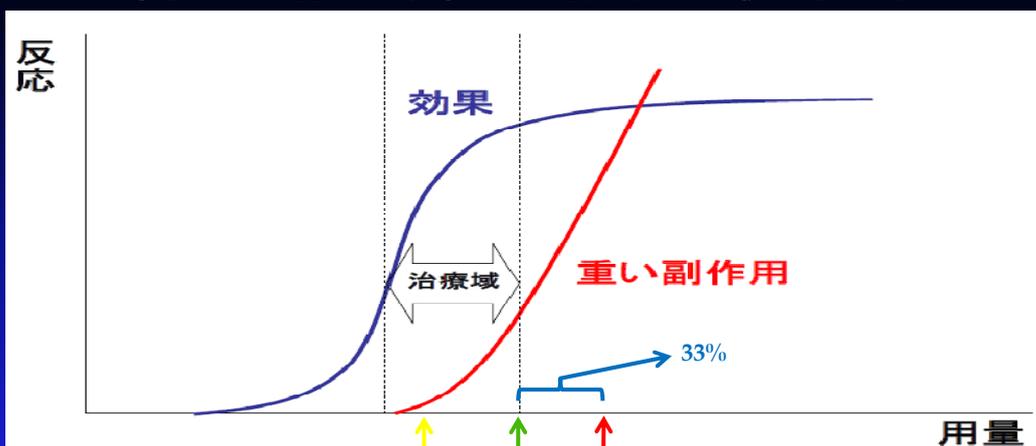
X = kg or m² or body

レベル		投与量/X	増量率
1	(n)	5 mg	
2	(2n)	10 mg	100%
3	(3.3)	16.7 mg	67%
4	(5n)	25 mg	50%
5	(7n)	35 mg	40%
推奨用量		45 mg	33%
最大耐量		60 mg	33%

2/6(33%)以上の症例で、用量規定毒性が出現した用量(例)

Fibonacci変法

抗がん剤は治療域上限近くで使用する



安全な抗がん剤投与?

推奨用量
(緩和)

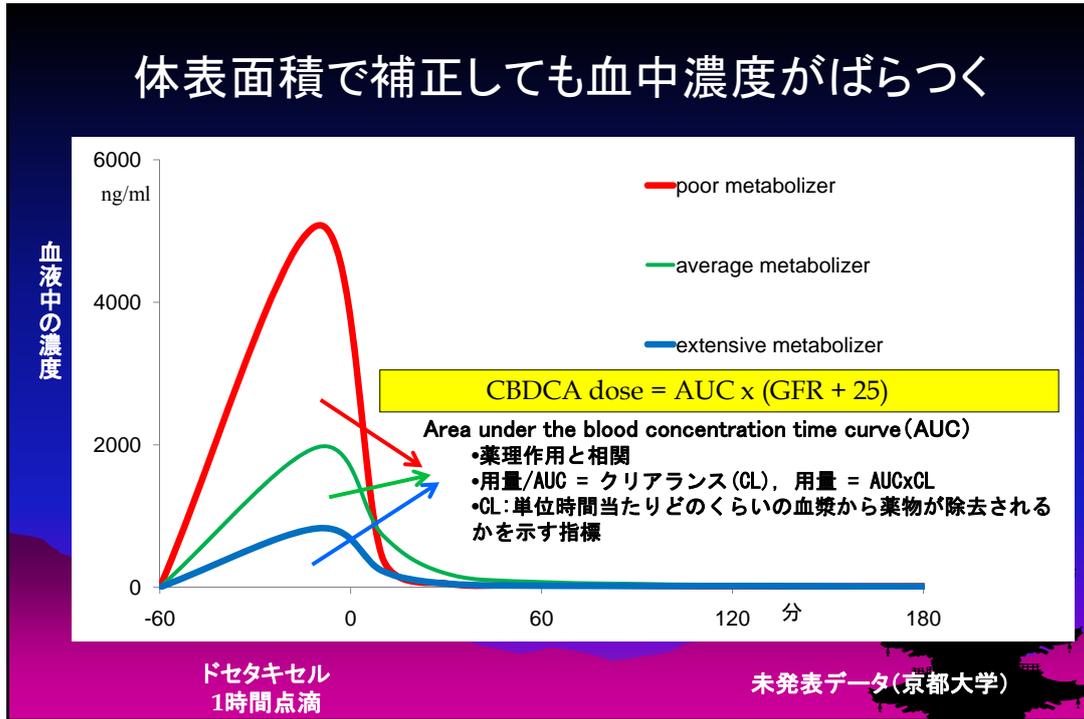
推奨用量
(根治)

最大耐量

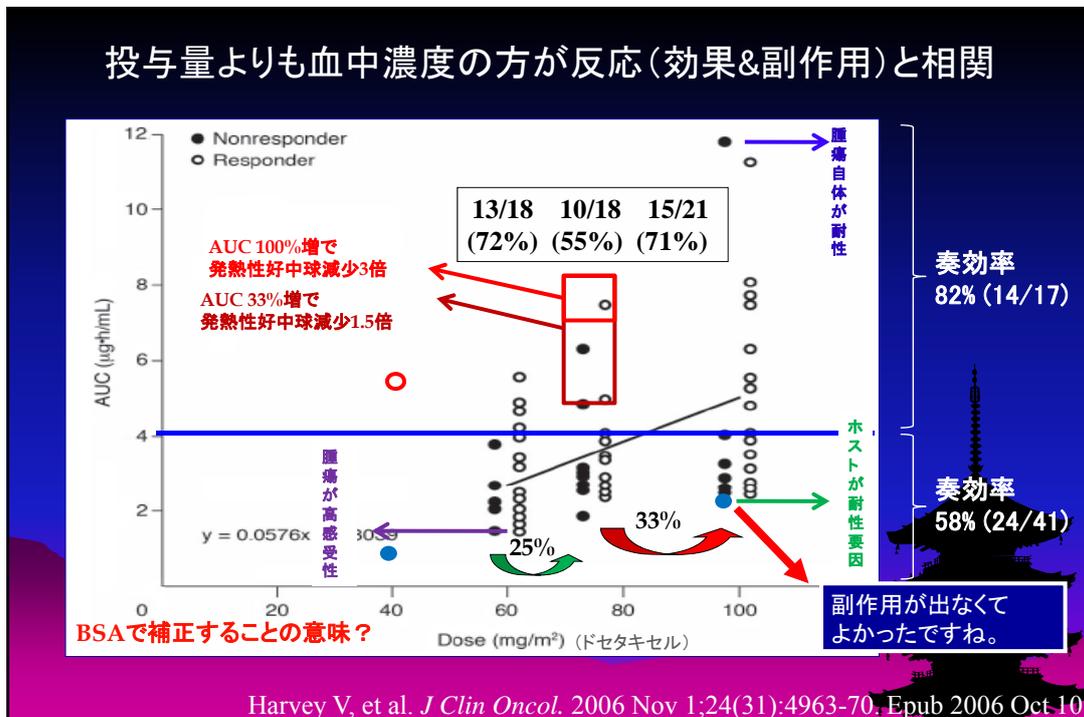
“The **margin of safety** in the use of these chemicals is **narrow**, necessitating the exercise of **considerable caution**.”

L & M Goodman, M Wintrobe, A Gilman, et al, *J Am Med Assoc.* 1946;132(3):126-132

体表面積で補正しても血中濃度がばらつく

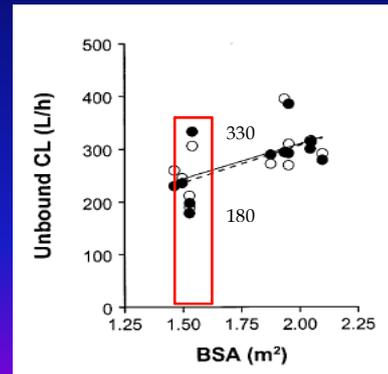
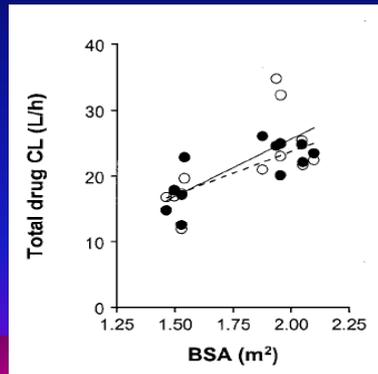


投与量よりも血中濃度の方が反応(効果&副作用)と相関



体表面積による用量補正

- BSA、体重や身長で投与量を補正する臨床的意義は乏しい
 - 9種類の様々抗がん剤による治療を受けている287人の患者での体格のパラメータと薬物動態の関連性より
- BSAは、パクリタキセル薬物動態のばらつきの要因の40%程度にすぎない。



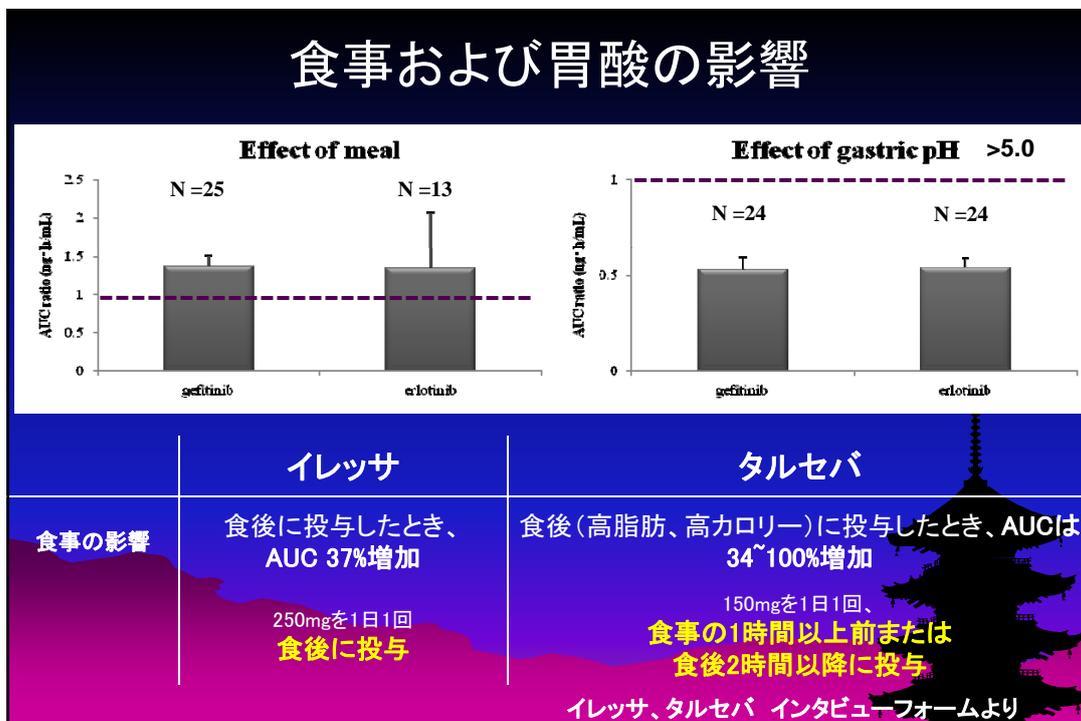
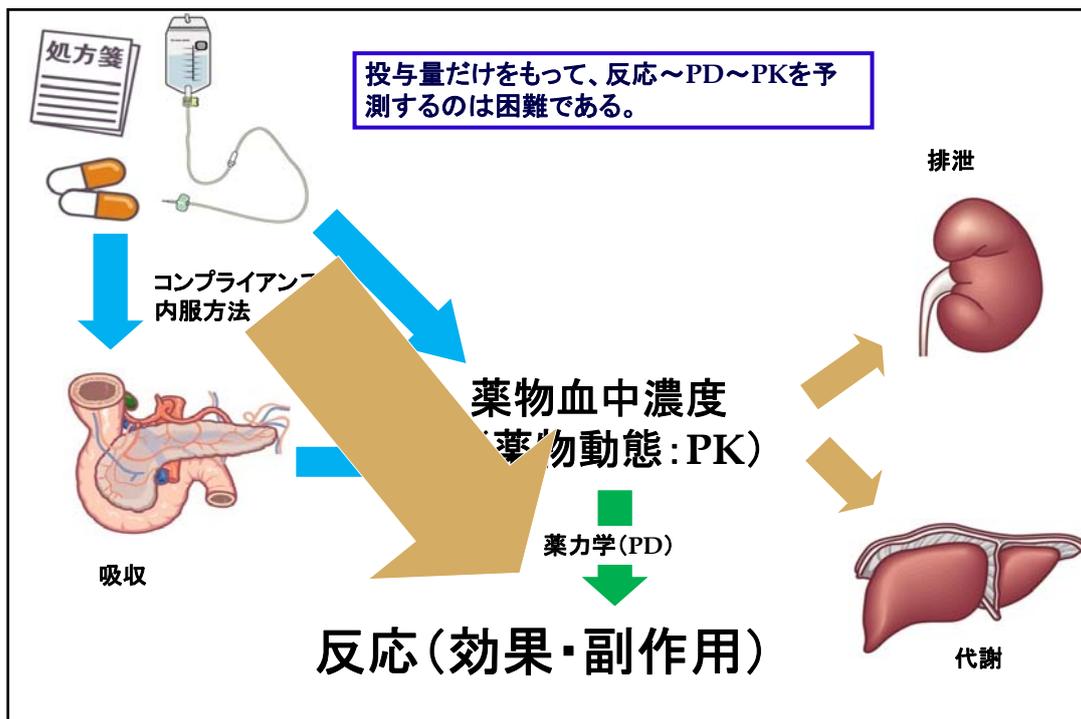
Grochow LB, et al. *J Natl Cancer Inst.* 1990 Feb 21;82(4):323-5
 Smoreburg CH, et al. *J Clin Oncol.* 2003 Jan 15;21(2):197-202



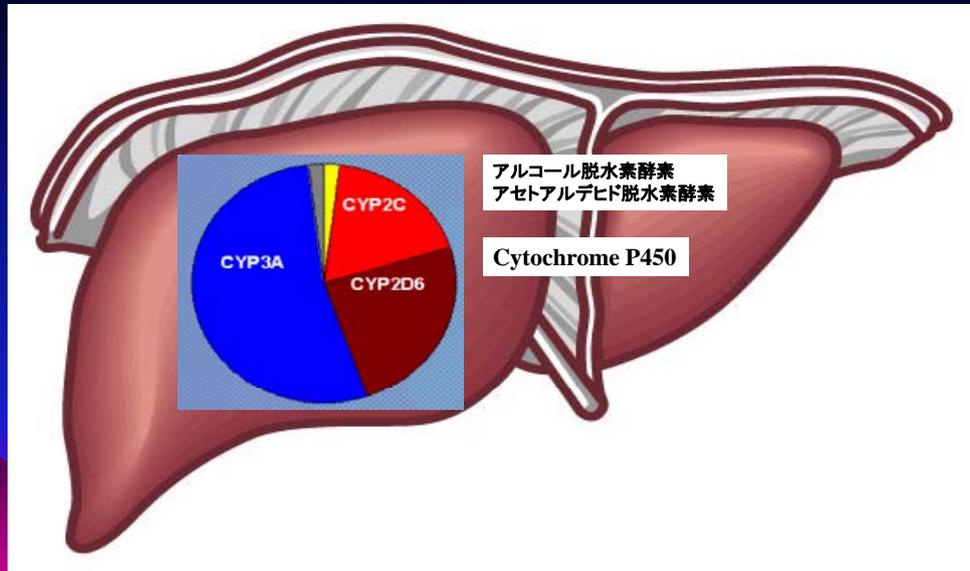
Today's topic

- 抗がん薬の推奨用量とは？
- 薬物動態に影響を及ぼす外的因子
- 遺伝子多型と薬物動態
- 推奨投与量の個別化に関して





抗がん剤の多くは肝臓で代謝



Shimada T, et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994 Jul;270(1):414-23

【使用上の注意(相互作用)】

3. 相互作用

併用注意 **併用に注意すること**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等 マクロライド系抗生剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニフェジピン ベラパミル等 ベンゾジアセピン系薬剤 ジアゼパム トリアゾラム ミダゾラム等	他のピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤との併用で筋神経系の副作用の増強が報告されている。	左記薬剤は肝チトクロームP-450 (CYP 3A4) を阻害するので、併用によりピンカアルカロイドの代謝を阻害する。
マイトマイシンC	息切れ及び気管支痙攣が起こることがある。	作用機序は不明。
他の抗悪性腫瘍剤 放射線療法	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。

ビノレルピンの添付文書記載

イトラコナゾールとビノレルビンの薬物相互作用が原因と考えられる、1回の抗がん薬の投与で死に至った症例

3日後に便秘と口内炎 chemotherapy, he experienced constipation and painful oral mucositis, which were treated with laxatives and analgesia, respectively. 5日後に嘔吐 chemotherapy, he began to vomit. One week after, he had a 1週間後に好中球が 10^9 cells/L and received granulocyte-stimulating factor. Ten days after, he entered the hospital with hypoxia and deterioration. He required intubation, aspirated fecal material, and was hypotensive. He received antibiotics and fluid resuscitation. 12後に死亡 s after his first dose of chemotherapy. The cause of death was recorded as pneumonia.

Bosque E. *Ann Intern Med.* 2001 Mar 6;134(5):427

薬物相互作用

- CYP3Aの阻害程度

Inhibitory Class	Fold Increase in Plasma AUC of Midazolam
Strong	≥ 5
Moderate	>2 but <5
Weak	≤ 2
Drugs without CYP3A inhibitory activity	~ 1

Bjornsson TD, et al. *Drug Metab Dispos.* 2003 Jul;31(7):815-32

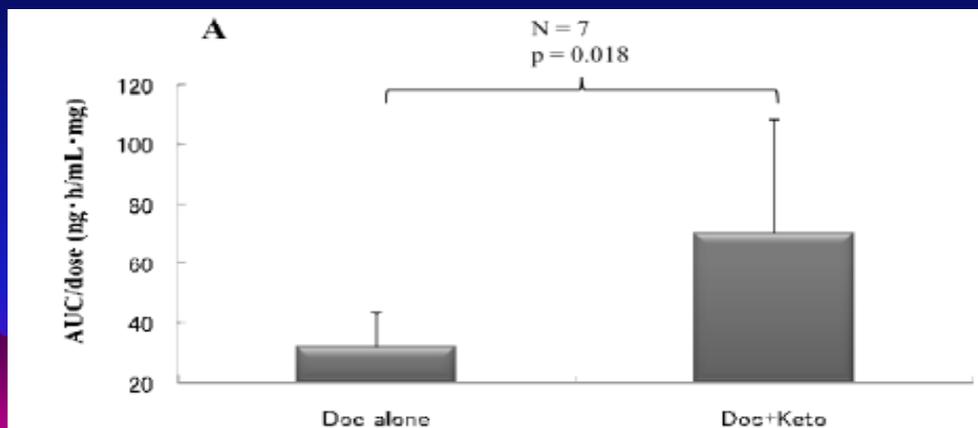
強力なCYP3A4阻害剤は、併用内服薬の 血中濃度を5倍以上に上げる

薬剤名	用法・用量・投与期間	ミダゾラムAUC増加率(倍)
ケトコナゾール	ゲフィチ ニブ	16
	エルロチ ニブ	11
	イマチ ニブ	8.7
	スニチ ニブ	6.2
	ソラフェ ニブ	5
	トポシド	5
イトラコナゾール	200mg 1日1回 x4日間	11
	100mg 1日1回 x4日間	8
	100mg 1日1回 x4日間	6
クラリスロマイシン	500mg 1日2回 x7日間	7.1
		7

Bjornsson TD, et al. *Drug Metab Dispos.* 2003 Jul;31(7):815-32

強力なCYP3A4阻害剤は、点滴抗がん剤の 血中濃度を2~3倍に上げる

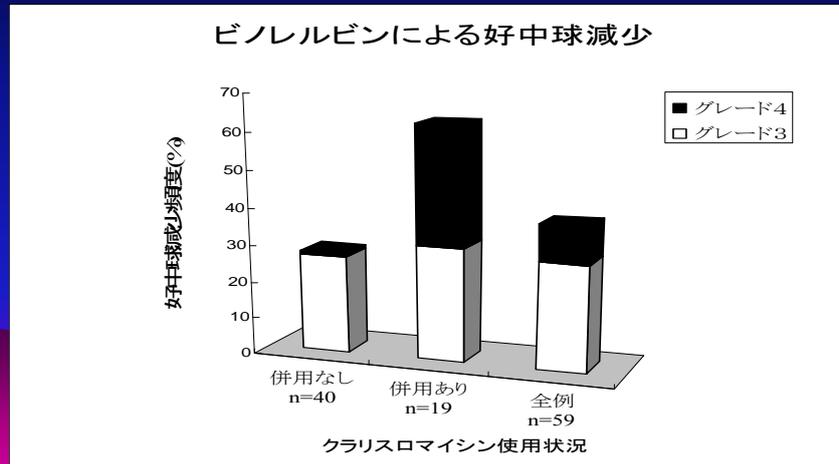
- アゾール系抗真菌剤



Engels FK, et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 May;75(5):448-54

強力なCYP3A4阻害剤は、点滴抗がん剤の血中濃度を2~3倍に上げる

・マクロライド系抗生剤



Yano R, et al. *Ann Pharmacother.* 2009 Mar;43(3):453-8. Epub 2009 Mar 3

中等度CYP3A4阻害剤は、併用内服薬の血中濃度を2~5倍に上げる

表2 CYP3A4の基質であるミダゾラムのAUCを指標とした時のCYP3A4を中等度に阻害する薬剤

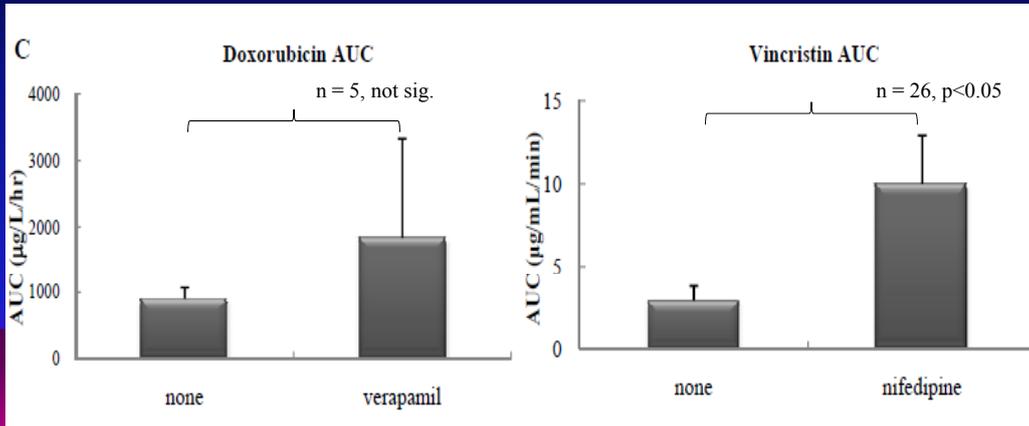
薬剤名	用法・用量、投与期間	ミダゾラムの投与量	ミダゾラムのAUCの増加率(倍)
エリスロマイシン	500 mg 1日3回×7日間	15 mg	4.4
エリスロマイシン	500 mg 1日3回×5日間	15 mg	3.81
ジルチアゼム	60 mg 1日3回×2日間	15 mg	3.7
フルコナゾール	400 mg (経口投与)	7.5 mg	3
フルコナゾール	400 mg (静脈内投与)	7.5 mg	3
ベラパミル	80 mg 1日3回×2日間	15 mg	2.9
グレープフルーツジュース	朝食時に 240 mL (8 oz)×4日間	2 mg	2.4

アプレピタント(イメンド)

Bjornsson TD, et al. *Drug Metab Dispos.* 2003 Jul;31(7):815-32

中等度CYP3A4阻害剤も、点滴抗がん剤の血中濃度を2倍に上げる

- ・カルシウム拮抗剤



Kerr DJ, et al. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1986;18(3):239-4
 Fedeli L, et al. *Cancer.* 1989 Nov 1;64(9):1805-11

軽度CYP3A4阻害剤は、併用内服薬の血中濃度を3～5割上げる

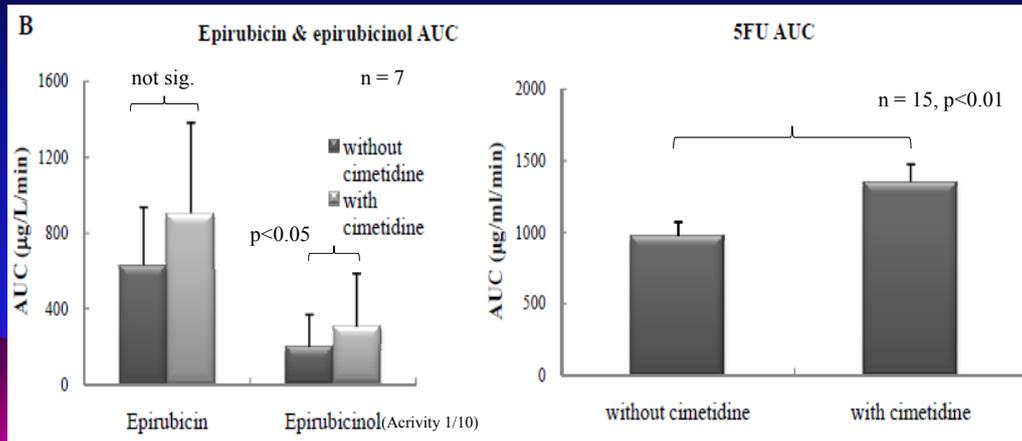
表 1 CYP3A4 の基質であるミダゾラムの AUC を指標とした時の CYP3A4 を軽度に阻害する薬剤

薬剤名	用法・用量、投与期間	ミダゾラムの投与量	ミダゾラムの AUC の増加率 (倍)
グレープフルーツジュース	ミダゾラムの投与 1 時間前に 200 mL	15 mg	1.5
ロキシスロマイシン	300 mg 1 日 1 回×6 日間	15 mg	1.5
フェンタニル	200 µg (亜酸化窒素及びイソフルランと併用)	0.2 mg/kg	1.4
アジスロマイシン	500 mg×3 日間	15 mg	1.26
ラニチジン	150 mg 1 日 2 回×1.5 日間	15 mg	1.23 (ラニチジンの最終投与 30 分後) 1.66 (ラニチジンの最終投与 2.5 時間後)
シメチジン	800 mg 単回投与	7.5 mg	1.49

Bjornsson TD, et al. *Drug Metab Dispos.* 2003 Jul;31(7):815-32

軽度CYP3A4阻害剤でも、点滴抗がん剤の血中濃度を3割上げる

• H₂ 受容体拮抗剤



Murray LS, et al. Clin Oncol (R Coll Radiol). 1998;10(1):35-8
Harvey VJ, et al. Br J Clin Pharmacol. 1984 Sep;18(3):421-30

ドセタキセルにより惹起される皮膚毒性とステロイド剤およびH₂拮抗薬との関連：多施設調査の結果

Correlation between docetaxel-induced skin toxicity and the use of steroids and H₂ blockers: A multi-institution survey.

イベント	因子	投与量	オッズ比	95%CI	p値
手足症候群	H ₂ 拮抗薬	-	Reference	-	-
		+	2.42	(1.56-3.74)	<0.001
	ステロイド (mg/日) day 2	≤8	Reference	-	-
		>8	1.49	(0.79-2.82)	0.219
顔面紅斑	H ₂ 拮抗薬	-	Reference	-	-
		+	5.31	(2.97-9.47)	<0.001
	ステロイド (mg/日) day 2	≤8	Reference	-	-
		>8	0.44	(0.13-1.46)	0.177
レジメン	Non-TC	Reference	-	-	
	TC	3.41	(1.53-7.62)	0.003	

Non-TC: 非ドセタキセル+シクロホスファミド, TC: ドセタキセル+シクロホスファミド
多変量ロジスティック回帰分析

Kawaguchi, Ishiguro, et al: ASCO 2009, Poster Discussion 9536

喫煙の有無で推奨用量を変えるべきか

Smoking status	Dose (mg)		Erlotinib				
			C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	C_{24h} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng-h/mL)	$T_{1/2\lambda z}$ (h)
Nonsmokers 150 (n = 16)	300	Median	1,055	2	332	20,577	9.40
		Minimum	655	1	71.2	8,259	3.93
		Maximum	1,470	6	489	28,766	16.6
		Geometric mean	1,056		288	18,726	
300 (n = 12)	150	Median	2,085	2	773	43,591	11.7
		Minimum	1,300	1	374	25,352	6.63
		Maximum	2,750	4	1,610	85,573	20.7
		Geometric mean	1,979		776	44,317	
Smokers 150 (n = 16)	300	Median	950	2	57.7	7,712	4.25
		Minimum	124	1	1.25	1,005	2.11
		Maximum	1,360	6	228	15,325	9.35
		Geometric mean	689		34.8	6,718	
300 (n = 14)	150	Median	1,795	2	259	19,676	4.78
		Minimum	632	1	35.1	9,029	2.67
		Maximum	2,730	8	479	29,701	10.9
		Geometric mean	1,577		229	19,050	

Hamilton M, et al. *Clin Cancer Res.* 2006 Apr 1;12(7 Pt 1):2166-71



Today's topic

- ❁ 抗がん薬の推奨用量とは？
- ❁ 薬物動態に影響を及ぼす外的因子
- ❁ 遺伝子多型と薬物動態
- ❁ 推奨投与量の個別化に関して



イリノテカン併用化学療法を受けた日本人大腸癌患者におけるUGT1A1遺伝子多型と副作用の関係

Adverse events in IRIS and FOLFIRI

	Leucocytes \geq G3	Neutrophils \geq G3
--	----------------------	-----------------------

✓ The neutropenia in colorectal cancer patients who were treated with IRIS or FOLFIRI significantly increases by a hetero type of *UGT1A1**6 or *28. P=0.009 (Mantel-Haenszel test)

	Wild (N = 27)	4 (15%)	5 (19%)
total	Hetero (N = 33)	9 (27%)	16 (48%)
	Wild (N = 43)	5 (12%)	9 (21%)

※ We excluded homo or double hetero type patients. Because they were rare.

Iwanaga, et al, APCC 2009 @Tsukuba

転移性大腸癌患者を対象としたUGT1A1遺伝子多型に基づくイリノテカン・5FU・LVの第I相試験

Table 2. Dose Escalation and DLT of Increased Irinotecan Doses in Patients Treated With FOLFIRI

Irinotecan Dose (mg/m ²)	No. of *1/*1 Patients	DLT		Type of DLT	No. of *1/*28 Patients	DLT	
		No. of Patients With DLT	Type of DLT			No. of Patients With DLT	Type of DLT
215	4*	0			6	1	Grade 3 nausea, diarrhea, anorexia, and asthenia
260	12†	1	Grade 4 thrombocytopenia, grade 3 diarrhea		4‡	0	
310	6	1	Grade 3 stomatitis, grade 4 pancytopenia§		10	0	
370	10	0			4	2	Grade 4 neutropenia and leucopenia, grade 3 asthenia
420	3	2	Grade 3 anorexia, grade 4 asthenia, grade 3 diarrhea		—		

Abbreviations: DLT, dose-limiting toxicity; FOLFIRI, infusional fluorouracil and leucovorin plus irinotecan.
 *One "excess patient" (see Discussion for the definition of excess patients).
 †Six excess patients.
 ‡One excess patient.
 §One toxic death (grade 5).

結論

UGT1A1*28/*28多型患者を除外すれば、FOLFIRI療法におけるイリノテカン推奨用量180mg/m²は、許容される投与量よりかなり低用量であった。

Toffoli G, et al. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 28. [Epub ahead of print]

タモキシフェン代謝

Genetic polymorphism
 欠損型: CYP2D6*4など
 低下型: CYP2D6*10など

Active metabolite

Percentage of population

Goetz MP, et al. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 20;23(36):9312-8
 Fujita K. *Curr Drug Metab.* 2006 Jan;7(1):23-37

CYP2D6遺伝子多型とエンドキシフェン血中濃度

A

Endoxifen concentration (nM)

CYP2D6 genotype

B

Endoxifen concentration (ng/mL)

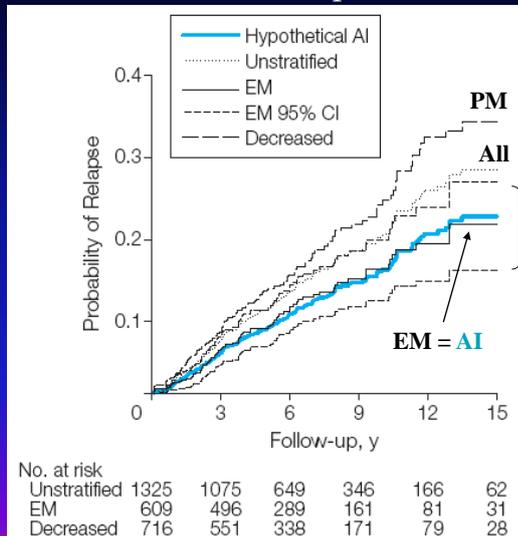
CYP2D6 genotype

Jin Y, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Jan 5;97(1):30-9
 Lim HS, et al. *J Clin Oncol.* 2007 Sep 1;25(25):3837-45

タモキシフェン術後補助療法を受けた早期乳癌患者 (Retrospective analysis of German and US cohorts of patients)

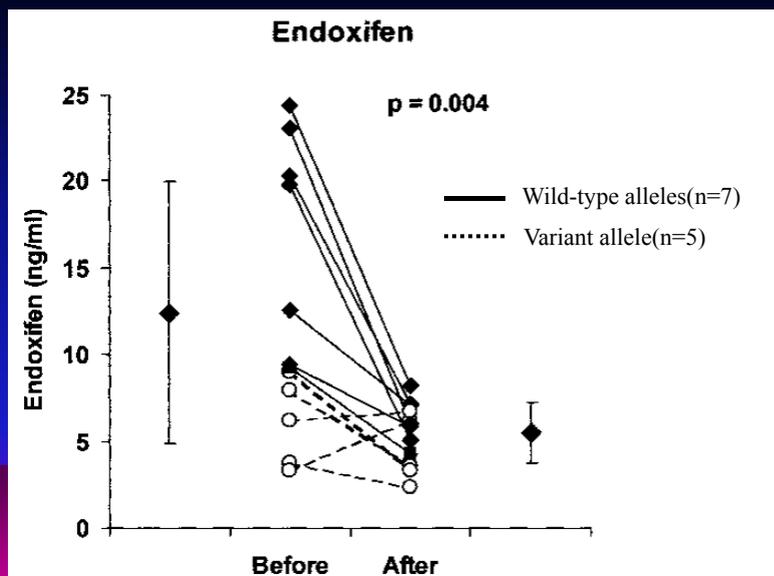
1325例
主に閉経後

Variable ^a	Hazard Ratio (95% Confidence Interval) ^b	P Value
Time to Recurrence		
CYP2D6		
EM	1 [Reference]	
hetEM/IM	1.40 (1.04-1.90)	.03
PM	1.90 (1.10-3.28)	.02
Tumor size	1.52 (1.20-1.91)	<.001
Node status		
1 vs 0	1.76 (1.30-2.39)	<.001
2/3 vs 0	2.38 (1.37-4.13)	<.001
Grade	1.76 (1.35-2.30)	<.001



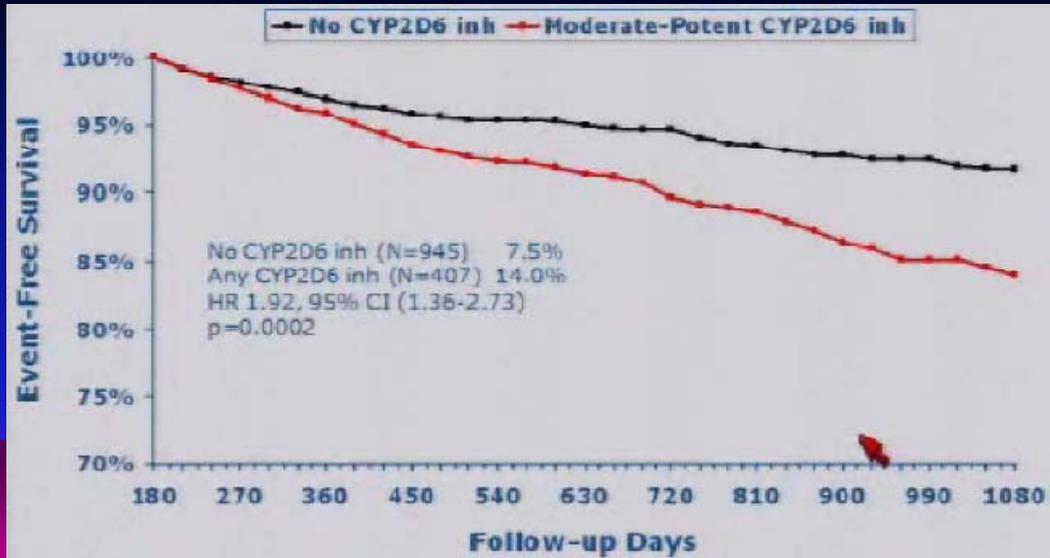
Schroth W, et al. *JAMA*. 2009 Oct 7;302(13):1429-36

パロキシセチン投与前後のエンドキシフェン血中濃度



Stearns V, et al. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Dec 3;95(23):1758-64

中等～高度 CYP2D6阻害剤の併用とEvent-Free Survival



RE Aubert, et al; ASCO2009

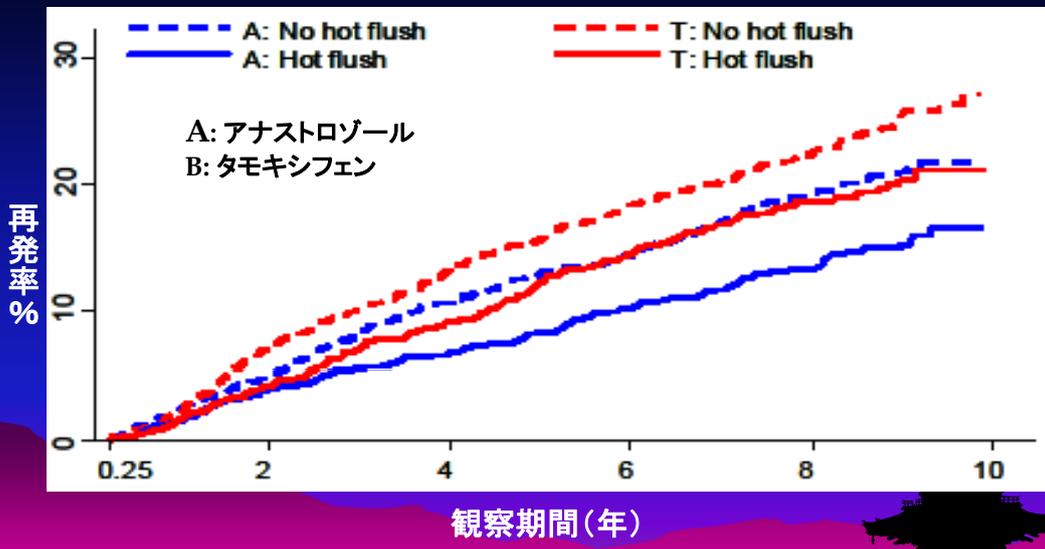


Today's topic

- ❁ 抗がん薬の推奨用量とは？
- ❁ 薬物動態に影響を及ぼす外的因子
- ❁ 遺伝子多型と薬物動態
- ❁ **推奨投与量の個別化に関して**

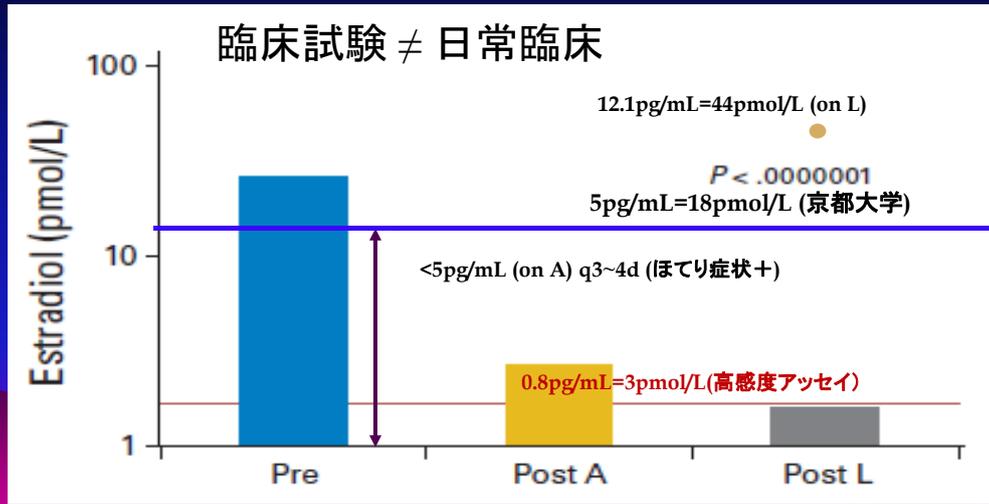


術後補助ホルモン療法の副作用も再発率と相関

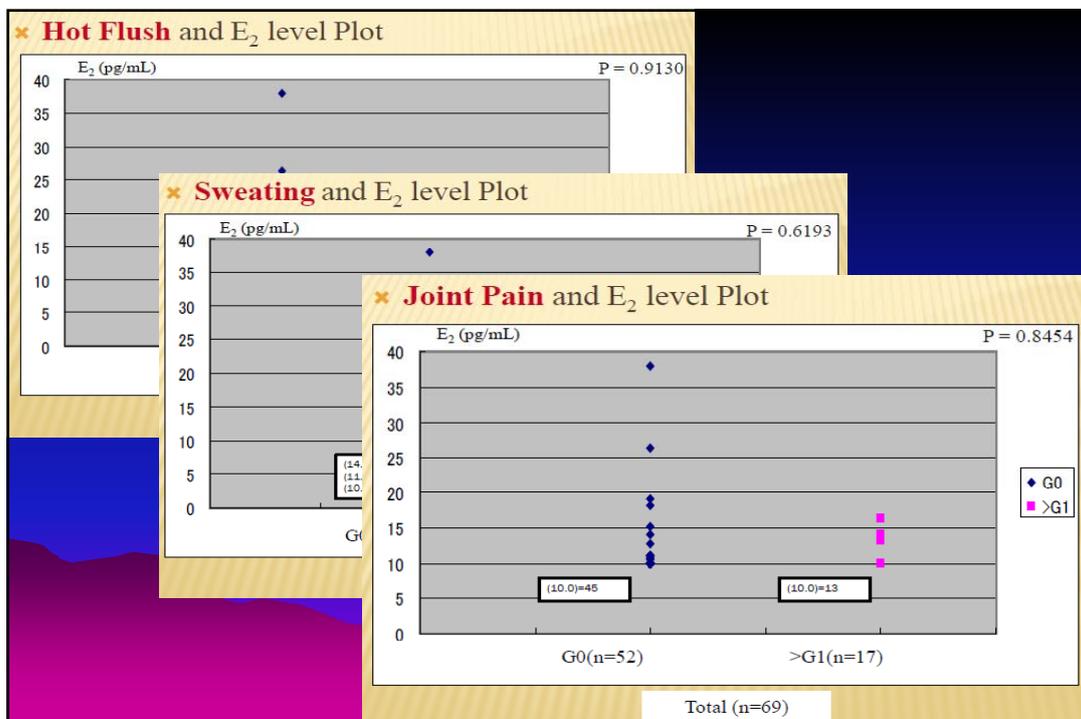
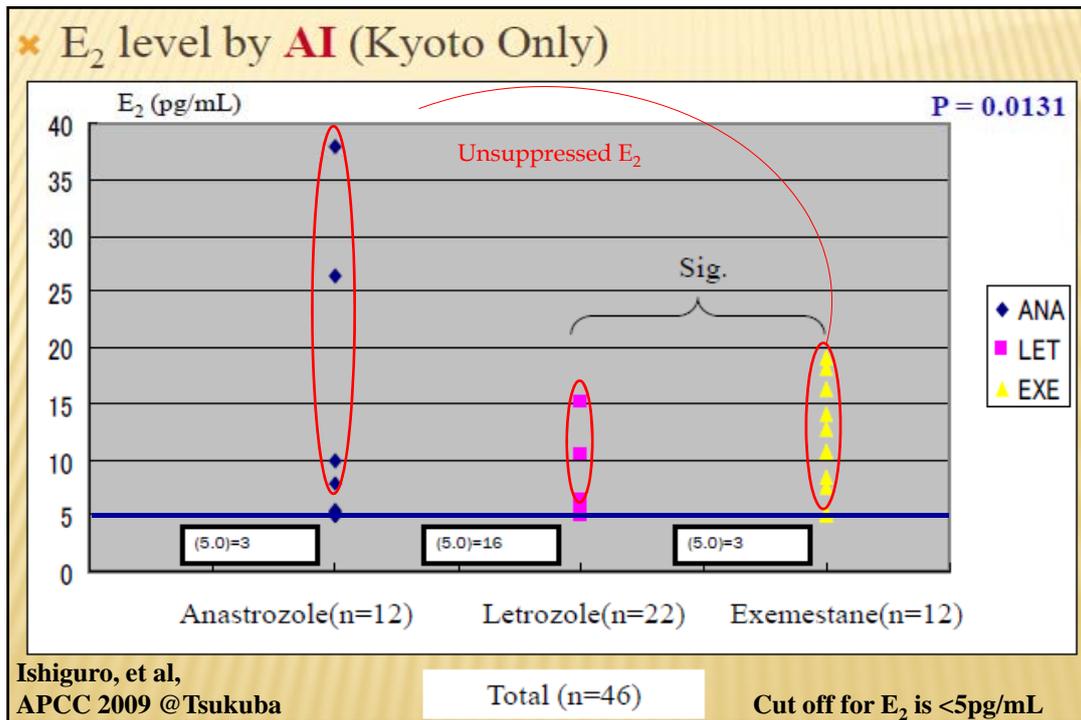


Buzdar AU and Cuzick J. Clin Cancer Res. 2006 Feb 1;12(3 Pt 2):1037s-1048s

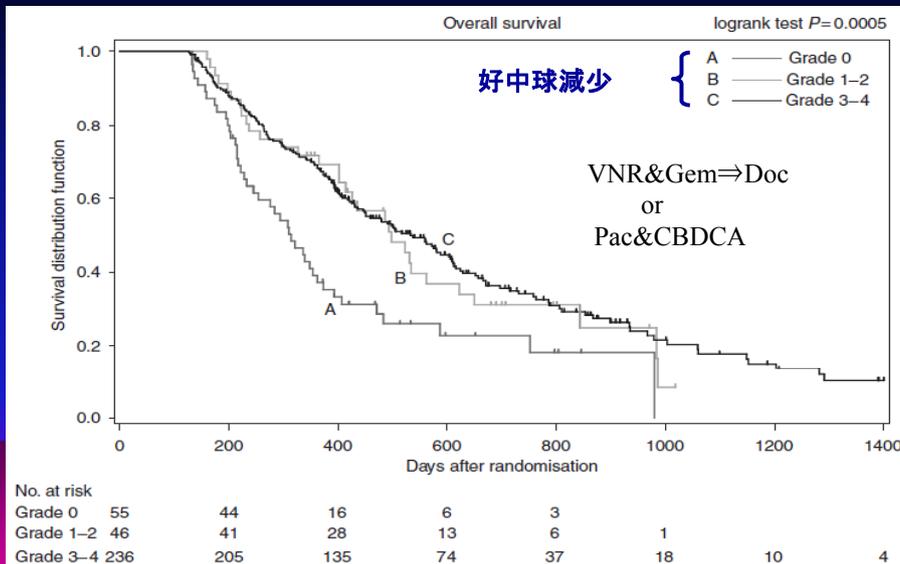
閉経後乳癌患者において、
レトロゾールはアナストロゾールより
エストラジオール抑制効果が強い



Estradiol MW 272.38 Doxon JM, et al. J Clin Oncol. 2008 Apr 1;26(10):1671-6

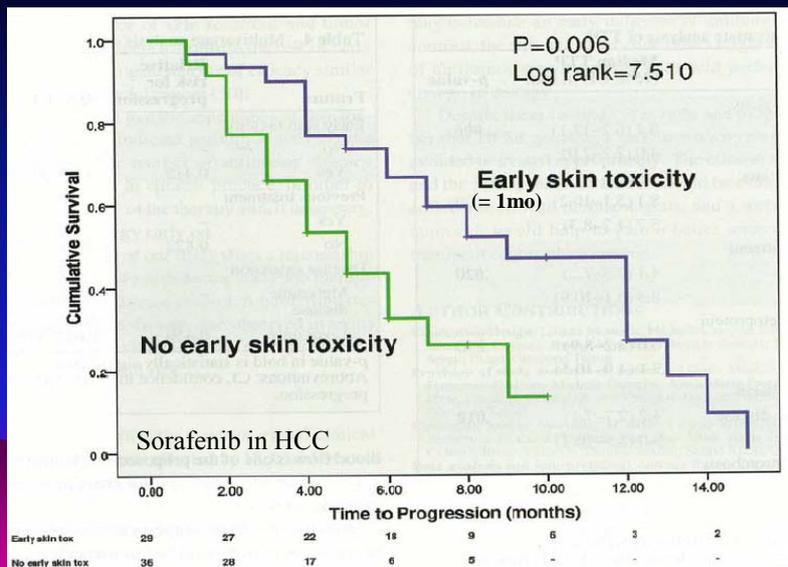


同一量でも副作用が軽度だと効果も低い可能性
(非小細胞肺癌)



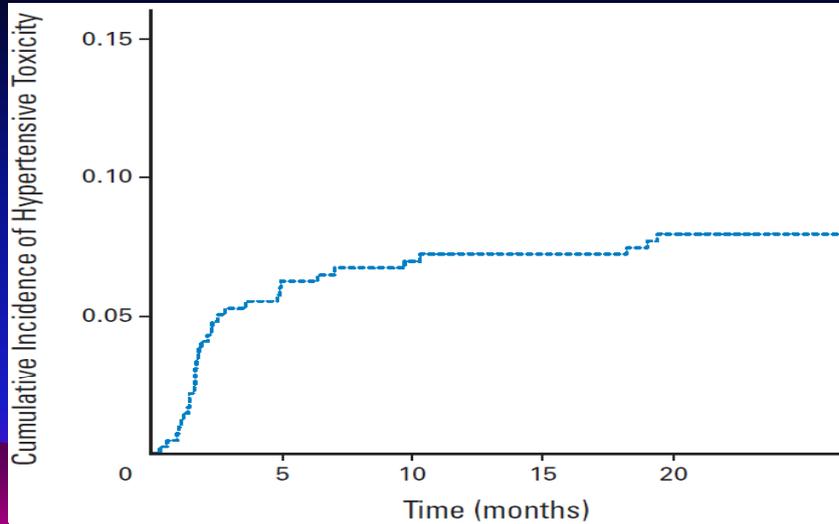
Kishida Y, et al. *Br J Cancer*. 2009 Nov 3;101(9):1537-42. Epub 2009 Sep 29.

同一量でも副作用が軽度だと効果も低い可能性
(分子標的薬)



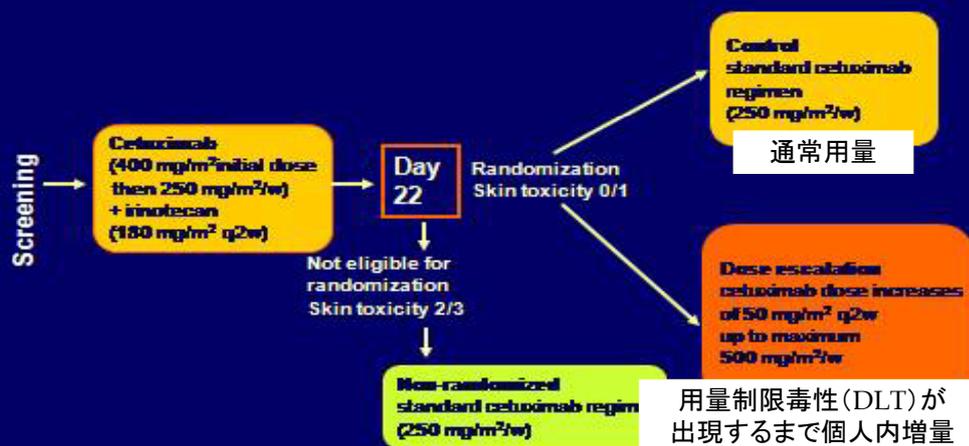
Vincenzi B, et al. *Oncologist*. 2010;15(1):85-92. Epub 2010 Jan 5

ベバシズマブ治療による高血圧と臨床効果の相関



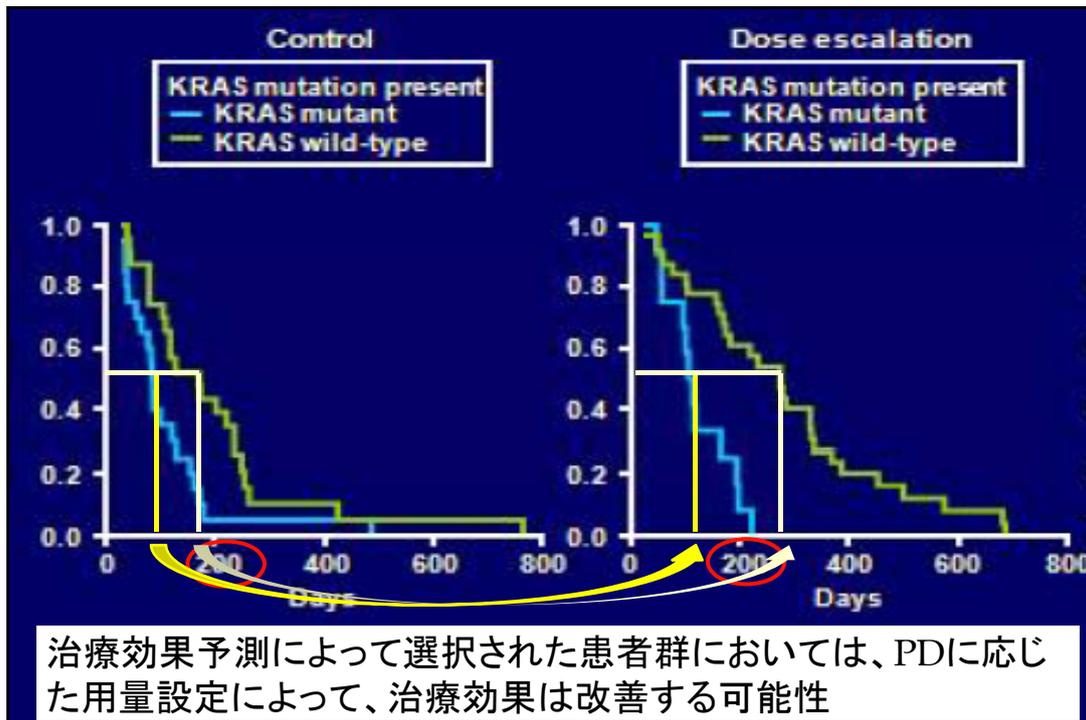
Dahlberg SE, et al. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):949-54. Epub 2010 Jan 19

EVEREST: Study design



All patients continued to receive irinotecan
 Treatment until disease progression, unacceptable toxicity or withdrawal of consent
 Skin and tumor biopsy at baseline, week 3 and, in dose-escalation arm, at maximum cetuximab dose

Van Cutsem E et al, *Ann Oncol* 2007; S Tejpar et al, *Proc ASCO* 2007



より安全で効果的な用量設定方法

WARFARINDOSING

www.WarfarinDosing.org

Required Patient Information

Age: [] Sex: [] Ethnicity: []

Race: []

Weight: [] lbs or [] kgs

Height: ([] feet and [] inches) or ([] cm)

Smokes: [] Liver Disease: []

Indication: []

Baseline INR: [] Target INR: [] Randomize & Blind

Genetic Information

VKORC1-1639/3673: []

CYP4F2 V433M: []

GGCX rs11676382: []

CYP2C9*2: []

CYP2C9*3: []

CYP2C9*5: []

CYP2C9*6: []

Accept Terms of Use

初回投与量決定

人種

喫煙

併用薬剤

適応

遺伝子多型

PDマーカー(INR)で補正

