



# HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Pazopanibの至適投与量と血中濃度変動要因に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	田中, 寛之
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(臨床薬学)
Dissertation Number	甲第15326号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/89850">https://hdl.handle.net/2115/89850</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	Hiroyuki_Tanaka_abstract.pdf, 論文内容の要旨



# 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士(臨床薬学) 氏名 田中 寛之

## 学位論文題名

### Pazopanib の至適投与量と血中濃度変動要因に関する研究

Pazopanib (ヴォトリエント®) は、悪性軟部腫瘍と腎細胞癌に適応を有し、治療困難といわれた悪性腫瘍に対する新たな薬剤として期待されている。

第 I 相臨床試験時に 50-2000 mg までの 1 日 1 回経口投与では、pazopanib は最大耐用量に達せず、用法・用量は 1 日 1 回 800 mg で承認された。しかし、主な有害事象として、疲労、下痢、悪心、体重減少、高血圧、食欲減退が高頻度に見られ、QOL の維持のため減量をする例が多いことから、pazopanib 投与時には低用量で開始することが増加している。上述の臨床試験の結果では、800 mg を単回経口投与した際の PK パラメータ ( $C_{max}$ , 曲線下面積 ( $AUC_{(0-24)}$ ),  $t_{1/2}$  及び  $T_{max}$ ) は、個体間変動は大きいものの、人種間で明確な差異は認められないとされている。

Pazopanib は難水溶性であり、経口バイオアベイラビリティはバラツキがある。これらから、吸収過程における差がこの個人差の要因となる可能性があり、この要因を解明することを目的とした。

本研究では実臨床における pazopanib の開始用量と臨床効果および治療継続可能期間の探索、並びに血中濃度モニタリングの有用性の検討、大規模データベース (DB) を利用した pazopanib 開始用量と継続期間の検証、ラット胆汁うっ滞モデルによる pazopanib の消化管吸収動態に及ぼす胆汁および消化管蠕動運動の影響を検討した。以上により、pazopanib の投与患者における個別化された薬物療法の構築を目指した。

がん患者における pazopanib の血漿中濃度からみた投与量最適化の可能性を探索するために、軟部肉腫及び腎細胞癌において、pazopanib の開始用量又は維持用量、推定 pazopanib  $C_{min}$  及びアルブミン等の臨床的要因との関係、pazopanib 濃度の Therapeutic Drug monitoring (TDM) が利用できるかを検討した。北海道がんセンターにおいて腎細胞癌または軟部肉腫に対し、pazopanib が投与された患者 40 例を前向きに検討した。血漿検体の測定値から pazopanib の  $C_{min}$  を算出した。その後、有効性と治療失敗までの時間を治療継続期間 (TTF) によって評価を行った。それぞれの開始用量の継続率の中央値は 800 mg で 14 日、600 mg で 25 日、400 mg で 112 日と有意な差が確認できた ( $P=0.00174$ )。しかし全継続期間の方では有意な差は見られなかった。pazopanib の維持用量は、200 mg ( $n=4$ )、400 mg ( $n=34$ )、600 mg ( $n=4$ )、800 mg ( $n=1$ ) であった。400 mg 投与患者のほとんど (65%) が有効濃度 ( $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ ) を有していたが、これは一方で 35% の患者が有効濃度に達していないことを意味する。ロジスティック回帰分析の結果、アルブミン値のみが pazopanib の有効濃度とわずかだが有意に関連していた (オッズ比: 1.25,  $P=0.0311$ )。以上より、本試験では半数以上の患者において 400 mg の投与が有効であり、忍容性も良好であることが確認された。また、pazopanib 投与中は TDM が必要であることが示された。

続いて、JMDC 医療機関データベースを用いて、先の研究で観察された pazopanib 開始用量の TTF すなわち治療継続期間が再現できるか、または開始用量で全治療継続期間が異なるかを検証した。JMDC 医療機関データベースはレセプトと包括医療費支払い制度方式の調査データが中心の DB であるため、電子カルテ調査のような服用歴、投与歴を得ることが困難である。したがって TTF は、本研究では評価することが困難なため、レセプト上の pazopanib 処方歴を代替指標と

して評価した。

2018年1月から2021年12月までに、全体として56% (264例中148例) の患者が腎細胞がんであり、軟部肉腫は14% (264例中36例) であった。 pazopanib の開始用量継続期間を比較すると800 mgで32% (85例), 600 mgで23% (62例), 400 mgで37% (97例), 200 mgで7% (19例) であり、標準量よりも低用量で開始する例が多い傾向が観察された。また、800 mgや600 mgでは投与開始後に減量する割合が約40%と、400 mg 開始群の2倍多かった。一方、低用量群で開始した場合は、10%程度の患者において増量も認められた。 Kaplan-Meier 曲線での分析では、有意ではないが開始用量の継続期間の中央値は、400 mg 群で43日と、600 mg 群 (27日) や800 mg 群 (32日) より延長している傾向が観察された。この傾向は、全処方継続期間の分析においては、400 mg 群と800 mg 群との間で顕著となった (中央値105日, 45日) が同様に有意ではなかった。それぞれの中央値の比較では、先行研究と同様に開始用量が個体間で異なる可能性が推測される。また、800 mg 投与では有害事象等により治療の継続が困難であることも同時に推測された。大規模データベース (JMDC 医療機関データベース) においても治療開始量により治療継続期間が異なる可能性を見出した。特に400 mg で pazopanib の治療が開始された患者では、全処方継続期間が中央値で延長する傾向であった。

先の検討において、400 mg 投与群の35%が有効域に到達せず、また各投与量で血中濃度の個体差が多くみられた。 pazopanib 単回経口投与時に  $C_{max}$ , AUC が食事の影響を受けることから、吸収過程の差が個人差の要因となっている可能性がある。その要因を明らかにするため本検討では、胆汁および蠕動運動が pazopanib の消化管吸収に及ぼす影響を評価することを目的とした。

既報に従い17 $\alpha$ -ethinyl estradiol (EE) を5日間皮下投与により胆汁分泌が低下した Wistar 雄ラットに pazopanib を経口投与したところ、 pazopanib の  $C_{max}$  または AUC が有意に減少した。しかし、EE 処理及び消化管運動亢進剤 mosapride 併用後に pazopanib を経口投与した場合、  $C_{max}$  及び AUC はコントロールと同程度であった。また、ラットより採取した胆汁を pazopanib と混合した場合、 pazopanib の溶解度は胆汁の割合が多いほど高くなった。難水溶性である nilotinib で同様の比較をしたところ、 nilotinib の吸収は、EE 処理によって著しく低下した。さらに、EE 処理後に mosapride を併用すると、血漿中 nilotinib 濃度の AUC はわずかに増大した。この結果は、 nilotinib の吸収には胆汁への溶解性と蠕動運動が影響するという過去の報告と一致した。一方、バイオアベイラビリティが高い imatinib の血漿中濃度は EE 処理により有意な影響を受けなかった。しかし、EE 処理後の mosapride 併用により  $C_{max}$  と AUC は顕著に増加した。 imatinib の吸収には胆汁よりも消化管の蠕動運動が重要であることが示唆された。

EE 投与による胆汁うっ滞モデルにより、胆汁が薬物吸収に及ぼす影響を評価することができた。

以上より、 pazopanib の開始用量または定常状態時の血中濃度と服用継続期間、また、 pazopanib の血漿中濃度の多様性の要因として、消化管における胆汁と蠕動運動が影響を検証することができた。

Pazopanib が適応となる患者は症例数が限られている。本研究の知見が pazopanib の治療を受ける患者への適切な投与量を提供する、または、薬物血中濃度により投与量を管理する一助となることを期待する。