



Title	Pazopanibの至適投与量と血中濃度変動要因に関する研究 [全文の要約]
Author(s)	田中, 寛之
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
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	https://hdl.handle.net/2115/89854
Type	doctoral thesis
File Information	Hiroyuki_Tanaka_summary.pdf



学位論文内容の要約

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 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、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、pazopanib は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く、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、個体間変動が大きいことが認められている。

Pazopanib は難水溶性であり、経口バイオアベイラビリティにはバラツキがある。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、この要因を解明し至適投与量を探索することを目的とした。

第一章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 (TDM) 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に向けたエビデンスの構築を目指した。

がん患者における pazopanib の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 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。有効性と治療失敗までの時間を治療継続期間 (TTF) によって評価した。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 ($P=0.00174$)。しかし増量または減量を含めた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 投与患者の多く (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、第二章では 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。本検討では TTF を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 264 例中 148 例の患者が腎細胞がんであり、軟部肉腫は 264 例中 36 例であった。Pazopanib の開始用量は 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く観察された. 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). 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 DB 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.

先の検討において, 400mg 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第三章では, 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 α -ethinyl estradiol (EE) より胆汁分泌が低下した Wistar 雄性ラットに pazopanib を経口投与したところ, pazopanib の吸収が減少した. しかし, EE 処理及び消化管運動亢進剤 mosapride により, pazopanib の吸収は回復した. nilotinib で同様の比較をしたところ, nilotinib の吸収には蠕動運動よりも胆汁溶解性が重要であるという過去の報告と一致した. また, 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.

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する可能性を示した. 今後, 本研究の知見が pazopanib による治療を受ける患者への有益な情報源となることを期待する.