

論文の内容の要旨

論文題目 経口抗癌剤カペシタピンの体内動態：
トリプルプロドラッグの動態解析における生理学的薬物速度論モデルの重要性

氏名 塚本友子

【序論】

経口抗癌剤カペシタピンは腸管及び骨髄で生ずる 5-FU の副作用を軽減する事を目的として開発された 5-FU のトリプルプロドラッグである。カペシタピンは 3 種類の酵素 (carboxylesterase、cyd deaminase、dThdPase) によって中間代謝物 5'-DFCR、5'-DFUR を経て段階的に 5-FU へ活性化され、癌組織においてより多くの 5-FU を生成する。生成した 5-FU は主に DPD によって体内から代謝消失する。カペシタピンの 5-FU への代謝活性化及び 5-FU の消失に関与する酵素の発現量は臓器によって大きく異なっている。そのため、カペシタピン及び 5-FU を含む代謝物の体内動態は複雑で、薬理効果の指標である癌組織中の 5-FU 濃度推移をその血中濃度推移だけから予測する事は困難である。また、これらの酵素の発現には大きな種差が報告されており、ヒト癌 xenograft モデル (担癌マウス) からヒトにおける 5-FU の薬物動態-薬理効果の関係を単純に予測する事はできない。

そこで、本研究では *in vitro* で測定した代謝パラメータやタンパク結合率、文献に基づく血流速度や臓器重量を組み込んだ生理学的モデルを構築し、血中ならびに組織におけるカペシタピンとその代謝物の体内動態を記述すること、及び癌組織選択的な 5-FU の滞留に影響を及ぼす重要な因子を明らかにすることを目的とした。また、ヒト癌 xenograft モデルにおける体内動態を生理学的モデルにより解析し、ヒトとの種差を明らかにするとともにトリプルプロドラッグである本薬の体内動態研究における xenograft モデルの有用性について考察した。

【本論】

1. カペシタピン及び代謝物のヒトにおける体内動態の定量的解析

1-1. 癌組織への 5-FU のターゲティングを決定する因子

カペシタピン及びその代謝物の体内動態を記述する為の生理学的モデルを構築した。代謝部位として消化管、肝臓、副作用部位として消化管、薬効部位として癌組織をモデルに組み込んだ。モデルに組み込んだ生理学的パラメータは文献値を使用し、生化学的パラメータは *in vitro* 実験により測定した。すなわち、ヒト組織を用いて消化管、肝臓、癌組織中における 4 種の代謝酵素の反応速度論パラメータ (K_m , V_{max}) を測定した。さらに、*in vitro* で測定した血中非結合型分率、組織ホモジェネートへの分布、*in vivo* 実験から求めた尿中排泄クリアランス等の生化学的パラメータとヒトの生理学的パラメータをモデルに組み込み、モデルに基づく 21 元連立微分方程式をルンゲークッタージル法により数値解析し、ヒトに経口投与した時のカペシタピン、5'-DFCR、5'-DFUR 及び 5-FU の血中濃度推移に合うように非線形最小二乗法により計算を行った。構築した生理学的モデルによって 4 つの分子の血中濃度推移を記述する事が可能であった。計算の結果得られた 4 種の酵素に対する *in vitro-in vivo scaling factor* はそれぞれ 80.6、14.6、1.30、3.25 であった。また、カペシタピンの投与量と血中 5'-DFUR あるいは 5-FU の AUC との関係を予測計算した結果、カペシタピン投与量に対する 5'-DFUR AUC の増加は線形であったのに対して、5-FU AUC の増加は非線形性を示した。この予測計算結果は臨床試験で実測された結果をよく再現していた。DPD は 5-FU に対して高親和性 (K_m 値: μM レンジ) を示すため、5-FU の消失過程は飽和しやすいと考えられる。その結果、高投与量で投与した場合、5-FU の体内動態に非線形性が生じたものと考えられた。5-FU AUC へ影響を及ぼす因子を検討する目的で消化管及び肝臓の酵素活性を変動させた sensitivity analysis を行った。循環血中 5-FU AUC へ大きく影響を与える因子は肝臓中 DPD 活性であり、消化管中 5-FU AUC へ影響を与える因子は肝臓中 DPD と消化管中の 4 種の酵素活性であった。癌組織中 5-FU AUC に対しては、癌組織中の dThdPase および DPD 活性と血流速度が重要な影響因子であること、特に DPD 活性の変動は 5-FU AUC の非線形な増減の原因となる事が判明した。血流速度は 5-FU の前駆体、前々駆体である 5'-DFUR と 5'-DFCR の癌組織への供給量に影響することによって 5-FU AUC の変動要因となっていると考えられた。

1-2. 他の 5-FU 製剤とのターゲティング効率の比較

5-FU の癌組織へのターゲティング効率をカペシタピン、5'-DFUR および 5-FU で比較するため、それぞれの薬剤を経口もしくは定速静脈内投与した時の血中、消化管中、癌組織中 5-FU AUC を、同じモデルにより予測計算した。カペシタピン投与の場合のみ癌組織中 5-FU AUC の非線形な増加を示した。治療係数 (癌組織中 5-FU AUC と血中もしくは消化管中 5-FU AUC の比) は、他の 5-FU 製剤と比較してカペシタピン投与で癌組織選択性が最も高く 18.6 と計算された。これは、臨床試験成績をほぼ再現した結果であった。

消化管初回通過および癌組織への移行性が 5'-DFUR と比較してどの程度改善されているかを検討する目的で、両薬剤の初回通過効果の肝および消化管における振り分け、ならびに癌組織における 5-FU の生成量を計算した。消化管で生成する 5-FU の量はカペシタピン投与時で投与量の 2%、5'-DFUR 投与時で投与量の 35% と、カペシタピン投与時の消化管初回通過効果は 5'-DFUR 投与に比べ大きく改善されていることが示された。癌組織における 5-FU の生成はカペシタピン投与時の方が多く、また血流から運ばれてくる 5-FU 量と比較して代謝生成してくる量の方が非常に大きい事が示された。この結果は、

癌組織内dThdPase活性が癌における5-FU AUCの重要な決定因子であることと合致した。以上より、カペシタビン投与では、消化管での初回通過効果の回避により5-FUの生成が抑制され、その結果、癌組織での5-FUの消失が飽和し5-FUの暴露量が非線形に上昇するレベルにまで投与量を上げることができ、治療係数が増大したと考えられた。

2. カペシタビン及び代謝物のヒトとヒト癌 xenograft モデルとの種差の解析

2-1. ヒト癌 xenograft モデルにおける体内動態

カペシタビンの活性化プロセスに関与する酵素には大きな種差があり、血中濃度推移はヒトとマウスで異なることが報告されている。ヒトと同様に求めたマウスにおける種々のパラメータを組み込んだ生理学的モデルにより、ヒト癌 xenograft モデルにおけるカペシタビン及びその代謝物の血中ならびに癌組織中の濃度推移を概ね記述することができた。ヒト癌 xenograft モデルにカペシタビン、5'-DFUR、5-FU を投与した時の各臓器中 5-FU AUC を計算したところ、癌組織中 5-FU はカペシタビン投与時で最も高く推移した。また、カペシタビン、5'-DFUR 投与では、消化管の 5-FU が最も顕著な非線形性の増加を示した。この現象はヒトでは認められていない。これは、ヒト癌 xenograft モデルにおいてカペシタビンの消化管初回通過効果によって生ずる 5-FU がヒトと比較して大きいため、消化管における 5-FU の消失がヒトと比較して飽和しやすいためであろうと考えられた。3 剤の治療係数を比較した結果、カペシタビン投与時の治療係数が他剤と比較して最も大きく、最も癌選択的に 5-FU が集積されていることが示された。この結果はヒト癌 xenograft モデルを用いた薬理試験で認められたカペシタビンの治療領域の広さを反映する結果であった。

2-1. 腫瘍中への 5-FU のターゲティングに関する種差

ヒトとヒト癌 xenograft モデルで同じ特徴 (in vivo における g 組織当たりの酵素活性ならびに血流速度が両者で同じである) の癌を持っていると仮定し、5-FU の生成酵素および消失酵素と血流速度を変化させて、血中、消化管中、癌組織中 5-FU AUC を予測計算した。検討したすべての投与量範囲でヒト癌 xenograft モデルにおける 5-FU AUC はヒトのそれらと比較すると低かった。また、癌組織中酵素活性ならびに血流速度を変化させた時、ヒトにおいては癌組織中の 5-FU AUC のみが影響を受けたのに対して、ヒト癌 xenograft モデルでは血中 5-FU AUC も影響を受けた。ヒトとヒト癌 xenograft モデルにそれぞれの薬効有効投与量で投与した時の癌組織中 5-FU AUC はほぼ一致した。また、この時の治療係数は両種間でほぼ 1 対 1 の対応が認められた。

以上の結果より、体内動態に種差があっても、癌組織選択的に 5-FU が集積されるという特徴を、ヒト癌 xenograft モデルとヒトで共通して持っていること、体内動態が異なっても、同じ特徴を有する癌であるならば、ヒト癌 xenograft モデルにおける有効投与量からヒトにおける有効投与量を予測することが可能であることが示唆された。

3. 結論及び今後の展望

本研究の結果、(1) 一つの投与量での薬物動態データからカペシタビン及びその代謝物の非線形薬物動態の予測が循環血中および組織中レベルで可能であること、(2) カペシタビン投与時の癌組織選択的

な5-FUの暴露のメカニズムと癌組織における5-FUのAUCに影響を与える重要な因子が明らかとなった。また、(3) 消化管及び肝臓における初回通過効果の寄与率の計算が可能であり、5'-DFUR投与時と比較してカペシタビン投与時の有用性が定量的に示され、(4) マウス及びヒト固有のパラメータを用いた計算により、体内動態の種差を検討し、癌組織における5-FUの暴露を比較検討することが可能であった。

抗癌剤の第1相試験において血中の薬物濃度を基準に最大耐性用量を決定する為のdose-escalation methodとしてpharmacokinetically guided dose escalation methodという方法があり、迅速に臨床投与量を決定するために有用であると考えられている。本研究は、癌組織にターゲティングした薬物やカペシタビンのように複雑な動態を示すプロドラッグのように血中濃度から効果、副作用臓器の薬物濃度を予測し得ない場合や非線形動態を示すために血中濃度が投与量に比例しない場合においてもpharmacokinetically guided dose escalation methodの手法が使える実験的根拠を与えるものであると考えられる。