

# 透析を要するほど腎機能の低下したがん患者における肝消失型抗がん薬イリノテカン塩酸塩の特異な体内動態と毒性

藤田健一

昭和大学腫瘍分子生物学研究所

key words : イリノテカン塩酸塩, SN-38, 腎透析, 排泄遅延, OATP1B1

## 要 旨

イリノテカン塩酸塩の活性代謝物である SN-38 は肝消失型である。著者の前向きな臨床研究では、透析施行中のがん患者にて、イリノテカン投与による好中球減少の遷延による次投与開始の遅延が認められた。これらの患者においては、肝消失型である SN-38 の排泄遅延が認められた。著者は、SN-38 の排泄遅延の原因として、①SN-38 の肝細胞への取り込みに関与する OATP1B1 の活性が、尿毒素によって阻害されること、および、②尿毒症患者の血漿中に含まれるなんらかの物質によって OATP1B1 の発現が抑制されること、の2点を見いだした。以上は、肝消失型薬物であれば透析中の腎障害患者にも比較的安全に投与できるとする従来の常識が、抗がん薬においてはまったく当てはまらないことを示す世界初の知見である。

## 1 はじめに

透析を施行するほどに腎機能が著しく低下したがん患者においても、腎機能がコントロールされて全身状態が良く、腫瘍によりその生命予後が規定される場合には、抗がん薬による化学療法が標準的な治療として適用となる。そのさいに選択されるのは、腎機能低下時にも比較的安全に使用できると考えられている肝消失型の抗がん薬である。本論文では、典型的な肝消失型の抗がん薬の一つであるイリノテカン塩酸塩を、重篤な腎機能低下を示したがん患者に投与したさいに認

められた、特異な体内動態および毒性について紹介し、さらにそのメカニズムについて述べる。

## 2 イリノテカン塩酸塩およびその薬物体内動態

カンプトテシンの誘導体の一種であるイリノテカン塩酸塩は、I型トポイソメラーゼを阻害することにより抗腫瘍効果を発揮する。イリノテカン塩酸塩は、結腸・直腸がんなどの様々な固形がんに対して世界的に幅広く使用されている。イリノテカン塩酸塩の用量制限毒性は好中球減少および遅延性の下痢である。

イリノテカン塩酸塩の体内動態を [図1](#) に示す。イリノテカンは肝消失型のプロドラッグであり、静脈注射により体内に入った後に、肝のカルボキシルエステラーゼ (CES)2 によって、活性代謝物 SN-38 に変換される。SN-38 は未知のメカニズムによってシヌソイド側膜より血流に移行し、腫瘍を含む全身に分布する。血中の SN-38 はシヌソイド側膜に発現する有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1 や OATP1B3 を介して、再び肝細胞内に取り込まれる<sup>1)</sup>。肝細胞内の SN-38 は主として UDP グルクロン酸転移酵素 (UGT)1A1 によりグルクロン酸抱合を受けて解毒化された後、胆管側膜に発現する膜輸送体である ABC トランスポーター (ABCB1, ABCC2 および ABCG2) を介して胆汁排泄される。つまり SN-38 は肝消失型であり、イリノテカン塩酸塩投与量の 1% 未満しか尿中排泄されない<sup>2~4)</sup>。

これまでの薬理遺伝学的な研究により、UGT1A1 に

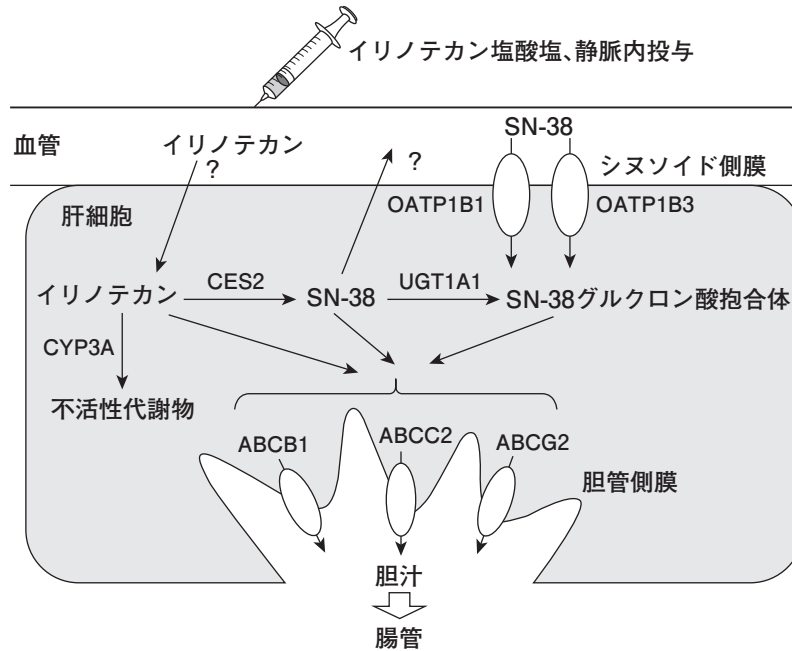


図1 イリノテカン塩酸塩の体内動態

よる SN-38 の抱合反応の個体差が、イリノテカン塩酸塩による薬物有害反応、特に重篤な好中球減少発症の個体差を左右することが明らかになっている<sup>5)</sup>。すなわち、蛋白発現量の低下を引き起こす *UGT1A1*\*28 や酵素活性の低下を惹起する *UGT1A1*\*6 といった遺伝子多型は、SN-38 の抱合的解毒の低下により重篤な薬物有害反応を引き起こす一因となることが明らかになっている<sup>5)</sup>。

### 3 透析がん患者におけるイリノテカン塩酸塩の特異な薬物体内動態および毒性

腎透析を施行しているがん患者において、イリノテカン塩酸塩による治療が安全に行えるのか否かに関する情報は、ごく少数の症例報告に限られていた。そこで著者らは、イリノテカンおよびその代謝物の血中薬物動態、および薬物有害反応と腎機能との関係を調べる前向きな臨床研究を実施した<sup>6)</sup>。

イリノテカン塩酸塩単剤 (100 mg/m<sup>2</sup>) にて治療するがん患者を、腎透析施行でクレアチニンクリアランス (CL<sub>cr</sub>) 20 ml/min 以下、および CL<sub>cr</sub> 60 ml/min 以上の 2 群に分け、血中薬物動態と毒性を調べた。腎透析を施行中の 3 名のがん患者 (CL<sub>cr</sub> 中央値 7.09 [6.67~13.3] ml/min) における SN-38 の消失速度定数 (0.00841±0.0037 [平均±標準偏差] 1/h) は、5 名の正常な腎機能の患者 (CL<sub>cr</sub> 中央値 82.6 [64.7~

124] ml/min) の消失速度定数 (0.0813±0.034 1/h) と比較して約 1/10 であり (P=0.025)、透析患者では正常腎の患者と比較して SN-38 の排泄が大きく遅延することを見いだした<sup>6)</sup>。

透析を施行中の患者は、グレード 2 から 4 (National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)) の好中球減少を発症した。いずれの透析患者においても好中球減少は遷延し、第 2 回目のイリノテカン塩酸塩の投与が予定された投与スケジュールよりも 2 週間以上遅延した。すなわち、計画された投与スケジュールにおける投与量に対して、実際にどれだけの抗がん薬が投与されたかを表す dose intensity が低下した。健常腎がん患者において、イリノテカン塩酸塩の投与後 500 時間まで微量な SN-38 が血中に検出されたとの報告がある<sup>7)</sup>。透析患者における SN-38 の排泄の遅延は、健常腎の患者と比較して、高濃度の SN-38 への長時間の暴露につながると考えられ、これらの患者における好中球減少の遷延の一因であると考えられた。

de Jong ら<sup>8)</sup>の報告によると、CL<sub>cr</sub> が 35~66 ml/min と中程度に腎機能の低下した患者においては、グレード 3 以上の好中球減少の発症リスクが健常腎患者と比較して 4 倍高かった。しかしながらイリノテカンや SN-38 の薬物動態は正常な腎機能の患者と変わらなかった。著者らと de Jong らの知見より、SN-38 の血中

濃度の上昇は、 $CL_{cr}$  が 20 ml/min 以下の重篤な腎機能低下患者において顕著に認められる可能性が考えられた。以上の知見は、「肝消失型薬物であれば腎障害患者に比較的安全である」とする従来の常識が、イリノテカン塩酸塩には当てはまらないことを示す。

#### 4 腎機能障害がん患者にて肝消失型の SN-38 の排泄が遅延するメカニズム

著者らの研究では、透析患者において SN-38 の排泄は健常腎の患者と比較して遅延したが、イリノテカンと SN-38 グルクロン酸抱合体の薬物動態は健常腎の患者とほぼ同等であった。そこで、腎機能の低下は CES2 または UGT1A1 による代謝や ABC トランスポーターを介した胆汁排泄に影響を及ぼすのではなく、なんらかの原因による循環血中の SN-38 の肝細胞への取り込みの低下を惹起したために SN-38 の排泄が遅延した可能性を考えた。著者らは凍結ヒト肝細胞を用いた研究により、肝細胞における SN-38 の取り込みには主として OATP1B1 が関与し、OATP1B3 も弱いながらも関与することを明らかにした<sup>1)</sup>。

腎機能低下患者の血中には様々な尿毒素が高濃度に存在する<sup>9)</sup>。そこでヒト肝細胞における OATP1B1 や OATP1B3 を介した SN-38 の取り込み活性を、有機アニオン系の尿毒素が直接的に阻害する可能性を考えた。ヒト肝細胞における SN-38 の取り込みは、顕著な腎機能低下患者の血液中に認められる濃度に混合した四つの有機アニオン系の尿毒素、3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionate (CMPF)、馬尿酸、インドキシル硫酸およびインドール酢酸により有意に阻害され

た<sup>1)</sup>。これらの尿毒素の中では、CMPF がヒト肝細胞による SN-38 の取り込みを最も強く阻害した<sup>1)</sup>。さらにヒト肝細胞を尿毒症患者から調製した血漿、または健常腎の被験者から調製した血漿に 48 h 暴露し、OATP1B1 および OATP1B3 mRNA の発現レベルへの腎機能の影響を検討した。尿毒症患者の血漿の添加により OATP1B1 および OATP1B3 の発現レベルは、健常腎の場合と比較して有意に低下した (~60%)<sup>1)</sup>。これらの結果より、透析を要するほど腎機能の低下したがん患者において認められた SN-38 の排泄の遅延は、少なくとも部分的には SN-38 のヒト肝への取り込み活性に対する尿毒素の直接的な阻害、および尿毒症血漿中に含まれるなんらかの化合物による OATP1B1、および OATP1B3 の発現低下により惹起されたと考えられた (図 2)。

#### 5 OATP1B1 により肝に取り込まれる肝消失型薬物の体内動態と腎機能

重篤な腎機能障害時に SN-38 と同様な薬物動態を示す薬物は他にも存在する。レパグリニドは肝消失型の糖尿病治療薬であり、OATP1B1 の基質であることが知られている。OATP1B1 による肝取り込みが肝消失過程の律速段階であり、レパグリニドの肝代謝は OATP1B1 の活性により規定される<sup>10,11)</sup>。重篤な腎機能低下患者におけるレパグリニドの暴露量は、健常腎患者と比較して約 3 倍に上昇した<sup>12)</sup>。Zhao らは<sup>13)</sup>、重度な腎機能低下時のレパグリニドの暴露量の上昇を生理学的薬物速度論モデルにより再現するためには、OATP1B1 による肝取り込みクリアランスを 52% 低

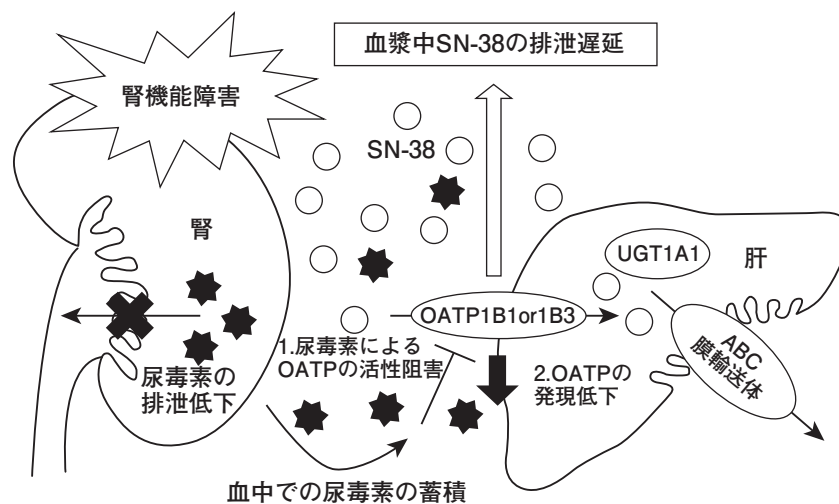


図 2 腎機能障害時の血漿中 SN-38 排泄遅延のメカニズム

下させる必要があるとしている。重篤な腎機能低下患者においては、レパグリニドの場合も SN-38 と同様に、OATP1B1 の活性や発現の低下により、OATP1B1 による肝取り込みクリアランスが低下した可能性が考えられる。

## 6 腎機能障害がん患者における イリノテカン塩酸塩の投与法

イリノテカン塩酸塩を投与した透析患者における好中球減少の遷延が、SN-38 の排泄遅延、すなわち体内動態の異常により引き起こされたと仮定すれば、投与量や投与時間を変えて SN-38 の体内動態を調整することにより毒性を軽減しうる可能性がある。Zhao らは<sup>13)</sup>、生理学的薬物速度論モデルにおける肝取り込みクリアランスを低下させることにより、重篤な腎機能低下患者におけるレパグリニドの体内動態を再現した。彼らの方法をイリノテカン、SN-38 および SN-38 グルクロン酸抱合体に応用すれば、適切な投与法を導くことができるかもしれない。しかしながらその妥当性は、臨床研究により検証される必要がある。

## 7 まとめ

著者らは、透析を要するほど著しく腎機能の低下したがん患者においては、イリノテカンの活性代謝物である SN-38 の排泄が著しく遅延し、好中球減少の遷延が認められることを見いだした。排泄遅延の一因として、これらの患者における OATP1B1 の活性ならびに発現レベルの低下による、SN-38 の肝取り込みクリアランスの低下を明らかにした。これらの知見は、「肝消失型薬物であれば腎障害患者に比較的安全である」とする従来の常識が、イリノテカン塩酸塩には当てはまらないことを示す。

高齢化社会を迎え、また肥満患者の増加に伴い、腎障害を有するがん患者は増加の一途をたどると予測される。したがって、腎障害患者において特異な体内動態や毒性を示す肝消失型薬物の安全な投与設計は喫緊の課題である。イリノテカン塩酸塩については、SN-38 の排泄遅延のメカニズムに根ざした適切な投与法の樹立が望まれている。

日本透析医会の平成 26 年度研究助成により得られた成果は原著論文として *Pharmaceutical Research* に

投稿中であったため、二重投稿となることを避けるため、本報告書ではその概要を総論的に記載いたしました。原著は 2015 年 9 月に下記論文として公表されております。

Fujita KI, Masuo Y, Okumura H, Watanabe Y, Suzuki H, Sunakawa Y, Shimada K, Kawara K, Akiyama Y, Kitamura M, Kunishima M, Sasaki Y, Kato Y: Increased plasma concentration of unbound SN-38, the active metabolite of irinotecan, in cancer patients with severe renal failure. *Pharm. Res.* 2015 Sep 3. [Epub ahead of print].

## 文 献

- 1) Fujita K, Sugiura T, Okumura H, et al. : Direct inhibition and down-regulation by uremic plasma components of hepatic uptake transporter for SN-38, an active metabolite of irinotecan, in humans. *Pharm Res* 2014; 31 : 204-215.
- 2) de Jong FA, Kitzen JJ, de Bruijn P, et al. : Hepatic transport, metabolism and biliary excretion of irinotecan in a cancer patient with an external bile drain. *Cancer Biol Ther* 2006; 5 : 1105-1110.
- 3) Sparreboom A, de Jonge MJ, de Bruijn P, et al. : Irinotecan (CPT-11) metabolism and disposition in cancer patients. *Clin Cancer Res* 1998; 4 : 2747-2754.
- 4) Slatter JG, Schaaf LJ, Sams JP, et al. : Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of irinotecan (CPT-11) following I.V. infusion of [(14)C] CPT-11 in cancer patients. *Drug Metab Dispos* 2000; 28 : 423-433.
- 5) Minami H, Sai K, Saeki M, et al. : Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese : roles of UGT1A1\*6 and \*28. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17 : 497-504.
- 6) Fujita K, Sunakawa Y, Miwa K, et al. : Delayed elimination of SN-38 in cancer patients with severe renal failure. *Drug Metab Dispos* 2011; 39 : 161-164.
- 7) Kehrer DF, Yamamoto W, Verweij J, et al. : Factors involved in prolongation of the terminal disposition phase of SN-38 : clinical and experimental studies. *Clin Cancer Res* 2000; 6 : 3451-3458.
- 8) de Jong FA, van der Bol JM, Mathijssen RH, et al. : Renal function as a predictor of irinotecan-induced neutropenia. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84 : 254-262.
- 9) Vanholder R, Glorieux G, De Smet R, et al. : New insights in uremic toxins. *Kidney Int* 2003; 63 : 1934-1943.
- 10) Kajosaari LI, Niemi M, Neuvonen M, et al. : Cyclosporine markedly raises the plasma concentrations of repaglinide. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78 : 388-399.

- 11) Kalliokoski A, Backman JT, Kurkinen KJ, et al. : Effects of gemfibrozil and atorvastatin on the pharmacokinetics of repaglinide in relation to SLCO1B1 polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84 : 488-496.
- 12) Marbury TC, Ruckle JL, Hatorp V, et al. : Pharmacokinetics of repaglinide in subjects with renal impairment. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67 : 7-15.
- 13) Zhao P, Vieira Mde L, Grillo JA, et al. : Evaluation of exposure change of nonrenally eliminated drugs in patients with chronic kidney disease using physiologically based pharmacokinetic modeling and simulation. *J Clin Pharmacol* 2012; 52 : 91S-108S.