



## Pharmacokinetics of arsenic species in Japanese patients with relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2013-08-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 藤澤, 紳哉 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/362">http://hdl.handle.net/10271/362</a>

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 4 3 8 号	学位授与年月日	平成 1 9 年 3 月 8 日
氏 名	藤 澤 紳 哉		
論文題目	<p>Pharmacokinetics of arsenic species in Japanese patients with relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide  (三酸化ヒ素により治療された再発または難治性の急性前骨髄球性白血病日本人患者におけるヒ素類の薬物動態)</p>		

博士(医学) 藤澤 紳 哉

## 論文題目

Pharmacokinetics of arsenic species in Japanese patients with relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide

(三酸化ヒ素により治療された再発または難治性の急性前骨髄球性白血病日本人患者におけるヒ素類の薬物動態)

## 論文の内容の要旨

### 【はじめに】

再発または難治性の急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) に対し三酸化ヒ素 (arsenic trioxide, ATO) が著効することが1990年代に中国から示された。その後の追試でも寛解導入率は80%を超え、APLに対するATOの臨床的効果は確立された。しかしその薬物動態はいまだ不明な点が多い。

これまでATOの薬物動態に関する報告の多くは、その代謝産物をも含んだ総ヒ素濃度が測定されてきた。最近HPLC/ICP-MS法がヒ素定量に用いられるようになって以来、個々のヒ素類の薬物動態に関する分析が行われている。しかしAPLの日本人患者を対象とした個々のヒ素類の薬物動態に関するデータはまだ限られている。そこで本論文では、対象患者を12名に増やして個々のヒ素類の薬物濃度を測定し、その薬物動態を解析した。

### 【材料ならびに方法】

#### 〔患者および投与方法と治療効果判定〕

再発したAPL日本人患者12名に対しATOを投与した。寛解導入療法としてATO 0.15 mg/kgを経静脈的に2時間かけ、完全寛解に到達するまで連日、最長60日間投与した。完全寛解に到達した患者には、地固め療法として同量のATOを同様の方法で25日間投与した。またAPLの微小残存病変の程度をRT-PCR法にて測定した。

#### 〔検体と分析方法〕

患者から寛解導入療法第1日目および開始 1、2、4 週後の血液と尿を採取した。一部の患者からは地固め療法においても同様に採取した。

#### 〔ヒ素類の定量法〕

ヒ素類の定量はHPLC/ICP-MS法により行った。血漿中および尿中の無機ヒ素類 ( $\text{As}^{\text{III}}$ 、 $\text{As}^{\text{V}}$ ) とメチル化代謝産物 (monomethylarsonic acid,  $\text{MAA}^{\text{V}}$ 、dimethylarsinic acid,  $\text{DMAA}^{\text{V}}$ ) を定量した。

#### 〔薬物動態の解析〕

定量したヒ素類の血漿濃度および尿中濃度に基づき、最高血漿濃度 ( $C_{\text{max}}$ )、消失相半減期 ( $t_{1/2}$ ,  $\beta$ )、血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC)、尿中排泄率のパラメータを計算した。

### 【結果】

#### 〔患者の治療効果〕

ATOを投与されたAPL患者12名中10名が完全寛解に到達した。完全寛解に到達した10名中 6 名はRT-PCR法にてがん遺伝子 (PML-RAR $\alpha$  mRNA) が陰性化し微小残存病変が測定感度以下となった。

#### 〔投与第1日目のヒ素類の薬物動態〕

As<sup>III</sup>の血漿濃度は投与終了直後にC<sub>max</sub> (12.4 ng/ml)に達した後、17時間の半減期で二相性に減少した。As<sup>V</sup>の血漿濃度もAs<sup>III</sup>と同様の变化を示した。As<sup>V</sup>のAUCはAs<sup>III</sup>のAUCの約2倍であった。メチル化代謝産物であるMAA<sup>V</sup>、DMAA<sup>V</sup>の血漿濃度は投与終了直後に測定感度以下であったが、徐々に増加し投与24時間後にそれぞれC<sub>max</sub> (3.1 ng/ml、5.4 ng/ml)に達した。

#### 〔反復投与時のヒ素類の薬物動態〕

As<sup>III</sup>、As<sup>V</sup>のC<sub>max</sub>は反復投与第1日目と第4週目で同様であったが、排泄は第4週目において遅延した。結果として第4週目のAUCは第1日目のAUCの約2倍に増加した。これに対しMAA<sup>V</sup>、DMAA<sup>V</sup>の血漿濃度は投与を重ねるにしたがって増加し、C<sub>max</sub>およびAUCともに第1日目と比較し第4週目で約4倍に増加した。反復してATOが投与される中で総ヒ素濃度が増加する傾向がこれまでの報告で示されていたが、これは主としてMAA<sup>V</sup>、DMAA<sup>V</sup>の蓄積によるものであることが示唆された。

#### 〔ヒ素類の尿中排泄〕

As<sup>III</sup>、As<sup>V</sup>の反復投与時の尿中排泄率は第1日目で両者とも投与量の約6%を示し、第1週目以後はAs<sup>III</sup>で13-16%、As<sup>V</sup>で7-8%に増加した。MAA<sup>V</sup>、DMAA<sup>V</sup>の尿中排泄率も同様の傾向を示した。

#### 【考察および結論】

ATOを投与されたAPL患者の無機ヒ素類、メチル化代謝産物の血漿濃度、尿中濃度をHPLC/ICP-MS法で測定した。最近までATOの薬物動態は、代謝産物を含んだ総ヒ素類として報告されていたため、個々のヒ素類の薬物動態を解析した本論文は臨床的に意義あるものと考えられる。

無機ヒ素類(As<sup>III</sup>、As<sup>V</sup>)の血漿濃度はATO投与完了直後速やかにC<sub>max</sub>に到達し、その後二相性に排泄された。しかしながらメチル化代謝産物(MAA<sup>V</sup>、DMAA<sup>V</sup>)の血中への出現は遅延した。反復投与中、無機ヒ素類の薬物動態は定常状態にあったが、メチル化代謝産物の血漿濃度は投与回数に相関して増加した。

ATOはAPL患者に経静脈的に投与されると代謝を受け、メチル化代謝産物は血中から速やかに尿中に排泄される。結果として血中でのATOは測定感度以下となり反復投与しても血中への蓄積は認めなかった。これらの結果は臨床的にATOを投与する場合に重要な情報となるものと考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

三価のヒ素類は毒性が強く、古くはナポレオンの毒殺説、最近では和歌山ヒ素カレー事件など、一般では恐れられがちな猛毒物である。ところが、この毒物が使い次第で有効な薬理作用を有することが判明した。すなわち、中国漢方医学を端緒として、少量の三酸化ヒ素(arsenic trioxide, ATO)投与が再発もしくは難治性の急性前骨髄球性白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)に著効することが分かった。現在ATOを用いる治療が広く行われており、好成績を上げている。三価のATOはヒト体内で次の様に非酵素的もしくは酵素的に五価のメチル代謝物に変化し、その毒性を殆ど失い、大半が尿に排泄されることが知られている。一般的に三価のヒ素類は毒性が強く、五価のヒ素類は低毒性もしくは無毒である。

ATO → 亜ヒ酸(As<sup>III</sup>) → ヒ酸(As<sup>V</sup>) → モノメチルアルソン酸(MAA<sup>V</sup>) → ジメチルアルシン酸(DMAA<sup>V</sup>)

現在までに、ATO治療APL患者について、総ヒ素量のみを用いた薬物動態に関する論文はいくつか発表されているが、上記各ヒ素誘導体類を一斉に測定し、詳細に薬物動態を検討した報告は殆ど見当たらない。申請者は浜松医科大学倫理委員会の許可を受け、12名の再発もしくは難治性のAPL患者に1日1回ATO 0.15 mg/kgを点滴静注し、血液・尿を経時的に採取し、各ヒ素誘導体を測定し、新知見を得た。ATOは完全寛解に達するまで連日投与した。

ヒ素類の測定は、無機物質分析法として現在最も高度な方法である高速液体クロマトグラフィー(HPLC)/誘導結合プラズマ(ICP)-質量分析法(MS)を用いている。HPLCにより各誘導体を分離し、ヒ素原子m/z 75を指標として、確実にヒ素原子の存在を特異的に確認しながらヒ素誘導体を定量分析できる高度な技術である。

その結果申請者は次の様な結果を得た。

- 1) ATO (0.15 mg/kg/day) を投与されたAPL患者12名中10名が完全寛解に到達し、その10名中6名においてPML-RAR $\alpha$ mRNAが測定感度以下となった。
- 2) 治療開始初日の24時間のフォローアップでは、当然ながら点滴終了時に血漿中As<sup>III</sup>濃度は最大となり、その後二相性に減少した。半減期は点滴開始時より17時間であった。
- 3) 主代謝産物であるMAA<sup>V</sup>とDMAA<sup>V</sup>は投与直後には検出限界以下であったが、いずれも24時間まで徐々に増加を示した。
- 4) ATO投与開始1日目と4週間連日投与した患者について24時間フォローアップしたものを比較すると、As<sup>III</sup>とAs<sup>V</sup>の最大血漿中濃度はそれぞれほぼ同じレベルであったが、第4週目のAUCはいずれも第1日目のAUCの約2倍に増加した。MAA<sup>V</sup>とDMAA<sup>V</sup>のAUCはいずれも第1日目に比して第4週目で4倍にも増加した。すなわち、無機ヒ素類に比べてメチル化ヒ素類は投与を重ねるにつれ、体内に蓄積される傾向があることが判明した。
- 5) 4種のヒ素誘導体につき、開始1日目、1週目、2週目、4週目の各尿中排泄率を調べたところ、As<sup>III</sup>は第1日目にほぼ6%であったが第1週から4週にかけ12~17%のほぼ一定の値を示した。MAA<sup>V</sup>とDMAA<sup>V</sup>においても、第1日目は低排泄率を示し、第1週から4週にかけてやや高排泄率でほぼ一定の値を保つ傾向があった。
- 6) 比較の対象が無機ヒ素類に限られているが、それらについての腎クリアランスと総クリアランスとを比較すると腎クリアランスは総クリアランスの6~10%に過ぎないことが分かった。このことは腎経路以外の胆管系経路の排泄が示唆される。
- 7) 因みに、特に海産食物由来のヒ素化合物アルセノベタイン<sup>V</sup>も定量したが、終始ほぼ一定のレベルを保っており、ATO投与によって殆ど影響されなかった。

以上申請者はAPLに有効と考えられるAs<sup>III</sup>血中動態を明らかにした。As<sup>III</sup>は点滴静注終了後急速に代謝もしくは排泄され、血中濃度は早期に下がる。この結果はAPLに対するATOの投与方法を工夫・改善することにより、安全性や有効性を高める上で重要な情報となるものとして、審査委員会は高く評価した。

審査の過程において、審査委員会は次のような質問を行った。

- 1) As<sup>III</sup>がAPLに有効であるメカニズム
- 2) P-glycoproteinはATRA治療耐性形成に関与しているか
- 3) ATO投与の心電図に及ぼす影響
- 4) As<sup>III</sup>からAs<sup>V</sup>生成に酵素は関係しているか

- 5) ICPとは如何なるものか
- 6) ICP-MSの特徴について
- 7)  $\text{Ln}(2)/\lambda_z$ を分かり易く説明せよ
- 8) ヒ素類の排泄経路について
- 9) DMAAとアルセノベタインとの相関性について
- 10) 無機ヒ素類の分布容積( $V_z$ 値及び $V_{ss}$ 値)が大きい理由
- 11) メチル化代謝物の薬効の有無について
- 12) 無機ヒ素類の腎クリアランスが意外に低い理由
- 13) 1日1回のATO点滴投与量を0.15 mg/kgに設定した根拠について
- 14) RA症候群とは何か
- 15) ATOを使用する際の患者様への説明や対応について

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	鈴木	修	
	副査	渡邊	裕司	副査 千田金吾