

Title	有機アニオントランスポーターOAT3でのペメトレキシドの薬物間相互作用のin vivo評価
Sub Title	In vivo evaluation of drug–drug interactions of pemetrexed with organic anion transporter OAT3 inhibitors
Author	河添, 仁(Kawazoe, Hitoshi)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2021
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>現在、国民の2人に1人はがんに罹患し、3人に1人はがんで死亡する超高齢化社会となり、がん医療の質的向上は重要性を増している。そのため、安全で有効ながん薬物治療を提供する意義は大きい。ペメトレキシドは進行・再発の非小細胞肺癌及び悪性胸膜中皮腫における標準治療である。しかしながら、実臨床においてプラチナ併用ペメトレキシド療法に伴う血液毒性は臨床的課題である。In vitroの先行研究では、ペメトレキシドは有機アニオントランスポーター (OAT3) を介して排出され、OAT3阻害剤と薬物間相互作用が示されている。</p> <p>そこで本研究では、ペメトレキシドの薬物動態の各種OAT3阻害剤併用時における変動について、in vivo評価系を用いて解析する。ペメトレキシド誘発性血液毒性のリスク因子となる併用薬を明らかにできれば、ポリファーマシーが多い高齢者へより安全ながん薬物治療の情報提供に繋ぐと期待される。</p> <p>国立がん研究センター中央病院と慶應義塾大学病院において、2014年12月～2018年11月の期間における進行・再発の非小細胞肺癌及び悪性胸膜中皮腫の305症例を対象に、プラチナ併用ペメトレキシド療法の血液毒性とOAT3阻害剤併用の相関性を後方視的に検証した。その結果、レニン・アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬は重篤な血液毒性を予防することが示唆された (Arami et al. Pharmazie 2021; in press)。</p> <p>動物実験の進捗はやや遅れている。理由として、コロナ禍に伴う施設閉鎖や実験制限を受けた。現在、高速液体クロマトグラフィーによる血漿中ペメトレキシド測定の方法検討を行っている。また、慶應義塾大学医学部の動物実験管理委員会へ本研究計画書を2021年3月に申請済みであり、承認が得られてから薬物動態解析を実施する。</p> <p>One in two people in Japan has cancer and one in three people dies of cancer, making the quality of cancer care increasingly important in our aging society. Therefore, it is of great significance to provide safe and effective cancer therapy. Pemetrexed is the standard treatment for advanced or recurrent non-small-cell lung cancer and malignant pleural mesothelioma. However, the hematological toxicity induced by pemetrexed plus platinum regimen is a clinical issue. In vitro studies have reported that pemetrexed is mainly transported by renal basolateral organic anion transporter (OAT3) and that pemetrexed is involved in drug–drug interactions with OAT3 inhibitors (Kurata et al. Drug Metab Pharmacokinet 2014; 29: 148-153 and Ikemura et al. Drug Metab Dispos 2016; 44: 1543-1549).</p> <p>In the present study, we plan to analyze the pharmacokinetic variability of pemetrexed in combination with various OAT3 inhibitors using an in vivo experiment. If the concomitant medications that are risk factors for pemetrexed-induced hematological toxicity can be clarified, elderly patients who often have polypharmacy issues could be provided information supporting safe cancer treatment.</p> <p>Previously, we retrospectively analyzed the correlation between severe hematologic toxicities of pemetrexed plus platinum regimen and a concomitant OAT3 inhibitor in 305 patients with advanced or recurrent non-small-cell lung cancer and malignant pleural mesothelioma from December 2014 to November 2018 at the National Cancer Center Hospital and Keio University Hospital. The findings suggest that renin-angiotensin system inhibitors prevent pemetrexed plus platinum-induced hematological toxicities (Arami et al. Pharmazie 2021; in press).</p> <p>The start of the present study has been delayed because of the lockdown of Keio University facilities and restrictions on experiments owing to the COVID-19 pandemic. We are now establishing the methodology for determining plasma levels of pemetrexed through high-performance liquid chromatography-ultraviolet technique and have submitted the study protocol to the animal ethics committee of Keio University School of Medicine. After receiving approval, we will initiate this study soon.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000008-20200178

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	薬学部	職名	専任講師	補助額	300 (A) 千円
	氏名	河添 仁	氏名 (英語)	Hitoshi Kawazoe		
研究課題 (日本語)						
有機アニオントランスポーター OAT3 でのペメトレキセドの薬物間相互作用の in vivo 評価						
研究課題 (英訳)						
In vivo evaluation of drug-drug interactions of pemetrexed with organic anion transporter OAT3 inhibitors						
1. 研究成果実績の概要						
<p>現在、国民の2人に1人はがんに罹患し、3人に1人はがんで死亡する超高齢化社会となり、がん医療の質的向上は重要性を増している。そのため、安全で有効ながん薬物治療を提供する意義は大きい。ペメトレキセドは進行・再発の非小細胞肺癌及び悪性胸膜中皮腫における標準治療である。しかしながら、実臨床においてプラチナ併用ペメトレキセド療法に伴う血液毒性は臨床的課題である。In vitro の先行研究では、ペメトレキセドは有機アニオントランスポーター(OAT3)を介して排出され、OAT3 阻害剤と薬物間相互作用が示されている。</p> <p>そこで本研究では、ペメトレキセドの薬物動態の各種 OAT3 阻害剤併用時における変動について、in vivo 評価系を用いて解析する。ペメトレキセド誘発性血液毒性のリスク因子となる併用薬を明らかにできれば、ポリファーマシーが多い高齢者へより安全ながん薬物治療の情報提供に繋がると期待される。</p> <p>国立がん研究センター中央病院と慶應義塾大学病院において、2014年12月～2018年11月の期間における進行・再発の非小細胞肺癌及び悪性胸膜中皮腫の305症例を対象に、プラチナ併用ペメトレキセド療法の血液毒性とOAT3阻害剤併用の相関性を後方視的に検証した。その結果、レニン・アンジオテンシン系(RAS)阻害薬は重篤な血液毒性を予防することが示唆された(Arami et al. Pharmazie 2021; in press)。</p> <p>動物実験の進捗はやや遅れている。理由として、コロナ禍に伴う施設閉鎖や実験制限を受けた。現在、高速液体クロマトグラフィーによる血漿中ペメトレキセド測定の方法検討を行っている。また、慶應義塾大学医学部の動物実験管理委員会へ本研究計画書を2021年3月に申請済みであり、承認が得られてから薬物動態解析を実施する。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>One in two people in Japan has cancer and one in three people dies of cancer, making the quality of cancer care increasingly important in our aging society. Therefore, it is of great significance to provide safe and effective cancer therapy. Pemetrexed is the standard treatment for advanced or recurrent non-small-cell lung cancer and malignant pleural mesothelioma. However, the hematological toxicity induced by pemetrexed plus platinum regimen is a clinical issue. In vitro studies have reported that pemetrexed is mainly transported by renal basolateral organic anion transporter (OAT3) and that pemetrexed is involved in drug-drug interactions with OAT3 inhibitors (Kurata et al. Drug Metab Pharmacokinet 2014; 29: 148-153 and Ikemura et al. Drug Metab Dispos 2016; 44: 1543-1549).</p> <p>In the present study, we plan to analyze the pharmacokinetic variability of pemetrexed in combination with various OAT3 inhibitors using an in vivo experiment. If the concomitant medications that are risk factors for pemetrexed-induced hematological toxicity can be clarified, elderly patients who often have polypharmacy issues could be provided information supporting safe cancer treatment.</p> <p>Previously, we retrospectively analyzed the correlation between severe hematologic toxicities of pemetrexed plus platinum regimen and a concomitant OAT3 inhibitor in 305 patients with advanced or recurrent non-small-cell lung cancer and malignant pleural mesothelioma from December 2014 to November 2018 at the National Cancer Center Hospital and Keio University Hospital. The findings suggest that renin-angiotensin system inhibitors prevent pemetrexed plus platinum-induced hematological toxicities (Arami et al. Pharmazie 2021; in press).</p> <p>The start of the present study has been delayed because of the lockdown of Keio University facilities and restrictions on experiments owing to the COVID-19 pandemic. We are now establishing the methodology for determining plasma levels of pemetrexed through high-performance liquid chromatography-ultraviolet technique and have submitted the study protocol to the animal ethics committee of Keio University School of Medicine. After receiving approval, we will initiate this study soon.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Arami T, Kawazoe H, Uozumi R, Hashimoto H, Egami S, Sakiyama N, Ohe Y, Nakada H, Aomori T, Ikemura S, Yasuda H, Kawada I, Fukunaga K, Soejima K, Yamaguchi M, Nakamura T.	Effect of renin-angiotensin system inhibitors on pemetrexed plus platinum-induced hematological toxicities: a multicenter retrospective study using three propensity score analyses	Pharmazie	in press.			