

主論文の要約

**Association between severe toxicity of nilotinib and
UGT1A1 polymorphisms in Japanese patients with
chronic myelogenous leukemia**

慢性骨髄性白血病に罹患した日本人患者における
ニロチニブの重篤な毒性と UGT1A1 遺伝子多型との関連

名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻
病態医療学講座 化学療法学分野

(指導：安藤 雄一 教授)

柴田 剛志

1. 緒言

ニロチニブは BCR-ABL 融合蛋白を主な標的とするチロシンキナーゼ阻害薬であり、フィラデルフィア染色体陽性の慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia ; CML) において初回治療例、イマチニブ耐性例に対して保険承認されている。ニロチニブによる重篤な毒性として補正 QT (QTc) 間隔延長や高ビリルビン血症などが報告されている。

UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) は各種薬剤や化合物のグルクロン酸抱合反応に関与する。その一分子種である UGT1A1 はプロモーター領域に *UGT1A1*28* (**28*)、エクソン 1 に *UGT1A1*6* (**6*) という臨床的に重要な遺伝子多型が存在する。ニロチニブ投与を受けた CML 患者 97 例の薬理遺伝学的な研究では、**28* をホモ接合体 (**28/*28*) でもつ症例では、野生型 (**1/*1*) あるいはヘテロ接合体 (**28/*1*) の症例と比較して高ビリルビン血症のリスクが高いことが報告されている。一方、同じ UGT1A1 による代謝を受ける塩酸イリノテカンの投与を受けた日本人の研究では、**28* 及び **6* と重篤な毒性との関連が報告されている。

本研究において我々は、ニロチニブ投与を受ける日本人 CML 患者においても UGT1A1 遺伝子多型 (**28* 及び **6*) がニロチニブによる重篤な毒性リスクを高めるといふ仮説を検討した。

2. 対象及び方法

2009 年 6 月から 2012 年 5 月までに、名古屋大学医学部附属病院において CML と診断され、ニロチニブの投与を受けた全症例 (8 例) を対象に、ニロチニブによる毒性と UGT1A1 遺伝子多型について後方視的な検討を行った。ニロチニブは日本における添付文書に従い、初回治療例では 1 回 300 mg を 1 日 2 回、イマチニブ耐性例では 1 回 400 mg を 1 日 2 回、連日経口投与とした。

**28* 及び **6* の判定には、UGT1A1 遺伝子多型判定試薬「インベーター®UGT1A1 アッセイ」(積水メディカル株式会社) を用いた。

各症例に関する臨床情報は医療記録から抽出した。重篤な毒性は、有害事象共通用語基準 (CTCAE v4.02) を用いて、治療中断を要したグレード 2、あるいはグレード 3 以上の毒性と定義した。塩酸イリノテカンによる重篤な毒性と UGT1A1 遺伝子多型の研究をもとに、各症例を poor metabolizers (PM) 群 (**6/*6*, **28/*28*, **6/*28*) と extensive metabolizers (EM) 群 (**6/*1*, **28/*1*, **1/*1*) の 2 群に分けた。統計解析はフィッシャーの正確確率検定を用いて行った。

3. 結果

全 8 例のうち 2 例が初回治療例、5 例がイマチニブ耐性例、1 例がインターフェロン α 及びイマチニブ耐性例であった (表 1)。6 例が初回投与量を標準量より減量されており、減量の理由は不整脈 (心房細動) が 2 例、大動脈弁置換術の既往、大動脈弁逆流症、貧血、イマチニブ投与時の重篤な毒性がそれぞれ 1 例であった。治療期間の中央値は 29.8 カ月 (8.4 – 45.3 カ月) であり、8 例全例で分子生物学的効果を認め、慢性期を維持していた。8 例のうち 3 例がニロチニブの薬物代謝酵素の一つである CYP3A4 活性を阻害する可能性がある薬剤の投与を受けていたが、ニロチニブによる重篤な毒性との明らかな関連は認めなかった。

8 例のうち 5 例でニロチニブ投与中に重篤な毒性を認めた (表 2)。PM 群では 3 例のうち全 3 例、EM 群では 5 例のうち 2 例で重篤な毒性を認めており、その内訳は、**6/*6* 症例で QTc 間隔延長 (グレード 3)、**6/*6* 症例で血清リパーゼ値上昇 (グレード 3) 及び高ビリルビン血症 (グレード 2)、**6/*28*

症例で貧血 (グレード 3) 及び腹痛を伴う肝嚢胞からの出血 (グレード 2)、*1/*1 症例で血清リパーゼ値上昇 (グレード 3)、*1/*1 症例で両下肢の疼痛 (グレード 3) であった。PM 群は EM 群と比較して統計学的な有意差は認めなかったが ($p = 0.196$)、重篤な毒性の発現リスクが高い傾向にあった。

4. 考察

ニロチニブ投与を受けた日本人 CML 患者 8 例の薬理遺伝学的な検討により、PM 群 3 例全例において重篤な毒性を認めた。ニロチニブはしばしば QTc 間隔延長や高ビリルビン血症を来することが知られている。未治療 CML 患者を対象とした ENESTnd 試験では、グレード 3 以上の高ビリルビン血症は 5.7%、グレード 2 以上の QTc 間隔延長は 1%未満で認められている。QTc 間隔延長の頻度は稀ではあるが、心室細動など致死的な毒性につながる可能性があり、臨床的に重要である。

本研究において、*6/*6 の 1 症例で標準量の 50%量にも関わらず、用量依存性に重篤な QTc 間隔の延長 (グレード 3) を認めた。この症例は未治療の慢性期 CML の 66 歳女性であり、ニロチニブ投与開始 4 年前に大動脈弁狭窄症に対して弁置換術を施行されていた (投与開始時の NYHA I 度)。CYP3A4 阻害薬、及び薬剤性 QT 間隔延長の報告がある薬剤の内服歴はなかった。心疾患による手術歴を考慮し、ニロチニブの初回投与量は 1 回 150 mg、1 日 1 回の内服に減量された。ニロチニブ投与開始時の心電図における QTc 間隔は 471 msec (グレード 1) であった。投与開始 2 ヶ月の時点で重篤な毒性が認められなかったことから、標準量の 50%量に相当する 1 回 300 mg、1 日 1 回の内服へ増量された。増量後、明らかな自覚症状はなかったが、QTc 間隔が 531 msec (グレード 3) まで延長したため、ニロチニブが 1 回 200 mg、1 日 1 回へ再度減量された。再減量後の QTc 間隔は 470 msec (グレード 1) と投与開始時の状態まで改善した。なお、経過中に QTc 間隔延長を誘発するような薬剤は使用していなかった。用量依存的な QTc 間隔延長の機序は明確ではないが、ニロチニブは UGT1A1 によりグルクロン酸抱合反応を受けており、遺伝子多型による UGT1A1 活性の低下がニロチニブの血中濃度の上昇を引き起こした可能性が考えられる。また、別の *6/*6 の 1 症例では高ビリルビン血症を認めた。*28 のアレル頻度は白人で約 40%、日本人で約 10 - 15%であるのに対して、*6 の頻度は、白人ではほとんど存在せず、日本人では約 10 - 15% と UGT1A1 遺伝子多型のアレル頻度分布には顕著な人種差が存在する。今回の検討により、日本人において *6 は *28 と同様に重篤な毒性の発現リスクを高めることが示唆された。

本研究は重篤な毒性が 8 例中 5 例で認められた。これまでの報告と比較し頻度が高いが、その要因として、少数例の検討であること、あるいは臨床試験と実地臨床という患者背景の差が考えられる。統計学的な有意差は認められなかったが、PM 群は EM 群と比較し重篤な毒性の発現リスクが高いと考えられ、ニロチニブの重篤な毒性リスクを事前に予測するために *28 及び *6 の判定は有用であると考えられた。

5. 結語

日本人 CML 患者において、UGT1A1 遺伝子多型 (*28 及び *6) がニロチニブによる重篤な毒性リスクを高めることが示唆された。本研究は少数例の検討であるが、ニロチニブの投与が計画されている症例では、UGT1A1 遺伝子多型を判定することにより、ニロチニブの初回投与量の調整や、心毒性のリスクが小さい薬剤の使用を検討する指標となる可能性がある。