

主論文の要旨

Association of axitinib plasma exposure and genetic polymorphisms of ABC transporters with axitinib-induced toxicities in patients with renal cell carcinoma

〔 進行性腎細胞癌患者におけるアキシチニブ血中濃度および ABC トランスポーターの遺伝子多型と有害事象の関連 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
臨床医薬学講座 医療薬学分野

(指導：山田 清文 教授)

加藤 博史

【緒言】

アキシチニブは血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR-1、2 及び 3) のチロシンキナーゼ阻害剤であり、進行性の腎細胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) に対して適応をもつ経口分子標的治療薬である。近年アキシチニブの血中濃度-時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve, AUC) と治療効果および有害事象が相関するという可能性が示唆されているが、その関連を示すデータはまだ少なく血中濃度測定は実臨床において行われていない。

一方、小腸上皮細胞などに発現する薬物排出トランスポーターである breast cancer resistance protein (BCRP, *ABCG2* 遺伝子) および P-glycoprotein (MDR1, *ABCB1* 遺伝子) には遺伝子多型が存在し、薬物の体内動態の個人差に影響することが明らかとなっている。他の分子標的薬においてはそれらの遺伝子多型が血中濃度に影響し、治療効果および有害事象に関連するという報告があるが、アキシチニブにおける検討はまだ十分ではない。

そこで本研究では RCC 患者においてアキシチニブの AUC と各遺伝子多型、およびアキシチニブ治療に伴う有害事象の関連解析を行い、それらの測定が有害事象の予測指標となるかどうかについて検討を行った。

【対象及び方法】

2013 年 1 月から 2015 年 11 月までの間に名古屋大学医学部附属病院にアキシチニブ治療の導入目的で入院し、本研究への参加に同意が得られた RCC 患者 20 名を対象とした。アキシチニブ内服開始初日および定常状態において内服直前および 0.5、1、2、4、6 時間後に採血し、血漿中のアキシチニブ濃度を UPLC-MS/MS 法にて測定した。また real-time PCR 法により *ABCG2* 421C>A (rs2231142)、*ABCB1* 1236C>T (rs1128503)、*ABCB1* 2677G>T/A (rs2032582)、*ABCB1* 3435C>T (rs1045642) の各遺伝子多型を解析した。有害事象は CTCAE v4.0 により評価した。アキシチニブ血中濃度と有害事象および臨床効果の関連性について解析を行った。

【結果】

対象患者の年齢中央値 (範囲) は 67 歳 (35-78 歳)、男性 14 名、女性 6 名であった。標準投与量 (5mg を 1 日 2 回内服) において、*ABCG2* 421A/A (ホモ型) の遺伝子多型をもつ患者 (n=1) の定常状態におけるアキシチニブ最高血中濃度 (C_{max}) は 70.1 ng/mL であり、421C/A (ヘテロ型; 22.9 ng/mL、中央値) または 421C/C (野生型; 25.4 ng/mL、中央値) の患者群と比較して顕著に増大していた (Table 1)。また *ABCB1* (1236C>T、2677G>T/A、3435C>T) ハプロタイプで TT(A)T を有する患者群では定常状態におけるアキシチニブの AUC_{0-6} がそれ以外の患者群と比較して有意に高かった ($P = 0.043$) (Fig. 1)。

治療期間中に倦怠感 (グレード 1 以上) が発現した患者群では、定常状態におけるアキシチニブの AUC_{0-6} が有意に上昇していた ($P=0.013$) (Table 2)。有害事象を原

因とするアキシチニブの減量・中止に至るまでの期間は、 AUC_{0-6} が高い患者群において有意に短かった（中央値：35日 vs. not reached、 $P=0.024$ ）（Fig. 2a）。*ABCG2* および *ABCB1* 遺伝子多型はアキシチニブの有害事象の発現と直接的な関連は無かった（Table 3）。

アキシチニブ治療継続期間（Time to Treatment Failure, TTF）の中央値は122日であった。グレード2以上の高血圧が発現した患者群のTTFは、グレード1以下の患者群と比較して有意に長かった（中央値：267日 vs. 52日、 $P=0.017$ ）（Fig. 2b）。しかしながら定常状態における AUC_{0-6} が高い患者群と低い患者群の間においてTTFに有意な差は認められなかった。

【考察】

ABCG2、*ABCB1*の遺伝子多型をもつ患者においてはBCRPおよびMDR1の薬物排出機能が低下し、アキシチニブの消化管吸収量が増加して血中濃度が上昇することが考えられた。しかしながら薬物動態に関わる遺伝子多型のアキシチニブ血中濃度に対する影響については否定的な報告もあり、また経口薬の血中濃度に影響する因子は複雑であることから、今後のさらなる検討が必要であると考えられる。

過去の大規模臨床試験においてアキシチニブの減量、中止に至った有害事象の中で倦怠感が最も多く、本研究においてもそれは同様であった。さらに本研究において倦怠感が発現した患者群では定常状態におけるアキシチニブのAUCが有意に高く、またAUCが高値であった患者群では有害事象により早期にアキシチニブの減量・中止に至る傾向がみられたことから、有害事象による治療離脱を防ぐためには血中濃度の測定が有用である可能性が示唆された。近年スニチニブなど他の分子標的治療薬においても、血中濃度が有害事象発現の予測因子になり得ることが報告されている。しかしながら実臨床において複数回の採血を要するAUCの測定は煩雑であり、今後は少ない採血点でAUCを予測する方法の確立が望まれる。

一方、本研究において臨床効果の指標としてのTTFはグレード2以上の高血圧の発現がみられた患者群において有意に長く、アキシチニブのAUCとは関連がなかった。高血圧はアキシチニブのようなVEGF阻害薬に共通して発現する有害事象であり、抗腫瘍作用に寄与する主の作用機序によって発現するためclass adverse effectと呼ばれる。スニチニブなどでは高血圧の発現が生存期間の延長に関連することが報告されており、本研究の結果からアキシチニブにおいても同様の関連がある可能性が示唆された。

【結論】

RCC患者におけるアキシチニブ血中濃度の測定は有害事象発現の予測に有用であり、アキシチニブ治療の長期継続に寄与できる可能性が示唆された。