

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 加 藤 博 史

論 文 題 目

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)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

安藤 雄一 


名古屋大学教授

委員

長谷川 好規 

名古屋大学教授

委員

横井 毅 

名古屋大学教授

指導教授

山田 清文 

論文審査の結果の要旨

今回、分子標的薬アキシチニブを導入する進行性腎細胞癌患者に対してアキシチニブの血中濃度と ABC トランスポーターの遺伝子多型、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。その結果、治療期間中に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 が有意に上昇していた。また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 が高い患者群において有意に短かった。*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。以上より、進行性腎細胞癌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。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 同様に進行性腎細胞癌に適応をもつスニチニブはトラフ値と AUC が相関することが報告されているが、アキシチニブは本研究においてトラフ値と AUC は相関しないことが明らかとなった。臨床応用を展開していく上では、薬剤暴露量を示す AUC を推定できる簡便な採血点を確立することが重要であると考えられる。
2. AUC が高い患者群および低い患者群の間において治療継続期間に有意な差は無かったが、有害事象の発現により減量した後に内服を継続して有効性を維持できている可能性が考えられる。AUC と有効性の指標となる血圧は相関性が弱いことが報告されており、AUC の高低が治療継続期間と関連しない本研究の結果と矛盾しない。
3. 特に *ABCG2* 421C>A 遺伝子においてマイナーである A アレルをもつ人は日本人を含むアジア人に多いことが報告されており、*ABCG2* によってコードされる BCRP の基質となる薬剤を投与する際には注意が必要である。
4. 基質となるトランスポーターが複数存在することや、患者の薬物代謝能の違いなどにより、アキシチニブ経口投与後の血中濃度は単一のトランスポーター発現量のみで説明することは困難であり、有害事象の指標としては血中濃度の実測値が有用であることが考えられる。

本研究は、進行性腎細胞癌患者におけるアキシチニブ血中濃度測定の有用性を提唱する上で重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	加藤博史
試験担当者	主査	安藤雄一	長谷好規	横井勇毅
	指導教授	山田清文		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. アキシチニブの暴露量を推定する最適な採血ポイントについて
2. 有害事象を回避するためアキシチニブの血中濃度を指標に投与量を調節した場合の治療効果について
3. ABCトランスポーターの遺伝子多型の人種差について
4. 遺伝子多型が有害事象と直接の関連が無い理由について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、医療薬学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。