

氏名・(本籍)	高橋 佳子 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 1118 号
学位授与の日付	令和 6 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Impact of trough abiraterone level on adverse events in patients with prostate cancer treated with abiraterone acetate (前立腺癌に対するアビラテロン酢酸エステル投与患者におけるアビラテロン血中濃度と有害事象の関連検討)
論文審査委員	(主査) 柴田 浩行 教授 (副査) 高橋 直人 教授 菊地 正史 教授

学位論文内容要旨

論文題目

Impact of trough abiraterone level on adverse events in patients with prostate cancer treated with abiraterone acetate

(前立腺癌に対するアビラテロン酢酸エステル投与患者におけるアビラテロン血中濃度と有害事象の関連検討)

申請者氏名 高橋 佳子

研究目的

アビラテロン酢酸エステルは Cytochrome P450 (CYP) 17A1 阻害薬であり、去勢感受性転移性前立腺癌 (metastatic castration-sensitive prostate cancer : mCSPC)、去勢抵抗性転移性前立腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer : mCRPC) の標準治療薬として使用されている。アビラテロン酢酸エステルは経口内服薬であり、代謝産物や血中濃度が効果や有害事象に影響を及ぼす可能性がある。アビラテロン酢酸エステルは 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase (3 β -HSD) によって Δ 4-Abiraterone (D4A) に代謝され、前立腺癌の抗腫瘍効果に関連することが知られている。本研究ではアビラテロン酢酸エステルを投与した mCSPC と mCRPC 症例で血漿 abiraterone (ABI) および D4A 濃度を測定し有害事象発症および遺伝子多型との関連を検討した。

研究方法

2016 年 3 月から 2021 年 5 月までに秋田大学医学部附属病院泌尿器科と九州大学医学部附属病院泌尿器科で、アビラテロン酢酸エステルを投与した mCSPC あるいは mCRPC 症例のうち、本研究への参加同意が得られ、トラフ値評価が可能であった 68 症例を対象とした。秋田大学および九州大学の倫理委員会の承認を得て行った。アビラテロン酢酸エステル 1000mg に加え、mCSPC、mCRPC それぞれにプレドニゾロン 5mg、10mg を併用投与した。患者全血を採取し、5 分以内に血漿分離し、測定まで -80 $^{\circ}$ C に凍結保存した。内部標準物質としてソラフェニブを用いた高速液体クロマトグラフィー法を用いて血漿 ABI および D4A 濃度を測定した。有害事象は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver 4.0 を用いて評価した。血漿 ABI および D4A 濃度と有害事象発症および、既報から血中濃度に関連する可能性のある遺伝子多型につき統計学的解析を行った。統計解析は SPSS ver. 28 と R ver. 3.6.3.11 を使用した。

研究成績

年齢の中央値は 72 歳 (四分位範囲 68~77 歳)、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status は 83.8% が 0 であった。トラフ値評価が可能であった 68 例のうち mCSPC は 33 例、mCRPC は 35 例であった。Gleason Score は 8 以上が 94.1%、血清 PSA の中央値は 273.5ng/mL (四分位範囲 64.6~766.1 ng/mL) であった。初期の 15 例で ABI および D4A 血中濃度を投与開始 2 週、4 週、3 か月と縦断的に血中濃度測定を行い、測定時期による差がないことを確認し、その後の解析は投与開始 4 週後の血中濃度を使用した。ABI 血中濃度中央値は 18.1ng/mL (四分位範囲 10.9~30.3 ng/mL)、D4A 血中濃度中央値は 0.97ng/mL (四分位範囲 0.42~1.62 ng/mL)、D4A/ABI 中央値は 0.047 (四分位範囲 0.018~0.079) であった。51.5% の症例になんらかの有害事象が発症し、aminotransferase/alanine aminotransferase (AST/ALT) 上昇 (17.7%)、ホットフラッシュ (11.8%)、高血糖 (4.4%)、倦怠感 (4.4%) の順に多かった。Grade3 以上の有害事象は全体の 8.8% に生じ、AST/ALT 上昇 (5.9%)、心不全 (1.5%)、高血糖 (1.5%) の順に多かった。中央値で二群に分けた場合、ABI 高値群は ABI 低値群に比較し、Grade1 以上の有害事象発症率が有意に高かったが (p=0.009)、D4A 濃度と有害事象発症率には有意な関連はなかった (p=0.467)。Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析により Grade1 以上の有害事象の発症を予測する ABI 最適カットオフ値を計算すると 20.6ng/mL であった。加えて、ABI 高値群 (\geq 20.6ng/mL) は ABI 低値群 (<20.6ng/mL) に比較し有意に Grade1 以上の有害事象およびホットフラッシュが多かった (71.9% vs. 33.3%, p=0.002; 21.9% vs 2.8%, p=0.022)。また、多変量解析で ABI 高値群 (\geq 20.6ng/mL) は Grade1 以上の有害事象発症の独立した危険因子であった (オッズ比, 5.55; 95% 信頼区間: 1.02~30.08)。更に、ABI 高値群 (\geq 20.6 ng/mL) は ABI 低値群 (<20.6ng/mL) に比較し、アビラテロン酢酸エステル継続期間を有意に短く (17 か月 vs. 30 か月, p=0.021)、ABI 高値と mCRPC がアビラテロン酢酸エステル継続期間短縮の独立した危険因子であった (ハザード比 4.89, 95%信頼区間 1.66~14.38; ハザード比 4.87, 95%信頼区間 1.62~14.63)。

続いて、アビラテロン酢酸エステルを投与した mCRPC 患者において HSD3B1 と SRD5A2 遺伝子多型と予後に関連する報告があること、CYP3A 遺伝子多型が複数の薬剤の薬物代謝に影響する報告があることから、関連遺伝子多型の ABI、D4A 血中濃度への影響を検討したが HSD3B1(rs1047303)、SRD5A2(rs5223349)、CYP3A4(rs2242480) 遺伝子多型と ABI、D4A 血中濃度に有意な関連は認めなかった。

結論

ABI 血中濃度高値症例では有害事象の発症頻度が高く、アビラテロン酢酸エステル継続期間が有意に短縮した。先行研究では ABI カットオフ値 8.4 ng/mL 以上で無増悪生存期間を有意に延長したと報告されている。今回の結果も合わせると ABI 血中濃度を一定の有効血中濃度を保ちつつ高くなりすぎないように投与することが有効かつ有害事象を回避したアビラテロン酢酸エステル治療につながると考える。さらに今回の解析では ABI や D4A 血中濃度に関連する遺伝子多型は同定できなかったが、検討多型数や症例数が少ないことが原因である可能性も高い。今後、症例の追加による治療効果・予後との関連検討および網羅的遺伝子多型解析による関連多型の同定を行うなど、アビラテロン酢酸エステル投与個別化に向けて検討を続けたい。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主査：柴田浩行

申請者：高橋佳子

論文題名：英文 Impact of trough abiraterone level on adverse events in patients with prostate cancer treated with abiraterone acetate
(和訳) 前立腺癌に対するアビラテロン投与患者におけるアビラテロン血中濃度と有害事象の関連検討

要旨 【目的】アビラテロン (ABI) のプロドラッグ、アビラテロンアセテート (AA)を投与された転移性前立腺がん患者における有害事象 (AE) に関して、ABI とその代謝物 Δ4-アビラテロン (D4A) の血漿トラフ値の影響を評価した。【方法】本研究には、2016年から2021年にAAで治療された患者が登録された。ABI および D4A の血漿トラフ濃度を高速液体クロマトグラフィーで測定した。ABI を D4A に代謝する 3βHSD1 と SRD5A2 の遺伝子多型、HSD3B1 rs1047303、SRD5A2 rs523349、およびシトクロム P450 ファミリー3A メンバー4 の遺伝子多型 rs2242480 を評価した。【結果】AA で治療された 68 人で、ABI と D4A 血漿トラフ値の中央値はそれぞれ 18.1 ng/mL と 0.94 ng/mL だった。ABI が高い血漿トラフ値 (≥20.6 ng/mL) を示す場合、AE が有意に発生し、ABI の高い血漿トラフ値は多変量解析で独立したリスク因子 (オッズ比 7.20、95%信頼区間 (CI): 2.20~23.49)であった。また、これはAA中止の独立した危険因子であった (オッズ比、4.89、95% CI: 1.66~14.38)。3つ遺伝子多型とABIやD4Aの血中濃度、およびAEの発生率とは関連しなかった。【結論】ABIの高い血漿トラフ値はAEの発生およびAAによる治療中止と関連する。

1) 斬新さ

これまでの研究ではABI血中濃度が転移性前立腺がんの治療成績と関連することが示されてきた。しかし、既存の研究では血漿トラフ値と安全性についての報告はない。本研究では、

ABIのトラフ値やD4Aに代謝する酵素の遺伝子多型とAEとの関連について初めて報告した点について斬新性が認められる。

2) 重要性

本研究では、転移性前立腺がんに対してAAによる受けた場合、ABIのトラフ値が高いとAEが著しく高いことを前向きに明らかにしている。逆にABIのトラフ値が低いとAEの割合が低いことを示している。また、ABIの高い血漿トラフ値はAAによる治療中止とも関連していた。AAの治療によるAEを回避するためにABIの血漿トラフ値のモニタリングは患者ケアに有用なバイオマーカーであることを提唱している。

3) 研究方法の正確性

ABIやD4Aの血漿トラフ値の測定は高速液体クロマトグラフィーで行われた。一塩基多型のアッセイはQIAamp Blood Kitを用いて血中DNAを抽出し、rs1047303とrs523349はTaqMan® SNP Genotyping Assaysで行われた。九州大学病院と秋田大学医学部附属病院から参加者が得られた。臨床研究の実施に際して、秋田大学において研究倫理委員会の審査を受けている (No. 1498)。参加者からは文書同意を得ている。結果の解釈においては統計学的手法を用いて解析し、正しく結論を導き出している。本研究はEuropean Journal of Clinical Pharmacology誌のレビューアーの査読を受けて、アクセプトされており、本研究の方法の正確性などは第三者的にも証明されている。

4) 表現の明瞭さ

論文では背景、方法、結果、結論が簡潔に述べられており、その表現は明瞭である。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。