Akita University

氏　名　・（本籍）	五十嵐　龍馬（秋田県）
専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	医博甲第９８３号
学位授与の日付	平成 30 年 9 月 28 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	Contribution of UGT1A1 genetic polymorphisms related to axitinib pharmacokinetics to safety and efficacy in patients with renal cell carcinoma （アキシチニブの薬物動態に関与する UGT1A1 遺伝子多型の 腎細胞癌患者における安全性と治療効果への寄与）
論文審査委員	（主査）　教授　高橋　直人 （副査）　教授　野村　恭子　　教授　後藤　明輝

Akita University

学 位 論 文 内 容 要 旨

Contribution of UGT1A1 genetic polymorphisms related to axitinib pharmacokinetics to safety and efficacy in patients with renal cell carcinoma

（アキシチニブの薬物動態に関与するUGT1A1遺伝子多型の腎細胞癌患者における安全性と治療効果への寄与）

申請者氏名　五十嵐　龍馬

研　究　目　的

アキシチニブは血管内皮増殖因子受容体（Vascular Endothelial Growth Factor Receptor : VEGFR）-1、-2、-3を選択的に阻害する経口チロシンキナーゼ阻害剤であり転移性腎細胞癌の治療に用いられるが、有害事象の発現や治療効果には個人差がある。治療の安全性や効果を予測し、患者個別の治療計画を策定するTherapeutic drug monitoring（TDM）には、治療前の薬剤血中濃度に関与する遺伝子の多型解析や治療中の薬剤血中濃度測定が有用であるが、アキシチニブに関するものはこれまでほとんど報告されていない。本研究ではアキシチニブを投与された患者の薬物血中濃度測定ならびに、薬剤トランスポーターおよび薬物代謝に関わる遺伝子の多型解析を行い、有害事象の発現、治療効果および予後との関連について検討した。

研　究　方　法

2012年9月から2015年10月までの期間に、秋田大学医学部附属病院においてアキシチニブを使用した転移性腎細胞癌患者46名を対象とした。アキシチニブ投与開始から7日目の、内服直前および内服後2、4、8、および12時間後に採血し、超高速液体クロマトグラフィーでアキシチニブ血中濃度を測定し（C_0、C_2、C_4、C_8およびC_{12}；ng/mL)、0-12時間でのAUC_{0-12}を計算した。また各患者の*SLCO1B1*、*SLCO1B3*、*SLCO2B1*、*ABCB1*、*ABCG2*、*CYP2C19*、*CYP3A5*および*UGT1A1*の遺伝子多型を解析した。有害事象はCTCAE v4.0、また治療効果はRECIST v1.0に則り評価した。遺伝子多型とアキシチニブ血中濃度、およびアキシチニブ血中濃度と治療効果や有害事象、予後との関連について解析した。またROC曲線を用いて重篤な有害事象を来すアキシチニブ血中濃度のカットオフ値を求めた。予後は全生存期間および無増悪生存期間につき調査した。

研　究　成　績

C_0、C_2、C_4、C_8およびC_{12}の中央値はそれぞれ11.41、16.87、34.27、18.04 および6.18 ng/mLであり、C_0とAUC_{0-12}は有意な正の相関を認めた（R2 = 0.498、$p < 0.001$)。*UGT1A1*低代謝群（**6/*6*、**6/*28*および**28/*28*；N = 10）は、高代謝群（**1/*1*、**1/*6*、**1/*28*および**27/*28*；N = 36）と比べ、C_0およびAUC_{0-12}の中央値がそれぞれ有意に高かった（23.6 vs. 7.8 ng/mL、$p = 0.030$および441.3 vs. 217.1 ng・h/mL、$p = 0.007$; Mann-Whitney U test)。G2以上の甲状腺機能低下症、食欲不振を来した患者群のC_0中央値は、G1の患者群と比べて有意に高かった（13.4 vs. 3.5 ng/mL、$p = 0.005$および13.9 vs. 6.6 ng/mL、$p = 0.035$; Mann-Whitney U test)。G2以上の甲状腺機能低下症、食欲不振を来すC_0のカットオフ値はそれぞれ6.6 ng/mL（$p = 0.005$)、7.1 ng/mL（$p = 0.035$）であった。治療効果ごとのアキシチニブ血中濃度には有意差は認めなかった。アキシチニブ血中濃度と無再発生存期間との間に有意な関連は認めなかったが、全生存期間については、$C_0 \geq 5$ ng/mL群（N = 31）は$C_0 < 5$ ng/mL群（N = 15）に比べ、全生存期間中央値が有意に延長した（全生存期間中央値到達せず vs. 324日、$p = 0.022$、log-rank test)。しかし、アキシチニブ血中濃度に影響を及ぼした*UGT1A1*低代謝群と高代謝群の間に、無増悪生存期間および全生存期間の統計学的な有意差は認めなかった。

結　　論

肝でのグルクロン酸抱合に関わる遺伝子*UGT1A1*の多型における低代謝群のアキシチニブ血中濃度は有意に高値であり、またアキシチニブ血中濃度の高値はG2以上の有害事象の発現頻度や、全生存期間と有意に関連した。しかし*UGT1A1*遺伝子多型はアキシチニブによる重篤な有害事象の発現や予後の延長と直接には関連しなかった。アキシチニブにおけるTDM戦略では、*UGT1A1*多型をイリノテカンのように治療前に予め解析するよりも、治療中での血中濃度測定による調節が推奨されると考えられた。

Akita University

学位（博士−甲）論文審査結果の要旨

主　査：高 橋 直 人
申請者：五十嵐 龍馬

論文題名：Contribution of UGT1A1 genetic polymorphisms related to axitinib pharmacokinetics to safety and efficacy in patients with renal cell carcinoma
(アキシチニブの薬物動態に関与する UGT1A1 遺伝子多型の腎細胞癌患者における安全性と治療効果への寄与)

要旨

著者の研究は論文内容要旨に示すように、VEGFR を選択的に阻害するチロシンキナーゼ阻害剤のアキシチニブの転移性腎細胞癌に対する有効性と安全性に関してアキシチニブの血中濃度の影響が認められるか、臨床検体を用いて検討したものである。アキシチニブの肝代謝に関わる遺伝子 UGT1A1 の多型において低代謝群（＊６／＊６、＊６／＊２８、＊２８＊２８）が高代謝群（＋１／＊１、＊１／＊６、＊１／＊２８、＊２７／＊２８）に比べて有意に血中濃度が高いこと、アキシチニブの血中濃度は有害事象（G2 以上）を発現した群において有意に高いこと。一方、トラフ血中濃度の高い群（5ng/mL 以上）のほうが全生存率に有意に関連することを示した。

本論文の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

１）斬新さ

経口チロシンキナーゼ阻害剤の薬物濃度測定と治療効果や副作用の発現については、現在まで種々の悪性疾患で報告されている。一般的に経口チロシンキナーゼ阻害剤の薬物濃度は個人差が大きく広い分布を示し、薬剤のバイオアベイラビリティーや薬物代謝または薬物輸送遺伝子の多型に基づく活性の個人差によるものが推定されている。血液疾患においては経口チロシンキナーゼ阻害剤の有効治療域が想定され、テーラーメイド治療として薬剤濃度をみながら個人個人で用量を調整する Therapeutic Drug Monitoring/management (TDM)の応用が提案されている。本研究は、腎細胞癌に対するアキシチニブの TDM の可能性について言及した世界で初めての研究であり、特に UGT1A1 の多型解析において低代謝群の血中濃度が有意に高くなることを初めて明らかにした。

２）重要性

アキシチニブは転移性腎細胞癌に対して現在セカンドラインの薬剤であるが、将来的には抗 PD-1 抗体ペンブロリズマブと併用することでファーストラインとして有用である可能性が知られている。より安全にアキシチニブを用いることが今後の腎細胞癌の治療に求められている。本研究により、UGT１A１の遺伝子多型とアキシチニブのトラフ値測定の有用性が明らかとなり、今後のアキシチニブを用いた腎細胞癌治療の TDM の開発と臨床応用が展開される画期的な研究である。経口チロシンキナーゼ阻害剤のテーラーメイド治療は、副作用なく安全にしかも有効性を得られる最低限の血中濃度を得ることができる用量を設定することで、患者個人にとっても医療経済にとっても極めて重要なテーマである。

３）研究方法の正確性

本研究は臨床検体を用いた観察研究であるが、正確な患者背景の解析、治療効果判定、治療中の副作用の評価とその対応を行い、少ない症例数の中で有用な結論を導き出している。研究方法としては二群の統計学的比較、ROC 解析やカプランマイヤー生存曲線による予後の評価など正確な統計学的手法を元に方法の正確性を担保している。一方、観察研究の限界を乗り越えるためには、前治療やリスク因子による患者背景の多様性を薬物学的要因とともに前向き臨床試験を行い多変量解析で初めて治療効果や全生存期間に関して独立した要因の一つが本研究で示したように本当にトラフ濃度なのかが明らかになると考える。

４）表現の明瞭さ

アキシチニブの転移性腎細胞癌に対する有効性と安全性に関しての血中濃度の影響を検討するための研究目的、方法、結果、考察を簡潔、明瞭に記載していると考える。

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断された。