

氏名・(本籍)	三田 亜紀子 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第1003号
学位授与の日付	平成31年3月21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	Correlation of plasma concentration and adverse effects of bosutinib: standard dose or dose-escalation regimens of bosutinib treatment for patients with chronic myeloid Leukemia (ボスチニブの血漿トラフ値と毒性との関連について:慢性骨髄性白血病患者 に対するボスチニブの標と準量投与方法と用量漸増法の経験)
論文審査委員	(主査) 廣川 誠 教授 (副査) 大森 泰文 教授 中永 士師明 教授

学位論文内容要旨

論文題目

(論文題目の和訳)

Correlation of plasma concentration and adverse effects of bosutinib: standard dose or dose-escalation regimens of bosutinib treatment for patients with chronic myeloid Leukemia

(ボスチニブの血漿トラフ値と毒性との関連について：慢性骨髄性白血病患者に対するボスチニブの標と標準投与法と用量漸増法の経験)

申請者氏名 三田 亜紀子

研究目的

ボスチニブは第2世代チロシンキナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitor; TKI) であり、イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブに抵抗性もしくは不耐容となった慢性期、移行期、急性転化期の慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia; CML) 治療薬である。TKI 治療において分子遺伝学的大効果 (major molecular response; MMR) へより早く到達させる投与量を決定するための Therapeutic Drug Management (TDM) は新たな治療戦略である。またこの方法は TKI の効果を上げるのみならず副作用を軽減させる可能性があり、そのためには適切な目標治療濃度を確定する必要がある。ボスチニブにおいては治療開始1か月以内の血液サンプルで測定されたトラフ濃度 (C0) 値が12か月以内の MMR 到達率と関与するとの報告があるが、治療目標 C0 値に関しては不確定である。またボスチニブの減量は副作用によるものであり、第3相試験では少なくとも1年評価された患者の39%に認められた。現時点での研究で、われわれはボスチニブ投与の標準投与量 (standard dose; SD) 群と用量漸増 (dose escalation; DE) 群の治療開始6か月間の CML 患者の C0 を測定し、ボスチニブの暴露と毒性、特にボスチニブで問題となる肝機能障害と下痢との関連を検討した。

研究方法

日本人 CML 患者に始めの3か月間は2週間おきに、その後6か月まで月1回、定期的にボスチニブの C0 を測定した。ボスチニブ 500mg/日の SD 群 (n=10) と、100mg/日から開始して2週間毎に100mg ずつ増量していく DE 群 (n=15) で毒性 (adverse event; AE) の発生を比較した。Grade1-2の軽度の AE では同用量でボスチニブを続け、grade3以上の

AE では改善するまで一時的に休業し、その後は同用量もしくは100mg 減量しボスチニブを再開する方針とした。DE 群は100mg/日から開始し2週間ごとの増量の結果最終的には最大500mg/day まで増量するように努力した。

研究成績

この研究で DE 群は SD 群に比べ有意に治療中断を免れることが分かった。2群の差は顕著でかつ統計学的に有意であり、治療継続の頻度は DE 群 10人中9人(90.0%) vs. SD 群 15人中2人(13.3%) (P<0.001)、治療中断期間は DE 群 35日 vs. SD 群 14日 (P=0.013) であった。SD 群では治療開始5日以内 (中央値1日) に全員が下痢になり、一方、DE 群ではボスチニブ開始時に下痢は1人を除いては来さなかったが、中央値19日にのこり10人が軽度の下痢を示した。SD 群では50%が治療開始57日目までに grade2 以上の肝障害を来したが、DE 群では15人中4人 (26.7%) で day112 までに (中央値53.5日) grade2 以上の肝障害を来した。AE の発現頻度が低いことと程度が軽い傾向があることから DE 群で中断なく治療を継続できると推測された。6か月間の治療期間で最終投与量はそれぞれ 343mg/day vs. 346mg/day、累積投与量中央値は 51700mg vs. 53550mg と2群で大きな差はなかった。副作用を最小限にするボスチニブの投与量において両群ほぼ同じ C0 値 (63.7ng/mL vs. 63.0ng/mL) であった。Grade2 以上の肝障害をきたした群ときたさなかった群のトラフ値、および grade1 以上の下痢が遷延する群と軽快した群のトラフ値に有意差をみとめ、それぞれの AE をきたした群でトラフ値が高い傾向を認めた。一方、C0 値 91.0ng/mL 以上は grade2 以上の下痢と grade1 以上の肝障害がよりみられる傾向にあるためその C0 を示す用量は日本人 CML には過量と考えられた。そこで、日本人 CML において治療効果と毒性のバランスをとるのに C0 値 63mg/dL で 91.0ng/mL 未満が推奨されると考えられた。

結論

DE 群で有意に治療中断を避けることができた。これらの経験からボスチニブの薬物血中濃度を測ることにより、副作用を避けるための C0 値に応じたボスチニブの投与量を決定する TDM が可能であると考えられた。

学位（博士—甲）論文審査結果の要旨

主 査：廣川 誠

申請者：三田亜紀子

論文題名：Correlation of plasma concentration and adverse effects of bosutinib: standard dose or dose-escalation regimens of bosutinib treatment for patients with chronic myeloid leukemia (ボスチニブの血漿トラフ値と毒性との関連について：慢性骨髄性白血病患者に対するボスチニブの標準量投与方法と用量漸増法の経験)

要旨

著者の研究は、慢性期慢性骨髄性白血病に対する第二世代チロシンキナーゼ阻害剤ボスチニブの治療関連副作用の発現を減らし、治療の中断を避ける方法を薬理的に検証し、提案したものである。国内外の臨床開発試験でほぼ全例に初日から発生している下痢や薬剤中断の重大な原因として知られている肝障害に対して、ボスチニブを少量から段階的に標準投与量まで増量していく方法（漸増法）を実診療の場で蓄積した。この漸増法によってボスチニブの特徴的な副作用による薬剤の中断を避けることが可能であることを示した。さらに標準投与方法でも漸増法でも、治療からドロップアウトしない限り100日までの最終的な累積投与量は二群間で変わらず、最終用量も最終用量におけるボスチニブ血漿トラフ値も二群間で変わらないことを薬理的検討で示した。また、ボスチニブの効果が期待され副作用を避けるためのボスチニブ目標血漿トラフ値が60-90ng/mLであると推定した。

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、現在まで慢性骨髄性白血病を含む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。慢性骨髄性白血病に対するイマチニブ療法などにおいては経口チロシンキナーゼ阻害剤イマチニブ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)の応用が提案され保険収載されている。本研究は、慢性骨髄性白血病に対するボスチニブのTDMの可能性について言及した初めての研究であり、特に薬理的検討において今後本薬剤の投与方法の主流になると考えられる“漸増法”の妥当性を世界で初めて示した研究である。

2) 重要性

本研究は臨床試験で示されたボスチニブの慢性骨髄性白血病に対する治療効果を担保しつつ、副作用を劇的に減らすことを検証した研究であり、今後の多施設前向き臨床試験につながる基礎データとなる。また、目標血漿トラフ値が60-90 ng/mLであると推定しているが、今後このトラフ値が前向き臨床試験で確認されることで、ボスチニブ治療のTDMに展開され応用される重要な臨床研究である。

3) 研究方法の正確性

本研究は前向きに計画された臨床研究ではないが、単施設における実臨床の経験の蓄積と観察に基づくものであり、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。臨床検体を用いた薬物濃度の測定に関しては薬剤部との共同研究として測定精度が担保されている。解析方法としては二群の統計学的比較、ROC解析や Kaplan-Meier 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。

4) 表現の明瞭さ

第二世代チロシンキナーゼ阻害剤ボスチニブの慢性骨髄性白血病における血漿トラフ値と毒性との関連について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られる。

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。