

氏名・(本籍)	田口 大樹 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 1026 号
学位授与の日付	令和 2 年 3 月 24 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	Therapeutic drug monitoring of regorafenib and its metabolite M5 can predict treatment efficacy and the occurrence of skin toxicities. (レゴラフェニブとその代謝産物 M5 の血中濃度モニタリングを用いた治療効果と皮膚毒性の予測)
論文審査委員	(主査) 寺田 幸弘 教授 (副査) 本山 悟 教授 山田 武千代 教授

学位論文内容要旨

研 究 成 績

レゴラフェニブ、M2、M5 のトラフ値はそれぞれ 318-9467 ng/ml、34-3594 ng/ml、38-3796 ng/ml であり、症例ごとのトラフ値に非常に大きな差があることが判明した。また、進行結腸直腸癌の 6 例において C_{\max} と AUC (0-12 hr) を測定し、 C_{\max} はレゴラフェニブ、M2、M5 においてそれぞれ 556-9467 ng/ml、115-3594 ng/ml、55-1393 ng/ml、AUC は 4668-65608 ng h/ml、855-26258 ng h/ml、557-14317 ng h/ml であり、これらの値とトラフ値は相関することが示された。一部に標準投与量 (160 mg/日) が投与されてもトラフ値が極端に低い症例が認められ、個人差が大きいことが示された。また、同一症例で血中濃度を複数回測定するとトラフ値に数倍のバラツキが認められた。また、*CYP3A5* の (*3/*3) の群でレゴラフェニブの C_t/D が有意に低かったものの (P=0. 0072)、M2、M5 においては有意差を認めなかった。その他の *UGT1A1*、*ABCB1*、*ABCG2* の SNP と C_t/D との間に相関性は認められなかった。M2、M5 の C_t/D は皮膚毒性のグレードとの間に有意な相関性がみられた (M2:P=0. 0193, M5:P=0. 001)。

結 論

レゴラフェニブと活性代謝物 M2、M5 のトラフ値は C_{\max} や AUC (0-12 hr) と良く相関し、これらの代用となる可能性が示された。トラフ値の測定は単回の採血で良く、患者への負担が少ない。先行研究の AUC 解析で示された結果と同様に、レゴラフェニブや活性代謝物 M2、M5 のトラフ値も個人差が大きく、また症例によっては 2 倍以上のバラツキがあることも示された。これらの差を生じる要因として *UGT1A1*、*CYP3A5*、*ABCB1*、*ABCG2* の SNP との関連は示されなかった。個人差を生む要因の解明が必要である一方で併用薬の有無や服薬方法などのチェックによりトラフ値の改善を図れないか検討する必要がある。また、十分なトラフ値を得られない症例では、レゴラフェニブの治療効果を期待できないと思われる。数回のトラフ値のモニタリングによってもトラフ値が上がらない症例は、これらを治療対象から除外することも検討すべきかもしれない。手足症候群は QOL を大きく低下させ、レゴラフェニブの減量や投与中止に最も影響を与えている。今回の検討で M2、M5 の C_t/D と皮膚毒性との間に相関が認められた。M5 の血中半減期はレゴラフェニブや M2 と比較して長く、このことが皮膚毒性に影響する可能性がある。M5 のトラフ値をモニタリングすることで皮膚毒性を予見できる可能性が示された。

結 語

本研究によってレゴラフェニブとその代謝産物の血中濃度モニタリングによって、レゴラフェニブの投与が不適切と思われる症例の除外や重篤な皮膚毒性の予見につながることを示唆された。本検討は未だ小規模な集団の解析であり、本法の有用性については今後、症例を積み重ねることにより、その妥当性を検証する必要がある。

Therapeutic drug monitoring of regorafenib and its metabolite M5 can predict treatment efficacy and the occurrence of skin toxicities.

(レゴラフェニブとその代謝産物 M5 の血中濃度モニタリングを用いた治療効果と皮膚毒性の予測)

申請者氏名 田口 大樹

研 究 目 的

レゴラフェニブは VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、TIE2、PDGFR、FGFR を標的として腫瘍血管新生を抑制する。また、KIT、RET、RAF1、BRAF (V600E) を標的として癌細胞の異常増殖を抑制する。このようなマルチキナーゼ阻害薬であるレゴラフェニブは抗癌剤に耐性となった結腸直腸癌や消化管間質腫瘍、さらに肝細胞癌や腎癌などに対して適応承認されている。これらの第 3 相ランダム化比較試験において、プラセボ対照と比較して生存期間の延長効果が示されたが、手足症候群、疲労感、下痢、食思不振、嘔声、甲状腺機能異常、高血圧症などの有害事象が高頻度に認められ、特に日本人では 80% の患者に手足症候群を認め、他の人種と比較して有意に高率であった。これらの有害事象により、およそ 75% の症例でレゴラフェニブの用量変更が必要であった。このように毒性の強いレゴラフェニブを安全に使用するには血中濃度のモニタリングが必要になると考えられる。そこで、本研究では高速液体クロマトグラフィーを用いてレゴラフェニブの血中濃度を測定し、治療効果や有害事象との関連を調査した。

研 究 方 法

本研究には 14 例の進行結腸直腸癌および 4 例の消化管間質腫瘍の患者がエントリーされた。すべての参加者よりインフォームド・コンセントを文書で得た。レゴラフェニブの内服は 160 mg/日を 1 日 1 回、3 週間、その後 1 週間休薬とし、担当医の判断による用量調節も可とした。レゴラフェニブ、活性代謝物の M2、M5 のトラフ血中濃度は、day 8 の服用前に採血し、高速液体クロマトグラフィー法を用いて測定した。トラフ値と治療効果、有害事象との相関関係を分析した。トラフ値をレゴラフェニブの投与量で除した値 (C_t/D) を用いて解析を行った。また、薬物動態に関わる 4 つの遺伝子、*UGT1A1*、*CYP3A5*、*ABCB1*、*ABCG2* の一塩基多型 (SNP) と C_t/D との相関性を調べた。抗腫瘍効果は RECIST (ver. 1.1)、有害事象は CTC-AE(ver. 4.0) を用いて評価した。本臨床研究は秋田大学医学部倫理委員会の承認を受け (#1873)、ヘルシンキ宣言に則って行われた。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主 査： 寺田 幸弘

申請者： 田口 大樹

論文題名： Therapeutic drug monitoring of regorafenib and its metabolite M5 can predict treatment efficacy and the occurrence of skin toxicities.

（レゴラフェニブとその代謝産物 M5 の血中濃度モニタリングを用いた治療効果と皮膚毒性の予測）

要旨

著者の研究は、論文内容要旨に示すように、レゴラフェニブおよび代謝産物 **M2**, **M5** の血中濃度と手足症候群をはじめとする有害事象、治療効果との関連を検討したものである。

頻回の血液検査を必要とする AUC , C_{max} と、単回の血液検査で評価可能な C_{trough} が関連することを示し、この C_{trough} をレゴラフェニブの投与量で除した値: Ct/D を用いて評価を行った。その結果、**M5** の Ct/D と皮膚障害のグレードとの間に相関がみられ、皮膚毒性を予測するマーカーとなりうることを示した。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

1) 斬新さ

レゴラフェニブは有害事象の発現が多く、大腸癌、**GIST** の **phase 3** 試験においてもそれぞれ **67%**, **72%** の症例において中止・用量調節を要している。過去の試験において、レゴラフェニブ、**M2**, **M5** の血中濃度の個人差を述べた報告はあるが、血中濃度と有害事象との関連を報告したものはない。本研究の斬新さは、**M5** の血中濃度と有害事象の一つである皮膚障害のグレードに相関がみられることを初めて見出したことにある。

2) 重要性

レゴラフェニブは大腸癌、**GIST** においても、**last line** に近い形で導入されることが多い。前述した **phase 3** 試験においても、奏効率はそれぞれ **1%**, **4.5%** と決して高いものではないが、有害事象により中止を余儀なくされ、本来の治療効果を得ることのできなかつた症例が多く存在する。有害事象の発現を予測することができれば、より適切に治療継続することが可能となるであろう。また、病勢上デメリットとなる休薬も避けることができ、延命につなげられる可能性があるという点は非常に重要であると考えられる。

3) 研究方法の正確性

レゴラフェニブ、**M2**, **M5** の血中濃度測定は、本学で開発し特許を取得した高速液体クロマトグラフィー法を用いて行っている。また、各薬物動態マーカーの **SNP** の検出は **PCR-RFLP** 法を用いて行っている。有害事象や治療効果との相関性についてはいずれも統計学的検討を加えており、客観的な評価法で、正確性があると考えられている。

4) 表現の明瞭さ

レゴラフェニブによる治療の問題点、すなわち皮膚毒性を中心とした有害事象の発現が多く、毒性による治療中止を余儀なくされる症例が多いという点から、その有害事象とレゴラフェニブ、**M2**, **M5** の血中濃度との関連を明らかにし、有害事象の発現を予測しより長期に治療を続けられるようにするという将来的な目標に向けて、研究目的、方法、実験結果、考察を簡潔、明瞭に記載していると考ええる。

（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定された。）