

論文内容の要旨

慢性期慢性骨髄性白血病患者へのダサチニブ治療に関する
薬物動態学・薬力学と臨床効果の検討
(菅原教史, 村井一範, 石田陽治)
(岩手医学雑誌 65 巻, 第 4 号 平成 25 年 10 月掲載(予定))

I. 研究目的

慢性骨髄性白血病[chronic myeloid leukemia (CML)]は多能性造血幹細胞の腫瘍化により, 主として顆粒球が不可逆的に増殖する疾患である. 1990 年代後半に BCR - ABL 蛋白質を標的とする第 1 世代チロシンキナーゼ阻害薬[tyrosine kinase inhibitor (TKI)]のイマチニブが実用化され, CML の治療成績は飛躍的に向上した. 2009 年には第 2 世代 TKI のダサチニブやニロチニブが新規 CML 症例に対して実用化された. しかし, TKI をはじめとする分子標的薬領域において, 薬物動態学[pharmacokinetics (PK)]と薬力学[pharmacodynamics (PD)]の理論を応用した投与法は未だ確立していない.

本研究では, 初発 CML 患者に対して薬剤感受性を測定 (PD 解析) し, 治療開始 1 カ月後のダサチニブ血中濃度の測定 (PK 解析) と, 各パラメータを解析して, ダサチニブの PK /PD, および臨床効果の合致性について検討を行った.

II. 研究対象ならびに方法

2011 年 6 月から 2012 年 12 月までに岩手医科大学血液・腫瘍内科, 青森県立中央病院血液内科, 釧路ろうさい病院内科を受診した新規 CML 患者に対して, 同意の得られた 15 例を対象とした.

PK として, ダサチニブ 1 日 1 回 100mg 内服を開始し, 1 カ月後の内服 1, 2, 4 時間後に採血して血中濃度を測定した. 最高血中濃度を C_{max} とし, 台形法を用いて 0 - 8 時間の薬物血中濃度 - 時間曲線下面積[area under the blood concentration time curve from 0 to 8 hours (AUC_{0-8h})]を算出した.

PD は既報の方法に基づき, フローサイトメトリを用いて個々の患者の保存骨髄液中の CD34 陽性細胞におけるリン酸化 CrkL の阻害の程度を測定した. 50%に阻害される濃度を IC_{50} とし, C_{max}/IC_{50} , AUC_{0-8h}/IC_{50} および time above IC_{50} (TAIC50) を算出し, これらと BCR - ABL mRNA (International Scale ; IS) 値減少率, 臨床効果との関連性を検討した. 各種 PK/PD パラメータと BCR - ABL mRNA 値減少率の相関関係は整次多項式回帰分析で解析した. データは中央値 (範囲) で表した.

III. 研究結果

C_{max} は 99.4 ng/ml (5.5 - 274.4), AUC_{0-8h} は 365.9 ng · h/ml (16.7 - 792.0), IC_{50} は 3.8 ng/ml (0.4 - 49.6), C_{max}/IC_{50} は 25.9 (0.6 - 591.9), AUC_{0-8h}/IC_{50} は 97.6 (2.7 - 1708.4), TAIC50 は 7.67 h (0.64 - 8.00) であった.

治療開始 1 カ月後の BCR - ABL mRNA (IS) 値減少率 (%1M - BCR - ABL) は, TAIC50 と有

意な相関が認められた ($r^2=0.83$, $r=0.91$, $p<0.001$)。TAIC50 が 7 時間以上の症例のうち、% 1M - BCR - ABL が 67%以下となった割合は 100% (8/8) であり、その一方で 7 時間未満の症例では 33.3% (2/6) であった。また、TAIC50 が 7 時間以上であった症例のうち 3 カ月時点の major molecular response 達成は 50% (4/8) であり、一方で TAIC50 が 7 時間未満であった症例では 33.3% (2/6) であった。

IV. 結 語

1. ダサチニブにより治療開始 1 カ月後の BCR - ABL mRNA の有意な減少効果を得るには、CML 細胞が CD34 陽性 CML 細胞の感受性から判断した IC50 濃度に、少なくとも 7 時間以上暴露されることが必要である。
2. ダサチニブは時間依存性に薬理効果を発揮するものと考えられた。
3. 本研究における臨床検体を用いたダサチニブの PK/PD 解析は、初めての報告である。
4. 今回の対象は 15 例と少ないため、今後さらに症例数を重ねていく必要がある。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 千田 勝一 (小児科学講座)

副査 教授 人見 次郎 (解剖学講座：人体発生学分野)

副査 准教授 佐藤 孝 (病理学講座：病理病態学分野)

慢性骨髄性白血病は、22番染色体上の *BCR* と 9番染色体上の *ABL* が複合し、チロシンキナーゼ活性をもつ *BCR-ABL* 融合蛋白質が恒常的に産生されることを主因に発症する疾患である。この治療薬として 1990 年代後半に第 1 世代チロシンキナーゼ阻害薬のイマチニブが実用化され、最近、イマチニブ抵抗性または不耐用の症例に対して、第 2 世代チロシンキナーゼ阻害薬のダサチニブとニロニチブが導入された。

本研究論文は薬物動態学と薬力学の理論を応用して、初発慢性骨髄性白血病患者 15 例をダサチニブで治療したときの効果について検討したものである。この結果、ダサチニブが慢性骨髄性白血病細胞のリン酸化を 50% 以上阻害する血中濃度で 7 時間以上維持されたときに、治療後 1 カ月の *BCR-ABL* mRNA の減少率が大きく、また、治療後 3 カ月の major molecular response 達成率も高いことを示した。ダサチニブに対する反応を薬物動態学・薬力学解析した初めての論文であり、学位に値する。

試験・試問の結果の要旨

薬物動態学と薬力学の理論、慢性骨髄性白血病の遺伝子変異の多様性、本解析結果の臨床応用の方法などについて試問し、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると評価した。

参考論文

- 1) Aripirazole から blonanserin への切り替え：統合失調症 5 症例に関する臨床的検討 (三條克巳, 他 11 名と共著) 臨床精神薬理, 13 巻, 11 号 (2010)
- 2) 有棘赤血球症 (村井一範, 他 2 名と共著) 別冊日本臨床, 新領域別症候群シリーズ, No. 21, 血液症候群 (第 2 版) (2013)