

論文内容の要旨

Characteristics of early-onset hematotoxicity of sunitinib in Japanese patients
with renal cell carcinoma

(日本人の腎癌患者におけるスニチニブの早期血液毒性の検討)
(加藤廉平, 加藤陽一郎, 松浦朋彦, 兼平貢, 高田亮, 小原 航)
(BMC Cancer 17 巻, 1 号 平成 29 年 3 月掲載)

I. 研究目的

チロシンキナーゼ阻害剤のスニチニブは転移性腎癌に対する第 1 選択薬として用いられ、投与量 50mg/日を 4 週投与し 2 週休薬する投与方法が既定の投与サイクルとしされている。しかし、アジア人は欧米人と比較して有害事象の頻度が高いとされ、特に投与開始 4 週以内の血液毒性の発現が多いため、既定の投与サイクルを維持するのが困難なことが多い。

スニチニブの毒性に関連する遺伝子多型として、血中濃度と ATP-binding cassette, sub-family G, member 2 (ABCG2) C421A 変異の関連や骨髄毒性と Fms related tyrosine kinase 3 (Flt3) T738C 変異との関連が報告されている。

スニチニブによる重篤な血液毒性を早期に予測し、適切な用量調整を行うことが治療期間の延長に繋がるかを検討する目的として、スニチニブ投与量の推移と血液毒性の発現との関連ならびに遺伝子多型と投与量や血液毒性との関連について解析した。

II. 研究対象ならび方法

2008 年 6 月から 2015 年 4 月までに当院でスニチニブ治療を行った腎癌患者 72 名を対象とした。4 週投与 2 週休薬の投与サイクルで、毒性に基づいて臨床医の判断により投与量の減量と中止が行われた。投薬期間である 4 週間のうち、前半と後半 2 週間に分けてそれぞれの relative dose intensity (RDI) を算出して血液毒性との関連を解析した。なお、RDI は 50mg/日を最大投与量として算出した。血液毒性の評価は投与開始から 7, 14, 21, 28, 42 日目の各時点で Common Toxicity Criteria for Adverse Events ver 4.0 を用いて行った。サブグループ解析として第 1 サイクルの間に投与量の減量または中止した減量群と開始用量を維持できた維持群の 2 群に分けて比較検討を行った。遺伝子多型解析は TaqMan SNP genotyping assays を用いて解析した。血液検査値の群間比較は Pearson 検定と Fisher 検定を使用し、経時的な変化はペア t 検定とペア Wilcoxon 検定を用いて評価した。患者背景の比較は Fisher 検定、カイ二乗検定と t 検定を用いて解析した。

Ⅲ. 研究結果

第1サイクルにおいて、全体の72例中57例(72%)で投与量の減量または中止がなされていた。減量群と維持群の投与量を比較すると、投与期間の前半2週間の平均RDIは両群同等であったが、後半2週間において減量群のRDIが顕著に低値であった(減量群 $31.0 \pm 3.4\%$, 対維持群 $88.6 \pm 5.5\%$, $p < 0.01$)。この結果より、投与量を減量する原因となった血液毒性が治療開始2週間以内に発現していると推測し、減量群と維持群で投与期間の前半と後半2週間に発現した血液毒性を比較検討した。その結果、減量群では前半2週間でリンパ球減少と血小板減少が維持群と比較して有意に多いことが分かった。また、減量群57例のうち58%の患者が第2サイクルへ移行したが、第2サイクルの投薬期間の4週間を通じてRDI 60%以上が維持されていた。

次に、血液毒性とABCG2とFlt3変異との関連解析をおこなった。減量群では維持群と比較してFlt3 T738C変異の頻度が有意に多かった($p=0.04$)。一方、ABCG2 C421A変異の頻度は両群で有意差は認めなかった。また、Flt3 T738C変異を有する患者は野生型Flt3の患者と比較して投与開始2週間で有意に血小板数の減少が見られた($p=0.04$)。

また、スニチニブ治療の中止理由として有害事象が51%と最多であったが、早期に血小板減少を呈した群では血小板減少を認めない群と比較して治療期間が長い傾向が見られた。

Ⅳ. 結 語

日本人の進行性腎癌患者において、スニチニブ治療の早期に出現する血小板減少に対して用量調整を行うことによる血液毒性の重篤化を防ぐことは治療期間の延長に寄与する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 西塚 哲 (医歯薬総合研究所 医療研究開発部門)

副査 教授 伊藤 薫樹 (内科学講座 血液腫瘍内科分野)

副査 准教授 杉村 淳 (泌尿器学講座)

スニチニブ治療では早期に発現する血液毒性が多いことから投与量の維持が困難となる。本研究では、スニチニブの血液毒性に着目して進行腎癌 79 例における遺伝子多型との関連を検討した。アジア人においてスニチニブの血中濃度上昇とそれに伴う有害事象の増加との関連が報告されている *ABCG2* C421A, およびスニチニブの標的分子の1つである *Flt3* をコードする *Flt3* T738C について、投薬前半と後半の2週間に分けて血中濃度を測定し、さらに TaqMan Assay により genotyping を行った。血液毒性は投与期間前半2週間に出現していたが、血中濃度はスニチニブ減量が必要となる血液毒性の程度とは関連がなかった。*ABCG2* C421A 多型の有無は血液毒性との関連は見られなかったが、*Flt3* T738C を持つ患者群では血液毒性の出現率が有意に高かった。スニチニブ血液毒性に対して *Flt3* T738C 多型をもとにした治療層別化の可能性を示した臨牀的にも遺伝学的にも有意義な論文であり、学位に値する。

試験・試問の結果の要旨

本研究の進行性腎癌に対するスニチニブ治療における遺伝子多型解析について試問を行い、本研究の解析結果や文献的なエビデンスを踏まえて、適切な解答を得た。また、英語の試験に合格した。

参考論文

- 1) Efficacy of Everolimus in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Refractory or Intolerant to VEGFR-TKIs and Safety Compared with Prior VEGFR-TKI Treatment (加藤 廉平, 他5名と共著). Japanese Journal of Clinical Oncology. 44 巻, 5 号 (2014 年 3 月掲載) : p479-485.
- 2) Levofloxacin 耐性大腸菌により経直腸的前立腺生検後に 敗血症ショックに陥った 1 例 (加藤 廉平, 他7名と共著). 泌尿器科紀要. 56 巻, 8 号 (2010 年 8 月掲載) : p453-456.