

肝細胞癌患者におけるレンバチニブの治療効果ならびに副作用発現に対する薬物血中濃度モニタリングの有用性に関する研究

秦, 晃二郎

<https://hdl.handle.net/2324/4475054>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (臨床薬学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏名	秦 晃二郎		
論文名	肝細胞癌患者におけるレンバチニブの治療効果ならびに副作用発現に対する薬物血中濃度モニタリングの有用性に関する研究		
論文調査委員	主査	九州大学	教授 家入 一郎
	副査	九州大学	教授 小柳 悟
	副査	九州大学	准教授 廣田 豪
	副査	九州大学	准教授 江頭 伸昭

論文審査の結果の要旨

レンバチニブは、VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) 1-3、FGFR (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 1-4、幹細胞因子受容体、PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) α 等の受容体チロシナーゼを選択的に阻害することで甲状腺癌や肝細胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)に対する治療効果を発揮する。その高い治療効果の反面、多くの症例で高血圧、蛋白尿、倦怠感および手足症候群等の副作用のためにレンバチニブを減量または休薬を余儀なくされる。HCC患者を対象としたレンバチニブの第II相試験の追加解析では、血中レンバチニブトラフ濃度が高い場合、レンバチニブの減量または休薬につながるような副作用の発現頻度が増加することが報告されている。しかしながら、血中レンバチニブ濃度が治療効果に及ぼす影響については報告されていない。

これまでに報告されている血中レンバチニブ濃度測定法は、LC/MS/MS (liquid chromatograph-tandem mass spectrometer)やHPLC-UV (high performance liquid chromatography-ultraviolet and visible spectrophotometer)を用いた方法であり、LC-MS (liquid chromatography mass spectrometer)を使用して血中レンバチニブ濃度を測定した報告はない。また、既報の多くは内部標準物質 (internal standard, IS)としてレンバチニブの安定同位体を使用しており市販されていない状況であることから、測定法の再現が困難であった。

以上の背景をふまえ、本研究では、LC-MSを用いた血中レンバチニブ濃度の分析法の検討、HCC患者におけるレンバチニブの治療効果ならびに副作用発現に対する薬物血中濃度の関連について検討を行い、以下の新知見を得た。

LC-MSを用いて血中レンバチニブ濃度の分析法をFDAの「Guidance for Industry, Bioanalytical method validation」(ガイドライン)に準拠して検討を行った。ISはエルロチニブを使用した。本分析法の検量線は、定量範囲5.0-1000 ng/mLにおいて良好な直線性を示し、ガイドラインを満たす精度と真度を有した。本分析法の選択性として試料中に含まれるレンバチニブおよびISであるエルロチニブを区別して検出可能か検討した。その結果、ブランク試料のクロマトグラム上にはレンバチニブおよびISの保持時間付近に阻害ピークは認められなかった。前処理操作は血漿100 μ Lに対しISを含むメタノール溶液と硫酸亜鉛水溶液による除蛋白を行った。前処理操作によるレンバチニブの回収率への影響を検討した結果、高い再現性が得られた。LC-MSの分析時間は、1検体あたり7分間であった。安定性試験の結果より、レンバチニブは、 -20°C で保管することにより血漿中で少なくとも10週間、前処理後の試料中で24時間は安定であることが判明した。分析バリデーションは、いずれの項目においてもFDAのガイドラインの基準を満たす結果であった。

次に、21名のHCC患者を対象に、レンバチニブの血中トラフ濃度と治療効果指標である奏効率 (objective response rate, ORR)ならびに副作用発現との関連について検討した。レンバチニブの血中トラフ濃度は、トラフ濃度の中央値 ($C_{\text{trough median}}$)を用いた。 $C_{\text{trough median}}$ は、レンバチニブの治療開始後8日目(定常状態推定到達日)から初回治療効果判定までの期間に各患者から複数サンプル採取して算出した。ORRは、modified response evaluation criteria in solid tumors (mRECIST)に従って判定し、完全奏効 (complete response, CR) または部分奏効 (partial response, PR) と定義した。副作用は、common terminology criteria for adverse events (CTCAE) ver.5.0に基づき重症度 (Grade) を評価した。CR/PR群の $C_{\text{trough median}}$ はstable disease (SD)、progressive disease (PD)群よりも有意に高かった。ROC解析よりORRを達成するための $C_{\text{trough median}}$ のカットオフ値(42.68 ng/mL)に基づいて患者をhigh- $C_{\text{trough median}}$ 群とlow- $C_{\text{trough median}}$ 群に分けて比較検討した。その結果、high- $C_{\text{trough median}}$ 群は、low- $C_{\text{trough median}}$ 群に比してORRが有意に高かった。high- $C_{\text{trough median}}$ 群は、low- $C_{\text{trough median}}$ 群に比して $C_{\text{trough median}}$ が有意に高かったが、レンバチニブの減量ならびに休薬の頻度は2群間で有意な差は認められなかった。high- $C_{\text{trough median}}$ 群においてany gradeの食欲不振とgrade 3の高血圧の発現頻度が有意に高かったが、ほとんどの副作用発現は2群間で有意な差は認められなかった。多変量ロジスティック回帰分析の結果、ORRに影響する因子として $C_{\text{trough median}} \geq 42.68$ ng/mLが独立した因子であることを示された。

以上の研究より、ISとしてエルロチニブを使用しLC-MSを用いた血中レンバチニブ濃度の分析法が、FDAのガイドラインの基準を満たすことを確認した。本分析法は、少量の血漿しか必要とせずISを含むメタノール溶液と硫酸亜鉛水溶液による除蛋白のみで簡便かつ短時間での血中濃度の測定を可能とし、血中レンバチニブトラフ濃度測定に適用できる性能を有していることが示された。また、HCC患者においてORRを達成するには、 $C_{\text{trough median}}$ を42.68 ng/mL以上に維持することの重要性が示された。副作用発現において食欲不振と重篤な高血圧の発現には血中トラフ濃度が関連している可能性が示唆された。2群間においてレンバチニブの減量または休薬の頻度に統計学的な差は認められなかったが、 $C_{\text{trough median}}$ は、low- $C_{\text{trough median}}$ 群よりもhigh- $C_{\text{trough median}}$ 群で有意に高かったことから、レンバチニブの血中トラフ濃度が高い場合には、重篤な副作用発現を慎重に観察することが重要であることが示唆された。本研究成果は、HCC患者におけるレンバチニブの治療効果ならびに副作用発現に対する薬物血中濃度モニタリングの有用性に関して貢献するところが大きく、今後の臨床薬物治療学の発展に寄与するところが多いと考えられる。よって、本論文は博士(臨床薬学)の学位に値すると認める。