

遺伝子多型と薬物動態解析に基づく CDK4/6 阻害薬の個別 化薬物療法を目指した副作用予測に関する研究

愛知県がんセンター

薬剤部 専門員 前田 章光

愛知県がんセンター

乳腺科 医長 澤木 正孝

薬剤部 専門員 橋本 直弥

主任 下村 一景

1. 研究の背景・目的

薬物血中濃度と薬効・副作用の関連を調査するいわゆる PK/PD 研究は古くから実施されている薬理学研究である。がん化学療法においてはメトトレキサートの血中濃度と副作用の関連性、イマチニブの血中濃度と有効性の関連性が報告されており、現在これら血中濃度測定は日常臨床において保険診療で可能となっている。血中濃度モニタリングは、個体間での変動が大きい薬剤において特に有用であるが、乳癌治療に用いる経口抗がん薬である CDK4/6 阻害薬の 1 つであるアベマシクリブは個体差変動が大きく、かつ骨髄抑制や下痢などの副作用が高頻度に認めることが知られているため^(1,2)、本剤について血中濃度モニタリングによる至適用量の設定が可能となれば、重要な臨床的意義をもつと思われる。また、アベマシクリブは治験段階において、主として CYP3A4 によって代謝され、ヒト P 糖蛋白質 (P-gp) や乳癌耐性蛋白質 (BCRP) の基質であることが確認されており、これらの遺伝子多型が個体差変動の大きな要因の 1 つとして考えられるが、これらの遺伝子多型と血中濃度の変動については、十分な検討はできていない。また、薬物の血中濃度は遺伝子多型のみでなく、患者の食事や併用薬による吸収過程、体格や血中アルブミンなどの分布過程、また代謝過程においても併用薬など様々な要因によって影響を受けていると考え

られており、遺伝子多型のみで予測のみでは精度が高い血中濃度予測とは言い難い。そこで本研究は、アベマシクリブの血中濃度に与える影響を環境的・遺伝的要因を含めた総合的な情報に基づいての調査し、薬物血中濃度と副作用の関連性の検討及び、その血中濃度に基づく因子を明らかにすることを目的とする。将来的に副作用予測が可能になれば、患者毎に応じた至適用量設定が可能となり、臨床的な意義は極めて大きいと考えられる。

2. 研究の対象ならびに方法

(1) 対象

愛知県がんセンター乳腺科部において、担当医の判断によってアベマシクリブが投与されるまたは投与中の転移・再発乳がん患者で、文書により同意が得られた 20 歳以上の者を対象とする。実地臨床下で投与された患者の調査のため、研究参加に関する特別な除外基準は設けない。倫理審査委員会で承認された説明文書に則って説明し、同意書に書面で署名を得る。

(2) 方法

有害事象は、内服薬に関する患者自身のノート記録、来院時の医師・薬剤師による問診、診察時の臨床検査値から情報収集を行う。アベマシクリブ服用開始 2 週間後・4 週間後の採血を実施する。血液検体は、血清・血漿・血球それぞれ約 1mL を愛知県がんセンター研究所がん標的治療トランスレーショナルリサーチ分野研究室で - 80℃で保管する。血清及び血漿を用いアベマシクリブの血中濃度測定を行う。血球を用い遺伝子多型の解析を行う。測定する遺伝子多型は薬物輸送担体群 (P-gp・BCRP) として、アベマシクリブの体内動態に影響する遺伝子とする。

加えて、投与前の情報から血中濃度予測シミュレーションが可能か否かの検討を行う。

3. 研究結果

調査対象は 77 名であったが、1 名は同意取得後に未来院となり、調査対象からは除外した。

始めに、12 名の対象患者で以下の予備的検討を実施した。

(1) 薬物血中濃度と有害事象の関連性

血清アベマシクリブ濃度と、好中球数及び血小板数の減少の減少率は、有意な相関を認めた (それぞれ $r = -0.80, P = 0.003$ and $r = -0.70, P = 0.016$)。

(2) 血中濃度の代替指標についての検討

アベマシクリブの血中濃度は、血液毒性との関連を認めたが、一般臨床においてア

ベマシクリブの血中濃度測定は困難であり、代替指標があれば、アベマシクリブの有害事象を事前に予測できる可能性がある。アベマシクリブは腎排泄過程において、有機カチオントランスポーター等でクレアチニン排泄を競合阻害することが知られていることから³⁾、クレアチニンが代替指標になるか検討した。

検討の結果、全症例で血清クレアチニン値に情報を認めたが、治療開始前のクレアチニン値及び治療開始 2 週間後のクレアチニン値と薬物血中濃度及び有害事象に関連性が認められなかった。

以上を予備的試験として、*Invest New Drugs* 誌に投稿し、採択された。

次いで、アベマシクリブを 150mg 1 日 2 回 (300mg/日) で服用開始した患者で、患者のノート記録から前向きに服薬状況などが追跡可能であった 55 名を対象に以下の検討を行った。

患者背景

表 1 のとおり、P-gp に関連する遺伝子多型として、ABCB1 は 1236T>C, 2677C>T/A, 3435C>T の 3 か所、BCRP に関連する遺伝子多型として、ABCG2 421C>A の 1 か所を測定した。

(1) 有害事象について

55 名の患者のうち調査期間である 4 週間のうちに休薬・減量した患者は 23 名 (42%) であった (表 2)。内訳は下痢が 12 件、血液毒性が 11 件、悪心嘔吐が 9 件であった。Grade 2 以上の有害事象は好中球減少 29 件、貧血 6 件、血小板減少 6 件、悪心 5 件、倦怠感 3 名、下痢 33 件であった (表 3)

(2) 有害事象の関連因子について

予備試験の結果とおり、Grade 2 以上の血液毒性の発現の有無について、非発現群と比較し、発現群ではアベマシクリブの血中濃度が有意に高値であった。4 週間以内の休薬・減量の有無についても、休薬・減量なし群と比較し、あり群では血中濃度が高値の傾向を認めた。

一方で、下痢・悪心などの非血液毒性と血中濃度については、関連性は認められなかった。

年齢・体表面積・血清アルブミン濃度・血清クレアチニン濃度については、Grade 2 以上の有害事象発現割合との関連に統計上の有意差は認められなかった (表 4)。

(3) 有害事象の予測因子について

今回測定した遺伝子多型の ABCB1 1236T>C, 2677C>T/A, 3435C>T 及び、ABCG2

421C>A について、ABCB1 2677G>T/A は野生型 (GG) +ヘテロ型 (GA or GT) 群と比較し、ホモ型 (AA or AT) 群ではアベマシクリブの血中濃度が高い傾向を示し、4 週間以内の休薬・減量率が有意に高いことが明らかとなった。しかしながら、これら遺伝子多型において、Grade 2 以上の有害事象の発現の有無に統計上の有意差を認めることはできなかった (表 5、図 1)。

また、ABCB1 については測定した 3 か所のハプロタイプにおける検討も行った結果、CC-GG-CC 群、CT+GA(T)+CT 群、TT+T(A)A+TT 群の順に血中濃度は高値を示したが、症例数の問題もあり、有害事象との関連性については統計上の差を見出すことはできなかった。(表 6、図 2)。

(4) 母集団 PK 解析について

既報⁽⁴⁾の PPK モデルを用いて、ALP 及び血清アルブミン濃度を用いたアベマシクリブの血中濃度予測についての検討を行った。既報とは異なり、これらの共変量因子から、アベマシクリブの血中濃度を予測することは困難であった (図 3)。

4. 考察

本研究においてアベマシクリブの 300mg/日は忍容性が悪く、服用開始 4 週間以内に 42%の患者が有害事象によって減量・休薬を要した。また、年齢や体表面積からその有害事象を予測することは困難であった。アベマシクリブの服用開始 2 週間目の血中濃度が高値であるほど、血液毒性の発現頻度が有意に高いことを認めたが、非血液毒性の発現の有無についての群間比較においては血中濃度の有意な違いは認められなかった。非血液毒性と血中濃度に有意な関連性が認められなかった要因として、悪心・下痢などの非血液毒性の有害事象は服用開始から 2 週間以内に発現することが多く、本試験は採血時点から 1 週間内にアベマシクリブの休薬を認めた際には、その検体は血中濃度測定に使用しないと規定していることから、早期の非血液毒性による休薬症例は血中濃度採血が実施されなかった。そのため、血中濃度の比較検討においては早期の休薬症例は含まれておらず、そのことが血中濃度と非血液毒性間に関連性を認められなかった要因である可能性がある。

アベマシクリブの血中濃度に与える遺伝的要因として、ABCB1 の遺伝子多型による影響が示唆される結果となった。ABCB1 2677G>T/A のホモ型 (AA or AT) 群においては、服用開始 4 週間以内の休薬・減量の頻度が有意に高かったが、これら遺伝子多型の違いは Grade 2 以上の有害事象の発現頻度には統計上有意な違いを見出すことはできなかった。一方で、対象患者のうち副作用による緊急入院は服用開始 3 日

目に悪心・嘔吐による1症例であったが、当該症例も ABCB1 2677G>T/A のホモ型 (AA or AT) 型であり、同型の忍容性については、今後さらなる調査が必要であると考えられる。

母集団解析によるアベマシクリブの血中濃度の事前予測については既報の再現ができず、臨床検査値等からアベマシクリブの血中濃度予測は現時点では達成できていない。既報の PPK モデルによって予測した血中濃度よりも観察値は低値になる傾向にあり、今後はその要因について検討するとともに、今回のデータに合わせた PPK モデルの確立を行っていく予定である。

結論として、アベマシクリブの血中濃度は血液毒性と有意な関連を認めたが、非血液毒性との関連性は見い出せなかった。一方で、アベマシクリブ血中濃度のクリアランス低下に関連する ABCB1 の遺伝子多型の1つである、ABCB1 2677G>T/A のホモ型 (AA or AT) 型は、非血液毒性を含む治療開始早期の休薬・減量割合が高く、治療の際にはその忍容性に十分な注意を行う必要性が示唆された。

5. 文献

- (1) Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, Frenzel M, Hardebeck MC, Cox J, Barriga S, Toi M, Iwata H, Goetz MP (2019) MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 5:5.
- (2) Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke EM, Frenzel M, Lin Y, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Llombart-Cussac A (2017) MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 35:2875–2884.
- (3) Chappell JC, Turner PK, Pak YA, Bacon J, Chiang AY, Royalty J, Hall SD, Kulanthaivel P, Bonventre JV (2019) Abemaciclib inhibits renal tubular secretion without changing glomerular filtration rate. *Clin Pharmacol Ther* 105:1187–1195.
- (4) Sonya C Tate, Amanda K Sykes, Palaniappan Kulanthaivel, Edward M Chan, P Kellie Turner, Damien M Cronier (2018) A Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Abemaciclib in a Phase I Clinical Trial in Cancer Patients. *Clin Pharmacokinet.* 57(3):335-344.

6. 論文発表

A Maeda. et al. Serum concentration of the CKD4/6 inhibitor abemaciclib, but not of creatinine, strongly predicts hematological adverse events in patients with breast cancer: a preliminary report. *Invest New Drugs*. 39(1), 272-277 (2021).