

## 経口分子標的抗がん薬の体内動態と薬理ゲノミクス

(文責:薬剤部 福土将秀)

近年、がんの増殖や血管新生に関わる特定の分子をターゲットとした、いわゆる分子標的抗がん薬が開発され、臨床で使用されるケースが多くなってきました。慢性骨髄性白血病治療薬であるイマチニブは、世界初の経口分子標的抗がん薬であり、90%と高い奏効率を示し治療成績の飛躍的な向上に貢献しています。また、欧米人において治療効果と薬物動態パラメータとの相関が検証され、有効血中濃度(トラフ値 1002 ng/mL)が提唱されています<sup>1)</sup>。今年の ASCO 2011 でサイトカイン抵抗性転移性腎細胞がんの 2 次治療として、血管新生阻害薬アキシチニブの第 II 相試験の良好な結果が報告されましたが、投与 1 日目の血中濃度が高目の患者では長期生存が期待でき、血中濃度が効果予測因子となり得ることも示されていました。今後、薬物血中濃度モニタリングに基づく投与量の個別化は、がん治療成績の更なる向上に役立つ可能性が考えられます。

経口製剤の分子標的抗がん薬は、服薬が簡便であり外来通院での治療が可能であるという大きなメリットがあります。しかし、分子標的治療薬をはじめ多くの抗癌がん薬は、最大耐用量で治療されるため、有害事象の発現頻度も高い傾向にあり使用に際しては、副作用リスクの予測や予防対策が重要とされています。例えば、薬物代謝酵素 *UGT1A1* 遺伝子多型は、イリノテカンの重篤な骨髄抑制を予測するバイオマーカーとして、既に実臨床で活用されています。一方、EGFR チロシinkinase 阻害薬のゲフィチニブやエルロチニブに関して、肺がん細胞中の *EGFR* 遺伝子変異の検査が非小細胞肺がんの治療選択に応用されています。最近では、欧米人において薬物代謝酵素 *CYP3A5* や薬物排泄トランスポータ *ABCB1/MDR1* (Multidrug Resistance 1) の遺伝子多型が、スニチニブ治療を受けられた腎細胞がん患者の無増悪生存期間と有意に関連することが報告されました<sup>2)</sup>。また、*ABCB1* と同様の薬物排泄トランスポータである *ABCG2/BCRP* (Breast Cancer Resistance Protein) の一塩基多型 (C421A) が、ゲフィチニブの消化器毒性のリスク因子となることも示唆されており<sup>3)</sup>、経口分子標的抗がん薬の薬理ゲノム研究が精力的に行われています。

現在薬剤部では、一部の経口分子標的抗がん薬の血中濃度測定と併せて薬物動態関連遺伝子の多型解析を行い、治療効果と関連する遺伝子多型や薬物動態パラメータに関する検討を進めています。その一例として、腎細胞がん患者におけるスニチニブの体内動態を評価した結果、*ABCG2* 遺伝子多型 (C421A) が、スニチニブ血中濃度の個人差に影響を及ぼすことを報告しました<sup>4)</sup>。さらに、本遺伝子多型は血小板減少の発現頻度の上昇とも関連することが判り、今後予測精度について前向きに評価する必要があると考えています。

これまで、*Abcb1a/1b* や *Abcg2* 遺伝子欠損マウスを用いた検討により、エルロチニブやラパチニブなどの分子標的抗がん薬の中枢移行が、これら遺伝子によってコードされる P-糖タンパク質や BCRP により制御されていることが示されています<sup>5)</sup>。私たちもスニチニブ体内動態における両トランスポータの役割について、遺伝子欠損マウスを用いて明らかにしました。実際、中枢転移を有する肺がん患者や乳がん患者

において、これら遺伝子の一塩基多型や併用薬剤による阻害効果が、分子標的抗がん薬の中枢移行や脳転移巣に対する抗腫瘍効果に対して、どの程度影響を及ぼすのかについては興味あるところだと考えています。

今後、経口分子標的抗がん薬の体内動態に関わる薬物代謝酵素や薬物トランスポータを包括的に解析し、薬理ゲノム情報や薬物血中濃度データを用いて、薬学的アプローチからがん薬物療法の個別化に貢献していきたいと考えています。

引用文献:

- 1) Blood, 109: 3496–3499, 2007
- 2) Clin. Cancer Res., 17: 620–629, 2011
- 3) J. Natl. Cancer Inst., 98: 1739–1742, 2006
- 4) Ann. Oncol., 21: 1382–1383, 2010
- 5) Clin. Cancer Res., 17: 89–99, 2011
- 6) Drug Metab. Dispos., 37: 439–442, 2009