

論文題目 慢性骨髄性白血病における個別化投与設計を目的とした分子標的薬イマチニブの体内動態変動要因の探索

審査内容

イマチニブは慢性骨髄性白血病 CML の病因である Bcr-Abl チロシンキナーゼを選択的に阻害する分子標的薬であり、CML のファーストライン治療として高い効果が認められている。本薬物は、血中トラフ濃度と臨床効果との相関が報告されているものの、体内動態の個体間変動が大きいため個別投与設計の必要性が示唆されている。イマチニブ有効血中濃度を維持するためには、イマチニブ体内動態の変動要因を明らかにする必要がある。本研究では、個別化投与設計を目的として CML 患者を対象としたイマチニブ PPK 解析を行い日本人のイマチニブ動態パラメータを明らかにするとともに、薬物動態変動要因探索を行った。

第 1 章では、慢性骨髄性白血病患者におけるイマチニブの母集団薬物動態解析を行った。日本人 CML 患者 34 人、622 点の血中濃度を基にした母集団薬物動態解析の結果、日本人のイマチニブ動態パラメータを示すとともに約 4.6 倍のイマチニブクリアランス個体間変動が存在することを見出した。欧米人と比較して日本人のイマチニブクリアランスは約 30% 小さいことを示し体内動態の人種差を明らかにした。

第 2 章では、各種薬物トランスポータを過剰発現させたヒト胎児腎細胞 HEK293 におけるイマチニブ輸送実験、並びにヒト結腸癌細胞 Caco-2 及びヒト CML 細胞 K562 におけるイマチニブ細胞内蓄積に及ぼすトランスポータ阻害剤の影響を検討した。結果、OCTN2、OATP1A2、OCT1、OATP1B3 発現 HEK293 細胞において有意にイマチニブ輸送量が増加し、細胞膜輸送に寄与するトランスポータの一部を同定した。Caco-2 細胞内イマチニブ輸送には OATP1A2、OATP2B1、OCTN2 が寄与すること、K562 細胞内イマチニブ輸送には OATP1A2、OATP2B1、OCTN2、OCT1 が寄与している可能性を示唆した。

第 3 章では、日本人 CML 患者におけるイマチニブ薬物動態変動要因の探索を目的として、3 つの取り込み型トランスポータ (SLC22A1、SLC01B1、SLC01B3)、2 つの排出型トランスポータ (ABCB1、ABCG2)、4 つの代謝酵素 (CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A5) の遺伝子上の 14 の一塩基多型 (SNPs) の定常状態イマチニブクリアランスへの影響を評価した。結果、SLC01B3 334GG 遺伝子型を有する患者群のイマチニブクリアランスは、SLC01B3 334TT または TG を有する患者に比較して有意に高いことを突き止めた。ABCB1 3435CC 遺伝子型を有する患者群のイマチニブクリアランスは、ABCB1 3435CT または TT を有する患者群に比較して有意に高いことを見出した。従って、取り込み型トランスポータ SLC01B3 と排出型トランスポータ ABCB1 は、日本人 CML 患者におけるイマチニブ体内動態の個体間変動に影響を及ぼすことが判明した。

第 4 章では、OATP1A2 がイマチニブ細胞内取り込みに与える影響、および SLC01A2 遺伝子多型と CML 患者イマチニブ体内動態の関連性について評価した。OATP1A2 発現 HEK 細胞では、イマチニブの取り込みが有意に促進された。OATP1A2 阻害剤である naringin は、OATP1A2 発現 HEK293 細胞、Caco-2、K562 細胞におけるイマチニブ輸送を減少させた。CML 患者におけるイマチニブクリアランスは、SLC01A2 -1105G>A/-1032G>A 遺伝子型と SLC01A2 -361GG 遺伝子型の影響を受けた。イマチニブ取り込みに OATP1A2 が寄与するとともに、SLC01A2 遺伝子多型がイマチニブ体内動態に影響を与える可能性を示唆した。

第 5 章では、慢性腎不全モデルラットである 5/6 亜腎摘ラットにおけるイマチニブ体内動態変動を評価するとともに、トランスポータの発現量・機能変動を精査した。5/6 亜腎摘ラットにおいてイマチニブ血中濃度が上昇することを見出した。5/6 亜腎摘ラットでは消化管排泄トランスポータ及び肝臓取り込み型トランスポータの発現量変動は観測されず、また反転腸管や肝スライスにおけるイマチニブ輸送能にも変動が見られなかった。一方、肝臓内取り込み型トランスポータ OATP1B3 発現細胞におけるイマチニブ蓄積は、尿毒症物質 CMPF により有意に阻害され、腎機能低下時のイマチニブ体内動態変動の原因の 1 つである可能性を示唆した。

以上の検討により、日本人イマチニブ薬物動態パラメータが明らかとなるとともに、イマチニブ細胞膜輸送に寄与するトランスポータの一部を突き止めた。イマチニブクリアランスは取り込み型トランスポータ SLC01B3 334T>G および排出型トランスポータ ABCB1 3435C>T の遺伝子多型の影響を受けることが明らかとなった。また、OATP1A2 は消化管上皮細胞や標的細胞におけるイマチニブ輸送に関与し、SLC01A2 遺伝子多型がイマチニブ体内動態に影響を与えることを明らかにした。

本研究は、イマチニブ体内動態に及ぼす影響要因について精査した内容を主旨とし、イマチニブによる CML 治療における薬物動態研究の重要性を示唆するとともに、個別投与設計を推進するうえで有用な基礎情報になるものである。よって本論文は博士 (薬学) の学位論文として十分値するものと判定した。

審査委員	臨床薬物動態学分野	教授	齋藤 秀之
審査委員	臨床薬理学分野	教授	平田 純生
審査委員	薬物治療学分野	教授	中川 和子
審査委員	医療薬剤学分野	准教授	渡邊 博志

