

研究区分	教員特別研究推進（独創・先進的研究）
------	--------------------

研 究 テーマ	CDK4/6 阻害薬による重篤な有害事象および治療効果に及ぼす遺伝的因子の探索： バイオバンク検体を活用した後ろ向きコホート研究				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	辻 大樹
	研究協力者	所属・職名	国立がん研究センター東病院 薬剤部	氏名	楠原 佳那子
		所属・職名	国立がん研究センター東病院 薬剤部	氏名	増田 信一
	発 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	辻 大樹

講演題目
パルボシクリブによる重篤な好中球減の発現に影響を及ぼす遺伝的因子の探索
研究の目的、成果及び今後の展望 【目的】 ホルモン受容体（HR）陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳がんに対して、CDK4/6 阻害薬と内分泌療法との併用療法が標準治療として用いられている。現在国内承認されている CDK4/6 阻害薬はパルボシクリブとアベマシクリブの 2 剤である。パルボシクリブでは好中球数減少、アベマシクリブでは下痢が発現頻度の高い体表的な有害事象であり、用量制限毒性となっている。この 2 つの CDK4/6 阻害薬は有効性に差はないとされており、両薬物の明確な使い分けの指標は存在しない。近年、各薬物に特徴的な好中球数減少、下痢の発現に寄与するリスク因子解析研究が報告されつつあるものの、報告された因子のみで両剤の十分な使い分けの基準とすることが難しく、遺伝的要因の解明が期待されている。本研究では、グレード 3 以上の好中球数減少の発現に影響する遺伝的因子を含めたリスク因子を解明することを目的として、パルボシクリブを対象とした検討を行った。 【方法】 国立がん研究センター東病院腫瘍内科において、進行再発乳がん治療に対してパルボシクリブが投与された ER 陽性の日本人の女性乳がん患者（癌の組織亜型は問わない）を対象とした。パルボシクリブの投与量は医薬品添付文書に記載されている規定投与量での初回投与が実施された症例とした。NCC バイオバンクに検体が保管されていた 84 名の患者を対象とし、パルボシクリブ投与開始から 2 サイクル以内に発生した好中球数減少について、CTCAEv5.0 に基づいて評価を行った。さらに本検討では NCC バイオバンクより提供された DNA 試料を用い、パルボシクリブの応答性に関連する全 10 種類の遺伝子多型解析を行い、グレード 3 以上の好中球数減少との関連性を検討した。単変量解析の結果、$P < 0.10$ となった遺伝子多型および背景因子を組み込んだ FIRTH 補正の多変量ロジスティック回帰分析を行い、グレード 3 以上の好中球数減少の発現に影響を及ぼす因子について検討した。 【結果】 単変量解析の結果、治療開始前の患者背景因子として、好中球数、血小板数、パフォーマンスステータスの 3 因子が抽出された。また、遺伝的因子としては、<i>ABCG2</i> rs2231142、<i>CYP3A4</i> rs2242480、<i>CYP3A5</i> rs776746 の 3 因子が抽出された。単変量解析にて抽出された全 6 因子を組み込んで多変量解析を行った結果、治療開始前の好中球数：$\leq 4510 /\text{mm}^3$ (OR: 15.68, 95%CI: 4.30-74.05, $P < 0.001$) および <i>ABCG2</i> rs2231142 : AA 型 (OR: 18.31, 95%CI: 1.44-2859.41, $P = 0.019$) の 2 因子がグレード 3 以上の好中球数減少の発現に影響する独立したリスク因子であることが示された。 【結論】 本研究では、パルボシクリブの好中球減少に影響を与える遺伝的因子として <i>ABCG2</i> rs2231142 の関与が示された。<i>ABCG2</i> は薬物排泄トランスポーターであり、パルボシクリブはその基質薬であることから、<i>ABCG2</i> の遺伝子多型がパルボシクリブの体内動態に影響を及ぼした可能性が示唆された。今後、アベマシクリブでの解析を進めることにより CDK4/6 阻害薬の使い分けの指標を提供するための一助となることが期待できる。