

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

生命薬科学専攻 臨床薬物動態学分野 山川裕司

イマチニブは 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。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、イマチニブ体内動態の個体間変動は大きく、個別化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と考えられる。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薬物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 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

日本人 CML 患者 34 人、622 点の血中濃度を基にした PPK 解析の結果、日本人のイマチニブ薬物動態パラメータが明らかとなり、約 4.6 倍のイマチニブクリアランス個体間変動が明らかとなった(範囲 3.4-15.5 L/hr)。欧米人と比較して日本人のクリアランスは小さく、体内動態の人種差が明らかとなった。

### 第 2 章 イマチニブ細胞膜輸送を媒介する薬物トランスポータの同定

各種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と、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。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することができた。Caco-2 細胞内イマチニブ輸送には OATP1A2、OATP2B1、OCTN2 が寄与し、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が示唆され、消化管吸収や標的腫瘍細胞内イマチニブ取り込みのメカニズムの一部が明らかとなった。

### 第 3 章 イマチニブ体内動態に及ぼす種々トランスポータおよび薬物代謝酵素の遺伝子多型の影響

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。*SLC01B3* 334GG 遺伝子型を有する患者のイマチニブクリアランス (median value  $\pm$  SD,  $9.5 \pm 3.1$  L/hr;  $n = 19$ ) は、*SLC01B3* 334TT または TG を有する患者 ( $7.0 \pm 3.1$  L/hr;  $n = 15$ ) に比較して有意に高かった ( $P = 0.019$ )。*ABCB1* 3435CC 遺伝子型を有する患者のイマチニブクリアランス ( $12.7 \pm 3.0$  L/hr;  $n = 7$ ) は、*ABCB1* 3435CT または TT を有する患者 ( $7.9 \pm 2.7$  L/hr;  $n = 27$ ) に比較し

て有意に高かった ( $P = 0.035$ )。この検討により、取り込み型トランスポータ *SLCO1B3* 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与えることが明らかとなった。

#### 第4章 イマチニブ体内動態に及ぼす OATP1A2 および *SLCO1A2* SNPs の影響

OATP1A2 がイマチニブ細胞内取り込みに与える影響、および *SLCO1A2* 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 ( $P = 0.002$ )。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、*SLCO1A2* -1105G>A/-1032G>A 遺伝子型 ( $P = 0.075$ ) と *SLCO1A2* -361GG 遺伝子型 ( $P = 0.005$ ) の影響を受けた。これらの検討により、イマチニブ細胞内取り込みに OATP1A2 が寄与するとともに、*SLCO1A2* 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が示唆された。

#### 第5章 腎機能低下に伴うイマチニブ体内動態変動と影響因子

慢性腎不全モデルラットである 5/6Nx 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。5/6Nx ラットにおいてイマチニブ血中濃度が上昇することが明らかとなった。5/6Nx ラットでは消化管での排泄トランスポータ及び肝臓内での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。一方で、イマチニブ肝臓内取り込み型トランスポータ OATP1B3 発現 HEK293 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、これが腎機能低下時のイマチニブ体内動態変動の原因の 1 つと考えられた。

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同定することができた。イマチニブクリアランスは取り込み型トランスポータ *SLCO1B3* 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、*SLCO1A2* 遺伝子多型がイマチニブ体内動態に影響を与えることが明らかとなった。これらの結果から、*SLCO1B3*、*ABCB1*、*SLCO1A2* はイマチニブ個別化投与設計を行う上で重要な因子である可能性が示唆された。イマチニブ体内動態は種々のトランスポータ SNPs の影響を受けるため、薬理遺伝学的な情報に基づいた個別化投与設計が必要と考えられる。また、慢性腎不全モデルラットにおいてイマチニブ血中濃度が上昇すること、及び尿毒症物質が腎機能低下時のイマチニブ体内動態変動の要因の 1 つである可能性が示唆された。

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検討したものであり、今後のイマチニブによる 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、イマチニブ個別化投与設計を推進するうえで有用な基礎的情報になるものとする。