

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセルとゲムシタビン併用療法の患者における投与終了早期の血漿中パクリタキセルおよびゲムシタビン濃度と有害事象との関連解明				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部 臨床薬剤学・講師	氏名	大澤 隆志
	研究分担者	所属・職名	薬学部 臨床薬剤学・教授	氏名	賀川 義之
		所属・職名	薬学部 臨床薬剤学・講師	氏名	内野 智信
		所属・職名	市立島田市民病院	氏名	松下 雅弘
	発表者	所属・職名	薬学部 臨床薬剤学・講師	氏名	大澤 隆志

講演題目	ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセル及びゲムシタビン併用療法の有害事象を早期に反映するバイオマーカーの探索
------	---

研究の目的、成果及び今後の展望

【目的】
 外来化学療法を受ける患者は、入院患者と比較して有害事象の確認や検査の機会が来院時に限られている。そのため、化学療法施行日に有害事象発現のリスクや兆候を検出できれば、自宅での有害事象の対策が適正化されると考えられる。外来化学療法の一つにナノ粒子アルブミン結合パクリタキセル(nab-PTX) 及びゲムシタビン併用療法があるが、nab-PTX 使用患者において好中球減少などの重篤な有害事象により治療を継続できない患者もいる。また、ゲムシタビン (GEM) は血管痛や血液毒性が問題となっているが、その発現には個人差がある。有害事象発現の個人差要因として、PTX や GEM の血中動態のばらつきが考えられるが、投与後早期の nab-PTX および GEM の血漿中濃度と有害事象発現との関係は明らかにされていない。本研究は、nab-PTX および GEM 併用療法を施行する膵臓がん患者を対象に、投与後早期の nab-PTX および GEM の血漿中濃度と好中球減少症や末梢性神経障害等の有害事象発現との関係を、薬物の代謝や排泄など多面的に評価することで、nab-PTX および GEM 併用療法の有害事象を早期に反映するバイオマーカーを探索することを目的とした。

【成果及び今後の展望】
 市立島田市民病院で nab-PTX + gemcitabine (GEM) 併用療法を行った膵臓がん患者 17 名について、nab-PTX 投与開始 1 時間後に採血し、血漿中総 PTX 濃度、血漿中遊離型 PTX 濃度、血漿中 6 α -OHPTX 濃度を測定し、*CYP2C8*3*、*CYP3A5*3*、*ABCB1 C1236T*、*G2677T/A*、*C3435T* について遺伝子多型解析を行った。また、白血球、好中球、ヘモグロビン、血小板について最低値、最大減少量、最大減少率を算出した。結果、*CYP3A5*3* 多型、*ABCB1 G2677T/A* 及び *C3435T* 多型と総及び遊離形 PTX C/D 比の間に相関はみられなかった。一方、*ABCB1 1236* 多型で、*T/T* 群は、*C/C*、*C/T* 群に比べ血漿中総 PTX C/D 比が有意に低値を示した。抗がん薬投与時の好中球数及び血小板数は、好中球及び血小板の減少量と強い正の相関を示した($r = 0.784, p < 0.001$ 及び $r = 0.939, p < 0.001$)。遊離形 PTX 濃度と好中球減少量・減少率及び血小板減少量の間に正の相関傾向がみられた($r = 0.496, p = 0.060, r = 0.514, p = 0.050$ 及び $r = 0.511, p = 0.052$)。一方、血漿中総 PTX、6 α OH-PTX 及び GEM 濃度や合算骨髄毒性効力と血液系有害事象との間に相関はみられなかった。以上のことから、GEM+nab-PTX 併用療法施行時の血液系有害事象の発現に投与前の好中球数や血小板数に加えて、nab-PTX 投与後早期の遊離形 PTX 濃度が影響すること、血漿中総 PTX C/D 比に *ABCB1 1236* 多型が影響することが示唆され、外来がん化学療法時の血液系有害事象の早期予測に寄与する可能性が示された。