

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号： 11401
研究種目： 奨励研究
研究期間： 2021 ~ 2021
課題番号： 21H04171
研究課題名 ボスチニブによる腎機能障害の要因探索

研究代表者

鐙屋 舞子 (Abumiya, Maiko)

秋田大学・医学部附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 460,000 円

研究成果の概要：慢性骨髄性白血病(CML)の治療薬であるボスチニブ(BOS)により誘発される腎機能障害について、当院にてBOS治療を受けたCML患者28名を対象に解析したところ、BOS治療開始後半年間で血清クレアチニン(Cr)は約20%上昇した。その腎機能障害の発現メカニズムはBOSがOrganic Cation Transporter (OCT) 2を阻害することに起因すると考えられ、OCT2の遺伝子多型(SLC22A2 808G>T)が野生型であることやBOSの血中濃度上昇により腎機能障害のリスクが高まることも明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)による慢性骨髄性白血病(CML)の治療目標は「治癒」にまで進化を遂げたが、一方でTKI長期使用に伴う有害事象(AE)が新たな課題となっている。その一つに腎機能障害が挙げられ、大規模国際試験にてボスチニブ(BOS)起因性の腎機能障害はイマチニブと同程度に高頻度に生じるが、その発現機序は未解明であると報告された。本研究によりBOSの腎機能障害発現メカニズムが明らかとなり、他のTKIのAE管理および安全使用への応用も含め、TKI治療中の腎機能モニタリングの重要性が示唆された。

研究分野：薬物動態学

キーワード：ボスチニブ 腎機能障害 OCT2

1. 研究の目的

CML 治療時の BCR-ABL TKI の長期使用において課題となっている慢性期の有害事象の一つに、腎機能障害が挙げられる。本研究では、ボスチニブ(BOS)による腎機能障害の発現メカニズム解明を目的に、BOS の血中濃度および腎に発現するトランスポータの機能との関連を検討した。

2. 研究成果

秋田大学医学部附属病院にて BOS による CML 治療を受けた 28 名(男性 15 名、女性 13 名、22 歳から 80 歳までの平均 55 歳)を対象とした。

(1)対象 28 例中、8 例が BOS を一次治療に、20 例が二次治療以降に使用した。この BOS の治療ラインによる腎機能の変化を検討した。BOS 治療開始から 1 年後の血清クレアチニン値および eGFR は、治療開始前のベースラインに比較しいずれの患者群においても悪化傾向にあったが、一次治療群よりも二次治療以降の患者群の腎機能の変化率がより大きく、二次治療以降の患者群で有意に高度な腎機能低下を示した。今回の解析においては、腎機能障害のリスクファクターとなり得る糖尿病および高血圧を合併する症例も各々3 例および 7 例含まれていたが、これら合併症を有する症例での腎機能悪化は認めなかった。

(2)次に、BOS 治療開始から 3 年間にわたり、各症例の血中濃度と腎パラメータの関係を追跡した。その結果、eGFR、血清クレアチニン値および eGFR のベースラインからの変化率と血中濃度との間に各々有意な相関関係が認められ、BOS の血中濃度上昇に伴い腎パラメータが有意に変化することが示された (Fig.1)。同様に BOS 治療開始から 3 年間の血中トラフ濃度と血清クレアチニン値、eGFR の変化率の経時的变化を Fig.2 に示す。3 年間 (36 ヶ月間) の観察期間中、投与開始から半年間の血清クレアチニン値および eGFR の変化率の変動幅が最も大きく、血清クレアチニン値は BOS 投与開始から半年間で約 20%上昇した。一方、維持期の血中トラフ濃度は、目標トラフ濃度と考えられる 60~70ng/mL を推移していた。

Fig.1 The relationships of bosutinib plasma trough concentrations with (A) serum creatinine, (B) eGFR, (C) change rate of serum creatinine from baseline, and (D) change rate of eGFR from baseline.

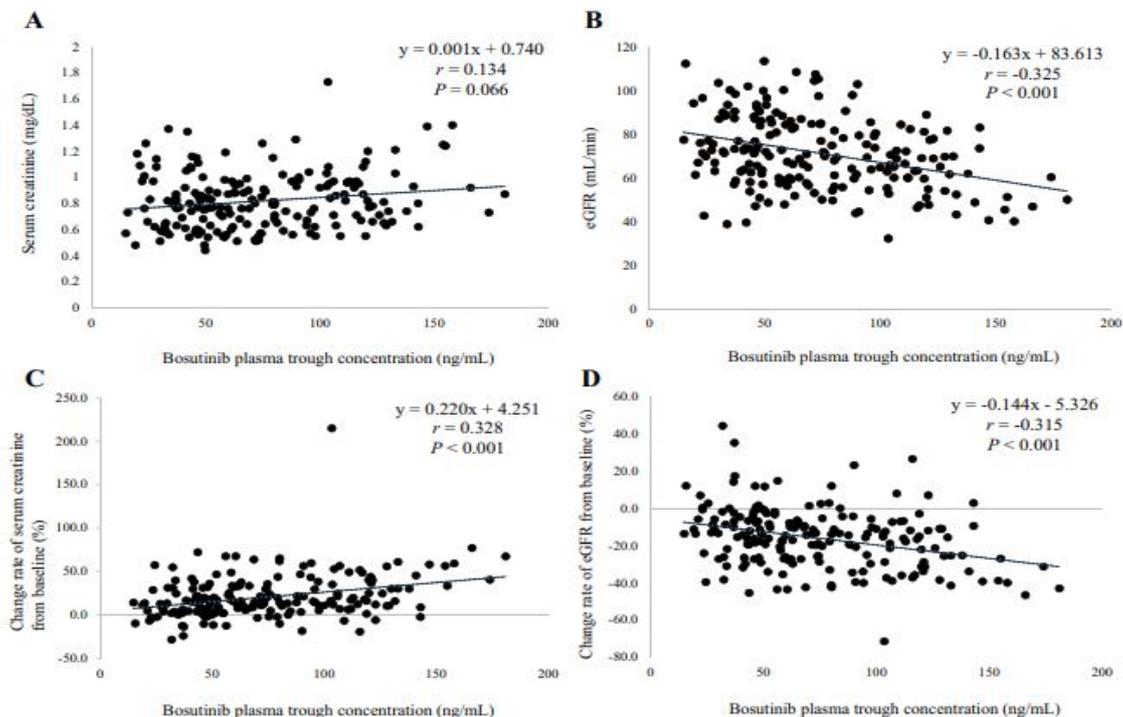
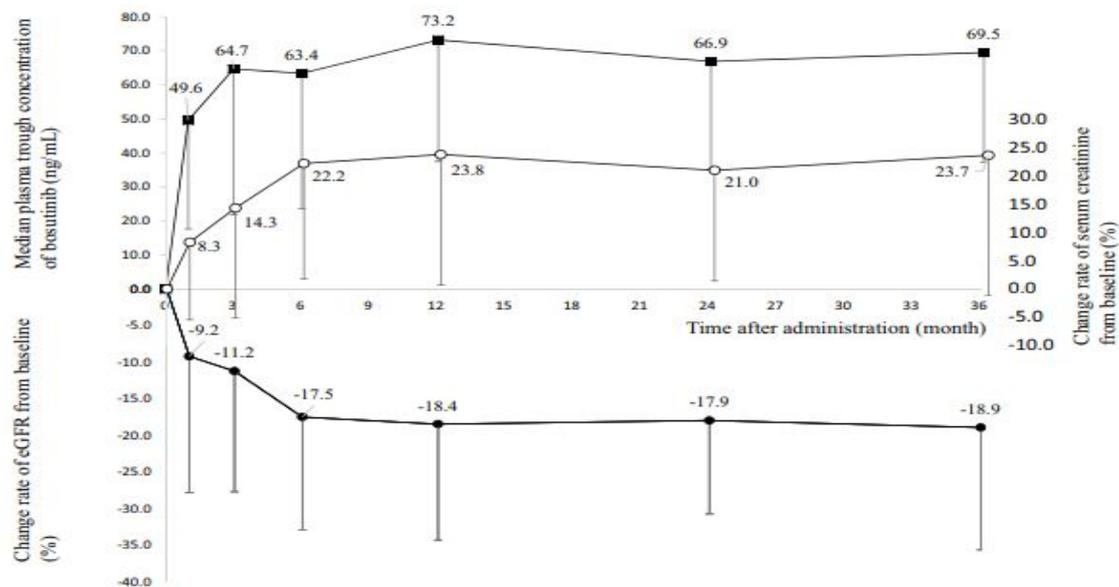


Fig.2 Time course of median plasma trough concentrations of bosutinib (closed squares) and change rates from baseline of serum creatinine (opened circles) and eGFR (closed circles) after bosutinib administration.



(3)続いて、BOS による腎機能障害のメカニズムを検討する中で、クレアチニンの尿細管分泌におけるトランスポーターである Organic Cation Transporter 2 (OCT2)に着目した。OCT2 をコードする SLC22A2 遺伝子の遺伝子多型 (SLC22A2 808G>T) と BOS 起因性腎機能障害との関連を検討した結果を Table 1. に示す。対象 28 例中、SLC22A2 808G>T 遺伝子多型は、野生型 GG が 24 例、変異型 T アレルを含む TT および GT が 4 例であった。BOS 治療開始から 1 年後の血清クレアチニン値および eGFR の変化率は、変異型の T アレル保有者 (TT および GT) 群に比べ、野生型の GG 群で著明に大きな変動を示した。更に BOS 血中トラフ濃度と血清クレアチニン値および eGFR の変化率の関係においても、変異アレル保有 TT・GT 群は相関を認めない一方、野生型 GG 群では有意な相関が認められた。

Table 1. Comparison of laboratory test data after bosutinib administration between patients with the SLC22A2 808G/G genotype and 808T allele.

(C₀ : trough plasma concentration)

SLC22A2 808G>T polymorphism	SLC22A2 808G/G		SLC22A2 808G/T + T/T		P values
Patient number	24		4		
First-line:second-line or later	6:18		2:2		0.555
Diabetes	3		0		1.000
Hypertension	6		1		1.000
Laboratory test	Median	(quartile1-quartile3)	Median	(quartile1-quartile3)	P values
Baseline before bosutinib therapy					
Serum creatinine (mg/dL)	0.66	(0.53 to 0.85)	0.79	(0.55 to 0.88)	0.577
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	80.8	(71.5 to 105.0)	86.9	(58.6 to 93.9)	0.743
One year after bosutinib treatment					
Serum creatinine (mg/dL)	0.84	(0.67 to 0.99)	0.78	(0.64 to 0.82)	0.339
Change rate of serum creatinine (%)	21.6	(8.8 to 43.8)	3.3	(-10.4 to 19.2)	0.088
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	68.2	(53.9 to 75.1)	76.7	(60.5 to 90.4)	0.306
Change rate of eGFR (%)	-19.6	(-33.1 to -10.4)	-2.2	(-17.8 to 11.9)	0.088
Bosutinib daily dose (mg)	400	(300 to 400)	350	(225 to 400)	0.537
Bosutinib C ₀ (ng/mL)	74.8	(48.0 to 97.7)	49.4	(46.4 to 73.2)	0.290
Correlation coefficient with bosutinib C₀ for all samples during the 3 years after bosutinib treatment					
	r	P values	r	P values	
Change rate of serum creatinine (%)	0.345	<0.001	-0.010	0.961	
Change rate of eGFR (%)	-0.329	<0.001	0.004	0.984	

(4)BOS 治療時の血清クレアチニン値の変化率に関し、stepwise 法による重回帰分析を行った。その結果、SLC22A2 808G>T 遺伝子多型、年齢、BOS 血中トラフ濃度、BOS が二次治療以降の治療であること、以上 4 因子が、BOS 治療時の血清クレアチニン値の変化率の説明変数として導かれた。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Abumiya Maiko, Takahashi Naoto, Takahashi Saori, Yoshioka Tomoko, Kameoka Yoshihiro, Miura Masatomo	4. 巻 11
2. 論文標題 Effects of SLC22A2 808G>T polymorphism and bosutinib concentrations on serum creatinine in patients with chronic myeloid leukemia receiving bosutinib therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6362-6368
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-85757-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Maiko Abumiya, Naoto Takahashi, Saori Takahashi, Tomoko Yoshioka, Yoshihiro Kameoka, Masatomo Miura
2. 発表標題 Effect of SLC22A2 SNP and bosutinib concentrations on serum creatinine in patients taking bosutinib
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
三浦 昌朋	(Miura Masatomo)
高橋 直人	(Takahashi Naoto)