演題名
転移性腎細胞癌患者におけるカボザンチニブ血清中濃度と臨床アウトカムとの関連

演者氏名　伊藤雄大
所属先　神戸大学医学部附属病院薬剤部

伊藤雄大[1]、糸原光太郎[1]、山本和宏[1,2]、原琢人[3]、山中優希[1]、辻屋徳恵[1]、北廣優実[1,2]、大村友博[1]、矢野育子[1]
1. 神戸大学医学部附属病院薬剤部、2. 岡山大学学術研究院医歯薬学域（薬学系）臨床基礎統合薬学分野、3. 神戸大学大学院医学系研究科腎泌尿器科学分野

【背景】カボザンチニブは経口マルチキナーゼ阻害薬であり、転移性腎細胞癌（mRCC）の治療に用いられている。カボザンチニブ治療では、減量や休薬を必要とする臨床的に重要な有害反応が高頻度に発現する。治療薬物モニタリング（TDM）に基づく用量調整は、カボザンチニブの曝露量を最適化する上で有用である可能性がある。一方、カボザンチニブの曝露量と安全性および有効性との関連については十分に解明されていない。そこで本研究では、mRCC 患者におけるカボザンチニブ血清中濃度と臨床アウトカムとの関連を評価することを目的とした。

【方法】2020 年 11 月～2025 年 12 月に神戸大学医学部附属病院においてカボザンチニブ治療を開始した mRCC 患者を対象とした。カボザンチニブ血清中濃度は、LC-MS/MS を用いて測定した。薬物濃度測定のための血清検体は、日常診療においてカボザンチニブ投与後 8 時間以上経過し、かつ次の投与直前までの時点で採取した。治療開始後 28 日以内に発現した有害反応を評価し、CTCAE version 5.0 に基づいて Grade 分類した。血清 IL-6 濃度は、治療開始前に ELISA 法を用いて測定した。*CYP3A5*3*（6986A>G）、*ABCC2* -24C>T および *STAT3* -1697C>G の遺伝子多型は、Taqman Probe 法により解析した。本研究は、神戸大学大学院医学研究科等医学倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号：B200321）。

【結果】カボザンチニブ治療開始後 10-15 日に薬物濃度を測定可能であった 21 例における初回投与量は、60 mg/day で投与された 1 例を除き、40 mg/day であった。重篤な有害反応（Grade 3-4 および減量・休薬を要した Grade 2 の毒性）は 10 例（47.6%）に認められた。カボザンチニブ血清中濃度には大きな個体間変動が認められ、中央値（範囲）は 972（307-1966）ng/mL であった。カボザンチニブ血清中濃度は、重篤な有害反応を認めた患者で、認めなかった患者と比較して有意に高かった [1268 (765-1966) vs. 414 (307-1374) ng/mL、p=0.004]。ROC 解析の結果、重篤な有害反応を予測するカットオフ値は 765 ng/mL であった。多変量ロジスティック回帰分析では、カボザンチニブ血清中濃度は重篤な有害反応の有意なリスク因子であったが、IL-6 濃度および各遺伝子多型との関連は認められなかった。無増悪生存期間および治療成功期間は、カボザンチニブ血清中濃度が 765 ng/mL 以上の患者と 765 ng/mL 未満の患者との間で有意差を認めなかった（それぞれ p=0.992、p=0.736）。

【結論】カボザンチニブ投与後 10 日目の血清中濃度を 765 ng/mL 未満に維持することで、疾患進行のリスクを増加させることなく、重篤な有害反応の回避に寄与する可能性がある。mRCC 患者の約半数に、治療開始後 28 日間に重篤な有害反応が認められたことから、カボザンチニブ治療では有害反応に対する慎重な管理が必要である。