

*ABCG2* 遺伝子多型のスニチニブ体内動態に及ぼす影響と遺伝子欠損マウスを用いた薬物動態解析

○水野 知行<sup>1</sup>, 福土 将秀<sup>1</sup>, 寺田 智祐<sup>1,3</sup>, 神波 大己<sup>2</sup>, 中村 英二郎<sup>2</sup>, 小川 修<sup>2</sup>, 乾 賢一<sup>1,4</sup>, 桂 敏也<sup>1</sup> (<sup>1</sup>京大病院薬, <sup>2</sup>京大病院泌尿器科, <sup>3</sup>滋賀医大病院薬, <sup>4</sup>京都薬大)

【目的】スニチニブは腎細胞がんに対して良好な治療効果を示すが、重篤な副作用のために標準投与量での治療が困難となる症例が多い。これまでに我々は、スニチニブが *ABCG2* により輸送され、*ABCG2* 421C>A 遺伝子多型がホモ型の症例において、スニチニブ曝露量の増加と様々な有害事象の発現が観察されたことを報告した (Mizuno et al, Ann Oncol, 21, 1382-1383, 2010)。本研究では、多症例における 421C>A 多型のスニチニブ曝露量に及ぼす影響を調べるとともに、*Abcg2*、*Abcb1a/1b* および *Abcb1a/1b; Abcg2* 遺伝子欠損 (KO) マウスを用いて、スニチニブの体内動態に対する *Abcg2* および *Abcb1* の寄与を調べた。

【方法】15名の腎細胞がん患者を対象に投与開始後8日目に末梢血を採取した。421C>A の遺伝子型はダイレクトシーケンス法で調べた。マウス薬物動態実験ではスニチニブ (5 mg/kg) を経口または腹腔内投与し、4 時間後まで経時的に採血した後に脳を摘出した。スニチニブの定量には LC-MS/MS を用いた。

【結果】ホモまたはヘテロ型変異の症例群 (n=6) における投与量で補正した  $AUC_{0-24}$  は野生型の症例群 (n=9) と比べ有意に高かった。各 KO マウスにおけるスニチニブの  $AUC_{0-4}$  と  $C_{max}$  は、経口投与した場合のみ野生型マウスと比較して約 2 倍高かった。*Abcg2*、*Abcb1a/1b* および *Abcb1a/1b; Abcg2* KO マウスにおけるスニチニブの脳への移行は、野生型マウスと比較してそれぞれ約 2 倍、4 倍、27 倍高かった。

【結論】*ABCG2* 421C>A はスニチニブの曝露量増加と有意に関連することが示された。特に、*in vivo* において、*Abcg2* および *Abcb1* はスニチニブの消化管吸収と脳移行を制御していることが示唆された。