

原 著

パゾパニブによる薬剤性肝障害の検討

泌尿器科

竹澤 健太郎 奥田 洋平 栗林 宗平 川村 正隆

岸本 望 蔦原 宏一 谷川 剛 高尾 徹也 山口 誓司

Pasopanib-induced Liver Disorder

Kentaro Takezawa, Yohei Okuda, Sohei Kuribayashi, Masataka Kawamura, Nozomu Kishimoto,
Koichi Tsutahara, Go Tanigawa, Tetsuya Takao, Seiji Yamaguchi

Key words : Pazopanib, Liver disorder, Hepatic toxicity, Renal cell carcinoma

Abstract

High incidence of Pazopanib-induced liver disorder has been reported in phase III trial. However, little is known about Pazopanib-induced liver disorder in Japanese patients. In this study, we have retrospectively analyzed the incidence and clinical course of Pazopanib-induced liver disorder in Japanese patients. A total of 14 patients were identified. Nine (64%) patients developed all grade liver disorder, and 5 (36%) patients did grade 3 to 4. The high incidence of grade 3 to 4 liver disorders suggests that older Japanese patients may tend to develop severe liver disorder with Pazopanib treatment. These severe liver disorders were developed 4 to 10th week since start of Pazopanib, indicating need of close follow-up from start of Pazopanib for 2 months.

要 旨

パゾパニブ治療では薬剤性肝障害が高率に認められることが報告されているが、日本人のデータはほとんどない。本検討では、日本人におけるパゾパニブによる薬剤性肝障害について後ろ向きに検討した。14例中9例が肝障害を発症し、5例はGrade3-4であった。高齢日本人で重症肝障害が発症しやすい可能性が示唆された。また重症の肝障害は投与4-10週目に発症しており、治療開始後2か月間は厳重なフォローアップが必要であると考えられた。

キナーゼ阻害薬で、進行性腎細胞癌に対する第一選択薬の一つである。本邦では2014年3月に使用可能となった。パゾパニブ治療において特に注意が必要な有害事象として、薬剤性肝障害が報告されている。腎癌患者を対象とした第III相臨床試験では、パゾパニブ治療群において全GradeのALT上昇が60%、Grade3以上のALT上昇が18%と高率に認められたことが報告されている¹⁾。しかし、日本人ではまとまった報告が少なく、パゾパニブによる薬剤性肝障害の頻度や重症度はよく分かっていない。

背 景

パゾパニブは血管新生をターゲットとするマルチチロシン

目 的

パゾパニブによる薬剤性肝障害の発症パターンおよび治療

経過を検討し、日本人腎癌患者に対するパゾパニブ投与時の適切なフォローアップ方法を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

2014年3月から2016年3月に進行性腎細胞癌および悪性軟部腫瘍に対し、当科でパゾパニブを投与した14例を対象とした。パゾパニブ投与前後の血液データの推移から、パゾパニブによる薬剤性肝障害の頻度、重症度、発症時期、発症後の経過、を後ろ向きに解析した。薬剤性肝障害のGradeは、CTCAE ver. 4.0に基づき、AST上昇、ALT上昇、T-Bil上昇、ALP上昇のうち、最も高いGradeのものとした。

結果

全14例の患者背景は表1の通りであった。このうちの9例でパゾパニブによる薬剤性肝障害が認められた(表2)。肝障害の発症頻度は、全Gradeが9例(64%)、Grade3以上が5例(36%)であった。Grade1以上の肝障害発症までの期間は19.5日、Grade3、Grade4の肝障害発症までの期間はそれぞれ32日、27.5日であった。何らかの肝障害発症までの期間を、最大重症度別に検討すると、最大重症度がGrade2以下の場合には34.5日、Grade3以上の場合には14日であった(表3)。また、Grade3以上の肝障害に対しては全例が速やかな休薬で対処していたが、肝機能は全例で正常化した。Grade3、Grade4の肝障害が正常化までに要した期間は、それぞれ33日、39日であった(値はいずれも中央値)。

考察

パゾパニブは、血管内皮増殖因子(VEGF)受容体、血小板由来増殖因子(PDGF)受容体および幹細胞因子受容体(c-Kit)の作用を阻害するマルチチロシンキナーゼ阻害薬である。腎癌や血管肉腫、平滑筋肉腫などの血管新生が著明な癌に対する優れた効果が証明され¹⁾²⁾、本邦でもこれら疾患に対し第一選択薬として使用されるようになってきている。パゾパニブ治療では肝機能障害に注意すべきであることが報告されている³⁾。しかし、日本人における肝機能障害の頻度や重症度はよく分かっておらず、適切なフォローアップ方法も

表1 患者背景

		N = 14
Median age, years (range)		70 (58–80)
Sex	Male	8
	Female	6
Primary disease, histology		
Renal cell carcinoma	Clear cell	9
	Papillary	1
	Unknown	1
Soft tissue sarcoma	Angiosarcoma	1
	Leiomyosarcoma	1
	Liposarcoma	1
Treatment line		
First		7
Second		0
Third		3
Fourth		4
Initial dose		
800 mg		2
600 mg		4
400 mg		7
200 mg		1

表3 最大重症度別の肝障害発症までの期間

	Peak grade of liver disorder			
	1	2	3	4
Median time to onset, days (range)	44 (25–46)	5 (5)	25 (8–37)	10 (6–14)

不明である。

1. 発症頻度について

本検討でのパゾパニブによる薬剤性肝障害の頻度は全Gradeが64%、Grade3以上が36%であった。これは、海外からの第III相試験と比較し、頻度は同等であるが重症度が高い結果であった(表4)¹⁾⁴⁾⁵⁾。一見すると日本人ではパゾパニブによる薬剤性肝障害が重症化しやすいように思われるが、本邦における唯一の大規模試験(第II相試験)である、軟部組織肉腫156例の検討では、全Gradeの肝障害が24%、

表2 パゾパニブによる薬剤性肝障害の経過 (N=9)

Case #	Age	Sex	Primary disease	Treatment line	Initial dose, mg	Peak grade	Time to onset, days				Time from onset to recovery, days
							Grade 1	2	3	4	
1	60	F	RCC (clear cell)	4	400	3	37	37	37		33
2	63	M	RCC (clear cell)	4	400	3	8	64	64		55
3	67	M	RCC (clear cell)	1	800	1	25				11
4	68	F	RCC (clear cell)	1	600	4	14	24	24	24	32
5	70	M	STS (angiosarcoma)	1	400	2	5	5			–
6	70	M	RCC (clear cell)	3	600	3	25	32	32		28
7	80	M	RCC (clear cell)	4	400	1	46				102
8	80	F	RCC (clear cell)	3	400	1	44				14
9	80	M	STS (leiomyosarcoma)	1	800	4	6	31	31	31	46

RCC, renal cell carcinoma; STS, soft tissue sarcoma

Grade3の肝障害が5%と、頻度、重症度ともに低い結果が示されている⁶⁾。このことから、日本人で特にパゾパニブによる薬剤性肝障害が重症化しやすいという訳ではないと考えられる。ここで、各試験の患者年齢に注目すると、本検討における患者年齢中央値70歳は、海外からの第III相試験と比較し約10歳高齢となっていた。高齢(60歳以上)はパゾパニブによる薬剤性肝障害発症の危険因子とされており⁷⁾、肝障害の重症度にも影響すると推測される。このことから、本検討における肝障害の重症度の高さは、患者年齢の高さによるものである可能性も否定できない。しかしながら高齢の日本人は、パゾパニブによる薬剤性肝障害が重篤化しやすい危険性があり、より慎重にフォローアップすべきであると思われる。

表4 パゾパニブによる薬剤性肝障害と患者年齢

	This study N = 14	Motzer ⁶⁾ N = 547	Hutson ⁶⁾ N = 225	Stenberg ⁶⁾ N = 290	Nakamura ⁶⁾ N = 156
Median age, years (range)	70 (58-80)	61 (18-88)	59.8 (32-81)	59 (28-85)	53.8 (17-88)
Liver disorder, n (%)					
All grade	9 (64)	326 (60)	118 (53)	152 (53)	38 (24)
Grade 3	3 (21)	84 (18)	19 (9)	30 (10)	7 (4)
Grade 4	2 (14)	12 (2)	2 (<1)	5 (2)	1 (<1)

2. 発症時期について

本検討において、パゾパニブ開始からGrade3、Grade4の肝障害発症までの期間はそれぞれ32日、27.5日であった。これらGrade3以上の重篤な肝障害は、投与開始後4-10週目に発症していた(図1)。また、最大重症度別の検討の結果から、重篤な肝障害にいたる群では、投与後4週間以内の早期から肝機能障害を発症する傾向にあった(表3)。これらは海外からの報告とほぼ同じ結果であった⁷⁾。以上の結果から、パゾパニブ投与開始1-2か月間は厳重なフォローアップが必要であること、投与後早期に肝機能障害が出現する症例は特に注意が必要であることが示唆される。

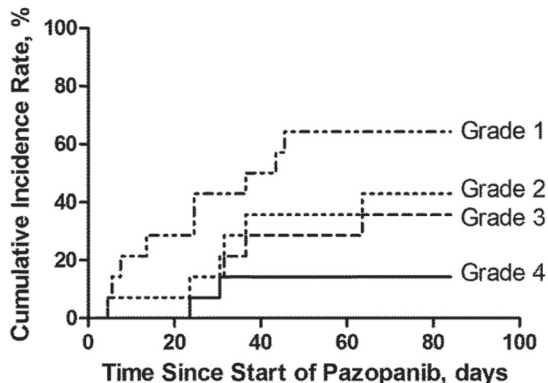


図1 パゾパニブによる薬剤性肝障害の累積発症率

3. 休薬後の回復について

パゾパニブによる薬剤性肝障害に関する Meta-analysis では、Grade2の肝障害は休薬しなくても53%が回復するが、Grade3,4の肝障害で休薬しなかった場合、それぞれ

21%、0%しか回復しないと報告されている。また、Grade3の肝障害は90%が回復するが、Grade4の肝障害は64%しか回復しないことも報告されている⁷⁾。これらの報告から、Grade3以上の肝障害では、速やかに休薬しGrade4の肝障害に移行させないことが重要であると考えられている。われわれが経験したGrade3以上の重篤な肝障害の5例は、全例が速やかな休薬により回復した。図2にGrade4の肝障害を発症したcase #4 (A) および #9 (B) の経過を示す。いずれの症例も投与開始の約1ヶ月後にALTが急激に上昇しGrade4の肝障害を発症したが、その数日前に全身倦怠感のために患者が自己判断で休薬していた。自験例では、このような患者自身の判断のおかげでさらなる肝障害の悪化や不可逆的な肝障害を避けることができたのかもしれない。体調不良時には無理に服用しないよう患者に説明しておくことも有効であると思われる。

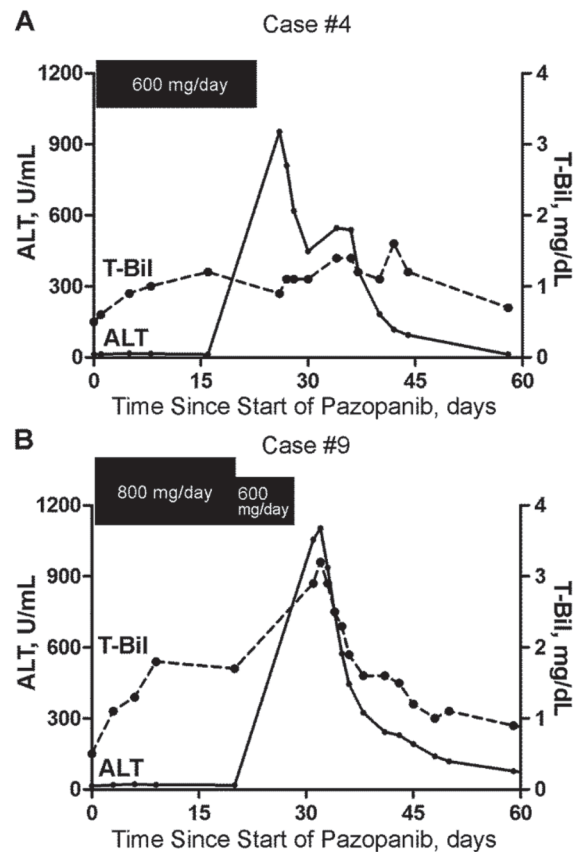


図2 パゾパニブによる薬剤性肝障害の臨床経過

以上の経験をふまえてわれわれは、パゾパニブによる薬剤性肝障害になるべく早く対処できるよう、パゾパニブ投与開始後2か月間は肝機能を綿密にフォローアップすることに加え、肝障害の症状や発症時期に関して患者に十分説明する、高齢者や体格の小さい患者では少なめの投与量で治療を開始するなどの工夫をしながらパゾパニブ治療を行っている。

「がんの増殖には血管新生が必要であり、血管新生の阻害によりがんの増殖を抑制できる」という仮説を Folkman 博士が提唱したのは 1971 年のことであった⁸⁾。この仮説は、2004 年に血管新生阻害薬である抗 VEGF 抗体（ペバシズマブ）の進行大腸癌に対する有効性が示されたことで証明された⁹⁾。以来、今日に至るまで、血管新生に関わる分子を標的とする様々な血管新生阻害薬（＝分子標的治療薬）が、新しいがん治療薬として開発されてきた。特に腎癌に対しては、ソラフェニブ、スニチニブ、エベロリムス、テムシロリムス、アキシチニブ、パゾパニブといった多くの薬剤が開発され、従来の抗がん剤がほとんど効かなかった進行腎癌の治療方針は、この 10 年で劇的に変化した。血管新生阻害薬では、高血圧や手足症候群といった従来の抗がん剤とは全く異なる副作用が認められる。これらの副作用に適切に対処し、血管新生阻害薬の治療強度を最大限に高めることが、進行腎癌の治療成績向上に重要であると考えられる。

結 論

高齢の日本人はパゾパニブによる薬剤性肝障害が重篤化しやすい可能性があり、投与開始後 2 か月間は特に慎重にフォローアップする必要がある。

本論文の要旨は第 54 回日本癌治療学会学術集会（平成 28 年 10 月 21 日）で発表した。

参 考 文 献

- 1) Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, Boleti E, Fife K, Jin J, Jones R, Uemura H, De Giorgi U, Harmenberg U, Wang J, Sternberg CN, Deen K, McCann L, Hackshaw MD, Crescenzo R, Pandite LN, Choueiri TK. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 369: 722-731, 2013
- 2) van der Graaf WTA, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, Schöffski P, Aglietta M, Staddon AP, Beppu Y, Le Cesne A, Gelderblom H, Judson IR, Araki N, Ouali M, Marreaud S, Hodge R, Dewji MR, Coens C, Demetri GD, Fletcher CD, Dei Tos AP, Hohenberger P, EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, PALETTE study group. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 379: 1879-1886, 2012
- 3) Klempner SJ, Choueiri TK, Yee E, Doyle LA, Schuppan D, Atkins MB. Severe pazopanib-induced hepatotoxicity: clinical and histologic course in two patients. *J Clin Oncol* 30: e264-268, 2012
- 4) Hutson TE, Davis ID, Machiels JPH, De Souza PL, Rottey S, Hong BF, Epstein RJ, Baker KL, McCann L, Crofts T, Pandite L, Figlin RA. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 28: 475-480, 2010
- 5) Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarbá JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 28: 1061-1068, 2010
- 6) Nakamura T, Matsumine A, Kawai A, Araki N, Goto T, Yonemoto T, Sugiura H, Nishida Y, Hiraga H, Honoki K, Yasuda T, Boku S, Sudo A, Ueda T. The clinical outcome of pazopanib treatment in Japanese patients with relapsed soft tissue sarcoma: A Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG) study. *Cancer* 122: 1408-1416, 2016
- 7) Powles T, Bracarda S, Chen M, Norry E, Compton N, Heise M, Hutson T, Harter P, Carpenter C, Pandite L, Kaplowitz N. Characterisation of liver chemistry abnormalities associated with pazopanib monotherapy: a systematic review and meta-analysis of clinical trials in advanced cancer patients. *Eur J Cancer* 51: 1293-1302, 2015
- 8) Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 285: 1182-1186, 1971
- 9) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350: 2335-2342, 2004