

令和元年6月18日現在

機関番号：83802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09568

研究課題名(和文) 非小細胞肺癌患者に対するEGFR-TKIsの治療薬物モニタリング確立のための研究

研究課題名(英文) Therapeutic drug monitoring of EGFR-TKIs for non-small cell lung cancer patients

研究代表者

鉦持 広知 (Hirotsugu, Kenmotsu)

静岡県立静岡がんセンター(研究所)・その他部局等・研究員

研究者番号：50602637

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：70人の非小細胞肺癌患者を対象としたエルロチニブの有効血中濃度に関する臨床研究において、エルロチニブの曝露量と奏効割合、無増悪生存期間などの有効性は相関を認めなかった。日本人においては血中濃度に個人差は大きいものの、現在の承認用量で十分な有効性が期待できることが示唆された。また、エルロチニブの曝露量と副作用には有意な相関を認め、副作用を軽減するためにEGFRチロシンキナーゼ阻害剤の投与量を調整することは個別化医療において重要な可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本課題で行われた3つの臨床試験の結果より、EGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌において、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤の血液中濃度とその治療効果(奏効割合、無増悪生存期間)には相関は認めなかった。一方で、副作用と血中濃度には相関を認め、副作用を減らすために薬剤の用量を調整することの有用性についてはさらに検討が必要であると考えられた。チロシンキナーゼ阻害剤はEGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者に対するキードラッグであり、今後も個別化投与の確立を目指すことが重要である。

研究成果の概要(英文)：Seventy non-small cell lung cancer (NSCLC) patients were included in this study. Response was not associated with the area under the concentration-time curve (AUC). There was also no significant difference in progression-free survival between patients with  $AUC > 37.0 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$  and  $\leq 37.0 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ . C-trough was significantly correlated with the grade of skin rash ( $p < 0.01$ ), but not with objective response. The lack of a relationship between erlotinib exposure and efficacy shows that the approved dose of erlotinib is sufficient to reach the therapeutic range in NSCLC patients, even with dose reduction due to toxicities.

研究分野：呼吸器学

キーワード：非小細胞肺癌 臨床薬理学 EGFRチロシンキナーゼ阻害剤

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

EGFR-TKI は、EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺がんの初回治療において、細胞傷害性抗がん剤とのランダム化比較第 Ⅲ 相試験において、無増悪生存期間の有意な延長効果を示した (Maemondo et al., N Engl J Med 362, 2380-8, 2010. Rosell R et al., Lancet Oncol 13, 239-46, 2012. Sequest et al., J Clin Oncol 31, 3327-34, 2013. )。これらの結果より、日本肺癌学会のガイドラインでも EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺がんの初回治療として、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブの EGFR-TKI の投与が推奨されている。

EGFR-TKI の主な副作用として、皮疹、下痢、肝機能障害、間質性肺炎がある。上記のように、高い効果が期待できる一方で、副作用により治療を中断することがしばしばある。副作用とエルロチニブの血中濃度の関連性については、Grade2 または 3 の皮疹が出現した患者では Grade1 の皮疹が出現した患者に比べてエルロチニブの血中濃度が高く、エルロチニブ投与 1 日目の最高血中濃度と 8 日目の AUC が皮疹の重症度に有意に相関することが報告されている (Hamada A et al., Pharmacogenomics 13, 615-624, 2012 )。また、定常状態におけるエルロチニブのトラフ値が皮疹の Grade に有意に相関することも報告されているため (Rudin CM, et al., J Clin Oncol, 26, 1119-27, 2008 ) 患者個々に適切な投与量の薬剤を投与することにより、有効な薬剤をより長期間投与することが可能になる。

### 2. 研究の目的

日本人非小細胞肺がん患者における EGFR-TKI の有効域もしくは目標血中濃度を求めることを目的に、臨床試験を計画した。なお EGFR-TKI はいずれも血中濃度の個体間のばらつきが非常に大きい。そこで本研究では EGFR-TKI の血中濃度に影響を及ぼす因子のデータも収集し、その結果をもとに目標血中濃度到達に要する EGFR-TKI の至適投与量を算出する式の構築を試みる。目標血中濃度を得るための投与量を個々の患者で求めた上で治療を開始することで、迅速かつ確実な有効性がもたらされると考えている。

分子標的治療薬であるイマチニブにおいては、血中濃度測定を行い投与量の精密な管理が特定薬剤治療管理料として保険収載されており、分子標的治療薬における TDM が今後普及する可能性がある。本申請課題では、EGFR-TKI が投与される進行・再発非小細胞肺がん患者において、EGFR-TKI の血中濃度を測定し有効性を評価した上で、有効域もしくは目標血中濃度を求める。そして EGFR-TKI の有効性と血中濃度の相関性に基づいた「EGFR-TKIs の個別化投与」の確立を目指す。

### 3. 研究の方法

下記の臨床研究を行う。

#### (1) 「非小細胞肺癌患者におけるエルロチニブの有効血中濃度に関する研究」

エルロチニブの血中濃度を評価する前向き試験は、平成 26 年 3 月より患者登録を開始し、本試験では以下の項目についてデータを収集し、検討を行う。

- ・ EGFR 遺伝子変異状況 : wild-type、mutant (Exon18、19、20、21、その他)
- ・ PK に影響を及ぼす因子 : 年齢、性別、体重、腎機能 (血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス) 肝機能 (AST、ALP、ALP、血清ビリルビン、ALB、 $\gamma$ 酸性糖蛋白質) CYP3A5 と CYP1A2 および ABCB1 と ABCG2 の遺伝子多型
- ・ 治療効果 : 奏効割合、無増悪生存期間 (腫瘍縮小率 ; RESICT ver.1.1 にて評価)
- ・ 副作用 (臨床検査値 + 臨床症状 : CTCAE ver.4.0 にて評価)

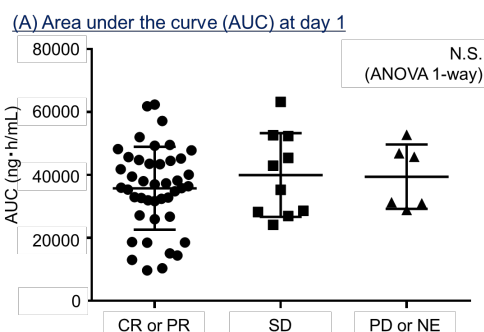
#### (2) PK 採血について

血漿中エルロチニブ濃度測定のための採血は、初回投与時に 6 点採血 (投与前、投与後 2h、4h、6h、12h、24h) を行い、それ以降は CT 等による有効性評価時と副作用発現時にトラフ濃度を測定する。なおエルロチニブは血漿中の  $\gamma$ 酸性糖蛋白質 (AGP) と結合し、その蛋白結合率は 95% と高く、遊離形濃度の変動が有効性や副作用に影響を与える可能性が高いため、 $t_{max}$  である投与 6 時間後の採血サンプルのみ血漿を限外濾過し、遊離形濃度も測定する。

### 4. 研究成果

(1) 70 例の登録があり、年齢中央値は 66 歳、男性 34%、女性 66%であった。93%の患者が腺癌、EGFR 遺伝子変異を有す患者が 81%であった。

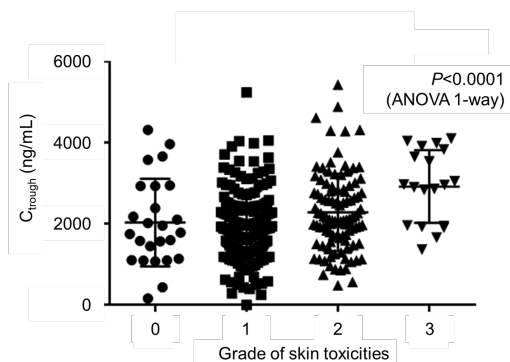
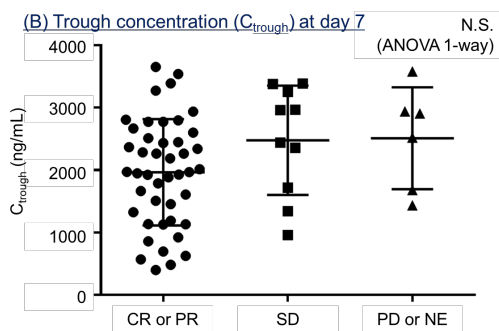
(2) EGFR activating 遺伝子変異のある患者 60 人において、奏効割合は 73%、無増悪生存期間の中央値は 10.9 か月であった。エルロチニブの曝露量と奏効の相関を検討した。Day1 における AUC とエルロチニブの奏効、day7 のトラフ濃度 ( $C_{trough}$ ) とエルロチニブの奏効は相関を認めなかった。



(3) EGFR activating 遺伝子変異のある患者において、エルロチニブの曝露量が高い群と低い群を、無増悪生存期間についても比較したが両群間で有意差を認めなかった。

(4) エルロチニブの曝露量と毒性の評価も行った。毒性によりエルロチニブを中断、減量した患者は 20 人であり、毒性の内訳は皮膚毒性 (10 人)、肝機能障害 (5 人)、食思不振 (2 人) などであった。14 日以上エルロチニブを内服して、毒性の評価が可能であったのは 68 人であり、皮膚毒性の最悪グレードとエルロチニブのトラフ濃度は相関を認めた。

(5) エルロチニブは現在の承認用量で十分な有効性が期待できることが示唆された。また、エルロチニブの曝露量と副作用には有意な相関を認め、副作用を軽減するために EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の投与量を調整することは個別化医療において重要な可能性が示唆された。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

Hirotsugu Kenmotsu, Chiyo K. Imamura, Takahisa Kawamura, Takuya Oyakawa, Shota Omori, Kazuhisa Nakashima, Kazushige Wakuda, Akira Ono, Tetsuhiko Taira, Tateaki Naito, Haruyasu Murakami, Nobuyuki Yamamoto, Toshiaki Takahashi and Yusuke Tanigawara. 「Prospective evaluation of the relationship between erlotinib concentration and efficacy in patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations」 ESMO 2017 congress.

〔図書〕(計 1 件)

鋤持広知、メディカルレビュー社、がん分子標的治療、2016、6

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：  
 出願年：  
 国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：  
 取得年：  
 国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：今村 知世

ローマ字氏名：Chiyo Imamura

所属研究機関名：慶應義塾大学

部局名：医学部（信濃町）

職名：講師

研究者番号（8桁）：00570954

研究分担者氏名：谷川原 祐介

ローマ字氏名：Yusuke Tanigawara

所属研究機関名：慶應義塾大学

部局名：医学部（信濃町）

職名：教授

研究者番号（8桁）：30179832

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。