

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号： 11401

研究種目： 奨励研究

研究期間： 2022 ~ 2022

課題番号： 22H04281

研究課題名 オシメルチニブの治療効果および血中濃度に及ぼすサイトカインの影響

研究代表者

横田 隼人 (YOKOTA, Hayato)

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） 470,000円

研究成果の概要：サイトカインの一種であるインターロイキン-6(IL-6)の遺伝子多型が、オシメルチニブの体内動態あるいは治療効果に及ぼす影響について検討した。また、薬剤性肺炎の発症に寄与するインターロイキン-1(IL-1)に着目し、これらサイトカイン遺伝子多型と副作用発現との関連性について検討した。IL-6 -634C>G遺伝子多型は、オシメルチニブの治療効果の指標である生存期間と関連し、IL-6 -634C/C、C/G、G/G遺伝子多型の3群間でオシメルチニブの血中濃度に差を認めた。IL-1 -31C>T、-511C>T遺伝子多型と副作用である薬剤性肺炎との間に関連性は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究においてオシメルチニブ内服患者におけるIL-6遺伝子多型は、生存期間に影響することが分かった。これにより、内服開始前の測定により、治療効果の予測因子となる可能性がある。また、IL-6遺伝子多型間において、オシメルチニブのAUC/Dとの関連が認められた。そのため、オシメルチニブの血中濃度を変動させる要因の一つと考えられ、今後の副作用発現の機序解明に繋がることが予想される。

研究分野： 薬物動態学

キーワード： オシメルチニブ 遺伝子多型 サイトカイン インターロイキン-6 チロシンキナーゼ阻害薬 血中濃度

1. 研究の目的

サイトカインの一種であるインターロイキン-6(IL-6)は、腫瘍進行に関わり、EGFR 耐性機序へ関与することが指摘されている。また、IL-6 の過剰産生によってオシメルチニブの主代謝酵素 CYP3A4 の活性が低下することが報告されている。本研究では、IL-6 遺伝子多型がオシメルチニブの治療効果およびオシメルチニブ血中濃度にどのような影響を及ぼすか明らかにする。また、オシメルチニブによる重大な副作用である薬剤性肺炎とサイトカインである IL-1 遺伝子多型との関連性について検討する。

2. 研究成果

(1) 方法

秋田大学医学部附属病院にてオシメルチニブによる非小細胞肺癌治療を受けた患者を対象とした。HPLC-UV 法を用いて、定常状態時における治療開始後 15 日目のトラフ濃度と投与後 7 点採血により血中濃度を測定した。被験者の全血から DNA を抽出し、PCR-RFLP 法を用いて IL-6 -634C>G、IL-6 -174G>C、IL-6 receptor(rs8192284A>C)、IL-1 -31C>T、IL-1 -511C>T の各遺伝子多型について解析した。

(2) 結果

対象患者 31 名のうち、オシメルチニブ 80mg 内服が 30 名、40mg が 1 名であった。IL-6 -634G allele 保有患者において、C/C 患者と比較し全生存期間の有意な短縮が観察された ($P=0.009$)。Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて年齢、性別、EGFR mutation status を共変量として多変量解析を行ったところ、IL-6 -634G allele の影響が最も大きかった (ハザード比 4.25, 95%CI 1.12-16.12, $P=0.033$)。一方で、IL-6 -634C>G 遺伝子多型と無増悪生存期間との間に有意差は認められなかった。IL-6 -634C/C、C/G、G/G 遺伝子多型の 3 群間において、オシメルチニブ AUC_{0-24}/D との間に有意な差が観察された ($P=0.047$)。薬剤性肺炎を発症した患者は 6 名であった。IL-1 -31C>T、IL-1 -511C>T 遺伝子多型間で薬剤性肺炎による発症頻度に有意な差は観察されなかった。

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 0件）

1. 著者名 Yokota Hayato, Sato Kazuhiro, Sakamoto Sho, Okuda Yuji, Fukuda Natsuki, Asano Mariko, Takeda Masahide, Nakayama Katsutoshi, Miura Masatomo	4. 巻 40
2. 論文標題 Effects of CYP3A4/5 and ABC transporter polymorphisms on osimertinib plasma concentrations in Japanese patients with non-small cell lung cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Investigational New Drugs	6. 最初と最後の頁 1254 ~ 1262
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10637-022-01304-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 井草龍太郎, 福原達朗, 今井一博, 中川拓, 横田隼人, 渡邊香奈, 鈴木綾, 盛田麻美, 井上彰, 三浦昌朋, 南谷佳弘, 前門戸任
2. 発表標題 血漿濃度を用いたオシメルチニブ治療の多施設前向き観察研究
3. 学会等名 第62回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横田隼人, 佐藤一洋, 坂本祥, 奥田佑道, 浅野真理子, 竹田正秀, 中山勝敏, 三浦昌朋
2. 発表標題 非小細胞肺癌におけるアフアチニブ血中濃度と副作用である下痢との関係
3. 学会等名 第32回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2022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