

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 8 日現在

機関番号：82690

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590648

研究課題名(和文) 進行非小細胞肺癌患者に対するエルロチニブの有効性や副作用に影響を与える因子の探索

研究課題名(英文) Association of pharmacokinetics or pharmacogenomics with toxicity of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer

研究代表者

廣瀬 敬 (Hirose, Takashi)

独立行政法人国立病院機構東京病院(臨床研究部)・その他部局等・その他

研究者番号：40307038

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：非小細胞肺癌患者を対象として、上皮成長因子受容体阻害剤(EGFR-TKI)であるエルロチニブの毒性に影響を与える薬理遺伝子多型や薬物動態を検討した。薬理遺伝子多型は、ABCG2、ABCB1、ABCC2、CYP3A4、CYP3A5、CYP1A1、CYP1A2の遺伝子多型解析を行い、薬物動態解析は、トラフ値、Cmax、AUCなどを解析した。

遺伝子多型や薬物動態と毒性とに有意差を認めなかったが、間質性肺炎で死亡した1例では、ABCG2 C>Aのhomozygousを有し、最も高いAUCを呈していた。また、肝機能障害を起こした症例では、起こさない症例よりCmaxが高い傾向があった。

研究成果の概要(英文)：The orally administered erlotinib showed large interindividual variability in its pharmacokinetics. The aim of this study was to evaluate the association of pharmacokinetics or pharmacogenomics with toxicity of erlotinib in patients with advanced NSCLC. Plasma concentration of erlotinib was analyzed by high-performance liquid chromatography. The genotypes of ABCG2, ABCB1, ABCC2, CYP3A4, CYP3A5, CYP1A1, and CYP1A2 were analyzed by direct sequencing.

There were no statistically significant association of pharmacokinetics or pharmacogenomics with toxicity, such as skin toxicity, diarrhea, stomatitis, liver injury, and interstitial lung disease (ILD) of erlotinib. However, one patient died of drug induced ILD was homozygous for ABCG2 C>A and showed the highest AUC. Additionally, Cmax was trend toward to higher in 4 patients with liver injury than those without (p=0.054). In conclusion, the homozygote of ABCG2 C>A could be associated with elevated erlotinib exposure and drug-induced ILD.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：応用薬理学

キーワード：ファーマコゲノミクス

## 1. 研究開始当初の背景

抗がん剤の感受性を規定する因子として、がん細胞自体の薬剤感受性などのがん細胞側の要因と、抗がん剤が、がん細胞まで有効な濃度で到達できるかという宿主側の要因に分けられる。がん細胞側の要因では、上皮成長因子受容体阻害剤 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor: EGFR-TKI) の効果予測因子として、がん組織におけるEGFR遺伝子変異が報告され、その奏功率は約70%と報告されている。しかしながら、EGFR遺伝子変異以外の感受性規定因子についてはほとんど解析されていない。また、EGFR-TKIでは、約70%に皮膚・粘膜障害、約30%に肝障害、2~3%に間質性肺炎などの副作用が出現するが、それら毒性に關与する因子は明らかになっていない。

EGFR-TKIの一つであるエルロチニブは、主に肝臓でチトクローム450(CYP) 3A4によりO-脱メチル化体に代謝され不活化するが、薬物動態には個体差があることが報告されている。他にエルロチニブの代謝には、CYP3A5、CYP1A1、CYP1A2遺伝子が關与することが分かっているが、CYP3A4やCYP3A5には多くの遺伝子多型が知られている。また、EGFR-TKIを細胞外に排出する薬物トランスポーターとして、ABCG2やABCB1が重要である。

これらをターゲットとした研究は、欧米人を対象としたものでは少数の報告があるが、日本人を対象とした報告はほとんどない。しかしながら、CYPなどの代謝酵素の遺伝子多型には人種差があり、日本人を対象とした検討を行うことは重要である。

## 2. 研究の目的

エルロチニブの薬剤感受性規定因子、副作用に關与する因子をABCG2、ABCB1、ABCC2、CYP3A4、CYP3A5、CYP1A1、CYP1A2の遺伝子多型解析、薬物動態解析により解明することを目的とし

て本研究を施行した。

## 3. 研究の方法

エルロチニブによる治療を受ける切除不能進行非小細胞肺癌患者で、performance status 0-2、骨髓機能、肝機能、腎機能が正常で、間質性肺炎や感染症、重篤な合併症のない症例を対象とした。

方法は、ABCG2、ABCB1、ABCC2、CYP3A4、CYP3A5、CYP1A1、CYP1A2の遺伝子多型をダイレクトシーケンス法で解析した。また、エルロチニブの薬物動態解析のため、エルロチニブ投与前、1、2、4、8、24時間後、8日目、15日目に採血を施行し、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にてトラフ値、maximum plasma drug concentration (Cmax)、time to Cmax (tmax)、area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 (AUC0-24)、terminal half-life (t1/2) を解析した。

また、遺伝子多型や薬物動態と毒性との關連を検討した。

## 4. 研究成果

計26例の非小細胞肺癌患者が登録され、男性/女性; 19/7、年令中央値68歳(31-82)、PS 0/1/2; 2/13/11、腺がん/扁平上皮がん/他; 18/7/1、EGFR遺伝子変異陽性/陰性/不明; 4/14/8であった。

エルロチニブの奏功率は8%(95%CI: 1.0-26.0%)で、病状制御率は44%(95%CI: 24.4-65.1%)であった。副作用は、皮疹を77%、粘膜障害を50%、下痢を69%、肝機能障害を15%、薬剤性肺障害を19%に認めた。特に、Grade 3以上の副作用は、下痢を4%、薬剤性肺障害を16%に認めた。

エルロチニブの薬物動態は、初回投与後 2-8 時間で Cmax が得られ、中央値は 5.2  $\mu\text{mol/L}$ 、AUC の中央値は 69.1  $\text{h} \times \mu\text{mol/L}$  であった。

薬物動態と皮疹、粘膜障害、下痢、肝機能障害、薬剤性肺障害との間に有意差を認めるものはなかった。しかしながら、間質性肺炎で死亡した 1 例では、検討した症例の中で最も高い AUC を呈していた。また、肝機能障害を起こした症例では、起こさない症例より Cmax が高い傾向 ( $p=0.054$ ) があった。

遺伝子多型解析では、それぞれの遺伝子の homozygous の頻度は、ABCG2 421C>A で 8%、ABCB1 1236C>T で 24%、ABCB1 2677G>T or A で 24%、ABCB1 3435C>T で 12%、ABCC2 1549G>A で 4%、ABCC2 1023G>A で 24%、ABCC2 1249G>A で 4%、ABCC2 3972C>T で 8%、ABCC2 rs3740065A>G で 24%、ABCC2 rs12762579C>G で 40%、CYP3A4 20230G>A で 8%、CYP3A5 6986A>G で 44%、CYP1A2 2467 delT で 12%、CYP1A2 163C>A で 44%、CYP1A2 5347T>C で 52%、CYP1A1 2454A>G で 4%、CYP1A1 13798T>C で 8%であった。

これらの遺伝子多型と皮疹、下痢、粘膜障害、肝機能障害、間質性肺炎との間に有意差を認めるものはなかった。しかしながら、間質性肺炎で死亡した 1 例では、ABCG2C>A の homozygous を有していた。

以上より、ABCG2C>A の homozygous では、高い AUC を示し、そのことが間質性肺炎による死亡の原因になった可能性が示唆された。また、高い血中濃度が肝機能障害と関連がある可能性が示唆された。それぞれの遺伝子における homozygous の頻度は決して高い

ものではなく、今後、さらに症例を集積した検討が必要である。

## 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文]

(計 0 件)

[学会発表](計 2 件)

1. 廣瀬敬, 藤田健一, 楠本壮二郎, 白井崇生, 村田泰則, 大木康成, 杉山 智英, 石田博雄, 中嶋賢尚, 山岡利光, 奥田健太郎, 大西司, 大森亨, 佐々木康綱, 田村厚久, 大田健: 非小細胞肺癌に対するエルロチニブの毒性に影響を与える薬物動態、薬理遺伝学的検討. 第 54 回日本呼吸器学会

2. Takashi Hirose, Ken-ichi Fujita, Sojiro Kusumoto, Takao Shirai, Tomohide Sugiyama, Masanao Nakashima, Tohru Ohmori, Yasutsuna Sasaki, Atsuhisa Tamura, Ken Ohta: Association of pharmacokinetics or pharmacogenomics with toxicity of erlotinib in patients with advanced NSCLC.

第 12 回臨床腫瘍学会

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等：

特になし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

廣瀬 敬（ひろせ たかし）

研究者番号：40307038

### (2) 研究分担者

藤田 健一（ふじた けんいち）

研究者番号：60281820

佐々木 康綱（ささき やすつな）

研究者番号：20235279

大森 亨（おおもり とおる）

研究者番号：10276529

山岡 利光（やまおか としみつ）

研究者番号：40384359

足立 満（あだち みつる）

研究者番号：10095870

### (3) 連携研究者

（ ）

研究者番号：