

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年5月27日現在

機関番号：14301
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23790597
 研究課題名（和文）分子標的抗がん剤の薬理ゲノム解析と薬物動態制御に基づく
 個別最適投与法の開発
 研究課題名（英文）Individualized molecular targeted therapy based on pharmacogenomics
 and pharmacokinetic optimization
 研究代表者
 福土 将秀（FUKUDO MASAHIDE）
 京都大学・医学研究科・助教
 研究者番号：60437233

研究成果の概要（和文）：

ソラフェニブによるグレード2以上の手足皮膚反応を発現した腎細胞がんまたは肝細胞がん患者では、非発現患者と比べて薬物血中濃度が有意に高いことが判明した。また、肺がん治療薬のエルロチニブに関して、早期の薬物暴露量とグレード3/4の有害事象が密接に関係することが明らかとなった。本研究により、分子標的抗がん薬の血中濃度は、副作用の発現を回避するための有用な予測因子であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We demonstrated that plasma concentration of sorafenib was significantly higher in patients with renal cell carcinoma or hepatocellular carcinoma who developed grade 2 or higher hand-foot skin reaction as compared with those without the adverse event. Furthermore, the cumulative incidence of grade 3/4 adverse events was closely related with early drug exposure in lung cancer patients treated with erlotinib. These findings suggest that drug concentrations could be a useful predictor for avoiding adverse events induced by molecular targeted agents.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・応用薬理学

キーワード：分子標的治療薬、薬物動態、有効性、安全性、ゲノム情報、個別最適投与

1. 研究開始当初の背景

エルロチニブやソラフェニブ/スニチニブは経口投与が可能な分子標的抗がん薬であり、それぞれ肺がん患者や腎細胞がん患者（ソラフェニブのみ腎細胞がん・肝細胞がん患者）を含む外来患者を中心に使用頻度が増加してきている。一方、エルロチニブによる致死的な間質性肺疾患をはじめ重篤な副作用（皮疹、下痢、手足皮膚反応など）が多く、有効かつ安全な適正使用法の確立が急務とされる。

我々は遺伝子欠損マウスを用いて、薬物排出トランスポーターである ABCG2 と ABCB1 が、スニチニブの脳移行障壁として協調的に

働いていることを明らかにしてきた（Mizuno et al., *Drug Metab Pharmacokinet* 27:631-639, 2012）。しかし、スニチニブ体内動態に対する薬物相互作用の影響については不明であり、更なる検討が必要であった。

近年、薬理ゲノム研究の進歩に伴い、ゲフィチニブやエルロチニブに対する感受性と肺がん組織における EGFR 遺伝子変異との関連が解明されてきた。我々はこれまでに、エルロチニブの胸水中濃度を測定し、定常状態において血中濃度と同程度の濃度を示すことを明らかにした（Masago et al., *Clin Lung Cancer* 12:307-312, 2011）。しかし、血液や組織中のエルロチニブ濃度と有効性・安全性の

関係については十分に解明されていないのが現状であった。我々はまた、中枢転移を有する *EGFR* 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対してもエルロチニブが著効を示す症例を報告した (Togashi et al., *Cancer Chemother Pharmacol* 68:1089-1092, 2011)。さらに、エルロチニブとゲフィチニブの脳移行特性の相違についても明らかにしてきた (Togashi et al., *Cancer Chemother Pharmacol* 70:399-405, 2012)。一方、エルロチニブの髄液中濃度には、大きな個人差が認められたが、そのメカニズムについて *ABCB1* や *ABCG2* 遺伝子多型の影響を検討した研究は皆無であった。

2. 研究の目的

(1) スニチニブ体内動態解析

スニチニブの主要排泄臓器である肝臓に着目し、胆汁排泄過程における *ABCB1* 及び *ABCG2* の関与について、これらの選択的阻害薬を用いて基礎的に明らかにするとともに、スニチニブ血中濃度、肝臓と腎臓組織への薬物移行性に対する影響を精査することを目的とした。

(2) エルロチニブの薬物動態と有効性・安全性の関連解析

非小細胞肺癌患者を対象に、エルロチニブの血中濃度と有効性 (客観的奏効率、生存期間) 及び安全性 (有害事象のグレード、累積発現頻度) との関連を明らかにすることを目的とした (Fukudo et al., *Clin Pharmacokinet*, in press, 2013 において掲載予定)。

(3) ソラフェニブの薬物動態と安全性の関連解析

腎細胞がん・肝細胞がん患者を対象に、ソラフェニブの体内動態特性及び有害事象との関連を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) スニチニブ体内動態解析

胆管カニューレを施したラットに *ABCB1* と *ABCG2* の選択的阻害薬として、それぞれ *PSC833* と *パントプラゾール* を投与した後、スニチニブ (1.25 mg/kg) を静脈内に瞬時投与し 1 時間後まで胆汁を回収し脳及び腎臓と肝臓を摘出した。また、ラットに各阻害薬を投与した後、スニチニブを経口投与 (5 mg/kg) または静脈内投与 (1.25 mg/kg) し、4 時間後まで経時的に採血して薬物動態パラメータを算出した。スニチニブ血中濃度測定には、*LC-MS/MS* 法を用いた。

(2) エルロチニブの薬物動態と有効性・安全性の関連解析

文書による同意の得られた非小細胞肺癌患者 (88 名) を対象に、エルロチニブ (150

mg/day) 治療開始後 8 日目に経時的に採血し、薬物動態プロファイルを評価した。また、中枢転移症例 (23 名) におけるエルロチニブの髄液中濃度を測定した。エルロチニブ及びその活性代謝物 (*OSI-420*) の濃度測定には、高速液体クロマトグラフィー (*HPLC*) 法を用いた。また、末梢血からゲノム DNA を抽出し、*ABCB1* (1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T) 及び *ABCG2* 421C>A について、遺伝子多型解析を実施した。肺癌組織における *EGFR* 遺伝子変異に関する情報は、電子カルテから収集した。

エルロチニブの有効性の評価は、*RECIST ver1.1* に基づく客観的奏効率及び無増悪生存期間と全生存期間とした。エルロチニブの安全性の評価は、*NCI CTCAE ver4.0* に基づく有害事象のグレードとし、エルロチニブの血中濃度との関連については、傾向検定により評価した。また、グレード 3/4 の有害事象が発現するまでの時間と薬物血中濃度の関係について、競合リスクを考慮した *Gray* 検定を用いた。

(3) ソラフェニブの薬物動態と安全性の関連解析

文書による同意の得られた腎細胞がん・肝細胞がん患者 (58 名) を対象に、入院時及び外来診察時にソラフェニブ血中濃度を *HPLC* または *LC-MS/MS* 法により測定した。

ソラフェニブの安全性の評価は、*NCI CTCAE ver4.0* に基づく有害事象のグレードとした。グレード 2 以上の有害事象発現とソラフェニブの血中濃度との関連については、*Mann-Whitney U* 検定により評価した。また、*Receiver Operating Characteristic (ROC)* 曲線を用いて、グレード 2 以上の有害事象の発現を予測するソラフェニブ血中濃度の最適なカットオフ値を推定した。

なお、ヒトを対象とした臨床研究は、京都大学医学部附属病院及び医学部医の倫理委員会による承認を得て実施した。

4. 研究成果

(1) スニチニブ体内動態解析

スニチニブの胆汁中への累積排泄量は、*パントプラゾール* と *PSC833* の前投与によって有意に減少したことより、両トランスポーターがスニチニブの胆汁排泄に関与することが示された。また、肝臓と腎臓組織への薬物移行性が有意に上昇することが判明し、肝臓のみならず標的臓器である腎臓での局所的な薬物動態にも両トランスポーターが影響することが初めて明らかとなった。さらに、両阻害薬を同時に投与した場合、単独投与と比較して、脳組織中濃度対血中濃度比 ($C_{\text{brain}}/C_{\text{plasma}}$) が顕著に上昇したことから、

これらの併用投与は中枢転移を有する腎細胞がん患者におけるスニチニブ脳移行を改善させる有効な治療法に繋がる可能性が示唆された。一方、阻害薬の前処置によって、経口投与後のスニチニブ体内動態パラメータ (C_{max} , AUC, F) が2倍近く上昇したが、静脈内投与後のパラメータには有意な変化が認められなかったことより、ABCB1 と ABCG2 の小腸における初回通過効果が強く示唆された。

(2) エルロチニブの薬物動態と有効性・安全性の関連解析

EGFR 遺伝子変異陰性症例における客観的奏功率は、エルロチニブの血中濃度が高い程 (> 1711 ng/mL) 奏功率も高い傾向を示すことが明らかとなった ($P = 0.058$)。一方、**EGFR** 遺伝子変異陽性症例における客観的奏功率は、エルロチニブの血中濃度が中間域 ($848-1684$ ng/mL) において奏功率が最も高いことが判明した。多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いてエルロチニブの予後因子を検討した結果、無増悪生存期間及び全生存期間に対するエルロチニブのトラフ血中濃度の影響は認められなかった。薬物血中濃度が高かった患者の多くで (19%)、治療開始後1ヶ月以内に有害事象により減量・中止を余儀なくされていたことにより、高い血中濃度は忍容性が低下しエルロチニブによる延命効果に繋がらなかった可能性が考えられる。

エルロチニブによる皮膚毒性 (皮疹、爪囲炎) や消化器毒性 (下痢、口内炎)、肝機能障害 (総ビリルビン上昇) 等のグレード上昇とエルロチニブの血中濃度の上昇が有意に相関することが判明した。また、多変量ロジスティック回帰分析の結果、エルロチニブのトラフ血中濃度は、グレード2以上の皮疹と下痢の危険因子であることが明らかとなった。間質性肺疾患様事象を発現した3症例におけるトラフ血中濃度は、非発現患者と比べて有意に高いことが判明した ($P = 0.014$)。さらに、治療開始後1ヶ月以内のグレード3/4の有害事象の累積発現頻度とエルロチニブの血中濃度が有意に関連することも明らかとなった ($P = 0.007$)。これらの結果より、エルロチニブの血中濃度は有害事象と密接に関係していることが示唆され、有効性との関係は **EGFR** 遺伝子変異の有無によって異なる可能性が考えられた。

(3) ソラフェニブの薬物動態と安全性の関連解析

ソラフェニブの体内動態特性を肝細胞がん患者と腎細胞がん患者において比較し、副作用との関連を検討した。非線形混合効果モデルプログラム NONMEM を用いた母集団薬物動態解析の結果、肝細胞患者では見かけの

クリアランスが腎細胞がん患者と比べて有意に低下することが判明した。また、薬物血中濃度対投与量 (C/D) 比は治療経過日数とともに低下する傾向が認められた。

ソラフェニブによるグレード2以上の手足皮膚反応または高血圧を発現した患者では、薬物血中濃度が有意に高いことが判明した。さらに、ROC 曲線解析により、グレード2以上の手足皮膚反応と高血圧の発現を予測するソラフェニブ血中濃度の最適なカットオフ値は、それぞれ 5780 ng/mL ($AUC_{ROC} = 0.73$; $P = 0.0044$) と 4780 ng/mL ($AUC_{ROC} = 0.66$; $P = 0.044$) と推定された。

以上の研究成果は、分子標的抗がん薬の薬物動態学的相互作用を把握する上で有用な基礎的情報となり、またがん患者における薬物血中濃度は、重篤な副作用の発現を予測する有用な指標となり得ることが示唆された。今後、安全濃度域の設定に基づく個別最適投与法の開発が期待される。

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5件)

1. Fukudo M, Ikemi Y, Togashi Y, Masago K, Kim YH, Mio T, Terada T, Teramukai S, Mishima M, Inui K, Katsura T. Population Pharmacokinetics/pharmacodynamics of erlotinib and pharmacogenomic analysis of plasma and cerebrospinal fluid drug concentrations in Japanese patients with non-small cell lung cancer. *Clin Pharmacokinet* in press (2013) 査読有
DOI: 10.1007/s40262-013-0058-5
2. Mizuno T, Fukudo M, Terada T, Kamba T, Nakamura E, Ogawa O, Inui K, Katsura T. Impact of genetic variation in breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) on sunitinib pharmacokinetics. *Drug Metab Pharmacokinet* 27:631-639 (2012) 査読有
DOI: 10.2133/dmpk.DMPK-12-RG-026
3. Togashi Y, Masago K, Masuda S, Mizuno T, Fukudo M, Ikemi Y, Sakamori Y, Nagai H, Kim YH, Katsura T, Mishima M. Cerebrospinal fluid concentration of gefitinib and erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 70:399-405 (2012) 査読有
DOI: 10.1007/s00280-012-1929-4
4. Masago K, Togashi Y, Fukudo M, Terada T, Irida K, Sakamori Y, Kim YH, Mio T, Inui K, Mishima M. Plasma and pleural fluid pharmacokinetics of erlotinib and its active metabolite OSI-420 in patients with non-small-cell lung cancer with pleural

effusion. *Clin Lung Cancer* 12:307-312 (2011) 査読有

DOI: 10.1016/j.clcc.2011.06.004

5. Togashi Y, Masago K, Fukudo M, Tsuchido Y, Okuda C, Kim YH, Ikemi Y, Sakamori Y, Mio T, Katsura T, Mishima M. Efficacy of increased-dose erlotinib for central nervous system metastases in non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor mutation. *Cancer Chemother Pharmacol* 68:1089-1092 (2011) 査読有
DOI: 10.1007/s00280-011-1691-z

〔学会発表〕（計 7 件）

1. Fukudo M, Ikemi Y, Togashi Y, Masago K, Kim YH, Mio T, Mishima M, Inui K, Katsura T. Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of erlotinib: Impact of drug exposure on treatment outcomes in Japanese patients with non-small cell lung cancer. 2011 ASCO Annual Meeting, Chicago, IL, USA, June 3-7, 2011
2. 福土将秀、下雅意 彩、深津祥央、矢野育子、桂 敏也. 進行肝細胞がん患者におけるソラフェニブの服薬継続並びに有害事象発現に関する要因解析. 第 5 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、名古屋、11 月 26-27 日、2011 年
3. 下雅意 彩、福土将秀、深津祥央、矢野育子、桂 敏也. 進行肝細胞がん患者におけるソラフェニブの服薬継続並びに有害事象発現に及ぼす影響因子の検討. 第 21 回日本医療薬学会年会、神戸、10 月 1-2 日、2011 年
4. 福土将秀、池見泰明、富樫庸介、真砂勝泰、金 永学、三嶋理晃、桂 敏也. エルロチニブの母集団薬物動態と副作用に関する薬理ゲノム解析. 第 32 回日本臨床薬理学会年会、浜松、12 月 1-3 日、2011 年
5. Mizuno T, Fukudo M, Katsura T. Role of ABCG2 and ABCB1 in sunitinib pharmacokinetics. 26th JSSX Annual Meeting, Hiroshima, November 16-18, 2011
6. 水野知行、福土将秀、寺田智祐、國松佐千子、新迫恵子、津田真弘、波多野悦朗、上本伸二、神波大己、中村英二郎、小川 修、妹尾 浩、千葉 勉、乾 賢一、桂 敏也. 腎細胞がんおよび肝細胞がん患者におけるソラフェニブの母集団薬物動態解析. 日本薬剤学会第 27 年会、神戸、5 月 24-26 日、2012 年
7. 國松佐千子、水野知行、福土将秀、桂 敏也、松原和夫. スニチニブの体内動態に及ぼす ABCB1、ABCG2 阻害の影響. 第 62 回日本薬学会近畿支部総会・大会、兵庫県西宮、10 月 20 日、2012 年

〔その他〕

ホームページ

<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~yakuzai/main.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福土 将秀 (FUKUDO MASAHIDE)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：60437233