

令和 6 年 5 月 7 日現在

機関番号： 11401  
研究種目： 奨励研究  
研究期間： 2023 ~ 2023  
課題番号： 23H05295  
研究課題名 オシメルチニブの血中濃度に及ぼすPXR遺伝子多型の影響

## 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） 450,000 円

研究成果の概要：非小細胞肺癌患者におけるオシメルチニブの体内動態に及ぼすプレグナンX受容体(NR112)遺伝子多型の影響について検討した。非小細胞肺癌患者32名を対象に、NR112(rs6785049、rs2276707)遺伝子多型について、それぞれ2群に分けて解析を行ったところ、オシメルチニブの血中濃度との間に有意な差は観察されなかった。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

オシメルチニブの血中濃度は治療効果と相関することが報告されている。またオシメルチニブは、体内動態における個体間変動が大きい薬剤であるが、その要因は未だ明らかになっていない。本研究で検討したNR112(rs6785049、rs2276707)遺伝子多型は、オシメルチニブの体内曝露量に影響を及ぼさないことが示唆された。その他のNR112遺伝子多型について、今後さらなる検討が必要である。これらの影響が明らかになれば、内服開始前の測定により、個々の症例に合わせて投与量を調節することができる可能性がある。

研究分野：薬物動態学

キーワード：オシメルチニブ 血中濃度 プレグナンX受容体 遺伝子多型

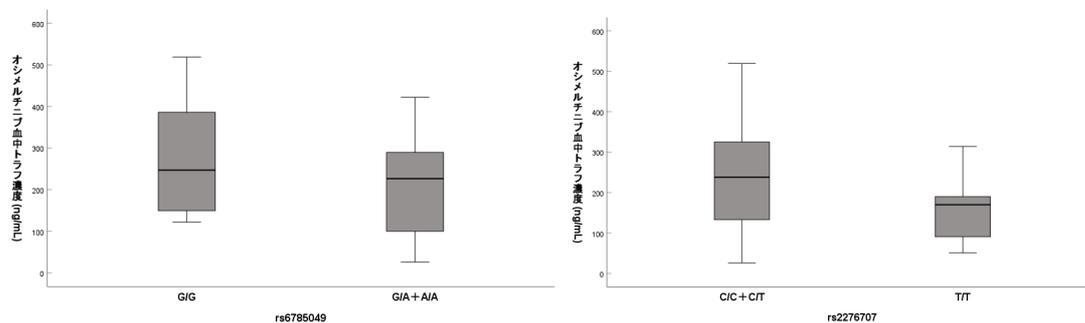
1. 研究の目的

非小細胞肺癌に使用されるオシメルチニブは、1次治療で用いられる代表的な治療薬である。その治療効果には、オシメルチニブの血中濃度が関与することが報告されている(Lung Cancer. 2021;162:140-146.)。これまで申請者はオシメルチニブ 80 mg服薬後の血中濃度を測定してきており、体内曝露量の指標となる血中濃度時間曲線下面積(AUC)において、患者間の差は4.8倍と大きな個人差を確認している。オシメルチニブは、代謝酵素 CYP3A4 および ABC トランスポーターによって代謝・排泄される薬剤であるが、これまでの研究から CYP3A4\*1G や CYP3A5、ABC トランスポーターである P-糖蛋白質(P-gp)や乳癌耐性蛋白(BCRP)の遺伝子多型の影響は確認されず、個体間変動の要因は未だ明らかになっていない。一方で、P-gp や BCRP の発現や誘導にはプレグナン X 受容体(以下 PXR、NR1I2)が関与していることが報告されている。

本研究では、PXR の活性に影響する遺伝子多型に着目し、これら遺伝子多型とオシメルチニブ血中濃度の関係について検討する。

2. 研究成果

(1) 非小細胞肺癌患者に対してオシメルチニブを投与している 32 名を対象とした。32 名における全患者の 1 日投与量は 80mg であった。血中濃度の測定方法は、投与開始後 15 日目におけるアファチニブの C<sub>0</sub>および AUC<sub>0-24</sub>を HPLC 法にて測定した。AUC<sub>0-24</sub>は、トラフ濃度と投与後 1,2,4,6,8,12,24 時間後の計 8 ポイント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 PXR 受容体の NR1I2(rs6785049,G>A)、NR1I2(rs2276707、C>T)遺伝子多型解析を行った。それぞれの遺伝子多型により群分けし、オシメルチニブ血中濃度の 2 群間比較を Mann-Whitney U 検定により評価した。オシメルチニブの血中トラフ濃度において、NR1I2 rs6785049 G/G 多型の中央値は 247 ng/mL、G/A および A/A 多型の中央値は 219 ng/mL であり、2 群間で有意な差は観察されなかった(p = 0.305)。同様に AUC<sub>0-24</sub>においても 2 群間において有意な差は観察されなかった。NR1I2 rs2276707C/C および C/T 多型におけるオシメルチニブ血中トラフ濃度中央値は、231 ng/mL であり、T/T 多型は 170 ng/mL であり、2 群間で有意な差は観察されなかった(p = 0.223)。同様に AUC<sub>0-24</sub>においても 2 群間において有意な差は観察されなかった。



(2) 本研究において、オシメルチニブ血中濃度に対する NR1I2 (rs6785049, G>A)および NR1I2 (rs2276707, C>T)遺伝子多型の影響は確認されなかった。今後は PXR 受容体の NR1I2 (rs3814057, A>C)、NR1I2 (rs3814058, T>C)、NR1I2 (rs7643645, A>G)、NR1I2

(rs2472677, C>T)、*NR1I2* (rs3814055, C>T)遺伝子多型についても解析し、オシメルチニブ血中濃度との関連性について検討を行う。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yokota Hayato, Sato Kazuhiro, Sakamoto Sho, Okuda Yuji, Asano Mariko, Takeda Masahide, Nakayama Katsutoshi, Miura Masatomo	4. 巻 92
2. 論文標題 Effects of polymorphisms in pregnane X receptor and ABC transporters on afatinib in Japanese patients with non-small cell lung cancer: pharmacogenomic-pharmacokinetic and exposure-response analysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 315 ~ 324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-023-04569-w	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 -

1. 著者名 Fukuhara Tatsuro, Imai Kazuhiro, Nakagawa Taku, Igusa Ryotaro, Yokota Hayato, Watanabe Kana, Suzuki Aya, Morita Mami, Onodera Ren, Inoue Akira, Miura Masatomo, Minamiya Yoshihiro, Maemondo Makoto	4. 巻 11
2. 論文標題 A Prospective Cohort Study Assessing the Relationship between Plasma Levels of Osimertinib and Treatment Efficacy and Safety	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 2501 ~ 2501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines11092501	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	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 Hayato Yokota, Kazuhiro Sato, Sho Sakamoto, Yuji Okuda, Mariko Asano, Masahide Takeda, Katsutoshi Nakayama, Masatomo Miura
2. 発表標題 Effects of polymorphisms in NR112 and ABC transporter on the exposure-response of afatinib in patients with NSCLC
3. 学会等名 第21回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 横田隼人
2. 発表標題 がん分子標的薬TDMの現状と今後の課題, 肺がん領域における分子標的薬のTDM
3. 学会等名 第39回日本TDM学会・学術大会
4. 発表年 2023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
----	--------