

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460202

研究課題名(和文)薬物動態・薬理遺伝学に基づくがん化学療法の個別化医療の実現と安全性確保

研究課題名(英文) Personalized cancer chemotherapy: efficacy and safety based on pharmacokinetics and pharmacogenetics

研究代表者

濱田 哲暢 (Hamada, Akinobu)

国立研究開発法人国立がん研究センター・その他部局等・分野長

研究者番号：00322313

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象としたクリゾチニブの臨床研究では、肝機能障害、QT延長は、血中濃度ならびに遺伝子解析結果との有意な相関は認められなかった。一方、クリゾチニブの輸送タンパクとして知られているABCB1多型変異が血中濃度上昇と関連する傾向が確認された。手術不能あるいは再発乳癌患者を対象としたエリブリンの薬物動態と遺伝子多型解析臨床研究は、症例集積が少ないため、症例集積中であるが、投与後24時間後の血中濃度と血液毒性が相関する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In 78 non-small cell lung cancer (ALK fusion gene-positive) patients treated with crizotinib, the trough plasma concentration of crizotinib did not correlate the development of liver dysfunction and QT prolongation. On the other hand, the association of ABCB1 1236TT-2677TT-3435TT genotype with crizotinib pharmacokinetics was observed. In 29 inoperable or recurrent breast cancer patient treated with eribulin the results of interim analysis suggest that the development of over grade 3 myelosuppression may be associated with the plasma concentration of eribulin after 24 hour administration.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：薬物動態 個別化医療 ABCB1 クリゾチニブ エリブリン

1. 研究開始当初の背景

分子標的治療薬開発により癌化学療法の治療成績は改善しているが、欧米人と比較し日本人の副作用頻度は高いことが臨床経験される。原因の一つに、近年の創薬研究における国際共同治験により、日本人を対象とした臨床使用経験が少ないため、市販後に判明する重篤な有害事象が問題になる例が認められる。欧米人で設定された用法用量を日本人に適用するには、薬物代謝酵素および薬物輸送タンパクに人種差が存在するため不適合な場合がある。特に、毒性が強い抗悪性腫瘍薬においては、薬物血中濃度の上昇が重篤な有害事象を引き起こす可能性がある。

市販後臨床研究により臨床効果・毒性に関する情報収集が求められる。個別投与設計において薬物血中濃度と薬理作用との相関解析が重要である。申請者の研究成果により、経口抗悪性腫瘍薬において薬物血中濃度の個人差が特に大きいこと、有害事象と血中濃度が相関すること、薬物血中濃度の個人差に薬物代謝酵素と薬物トランスポータの遺伝子多型が相関することを確認している。

慢性骨髄性白血病治療薬イマチニブ標準投与量は海外と同用量の 400mg であるが、欧米人の 80% 以上は標準投与量が維持されるのに対し、日本人では副作用のため減量投与される症例が多く、標準投与量維持患者数は 50% 以下であった。更に、減量投与時に血中濃度モニタリングにより有効性を担保できることから診療報酬として要望し、平成 24 年度診療報酬改定において特定薬剤治療管理料として算定を受けた。また、P 糖タンパク質をコードする ABCB1 と SLCO1A2 の遺伝子多型が薬物クリアランスに影響することを示している。

非小細胞肺癌治療薬である上皮成長因子阻害薬エルロチニブの投与量は、欧米人と同様に日本人は 150mg であるが、皮膚障害の日本人発症率は 95% と欧米人より 30% 高い。血中濃度により皮膚毒性を予測できることを明らかにし、重篤な有害事象である間質性肺炎も血中濃度と相関することを確認した。間質性肺炎の発症率は約 5% であるが、死亡率は約 40% と高く、日本人に多い傾向があり、最も注意すべき副作用である。エルロチニブの血中濃度の個人差は大きく、原因として薬物輸送タンパクである P 糖タンパク質の遺伝子多型が影響する可能性が高いことを確認し、エルロチニブの血中濃度と有害事象との相関解析により、薬物のクリアランスに影響する P 糖タンパク質をコードする ABCB1 に遺伝子多型が存在し、輸送機能が低下する変異型で血中濃度が高くなり皮膚障害のリスクが高くなること確認している。以上、欧米人で設定された投与量を日本人に適用する場合、P 糖タンパク質の基質薬物では血中濃度が上昇し、過剰投与となるリスクを確認しており、日本人での臨床試験の実施の必要性を強く認識している。

2. 研究の目的

本研究では日本人を対象とした臨床使用経験が少ない新規抗悪性腫瘍薬に着目し、ALK 融合遺伝子陽性肺癌に適応を持つクリゾチニブならびに再発乳癌に適応を持つエリブリンの個別化医療確立のための薬物動態・薬理遺伝学解析を実施する。両薬剤は脂溶性が高く P 糖タンパク質の基質である。クリゾチニブは海外第 Ⅲ 相試験および国際共同第 Ⅲ 相試験における安全性評価対象例 255 例中、日本人は 21 例と少ない。主な有害事象は、悪心(53.3%)、視力障害(45.1%)、下痢(42.7%)などであり、重篤な有害事象として間質性肺炎、肝機能障害が報告されており、日本人での死亡が 2 例認められており注意が必要である。エリブリンは日本人の第 Ⅲ 相臨床試験経験は 326 例と多いが、グレード 3 以上の骨髄毒性を示す症例が 95% と高く、有害事象のハイリスク患者の予測が臨床に求められる。すなわち、両薬剤の薬物血中濃度と毒性の相関、薬物代謝酵素・薬物トランスポータの遺伝子多型を精査し、重篤な有害事象の個人差の要因探索試験をプロスペクティブに実施し、新規抗悪性腫瘍薬の安全性情報収集を目的とする。

3. 研究の方法

(1)ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象としたクリゾチニブの薬物動態および毒性と遺伝子多型解析の市販後臨床研究対象患者

クリゾチニブ療法を受ける ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者

試験方法

クリゾチニブ 250mg 1 日 2 回経口投与後の定常状態(投与開始から 15 日目以降)でのクリゾチニブおよび代謝物の血漿中濃度(投与前トラフ値)を測定する。投与量の調整は主治医判断で有害事象に合わせて随時変更しても良い。副作用回避のため減量投与した症例の場合、血中濃度と副作用の程度の変化を観察する。

同意が得られた患者では、投与初日に経時的に採血し、詳細な薬物動態パラメータを算出する。薬物血中濃度は高速液体クロマトグラフィーにトリプル四重極システムの質量分析装置を連結した LC/MS/MS (API 5500, AB SCIEX) を用いて測定する。

クリゾチニブの薬物代謝酵素 (CYP3A4/5, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 など) と薬物輸送トランスポータ (ABCB1, ABCG2 など) の遺伝子多型を解析する。

クリゾチニブの定常状態の血中濃度、遺伝子多型解析結果と有害事象との相関を解析する。また、内因性要因の臓器機能(肝機能・腎機能)の有無、併用薬、食事の影響などの外的要因も精査する。

有効例と不応例のクリゾチニブ血中濃度の比較も行い、血中濃度が治療効果を予測するバイオマーカーとして有効か副次評価項

目として検討を行う。クリゾチニブの薬物動態に関連する薬物代謝酵素並びに薬物トランスポータの遺伝子多型解析を行い、クリゾチニブ血中濃度と薬物動態関連遺伝子の相互解析により血中濃度の個人差に影響するか総合的に検証を行う。解析予定症例は多施設共同研究とし、国立がん研究センター中央病院および全国のがん拠点病院の協力を受けて分担研究者(藤原豊)が症例を集積する。予定登録患者数の設定根拠は、ABCB1の薬物排泄機能が低下する変異型は15%が存在し、トラフ血中濃度が1.5倍の差が認められると有意と考え必要な症例数を $\alpha = 0.025$ (片側)で算出すると84例とした。

(2)手術不能あるいは再発乳癌患者を対象としたエリブリンの薬物動態および毒性と遺伝子多型解析の市販後臨床研究対象患者

エリブリン療法を受ける手術不能あるいは再発乳癌患者

試験方法

エリブリンメシル酸塩として1日1回1.4mg/m²(体表面積)を週に1回静脈内投与する。これを2週連続で行い、3週目は休薬とする。これを1サイクルとして投与を繰り返す。投与初日のエリブリンの血漿中濃度(投与後0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24時間)を測定する。薬物血中濃度はLC/MS/MSを用いて測定する。エリブリンの薬物代謝酵素(CYP3A4/5, CYP2C18, CYP2C9, CYP2D6, UGT2B7)と薬物輸送トランスポータ(ABCB1, ABCG2)の遺伝子多型を解析する。遺伝子多型解析は、i-densy IS-5320を用いる。

エリブリンの血中濃度、遺伝子多型解析結果と有害事象の発現との相関を解析する。それらに対する内因性要因の臓器機能(肝機能・腎機能)の影響も検討する。

エリブリンの投与量の調整は主治医判断で有害事象に合わせて随時変更して良いとする。特に、副作用回避のため減量投与した症例の場合、血中濃度と副作用の程度の変化を詳細に観察する。解析予定症例は100症例を目標とし、国立がん研究センター中央病院乳腺腫瘍内科の協力を受けて分担研究者(田村研治)が症例を集積する。

4. 研究成果

(1)ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象としたクリゾチニブの薬物動態および毒性と遺伝子多型解析の市販後臨床研究

クリゾチニブ療法を受けるALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者78例症例登録を行い、内、8例を経時的な薬物動態解析を実施した。研究期間終了時点では、78例を対象とした臨床試験における経過観察期間であるため、8例を対象とした薬物動態・薬理遺伝学解析試験結果を以下に述べる。

解析対象する患者背景

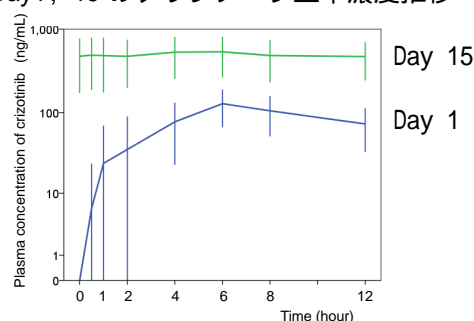
		Number of patients (n=8)
Sex	Male / female	2 / 6
Age	Median (range)	59 (46-72)
ECOG PS	0/1/2/3	2 / 4 / 1 / 1
Histologic type	adenocarcinoma	8
Clinical stage	IV / recurrence	7 / 1
Brain metastasis	Yes / No	5 / 3
Height (cm)	Median (range)	158.2 (143.5-168.6)
Weight (kg)	Median (range)	46.8 (42.4-61)
BSA (m ²)	Median (range)	1.47 (1.30-1.70)
Smoking status	Never / Ex-smoker	5 / 3
Pack-years	Median (range)	30 (1-40)
T-Bil (mg/dL)	Median (range)	0.6 (0.3-1.6)
AST (IU/L)	Median (range)	19 (13-30)
ALT (IU/L)	Median (range)	15 (7-38)
Cr (mg/dl)	Median (range)	0.59 (0.38-0.67)
CCr (ml/min)	Median (range)	120.4 (65.0-131.4)
Prior chemotherapy	Yes / No	4 / 4
Prior ALK-TKI	Yes / No	1 / 7
Prior radiotherapy	Yes / No	6 / 2
Prior surgery	Yes / No	1 / 7

毒性発現一覧

Adverse Events	Any Grade, n	Grade 3, n	Grade 4, n
Fatigue	3	0	0
Visual disorder	5	0	0
Dizziness	2	0	0
Dysgeusia	3	0	0
Anorexia	4	0	0
Nausea	4	0	0
Vomiting	4	0	0
Diarrhea	8	0	0
Constipation	4	0	0
Skin eruption	1	0	0
Abdominal pain	2	0	0
Esophagitis	1	1	0
QTc prolongation	2	1	0
AST increase	7	1	0
ALT increase	7	1	1
Interstitial nephritis	1	1	0

毒性と薬物動態を比較したところ、定常状態に到達したと考えられる投与後15日目のトラフ血中濃度ならびにAUCが毒性と相関する傾向にあることが示された。

Day1, 15のクリゾチニブ血中濃度推移



クリゾチニブの血中濃度は投与後2週間で定常状態に到達することが示されている。

薬物動態パラメータと毒性との関連

	All patients n = 8	Significant AE n = 5	No significant AE n = 3	p-value
AUC (ng ² h/mL)				
Day 1	872 ± 379	1040 ± 264	650 ± 519	0.57
Day 15	5410 ± 3220	6540 ± 3660	3940 ± 277	0.04
Ratio	6.20 ± 3.55	6.28 ± 3.75	6.06 ± 4.01	
C _{max} (ng/mL)				
Day 1	129 ± 54.0	156 ± 49.1	94.6 ± 44.4	0.14
Day 15	525 ± 279	631 ± 312	387 ± 28.7	0.04
C _{trough} on day 15	422 ± 302	512 ± 354	305 ± 39.3	0.04
Half-life (min)				
Day 1	447 ± 522	528 ± 645	338 ± 117	0.25
Day 15	2010 ± 3780	1840 ± 1830	2310 ± 6190	1.00
T _{max} (min)				
Day 1	304 ± 86.8	323 ± 97.8	275 ± 67.0	0.57
Day 15	268 ± 198	245 ± 246	310 ± 68.9	0.79

本研究結果を治験で得られているグローバル試験での結果との比較（投与後 15 日目の血中濃度）をしたところ、欧米人と比較して血中濃度が高い傾向にあることが確認された。よって、クリゾチニブの薬物動態に人種差が存在することが示唆される。

欧米人とアジア人との PK 比較

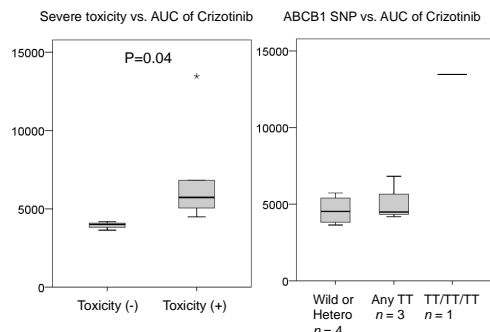
	Our patients (Japanese) n = 8	Non-Asian global patients n = 11	Asian patients (8 Korean, Japanese) N = 13	global 5
AUC (ng ² hr/mL)	5410 (60)	3137 (55)	4696 (11)	
C _{max} (ng/mL)	525 (53)	322 (67)	506 (23)	

続いて、毒性発現と薬物輸送トランスポータ (P 糖タンパク質、ABC1) の遺伝子多型との解析結果を示す。血中濃度と遺伝子多型との関連が示唆されることから、多検体解析結果が重要である。

ABC1 遺伝子多型解析

#	Age	Gender	Detection method for ALK		RR (%)	PFS (days)	Reason for discontinuation	Clinically significant AE	ABC1 polymorphism		
			IHC	Positive cells in FISH (%)					9435	2677	1236
#1	50	Female	+	40	87	60	PD	Gr3 esophagitis	CC	GG	CC
#2	56	Female	+	70	57	302	On going	Gr3 Hepatotoxicity	CC	GG	CT
#3	72	Male	+	72	76	285	PD	None	CC	GT or AT	TT
#4*	46	Female	+	31	66	47	PD	None	CC	GG	CT
#5	48	Male	Untested	33	79	374	PD	Gr4 hepatotoxicity	CT	GT or AT	TT
#6	66	Female	+	4	43	323	AE	Gr5 interstitial nephritis	CC	GT or AT	TT
#7	69	Female	+	29	67	138	PD	Gr3 QFe prolongation	TT	TT	TT
#8	62	Female	+	70	36	301	On going	None	CC	GG	CT

ABC1 (1236TT-2677TT-2435TT vs others) と AUC と毒性との相関解析



以上纏めると、少数例であるがクリゾチニブの定常状態の血中濃度と遺伝子多型解析結果により、有害事象との相関が認められた。

内因性要因の臓器機能（肝機能・腎機能）の有無、併用薬、食事の影響などの影響は認められなかった。一方、有効例と不応例のクリゾチニブ血中濃度の比較では、血中濃度が治療効果との相関は認められなかった。今後は集積済の患者検体（78 例）を用いて、クリゾチニブの薬物動態に関連する薬物代謝酵素並びに薬物トランスポータの網羅的な遺伝子多型解析を行い、血中濃度と薬物動態関連遺伝子の相互解析により血中濃度の個人差に影響するか検証する。

(2) 手術不能あるいは再発乳癌患者を対象としたエリプリンの薬物動態および毒性と遺伝子多型解析の市販後臨床研究

エリプリン療法を受ける手術不能あるいは再発乳癌患者 29 例を集積した。現時点では、目標症例数の 1/3 であるため、更に症例集積を実施する予定である。以下に得られた結果を纏める。

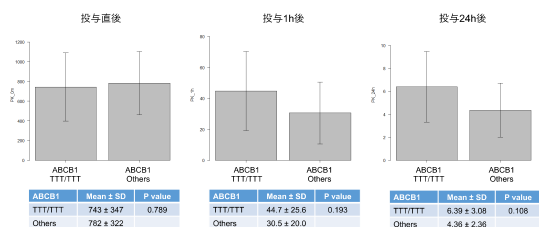
患者背景

Characteristics	Number (n = 29)
Age (y), median (range)	61 (30-79)
Histology	
IDC	28
papillotubular	3
solid-tubular	12
scirrhous	10
Others	1
ER positive	19 (65.5)
PgR positive	15 (51.7)
HER2 positive	4 (13.8)
PS (ECOG)	
0	16 (55.2)
1	13 (44.8)
Liver metastasis	17 (58.6)
Liver dysfunction (≥ Gr 1)	15 (51.7)
Renal dysfunction (≥ Gr 1)	12 (41.4)
ABC1	
TTT/TTT	8 (27.6)
Others	19 (65.5)
Unknown	2 (6.9)

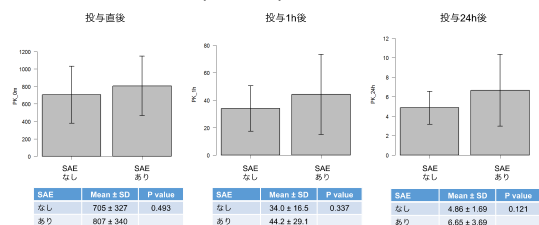
毒性結果 (1 cycle)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	All	Grade ≥ 3
Nausea	2	1	0	0	3 (10.3)	0 (0)
Vomiting	0	0	0	0	0 (0)	0 (0)
Appetite loss	0	0	0	0	0 (0)	0 (0)
Mucositis oral	2	0	0	0	2 (6.9)	0 (0)
Fatigue	5	0	0	0	5 (17.2)	0 (0)
Fever	5	0	0	0	5 (17.2)	0 (0)
Alopecia	6	3	-	-	9 (31.0)	-
Peripheral neuropathy	2	0	0	0	2 (6.9)	0 (0)
Febrile neutropenia	-	-	3	1	4 (13.8)	4 (13.8)
Leukopenia	5	8	10	2	25 (86.2)	12 (41.4)
Neutropenia	2	6	5	10	23 (79.3)	15 (51.7)
Anemia	10	5	1	0	16 (55.2)	1 (3.4)
Thrombocytopenia	5	1	0	0	6 (20.7)	0 (0)
Bilirubin increased	2	0	0	0	2 (6.9)	0 (0)
AST increased	15	4	1	0	20 (68.9)	1 (3.4)
ALT increased	8	4	2	0	14 (48.3)	2 (6.9)
Creatinine increased	2	1	0	0	3 (10.3)	0 (0)
Hyponatremia	4	0	0	0	4 (13.8)	0 (0)
Hypokalemia	2	0	1	0	2 (6.9)	1 (3.4)

ABCB1 遺伝子多型解析結果と AUC の関連



重篤な有害事象 (Gr3) と血中濃度との関連



本研究では、エリブリン療法を受ける手術不能あるいは再発乳癌患者に 1 日 1 回 1.4mg/m² (体表面積) を週に 1 回静脈内投与し、投与初日のエリブリンの血漿中濃度は LC-MS/MS を用いて測定した。エリブリンに関連する薬物代謝酵素と薬物輸送トランスポータの遺伝子多型を解析し、エリブリン血中濃度、遺伝子多型解析結果と有害事象の発現との相関解析を行った。さらに、臓器機能(肝機能・腎機能)の影響も検討した。いずれの因子も、薬物動態と毒性ならびに遺伝子解析結果に相関は認められなかった。しかしながら、投与後 24 時間後のエリブリン血中濃度測定結果が相関する可能性が示唆されたため、更に症例集積を行う予定である。

	<Univariate analysis>		<Multivariate analysis>	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
PK_24h ≥ 5 ng/mL	4.05 (0.912-20.2)	0.088	5.21 (0.79-34.10)	0.086
ABCB1_TTT/TTT	0.90 (0.172-4.70)	0.901	1.25 (0.20-8.00)	0.81
Age ≥ 60 y	0.60 (0.127-2.84)	0.519	1.22 (0.17-8.75)	0.84
Liver dysfunction	0.66 (0.151-2.84)	0.573	0.45 (0.07-2.70)	0.38
Renal dysfunction	1.58 (0.354-7.00)	0.551	1.43 (0.26-7.92)	0.68

以上、本研究成果を纏めると、薬物血中濃度ならびに薬理遺伝学的解析により、毒性を予測出来る可能性が示唆された。一般に、脂溶性薬物はP糖タンパクの基質である場合が多く、薬理作用に個人差があることが知られる。タキサン系抗癌薬パクリタキセル、分子標的薬イマチニブ、エルロチニブはP糖タンパク質の基質であることが知られている。また、ドラッグラグ解消のため日本人を対象とした臨床試験を最小限で承認されていることから、欧米における臨床試験結果の解釈は慎重な対応が必要である。新薬開発治験では予期し得なかった有害事象が製造販売後に顕在化する事例が報告されており、製販後臨床研究における有害事象予測方法の開発は緊急性が高い課題である。P糖タンパク質が複数の抗がん薬の基質であること、遺伝子多型が薬物動態の変動要因の一つと確認された。

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 1 件)

1. Fujiwara Y, Hamada A, Mizugaki H, Aikawa H, Hata T, Horinouchi H, Kanda S, Goto Y, Itahashi K, Nokihara H, Yamamoto N, Ohe Y. Pharmacokinetic profiles of significant adverse events with crizotinib in Japanese patients with ABCB1 polymorphism, Cancer Sci, 2016(accepted).

{ 学会発表 } (計 1 件)

梅村茂樹(国立がん研究センター東病院呼吸器内科)ら "Association of crizotinib toxicity with pharmacokinetics and pharmacogenomics in non-small cell lung cancer harboring ALK fusion gene: a multicenter study"
日本臨床腫瘍学会学術集会 札幌
2015/7/16

{ 図書 } (計 0 件)

{ 産業財産権 }

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

{ その他 }

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

濱田哲暢 (HAMADA, Akinobu)

国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・分野長
研究者番号: 00322313

(2) 研究分担者

田村研治 (TAMURA, Kenji)

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・科長
研究者番号: 60340783

(3) 研究分担者

藤原豊 (FUJIWARA, Yutaka)

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・医長
研究者番号: 60340783