

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：15101  
研究種目：奨励研究  
研究期間：2020～2020  
課題番号：20H01044  
研究課題名 乳がん患者の血中パルボシクリブ濃度における個人差の遺伝的要因解析

## 研究代表者

小玉 菜央 (Kodama, Nao)

鳥取大学・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） 480,000円

研究成果の概要：乳がん治療薬パルボシクリブ（PAL）の血液毒性は日本人で重篤化しやすいことが報告されているが、その原因は不明である。PALは、薬物排泄トランスポーターであるBCRPの基質であることが報告されており、BCRP遺伝子多型に伴う血中濃度の違いが血液毒性の人種・個人差に関わる可能性が考えられる。そこでPAL服用患者の血漿中PAL濃度と血液毒性の重篤度およびBCRPの遺伝子変異の関連性について調査した。その結果、遺伝子変異の有無で平均血漿中PAL濃度に差は認められなかった。一方、遺伝子変異を有する患者ではPAL導入早期で重篤な血液毒性が発現し、投与中止や減量を要した。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

PALの作用機序は解明されているにも関わらず、治療や有害事象を予測可能なバイオマーカーはいまだ定義されていない。また、血漿PAL濃度の個体差を解明するために遺伝子多型の影響を検討した報告はない。今回の検討で、BCRP遺伝子変異を有しない患者に比較して、遺伝子変異を有する患者ではPAL導入早期で重篤な血液毒性により投与中止や減量が必要であった。しかし、患者数が6名と少ないため、さらに患者数を増やし検討していく必要があると考える。

本研究により、副作用が重篤化しやすい要因を解明することで個別化薬物療法の推進に寄与し、治療効果を弱めることなく副作用の最小化を志向した安全な薬物治療を実現させる。

研究分野：医療薬学

キーワード：パルボシクリブ 副作用 遺伝子多型 血中濃度 抗がん剤

## 1. 研究の目的

乳がん治療薬であるパルボシクリブ (PAL) の排泄トランスポーターである Breast cancer resistance protein (BCRP) 遺伝子変異と血漿 PAL 濃度の増加ならびに血液毒性の重篤度増悪との関連性について検討する。

## 2. 研究成果

### (1) 研究の背景

2017 年に国内承認された新規の乳がん治療薬である PAL は、進行乳癌に対する国際コンセンサスガイドラインにおいて一次治療の薬剤に位置付けられている。PAL の承認用量は人種や体格、腎機能などによらず一律であるが、日本人では副作用 (特に血液毒性) の発現頻度および重篤度が高くなるのが当院の調査研究や、市販後 6 か月間の市販直後調査においても明らかになっている。また、国際共同第II相臨床試験の日本人を対象としたサブグループ解析において、相対用量強度 (標準投与量に対する実投与量の治療強度を評価する指標) は日本人では 74.3% (全体 93.0%) と報告されている (*Int J Clin Oncol.*, **24**, 274-287, 2019)。相対用量強度の低下は、治療効果の低下につながる可能性がある。休薬期間の延長は相対用量強度を低下させる一因であり、早期から患者に応じた適正量を投与し副作用をコントロールしながら治療を継続することが、治療効果を得るうえで重要となる。

骨髓細胞を使った実験にて、培養液中の PAL 濃度が高いほど細胞増殖の抑制が起こることが確認されている。また、薬物動態学的特徴として、日本人は白人と比較して血漿トラフ濃度が高いとの知見が臨床試験等から得られているほか、個体間変動が大きいことが明らかになっている。PAL は排出トランスポーター P-glycoprotein (P-gp) および BCRP の基質であることが報告されている。特に、BCRP には輸送能が低下する遺伝子多型が知られており、白人のアレル頻度が約 10% 程度に対して、日本人のアレル頻度は約 35% である。

そこで、排泄トランスポーターの遺伝子変異が、PAL の曝露量増加や血液毒性の重篤度増大に影響しているかについて検討することとした。

### (2) 方法

患者からの同意取得および検体採取

倫理審査委員会で承認 (臨床研究番号: 19A114G) された説明文書・同意文書を用いて、9 名 (新規導入: 125 mg/日投与 6 名、導入済み: 100 mg/日投与 1 名、75 mg/日投与 2 名) の患者から研究参加について自由意思による同意が得られた。その後、コンプライアンス不良であった 1 名および初回導入時より減量で開始された 2 名を除外し 6 名について検討を行うこととした (図 1)。検体は、通常診療で実施する血液検査時に、遺伝子多型解析用 (2 mL) および定常状態の血漿中 PAL 濃度測定用 (2 mL) として、合計 4 mL の血液を追加で採取した。

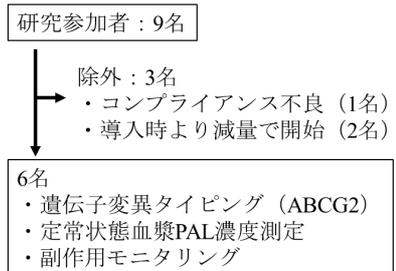


図 1 対象患者

排泄トランスポーター (P-gp、BCRP) と解析する遺伝子領域

P-gp をコードする MDR1 遺伝子の遺伝子多型のうち、C3435T、C1236T および G2677T/A の 3 つの SNP が広く研究されている (*Rev Invest Clin.*, **65**, 445-454, 2013)。特に C3435T SNP はタクロリムスの薬物動態に影響を与えるとの報告もある (*Transpl Immunol.*, **27**, 12-18, 2012) が、P-gp の遺伝子多型が薬物治療に及ぼす影響について一定の見解が得られていない状況である。BCRP をコードする ABCG2 遺伝子の遺伝子多型については、イマチニブ投与中の慢性骨髄性白血病患者において、c.421C> A 変異を有する患者群は野生型の患者群に比較して定常状態の血中イマチニブ濃度が高いこと、またクリアランスが低いことが報告されている (*Pharmacology*, **87**, 241-248, 2011)。イマチニブは主に P-gp や BCRP によって胆汁排泄されることが知られている。PAL も胆汁が主要排泄経路であることから、本研究では ABCG2 c.421C> A (p.Gln141Lys; rs2231142) 遺伝子型を解析対象とした。

### ゲノム DNA の抽出

QIAamp DNA Blood Mini Kit を用いて患者血液 200  $\mu$ L からゲノム DNA を抽出した。9.8—19.4 ng/ $\mu$ L のゲノム DNA が得られ、そのうち 10 ng を遺伝子多型解析に使用した。

### 遺伝子変異タイピング

研究立案当初は、RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphisms) 法を用いて解析を実施する予定であったが、操作が簡便な TaqMan 解析を選択した。検出するための TaqMan プローブは TaqMan™ Drug Metabolism Genotyping Assay の Index より Assay ID : C\_\_15854163\_70 を選択し購入した。検出には、Applied Biosystems StepOne™ を用い、解析は StepOne Software により実施した。

### 定常状態の血漿中 PAL 濃度測定

オンライン前処理システムとしてカラムスイッチングを利用した液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析計 (LC-MS/MS) により血漿中 PAL 濃度の測定を行った。

分析移動相はギ酸/ギ酸アンモニウム水溶液:ギ酸/ギ酸アンモニウムメタノール溶液=55:45、移動相の流速は 0.3 mL/min の条件で、分析カラムは InertSustain C18 2  $\mu$ m 2.1 mm $\times$ 50 mm、ガードカラムは InertSustain C18 3  $\mu$ m 1.5 mm $\times$ 10 mm、トラップカラムは InertSustain AQ-C18 3  $\mu$ m 3.0 mm $\times$ 10 mm を使用し、モニターイオンは PAL : 448.20>380.05(+)、PAL-d4 (IS) : 452.20>384.05(+))にて測定した。

### 副作用モニタリング

通常診療で行われる血液検査の結果を有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版を用いて評価した。

## (3) 結果・考察

### 副作用の発症頻度と重篤度

血漿 PAL 濃度測定時の副作用の発症頻度と最大重篤度は、好中球減少 (85.7%/グレード 3)、白血球減少 (100%/グレード 3)、貧血 (33.3%/グレード 1)、血小板減少 (22.2%/グレード 1)、リンパ球減少 (42.9%/グレード 3) であった。発熱性好中球減少症は認められなかった。

### 定常状態の血漿 PAL 濃度と血液毒性重篤度および遺伝子多型との関係

ABCG2 遺伝子変異の有無、定常状態の血漿 PAL 濃度および血液毒性の重篤度を表 1 に示す。研究に参加した患者 6 名のうち 4 名 (67%) で ABCG2 c.421C>A が認められ、2 名がヘテロ接合型、2 名が変異型であった。定常状態の血漿中 PAL 濃度は、52.3—76.8 ng/mL であり、イブランスカプセル®のインタビューフォームに記載されている乳がん患者の定常状態 (1 回 125 mg 1 日 1 回連日投与 15 日目) 平均トラフ血漿中濃度 (59.8 ng/mL) と同程度であった。治療を継続できた 4 名のうち 3 名が血液毒性により一時的な投与中止・投与量の減量を要した。投与量の減量タイミングはそれぞれ野生型 (サイクル 13)、ヘテロ接合型 (サイクル 1)、変異型 (サイクル 2) であった。

表 1 定常状態の血漿 PAL 濃度と血液毒性重篤度および遺伝子多型との関係

		平均血漿中 PAL 濃度 (ng/mL)
1日投与量	125 mg	64.4 (n = 5)
	100 mg	70.7 (n = 1)
ABCG2 遺伝子型 (125 mg/日投与)	野生型 (C/C)	66.7
	ヘテロ接合型 (C/A)	61.9
	変異型 (A/A)	65.7
(100 mg/日投与)	野生型 (C/C)	70.7
治療経過 (125 mg/日投与)	グレード3以上の血液毒性による一時投与中止・減量	74.2
	治療効果不十分による治療薬変更	59.5
	用法用量変更なく継続	54.7

血漿中 PAL 濃度には ABCG2 c.421C>A 変異による影響は認められなかった。患者数がシグナル検出に十分ではない可能性が考えられる。今後さらに患者数を増やし検討を進める予定である。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
----	--------