

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 13 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590168

研究課題名(和文) 分子標的抗がん剤の血中トラフ濃度を指標とした個別化投与設計法の確立

研究課題名(英文) Therapeutic drug management of tyrosine kinase inhibitor

研究代表者

三浦 昌朋 (MIURA, MASATOMO)

秋田大学・医学部・教授

研究者番号：30265194

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：血中濃度を指標とした分子標的抗がん剤の個別化投与方法を確立した。ニロチニブのトラフ濃度は800 ng/mL以上にする事で効果的であったが、UGT1A1遺伝子変異を持つ患者は、高ビリルビン血症を起こすため、他のTKIへ変更するか、血中濃度500ng/mLを指標に投与量を設計すべきである。ダサチニブの効果は体内暴露量に相関するが、トラフ濃度は2.5ng/mL以下に抑える必要がある。一方で投与後2時間の血中濃度を50 ng/mL以上にする事で、点突然変異発現が抑えられた。つまりピーク値付近の血中濃度を上げ、トラフ濃度を検出限界以下まで下げる投与設計を行うことで、効果的に使用することができる。

研究成果の概要(英文)：Because of the variability in tyrosine kinase inhibitor(TKI) exposure among patients, therapeutic drug monitoring (TDM) to maintain a certain fixed plasma threshold level would be beneficial during TKI therapy. TDM service should be routinely provided to patients taking TKI. Patients at increased hyperbilirubinemia risk could be identified by prospective UGT1A1 genotyping prior to nilotinib therapy. The efficacy of the threshold plasma trough concentration of nilotinib should be set above 800 ng/mL for CML patients. Dasatinib efficacy and safety were associated with exposure (AUC). A lower dasatinib exposure was detected among patients with T315I compared to those without the mutation. These data suggest that sufficient exposure of dasatinib may prohibit clonal evolution by adequately inhibiting BCR-ABL kinase. And plasma trough concentration of dasatinib should not exceed 2.5 ng/mL in CML patients.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：分子標的抗がん剤 TDM 遺伝子多型

## 1. 研究開始当初の背景

分子標的治療薬の1つである慢性骨髄性白血病(CML)治療薬イマチニブは、治療薬物濃度モニタリング(TDM)を実施し、血中濃度をマーカーにして投与量を調整する必要性が出てきた。

つまり、血漿中イマチニブ濃度(トラフ濃度:C0)が1000ng/mL以上の患者において、分子遺伝学的効果(MMR)への到達は有意に高くなることが報告された。

一方で、イマチニブの標準投与量は1日当たり400mgであるが、300mg服薬時においてもC0が1,000ng/mL以上を示す患者が日本人で多く、人種差による投与量の違いが注目されていた。1錠(100mg)当たり約2,700円のイマチニブを、1日100mg投与量を減らすことで、月当たり約8万円、患者の負担を軽減することができ、日本の医薬品費削減においても極めて重要と考えた。

イマチニブの体内動態には薬物トランスポーターの1つであるBCRPが深く関与しており、我々はこのような血中トラフ濃度の大きな個人差はBCRPの遺伝子変異(ABCG2 421C>A)によることを報告した。すなわち、CML患者はイマチニブ投与前にABCG2 421C>A遺伝子多型を解析し、アデニンへの変異がある場合、投与量300mgから開始、変異がない場合400mgから開始し、その後TDMを開始し、トラフ濃度を1000ng/mLとする投与量調整を行うべきと報告し、本研究開始当初に次世代がん薬物療法を報告した。

遺伝子多型解析とTDM実施の2つの治療戦略はイマチニブの個別化医療に極めて重要であると考えられる。そこで、他の分子標的抗がん剤に関しても同様なストラテジーが成立すると考えた。

## 2. 研究の目的

当時、我々はイマチニブについて研究を行っていたが、他の分子標的治療薬であるニロチニブ、ダサチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、スニチニブ、及びソラフェニブについては、未だこのような報告はなされておらず、エビデンスが不足している。

我々はニロチニブ、ダサチニブ、ゲフィチ

ニブ、及びエルロチニブの血中濃度測定方法を確立し、イマチニブ同様に血中濃度を用いた個別化薬物治療方法の確立を図った。本研究の目的は、低分子経口分子標的治療薬のTDMの定義となるデータ構築である。

## 3. 研究の方法

【血中濃度の測定】ニロチニブ、ダサチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、及びソラフェニブのトラフ濃度をHPLCで測定する。

【遺伝子多型解析】CYP3A5、CYP2D6、UGT1A9、ABCB1、ABCG2、SLC22A1、SLCO1B1、SLCO1B3など薬物動態に関する遺伝子多型をPCR-RFLP法で解析し、トラフ濃度に影響を及ぼす遺伝子多型を多変量解析によって見出す。

【臨床評価】ニロチニブ、ダサチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、スニチニブ、及びソラフェニブなどの血中濃度と臨床効果および副作用との相関を統計学的(ROC曲線など)に解析する。

## 4. 研究成果

【ニロチニブ】MMR到達患者群のニロチニブのトラフ濃度C0(774 ng/mL)は、未到達群のC0(490 ng/mL)よりも高かったが有意差はなかった。この結果はニロチニブ第 および 臨床試験の既存の報告と同じである。一方でC0を500 ng/mL以上にすることで、より早くMMRに到達できた。

UGT1A1\*6あるいは\*28変異を持つニロチニブ服用患者は、投与開始後2.5週(メジアン値)付近で、副作用として高ビリルビン血症を起こしやすいことが明らかとなった(図1)。この原因は、ビリルビンはUGT1A1によって代謝されるが、ニロチニブがこのUGT1A1を阻害する。UGT1A1\*6あるいは\*28をホモで持つ患者はビリルビンの代謝能が低下している上に、ニロチニブによる阻害が重なって高ビリルビン血症を起こすと考えられる。この変異を持たない患者はニロチニブC0を800 ng/mL以上でマネジメントすべきであり、この変異をホモで有する患者は、高ビリルビン血症を起こすため、他のTKIへの変更か、ニロチニブの血中濃度を500ng/mLギリギリの投与量でコントロールすべきと考え

る。

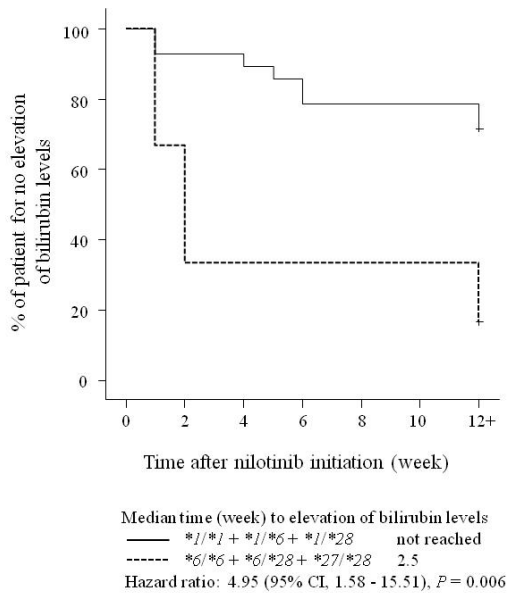


図1 ニロチニブ投与開始後のビリルビン値上昇と UGT1A1 遺伝子多型

点線：UGT1A1\*6/\*6+\*6/\*28+\*28/\*28  
 実線：その他の UGT1A1 遺伝子多型

以上のように、ニロチニブ投与前に UGT1A1 遺伝子多型を解析し、その後血中濃度を定期的にモニタリングして、少なくとも 500ng/mL 以上の血中濃度は必要と考える。

【ダサチニブ】ダサチニブはイマチニブやニロチニブと異なり、トラフ濃度ではなく、AUC で評価する必要がある。

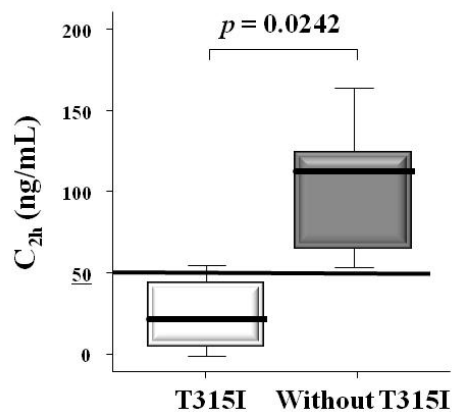


図2 ダサチニブの投与後 2 時間の血中濃度と T315I に点突然変異の有無

白箱：T315I 変異した患者群  
 灰色箱：T315I 変異を起こさない患者群

AUC とダサチニブ効果は相関するが、トラフ濃度は 4 ng/mL 以下に抑える必要がある。トラフ濃度が 1 ng/mL 上がることに副作用である胸水の発現頻度は 1.2 倍高くなる。一方でダサチニブ投与後 2 時間の血中濃度 (C2) を 50 ng/mL 以上にすることで、T315I の点突然変異発現が抑えられる(図 2)。

ダサチニブの体内曝露量を 24 時間保たなくても、ダサチニブはイマチニブの 325 倍強い BCR-ABL 阻害活性を有するため、C2 付近の最高血中濃度を上げ、トラフ濃度を検出限界以下まで下げる投与設計を行うことで、効果的に使用することができると考える。

ダサチニブは大型顆粒リンパ球(LGL)増加作用を有し、LGL 増加作用は胸水発現と相関する。胸水出現を経験した患者に対して、ダサチニブ治療成績が良いと報告されているが、胸水出現はダサチニブ治療の一時中断を余儀なくされるため、胸水発現を未然に防ぐ目的で、血中濃度を用いたマネジメントが必要と考える。

【ゲフィチニブ】ゲフィチニブは現在 250mg 錠しか市場に出ておらず、他の TKI のような投与量の調節が困難な薬剤である。しかし以下のように 250mg 服用後の血中濃度は患者間で大きく異なる(図 3)。

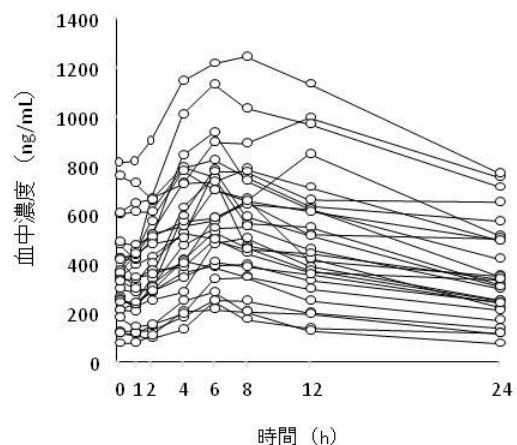


図3 ゲフィチニブ 250 mg 投与後の血中濃度推移

この血中濃度の高低と発現頻度の高い副作用との相関性を検討したところ、副作用として下痢発症と有意に相関した。

ゲフィチニブトラフ濃度 332 ng/mL 以上

において感度 84.6%、特異度 73.3%で有意に下痢発症を予測できた(図 4)。

現在、下痢発症の回避として、隔日投与がなされているが、50mg 錠などの複数規格を作るなどを行うことで、個別化投与設計が実施できる。

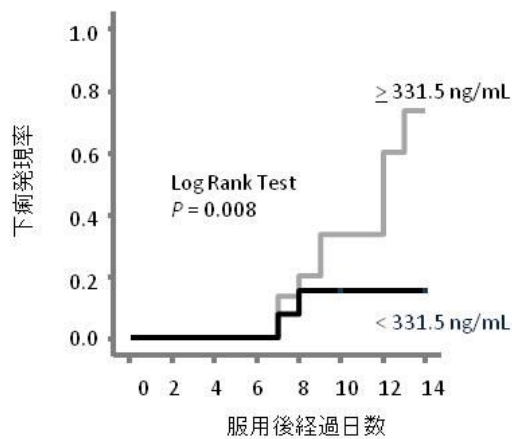


図 4 ゲフィチニブ血中濃度 332ng/mL をカットオフ値とした場合の下痢発症の発現率の経時的推移

【エルロチニブ】エルロチニブは 2013 年 6 月にファーストラインで使用が可能となったが、当院での使用症例は解析に至るまで確保できていない。血中濃度測定方法は図 5 に示すように確立されている。

現在、他施設臨床試験の準備をしており、追って結果を報告する。

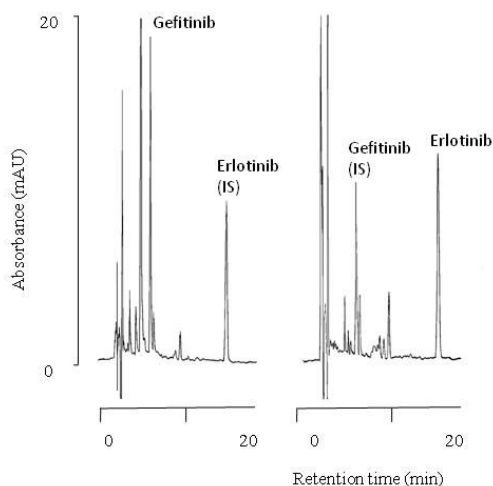


図 5 エルロチニブの血中濃度測定方法

【スニチニブ】スニチニブはターゲットトラフ濃度を 50ng/mL 以上にすべきと報告されている。スニチニブは ABCG2 によって胆汁排泄されるが、この多型がスニチニブの血中濃度に影響を及ぼす報告もある。

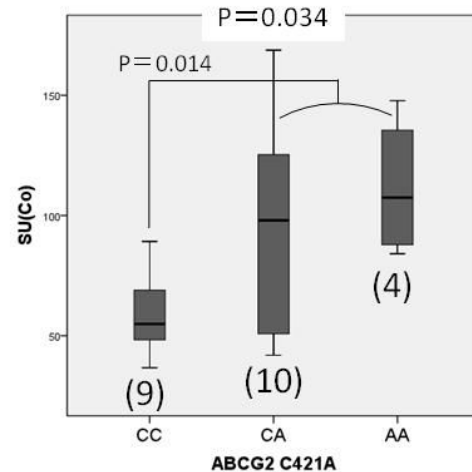


図 6 スニチニブのトラフ濃度と ABCG2 421C>A 遺伝子多型

我々の結果も ABCG2 421C>A 遺伝子多型 421AA のホモ型所有の腎がん患者の血中濃度は有意に高かった(図 6)。

### 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 11 件)

Takahashi N, Miura M, (以下 28 省略)

Multicenter phase II clinical trial of nilotinib for patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia from the East Japan CML study group evaluation of molecular response and the efficacy and safety of nilotinib. *Biomark Res.* 2014, 20, pp.6-11. doi: 10.1186/2050-7771-2-6.

Miura M, Sato K, Miura H, Niioka T, Kobayashi H, Narita C, Ito H. A limited sampling strategy for estimation of the area under the plasma concentration-time

curve of gefitinib. *Ther Drug Monit.* 2014;36(1):24-9.

Miura M, Takahashi N. Therapeutic drug management of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor for chronic myeloid leukemia patients. *Rinsho Ketsueki*, Vol.54, 2013, pp. 1720-1729.

Shinohara Y, Takahashi N, Miura M, Sawada K (20名省略). A multicenter clinical study evaluating the confirmed complete molecular response rate in imatinib-treated patients with chronic phase chronic myeloid leukemia by using the international scale of real-time quantitative polymerase chain reaction. *Haematologica*. 2013,98(9),1407-13. doi: 10.3324/haematol.2013.085167.

Takahashi N, Miura M, Scott SA, Niioka T, Sawada K. Pharmacokinetics of dasatinib for Philadelphia-positive acute lymphocytic leukemia with acquired T315I mutation. *J Hematol Oncol*. 2012;5:23. doi: 10.1186/1756-8722-5-23.

Takahashi N, Miura M, Niioka T, Sawada K. Influence of H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors on dasatinib pharmacokinetics in Japanese leukemia patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(4):999-1004. doi: 10.1007/s00280-011-1797-3.

Fujimi A, Takahashi N, Miura M, Kanisawa Y, Ono K, Sawada K. Bile acid is important for gastrointestinal absorption of nilotinib. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(11):1575-6. doi: 10.1007/s00228-012-1282-x.

Onaka T, Takahashi N, Miura M, Yonezawa A, Imada K, Sawada K. Pharmacokinetics of nilotinib in imatinib-resistant/intolerant chronic

myeloid leukemia patients on hemodialysis for chronic renal failure. *Am J Hematol*. 2012;87(4):451. doi: 10.1002/ajh.23125.

Matsuoka A, Takahashi N, Miura M, Niioka T, Kawakami K, Matsunaga T, Sawada K. H2-receptor antagonist influences dasatinib pharmacokinetics in a patient with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;70(2):351-2. doi: 10.1007/s00280-012-1900-4.

Miura M, Takahashi N, Sawada K. Quantitative determination of imatinib in human plasma with high-performance liquid chromatography and ultraviolet detection. *J Chromatogr Sci*. 2011;49(5):412-5.

Takahashi N, Miura M. Therapeutic drug monitoring of imatinib for chronic myeloid leukemia patients in the chronic phase. *Pharmacology*. 2011;87(5-6):241-8. doi: 10.1159/000324900.

〔学会発表〕(計 7 件)

三浦昌朋. 慢性骨髄性白血病に対する BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害剤の血中濃度を用いた治療マネジメント. 第 75 回日本血液学会学術集会, 2013, 10 月, 札幌.

Abumiya M, Miura M, Takahashi N, Niioka T, Sawada K. Inter- and intra-individual variability of nilotinib plasma trough concentration in CML patients. 第 75 回日本血液学会学術集会, 2013, 10 月, 札幌

Takahashi N, Miura M, et al. Multicenter Phase II Clinical Trial of Nilotinib for Patients with Imatinib-Resistant or Intolerant CML from the East Japan CML Study Group (EJCML) Trial: Evaluation of Molecular

Responses by the BCR-ABL1 Mutational Status and Plasma Trough Concentration of Nilotinib. 54th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, 2012, December, Atlanta

三浦昌朋, 高橋直人, 新岡丈典, 澤田賢一.  
ダサチニブと胃酸分泌抑制剤との相互作用.  
日本薬学会第 132 年会, 2012, 3 月, 札幌

三浦昌朋. チロシンキナーゼ阻害剤の TDM. 医療薬学フォーラム 2012 / 第 20 回  
クリニカルファーマシーシンポジウム, 2012, 7 月, 福岡

三浦昌朋, 高橋直人. 経口分子標的治療薬の個別化治療. 第 33 回日本臨床薬理学会学術総会, 2012, 11 月, 沖縄

三浦昌朋. 遺伝子多型情報と TDM に基づいたイマチニブ個別化療法. 第 28 回日本 TDM 学会・学術大会, 2011, 6 月, 広島

〔図書〕(計 1 件)

Takahashi, N and Miura, M.  
Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia Patients. Myeloid Leukemia – Clinical Diagnosis and Treatment. INTECH, Croatia, 2011, pp.71-84.

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者  
三浦 昌朋 (MIURA Masatomo)  
秋田大学医学部 教授  
研究者番号: 30265194

(2) 研究分担者  
なし ( )

研究者番号:

(3) 連携研究者  
高橋 直人 (TAKAHASHI Naoto)  
秋田大学医学部 講師  
研究者番号: 80344753

佐藤 一洋 (SATO Kazuhiro)  
秋田大学医学部 講師  
研究者番号: 30436191

土谷 順彦 (TSUCHIYA Norihiko)  
秋田大学医学部 准教授  
研究者番号: 70282176