

令和 4 年 5 月 12 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K09602

研究課題名(和文) 肺癌の個別化医療の試み：薬物血中濃度および遺伝情報に基づいたEGFR-TKI治療

研究課題名(英文) Effects of pharmacokinetics on the clinical outcomes of gefitinib treatment in patients with EGFR-mutation positive non-small cell lung cancer

研究代表者

佐藤 一洋 (Sato, Kazuhiro)

秋田大学・医学系研究科・特任准教授

研究者番号：30436191

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：ABCG2は、Gefitinibのトランスポーターの活性を阻害する。そのC421A多型は細胞膜上のABCG2の機能と発現を介して薬物動態に影響することが推測される。その検証のため、EGFR陽性非小細胞肺癌においてGefitinibの血中濃度とABCG2 C421A多型の関連を調査した。CCおよびCA/AA遺伝子型の2群に分け、血中濃度を比較した。血中トラフ値は、CA/AA群で有意に低かった。PPI服用患者群でも、トラフ値は、CA/AA群で有意に低かった。ABCG2 C421A多型は、Gefitinibの血中濃度の低下と関連している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血中濃度を測定しターゲット濃度を継続させることで、1)副作用を未然に防止でき、2)無効域推移による無駄な時間とコストを削減でき、攻めの治療が実施できるはずである。本研究の特色は、TDMのみならず薬剤血中濃度を予測しうる遺伝子多型より、治療開始前から効果と有害事象を予測することある。それにより試行錯誤的治療を回避し、より早くターゲット血中濃度に到達させることで、効率良く治療を進めることができるようになる。本検討によってもたらされる治療戦略はいかに安全かつ効率的に治療を継続させるかであるが、そればかりが、高齢化社会を迎えるに当たり、高騰の一途をたどる薬剤費の抑制を図れる手段の一つともなりえる。

研究成果の概要(英文)：ABCG2 is thought to inhibit the activities of certain gefitinib transporters, thereby affecting drug pharmacokinetics. The C421A polymorphism affects the function and expression of ABCG2 on the cell membrane. We evaluated the plasma concentrations of gefitinib in patients with and without the ABCG2 C421A polymorphism. Plasma gefitinib concentration and ABCG2 C421A status were determined. The patients were divided into CC- and CA/AA genotype groups. We compared the trough and peak gefitinib levels and the AUC values for 24-h gefitinib concentrations. The mean trough gefitinib level and AUC value for 24-h gefitinib concentration were significantly lower in the CA/AA group compared to the CC group. Among patients taking PPIs, the mean trough gefitinib level was significantly lower in the CA/AA group than the CC group. The CA/AA-type of ABCG2 C421A polymorphism may be associated with lower gefitinib plasma concentrations.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：個別化治療 肺癌 薬物動態 代謝酵素

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

gefitinib は epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する標準治療薬の一つである。我々は gefitinib の血中濃度と効果の関係に着目し、血中濃度の低下が progression free survival (PFS) を短縮させることを報告した。

薬物血中濃度には吸収、分布、代謝、排泄に関わる因子が影響する。gefitinib は小腸から吸収され血液中に移行した後、肝細胞内で代謝、胆管から排泄される。血液中から肝細胞内への輸送はトランスポーターが担っているが、トランスポーターが gefitinib の血中濃度に及ぼす影響は明らかになっていない。

ATP binding cassette protein G2 (ABCG2) は 7 回貫通型の膜上蛋白であり肝細胞膜上にも発現している。ABCG2 は他のトランスポーターによる肝細胞内への gefitinib の輸送を抑制するため、代謝の低下を伴い gefitinib の血中濃度が上昇する。ABCG2 C421A には C/C、C/A、A/A の遺伝子多型が報告されており、A アレルにより ABCG2 の量と機能が低下する。

### 2. 研究の目的

肝細胞内への gefitinib の輸送制御を担う ABCG2 C421A 遺伝子多型が血中濃度に影響を及ぼす可能性を考え、その C/A と A/A は gefitinib の血中濃度低下につながるという仮説を検証した。また、proton pump inhibitor (PPI) も胃内の pH 上昇により gefitinib の溶解を低下させ、吸収を抑制し、血中濃度を低下させる。そればかりか、PPI は ABCG2 阻害することも知られている。本研究では ABCG2 C421A 遺伝子多型による gefitinib の血中濃度の変化を調査し、さらに PPI 併用下で遺伝子多型が gefitinib の血中濃度に及ぼす影響を検討した。

### 3. 研究の方法

2010 年 5 月から 2017 年 9 月までに、gefitinib で治療した EGFR 陽性非小細胞肺癌の全 61 症例を対象とし投与開始 14 日目で血中濃度を測定した。血液サンプルより PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP) 法を用いて ABCG2 C421A 遺伝子多型を調査した。

対象集団を ABCG2 C421A 遺伝子多型の C/C 群と C/A または A/A 群に分け、gefitinib の血中濃度のトラフ値、ピーク値、24 時間の area-under-curve (AUC 0-24h) を比較した。さらに、遺伝子多型と PPI 併用の有無で対象集団を 4 群に分けて同様に比較した。

### 4. 研究成果

ABCG2 C421A 遺伝子多型の C/C 群よりも C/A または A/A 群が gefitinib の血中濃度のトラフ値が有意に低かった (図 1 ;  $454.5 \pm 206.3$  vs  $333.2 \pm 188.71$  ng/mL;  $p=0.019$ )。PPI 内服群でも C/A または A/A 群の方が有意に低く、PPI 非内服群でも同様の傾向であった。

C/A または A/A 群では PPI によりさらにトラフ値が低下した (図 2 ;  $380.8 \pm 196.02$  vs  $220.1 \pm 112.69$  ng/mL;  $p=0.041$ )。これは PPI 併用による gefitinib の吸収低下、および ABCG2 阻害による影響が示唆された。以上により、ABCG2 C421A 遺伝子多型が gefitinib の血中濃度に影響を及ぼすことが示唆された。

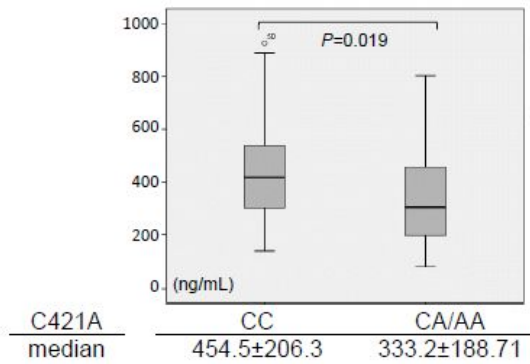


図1 ABCG2 C421A 多型の CC 群と CA,AA 群に分けた Gefitinib のトラフ濃度の比較

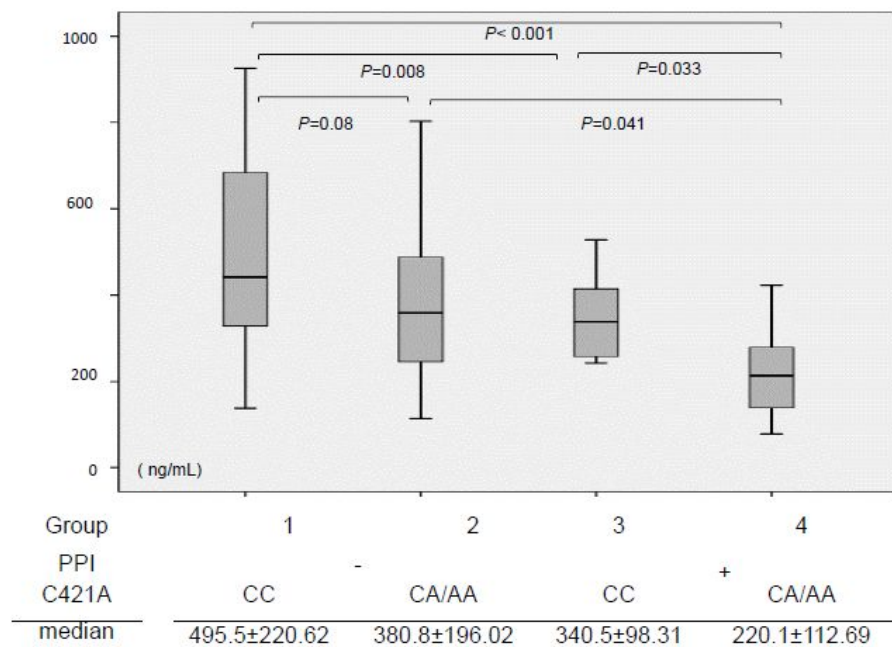


図2 PPI の使用歴と ABCG2 C421A 多型 CC 群と CA,AA 群とで 4 群に分けた Gefitinib のトラフ濃度の比較

<引用文献>

Sho Sakamoto, Kazuhiro Saro, et al. ABCG2 C421A polymorphisms affect exposure of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib. Invest New Drugs. 2020 Dec; 38(6):1687-1695.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sakamoto Sho, Sato Kazuhiro, Takita Yuri, Izumiya Yuka, Kumagai Naho, Sudo Kazuhisa, Hasegawa Yukiyasu, Yokota Hayato, Akamine Yumiko, Okuda Yuji, Asano Mariko, Takeda Masahide, Sano Masaaki, Miura Masatomo, Nakayama Katsutoshi	4. 巻 38
2. 論文標題 ABCG2 C421A polymorphisms affect exposure of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Investigational New Drugs	6. 最初と最後の頁 1687 ~ 1695
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10637-020-00946-x	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 Yokota Hayato, Sato Kazuhiro, Sakamoto Sho, Okuda Yuji, Asano Mariko, Takeda Masahide, Nakayama Katsutoshi, Miura Masatomo	4. 巻 45
2. 論文標題 Effects of STAT3 polymorphisms and pharmacokinetics on the clinical outcomes of gefitinib treatment in patients with EGFR mutation positive non small cell lung cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 652 ~ 659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcpt.13173	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 Takeda Masahide, Sato Kazuhiro, Sakamoto Sho, Suzuki Maya, Izumiya Yuka, Kumagai Naho, Sudo Kazuhisa, Okuda Yuji, Asano Mariko, Sano Masaaki, Omori Yasufumi, Nakayama Katsutoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 An autopsy case of anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer exacerbated in a short period of time: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Medical Case Reports	6. 最初と最後の頁 118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13256-019-2054-3	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 Takeda Masahide, Sato Kazuhiro, Sano Masaaki, Sakamoto Sho, Izumiya Yuka, Kumagai Naho, Sudo Kazuhisa, Asano Mariko, Okuda Yuji, Nakayama Katsutoshi	4. 巻 200
2. 論文標題 Blepharoptosis due to Sarcoidosis-induced Horner Syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 101 ~ 102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1164/rccm.201807-1285IM	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 Omokawa Ayumi, Ueki Shigeharu, Kikuchi Yuta, Takeda Masahide, Asano Mariko, Sato Kazuhiro, Sano Masaaki, Ito Hiroshi, Hirokawa Makoto	4. 巻 67
2. 論文標題 Mucus plugging in allergic bronchopulmonary aspergillosis: Implication of the eosinophil DNA traps	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 280 ~ 282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2017.08.002	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 該当する

1. 著者名 Okuda Yuji, Sato Kazuhiro, Sudo Kazuhisa, Hasegawa Yukiyasu, Asano Mariko, Miura Hajime, Takeda Masahide, Sano Masaaki, Watanabe Hiroyuki, Kobayashi Hiroyuki, Niioka Takenori, Miura Masatomo, Ito Hiroshi	4. 巻 79
2. 論文標題 Low plasma concentration of gefitinib in patients with EGFR exon 21 L858R point mutations shortens progression-free survival	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1013-1020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-017-3285-x	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 KAZUHISA SUDO, KAZUHIRO SATO, SHO SAKAMOTO, YUKIYASU HASEGAWA, MARIKO ASANO, YUJI OKUDA, MASAHIDE TAKEDA, MASA AKI SANO, HIROYUKI WATANABE, TAKANOBU SHIOYA, HIROSHI ITO	4. 巻 37
2. 論文標題 Association Between Endothelial Progenitor Cells and Treatment Response in Non-Squamous Non-small Cell Lung Cancer Treated with Bevacizumab	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 5565-5571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.11989	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 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 S.Sakamoto, K.Sato, Y.Okuda, Y.Izumia, N.Kumagai, K.Sudo, M.Asano, M.Takeda, M.Sano, K.Nakayama.
2. 発表標題 Effect of the ABCG2 C421A Polymorphism on Plasma Concentration of Gefitinib.
3. 学会等名 American Thoracic Society
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹田正秀, 佐藤一洋, 植木重治, 丹 典子, 泉谷有可, 熊谷奈保, 坂本 祥, 須藤和久, 長谷川幸保, 浅野真理子, 奥田佑道, 佐野正明, 中山勝敏
2. 発表標題 気道上皮細胞からのサイトカイン産生、粘液産生におけるPhosphoinositide 3-kinaseの関わり
3. 学会等名 日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中山勝敏, 坂本 祥, 佐藤一洋, 奥田佑道, 浅野真理子, 板倉有紀, 大田秀隆, 横田隼人, 赤嶺由美子, 三浦昌朋
2. 発表標題 gefitinbの薬物動態と血中濃度の変動に関する検討
3. 学会等名 日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹田正秀, 植木重治, 福地峰世, 宮部 結, 面川 歩, 嵯峨知生, 守時由起, 佐藤一洋, 佐野正明, 中山勝敏, 廣川 誠
2. 発表標題 in vitroにおけるシャルコー・ライデン結晶の形成機構
3. 学会等名 日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹田正秀, 佐藤一洋, 植木重治, 丹 典子, 泉谷有可, 熊谷奈保, 坂本 祥, 須藤和久, 長谷川幸保, 浅野真理子, 奥田佑道, 佐野正明, 中山勝敏
2. 発表標題 気道上皮細胞株からのサイトカイン産生および粘液産生機構におけるPhosphoinositide 3-kinase の関与
3. 学会等名 日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂本 祥, 佐藤一洋, 泉谷有可, 熊谷奈保, 須藤和久, 浅野真理子, 奥田佑道, 竹田正秀, 佐野正明, 中山勝敏
2. 発表標題 気管原発小細胞癌の一例
3. 学会等名 日本呼吸器学会東北地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 泉谷有可, 佐藤一洋, 坂本 祥, 熊谷奈保, 須藤和久, 浅野真理子, 奥田佑道, 竹田正秀, 佐野正明, 中山勝敏
2. 発表標題 低Na血症を合併した播種性Cryptococcus感染症の一例
3. 学会等名 日本呼吸器学会東北地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂本 祥, 泉谷有可, 熊谷奈保, 須藤和久, 長谷川幸保, 浅野真理子, 奥田佑道, 竹田正秀, 佐藤一洋, 三浦一樹, 中山勝敏
2. 発表標題 mesalazineによる器質化肺炎が疑われた一例
3. 学会等名 日本呼吸器学会東北地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 熊谷奈保, 浅野真理子, 泉谷有可, 坂本 祥, 須藤和久, 長谷川幸保, 奥田佑道, 竹田正秀, 佐藤一洋, 本間光信, 中山勝敏
2. 発表標題 ペンブロリズマブによる腸炎を契機にLemmel症候群を発症した1例
3. 学会等名 日本呼吸器学会東北地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂本祥、佐藤一洋、奥田佑道、横田隼人、赤嶺由美子、泉谷有可、熊谷奈保、須藤和久、長谷川幸保、浅野真理子、竹田正秀、佐野正明、三浦昌朋、中山勝敏
2. 発表標題 ABCG2 C421A遺伝子多型とPPI併用によるgefitinibの血中濃度の変動に関する検討
3. 学会等名 第59回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹田正秀、佐藤一洋、植木重治、丹典子、泉谷有可、熊谷奈保、坂本祥、須藤和久、長谷川幸保、浅野真理子、奥田佑道、佐野正明、中山勝敏
2. 発表標題 気道上皮細胞株からのサイトカイン産生および粘液産生機構におけるPhosphoinositide 3-kinase の関与
3. 学会等名 第1回日本アレルギー学会東北地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹田正秀、佐藤一洋、植木重治、丹典子、泉谷有可、熊谷奈保、坂本祥、須藤和久、長谷川幸保、浅野真理子、奥田佑道、佐野正明、中山勝敏
2. 発表標題 気道上皮細胞からのサイトカイン産生、粘液産生におけるPhosphoinositide 3-kinase の関
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件



8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------