

令和 4 年 5 月 10 日現在

機関番号： 11401
研究種目： 奨励研究
研究期間： 2021 ~ 2021
課題番号： 21H04217
研究課題名 非小細胞肺癌患者におけるオシメルチニブ血中濃度と副作用の関係性

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） 410,000円

研究成果の概要：肺がん領域で広く使用されている経口チロシキナーゼ阻害薬オシメルチニブに関して、本薬剤の血中濃度と有害事象発生との相関について検討した。さらにオシメルチニブ体内動態関連遺伝子多型との関連についても検討した。26名のオシメルチニブ内服患者において、下痢、皮疹、肝機能障害と血中濃度との間に有意な相関は認められなかった。CYP3A5*3/*3患者では、*1アレル保有患者と比較しAUC_{0-24/D}、C_{0/D}についてそれぞれ高い傾向にあったが有意差は認められなかった。オシメルチニブのAUC_{0-24/D}において、ABCB1 2677G>T/A遺伝子多型間で有意差が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

オシメルチニブは肺がん領域で広く使用される抗がん剤であるが副作用の発現によって治療の中断・中止が余儀なくされるケースがある。その原因の1つにオシメルチニブの体内曝露量の増加が考えられる。オシメルチニブの体内血中濃度と副作用あるいは遺伝子多型との関連性が明らかになれば副作用に対する早期介入が期待できる。本研究による成果は、オシメルチニブの治療継続に向けた一助となることが期待される。

研究分野：薬物動態学

キーワード：オシメルチニブ 遺伝子多型 血中濃度

1. 研究の目的

オシメルチニブは肺がん患者に用いられる経口チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)の1つである。一方で、間質性肺炎、下痢、ざ瘡様皮膚炎、肝機能障害等の有害事象が報告されている。有害事象の発生は、高頻度に起こるが、事前に予測することは困難である。有害事象が発生する原因の1つにオシメルチニブの高曝露量が挙げられる。肺がん領域で用いられるTKIの1つであるゲフィチニブは、既に薬物血中濃度と副作用が相関することが報告されているが、オシメルチニブに関しては明らかにされていない。オシメルチニブの代謝には、CYP3A4 や CYP3A5 が関与することが報告されている。さらに BCRP や P-糖蛋白質の基質となることから、これら遺伝子多型により薬物血中濃度に個体差が生じることが予想される。本研究ではオシメルチニブ内服患者におけるオシメルチニブの血中濃度を測定し、有害事象発生との相関を明らかにすることを目的とした。また、オシメルチニブ体内動態関連遺伝子多型とオシメルチニブ血中濃度との相関関係について検討した。

2. 研究成果

(1) 方法:

非小細胞肺がん患者 26 名を対象とした。HPLC-UV 法を用いて定常状態における内服開始後 15 日目の内服直前、内服後 1、2、4、6、8、12、24 時間後の血中濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した。下痢や皮疹、肝機能障害などの副作用発現状況を調査し、オシメルチニブ血中濃度との関連について検討した。また PCR-RFLP 法を用いて、ABC トランスポーター ABCB1(C3435T、G2677T/A、C1236T)多型、ABCG2 C421A 多型、CYP3A4 および CYP3A5 遺伝子多型解析を行い、オシメルチニブ血中濃度との相関について検討した。

(2)結果:

対象患者 26 名のうち、80mg/日が 25 名、40mg/日が 1 名であった。下痢、ざ瘡様皮疹、肝機能障害の発現率と血中濃度パラメータ (AUC₀₋₂₄/D、C₀/D) との間に有意差は認められなかった。CYP3A5*3/*3 患者において*1 アレル保有患者と比較し AUC₀₋₂₄/D、C₀/D はそれぞれ高い傾向にあったが有意差は認められなかった(下表)。オシメルチニブ AUC₀₋₂₄/D において、ABCB1 2677G>T/A 遺伝子多型間で有意差が認められた(下図)。その他遺伝子多型間において有意差は認めなかった。

Parameters	n	AUC ₀₋₂₄ /D (ng・h/mL/mg)	P value	C ₀ /D (ng/mL/mg)	P value
		Median (quartile 1 - quartile 3)		Median (quartile 1 - quartile 3)	
CYP3A5			0.346		0.435
*1/*3	9	82 (49 - 112)		2.81 (1.5 - 3.4)	
*3/*3	17	104 (70 - 117)		3.09 (2.2 - 3.9)	
ABCB1 2677G>T/A			0.042		0.069
G/G	3	130 (124 - 161)		3.93 (3.7 - 4.7)	
G/T + G/A	10	80 (49 - 104)		2.29 (1.5 - 3.0)	
T/T + T/A + A/A	13	94 (63 - 121)		3.09 (2.1 - 4.3)	

現在以上の内容で論文を作成中である。さらに今後は症例数を増やし、オシメルチニブの血中濃度に影響を及ぼすその他サイトカイン等の遺伝子多型の影響について検討する。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1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 10
2. 論文標題 Relationship between Plasma Concentrations of Afatinib and the Onset of Diarrhea in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biology	6. 最初と最後の頁 1054 ~ 1054
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/biology10101054	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 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 今井 一博、福原 達朗、中川 拓、井草 龍太郎、横田 隼人、渡邊 香奈、鈴木 綾、盛田 麻美、井上 彰、三浦 昌朋、南谷 佳弘、前門戸 任
2. 発表標題 オンメルチニブ治療における血漿濃度測定の有用性を検討する前向き観察研究
3. 学会等名 第62回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakagawa, T., Fukuhara, T., Imai, K., Igusa, R., Yokota, H., Watanabe, K., Suzuki A., Morita, M., Inoue, A., Miura, M., Minamiya, Y., and Maemondo, M.
2. 発表標題 A Prospective Observational Study of Osimertinib Using Plasma Concentrations in NSCLC With Acquired EGFR T790M Mutation
3. 学会等名 IASLC 2021 World Conference on Lung Cancer (WCLC) (国際学会)
4. 発表年 2021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
三浦 昌朋	(MIURA Masatomo)