



The CYP2A6*4 allele is determinant of S-1 pharmacokinetics in Japanese patients with non-small-cell lung cancer

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2017-01-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 貝田, 勇介 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/805

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 543号	学位授与年月日	平成21年 3月18日
氏 名	貝 田 勇 介		
論文題目	<p>The CYP2A6*4 allele is determinant of S-1 pharmacokinetics in Japanese patients with non-small-cell lung cancer (チトクローム P450 2A6*4 アレルは、日本人非小細胞肺癌患者における S-1 の薬物動態の決定因子である)</p>		

博士(医学) 貝 田 勇 介

論文題目

The CYP2A6*4 allele is determinant of S-1 pharmacokinetics in Japanese patients with non-small-cell lung cancer

(チトクローム P450 2A6*4 アレルは、日本人非小細胞肺癌患者における S-1 の薬物動態の決定因子である)

論文内容の要旨

[はじめに]

肺癌は我が国における癌死亡者数1位の難治性がんである。病状の進行や他臓器への転移により手術が不可能な進行期非小細胞肺癌患者では化学療法や放射線療法が行われる。現在の化学療法は、白金製剤と新規抗癌剤の併用治療が一般的で支持療法に比べ生存期間を延長するが、その効果は奏効率17～22%、1年生存率31～36%と満足できるものではない。更なる治療効果の向上が求められるが、有効な薬剤は限られており、個々の患者に応じて既存の薬剤を科学的根拠に基づき効率良く使用することが必要とされている。

S-1は経口フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬で、5-Fluorouracil (5-FU) のプロドラッグであるテガフルを主成分とした薬剤である。非小細胞肺癌に対する奏効率は、第Ⅱ相臨床試験においてシスプラチンとの併用において奏効率47%、1年生存率45%と優れた抗腫瘍効果が得られている。テガフルから5-FUへの変換は、チトクローム P450 2A6 (CYP2A6)が中心的役割を果たすと考えられている。

CYP2A6は現在までに30以上の遺伝子多型が報告され、遺伝子多型の頻度は人種間で大きく異なること、多型の存在によってCYP2A6の薬物代謝酵素活性が欠損または低下することが明らかになっている。アジア人、特に日本人では酵素活性のないCYP2A6*4Cの頻度が高いことが知られており、活性が低下しているCYP2A6*7、CYP2A6*9の頻度が高いことも報告されている。このような遺伝子多型を持つ個体ではテガフルから5-FUへの変換が不十分となる可能性がある。これらのことからCYP2A6の遺伝子多型とテガフルの薬物代謝の関係を理解することは、S-1の効果的な投与法の確立に必須である。以上のような観点から、非小細胞肺癌患者のCYP2A6遺伝子多型とS-1の薬物動態の関連を検討した。

[材料ならびに方法]

対象は浜松医科大学医学部附属病院及び関連施設でS-1の投与を受けた進行期非小細胞肺癌患者46名。S-1は本邦で承認されている用法、用量で投与した。なお、本試験は浜松医科大学及び各関連施設での倫理委員会の承認に基づき、全ての患者に十分な説明を行った上で、患者の自由意志による文書同意を得た上で実施した。

CYP2A6多型は、野生型CYP2A6*1及び日本人において高頻度で報告されているCYP2A6*4C(活性欠損)、CYP2A6*7(活性低下)、CYP2A6*9(活性低下)を検討した。CYP2A6*1及びCYP2A6*4Cの解析には polymerase chain reaction(PCR)-restriction fragment length polymorphism 法を、CYP2A6*7とCYP2A6*9の解析には allele specific PCR 法を用いた。S-1の薬物動態は、内服開始5日目以降の内服直前と内服後2、4、6、8、10時間に採血を行い、テガフルの血中濃度は high-performance liquid chromatography 法、5-FUの血中濃度は gas chromatography-negative ion chemical ionization mass spectrometry 法を用いて測定した。これにより最高血中濃度 (maximum plasma concentration; C_{max})、濃度曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 10 h; AUC_{0-10})、最高血中濃度到達時間 (time to C_{max} ; T_{max})、血中濃度半減期(half-life; $T_{1/2}$) を算出した。

[結果]

対象 46 例のうち、31 例はシスプラチンとの併用治療、15 例は S-1 単剤治療であった。シスプラチン併用の有無や、性別、癌の組織型など他の臨床的な因子によりテガフルと 5-FU の薬物動態に差を認めなかった。このため以後全 46 例を用いて検討を行った。

CYP2A6 アレルの頻度は *1、*4C、*7、*9 でそれぞれ 47.8、17.4、19.6、15.2% だった。酵素活性のない CYP2A6*4C/*4C は 1 例であった。5-FU の C_{max} と AUC_{0-10} はそれぞれ 54.4~344.9 ng/ml と 376.2~1224.3 ng h/ml、テガフルの C_{max} と AUC_{0-10} はそれぞれ 1213.0~5685.0 ng/ml と 6092.0~51821.0 ng h/ml だった。CYP2A6 の代謝指数としての 5-FU とテガフルの比は 5.12~112.6 と個体差が大きかった。

次にテガフルと 5-FU の薬物動態を CYP2A6*4C アレルの有無で検討した。CYP2A6*4C 陽性群 (*1/*4C、*4C/*4C、*4C/*7、*4C/*9) では CYP2A6*4C 陰性群 (*1/*1、*1/*7、*1/*9、*7/*7、*7/*9) と比較して、5-FU の C_{max} が低値であり、一方、テガフルの C_{max} と AUC_{0-10} は高値だった。S-1 投与の際に CYP2A6*4C アレルを持つ症例では 5-FU の血中濃度が上昇し難いことが強く示唆された。

[考察]

CYP2A6*4C アレルを持つ患者では、テガフルから 5-FU への変換が不十分で有効な 5-FU の血中濃度の達成ができず、結果として S-1 の抗腫瘍効果が低下する可能性がある。CYP2A6 遺伝子多型、特に CYP2A6*4C アレルの有無を解析することは、非小細胞肺癌患者に対する S-1 の個別化治療に有用な可能性が示唆された。

[結論]

CYP2A6 遺伝子多型の解析は、S-1 を用いた非小細胞肺癌患者の治療において、重要な情報となりうる。

論文審査の結果の要旨

肺癌は本邦における癌死亡率 1 位を占め、治療成績の向上が望まれている。進行期非小細胞肺癌の治療は化学療法が選択され、そのレジメンは白金製剤に 90 年代に登場した新しい抗癌剤の組み合わせが現在の標準とされる。S-1 (ティーエスワン®) は経口フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬で、5-Fluorouracil (5-FU) のプロドラッグであるテガフルを主成分とした薬剤であり、非小細胞肺癌に対しシスプラチンとの併用により優れた抗腫瘍効果が得られている。テガフルから 5-FU への変換は、チトクローム P450 2A6 (CYP2A6) が中心的役割を果たすと考えられている。

CYP2A6 は現在までに 30 以上の遺伝子多型が報告され、遺伝子多型の頻度は人種間で大きく異なること、多型の存在によって CYP2A6 の薬物代謝酵素活性が欠損または低下することが明らかになっている。アジア人、特に日本人では酵素活性のない CYP2A6*4C の頻度が高いこと、活性が低下している CYP2A6*7、CYP2A6*9 の頻度も高いことが報告されている。このような遺伝子多型を持つ個体ではテガフルから 5-FU への変換が不十分となる可能性がある。以上のような観点から、申請者は非小細胞肺癌患者の CYP2A6 遺伝子多型と S-1 の薬物動態の関連を検討した。

本研究では、浜松医科大学医学部附属病院及び関連施設で S-1 の投与を受けた進行期非小細胞肺癌患者 46 名を対象とし、S-1 は本邦で承認されている用法、用量で投与した。なお、本研究は浜松医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会及び各関連施設での倫理審査委員会の承認に基づき実施し

た。

CYP2A6 多型については、野生型 CYP2A6*1 及び日本人において高頻度で報告されている CYP2A6*4C(活性欠損)、CYP2A6*7(活性低下)、CYP2A6*9(活性低下)を検討した。CYP2A6*1 及び CYP2A6*4C の解析には polymerase chain reaction(PCR)-restriction fragment length polymorphism 法を、CYP2A6*7 と CYP2A6*9 の解析には allele specific PCR 法を用いた。S-1 の薬物動態は、内服開始 5 日目以降の内服直前と内服後 2、4、6、8、10 時間に採血を行い、テガフルの血中濃度は high-performance liquid chromatography 法、5-FU の血中濃度は gas chromatography-negative ion chemical ionization mass spectrometry 法を用いて測定した。これにより最高血中濃度 (maximum plasma concentration; C_{\max})、血中濃度曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 10 h; AUC_{0-10})、最高血中濃度到達時間 (time to C_{\max} ; T_{\max})、血中濃度半減期 (half-life; $T_{1/2}$) を算出した。

結果としては、

1. 臨床的な背景因子によりテガフルと 5-FU の薬物動態に差を認めなかった。
2. CYP2A6 アレルの頻度は*1、*4C、*7、*9 でそれぞれ 47.8、17.4、19.6、15.2%であった。酵素活性のない CYP2A6*4C/*4C は 1 例であった。
3. 5-FU の C_{\max} と AUC_{0-10} はそれぞれ 54.4～344.9 ng/ml と 376.2～1224.3 ng h/ml、テガフルの C_{\max} と AUC_{0-10} はそれぞれ 1213.0～5685.0 ng/ml と 6092.0～51821.0 ng h/ml であった。CYP2A6 の代謝指数としての 5-FU とテガフルの比は 5.12～112.6 と個体差が大きかった。
4. テガフルと 5-FU の薬物動態を CYP2A6*4C アレルの有無で検討すると、CYP2A6*4C 陽性群 (*1/*4C、*4C/*4C、*4C/*7、*4C/*9) では CYP2A6*4C 陰性群 (*1/*1、*1/*7、*1/*9、*7/*7、*7/*9) と比較して、5-FU の C_{\max} が低値であり、一方、テガフルの C_{\max} と AUC_{0-10} は高値であった。

以上の結果から、CYP2A6*4C アレルを持つ患者では、テガフルから 5-FU への変換が不十分で有効な 5-FU の血中濃度の達成ができないこと、その結果 S-1 の抗腫瘍効果が低下する可能性があることが強く示唆された。

審査委員会は、CYP2A6 遺伝子多型と S-1 代謝の関連を初めて示したこと、特に CYP2A6*4C アレルの有無を解析することが非小細胞肺癌患者に対する S-1 の個別化治療に重要であることを明らかにした点を高く評価した。

審査の過程において、審査委員会は次のような質問を行った。

- 1) CYP2A6 の in vitro における酵素活性と in vivo における活性の相関について
- 2) S-1 の 1 成分であるギメラシルの代謝と CYP2A6 の関連について
- 3) CYP2A6 の関与する薬物間相互作用について
- 4) CYP2A6 以外の S-1 代謝に関与する酵素について
- 5) テガフルの血中濃度の減衰の傾きが CYP2A6*4C 陽性、陰性群でほぼ同一である理由について
- 6) CYP2A6*4C 群におけるテガフル濃度上昇による有害事象について
- 7) S-1 の消化管での吸収率について

- 8) 5-FU の血漿中におけるタンパク結合率について
- 9) 5-FU の腫瘍細胞上のトランスポーターについて
- 10) 5-FU のクリアランスについて

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した

論文審査担当者

主査 大西 一功

副査 川上 純一 古田 隆久