

Fig. 6 Luciferase Assay using VDR responsive element

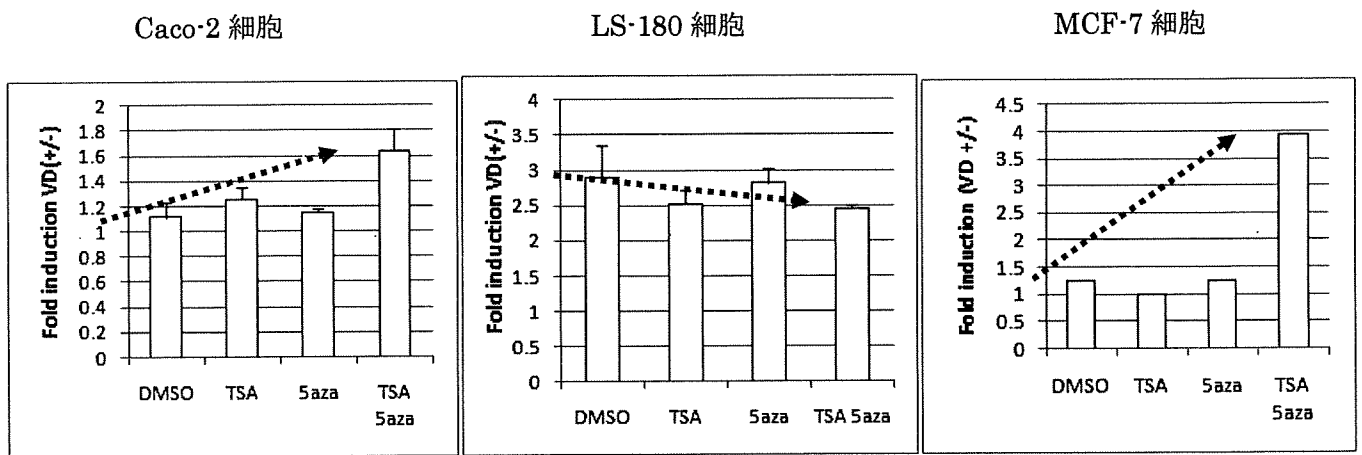
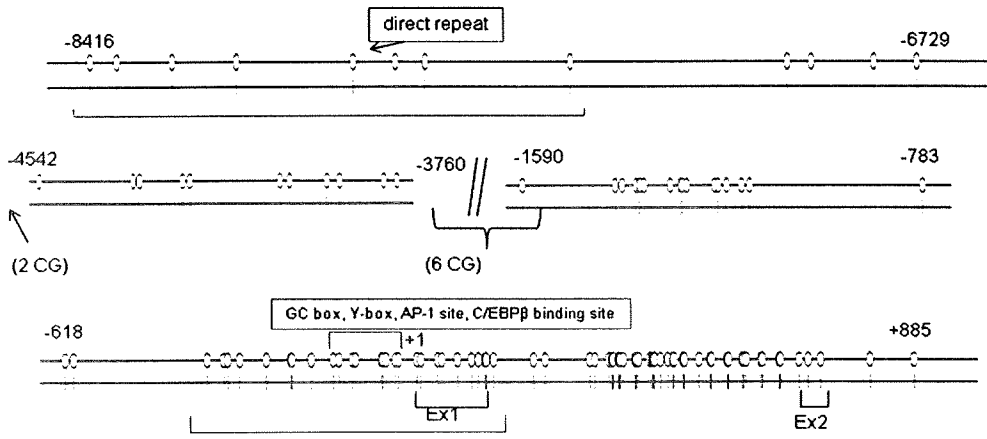


Fig. 7 Effects of demethylation agent and HDAC inhibitor on the VD3-dependent MDR1 mRNA induction.



CpG positions among 8.5kbp upstream region of MDR1 gene

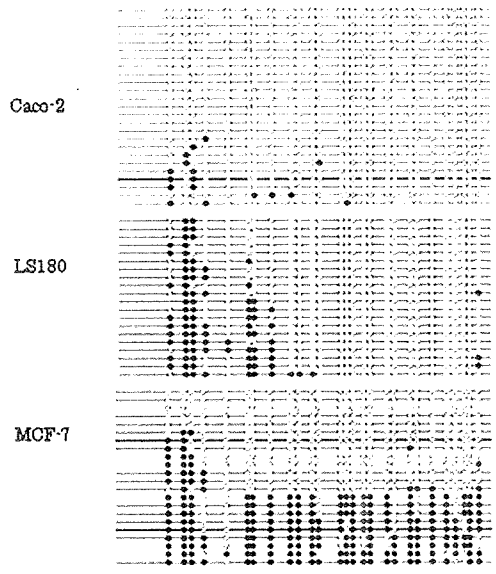
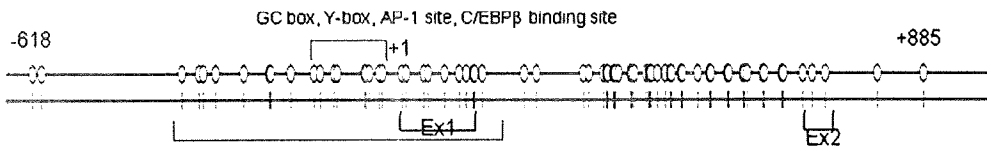


Fig.8 Methylation of CpG position during -618 and +885 in *MDR1* gene

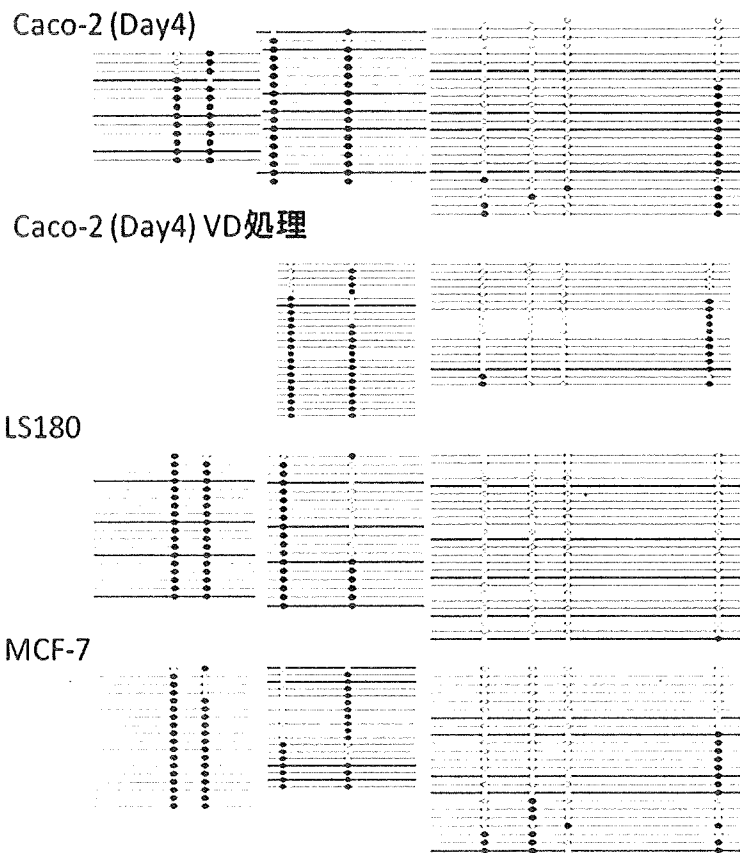
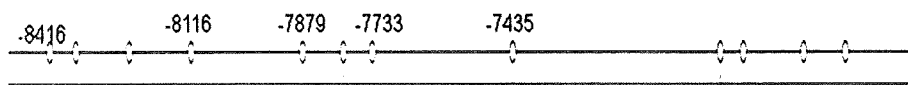


Fig.9 Methylation of CpG position during -8416 and -7435 in *MDR1* gene

医薬品有害作用における薬物動態の個体間変動の定量的評価法の開発

研究分担者 杉山 雄一 東京大学大学院薬学系研究科 教授

研究要旨 トランスポーターの機能変動が医薬品の体内動態に与える影響を定量的に評価するため、トランスポーターが体内動態支配要因となる医薬品について、肝腎排泄の律速段階と肝取り込みの減少に伴う血中曝露の増加による抗がん剤の有害作用発症について研究を行った。ラット *in vivo* での解析により、アニオン性医薬品の肝・腎排泄の律速段階は取り込み過程であることが示唆された。ラット遊離肝細胞で測定した *in vitro* パラメータと *in vivo* パラメータとの比較により、スケーリングファクターを設定し、ヒト凍結肝細胞での取り込み輸送能力を外挿した結果、ヒトにおいても取り込み過程が律速段階であることが示唆された。本試験結果は、アニオン性医薬品の血中動態は主にクリアランス臓器への取り込みに関わるトランスポーターの輸送能力で決定され、代謝・排泄過程の機能変動は律速が変わるほど大きな影響でなければ、血液中濃度にはほとんど影響しないことを示唆している。ドセタキセルの肝取り込み能力の個人間変動に基づいて、血中動態の曝露の変動ならびに有害作用である好中球減少をコンパートメントモデルとモンテカルロシミュレーション法により予測した。その結果、取り込みトランスポーターの遺伝子多型による輸送機能の低下に伴い、好中球減少の発症リスクを再現するモデルの構築に成功した。

A. 研究目的

薬物トランスポーターは肝胆系輸送や腎尿細管分泌に働き、医薬品の体内動態支配要因として、非常に重要である。また、併用薬や食品との相互作用による発現誘導・機能阻害、遺伝的要因によるトランスポーター機能の個人差は、医薬品体内動態の変動を生じる。このような変動は、薬効標的組織、副作用発現臓器への医薬品曝露に影響を与え、薬効の増強・副作用の発現に至る。そのため、各トランスポーターの機能変動が基質となる医薬品の体内動態に、どの程度影響を与えるのか、定量的に予測するための方法論の開発が必要である。H20年度において、プラバスタチンをモデル薬物として用いて、その血中動態は主に取り込み能力により決定され、有害作用の発症リスクに関連していること、反対に薬効標的臓器である肝臓中濃度にはほとんど影響を与えないこと、一方、胆管側の排出能力は血液中濃度

には影響を与えないものの、肝臓中濃度には大きく影響を与え、薬効の個人間変動要因となることをシミュレーション解析により明らかにした。本研究では、①他の薬物についてもプラバスタチンと同様の動態特性を示すことを *in vivo* ならびに *in vitro* 試験で検証すること、②末梢臓器への医薬品曝露により生じる有害作用の予測モデルを構築することを目的とする。

B. 研究方法

ラットにおいて、医薬品の定速静注を行い、定常状態で全身クリアランス、肝クリアランス、腎クリアランスを測定した。Multiple Indicator Dilution (MID) 法により、*in vivo* での肝取り込み能力を測定した。

ラット遊離肝細胞、ヒト凍結肝細胞、ラット・ヒト新鮮腎組織切片を用いて、細胞内への医薬品の取り込みを測定し、取り込み固有クリアラ

ンスを算出した。ラット、ヒト肝マイクロソームを用いて、肝代謝の定量を行い、肝代謝固有クリアランスを測定した。

In vitro パラメータを細胞数や含量など生理的パラメータで in vivo パラメータへと補外し、in vivo パラメータと比較した。ラットでは in vitro と in vivo パラメータの乖離を埋めるためのスケールリングファクター (SF) を設定し、ヒト in vitro パラメータの補外に使用した。

薬物動態・副作用発現両方を加味した、抗がん剤が引き起こす好中球減少症を定量的に表す数理モデルが過去に提唱されている (Friberg et al., 2002)。薬物動態、薬効 (副作用) を決める個々の因子にはそれぞれ個体間変動があるが、数理モデル中においてはパラメータのばらつきとして考えることができる。そこで、過去に報告例のある docetaxel の好中球減少症を説明する PK/PD モデルを用いて、各パラメータのばらつきを考慮に入れたモンテカルロシミュレーションによる仮想的なヒトのパラメータセットを発生させ、好中球数の最低値を基に好中球減少症の重篤度の grade 判定を行った。

B. 研究結果

Pravastatin 以外のアニオン性スタチンについては、MID で測定した取り込み能力と肝固有クリアランスの値は近く、肝消失の律速段階は取り込み過程となっていることが示唆された。ラットで決定した SF を用いて、ヒト凍結肝細胞の結果を in vivo へと外挿すると、補外した取り込みクリアランスは、臨床報告から見積もったヒト肝固有クリアランスと一致しており、ヒト肝臓においても、スタチンの肝消失は取り込み律速になっていることが示唆された。ヒト肝マイクロソームから外挿した値は、肝固有クリアラン

スから大きく乖離していた。スタチン以外にも、candesartan, olemsartan, valsartan などサルタンの肝消失の律速段階が取り込み過程であることが示唆された。

前述の臨床試験の結果では、Odds 比は、OATP1B3 rs11045585 のヘテロ接合体で 5.44、MRP2 rs12762549 のヘテロ接合体で 2.00、ホモ接合体で 7.73 であった。一方、シミュレーションで、docetaxel の全身クリアランスを 80% にまで低下させた場合 (OATP1B3 の機能低下を想定)、および docetaxel の最大の副作用発現の半分を示す血中濃度を表す定数を 70% にまで低下させた場合 (MRP2 の機能低下を想定) について、各パラメータのばらつきを考慮してランダムに生成された 500 人分の仮想パラメータセットに基づきシミュレーションを行い、毒性非発現群と grade3, 4 の好中球減少が発現した群とで分類した際の Odds 比をそれぞれ算出したところ、5.1, 7.6 と臨床報告に近いリスクの上昇が認められた。

D. 考察

取り込みクリアランスと組織固有クリアランスが一致したことから、临床上重要なスタチンやサルタンなどアニオン性医薬品について、取り込み過程が全体の律速段階となっていることが示唆された。この結果、代謝過程の薬物間相互作用が、代謝酵素の阻害から予測されるほど血液中濃度が増加しない、という臨床試験の結果とも一致している。すなわちアニオン性薬物の血中暴露を決定する要因は、取り込み過程に働くトランスポーターの輸送能力であることを意味し、代謝に関わる酵素や管腔側への排出に関わるトランスポーターの機能の若干の変動は、血液中濃度に影響を与えないことを示している。スタチン同様、末梢臓器へ

の暴露(ひいては薬効や有害作用発現)は取り込み過程のトランスポーターの機能変動(薬物間相互作用や遺伝子多型)が密接に関連しており、肝臓内に標的蛋白が存在している場合には、取り込み過程ではなく、代謝や排泄過程の変動が大きく関与する。この場合、血漿中濃度の変動からだけでは判断できないため、薬効レベルでの相互作用あるいは個体間変動要因と考えられている中にも動態で説明できる可能性がある。

肝取り込み能力の遺伝子多型と前駆細胞での docetaxel に対する感受性を決定するトランスポーターの機能変動により、臨床で報告されている Odds 比を再現することができた。臨床報告ではヘテロでの報告に留まるが、シミュレーションの結果、ホモで変異を有する場合の Odds 比は野生型をホモで有する患者に比べて 30 倍にも達することが示唆された。

E. 結論

実験動物を用いた試験により設定した SF を用いることで、ヒト体内動態を予測できるものと考えている。H20年度の成果が、他のスタチン、サルタンについても当てはまることを示唆する結果を得た。組織への取り込み過程にトランスポーターが関与している場合、その機能阻害は末梢臓器への医薬品暴露を増加させ、薬効の増強・副作用の発現のリスクが高くなる。肝

臓内に標的がある場合は、細胞内濃度を決定する経路(代謝・排泄)の機能阻害がもつとも影響が大きい。

その一例として、抗がん剤である Docetaxel について、肝取り込み能力と血中曝露の増加による重篤な好中球減少の発症リスクの予測を試みた。OATP1B3, MRP2 のわずかな機能変動によって臨床で報告された好中球減少症の発症リスクの上昇を十分説明しうることを *in silico* での数理モデルを用いた解析の結果からの考察によって明らかとした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

Watanabe T, Kusuhara H, Maeda K, Kanamaru H, Saito Y, Hu Z, Sugiyama Y. Investigation of the rate-determining process in the hepatic elimination of HMG-CoA reductase inhibitors in rats and humans. *Drug Metab Dispos.* 38:215-22, 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
医薬品による有害事象の発生における個人差の要因に関する研究
分担研究報告書

がんの薬物療法における有害事象の発生に関する個人差の要因についての後ろ向き研究
（分子標的抗がん剤の有害事象の発生した患者の個別背景因子情報の集積と解析）

- ① 術前及び術後乳がんトラスツズマブ療法における有害事象発現状況に関する研究
- ② 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がんにおけるベバシズマブ投与を含む標準治療 mFOLFOX6 による有害事象に関する研究

研究分担者 山本弘史 国立がんセンター中央病院 薬剤部長

研究協力者（①トラスツズマブ）

龍島靖明 国立がんセンター中央病院 薬剤部
田村研治 国立がんセンター中央病院 通院治療センター 医長
渡部大介 国立がんセンター中央病院 薬剤部
西垣玲奈 国立がんセンター中央病院 薬剤部
米盛勲 国立がんセンター中央病院 乳腺・腫瘍内科
河野勤 国立がんセンター中央病院 乳腺・腫瘍内科
清水千佳子 国立がんセンター中央病院 乳腺・腫瘍内科
安藤正志 国立がんセンター中央病院 乳腺・腫瘍内科 医長
勝俣範之 国立がんセンター中央病院 乳腺・腫瘍内科 医長
木下貴之 国立がんセンター中央病院 乳腺外科 医長
横手信昭 国立がんセンター中央病院 副薬剤部長
藤原康弘 国立がんセンター中央病院 乳腺・腫瘍内科 部長

（② ベバシズマブ）

米村雅人 国立がんセンター東病院薬剤部
青柳吉博 国立がんセンター東病院薬剤部
野村充俊 国立がんセンター中央病院薬剤部
遠藤一司 国立がんセンター東病院薬剤部
齋藤充生 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部
石黒昭博 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部
頭金正博 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部
長谷川隆一 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部

研究要旨：

トラスツズマブ(T)は抗HER2ヒト化モノクローナル抗体であり、HER2陽性乳がんに対する中心的な分子標的薬剤である。Infusion Reaction(IR)はT療法で高頻度に発現する副作用であるが、発現状況と治療効果との関連性に関する報告はない。国立がんセンター中央病院で2008年2月～2009年9月に術前・術後T療法、又は、術後T療法を施行された症例を対象に、Tに関する副作用の発現状況、IRの発現状況と治療効果について後方視的に検討した。IRは42%（術前・術後T療法：48%、術後T療法：38%）に発現し、全てGrade1,2であった。術前・術後T療法で、術前でIRが発現した症例の50%は、術後においてもIRを発現した。又、術前でIRを発現した症例は、発現しない症例に比べ有意に病理学的完全奏成功率が高かった。Tを含む術前化学療法におけるIRの発現と治療効果との間に関連性が示唆された。

また、ペバシズマブは血管新生阻害作用という新規作用を有し、細胞障害作用を有する抗がん剤と併用される。本薬剤の有害事象を集積し、その発現に寄与する背景因子を探索することは薬物治療を行う上で重要であるため、平成20年度の本研究において、国立がんセンター中央病院における診療録調査を通じて収集した本薬剤併用時の有害事象について非併用群との比較によりその背景因子の探索をすすめ、新たな因子の可能性を見いだした。

A. 研究目的

近年、がんの増殖あるいは転移に関係する細胞内・細胞間シグナル伝達経路に対して、その受容体ないし伝達物質を選択的に標的とすることで、新たな抗がんメカニズムを発揮する新薬、いわゆる分子標的薬が次々に開発されているが、開発過程の基礎研究や治験では、ヒトに本来ある個人差に着目したデータを得ることはきわめて困難であり、承認されてのちの実臨床の場から個人差に関する有用なデータを取得する方法論の開発が必要である。本研究では、実臨床の場で得られたデータを非介入、後方視的に分析する方法で、抗がん剤の有害事象の個人差に着目した有益な知見を得ることを目的として実施された。

具体的な方法は次のとおりである。

① トラスツズマブ

トラスツズマブ(T)は抗HER2ヒト化モノクローナル抗体であり、HER2陽性乳がんに対する中心的な分子標的薬剤である。Tは日本では2001年4月に「HER2過剰発現が確認された転移性乳がん」について承認され、2008年2月には「HER2過剰発現が確認された乳がんにおける術後補助化学療法」について適応が追加された。また、術前化学療法においてもその有効性が期待されており、現在では広く臨床試験が行われている。

TはHER2過剰発現のがん細胞のみに作用することから、従来の化学療法剤に比べ、脱毛、嘔吐、骨髄抑制などの副作用が少ないことが知られている。しかし、IRは高頻度に発現が認められており、頻度は低いが心不全をはじめとする重篤な心障害やIRなどの死亡例を含む副作用が報告されてい

る。そのため、副作用モニタリングと対策が適正な薬物療法を行う上で重要となる。術前・術後 T 療法における副作用発現状況の情報は少ないため、そのデータを集積することは有用であると考えられる。

IR は T 投与で高頻度に発現する副作用であるが、発現状況と治療効果との関連性を示す報告はない。術前化学療法において、腫瘍縮小効果と IR との関係について調査し、効果予測因子となり得るか検討を行った。

② ベバシズマブ

平成 20 年度の研究結果において、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がんにおけるベバシズマブ投与を含む標準治療 mFOLFOX6 による有害事象が集積され、その有害事象に関連する患者背景因子の探索を目的とした。

B. 研究方法

① トラスツズマブ

国立がんセンター中央病院で実施された、術前・術後 T 療法又は、術後 T 療法を 2008 年 2 月～2009 年 9 月に受けた乳がん患者を対象とした。副作用においては、IR、及び心障害などの発現頻度、重篤度等、患者背景について診療情報の調査により情報収集を行った。術前・術後 T 療法を行った患者については、術前・術後での T 投与による IR の発現状況、治療効果と IR の関係についても調査した。

個人情報の取り扱いは、「国立がんセンター保有個人情報管理規定」及び「国立がんセンターが扱う個人情報ガイドライン」に従った。トラスツズマブにかかる研究は平成 21 年 11 月 25 日に国立がんセンター倫

理審査委員会により承認を得ている。

② ベバシズマブ

国立がんセンター中央病院で実施されている結腸・直腸がんにおける標準治療レジメン mFOLFOX6 療法を対象とし、当療法における患者背景及び有害事象等の程度 (Grade) について診療情報の調査により情報収集を行った。この結果をベバシズマブ併用群と非併用群の情報に分類しその発現状況の差異について Fisher's exact test を用い解析し、有意差が得られた項目に関し患者背景因子と有害事象の関連性について検討した。

また、倫理面への配慮として、本研究においては日常診療における有害事象の発現状況を調査するものであるため、患者が診療ならびに治療を受ける上で如何なる影響も受けない。ベバシズマブにかかる研究は平成 20 年 12 月 12 日に国立がんセンター倫理審査委員会により承認、また同年 12 月 17 日に国立医薬品食品衛生研究所倫理審査委員会により承認を得ている。

C. 研究結果

① トラスツズマブ

対象患者は 60 人であり、その内訳は術前・術後 T 療法は 23 人、術後 T 療法は 37 人であった。

IR は 42% (術前・術後 T 療法：48%、術後 T 療法：38%) に発現し、全て Grade 1, 2 であった。また、術前・術後 T 療法において、術前で IR が発現した症例の 50% は、術後においても IR を発現した。心障害は 10% でみられたが、いずれも軽度であった。

術前 T 療法を受けた症例のうち、病理学的完全奏功 (pCR) は 39% で認められた。IR を

発現した症例は、発現しない症例に比べ有意に高いpCRが認められた(p=0.013)。他にpCRと有意な関連性が認められた因子として組織学的異型度があった(p=0.0365)。IRの発現と他の因子とは有意な関連性は認められなかった。

② ベバシズマブ

mFOLFOX6群 105例及び

mFOLFOX+BV群 61例間において有意差が示唆された有害事象は、出血、血圧上昇、Hand-Foot Skin Reaction、便秘、好中球減少の5項目であった。上記有害事象と各背景因子間において単変量解析を行い、出血に関して関連性が示唆された背景因子としては、Performance Statusがあげられた。また好中球減少に関しては、糖尿病既往歴と性別があげられた。これら2つの有害事象に関し、関連性が示唆された背景因子が、有害事象発生に影響を与える因子であるかどうかロジスティック重回帰分析を用い解析した。好中球減少に影響を及ぼす背景因子として性別の関連性のみが示唆された。女性の方が男性よりベバシズマブ併用投与による好中球減少を起こしやすいと解釈される。

D. 考察

① トラスツズマブ

IRの発現率は42%であり、インタビューフォームに記載されている転移性乳癌の発現率(42.4%)と同等であった。術前T療法でIRを発現した症例では、術後T療法でも50%がIRを発現しており、IRの発現について患者に十分に説明をする必要がある。心障害は10%のみであったがいずれも軽度であり、治療の継続が可能であった。

治療効果とIRの間に有意な関連性が認められた。IRの発現が認められた症例において、pCRの割合が高くなることが明らかになった。さらに組織学的異型度においても治療効果と有意な関連性が認められた。

② ベバシズマブ

ベバシズマブ投与により、出血及び血圧上昇リスクが高まった結果が得られた。当事象は他の報告(TREE Study、E3200 study)でも支持される。また出血のリスクを高める背景因子の単変量解析により、Performance Statusの関連性が示唆された。Performance Statusはベバシズマブ投与群のOverall Survivalに寄与することが報告(TREE Study)されており、当結果を支持することに繋がると考察する。多変量解析の結果、好中球減少に及ぼす背景因子として、性別の関連性が示唆された。女性の方がベバシズマブ併用投与による好中球減少を起こしやすい。本知見は、今までに報告は無い。この機序に関しては未知であり、今後その背景因子との関連性を確認する必要がある。

今回の手法で得られた情報は、併用が余儀なくされる抗がん剤治療において、薬剤師が事前に注意喚起することに繋がり、安全性確保に役立てる手段の一つとなりうる。

E. 結論

術前T療法でIRを発現した症例では、術後T療法でも50%がIRを発現した。術前、術後T療法で発現したIRと心障害はいずれも重症度の低いものであり、治療の継続が可能であった。術前T療法におけるIRの発現と治療効果との間に有意な関連性が明らかになり、IRの発現は効果予測因子となり

える可能性が示された。

また、ペバシズマブを含む抗がん剤併用療法に関する集積症例の多変量解析によって、好中球減少と性別の関連性が示唆された。

一連の研究により、新しい機序による抗がん剤の有害事象に関連した個人的要因について、集積データを後ろ向きに解析する方法の有用性が示された。

3. その他

なし

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Yasuaki Ryushima, Kenji Tamura, Daisuke Watabe), Rena Nishigaki, Kan Yonemori, Tsutomu Kouno, Chikako Shimizu, Masashi Ando, Noriyuki Katsumata, Takayuki Kinoshita, Nobuaki Yokote, Yasuhiro Fujiwara, Hiroshi Yamamoto

Occurrence of Infusion Reaction of Trastuzumab in Neoadjuvant and Adjuvant Therapy and Its Relationship with Efficacy (「術前、又は術後 Trastuzumab 療法における Infusion Reaction の発現状況と治療効果の検討」)

第 8 回日本臨床腫瘍学会年会(2010.3 東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
研究分担報告書

医薬品有害事象が発生した患者の背景因子に関する薬剤疫学的解析

研究分担者	東雄一郎	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部	研究員
研究協力者	山本弘史	国立がんセンター中央病院	薬剤部長
	龍島靖明	国立がんセンター中央病院	薬剤部
	長谷川隆一	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部	部長
	頭金正博	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部	第二室長
	齋藤充生	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部	協力研究員
	石黒昭博	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部	協力研究員

研究要旨：国立がんセンター中央病院の電子カルテより抗HER2ヒト化モノクローナル抗体である抗がん剤のトラスツズマブの実診療における有害事象情報を収集し、患者背景因子と有害事象の発症との関係を検討した。その結果、トラスツズマブによる典型的な副作用の一つであるInfusion Reactionの新たなリスク因子として閉経の有無が示唆された他、トラスツズマブの有害事象の発現に関連する複数のリスク因子の存在が考えられた。

A. 研究目的

新規の医薬品は開発過程で一定の安全性を確認されて承認・市販されるが、市販後に新たな安全性上の問題が発覚することは少なくない。それは偶然の産物ではなく、医薬品開発の過程から必然的に発生する事象と言える。医薬品の開発における臨床試験は、基本的に有効性を示すために組まれるため、有効性の検証に必要な最小限の規模で実施され、それは多くの場合安全性に関する問題を十分検出できるものではなく、また、出来るだけ均質な患者集団で実施されるため、必ずしも実際の臨床における患者集団とは同じ背景ではないことから、市販後に広く使用された際に、開発時には確認されなかった安全性の問題が認識され得る。そして、医薬品開発における有効性及び安全性の評価とは、集団におけるリスク&ベネフィットの比較考量であるが、実際の診療では眼前の1患者におけるリスク&ベネフィットを踏まえて治療しなければならない。したがって、より安全で有効な薬物治療を行うためには、承認後の実際の臨床現場から有効性・安全性に関する個人差の影響を評価・検討する必要があり、その

ための有用な情報を取得する方法論の開発が必要である。

トラスツズマブ(T)は抗HER2ヒト化モノクローナル抗体であり、HER2陽性乳がんに対する中心的な分子標的薬剤である。Tは国内では2001年4月に「HER2過剰発現が確認された転移性乳がん」を効能・効果として承認され、2008年2月には「HER2過剰発現が確認された乳がんにおける術後補助化学療法」の効能・効果が追加されている。また、現在、術前化学療法における有効性が期待されており、多くの臨床試験・臨床研究が行われている。分子標的薬剤であるTはHER2過剰発現のがん細胞のみに作用することから、従来の化学療法剤に比べ、脱毛、嘔吐、骨髄抑制などの副作用が少ないことが知られている。しかし、約40%の患者にInfusion Reaction(IR)の発現が認められており、また、頻度は低いが心不全をはじめとする重篤な心障害やアナフィラキシー様症状を伴うIRによる死亡例などの副作用が報告されている。そのため、副作用モニタリングと対策が適正な薬物療法を行う上で重要となる。そこで、本研究では、手術適応の乳がん患者に

における T の術前及び術後補助化学療法における IR 及び心障害に関する有害事象情報を電子カルテから抽出し、非介入、後方視的に解析する方法で、有害事象の個人差に着目した有益な知見を得ることを目的として実施された。

B. 研究方法

有害事象情報の収集：

国立がんセンター中央病院で 2008 年 2 月～2009 年 9 月に術前・術後 T 療法又は術後 T 療法を受けた乳がん患者について以下の診療情報が電子カルテから抽出され、匿名化された後に国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部へ電子データとして提供された。

【患者背景に関する項目】

年齢、診断名(Stage 分類)、HER2 status、ホルモン受容体、初潮年齢、閉経の有無、妊娠・出産の有無、腋下リンパ節転移、PS、既往歴、治療歴(処方薬など)、身長、体重、体表面積、BMI、喫煙の有無、飲酒の有無、アレルギーの有無

【抗がん剤に関する項目】

抗がん剤の投与量、投与期間、治療クール数、前化学療法歴、併用した抗がん剤

【有害事象に関する項目】

心障害・IR の症候・症状、発生時期、発生期間、重症度(CTCAE*, NYHA** 分類等)、心障害・IR に対する治療、有害事象に対する前投薬

* CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events(有害事象共通用語基準)

** NYHA 分類 : New York Heart Association(ニューヨーク心臓協会)の心機能分類

【検査値に関する項目】

超音波(腫瘍径、心駆出率)、病理組織診断(手術日)

解析方法：

国立がんセンターから得られた症例情報について IR を発現した集団と発現しなかった集団に分け、患者背景、前治療等を群間で比較した。また、心障害の発現について、承認時の臨床試験成績との記述的な比較を行った。

なお、本研究での個人情報の取り扱い、「がんセンター保有個人情報管理規定」及び「国立がんセンターが扱う個人情報ガイドライン」に従っている。また、本研究は国立がんセンター倫理審査委員会、国立医薬品食品衛生研究所研究倫理審査委員会により承認を得ている。

C. 研究結果

研究期間内に集積された診療情報は 60 症例であり、このうち術前・術後 T 療法が実施された症例は 23 例、術後 T 療法が実施された症例は 37 例であった。IR は 30 件 25 例(41.7%)に発現し、いずれの症例も Grade1(軽度で一過性の反応であり、点滴の中断や治療を要さない)又は 2(治療または点滴の中断が必要であるが、症状に対する治療には速やかに反応する)であり、入院加療を要する重篤な Grade3 以上の IR は認められなかった。また、術前・術後 T 療法が実施された症例のうち術前 T 療法において IR が発現した症例は 10/23 例(43.5%)、術後 T 療法が実施された症例のうち IR が発現した症例は 14/37 例(37.8%)であった。

IR を発現した患者集団(IR 群) 25 例と発現しなかった患者集団(非 IR 群) 35 例の患者背景を群間で比較した結果、IR 群は非 IR 群に比べ有意に閉経後の症例が多く、より高齢である傾向が示唆された(表 1)。合併症については、IR 群に特徴的な疾患は認められなかった(表 2)。また、疾患背景に関しては、IR 群では非 IR 群に比べて有意に腫瘍細胞のプロゲステロンレセプター発現陽性率が低いことが示された他は、両群間に違いは認めら

れなかった (表 3、4)。

心障害を発現した症例は、心室性期外収縮 1 例、労作性狭心症 1 例、左室駆出率 (LVEF) 低下 4 例であり、いずれも治療を要さないグレード 1 の心障害であった。これらの症例の患者背景を心障害非発現症例と比較した結果、心障害発現群は非発現群に比べて治療開始時の LVEF が低く (表 5)、特に、LVEF 低下を認めた 4 例の治療開始時の平均 LVEF は 59.5% (55~66%) であった。

D. 考察

全体での IR の発現率は 42%であり、添付文書に記載されている発現率(42.4%)とほぼ同等であった。モノクローナル抗体を有効成分とする他の抗悪性腫瘍剤において体内の腫瘍の増大に伴い IR の発現率が上がるという報告があるが、T を対象とした今回の研究では、術前 T 療法と術後 T 療法における IR 発現率 (43.5% : 37.8%) に大きな違いは認められず、腫瘍径についても IR 群と非 IR 群に違いはみられなかった。また、IR 群は非 IR 群に比べて閉経後の症例が多く、プロゲステロンレセプター発現陽性率が低いことから、IR の発現メカニズムに性ホルモン感受性等が関与している可能性が考えられたが、これらの要因は両群の年齢の違いによる可能性もあり更なる検討が必要である。

術後 T 療法を対象とした承認時の臨床試験では、心不全が 0.6% (10/1678 例) に発現し、LVEF 低下が 3.0% (51/1678 例) に認められ、潜在的な心機能低下のリスク因子として治療開始時の LVEF 低値、高い BMI が示されている他、高血圧、糖尿病、年齢 (60 歳以上) 等が示唆されている。本研究では心不全を発現した症例は認められていないが、4/60 例 (6.7%) に LVEF 低下が認められている。これらの心障害を発現した症例の多くは上記リスク因子を有する症例であるが、全症例中、

喘息を有する 3 症例のうち 2 例で心障害を認めていることや喘息発作の心臓に対する負担を踏まえると、T 治療において心機能低下を惹起する可能性のあるリスク因子として留意するとともに、今後の検討が必要と考えられる。

E. 結論

T の有害事象について、電子カルテより抽出した 60 例の症例情報を非介入、後方視的に解析することで、臨床の使用実態下における IR 発現のリスク因子として閉経、プロゲステロンレセプター発現陽性率の低さ、心障害発現のリスク因子として喘息の可能性が示唆された。また、市販後の使用実態下の症例情報の解析は、小規模な調査であっても、承認時までの臨床試験では認識されない安全性情報を得られることが示唆された。

一連の研究により、有害事象に関連した個人的要因について、集積データを後ろ向きに解析する方法の有用性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1 患者背景

	Infusion Reaction(+)		Infusion Reaction(-)		P value
	Number of Patients	(%)	Number of Patients	(%)	
	25		35		
Age					
Median	58.0		51.0		0.065* ¹
Range	31 – 76		33 – 68		
Height(cm)					
Median	155.0		156.0		0.158* ¹
Range	145 – 166		150 – 166.7		
Weight(kg)					
Median	52.0		51.3		0.536* ¹
Range	42.5 – 67		40 – 80		
BMI					
Median	22.2		21.1		0.880* ¹
Range	19 – 29.4		17.8 – 33.3		
Climacteric					
Before	6	(24.0)	19	(54.3)	<u>0.019</u> * ²
After	18	(72.0)	15	(42.9)	
unknown	1	(4.0)	1	(2.9)	

* 1 : Welch's t test

* 2 : Fisher's exact test、P<0.05 にて有意差ありとした

表 2 主な合併症

	Infusion Reaction(+)		Infusion Reaction(-)	
	Number of Patients	(%)	Number of Patients	(%)
	25		35	
uterine fibroids	4	(16.0)	4	(11.4)
diabetes mellitus	0	(0)	4	(11.4)
hypertension	3	(12.0)	2	(5.7)
asthma	0	(0)	3	(8.6)
heart disease	2	(8.0)	1	(2.9)
lung disease	0	(0)	2	(5.7)

表3 疾患背景 (1)

	Infusion Reaction(+)		Infusion Reaction(-)		P value
	Number of Patients	(%)	Number of Patients	(%)	
	25		35		
Cancer Stage					
I	0	(0)	3	(8.6)	0.841*1
II	19	(76.0)	20	(57.1)	
III	5	(20.0)	11	(31.4)	
others	1	(4.0)	1	(2.9)	
Tumor grade					
1	0	(0)	1	(2.9)	0.598*2
2	10	(40.0)	10	(28.6)	
3	14	(56.0)	24	(68.6)	
unknown	1	(4.0)	0	(0)	
Tumor Diameter					
1	1	(4.0)	4	(8.6)	0.479*1
2	19	(76.0)	19	(54.3)	
3	3	(12.0)	8	(22.9)	
4	1	(4.0)	3	(8.6)	
unknown	1	(4.0)	1	(2.9)	
Lymphatic metastasis					
0	12	(48.0)	14	(40.0)	0.691*3
1	10	(40.0)	18	(51.4)	
2	1	(4.0)	2	(5.7)	
3	1	(4.0)	0	(0)	
unknown	1	(4.0)	1	(2.9)	
Nuclear Grade					
1	2	(8.0)	2	(5.7)	0.581*2
2	3	(12.0)	4	(11.4)	
3	14	(56.0)	24	(68.6)	
unknown	6	(24.0)	5	(14.3)	
Performance Status					
0	19	(76.0)	29	(89.2)	0.521*2
1	6	(24.0)	6	(17.1)	
2	0	(0)	0	(0)	
3	0	(0)	0	(0)	
4	0	(0)	0	(0)	

*1 : Welch's t test

*2 : T test

*3 : Fisher's exact test(リンパ節転移の有/無について)

表4 疾患背景 (2)

	Infusion Reaction(+)		Infusion Reaction(-)		Pvalue *
	Number of Patients	(%)	Number of Patients	(%)	
	25		35		
Estrogen Receptor					
+	9	(36.0)	19	(54.3)	0.162
-	16	(64.0)	16	(45.7)	
Progesterone Receptor					
+	5	(20.0)	17	(48.6)	<u>0.024</u>
-	20	(80.0)	18	(51.4)	
HER2 Receptor					
+	5	(20.0)	8	(22.9)	0.747
++	20	(80.0)	26	(74.3)	
unknown	0	(0)	1	(2.9)	

* : Fisher's exact test、P<0.05 にて有意差あり(下線)とした

表5 心障害発現/非発現症例の患者背景

	Heart Disorder(+)	Heart Disorder(-)
	Number of Patients	Number of Patients
	5	55
Age		
Median	52.5	55.5
Range	31 – 73	33 – 76
Height(cm)		
Median	152.6	155.6
Range	150 – 156	145 – 166.7
Weight(kg)		
Median	50.1	52.0
Range	42.6 – 80	40 – 75.8
BMI		
Median	21.1	21.4
Range	18.5 – 33.3	17.8 – 29.4
LVEF at initiation		
Median	63.0	74.0
Range	55 – 78	62 – 81
Complications		
uterine fibroids	0	8
diabetes mellitus	1	3
hypertension	1	4
asthma	2	1
heart disease	2	1
lung disease	1	1

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Watanabe T, Kusuhara H, Maeda K, Kanamaru H, Saito Y, Hu Z, Sugiyama Y.	Investigation of the rate-determining process in the hepatic elimination of HMG-CoA reductase inhibitors in rats and humans.	Drug Metab Dispos	38	215-22	2010
Watanabe T, Kusuhara H, Maeda K, Shitara Y, Sugiyama Y.	Physiologically based pharmacokinetic modeling to predict transporter-mediated clearance and distribution of pravastatin in humans.	<i>J Pharmacol Exp Ther.</i>	382	652-62	2009
Sugiyama E, Lee SJ, Lee SS, Kim WY, Kim SR, Tohkin M, Hasegawa R, Okuda H, Kawamoto M, Kamatani N, Sawada J, Kaniwa N, Saito Y, Shin JG.	Ethnic differences of two non-synonymous single nucleotide polymorphisms in CDA gene.	<i>Drug Metab Pharmacokin et.</i>	24(6)	553-556	2009

Maekawa K, Harakawa N, Sugiyama E, Tohkin M, Kim SR, Katori N, Hasegawa R, Yasuda K, Kamide K, Miyata T, Saito Y, Sawada J.	Substrate-dependent functional alterations of seven CYP2C9 variants found in Japanese subjects.	<i>Drug Metab Dispos.</i>	37(9)	1895-903	2009
--	---	---------------------------	-------	----------	------