

課題番号 : 29指 2017

研究課題名 : 「非扁平上皮非小細胞肺癌患者に対するペムトレキセド投与時の副作用発現予測因子に関する観察研究」の遺伝子研究

主任研究者名 : 竹田 雄一郎

分担研究者名 : 仲 剛、杉山温人

キーワード : 非小細胞肺癌、胸膜中皮腫、ペムトレキセド、SNP 解析

研究成果 : ペムトレキセド投与時の副作用発現の予測因子を臨床的・遺伝的に検討することを目標とする。対象疾患はペムトレキセドで治療適応となる胸部悪性腫瘍で、非小細胞肺癌、悪性胸膜中皮腫となる。本研究は前向き、観察研究で、2012年9月より2018年9月までに遺伝子多型検討できた患者は50例であった。その後3か月間で4名登録があり、2019年8月までに目標の60例を集積して、患者登録を終了する予定。ペムトレキセドの投与にあたっては、7日前からの葉酸0.5mg内服とビタミンB12筋注の前投薬が必須とされており、これら予防投与との関連検査、有害事象発現のリスク因子報告のある血中ホモシステイン、葉酸代謝に関連する遺伝子を含め17項目のSNPsと副作用発現との相関を検討する。17項目のSNPs中50例中1例もSNPsの多型を認めなかった遺伝子は3項目を除いた14項目のMinor Allele Frequencyは2%から45%であった。今後、60例のSNPs解析終了後に予防投与との関連、有害事象との関連を検討する。

Subject No. : 29 指 2017

Title : The predictive factors for the adverse effects related to pemetrexed-containing regimens in patients with thoracic malignancy by observational gene research

Researchers : Yuichiro Takeda, Go Naka, Haruhito Sugiyama

Key word : pemetrexed, SNPs analysis, thoracic malignancy, non-small cell lung cancer, pleural mesothelioma

Abstract :

[Purpose] To investigate clinical and genetic predictive factors for adverse effects related to pemetrexed-containing regimen.

[Patients] Thoracic malignancy applied by pemetrexed-containing regimens

[Study design] The prospective observational cohort study

[Results] From September 2012 to September 2018, 50 of patients were enrolled and examined SNPs analysis. We examined 17 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) among 50 patients in total. These SNPs included the folic acid metabolism because pemetrexed is associated with folic acid metabolism. We were not able to find any polymorphisms in 3 of 17 SNPs. In remaining 14 SNPs, minor allele frequency could be detected from 2 to 45%. When we will finish enrolling 60 patients, we are planning to investigate the relationships between the adverse effects by pemetrexed and SNPs.

# 対象患者と方法の概要

## (1) 研究目的

非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペムトレキセド投与時の副作用発現の予測因子を臨床的・遺伝的に検討すること

## (2) 方法

a) 前向き非介入観察研究

b) 適格患者に対して、同意を取得し、予防投与前検査、予防投与判定1、予防投与判定2の検査を実施して、ペムトレキセドを含むレジメンで化学療法を2サイクルの有害事象評価と奏効率を評価して、研究設定の検査は終了とする。その後、無増悪生存期間を追跡する。

c) 解析対象

予測因子の解析は、研究実施計画書に適合した解析集団(PPS)に関して行う。

d) 統計解析方法

副作用発現群と非発現群の差異、遺伝子多型、血中ホモシステインや炎症マーカーとの関連について、Mann-Whitney U検定やロジスティック回帰分析などで解析する。

d) 目標症例数および設定基準

ペムトレキセドによる治療を受けた患者の4%にGrade3以上の好中球減少が生じると仮定して2例のGrade3以上の好中球減少発現患者の発現に50例の登録が必要と考えられる。さらに、登録例で30%程度の解析不十分があったので、脱落率30%で計算し、完全検査実施した解析可能例を60例として目標症例数を設定している。

### 登録適応患者

非扁平上皮非小細胞肺癌で、ペムトレキセドを含む化学療法予定



### 予防投与前検査\*

葉酸内服、ビタミンB12筋注開始前  
検査項目：血中ホモシステイン、ビタミンB12、葉酸、凝固(PT, APTT, Fibrinogen)、遺伝子多型(MTHFRc677, MTHFRc1298, TYMS28bp repeat数 等)



### 予防投与判定2：化学療法2サイクル開始直前

血中ホモシステイン、ビタミンB12、葉酸測定、凝固(PT, APTT, Fibrinogen)



### 終了時評価

ペムトレキセドを含む化学療法レジメン2サイクル終了時までの有害事象  
ペムトレキセドを含む化学療法レジメン2サイクル終了時の奏効率



### 予防投与判定1：予防内服1週間以上経過後 (ペムトレキセドを含む化学療法レジメン開始前)

検査項目：葉酸内服日数、血中ホモシステイン、ビタミンB12、葉酸、血算(WBC, 白血球分画, RBC, Hb, Plt)、生化学(AST, ALT, T-Bil, LDH, BUN, Cre, eGFR, CRP)、凝固(PT, APTT, Fibrinogen)、栄養(TP, Alb, ChE, PreAlb, レチノール)測定



追跡調査：無増悪生存期間

\*化学療法施行が予想される場合、予防内服の都合上、被検者に時間的な不利益が生じるのを避けるために、肺癌疑いの段階で研究用の検体を採取することがあるが、この研究用に検体検査を行う項目については、診断確定し同意を取得してから実施する。

# Table 1. Patient characteristics (N = 50)

Variable	N	Variable	N
Gender		ECOG PS	
Male	34	0	23
Female	16	1	25
Age years (median, range)	71 (36 – 83)	2	2
Histology		BMI (median, range)	21.7 (15.2 – 28.7)
Lung, adenocarcinoma	47	Line	
Mesothelioma, epithelioid	3	0	4
Stage		1	25
II, II A / B	3	2 <	21
III, III A / B / C	4	Surgery factor	
IV, IV A / B	43	Post-adjuvant	4
EGFR mutation		Relapse	12
Negative	28	other	34
Minor	3	Chemotherapy regimen	
Sensitive	16	CBDCA + PEM	20
NE	3	CBDCA + PEM + Bev	5
ALK fusion mutation		CDDP + PEM	9
Negative	45	CDDP + PEM + Bev	4
Positive	2	PEM	4
NE	3	PEM + Bev	3
Smoking history		PEM + Erlotinib	1
SI ≥ 600	22	PEM + Gefitinib	1
0 < SI < 600	13		
SI = 0	17		

EGFR = epidermal growth factor receptor, SI = smoking index,  
 ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, PS = performance status,  
 BMI = body mass index, PEM = pemetrexed, CBDCA = carboplatin, Bev = bevacizumab, CDDP = cisplatin,

# Table 2. SNPs解析による Allele type頻度比較 (N=50)

Gene	SNP location/Genotype	dbSNP id.	Minor Allele Frequency (Global)	Minor Allele Frequency in this study
<b>FPGS</b>				
5'-UTR	-63, G→A	rs10760502	A=0.2188/1096	<b>A=0.02/50</b>
None	2572, C > T	rs1544105	C=0.4728/2368	<b>C=0.33/50</b>
<b>GGH</b>				
Intron Variant 5	1042, T→C	rs3780126	NR	<b>T=0.40/50</b>
Intron Variant 1	1307, C→T	rs7010484	C=0.1228/615	<b>C=0.00/50</b>
<b>SLC19A1</b>				
Intron Variant 2	4935, G→A	rs914232	NR	<b>G=0.45/50</b>
Exon 6	2522, C→T	rs1051298	NR	<b>C=0.43/50</b>
<b>MTRR</b>				
Missense Variant	66, A → G	rs1801394	G=0.3642/1824	<b>G=0.28/50</b>
<b>MTR</b>				
Missense Variant	2756, A → G	rs1805087	G=0.2183/1093	<b>G=0.22/50</b>
<b>MTHFR</b>				
Missense Variant	677, C → T	rs1801133	NR	<b>T=0.40/50</b>
Missense Variant	1298, A → C	rs1801131	NR	<b>C=0.19/50</b>
<b>DHFR</b>				
Intron Variant	680, C → A	rs442767	NR	<b>C=0.37/50</b>
<b>HIBCH</b>				
Initiator Codon Variant	2, T → C	rs291466	NR	<b>C=0.15/50</b>
<b>BHMT</b>				
Missense Variant	742, G → A	rs3733890	A=0.2907/1456	<b>A=0.26/50</b>
<b>TYMS</b>				
5'UTR-VNTR	2R/2R, 2R/3R,3R/3R			<b>4% / 32% /64%</b>

研究発表及び特許取得報告について

課題番号：29指 2017

研究課題名：「非扁平上皮非小細胞肺癌患者に対するペメトレキセド投与 時の副作用発現予測因子に関する観察研究」の遺伝子研究

主任研究者名：竹田雄一郎

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Clinically simplified screening methods to evaluate maximum standard uptake value from F-18- FDG-PET/CT in patients with non-small-cell lung cancer.	Takeda Y, Sugiyama H, et al	Medicine (Baltimore)	97 (26):e11226	2018 Jun
Chemoradiotherapy in Elderly Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Follow-Up of a Randomized Trial (JCOG0301). Clin Lung Cancer.	Atagi S, Takeda Y, et al	Clin Lung Cancer	pii: S1525-7304(18)30100-1	2018 May 5
Massive Hemoptysis with a Fungus Ball-like Shadow in an Old Tuberculosis Cavity That Was Shown to Be a Clot by Bronchoscopy.	Kawamoto H, Takeda Y, Sugiyama H, et al	Intern Med	57(3):377-381	2018 Feb 1
Patient-oriented optimal depth of conscious sedation using midazolam during flexible bronchoscopy: A prospective open-labeled single-arm trial	Takeda Y, Naka G, Sugiyama H, et al	Respiratory Investigation	pii: S2212-5345(18)30049-2	2018 May 6

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
ホルマリン濃度変更に伴う分子標的マーカー検査結果の変遷	仲 剛、他	第59回日本肺癌学会学術集会	京王プラザホテル	2018/11/29
上皮性増殖因子受容体感受性遺伝子変異のある非小細胞肺癌に対するErlotinibの母集団薬物動態解析に基づく至適投与量の検討	竹田雄一郎、他	第16回日本臨床腫瘍学会学術集会	神戸国際会議場	2018/7/19
EGFR変異陽性肺癌に対する細胞障害性抗癌剤の使用状況と生存期間	平野 聡、他	第16回日本臨床腫瘍学会学術集会	神戸国際会議場	2018/7/21

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
悪性胸膜中皮腫	竹田雄一郎	第2回新宿がん免疫療法セミナー	京王プラザホテル	2018/10/9
非小細胞肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬による治療	竹田雄一郎	第13回Lung Cancer Seminar in 城東	東京ドームホテル	2018/4/18

## 研究発表及び特許取得報告について

特許取得状況について ※出願申請中のものは( )記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。  
※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。