

エルロチニブ投与患者における 薬物血中および組織内濃度に関する一考察

— ざ瘡様皮疹をきたした4症例について —

小松 仁美¹⁾ 常風 興平¹⁾ 横田 淳子¹⁾
吉岡 三郎¹⁾ 高田 智也²⁾ 佐野 栄紀²⁾
宮村 充彦¹⁾

SERUM AND TISSUE ERLOTINIB CONCENTRATIONS IN PATIENTS WITH PAPULOPUSTULAR ERUPTION — A REPORT OF FOUR CASES —

Hitomi KOMATSU¹⁾, Kohei JOBU¹⁾, Junko YOKOTA¹⁾, Saburo YOSHIOKA¹⁾,
Tomoya TAKATA²⁾, Shigetoshi SANO²⁾ and Mitsuhiko MIYAMURA¹⁾

1) Department of Pharmacy, Kochi Medical School Hospital

2) Department of Dermatology, Kochi Medical School, Kochi University

Abstract

Erlotinib is an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. It is clinically used to treat various cancers including non-small cell lung cancer. However, this drug frequently causes adverse effects, the most common of which is papulopustular eruption (PPE). Erlotinib-induced PPE is a clinical problem. We investigated the relationship between serum and tissue concentrations of erlotinib in patients with PPE. We measured the serum and tissue erlotinib concentrations in four outpatients with PPE who were treated for chemotherapy skin reactions from April 2012 to March 2013. One elderly patient (80 years of age) whose physiological functions greatly differed from those of the other patients (63, 66, and 67 years of age) was excluded from the assessment. We observed a positive correlation between the serum and tissue erlotinib concentrations in the remaining three patients ($Y = 0.012x - 6.4151$, $R^2 = 0.9208$). We suggest that the erlotinib tissue concentration contributes to erlotinib-induced PPE. Our findings suggest that the erlotinib serum or tissue level may serve as a predictor of PPE.

Key words: erlotinib, papulopustular eruption, drug concentrations

1) 高知大学医学部附属病院 薬剤部 2) 高知大学医学部 皮膚科学教室

文献請求先および所在地: 高知大学医学部附属病院薬剤部 小松仁美 (〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮185-1)

要 旨

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) であるエルロチニブは、非小細胞肺がんの治療薬として広く使用されている。しかしながら、ざ瘡様皮疹が高頻度に発現するため、治療の大きな妨げとなる場合もある。そこで薬物血中濃度の測定を行い、臨床評価および副作用発現の予測を行うことは重要な課題である。われわれは、2012年4月～2013年3月に、エルロチニブ服用患者のうち、化学療法皮膚反応外来を受診した患者4名を対象に薬物血中濃度および組織内濃度の測定を行った。80歳と高齢で生理機能が他の症例患者 (63歳, 66歳, 67歳) と異なる1症例を除外した結果、各症例における薬物血中濃度と組織内濃度とに正の相関 ($y = 0.012x - 6.4151$, $R^2 = 0.9208$) が認められた。以上より、ざ瘡様皮疹が組織内濃度依存的に発現する可能性が示唆された。また、血中あるいは組織内濃度が、ざ瘡様皮疹発現の予測因子となり得るものと考えられた。

キーワード : エルロチニブ, ざ瘡様皮疹, 薬物血中濃度

緒 言

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor; EGFR-TKI) であるエルロチニブ (タルセバ®錠) は、非小細胞肺がんおよび治療切除不能な膵がんの治療薬として広く使用されている^{1)~3)}。しかしながら、間質性肺炎の発現率は他の抗がん剤と比較して高く、致死的な転帰をたどる例も少なくないため、早期の発見・治療が必要である。また、EGFR-TKIは、表皮基底層および皮膚付属器に発現するEGFRを阻害し、ざ瘡様皮疹を高頻度に引き起こす薬剤である。このことが、エルロチニブによる治療において、服用量の減量や休薬の原因となった例も多く報告されている⁴⁾。

これらの薬剤は、治療初期は入院で行うものの、その後は外来治療が主になることが多い。高知大学医学部附属病院では化学療法皮膚反応外来が稼働しているが、外来患者の場合、即時対応できるわけではない。そこで、セルフケアを含めた副作用マネジメントが重要であり、副作用を早期よりアセスメントできれば、適切な治療遂行、QOL向上につながる。

近年、がん化学療法においても Therapeutic Drug Monitoring (TDM) の必要性が論議され、5-FU およびその誘導体・混合製剤や、イマチニブ等の一部の抗がん剤では血中薬物濃度が薬効・毒性の指標となり得ることが報告されている⁵⁾⁶⁾。しかしながら、エルロチニブのような分子標的治療薬における pharmacokinetics (PK) および pharmacodynamics (PD) に関する知見は乏しく、体内動態

の変動および副作用との相関性が明確でないこと等、未だ十分なエビデンスがないのが現状である。

そこでわれわれは、エルロチニブ服用患者のうち、化学療法皮膚反応外来を受診した患者における薬物の血中および組織内濃度の測定を行い、ざ瘡様皮疹との関連性について検討した。

I. 方 法

1. 対象患者

2012年4月～2013年3月の12カ月間に、高知大学医学部附属病院において、エルロチニブによる治療を行った患者のうち、当院皮膚科・化学療法皮膚反応外来を受診した患者4名を対象とした。

2. 試薬および試料

標準物質であるエルロチニブは、Cayman Chemical (USA) の試薬を使用し、内部標準物質にはラニチジン (和光純薬工業株式会社, 日本) を用いた。その他の試薬はナカライテスク株式会社から購入した。血液は通常診療のために行う血液検査の際に採血した血液の余剰分を用いた。皮膚組織は、皮膚障害およびその対象疾患 (細菌性毛包炎, 老人性乾皮症, 爪囲炎) を有する患者の病変部より医師が組織採取し、病理検査の余剰分を用いた。

3. 試料の調製方法および分析条件

血清は、血清 400 μ L に 10 μ g/mL の内部標準物質 100 μ L, 1N NaOH 500 μ L および酢酸エチル 3 mL を加え、10分間攪拌する。その後 4000 rpm 10分間遠心し、上層の有機層を 2.5 mL 分取し、窒素気流下で溶媒を留去する。残渣に 70 μ L のアセトニトリルを加えて混和し、50 μ L を HPLC 分析試料とした。

表1 患者背景

No.	年齢	性別	がん種	Histologic type	TNM 分類	Stage	EGFR mutation
1	63	M	右上葉肺がん	adeno	T3N2M0	III A	—
2	80	M	右下葉肺がん	adeno	T2aN2M1b	IV	ND
3	67	F	肺がん	adeno	T2aN2M1a	IV	+
4	66	M	右下葉肺がん	adeno	T3N2M0	III A	+

ND : not determined

組織は、水分を注意深くふき取り、皮膚組織の湿重量を秤量し、PBS 1 mL を加えホモジナイズした後、内部標準物質、1N NaOH、酢酸エチルを加え、10 分間攪拌する。以下の操作は、血清と同様に高い HPLC 分析試料とした。

血清中および組織内薬物濃度は、HPLC 法により測定した⁷⁾。HPLC 装置は HITACHI D-7000 シリーズ (株式会社日立ハイテック, 日本) を用いた。分析条件は、X-TerraMS C18 カラム (5 μ m 4.6 \times 150 mm : Waters 製) を用い、移動相はアセトニトリル : 20 mM 酢酸アンモニウム aq. (40 : 60, v/v), カラム温度 40 $^{\circ}$ C, 流速 1 mL/min, 測定波長は 345 nm (エルロチニブ), 255 nm (ラニチジン) とした。

4. 倫理的配慮

本研究は、高知大学医学部の倫理委員会で承認されている臨床試験 (承認番号 : 23-47) である。対象となる患者には、本研究の内容を分かりやすく記した文書を用いてインフォームドコンセントを行った後、研究への参加の意思を書面にて確認し、同意を得た。また、患者の意思で自由に同意を撤回できることを説明し、同意撤回書を配布した。

匿名性を確保するため、本研究に用いた試料あるいはデータの管理はコード番号等で行い、診療情報を含む患者の個人情報外部に漏洩することのないよう十分留意した。

II. 結 果

1. 対象患者

対象となった4名の患者背景を表1に示す。いずれの症例も肺がんであり、EGFR 遺伝子変異検査は症例3および4において陽性であった。症例2および3は、肺がん治療の2次治療としてエルロチニブが投与され、症例1, 4はそれぞれ5次治療, 3次治療として投与された。エルロチニブの初

回投与量は、いずれの症例においても1日150 mgであった。しかしながら、初回投与量を継続服用できたのは症例4のみであり、他は有害事象による減量あるいは中止、効果不十分による薬剤変更となった。

2. 有害事象発現状況

いずれの症例においても、エルロチニブ服用開始後3~14日目にEGFR-TKIによる皮膚障害が発現し、当院皮膚科紹介となっている。

症例1は、服用開始後3日目に、顔面~前胸部にかけて掻痒感を伴う発疹が出現した。抗ヒスタミン剤、抗生剤の内服およびステロイド外用剤による治療が4週間程度行われたものの、丘疹の消失はみられず、ざ瘡様皮疹の悪化が認められたため、内服抗生剤が変更となった。しかしながら、エルロチニブ服用開始後35日目でPD (progressive disease) と判定され、服用中止となった。

症例2は、エルロチニブ+ペメトレキセドによる併用療法後、7日目に顔面から前胸部にかけて掻痒感を伴う発疹が出現した。抗生剤の内服およびステロイド外用剤による治療によりざ瘡様皮疹は一時消失したものの、エルロチニブ服用開始後4週間で再び皮膚障害が発現した。さらに、ペメトレキセドによると思われるgrade4の白血球および好中球減少の他、grade3の下痢も認められたため、治療は中止となった。

症例3は、服用開始後15日目に顔面に掻痒感を伴う発疹が出現した。抗ヒスタミン剤およびステロイド外用剤による治療が1週間程度行われたが、改善はみられず抗生剤の内服が追加となった。服用開始後2カ月で、ざ瘡様皮疹は目立たないものの、乾皮症、皮膚萎縮、小亀裂が体幹、四肢に多発し、痛みなどの自覚症状も強いため、1日100 mgに減量となった。

症例4は、服用開始後7日目に口唇に膿疱を伴っ

表2 エルロチニブ血中および組織中濃度

No.	投与量 (mg/日)	体表面積 (m ²)	障害部位	Grade 分類*	濃度	
					血液 (ng/mL)	組織 (ng/mg tissue)
1	150	1.63	顔, 前胸部, 側頸部	1	575.4	1.0
2	150	1.45	顔, 前胸部, 臀部, 背部	2	1472.0	0.8
3	150	1.33	顔	1	949.4	5.3
4	150	1.65	顔, 頸部	2	712.1	1.4

*: CTCAE v4.0

た丘疹が出現した。抗生剤内服およびステロイド外用剤による治療が行われ、一時的に症状改善傾向みられたが、開始後40日目にはざ瘡様皮疹は頸部、体幹にまで拡大した。抗生剤の変更および抗ヒスタミン剤の内服追加で皮膚症状コントロール可能となり、エルロチニブの継続服用が行えている。

3. エルロチニブの血中および組織内濃度

各症例におけるエルロチニブ血中および組織内濃度の測定結果を表2に示す。全症例において服用開始後10日目以降の測定であり(症例1:41日目, 症例2:10日目, 症例3:14日目, 症例4:42日目), 定常状態における血中薬物濃度として扱った。いずれの症例も投与量は150 mg/日であったが, 得られた血中濃度は3倍程度の差がみられ, 個体間変動が大きかった。また, 組織内濃度に関しても同様に大きな個体間変動が認められた。

さらに, 各症例における薬物血中濃度と組織内濃度の関係を図1に示す。その結果, 血中濃度と組織内濃度とに正の相関 ($y = 0.012x - 6.4151$, $R^2 = 0.9208$) が認められた。症例2は, エルロチニブ単独ではなくペメトレキセド併用療法であり, 80歳と高齢で, 生理機能が他の症例(63歳, 66歳, 67歳)より低下し, エルロチニブの血中濃度が上昇したものと考えられ除外した。また, 服用タイミングについても, 症例2のみ食後服用であった。

III. 考 察

今回, われわれは, エルロチニブ服用患者における薬物血中および組織内濃度の測定を行い, ざ瘡様皮疹との関連性について検討した。薬物血中濃度については, 投与量が同じであるにもかかわらず各症例間で大きな個体差がみられた。エルロチニブは, 主に肝臓で代謝され, 尿中に8%, 糞中に83%排

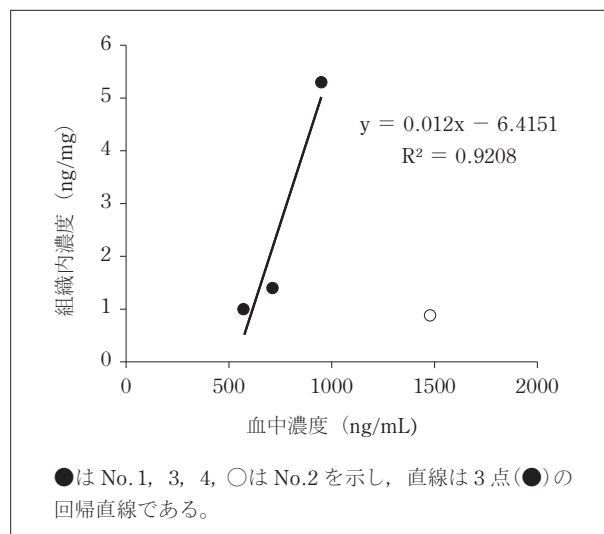


図1 エルロチニブ投与における血中濃度と組織内濃度の関係

泄される。尿中排泄がエルロチニブの主要な消失経路でないことから, 腎機能が薬物動態に及ぼす影響は低いと考える。代謝については, 肝細胞内に取り込まれたエルロチニブは, CYP3A4, CYP1A2, CYP3A5で代謝を受けるが, 喫煙者ではCYP1A2が誘導されることにより血中濃度が半分程度に低下することが報告されている⁸⁾。本報における症例はすべて非喫煙患者であり, さらにCYP3A4に影響を及ぼす薬剤の併用もみられなかった。また, エルロチニブの吸収は食事の影響を受けるが, 高脂肪, 高カロリーの食後服用では最大血中濃度が約1.5倍, AUCが約2倍に増加したことが報告されている⁹⁾。症例2のみ食後投与であり, その他の症例は食間あるいは起床時服用であったことから, 症例2において血中薬物濃度が最も高かったのは, 食事の影響が要因として推察された。

組織内濃度についても血中濃度と同様に個体間変

動がみられたが, 症例2を除く3症例における薬物血中濃度と組織内濃度に正の相関が認められた。

これは, エルロチニブによる皮膚障害の重症度と薬物血中濃度とは相関が示されており¹⁰⁾, 皮膚障害がEGFR-TKIによるケラチノサイトへの直接作用で発症しうることから, ざ瘡様皮疹が組織内濃度依存的に発現する可能性が示された。

エルロチニブ治療において, 重篤なざ瘡様皮疹は治療の妨げにつながる副作用のひとつであるが, 皮膚障害の程度が強いほどがんの治療効果がよい, 生存期間が延長する¹¹⁾¹²⁾ という報告もされているため, セルフケアを含めた副作用マネジメントも重要となってくる。

今後, さらにデータを蓄積し, 臨床効果および副作用発現メカニズムについて検討を行いたいと考える。また, 血中あるいは組織内濃度が, ざ瘡様皮疹発現の予測因子となり得るかどうか検討し, これらのデータを臨床の場にフィードバックすることによりチーム医療に貢献していきたいと考える。

文 献

- 1) Masago K, Togashi Y, Fujita S, et al: Clinical significance of serum hepatocyte growth factor and epidermal growth factor gene somatic mutations in patients with non-squamous non-small cell lung cancer receiving gefitinib or erlotinib. *Med Oncol* **29**: 1614-1621, 2012.
- 2) タルセバ[®]錠インタビューフォーム. 中外製薬株式会社, 2013年9月(改訂第10版).
- 3) 小松嘉人, 林 秀幸, 小林良充, 他: タルセバ臨床成績, 特徴, 副作用および処方の実例. *肝胆膵* **64**: 187-194, 2012.
- 4) 林 稔展, 北岡朋子, 宇都直哉, 他: エルロチニブの投与量並びに適正使用に関する多施設共同実態調査. *日病薬誌* **49**: 539-543, 2013.
- 5) 栞原晶子, 山森元博, 門脇祐子, 他: 食道がん化学放射線療法における5-フルオロウラシル血漿中濃度と治療効果との相関. *TDM 研究* **25**: 145-151, 2008.
- 6) Picard S, Titier K, Etienne G, et al: Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* **109**: 3496-3499, 2007.
- 7) Faivre L, Gomo C, Mir O, et al: A simple HPLC-UV method for the simultaneous quantification of gefitinib and erlotinib in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* **879**: 2345-2350, 2011.
- 8) Hughes AN, O'Brien ME, Petty WJ, et al: Overcoming CYP1A1/1A2 mediated induction of metabolism by escalating erlotinib dose in current smokers. *J Clin Oncol* **27**: 1220-1226, 2009.
- 9) Ling J, Fettner S, Lum BL, et al: Effect of food on the pharmacokinetics of erlotinib, an orally active epidermal growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitor, in healthy individuals. *Anticancer Drugs* **19**: 209-216, 2008.
- 10) Lu JF, Eppler SM, Wolf J, et al: Clinical pharmacokinetics of erlotinib in patients with solid tumors and exposure-safety relationship in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Pharmacol Ther* **80**: 136-145, 2006.
- 11) Wacker B, Nagrani T, Weinberg J, et al: Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin Cancer Res* **13**: 3913-3921, 2007.
- 12) Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, et al: Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* **22**: 3238-3247, 2004.