

シンポジウム1 ● PGxの進歩

UGT1A1 検査を用いた増量試験のデザイン

独立行政法人国立国際医療研究センター国際臨床研究センター医療情報解析研究部医学統計研究室
石塚直樹

はじめに

遺伝子多型を診断するキットの登場で、薬物代謝酵素に関わる遺伝子多型が特定できると、血中薬物濃度について「ワイルド、ヘテロ、ホモ」に順序のあるサブグループが存在することが予想される。CPT-11ではUGT1A1*28や*6が知られており、UGT1A1*28のホモ群(*28/*28)は日本人が欧米人11%より少なく、UGT1A1*6のホモ群(*6/*6)、ヘテロ群(-/*6)はそれぞれ2%、18%と欧米人より多いと報告されている^{1,2)}。また、重篤な有害事象発現とUGT1A1*28や*6の遺伝子多型の関連が国内の試験結果から示されており、代謝物のAUC比(SN-38G/SN-38)においても顕著な低下があることが報告されている(表1)^{3~5)}。なお、UGT1A1において、ワイルド、ヘテロ、ホモは以下のような分類となる(表2)。ところで、CPT-11の添付文書には「B法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150 mg/m²を2週間間隔で2~3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す」とある。そこで、既承認薬であるが、胃癌(手術不能または再発)および結腸・直腸癌(手術不能または再発)を対象のB法について、あらためて第I相試験として遺伝子多型に基づいた用量の設定が計画された。

1 この試験デザインの問題

3つの順序のあるグループが存在する状況下で、

3つのグループで独立して試験を実施すると、確率的な変動のため試験結果として最大耐用量(Maximum Tolerated Dose: MTD)がワイルド $\geq$ ヘテロ $\geq$ ホモの順序になるとは限らない。そのため、群間になんらかの制約を設けた試験が必要になる。O'Quigleyらはサブグループが存在する第I相試験とし、前治療歴によってDLTの発現頻度が異なる場合に2つのサブグループを考えた⁶⁾。そこでは、

$$MTD_{\text{群1}} \leq MTD_{\text{群2}}$$

と考え、 $MTD_{\text{群2}} - MTD_{\text{群1}}$ にパラメータを導入してベイズ推定を行いCRM(Continual Reassessment Method)を用いることを紹介した。しかし、CRMは広いレンジの用量反応関係のfitのよさを必要としないが、彼らも2つのグループのサイズによって結果への影響を考察していたように、3つのグループに同時に当てはめるモデルを想定するとパラメータが1つ増えるだけでなく、アレル頻度に依存してnの大きなグループの影響が相対的に大きくなってしまう。また、3群を同時に用いるモデルに基づいて次用量レベルを決定すると症例集積が著しく遅くなるおそれがある。

もとより、従来の3+3例コホートの試験デザインでは3例の観察結果が揃うまでは登録を中断する必要があり、さらに同一用量に最大でも6例で試験が終了してしまう。したがって、3+3例コホートを用いたデザインを採用することはできない。

Design of Phase I Trial for Individualized Dose Level Based on UGT1A1 Testing

Naoki Ishizuka: National Center for Global Health and Medicine, International Clinical Research Center, Department of Clinical Research and Informatics, Division of Medical Statistics

表 1 遺伝子多型と有害事象発現頻度

UGT1A1 *28	—/—	—/*28	*28/*28	Author
G4 leukopenia or G3, 4 diarrhea	15% (14/93)	44% (8/18)	57% (4/7)	Ando Y, et al. ³⁾
G4 neutropenia	0% (0/29)	13% (3/24)	50% (3/6)	Innocenti F, et al. ⁴⁾
UGT1A1 *6	—/—	—/*6	*6/*6	Author
G4 neutropenia	24% (18/75)		67% (4/6)	Han JY, et al. ⁵⁾

Dose and administration

³⁾CPT-11 containing therapy, ⁴⁾CPT-11 alone, 350 mg/m² q3w⁵⁾CPT-11 80 mg/m² on Days 1 and 8, CDDP 60 mg/m² on Day 1, q3w

表 2 遺伝子多型の分類

遺伝子多型		UGT1A1 *28		
		ワイルド型 (TA6/TA6)	ヘテロ接合体 (TA6/TA7)	ホモ接合体 (TA7/TA7)
UGT1A1 *6	ワイルド型 (G/G)	—/—	+/-	+/+ (*28 ホモ)
	ヘテロ接合体 (G/A)	+/-	+/+ (複合ヘテロ)	—
	ホモ接合体 (A/A)	+/+ (*6 ホモ)	—	—

2 試験デザイン

前述の問題を解決するため、より簡便なデザインとして以下の方法を採用した。

- ・群ごとに第 I 相試験を実施
- ・各群で同一用量レベルに最大 3 例まで同時に観察中を認める
- ・CRM を用いて割付時に、 $MTD_{群1} \leq MTD_{群2} \leq MTD_{群3}$ という制約を加える

上記とは別にすでに承認されている薬剤のため、もう一つ問題が生じる。新薬の第 I 相試験であれば、最低用量レベルから増量する。しかし、本試験に参加であれば承認用量が投与されるため、試験に参加することで効果が期待できない低用量レベルが投与される可能性も生じる。一方で、試験に参加することで、おそらく血中の薬物濃度が高過ぎると想定される承認用量を回避できる。

UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter : a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? Proc Natl Acad Sci USA 1998 ; 95 : 8170-4.

- 2) International HapMap Project. (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>)
- 3) Ando Y, Saka H, Ando M, et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity : a pharmacogenetic analysis. Cancer Res 2000 ; 60 : 6921-6.
- 4) Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 1382-8.
- 5) Han JY, Lim HS, Shin ES, et al. Comprehensive analysis of UGT1A polymorphisms predictive for pharmacokinetics and treatment outcome in patients with non-small-cell lung cancer treated with irinotecan and cisplatin. J Clin Oncol. 2006 ; 24 : 2237-44.
- 6) O'Quigley J, Paoletti X. Continual reassessment method for ordered groups. Biometrics 2003 ; 59 : 430-40.

文 献

- 1) Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the