

**Genetic variations of DMPK-related molecules
in Japanese population
and its application to clinical pharmacology**

National Institute of Health Sciences
Yoshiro Saito

Millennium and post-millennium projects at NIHS

Cancer

Irinotecan
Paclitaxel
Gemcitabine
5-fluorouracil and related
Oxaliplatin (FOLFOX)
Bevacitumab
Cetuximab
Imatinib

Cardiovascular

Mexiletine
Amiodarone
 β -blockers

Diabetes

Glimepiride
Sulfonylureas

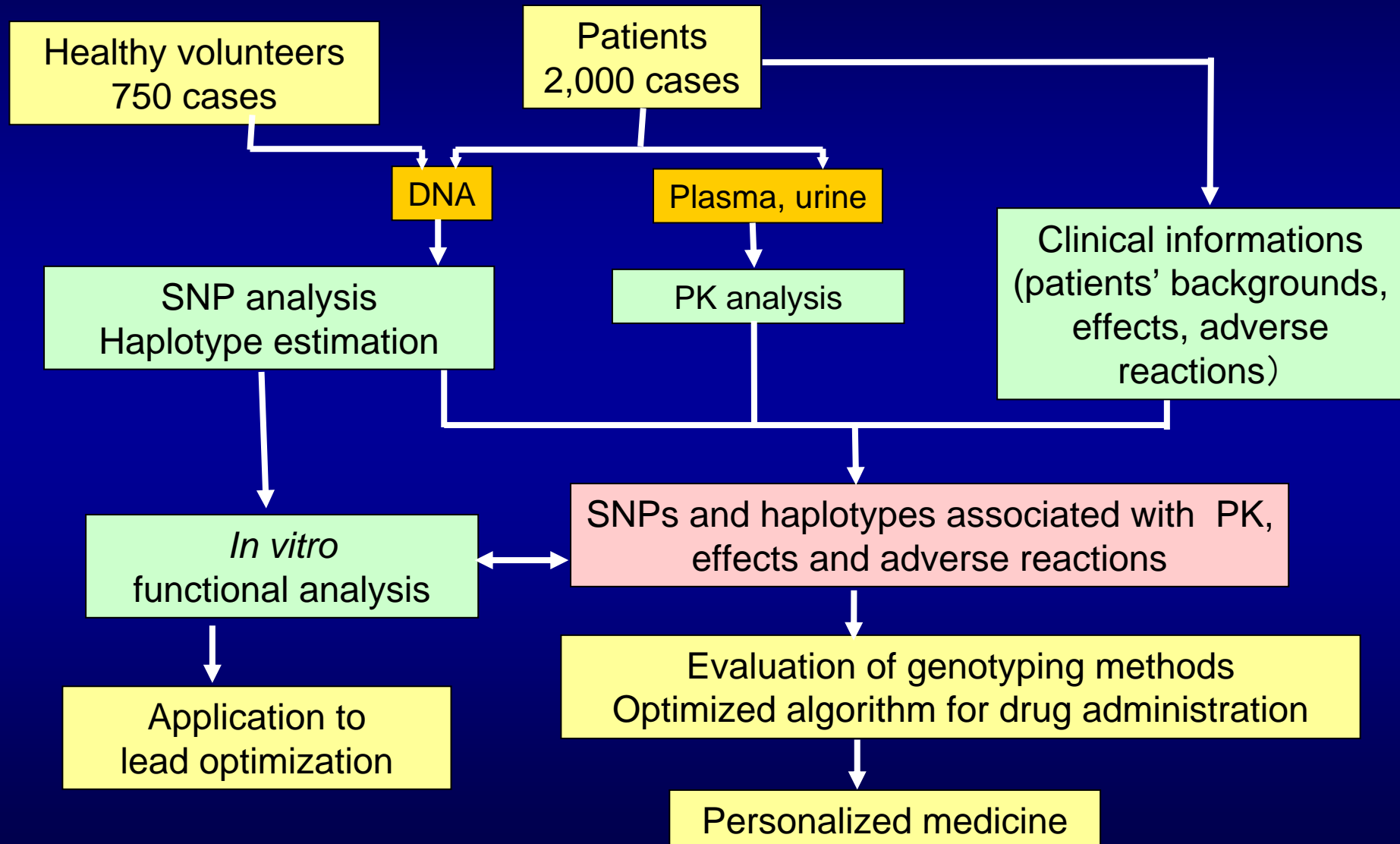
Steroids

Beclomethasone
Dexamethasone

Epilepsy

Carbamazepine
Other aromatic anti-epileptics

Millennium and post-millennium projects at NIHS



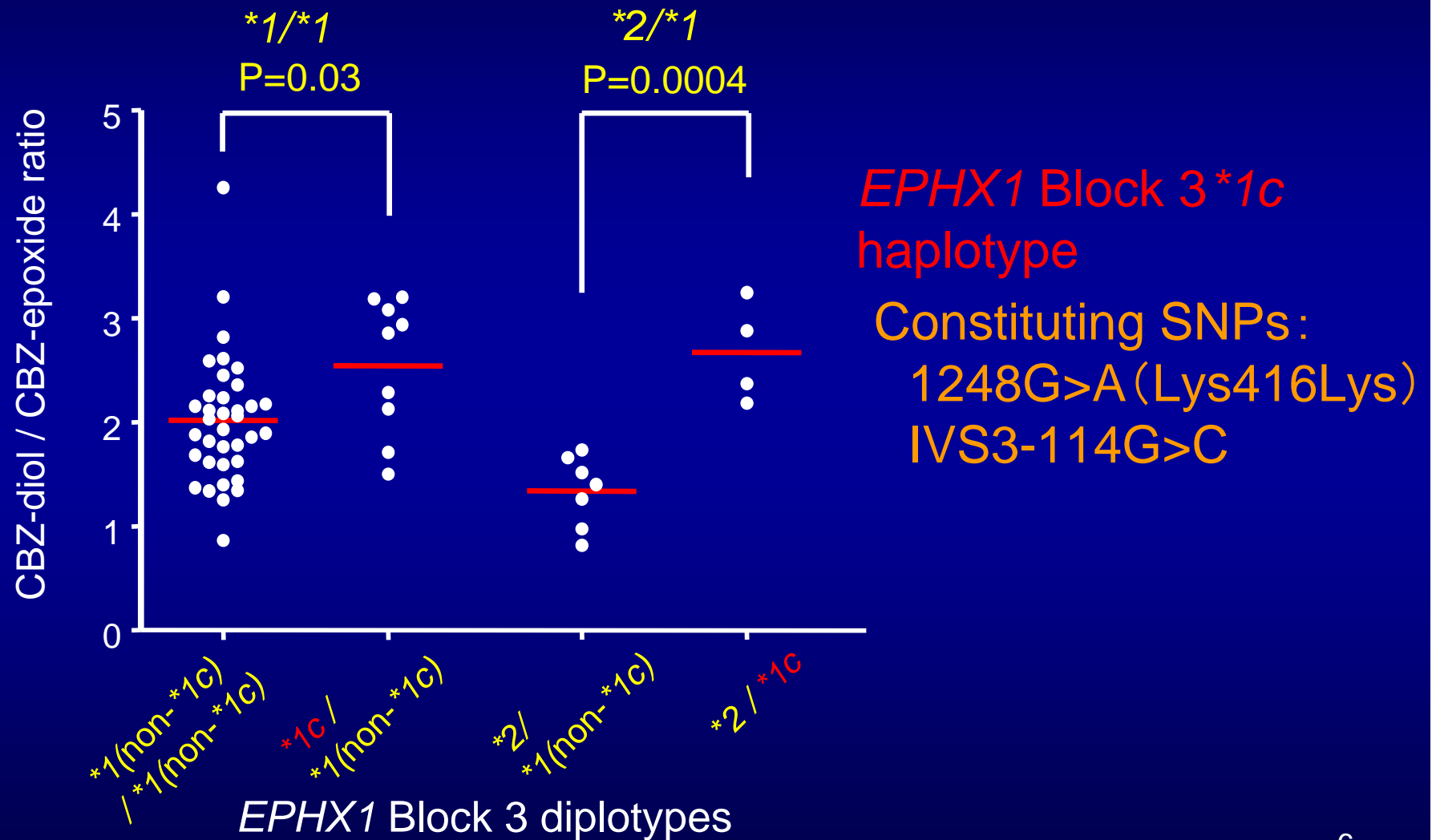
Genetic polymorphisms and haplotype analysis

Cytochrome P450s	<i>CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, POR</i>
UGTs	<i>UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B4, UGT2B7</i>
Other enzymes	<i>EPHX1, CDA, DCK, DPYD, CES1, CES2</i>
Drug transporters	<i>ABCC1/MRP1, ABCC2/MRP2, ABCC3/MRP3, ABCG2/BCRP, SLC22A1/OCT1, SLC22A2/OCT2, SLC01B1/OATP-C, SLC29A1/ENT1, ATP7A, ATP7B</i>
Transcriptional factors/receptors	<i>NR1I1/VDR, NR3C1/GR, ABCC8/SUR1, AHR, KCNJ11, NFE2L2/Nrf2, KEAP1, HNF4A, HNF1A</i>
Oxidative stress	<i>GSTM1, GSTT1, GSTP1, MGST1, HMOX1</i>

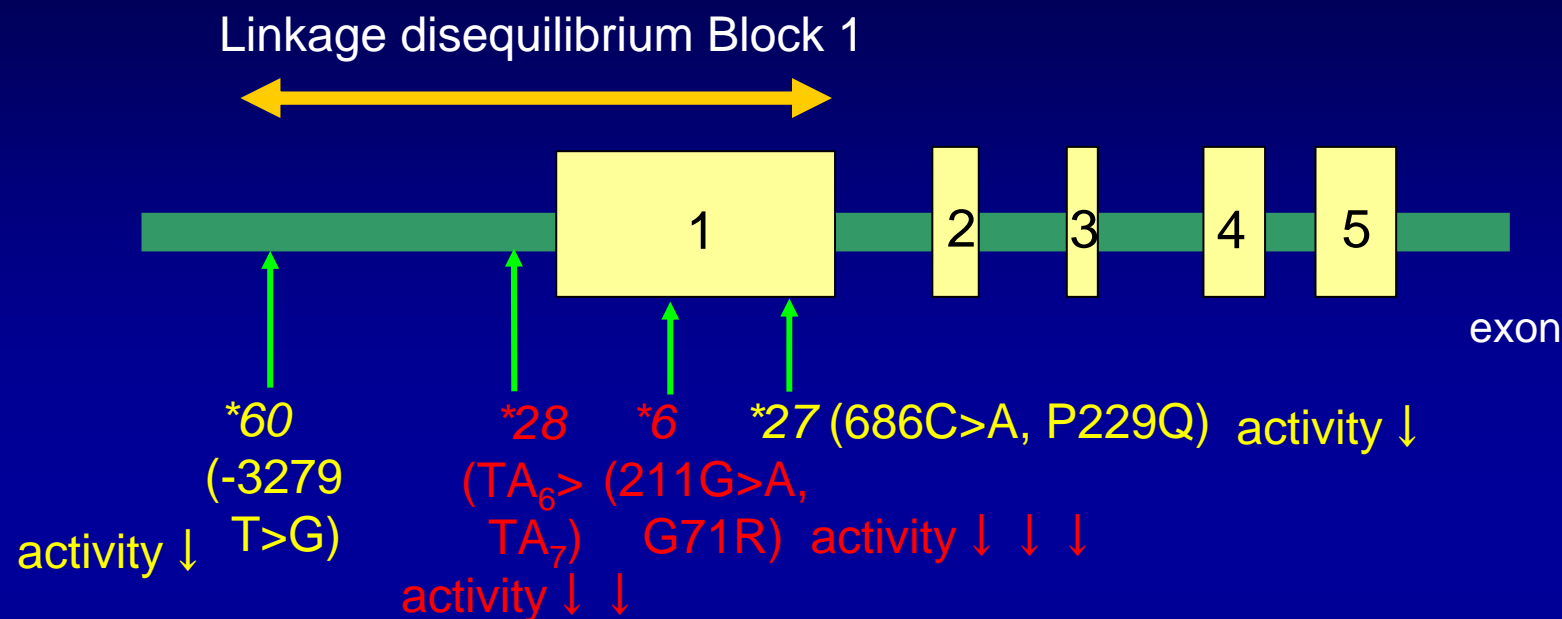
In vitro functional changes of cytochrome P450s & UGTs

Gene	Polymorphism	Functional alteration
CYP1A2	125C>G, P42R (*15) 558C>A, F186L (*11) 1130G>A, R377Q (*16) 1367G>A, R456H (*8)	Low in holoprotein levels and activity Low in enzyme activity Low in holoprotein levels and activity Low in holoprotein levels and activity
CYP2C8	475delA , T159PfsX18 (*5) 556C>T, R186X (*7) 556C>G, R186G (*8)	No protein expression No protein expression Low in holoprotein levels and activity
CYP2C9	353_362del10bp, K118RfsX9 (*25) 389C>G, T130R (*26) 641A>T, Q214L (*28) 1429G>A, A477T (*30)	No protein expression Low in enzyme activity Low in enzyme activity Low in enzyme activity
CYP2C19	151A>G, S51G (*19)	Low in holoprotein levels and activity
CYP3A4	554C>G, T185S (*16) 1088C>T, T363M (*11)	Low in protein levels and activity Low in protein levels and activity
UGT1A9	726T>G, Y242X (*4) 766G>A, D256N (*5)	No protein expression Low in enzyme activity
UGT1A10	605C>T, T202I (*6)	Low in enzyme activity

Effect of *EPHX1* haplotypes on PK of carbamazepine



Major haplotypes of *UGT1A1* Block 1 in Japanese



Block 1 haplotypes

Block 1 haplotypes		*60	*28	*6	*27	Japanese	Caucasians	Africans
Haplotype	*1					0.610	0.451	0.150
	*6					0.141	ND	ND
	*28b					0.097	0.389	0.446
	*28c					0.003	ND	ND
	*60					0.145	0.135	0.296

Effects of *UGT1A1**6 or *28 on adverse reactions of irinotecan

Diplotype (+ = *6 or *28)	Number	≥ grade 3 (frequency %)			
		Diarrhea		Neutropenia	
Irinotecan alone					
-/-	21	3	(14.3%)	3	(14.3%)
+/-	29	2	(6.90%)	7	(24.1%)
+ / +	5	1	(20.0%)	4	(80.0%)
P value*		0.8500		0.0117	
With cisplatin					
-/-	35	1	(2.90%)	20	(57.1%)
+ / -	20	2	(10.0%)	14	(70.0%)
+ / +	7	1	(14.9%)	7	(100%)
P value*		0.1747		0.0315	

* Chi-square test for trend

Inclusion of PGx information on Japanese labels of irinotecan

※※2008年6月改訂(第11版)
 ※2007年7月改訂

貯法	室温保存
使用期限	容器および外装に記載

抗悪性腫瘍剤

劇薬・指定医薬品・処方せん医薬品*

日本標準商品分類番号	87424
------------	-------

※※ **カンプト®** 点滴静注40mg
 ※※ **カンプト®** 点滴静注100mg

※※ **CAMPTO®** 40mg for I.V. infusion

※※ **CAMPTO®** 100mg for I.V. infusion

※※ **イリノテカン塩酸塩水和物点滴静注**

承認番号	22000AMX01082	22000AMX01084
薬価収載	2008年6月	
販売開始	1994年4月	
再審査結果	2007年6月	
効能追加	1995年9月	
国際誕生	1994年1月	

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

〔警告〕

本剤使用にあたっては、患者またはその家族に有効性および危険性を十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。

本剤の臨床試験において、骨髄機能抑制あるいは下痢に起因したと考えられる死亡例が認められている。本剤の投与は、緊急時に十分に措置できる医療施設および癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与し、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。

- (1) 骨髄機能抑制のある患者
- (2) 感染症を合併している患者
- (3) 下痢(水様便)のある患者
- (4) 腸管麻痺、腸閉塞のある患者
- (5) 間質性肺炎または肺線維症の患者
- (6) 多量の腹水、胸水のある患者
- (7) 黄疸のある患者
- (8) アタザナビル硫酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (9) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

投与に際しては、骨髄機能抑制、高度な下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

骨髄機能抑制による致命的な副作用の発現を回避するために、特に以下の事項に十分注意すること。

- (1) 投与予定日(投与前24時間以内)に末梢血液検査を必ず実施し、結果を確認してから、本剤投与の適否を慎重に判断すること。

※※〔組成・性状〕

1バイアル中 イリノテカン塩酸塩 水和物含量	1バイアル中 添加物含量	pH	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	外観
40mg/2mL	D-ソルビトール 90mg、 乳酸、pH調節剤(水酸化Na)	3.0~4.0	1.0~1.3	微黄色 澄明の液
100mg/5mL	D-ソルビトール 225mg、 乳酸、pH調節剤(水酸化Na)			

〔効能・効果〕

小細胞肺癌、非小細胞肺癌、
 子宮頸癌、卵巣癌、
 胃癌(手術不能または再発)、結腸・直腸癌(手術不能または再発)、
 乳癌(手術不能または再発)、
 有棘細胞癌、
 悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)

※※〔用法・用量〕

1. 小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌(手術不能または再発)および有棘細胞癌はA法を、子宮頸癌、卵巣癌、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)はA法またはB法を使用する。また、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)はC法を使用する。

A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、100mg/m²を1週間間隔で3~4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

遺伝子多型	AUC比 ^{注)}	
	例数	中央値 (四分位範囲)
UGT1A1*6とUGT1A1*28をともにもたない	85	5.55 (4.13-7.26)
UGT1A1*6またはUGT1A1*28をヘテロ接合体としてもつ	75	3.62 (2.74-5.18)
UGT1A1*6またはUGT1A1*28をホモ接合体としてもつ、もしくはUGT1A1*6とUGT1A1*28をヘテロ接合体としてもつ	16	2.07 (1.45-3.62)

注) SN-38GのAUCをSN-38のAUCで除した値

参考(動物実験)

ラットにおいてSN-38Gは、腸内細菌がもつβ-グルクロニダーゼによりSN-38に脱抱合される¹⁴⁾¹⁵⁾。

4. 排泄

各種悪性腫瘍患者に、本剤165mg/m²または250mg/m²を単回点滴静脈内投与したときの24時間までの尿中排泄率は未変化

【UGT1A1遺伝子多型と副作用発現率】³⁾

本剤単独投与(55例)の各種癌患者について、UGT1A1遺伝子多型と副作用との関連性について検討した。本剤は、100mg/m²を1週間間隔または150mg/m²を2週間間隔で投与した。

グレード3以上の好中球減少および下痢の発現率は次表のとおりであった。

遺伝子多型	グレード3以上の好中球減少 発現率(例数)	グレード3の下痢 発現率(例数)
UGT1A1*6とUGT1A1*28をともにもたない	14.3% (3/21)	14.3% (3/21)
UGT1A1*6またはUGT1A1*28をヘテロ接合体としてもつ	24.1% (7/29)	6.9% (2/29)
UGT1A1*6またはUGT1A1*28をホモ接合体としてもつ、もしくはUGT1A1*6とUGT1A1*28をヘテロ接合体としてもつ	80.0% (4/5)	20.0% (1/5)

Two our papers were cited on the package inserts of irinotecan In Japan

※〔主要文献〕

- 1) Ando Y, et al : *Cancer Res* 60 : 6921-6926, 2000.
- 2) Innocenti F, et al : *J Clin Oncol* 22 : 1382-1388, 2004.
- 3) Minami H, et al : *Pharmacogenet Genomics* 17 : 497-504, 2007.
- 4) 田口鐵男 他：癌と化学療法 17 : 115-120, 1990.
- 5) 伯水英夫 他：薬物動態 6 : 73-95, 1991.
- 6) 伯水英夫 他：薬物動態 6 : 105-125, 1991.
- 7) 河野 彬 他：癌と化学療法 18 : 2175-2178, 1991.
- 8) 川戸康義 他：薬物動態 6 : 899-907, 1991.
- 9) Dodds H M, et al : *J Pharmacol Exp Ther* 286 : 578-583, 1998.
- 10) Haaz M-C, et al : *Cancer Res* 58 : 468-472, 1998.
- 11) Rivory L P, et al : *Cancer Chem Pharm* 36 : 176-179, 1995.
- 12) Haaz M-C, et al : *Pharmacol Toxicol* 80 : 91-96, 1997.
- 13) Saito Y, et al : *Curr Pharmacogenomics* 5 : 49-78, 2007.
- 14) Kaneda N, et al : *Cancer Res* 50 : 1721-1725, 1990.

Secondary failure of sulfonylureas

Secondary failure

↓ High glucose

Glucose toxicity

- Insulin secretion ↓
- Insulin sensitivity

Lower effects of drugs

Our data



Inadequate control of blood glucose levels
High incidence of retinopathy and neuropathy

Prediction of secondary failure



- Use of other anti-diabetic drugs
- Early use of insulin

Good control of blood glucose
Low incidence of complications

Future direction 1

Genetic biomarker for severe adverse drug reactions

1. Stevens-Johnson syndrome/Toxic epidermal necrolysis
2005~ P.I.: Nahoko Kaniwa by NIHS case-collecting system

Allopurinol: *HLA-B*5801* (Kaniwa N. et al., *Pharmacogenomics*, 2008)
cited on Japanese labels (2009. 11)

Carbamazepine: No *HLA-B*1502*

2. Drug-induced liver injury

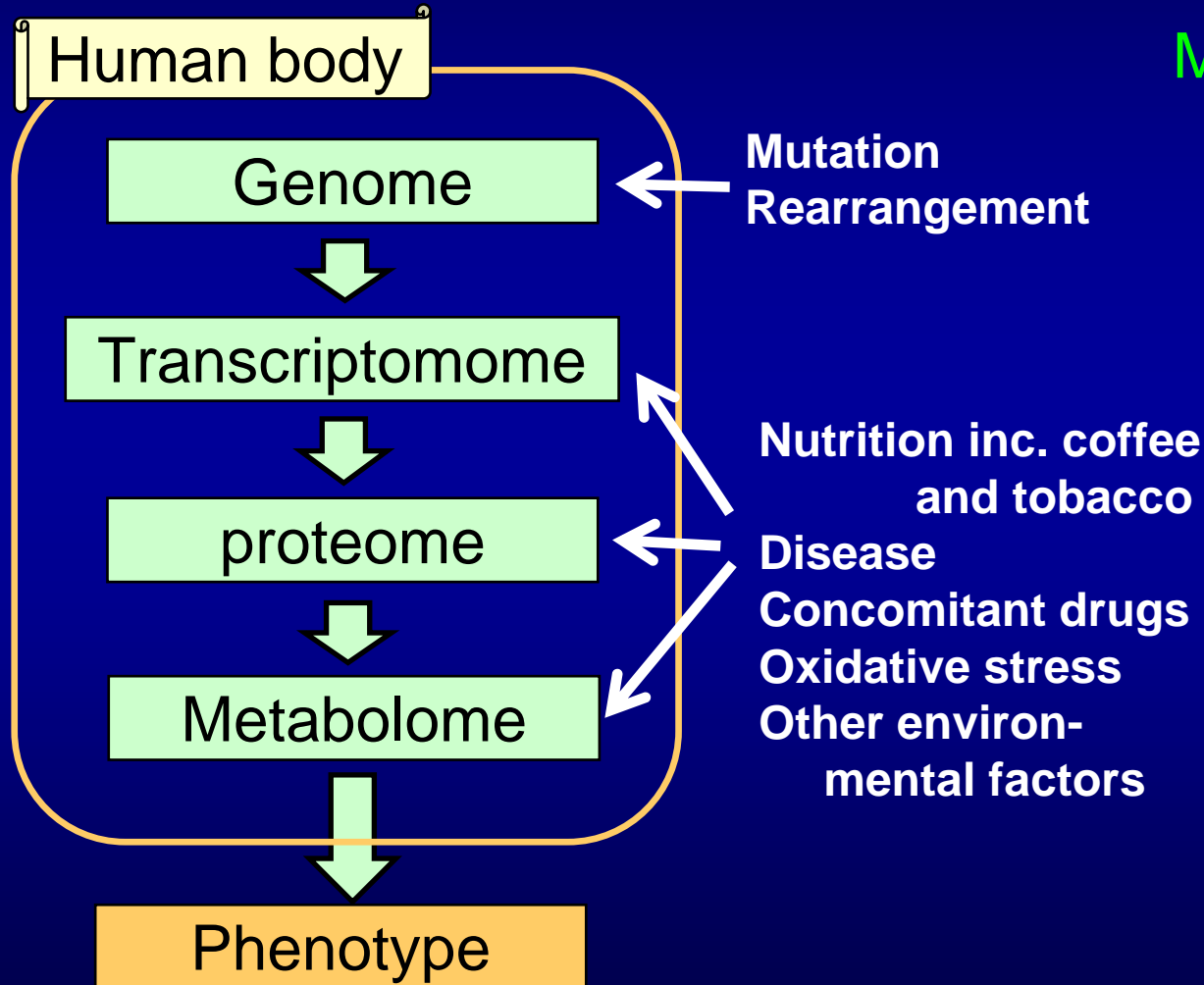
2009~ P.I.: Mahahiro Tohkin collecting from 30-40 center hospitals

3. Rhabdomyolysis

2009~ P.I.: Yoshiro Saito by NIHS case-collecting system

Future direction 2

Pharmacometabolomics



Metabolome:

- nearest “ome” to phenotype
- reflect exact body states including disease and response potentials to drugs.

↓

Accurate prediction of drug response and adverse reactions.