

医療関係者の皆様へ

## 薬物代謝酵素 CYP2D6 の遺伝子タイプが タモキシフェンの治療効果に及ぼす影響について

乳がんのホルモン療法薬の一つであるタモキシフェンには、薬物代謝酵素である CYP2D6 の遺伝子タイプが治療効果に影響を与えることが多くの研究により指摘されています。タモキシフェンの治療効果予測検査として CYP2D6 遺伝子タイプを調べることは、日本乳癌学会による乳癌診療ガイドラインの推奨グレードで現在 C2 となっていますが、近年、対象患者の背景を揃えるなど試験デザインを整えた場合には、予後の予測因子となるなどの報告が相次ぎ、タモキシフェンの投与量決定の際の目安として診断に取り入れられているケースもあります。この資料ではタモキシフェンの治療効果に及ぼす CYP2D6 遺伝子タイプの影響について報告されている論文と遺伝的リスクが高い場合の代替治療法についてまとめています。

当社は「CYP2D6 遺伝子チェックテスト」を通じて、患者様のインフォームド・チョイス（informed choice：正しい情報を得たうえでの患者の自主的な選択）を支援します。

本資料に関するご質問は下記までお問い合わせください。

株式会社メディビック 遺伝子解析センター

■所在地：兵庫県神戸市中央区港島南町 1-5-2 神戸キメックセンタービル 7 階

■お問い合わせ先：【e-mail】[info@dnafile.jp](mailto:info@dnafile.jp)

【電 話】078-381-6836（平日 10 時～17 時）

■CYP2D6 遺伝子チェックテストサイト：<https://www.dnafile.jp/tamoxifen/>

タモキシフェンはホルモン受容体陽性の乳がん患者に広く使われているホルモン療法薬の一つです。一部の方に薬の効果が見られず、結果として再発してしまうことが報告されています。タモキシフェンは肝臓において薬物代謝酵素である CYP2D6 により有効成分であるエンドキシフェンに変換されますが、CYP2D6 の酵素活性が低い場合、血中におけるエンドキシフェンの濃度が低くなるため、タモキシフェンの治療効果が十分に得られない可能性が指摘され、これまでに多くの研究が報告されています。

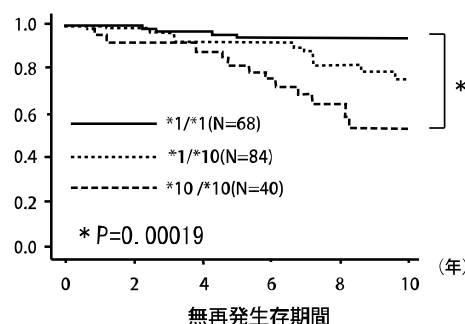


図1) タモキシフェンによる乳がん術後補助療法の効果に及ぼす CYP2D6\*10 の影響 (6)  
(ホルモン受容体陽性・浸潤性乳がん、根治手術後にタモキシフェン単剤による術後補助療法)

2010 年にアメリカ・サンアントニオで開催された乳がんシンポジウム (SABCS: San Antonio Breast Cancer Symposium) では、CYP2D6 遺伝子タイプは治療・再発と関連しないという報告がありました (ATAC trial と BIG 1-98 trial)。また日本乳癌学会による乳癌診療ガイドラインの推奨グレードにおいても、タモキシフェン治療効果予測検査として CYP2D6 遺伝子タイプを調べることは C2 (科学的根拠は十分とはいえず、実践することは基本的に勧められない) となっています。

しかしその後、SABCS での報告には、対象者の選択に偏りがあるなど試験デザインに問題がみられること、検体とされた DNA の質が低かったことなどが指摘されています (1) (2)。

そうした中、アメリカの研究グループは 2013 年 9 月、12 の異なる地域でタモキシフェン治療を受けた乳がん患者 4,973 人のデータをもとに行ったメタ解析の結果を発表、対象患者の条件を「閉経後、女性ホルモン受容体陽性、20mg/day タモキシフェン単剤投与治療 5 年以上」と設定した場合、IDFS (Invasive Disease-free survival, 浸潤性乳がんのない生存期間) が改善しなかった対象患者の CYP2D6 遺伝子タイプは、代謝機能が低い、または全くないと予測されるタイプが有意に高く、明らかな相関が確認されました。一方、それらの条件を当てはめない場合では CYP2D6 遺伝子タイプの影響は見られなかったと報告されています (3)。これは、対象患者の背景を揃えるなど試験デザインを整えた場合では CYP2D6 遺伝子タイプの解析が予後の予測因子となることを示しています。今後も、同様の研究がすすむことが期待されます。

アメリカの治療ガイドラインにおいても、現時点ではタモキシフェンの治療効果予測としての CYP2D6 遺伝子検査を推奨しないとしています。医師によっては以下の条件にあてはまる患者に同検査が有用であると考え、実際の診断に取り入れています (4)。

- CYP2D6 を顕著に阻害することがわかっている薬剤を、相互作用のリスクがあるにも関わらず併用している患者。検査結果から相互作用の強度を確認した上で、併用薬の変更またはタモキシフェンの投与量増加の判断を行うことができる。
- タモキシフェンとアロマターゼ阻害剤のいずれの治療法をとるか迷っている閉経後の患者。検査結果をもとに、それぞれの患者に適切な治療法を選択することができる。
- 治療効果に不安を感じている患者。検査結果を説明し、必要に応じて投与量を増やすことによって不安が軽減されるケースがある。

#### <<CYP2D6 の代謝機能が低い場合の代替治療について>>

CYP2D6 の代謝機能が低い、もしくは全くない遺伝子タイプの場合、エンドキシフェンの血中濃度が低くなることが確認されています。また、これらの遺伝子タイプの場合、タモキシフェンの再発予防効果が低いとの報告もあります (5) (6)。代謝機能が低い遺伝子タイプの場合の代替治療法として、タモキシフェンの投与量を増量した研究が報告されています。代謝機能が低い患者にタモキシフェンを増量した場合、エンドキシフェンの濃度を上げることができるとするものです (7) (8)。

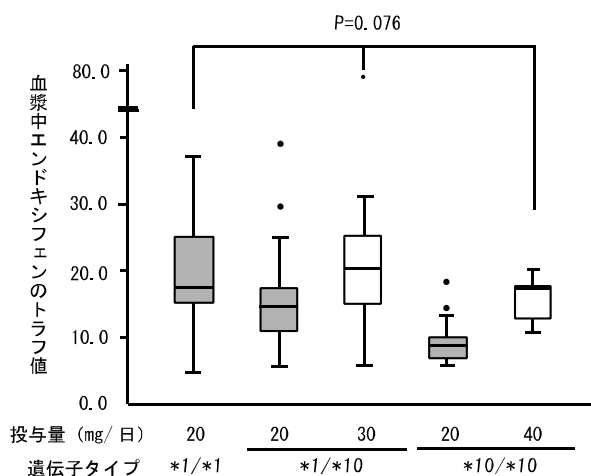


図 2) タモキシフェン増量による遺伝子タイプ別血漿中エンドキシフェンのトラフ値 (投与直前の最低血中濃度) の変動 (8)

なお、タモキシフェンと同様の働き (がん細胞のエストロゲン受容体と結合しがん細胞の増殖を阻害) をする薬剤にトレミフェン (商品名: フェアストン) があります。トレミフェンは代謝に CYP2D6 が関与しないため、タモキシフェン投与中で、その十分な治療効果が期待できない患者にトレミフェンを投与し、治療効果をみる臨床試験も行われています。治療効果のみられる薬剤は、閉経の前後など患者の状態によっても異なるため、タモキシフェンの代替治療法は患者それぞれに対して慎重に選択されるべきと考えられています。

\*トレミフェンは CYP3A4 により代謝されます。CYP3A4 は遺伝子変異のバリエーションが多いですが、遺伝子タイプ別に代謝機能が異なるとの報告は少なく、代謝機能への影響は大きくないことが考えられます。

- (1) William J. Irvin Jr et al. Genotype-Guided Tamoxifen Dosing Increases Active Metabolite Exposure in Women With Reduced CYP2D6 Metabolism: A Multicenter Study J Clin Oncol. 2011 Aug 20;29(24):3232-9.
- (2) Brauch H, et al Tamoxifen Use in Postmenopausal Breast Cancer: CYP2D6 Matters. J Clin Oncol. 2012 Oct in press.
- (3) Province MA et al. CYP2D6 Genotype and Adjuvant Tamoxifen: Meta-analysis of Heterogeneous Study Populations. Clin Pharmacol Ther. 2013 Sep 23. doi: 10.1038/clpt.2013.186.
- (4) Richard Malik, ND, Natural Medicine Journal, August 2013 Vol. 5 Issue 8 Peer-Reviewed Articles
- (5) Kiyotani K et al. Significant effect of polymorphisms in CYP2D6 and ABCC2 on clinical outcomes of adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer patients. J Clin Oncol 2010 Mar 10;28(8):1287-93.
- (6) 清谷一馬、前佛均、蓮田泰誠、中村祐輔. 乳がん患者における tamoxifen の再発予防効果に及ぼす CYP2D6 遺伝子型の影響. Jpn J Clin Pharmacol Ther 40(2)Mar 2009.
- (7) Irvin WJ Jr et al. Genotype-guided tamoxifen dosing increases active metabolite exposure in women with reduced CYP2D6 metabolism: a multicenter study. J Clin Oncol 2011 Aug 20;29(24):3232-9.
- (8) Kiyotani K et al. Dose-adjustment study of tamoxifen based on CYP2D6 genotypes in Japanese breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2012 Jan;131(1):137-45.

### 《CYP2D6 遺伝子チェックテストについて》

CYP2D6 遺伝子の遺伝子タイプの数あるバリエーションの中でも、日本人に特に重要とされる下記の 5 つの遺伝子タイプと\*1（代謝機能が平均的な遺伝子タイプ）の数を調べています。

| 遺伝子欠損 | 機能欠損                 | 機能低下 | 高代謝            |
|-------|----------------------|------|----------------|
| *5    | *4      *14      *18 | *10  | *1×N（N は 3 以上） |

本テストは下記の総合判定 5 種類のうち、いずれか 1 種類に判定します。

| 総合判定 | CYP2D6 が薬を<br>代謝する機能の予測   | CYP2D6 とタモキシフェン<br>に関する論文報告例                                    |
|------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 高代謝  | 代謝機能が高いことが<br>予測されます      | 報告数が少なく、まだ明確なことは<br>分かっていませんが、奏効率が高い、副作用を<br>発現しやすいとの報告がされています。 |
| 平均代謝 | 代謝機能は平均的と<br>予測されます       | 通常の投与量で効果が期待できる<br>ことが報告されています                                  |
| 注意   | 代謝機能が低くなるケースが<br>報告されています | 通常の投与量では期待された効果が<br>得られないことが一部報告されています <sup>図 1)</sup>          |
| 低代謝  | 代謝機能が低いことが<br>予測されます      | 通常の投与量では期待された効果が<br>得られないことが報告されています <sup>図 1)</sup>            |
| 代謝不可 | 代謝機能が全く働かないことが<br>予測されます  |                                                                 |

\*代謝機能が「平均代謝」よりも低い場合の代替治療については、前頁「CYP2D6 の代謝機能が低い場合の代替治療について」をご参照ください。