

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08604

研究課題名(和文)5-アミノレブリン酸を用いた抗がん剤誘発腎障害に対する新規予防法の開発

研究課題名(英文)Protective efficacy of the 5-aminolevulinic acid for cisplatin nephrotoxicity

研究代表者

山辻 知樹(Yamatsuji, Tomoki)

川崎医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40379730

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：胃癌の治療に用いられるシスプラチンの腎毒性を防ぐために大量輸液・強制利尿が行われQOL低下を招く。5-アミノレブリン酸(ALA)は多くの生理作用を示すが、シスプラチン腎障害ラットモデルでALAの腎障害抑制効果が報告された。我々はALAによる新規腎障害予防法の確立を目指し臨床第Ⅰ相試験を開始した。対象：切除不能・再発胃癌症例。主要評価項目：腎障害防止補助剤としてのALAの安全性。副次評価項目：腎障害抑制効果。方法：ショートハイドレーション法によるSP療法に加えALAを内服。安全性評価、外来移行率、相対用量強度を算出。【結果】2017年12月現在8例登録。Grade3以上の有害事象は認めず。

研究成果の概要(英文)：Cisplatin used for treatment of the gastric cancer induce renal injury and large quantities transfusion to prevent the renal failure. 5-aminolevulinic acid (ALA) is the matter which is important as a precursor of the heme compound such as hemoglobin and cytochrome, the catalase, shows the important physiological function of most. In a renal failure model with the cisplatin administration using the rat, 5-ALA inhibited renal injury. We planned a clinical phase I study for establishing the new renal failure prophylaxis that could surpass fluid therapy from an aspect of the quality of life in large quantities using ALA. Patients with unresectable gastric cancer are enrolled. Primary endpoint: Safety of 5-ALA as the prevention of renal failure supplement. During Cisplatin/S-1 treatment, 5-ALA phosphoric acid is taken before the cisplatin administration. Eight patients were enrolled as of December 2017. The adverse events Grade 3 or more were not found.

研究分野：消化器外科

キーワード：アミノレブリン酸

## 1. 研究開始当初の背景

【化学療法と腎障害について】進行・再発胃癌に対する化学療法は、我が国で開発された S-1 が有効な薬剤として広く用いられ、2007 年米国臨床腫瘍学会で報告された SPIRITS 試験では、S-1+シスプラチン療法が S-1 単独療法と比較して有意な生存期間の延長が示したことから、同療法が胃癌に対する標準的治療法となった。抗がん剤シスプラチンは強い腎毒性を持つことから、腎障害予防的に大量輸液および利尿剤による強制利尿の為に入院を要し、催吐性から悪心・嘔吐による QOL 低下をまねくことも問題となっている。現在の胃癌研究において重要な課題は、副作用が少なく QOL を維持し得るレジメンを開発していくことにある。我々は 2011 年より多施設共同臨床研究として「切除不能または再発胃癌患者に対するショートハイドレーション法を用いた S-1+CDDP (シスプラチン) の認容性試験」(川崎医科大学倫理委員会承認 000869-1 号 UMIN 臨床試験登録 UMIN000007409 号)を主管している。従来 1 週間程度の入院と大量輸液により腎障害予防を行ってきたレジメンを、外来で短時間に行える様モニタリングを行い、安全性と認容性を示す試験である。一方、シスプラチンを用いる非小細胞性肺癌やその他の悪性腫瘍に対する化学療法においても、腎障害予防は臨床的に最重要課題である。特にシスプラチンを 60mg/m<sup>2</sup>以上用いるレジメンにおいては、様々な有害事象の中でも腎機能障害が用量規定因子となることが多く、これを防ぐための大量輸液および強制利尿が行われており、悪心・嘔吐などの有害事象と共に、治療中の QOL 低下を招く因子となっている。

【アミノレブリン酸の腎障害予防作用について】5-アミノレブリン酸 (5-aminolevulinic acid, ALA) は分子量 131 の型アミノ酸で、生体内において重要なヘムやクロロフィルの前駆体である。癌細胞ではヘム代謝の異常が知られており、投与された ALA はポルフィリン中間体としてミトコンドリア内に蓄積され、皮膚癌・食道癌に対する光線力学療法や脳腫瘍・膀胱癌に対する体内診断薬として既に臨床応用されている (Aminolevulinic Acid, Science, Technology, and Application. I. Okura and T. Tanaka SBI ALA promo, Tokyo, 2012, ISBN978-4-7954-0229-4)。

高知大学の井上らは、ラットを用いてシスプラチン投与による腎障害モデルを作成し、ALA がシスプラチンによる血清 BUN およびクレアチニン上昇を抑制し、病理学的尿細管障害を抑制することを初めて示した。我々はこの結果をもとに、ALA を用いて従来の大量輸液療法を QOL の面から凌駕し得る新規腎障害予防法を確立することを目指すこととした。

## 2. 研究の目的

進行胃癌および非小細胞性肺癌の化学療法において、抗がん剤シスプラチンはキードラッグであるが、最も深刻な有害事象である腎毒性が用量依存性にみられ、これを予防するために従来から入院による大量補液と強制利尿が行われており、癌患者の QOL を著しく低下させる原因の一つであった。

心機能の十分でない高齢患者にとっては、大量輸液と強制利尿は心不全をきたすリスクも高く、化学療法そのものの適応も限定されている。現在、胃癌や非小細胞性肺癌に対する化学療法において、安全に腎障害を防止することは、臨床腫瘍学的に最重要課題であるといっても過言ではない。

化学療法中の QOL 改善のために、我々はこれまで新規臨床試験として、切除不能再発進行胃癌に対する化学療法において、外来で 2,000ml 程度の輸液を短時間で安全に行うショートハイドレーション法の開発を進めている。現在進行中の臨床試験の結果、ショートハイドレーション法が安全に施行されることが証明されれば、胃癌や肺癌の化学療法のための長期入院と大量輸液による QOL の低下を抑えることができると考えられる。

5-アミノレブリン酸 (ALA) はヘム化合物の前駆体として重要な物質であり、ヘモグロビンやチトクローム、カタラーゼなどのヘムタンパク質の補欠分子族として、多くの重要な生理作用を示すことが知られている。

本研究では、ALA の様々な生理活性のひとつである腎障害防止効果を臨床応用して、従来の大量輸液療法を QOL の面から凌駕し得る新規腎障害予防法としての ALA 療法を確立することを目指す。シスプラチン投与に必須と考えられ、化学療法のコンプライアンスを規定する重要因子である大量輸液療法やショートハイドレーションを ALA 療法によって置き換えることができれば、近い将来は低ハイドレーション、さらにはノーハイドレーションとして、QOL を重視した新規化学療法レジメンの開発が期待される。

## 3. 研究の方法

シスプラチン投与による腎障害予防補助薬としての 5-アミノレブリン酸の安全性の検討：現在我々が遂行中である胃癌に対するショートハイドレーションのレジメンに ALA を加え、安全に化学療法が遂行し得ることを証明する。既に我々が行ってきた胃癌患者に対するショートハイドレーション法を用いた S-1+CDDP の認容性試験に加え、ショートハイドレーション+ALA 法を設定した (2014 年 9 月川崎医科大学倫理委員会承認 001847 号)。化学療法時の腎障害予防法としての補液はショートハイドレーション法を用い、治療期間中に ALA 内服を行う (図 1)。

本研究に用いる ALA は、連携研究者である中島元夫 (SBI ファーマ株式会社) の所属する SBI ファーマ社から供給を受ける。ALA は皮膚癌や食道癌に対する光線力学療法や

脳腫瘍における体内診断薬としてすでに臨床応用され、その経口投与における安全性はすでに広く証明されている。

臨床第Ⅰ相試験 主要評価項目：腎障害防止補助剤としての5-ALAの安全性、副次的評価項目：腎障害抑制効果【対象】組織学的に確認された切除不能または再発の胃癌症例、プラチナ製剤に対して一次治療、PS 0-2、3ヶ月以上の生存が期待される症例、主要臓器機能が保たれている、以上の適格基準を満たす症例を登録。【方法】TS-1 80 mg/m<sup>2</sup> day1-21、CDDP 60 mg/m<sup>2</sup>を day 8 に投与。5-ALA リン酸として300 mgをシスプラチン投与4日前のday4から16まで内服。CDDP投与時の輸液はショートハイドレーション法を実施。SP療法は最大6コースとし、安全性の評価（CTCAE version4.0）、外来移行可能と判断した率、相対用量強度（RDI）の算出を行う。

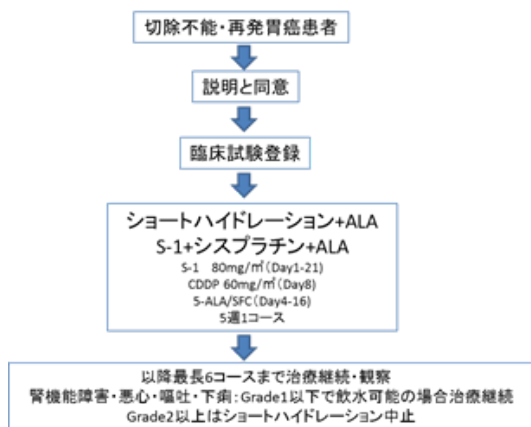


図1 シスプラチン投与による腎障害予防補助薬としての5-アミノレブリン酸の安全性の検討

#### 4. 研究成果

2017年12月現在で8例登録  
男性6名 女性2例 年齢64-78歳 平均71.1歳

ショートハイドレーション法に5-アミノレブリン酸(5-ALA)を加えた切除不能・再発胃癌患者に対するSP療法において、重篤な腎機能障害を含め、Grade3以上の有害事象は認められていない。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Yamatsuji T, Ishida N, Takaoka M, Hayashi J, Yoshida K, Shigemitsu K, Urakami A, Haisa M, Naomoto Y: False-Positive Cases of Fluorodeoxyglucose-Positron Emission

Tomography/Computed Tomographic Scans in Metastasis of Esophageal Cancer. Clin Med Insights Case Rep, 査読有, 10:1179547617703402, 2017, DOI: 10.1177/1179547617703402

Yamatsuji T, Fujiwara Y, Matsumoto H, Hato S, Namikawa T, Hanazaki K, Takaoka M, Hayashi J, Shigemitsu K, Yoshida K, Urakami A, Uno F, Nishizaki M, Kagawa S, Ninomiya M, Fujiwara T, Hirai T, Nakamura M, Haisa M, Naomoto Y: Feasibility of sequential adjuvant chemotherapy with a 3-month oxaliplatin-based regimen followed by 3 months of capecitabine in patients with stage III and high-risk stage II colorectal cancer: JSWOG-C2 study. Mol Clin Oncol, 査読有, 3(3):527-532, 2015, DOI: 10.3892/mco.2015.500

〔学会発表〕(計 3 件)

山辻知樹, 近藤健介, 石田尚正, 磯田竜太郎, 湯川拓郎, 高岡宗徳, 林次郎, 吉田和弘, 深澤拓也, 中島一毅, 浦上淳, 森田一郎, 羽井佐実, 杭ノ瀬昌彦, 猶本良夫: 5-アミノレブリン酸によるシスプラチン腎毒性抑制作用の臨床応用. 第118回日本外科学会学術集会, 2017年4月7日, 東京国際フォーラム(東京都千代田区)

山辻知樹, 吉田将和, 石田尚正, 櫻井早也佳, 湯川拓郎, 平林葉子, 高岡宗徳, 深澤拓也, 林次郎, 吉田和弘, 繁光薫, 中島一毅, 浦上淳, 森田一郎, 杭ノ瀬昌彦, 末廣満彦, 物部泰昌, 春間賢, 河本博文, 猶本良夫: 食道癌術後再建胃管癌の診断および治療法の検討. 第92回日本消化器内視鏡学会総会. 2016年11月5日, 神戸コンベンションセンター(兵庫県神戸市)

猶本良夫: 5-アミノレブリン酸によるシスプラチン腎毒性抑制作用の臨床応用. 第6回川崎医科大学学術集会. 2015年8月1日, 川崎医科大学(岡山県倉敷市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:

出願年月日：  
国内外の別：  
取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山辻 知樹 (YAMATSUJI, Tomoki)  
川崎医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：40379730

### (2) 研究分担者

猶本 良夫 (NAOMOTO, Yoshio)  
川崎医科大学・医学部・教授  
研究者番号：00237190

高岡 宗徳 (TAKAOKA, Munenori)  
川崎医科大学・医学部・講師  
研究者番号：50548568

### (3) 連携研究者 なし