

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007-2008
 課題番号：19790566
 研究課題名 (和文) 非小細胞肺癌患者における血中遊離 DNA を用いた治療効果予測の検討
 研究課題名 (英文) Prediction of response and toxicities using plasma free DNA and plasma drug concentration in patients with NSCLC
 研究代表者 木村 達郎 (KIMURA TATSUO)
 大阪市立大学・大学院医学研究科・病院講師
 研究者番号：50382049

研究成果の概要：

AMR 治療を施行された肺癌患者 35 例の血液中薬物濃度測定を行い臨床効果と比較検討を行った。AMR 投与後 4 日目の薬剤血漿濃度を測定することにより、その血液毒性が予測出来ること、また、その血液毒性の強さは薬剤血漿濃度と Sigmoid 相関がみられ、シスプラチンとの併用においては AMR の血液毒性は Sigmoid Emax Model において左方偏移することがわかった。また、AMR-OH の Cut Off 値を 13.0ng/ml とすると陽性反応的中度、陰性反応的中度は 91%と 63%であり、毒性の予測が簡便になった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,900,000	0	1,900,000
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	390,000	3,590,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：(1)肺癌 (2)呼吸器病学 (3)アムルビシン (4)アムルビシノール
 (5)薬物動態 (6)薬力学 (7)血漿濃度

1. 研究開始当初の背景

担癌患者の血液中には癌特異的 DNA/RNA が存在し早期癌であっても同定され、治療経過中に減少、消失することから、早期発見や治

療感受性のモニタリングとしての意義が期待されている。また、血漿中 DNA 濃度に加え、血漿 DNA 中の癌関連遺伝子のメチル化や変異、薬剤血漿中濃度を測定し、治療効果、予後を検討する研究が報告されている。

2. 研究の目的

トポイソメラーゼ阻害剤を用いた肺癌の化学療法治療において癌特異的 DNA マーカーや薬物特異的マーカーを患者血漿より測定し、治療効果、副作用を予測し、治療中あるいは治療後早期に個体の腫瘍の薬剤感受性を正確に判定し、より効果的な治療方法、患者選択について考察することにある。

3. 研究の方法

(1) 肺癌に対する塩酸アムルピシンとシスプラチン併用療法の臨床第 I/II 相試験

手術不能未治療非小細胞肺癌に対する塩酸アムルピシンとシスプラチン併用療法の臨床第 I 相試験が終了し、最大耐用量は塩酸アムルピシン 35mg/m²、シスプラチン 80mg/m²、推奨用量は塩酸アムルピシン 30mg/m²、シスプラチン 80mg/m²であった。この推奨用量にて臨床第 II 相試験を施行した。

(2) 患者血清、腫瘍組織の保存

この治療を施行された臨床試験という患者背景の整った症例において、本研究の同意を得た患者に対し血漿保存を行い、アムルピシン (AMR-Day 2, AMR-Day 4)、その活性体であるアムルピシノール (AMR-OH-Day 2, AMR-OH-Day 4) を測定した。より各採血ポイントにて採血を行い、血漿中アムルピシン、その活性体であるアムルピシノール、HPLCにて測定、シスプラチンを原子吸光度法にて測定した。薬物濃度測定、各種 DNA マーカーの測定、及び、治療効果、副作用との相関を検討した。

(3) 血漿中薬物濃度

好中球減少率の比較には Sigmoid Emax Model を用いた。以下の式を用い、相関関係を検出した。

$$dANC = \frac{(\text{Pretreatment count} - \text{Nadir count})}{(\text{Pretreatment count})} \times 100$$

$$dANC = \frac{E_{\max} \times (\text{AMR-OH})^{\gamma}}{E_{\max} + EC_{50}^{\gamma}} \times 100$$

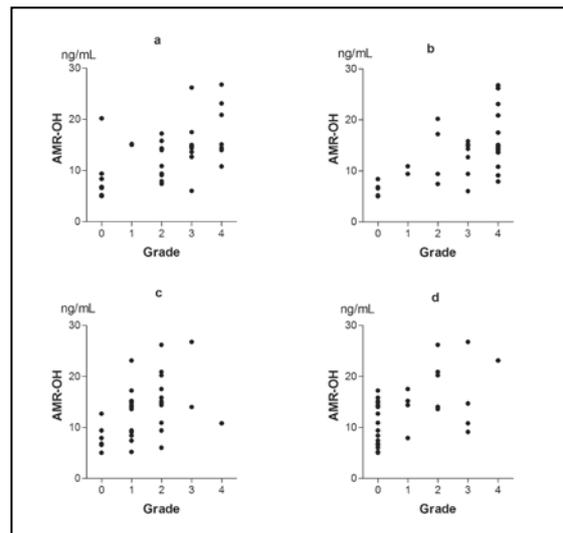
(4) 統計学的検討

血漿中アムルピシン、アムルピシノールの濃度比較においては、Mann-Whitney's U test、PK との比較においては、Spearman's rank test、PD との比較においては、nonparametric Kruskal-Wallis test を用いた。P 値は、0.05 未満を有意とした。

4. 研究成果

(1) 手術不能非小細胞肺癌に対する塩酸アムルピシンとシスプラチン併用療法の臨床第 I/II 相試験は終了し、奏功率は 42.1%、無再発期間は、5.5 ヶ月、全生存期間は、16.4 か月、1 年生存率は、65.2%であった。本臨床試験については、現在投稿中である。

(2) 非小細胞肺癌症例に加え、小細胞肺癌症例もあわせ、35 例 (非小細胞肺癌: 23 例, 小細胞肺癌: 10 例, その他: 2 例) に対し投与直前、初回投与後 24 時間 (Day 2)、72 時間 (Day 4) の計 3 ポイントにおいて採血、血漿保存を行い、アムルピシン (AMR-Day 2, AMR-Day 4)、その活性体であるアムルピシノール (AMR-OH-Day 2, AMR-OH-Day 4) を測定し、その治療効果、血液毒性、非血液毒性との比較検討を行った結果、下図のように NCI-CTC の Grade において、白血球減少、好中球減少、貧血と AMR-OH Day 4 がそれぞれ有意に相関した。血小板減少とは、相関の傾向がみられた。



Distributions of plasma concentration of amrubicinol (AMR-OH) on day 4 as a function of hematological toxicity grades in patients treated with the first cycle of amrubicin. (a) leukopenia, (b) neutropenia, (c) anemia, (d) thrombocytopenia.

(3) AMR-OH-Day 4 と好中球減少率とは、下図のように Sigmoid Emax Model において相関がみられた。相関係数は以下に示す通りであり、全患者群、アムルビシン単独群、シスプラチン併用群の 3 群とも相関がみられた。

All patients:

Emax=96.80, EC50=4.98, and γ =2.30

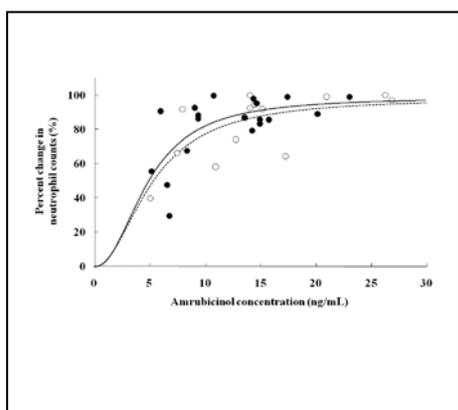
AMR alone:

Emax=98.37, EC50=5.19, and γ =1.99

AMR with CDDP:

Emax=99.01, EC50=4.91, and γ =2.21

シスプラチンとの併用においては AMR の血液毒性は、アムルビシン単独群に比し Sigmoid Emax Model において左方偏移することがわかった。



Sigmoid Emax modeling of percentage change in neutrophil count versus plasma concentration of amrubicinol on day 4 for subgroups of patients treated with amrubicin alone (open circles and dotted lines) or those with co-administration with cisplatin (closed circles and solid lines).

アムルビシノール第 4 日目の血漿濃度の Cut Off 値を 13.0ng/ml とすると、好中球減少が 80%を示す場合の陽性反応的中度、陰性反応的中度は 91%と 63%であった。

以上により、この研究の意義、重要性としては、AMR 投与後 4 日目の薬剤血漿濃度を測定することにより、その血液毒性が予測出来ること、また、その血液毒性の強さは薬剤血漿濃度と Sigmoid 相関がみられ、カットオフ値を設けることにより、毒性の予測が簡便になったことである。

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 1 件)

Plasma concentration of amrubicinol in plateau phase in patients treated for 3 days with amrubicin is correlated with hematological toxicities.

Kimura T, et al. Anticancer Drugs. 2009 Apr 4. [Epub ahead of print] 査読あり、掲載確定 (Web ではすでに掲載済み)

[学会発表] (計 3 件)

1. Pharmacokinetic and pharmacodynamics (PK/PD) approach for myelosuppressions of amrubicin (AMR) in patients with lung cancer

Kimura T, et al

平成 20 年 5 月 30 日

American Society of Clinical Oncology
Chicago, Illinois, USA

2. アムルビシン投与患者における臨床効果と薬物血中濃度との比較検討

木村達郎

平成 20 年 10 月 30 日

日本癌治療学会 名古屋

3. アムルビシン投与患者における臨床効果と薬物血中濃度との比較検討

木村達郎

平成 20 年 11 月 13 日

日本肺癌学会 北九州

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木村 達郎 (KIMURA TATSUO)
大阪市立大学・大学院医学研究科・病院講師
研究者番号：50382049

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし