

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2010年度
 課題番号：19590533
 研究課題名（和文）薬物動態・薬理遺伝学に基づいたテーラーメイド抗がん剤治療の標準治療化に関する研究
 研究課題名（英文）Standardization of taylor-made chemotherapy based on pharmacokinetics and pharmacogenomics
 研究代表者
 石黒 洋（ISHIGURO HIROSHI）
 京都大学・医学研究科・講師
 研究者番号：20422925

研究分野：医歯薬学
 科研費の分科・細目：境界医学・応用薬理学
 キーワード：臨床薬理学

1. 研究計画の概要

抗がん剤の多くは、肝臓や腎臓で代謝・排泄されるが、体表面積(BSA)がこれらの臓器機能と相関するというはっきりとした根拠は存在しない。肝臓の代謝酵素（CYP や UGT1A1 など）の遺伝子多型や併用薬が薬物動態に影響を及ぼし、その結果として副作用や有効性にも影響することがある。テーラーメイド医療として、個々の患者における遺伝子多型や薬物動態を基に個々の患者における効果や副作用の確率を予想して投与量を調整する方法は、理論的に最も単純でかつ確実な方法である。

京都大学大学院医学研究科・医の倫理委員会にて承認された医師主導臨床試験において臨床研究実施計画書(プロトコル)に従って肝代謝の抗がん剤投与がなされた患者の中で、副作用や最大耐量(MTD)との関連が示唆される AUC(Area Under the Blood Concentration-time Curve)やクリアランス(CL)などの薬物動態因子や薬物代謝酵素の遺伝子多型などの中から、重篤な副作用や最大耐量(MTD)と良く相関するだけでなく、臨床の現場において広く普及が可能な検査法の組み合わせを同定する。

2. 研究の進捗状況（22年3月末時点）

(1) 研究代表者として、臨床研究実施計画書・同意説明文書を作成し、倫理委員会承認を得て施行し終了した臨床試験は以下のとおりである。

乳癌症例を対象とした術後補助療法としての個人内用量漸増を伴う経口 CEF療法—第 I・II 相試験—

エピルビシン薬物動態測定・解析含む

(2) 研究代表者として、臨床研究実施計画書・同意説明文書を作成し、倫理委員会承認を得て施行中の臨床試験は以下のとおりである。

① 進行乳癌症例を対象としたドセタキセル化学療法に伴う爪の変化と冷却グローブによる予防効果の検討

ドセタキセル薬物動態測定・解析含む

2010年6月で登録終了予定

全25例予定で22例まで登録済

② アンスラサイクリン系薬剤かつ、タキサン系薬剤の治療歴を有する再発・転移乳癌に対する CPT-11/S-1 併用療法の第 I / II 相臨床試験（多施設共同試験）

第 I 相は終了し、第 II 相試験登録中
 イリノテカン薬物動態・代謝酵素遺伝子多型測定・解析含む

2011年7月まで登録期間延長予定

全49例予定で26例登録済

③ 乳癌内分泌療法において薬物代謝酵素遺伝子多型が薬物血中濃度に及ぼす影響の検討（多施設共同試験）

タモキシフェンまたはトレミフェン及びそれぞれの活性代謝物薬物血中濃度測定・解析含む

2011年1月で登録終了予定

京大病院は全60例予定で35例登録済

④ ホルモン感受性乳癌症例を対象とした遺伝薬理学および薬物動態学に基づいた抗エストロゲン療法の臨床薬理学試験（多施設共同試験）

トレミフェン活性代謝物の薬物血中濃度をモニターしながら増量していく臨

床試験

2010年5月～多施設共同試験に移行

- ⑤ 抗がん剤による重篤な有害事象発現患者における抗がん剤代謝酵素の遺伝子多型および薬物動態に関する研究

各種抗がん剤の体液中有残存濃度と代謝酵素の遺伝子多型の測定を行う。

登録症例 1例

- (3) **研究代表者**として臨床研究実施計画書・同意説明文書作成と倫理委員会承認に向けた準備している臨床試験は以下のとおりである。

化学療法抵抗性ホルモン受容体陽性乳癌に対するTS-1術後療法第Ⅲ相試験
(高度医療評価制度、多施設共同試験)
薬物動態および薬理遺伝学の付随研究を計画している。

3. 現在までの達成度

研究代表者として現在施行中の臨床試験の多くは、予定期間内に予定症例数の集積が見込まれており、おおむね順調に進展しているといえる。

4. 今後の研究の推進方策

症例登録が遅れていた「アンスラサイクリン系薬剤かつ、タキサン系薬剤の治療歴を有する再発・転移乳癌に対するCPT-11/S-1併用療法の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験」は、登録期間の1年延長を行うとともに、他施設の協力を仰いだ。

5. 代表的な研究成果

(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16件)

- ① Kanai M, Yoshioka A, Ishiguro H(12番目/16人), et al, Associations between glutathione S-transferase pi Ile105Val and glyoxylate aminotransferase Pro11Leu and Ile340Met polymorphisms and early-onset oxaliplatin-induced neuropathy, Cancer Epidemiol, 査読あり, Vol. 34, 2010, 189-93
- ② Ishiguro H(1番目/8人), Kondo M, Hoshi SL, et al, Economic evaluation of intensive chemotherapy with prophylactic granulocyte colony-stimulating factor for patients with high-risk early breast cancer in Japan, Clin Ther, 査読あり, Vol. 32, 2010, 311-26
- ③ Kanai M, Morita S, Ishiguro H(11番目/15人), et al, A history of smoking is

inversely correlated with the incidence of gemcitabine-induced neutropenia, 査読あり, Ann Oncol, Vol.20, 2009, 1397-401

- ④ Ishiguro H(1番目/9人), Kitano T, Yoshibayashi H, et al, Prolonged neutropenia after dose-dense chemotherapy with pegfilgrastim. Ann Oncol, 査読あり, Vol.19, 2008, 1019
- ⑤ Kondo M, Hoshi SL, Ishiguro H(3番目/5人), et al, Economic evaluation of 21-gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer in Japan, Breast Cancer Res Treat, 査読あり, Vol. 112, 2008, 175-87.

[学会発表] (計17件)

- ① Ishiguro H(1番目/6人), Park BW, Bando H, et al, Inter-ethnic variation in the Pharmacodynamic Parameters of Aromatase Inhibitors: A Retrospective Observational Study, 20th Asia Pacific Cancer Conference, 2009/11/13, Tsukuba Japan
- ② Kawaguchi K, Ishiguro H(2番目/10人), Morita S, et al, Correlation between docetaxel-induced skin toxicity and the use of steroid and H₂ blockers: A multi-institution survey, American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2009, 2009/5/31, Orlando, USA
- ③ 石黒洋, Right drugs for right target at right dose, 第47回日本乳癌学会, 2009/10/23, 横浜

[図書] (計8件)

- ① Ishiguro H, Yano I, Toi M, Bentham Science Publishers Ltd, Important Drug Interactions for Clinical Oncologists, in Frontiers in Drug Design & Discovery, 2009, Vol.4, p97-121
- ② Ishiguro H, Yano I, Toi M. Bentham Science Publishers Ltd, Pharmacogenomic Considerations in Breast Cancer Management, in Frontiers in Drug Design & Discovery, 2009, Vol.4, p122-34
- ③ 戸井雅和, 石黒洋, メディカルレビュー社, 乳癌レビュー2009, 2009, 総217

以上