

平成 24 年 6 月 5 日現在

期間番号：14301
研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2007～2011
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 tailor-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・特定講師
研究者番号：20422925

研究成果の概要（和文）：

肝代謝型抗がん薬は治療域が狭いだけでなく薬物動態の個人間差異が大きい。遺伝子多型や併用薬および薬物動態などの情報を基に投与量を個別に調整する方法は、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を得て、複数の臨床薬理学関連の医師主導臨床試験を行い、薬物動態の個人間差異を出来るだけ小さくするための手法の可能性を検討した。

研究成果の概要（英文）：

Anti-neoplastics metabolized by liver has not only with narrow safety margin but also large inter-individual variation in pharmacokinetics. Dosing based on the knowledge of pharmacogenomics, drug interaction and pharmacokinetics are the most simple and reliable methods. We have conducted several investigator-initiated clinical pharmacology trial under approval of ethics committee of Kyoto University Hospital and searched for possibility for minimizing inter-individual variation in pharmacokinetics.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	900,000	270,000	1,170,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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. 研究開始当初の背景

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。

2. 研究の目的

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理論的に最も単純かつ確実な方法を、臨床試験として検討する。

3. 研究の方法

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。

4. 研究成果

(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。

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解析含、登録期間～平成22年6月)

冷却グローブの有効性が劣らず忍容性がより高い使用方法およびドセタキセル薬物動態や総投与量と有害事象の関連などの試験結果を国内外の学会(日本臨床腫瘍学会、Multinational Association of Supportive Care in Cancer)および英文雑誌(Supportive Care in Cancer)にて報告した。

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(CPT薬物動態・代謝酵素遺伝子多型解析含、登録期間～平成23年7月)

当院登録患者ではイリノテカンの薬物動態測定およびCirculating Endothelial Cell & Circulating Endothelial Progenitor解析も施行した。全登録患者37例中18例を当院から登録し、現在症例報告書の集積および解析中である。

(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**を得て現在施行中の臨床試験は以下のとおりである。

①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(CYP2D6遺伝子多型・抗エストロゲン剤薬物動態解析含、登録期間～平成24年7月)

当院予定登録症例(40例)は終了した。多施設共同研究は、平成24年2月末現在で300症例中279例が既に登録されている。

②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(トレミフェン薬物動態解析含む)

予定症例30例中、当院からは5例登録された。全体での登録症例数は14例である。

③「エストロゲン受容体陽性HER2陰性乳癌に対するS-1術後補助療法ランダム化比較第III相試験」におけるバイオマーカー探索研究(薬理ゲノム・薬物動態/薬理学研究(S-1薬物動態解析含む)

倫理委員会承認を得て試験を開始した。平成23年5月11日時点で3例登録された。

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11件)

Kanai M, Ishiguro H (2番目), et al., Temporary blood pressure drop after bevacizumab administration is associated with clinical course of advanced colorectal cancer. *Br. J Cancer*, 査読あり, Vol.105, 2011, p1693-6, doi: 10.1038/bjc.2011.398

Ishiguro H(1番目), Yano I, Yanagihara K, et al., Degree of freezing does not affect efficacy of frozen gloves for prevention of docetaxel-induced nail toxicity in breast cancer patients. *Support Care Cancer*, 査読あり, 2011, Epub ahead of print, doi: 10.1007/s00520-011-1308-4

Kawaguchi K, Ishiguro H(2番目), et al., Correlation between docetaxel-induced skin toxicity and the use of steroids and H2 blockers: A multi-institution survey. *Breast Cancer Res Treat*, 査読あり, Vol.130, 2011, p627-34, doi: 10.1007/s10549-011-1641-9

Ali MA, Ishiguro H(5番目), et al., Determining circulating endothelial cells using CellSearch system during preoperative systemic chemotherapy in breast cancer patients. *Eur J Cancer*, 査読あり, Vol.47, 2011, p2265-72, doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.015

Kanai M, **Ishiguro H**(8 番目), et al., Dose-escalation and pharmacokinetic study of nanoparticle curcumin, a potential anticancer agent with improved bioavailability, in healthy human volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol*, 査読あり, Vol.69, 2012, p65-70, doi: 10.1007/s00280-011-1673-1

Yanagihara K, **Ishiguro H**(7 番目), et al., Phase II study of S-1 and docetaxel for previously treated patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 査読あり, Vol.66, 2010, p913-8, doi: 10.1007/s00280-009-1239-7

Toi M, , **Ishiguro H**(12 番目), et al., The Breast Cancer Working Group presentation was divided into three sections: the epidemiology, pathology and treatment of breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 査読あり, Vol.40 Suppl.1, 2010, i13-8, doi: 10.1093/jjco/hyq122

Kanai M, **Ishiguro H**(12 番目), Yanagihara K, 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, p189-93, doi: 10.1016/j.canep.2010.02.008

Kanai M, **Ishiguro H**(11 番目), Yanagihara K, et al., A history of smoking is inversely correlated with the incidence of gemcitabine-induced neutropenia. *Ann Oncol*, 査読あり, Vol.20, 2009, p1397-401, doi: 10.1093/annonc/mdp008

Ishiguro H(1 番目), et al., Drug interactions in medical oncology (in Japanese). *Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy*, 査読あり, Vol.36, 2009, p879-85, <http://mol.medicalonline.jp/library/archive/search?jo=ab8gtkrc&ye=2009&vo=36&nu=5&st=879>

Ishiguro H(1 番目), Yanagihara K, et al., Prolonged neutropenia after dose-dense chemotherapy with pegfilgrastim. *Ann Oncol*, 査読あり, Vol.19 2008, p1019-20, doi: 10.1093/annonc/mdn051

[学会発表] (計 7 件)

Ishiguro H, Yanagihara K, et al., Degree of freezing does not affect frozen glove efficacy for prevention of docetaxel-induced nail toxicity in breast cancer patients. *Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)*, 2011/6/24, Athens, Greece

Nagai H, **Ishiguro H**, et al., A double-blind, randomized, multicenter study regarding the effects of solution for gemcitabine on frequency and degree of vascular pain in patients with cancer. *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, 2011.6.3~7, Publish-only

Nishimura T, **Ishiguro H**, et al., Prevention of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting by Olanzapine in Japanese Patients with Early Breast Cancer. 22nd International Congress on Anti-Cancer Treatment (ICACT), 2011/2/1-2, Paris, France

Ishiguro H. Breast cancer clinical trail design in the era of personalized medicine (Invited speaker), *Frontiers in Gynecologic Oncology*, 2010/12/19, Taichung, TAIWAN, R.O.C.

Ishiguro H. Important Drug Interaction for Clinical Oncologist (Invited speaker & Session Chair), BIT Life Sciences' 3rd World Cancer Congress-2010, 2010/6/23, Singapore

Ishiguro 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

Kawaguchi K, **Ishiguro H**, et al.(Japan Breast Cancer Research Group), Correlation between docetaxel-induced skin toxicity and the use of steroid and H₂ blockers: A multi-institution survey, *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, 2009.5.29~6.2, Orlando, FL, U.S.A.

[図書] (計 9 件)

石黒洋, 他、総合医学社、エビデンスに基づいたがん薬物療法エキスパートマニュアル、2012、533 頁(p67-84)

石黒洋, 他、メディカルレビュー社、乳癌レビュー2012、2011、296 頁(p122-7, 177-95, 225-34)

石黒洋, 他、技術情報協会、抗がん剤の開発戦略と承認申請のポイント、2011、377 頁 (p75-86)

石黒洋, 他、文光堂、外来がん化学療法マニュアル、2009、458 頁(p6-11)

石黒洋, 他、南江堂、外科研修マニュアル、2009、538 頁(p223-43)

石黒洋, 他、メディカルレビュー社、乳癌
レビュー2009、2009、220 頁(p90-4, 139-51,
164-72)

石黒洋, 他、南山堂、What' s New in
Oncology、2009、658 頁(p63-104)

Ishiguro H, et al., BENTHAM SCIENCE
PUBLISHERS LTD., Frontiers in Drug
Design & Discovery, 2009, eBook(p97-134)

石黒洋, 他、医薬ジャーナル社、インフォ
ームドコンセントのための図説シリーズ
乳がん薬物療法、2008、92 頁(p88-91)

石黒洋, 他、エルゼビア・ジャパン、オス
トラMedical Handbook、2008、1046 頁
(p531-54)

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

矢野 育子 (YANO IKUKO)
京都大学・薬学研究科・准教授
研究者番号：50273446

柳原 一広 (YANAGIHARA KAZUHIRO)
京都大学・医学研究科・准教授
研究者番号：70332731