

機関番号：34306

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590144

研究課題名 (和文) 大腸癌化学療法における経口フッ化ピリミジン系代謝拮抗剤の適正使用に関する研究

研究課題名 (英文) Appropriate use of the oral fluoropyrimidine anticancer drugs in patients with colorectal cancer

研究代表者

西口 工司 (NISHIGUCHI KOHSHI)

京都薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：80379437

研究成果の概要 (和文)：進行・再発大腸癌の標準的癌化学療法である FOLFIRI 療法に含まれる 5-FU の適切な投与について、薬物動態学的解析を介して検討した。その結果、経口投与製剤である UFT を用いた場合、本邦における FOLFIRI 療法の治療成績と比較して有害事象発現の観点からは同等であること、5-FU 血漿中濃度は維持可能であること、さらには 5-FU の急速静脈内投与の併用が不可欠であること、について明らかにすることができた。

研究成果の概要 (英文)：In the patients with advanced colorectal cancer, pharmacokinetic evaluation was performed to assess whether constant exposure to 5-FU in FOLFIRI regimen was achieved by repetitive oral UFT, and clinical outcome was evaluated. In this study, the incidence of dose-limiting toxicity was almost the same as for FOLFIRI regimen. Pharmacokinetic evaluation suggested continuous exposure to 5-FU by means of repetitive oral UFT administration. However, the bolus injection of 5-FU was thought to be necessary to ensure the efficacy in the chemotherapeutic regimen with repetitive oral UFT.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：大腸癌、がん化学療法、フッ化ピリミジン系、代謝拮抗剤、適正使用

1. 研究開始当初の背景

近年、高齢化や食生活の欧米化に伴い日本における大腸癌発症数は増加している。大部分の大腸癌は分化型腺癌であり、適切な手術が行われれば、外科的治療の有効性が高い癌である。しかし、外科的切除後であっても、再発の危険性があることから、術後補助化学療法は重要であり、適応症例や有効なレジメンについて十分な検討を行う必要がある。ま

た、化学療法のみで治癒する例はほとんど見られないものの、進行・再発大腸癌に対する化学療法の治療効果は改善しつつある。

進行・再発大腸癌に対する化学療法はフッ化ピリミジン系代謝拮抗剤である 5-fluorouracil (5-FU) 単剤投与から始まり、biochemical modulation (BCM) の概念に基づいて、5-FU の効果を増強させる薬剤として leucovorin (LV) が検討され、5-FU/LV

療法が誕生した。1980年代前半から5-FU/LV療法について多くの研究成果が報告された結果、本療法によって再現性のある奏効率が得られるようになり、長らくの間、本療法が、国際的にも、標準的化学療法とされてきた。その後、irinotecan hydrochloride (CPT-11)が開発され、欧米において5-FU/LVとCPT-11の併用 (FOLFIRI) 療法が進行・再発大腸癌に対する1st-lineとして承認された。また、進行・再発大腸癌に対するFOLFIRI療法の抗腫瘍効果、延命効果が明らかになるのと時期を同じくして、5-FU/LV療法とoxaliplatin (OHP)の併用 (FOLFOX) 療法も開発された。現在では、FOLFIRI療法あるいはFOLFOX療法が、進行・再発大腸癌に対する標準的化学療法とされるに至っている。しかしながら、これら治療法については、患者のquality of life (QOL)に関する問題点が指摘されており、早急の改善が望まれている。一方、本邦では、毒性軽減を含めた患者QOL改善につながる経口フッ化ピリミジン系代謝拮抗剤が開発され、UFT、TS-1、Capecitabineなどが脚光を浴びている。そして、進行・再発大腸癌に対して、経口フッ化ピリミジン系代謝拮抗剤を用いた治療レジメンも考案されつつある。

2. 研究の目的

FOLFIRI療法あるいはFOLFOX療法など、大腸癌標準的化学療法レジメンの多くは、5-FU持続静注/LVを中心に構築されている。しかし、その持続静注は46時間という長時間にわたって患者を拘束し、また、IVHポートの留置を必要とするなど、患者のQOLを大きく損なうことが問題とされてきた。

一方、5-FU持続静注/LVと同様に5-FU血漿中濃度維持が可能な経口フッ化ピリミジン系代謝拮抗剤としてUFTがあげられる。UFTは、5-FUのプロドラッグであるtegafurと5-FUの代謝酵素の一つとして知られているdihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)に高い親和性を有するuracilがモル比1:4で配合された経口製剤であり、5-FU血漿中濃度維持を目的として、日本で開発された。また、UFTには、BCMの概念が取り入れられ、uracilが5-FUの分解を阻害することも大きな特徴である。

最近、欧米を中心に、転移性結腸・直腸癌を対象として5-FU持続静注/LV療法とUFT/LV反復経口投与療法のRCTを実施した結果、抗腫瘍効果および延命効果は5-FU持続静注/LV療法とUFT/LV反復経口投与療法で同等であるとともに、有害事象の発現は、UFT/LV反復経口投与療法の方が有意に少ないことが報告された。また、進行大腸癌患者の約80%が、非経口抗癌剤と同等の治療効果が得られるならば、経口抗癌剤による化学療

法を選択するとの報告も存在している。このように、経口投与であるUFT/LV療法は、持続静注投与である5-FU/LV療法と同等の抗腫瘍効果および延命効果を示し、また有害事象の観点からは比較的安全性に優れたがん化学療法レジメンとなる可能性を示唆する結果が報告されている。さらに、経口投与であることから患者への利便性は非常に高いと考えられる。

ところで、FOLFIRI療法あるいはFOLFOX療法には、5-FU急速静注とともに5-FU持続静注/LVが含まれており、5-FU急速静注の省略と5-FU持続静注/LVからUFT/LV反復経口投与への切り替えに対して、患者のQOLを高めるという観点から大きな注目が集まっている。しかしながら、5-FU持続静注投与を経口フッ化ピリミジン系代謝拮抗剤の投与に切り替えた際の影響に関する情報は、皆無に等しい。また、5-FU急速静注を組み合わせたレジメンとすることの科学的根拠を明確に示した報告はほとんど存在しない。

そこで本研究では、FOLFIRI療法に注目し、5-FU持続静注/LVをUFT/LV反復経口投与に切り替えたレジメン「CPT-11+5-FU急速静注+UFT/LV療法」について、有害事象発現に関する情報の収集を行うとともに、5-FU急速静注の必要性を明らかにする目的で、UFTの薬物動態学的解析を実施した。

3. 研究の方法

文書による同意が得られた進行・再発大腸癌患者10例を対象とし、無作為に、A群(1コース目にCPT-11+UFT/LV療法、2コース目にCPT-11+5-FU急速静注+UFT/LV療法)、およびB群(1コース目にCPT-11+5-FU急速静注+UFT/LV療法、2コース目にCPT-11+UFT/LV療法)に割り付けた。なお、本研究の実施については、神戸大学医学部附属病院における倫理委員会にて承認が得られている。

まず、「CPT-11+5-FU急速静注+UFT/LV療法」は、UFT/LV1日3回5日間反復経口投与、UFT/LVの初回投与30分後からCPT-11点滴投与、CPT-11点滴投与終了後からO-LV点滴投与、続いて5-FU急速静注にて構成したレジメンであり、9日間を休薬期間とし、14日間を1コースとして、計2コースを実施する。また、どちらかのコースで5-FU急速静注、O-LV点滴投与を省略する。なお、UFTの投与量は体表面積によって変更し、食事の前後1時間を避けて経口投与した。また、「CPT-11+UFT/LV療法」は、「CPT-11+5-FU急速静注+UFT/LV療法」と同様の投与量、投与スケジュールとするが、5-FU急速静注、O-LV点滴投与は行わないこととした。

次に、5-FU、uracil、tegafur血漿中濃度は、UFT/LV内服前、初回内服後経時的に採血を行い、HPLCにて測定した。測定結果は、A

群1コース目・2コース目、B群1コース目・2コース目、5-FU急速静注の有無に分け、それぞれ比較検討した。

なお、有害事象の評価は、CACTE ver3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0—December 12, 2003)³⁶⁾ (Table 25)に基づいて行った。

4. 研究成果

(1)有害事象

有害事象に関して、grade 3の好中球減少1例、grade 3のヘモグロビン減少1例が見られたものの、いずれも治療可能であった。また、コース途中で有害事象による中止例はなく、本邦におけるFOLFIRI療法の治療成績と同等であった。このことより、「CPT-11+5-FU急速静注+UFT/LV療法」の安全性には問題がないと考えられた。

(2)5-FU血漿中濃度

A群、B群のいずれのレジメンにおいても、5-FU急速静注の有無に関係なく、5-FU血漿中濃度は同等であることが確認できた。したがって、UFT/LV反復経口投与のみでも、5-FU血漿中濃度は維持できるとともに、その濃度維持には、5-FU急速静注の有無は関係しない可能性が示唆された。しかしながら、UFT/LV初回経口投与から10、24、48時間後の各々の血漿中濃度を5-FU急速静注の有無で比較した結果、24、48時間後の5-FU血漿中濃度は、5-FU急速静注を行った群で有意に高くなることが明らかとなった。FOLFIRI療法における5-FU体内動態の報告はされておらず、5-FU有効血漿中濃度も定かではない。5-FUの半減期が約15分程度であることを考え合わせると、本検討にて得られた結果は、5-FU急速静注が5-FU血漿中濃度をより高濃度に保つために重要である可能性を示唆するものであると考えられる。UFT/LV反復経口投与のみでも、5-FU血漿中濃度の維持は可能であるが、5-FU急速静注と併用することにより、治療上有効な5-FU血漿中濃度をより高濃度に保持することが可能であることを示唆していると思われる。大腸癌標準的化学療法レジメンの多くは、5-FU急速静注と5-FU持続静注/LV(本研究では5-FU急速静注とUFT/LV反復経口投与)が併用されている。これまで、5-FUの投与方法が急速静注の場合は濃度依存的にRNA機能を低下させ、持続静注の場合は時間依存的にDNA合成を阻害することを利用し、RNA機能低下、DNA合成阻害の両方から作用することによって抗腫瘍効果の向上を図っているとも説明されてきた。また、5-FU急速静注とtegafurから代謝された5-FUのDPDによる分解が、UFTに含有されているuracilによって阻害され、長時間の5-FU血漿中濃度維持が可能になると考えられて

いる。

一方、5-FU血漿中濃度には、その体内動態に顕著な個人差が確認された。これには5-FUの代謝酵素であるDPD活性の違いが関与している可能性が推測される。生体内に投与された5-FUは、その大部分が主として肝臓に存在するDPDによって速やかに分解される。つまり、DPD活性の高い患者においては、5-FUの分解が速く、逆に、DPD活性の低い患者や、DPDが遺伝的に欠損している患者においては、5-FUが分解されず、血漿中濃度が高くなり、長時間作用が持続する。このような酵素欠損はDPDをコードする遺伝子(DPYD)の多型に原因のあることが報告されている。今回、5-FU血漿中濃度に個人差が生じた原因の一つとして、DPYD遺伝子の多型の存在が影響していることも推察され、今後のさらなる研究が必要であると考えられる。

(3)uracil血漿中濃度

uracil血漿中濃度は、UFT/LV反復経口投与によって維持可能であるとともに、その濃度維持に5-FU急速静注の有無は影響しないことが確認できた。また、uracil血漿中濃度については、いずれの時刻においても5-FU急速静注の有無による有意な差を認めなかった。したがって、5-FU急速静注の有無がuracil血漿中濃度推移に影響をおよぼす可能性は低いと考えられた。一方、uracil血漿中濃度には、その体内動態に顕著な個人差の存在が確認された。5-FUの場合と同様、uracilもDPDによって分解されることが知られており、uracil血漿中濃度推移に個人差を生じた原因としては、DPYD遺伝子の多型性の関与が強く示唆される。

(4)tegafur血漿中濃度

tegafur血漿中濃度は、UFT/LV反復経口投与によって維持可能で、その濃度維持に5-FU急速静注の有無は影響しないことが明らかとなった。また、これらtegafur血漿中濃度は、いずれの時刻においても5-FU急速静注の有無による有意な差を認めなかったため、その濃度推移に5-FU急速静注の有無が影響を与えないと考えられた。

また、A群では、1コース目、ならびに2コース目のいずれにおいても、UFT/LV反復経口投与前に5-FUは検出されなかった。これに対して、B群では、2コース目のUFT/LV反復経口投与前に5-FUが検出された。これは、tegafurの半減期が約6時間であること、また、1コース目のUFT/LV最終経口投与後に9日間休薬していることから考えると、B群1コース目に行った5-FU急速静注がtegafurの代謝に何らかの影響を及ぼしている可能性が推察された。さらに、tegafur血漿中濃度において、その血漿中濃度推移に顕著な個

人差が認められた。cytochrome P450 の一種である CYP2A6 により tegafur が 5-FU に代謝されることが明らかにされている。CYP2A6 には遺伝子多型が存在し、日本人においては CYP2A6*4 や CYP2A6*11 などが知られており、tegafur 血漿中濃度で認められた個人差の原因として CYP2A6 遺伝子多型が影響していることは、十分に考えられる。

以上、本研究においては、FOLFIRI 療法に含まれる 5-FU 持続静注/LV を UFT/LV 反復経口投与に切り替えたレジメン「CPT-11+5-FU 急速静注+UFT/LV 療法」について、有害事象発現に関する情報の収集を行うとともに、5-FU 急速静注の必要性を明らかにする目的で、UFT の薬物動態解析を行い、以下のような結論を得た。

- ① 有害事象として、好中球減少 1 例、ヘモグロビン減少 1 例を認め、共に、grade 3 であった。本邦における FOLFIRI 療法の治療成績と比較して、有害事象発現の観点からは同等であった。
- ② UFT/LV 反復経口投与により、5-FU 持続静注/LV の場合と同様、5-FU 血漿中濃度の維持が可能であった。
- ③ 治療上有効な 5-FU 血漿中濃度を確保するには、UFT/LV 反復経口投与のみでは不十分であり、5-FU 急速静注の併用が必要であった。

近年、癌治療に関して、患者は QOL を最大限に考えた治療方法を第一に望む傾向にあり、このような観点から経口フッ化ピリミジン系代謝拮抗剤には、その有用性が大いに期待されている。本研究成果は、5-FU 持続静注/LV から UFT/LV 反復経口投与への切り替え、ならびに 5-FU 急速静注の必要性に対して、重要な科学的根拠になるものと考えられる。

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 15 件)

- ① Akiko Kuwahara, Motohiro Yamamori, Kohshi Nishiguchi, Tatsuya Okuno, Naoko Chayahara, Ikuya Miki, Takao Tamura, Kaori Kadoyama, Tsubasa Inokuma, Yoshiji Takemoto, Tsutomu Nakamura, Kazusaburo Kataoka, Toshiyuki Sakaeda: Effect of dose-escalation of 5-fluorouracil on circadian variability of its pharmacokinetics in Japanese patients with Stage III/IVa esophageal squamous cell carcinoma. *Int. J. Med. Sci.*, **7**, 48-54 (2010). (査読有)
- ② Kohji Takara, Noriaki Kitada, Eri Yoshikawa, Kazuhiro Yamamoto, Sayo

Horibe, Toshiyuki Sakaeda, Kohshi Nishiguchi, Noriaki Ohnishi, Teruyoshi Yokoyama: Molecular changes to HeLa cells on continuous exposure to SN-38, an active metabolite of irinotecan hydrochloride. *Cancer Lett.*, **278**, 88-96 (2009). (査読有)

- ③ Akiko Kuwahara, Motohiro Yamamori, Kohshi Nishiguchi, Tatsuya Okuno, Naoko Chayahara, Ikuya Miki, Takao Tamura, Tsubasa Inokuma, Yoshiji Takemoto, Tsutomu Nakamura, Kazusaburo Kataoka, Toshiyuki Sakaeda: Replacement of cisplatin with nedaplatin in a definitive 5-fluorouracil/cisplatin-based chemoradiotherapy in Japanese patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int. J. Med. Sci.*, **6**, 305-311 (2009). (査読有)
- ④ Chiho Komoto, Tsutomu Nakamura, Nobuko Ohmoto, Hironao Kobayashi, Tatsuro Yagami, Kohshi Nishiguchi, Koichi Iwaki, Akiko Kuwahara, Motohiro Yamamori, Noboru Okamura, Katsuhiko Okumura, and Toshiyuki Sakaeda: Three-dimensional, but not two-dimensional, culture results in tumor growth enhancement after exposure to anticancer drugs. *Kobe J. Med. Sci.*, **53**, 335-343 (2008). (査読有)

[学会発表] (計 45 件)

- ① 濱口良平, 高良恒史, 峯垣哲也, 辻本雅之, 栄田敏之, 西口工司: 5-FU 並びに抗腫瘍性白金錯体に対する感受性規定因子の探索. 日本薬学会第 130 年会(岡山), 2010 年 3 月 28 日
- ② 峯垣哲也, 高良恒史, 濱口良平, 藪田直希, 辻本雅之, 西口工司: 大腸癌細胞での抗腫瘍性白金錯体及び 5-FU の感受性を規定する要因の探索. 日本薬学会第 130 年会(岡山), 2010 年 3 月 28 日
- ③ 藪田直希, 高良恒史, 峯垣哲也, 北田徳昭, 辻本雅之, 西口工司, 横山照由: 網羅的遺伝子発現解析に基づいた抗腫瘍性白金錯体感受性因子の探索, 第 19 回日本医療薬学会年会(長崎), 2009 年 10 月 25 日
- ④ 多田恵理, 打保裕子, 藤田恵, 丸上奈穂, 山道俊彦, 山本麻央, 堂下真梨, 和田敦, 角山香織, 榎本博雄, 西口工司, 平井みどり: 抗癌剤調製におけるシリンジによる測定誤差について. 第 18 回日本医療薬学会年会(札幌), 2008 年 9 月 20 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西口 工司 (NISHIGUCHI KOHSHI)
京都薬科大学・薬学部・教授
研究者番号：80379437

(2) 研究分担者

栄田 敏之 (SAKAEDA TOSHIYUKI)
京都大学・薬学部・教授
研究者番号：00304098
平井 みどり (HIRAI MIDORI)
神戸大学・医学部附属病院・教授
研究者番号：70228766
南 博信 (MINAMI HIRONOBU)
神戸大学・医学部附属病院・教授
研究者番号：60450574
田村 孝雄 (TAMURA TAKAO)
近畿大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：80324929
山森 元博 (YAMAMORI MOTOHIRO)
武庫川女子大学・薬学部・講師
研究者番号：10444613