

機関番号：32409  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2008～2010  
 課題番号：20590546  
 研究課題名（和文）薬物動態・遺伝子多型を指標とした抗がん剤投与量の新しい調節法の開発  
 研究課題名（英文）Phase I/II study of irinotecan plus infusional 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFIRI) in Japanese patients with advanced colorectal cancer and genetic testing for UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1\*28 and \*6.  
 研究代表者  
 長島 文夫（NAGASHIMA FUMIO）  
 埼玉医科大学・医学部・客員准教授  
 研究者番号：70348209

## 研究成果の概要（和文）：

大腸癌の薬物療法においてイリノテカン併用療法の用量設定試験を行った。UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 遺伝子多型がハイリスクでない患者においては、海外の用量と同じイリノテカン 180 mg/m<sup>2</sup> 隔週投与の安全性が確認できた。本邦ではイリノテカンは 150 mg/m<sup>2</sup> 隔週投与で承認されているため、海外とのグローバル治験参加にあたっては、本邦での安全性の根拠となるデータを提供できた。

研究成果の概要（英文）：This phase I/II study demonstrates that the recommended doses of irinotecan and infusional 5-fluorouracil in FOLFIRI for Japanese patients with advanced colorectal cancer who do not possess the UDP-glucuronosyltransferase 1A1\*28 allele are 180 and 2400 mg/m<sup>2</sup>, respectively. Toxicities occurring at the recommended doses are manageable in these patients.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	100,000	30,000	130,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

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：ヒト組織利用研究・臨床薬理学・ゲノム薬理学

## 1. 研究開始当初の背景

一般に、固形癌に対するがん化学療法は様々な臨床試験によりエビデンスが蓄積され、標準治療が確立されつつあり、各がん腫に対してそれぞれの標準治療を行うことで一定の治療効果を期待することができる。と

ころが、これは、大規模な臨床比較試験という方法論から得られたエビデンスであり、各患者個人に対しては実際には治療効果や副作用にばらつきがあり、治療法が最適化されているとは言い難い。切除不能大腸癌に対する標準治療のひとつに 5-フルオロウラシル、

ロイコボリン、イリノテカン塩酸塩（以下、イリノテカン）による併用療法（FOLFIRI 療法）があり、奏効割合は 40%程度、白血球減少などの骨髄抑制や悪心、嘔吐、下痢などの副作用の発現は個人差が大きい。実際の医療現場では、体表面積から計算された投与量により初回治療をおこない、効果・有害事象を考慮したうえで 2 コース目以降の抗がん剤投与量を調節しており、テオフィリンやジゴキシンなどのような血中濃度を測定して投与量を調節する薬剤とは対照的である。がん薬物療法では FOLFIRI 療法のように多剤を併用することにより治療効果を上げ、有害事象を減じるといった考え方が主流になっており、投与量調節はより複雑なものとなるため、経験に基づく方法では限界がある。また、医師の考え方によって投与量調節にばらつきがあるため、がん薬物療法の標準化については均てん化を妨げているのが現状である。

バイオマーカーを用いて対象群を前層別し、治療法を選択するといったアプローチが個別化医療として盛んに研究されている。大腸癌において必須の薬剤であるイリノテカンでは代謝酵素である

UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 の遺伝子多型を確認することで好中球減少の高リスク患者を同定できる。治療導入前にこのような遺伝子情報を考慮して、安全な治療設計を構築することを目指す。

## 2. 研究の目的

がん薬物療法において、遺伝子多型や薬物動態に基づく投与法の調節法を開発することを目的とする。

## 3. 研究の方法

以下、研究テーマごとに示す。

### (1) 切除不能大腸癌における FOLFIRI の第 I/II 相試験の検討：

第 I 相試験のパートでは推奨用量決定のためイリノテカン、5FU の最大耐用量を評価した。用量はイリノテカンが 150 から 180mg/m<sup>2</sup>、5FU は 2000 から 2400 mg/m<sup>2</sup> で検討した。UGT1A1 遺伝子多型を併せて検討した。第 II 相試験のパートでは、UGT1A1\*28 アレルを持たない症例のみを登録し、FOLFIRI 推奨用量にて治療を行い、安全性を確認した。

### (2) UGT1A1\*1/\*28 および\*1/\*6 遺伝子多型を持つ日本人大腸癌患者の FOLFIRI の治療効果に与える影響の検討：

日本人において、UGT1A1 遺伝子多型\*1/\*1 の患者と\*1/\*6 あるいは \*1/\*28 の患者間で治療効果や毒性に差があるかのデータは乏し

い。切除不能大腸癌において初回治療として FOLFIRI 療法を行った患者を UGT1A1\*1/\*1 群と UGT1A1\*1/\*6 あるいは \*1/\*28 の 2 群に分け、レトロスペクティブに治療効果を検討した。

### (3) FOLFIRI を行った大腸癌患者における ABCC2 遺伝子多型とイリノテカンの薬物動態との関連の検討：

ATP-binding cassette, sub-family C, number 2 (ABCC2) はイリノテカン及び関連代謝物の胆汁排泄に関連しているとされる。切除不能大腸癌において FOLFIRI を行った患者で、ABCC2 遺伝子多型とイリノテカンおよびその代謝物の薬物動態との関連を検討した。67 人で ABCC2 遺伝子多型 (-1549G>A, -1023G>A, -1019A>G, -24C>T, 1249G>A and 3972C>T)、ハプロタイプを解析し、そのうちの 31 例において、薬物動態の解析を行った。

### (4) 日本人でイリノテカンを含むレジメンを施行した患者の UGT1A1 遺伝子多型頻度の検討：埼玉医大においてイリノテカンを含むレジメンを施行した 300 例のがん患者において UGT1A1 遺伝子多型の頻度の検討を行った。

## 4. 研究成果

以下、研究テーマごとに示す。

(1) 第 I 相試験のパート 15 例では、150mg/m<sup>2</sup> のコホートで 1 例で用量制限毒性として下痢が生じた。最大耐用量の決定には至らなかったが、推奨用量としてイリノテカン 180mg/m<sup>2</sup>、5FU 2400 mg/m<sup>2</sup> と決定した。計 25 人の患者において推奨用量で FOLFIRI が投与された。グレード 3、4 の好中球減少は 44% で発現し、グレード 3 以上の下痢は 4% であった。これらから、UGT1A1\*28 アレルを持たない症例ではイリノテカン 180mg/m<sup>2</sup>、5FU 2400 mg/m<sup>2</sup> と推奨用量を決定し、有害事象も忍容性があると判断した。UGT1A1 遺伝子多型野生型ではイリノテカンの投与量は 180 mg/m<sup>2</sup>、5FU 2400 mg/m<sup>2</sup> が可能であることが示唆された。海外と同用量の安全性が確認できたことで、海外共同治験に参加する場合には、本邦での安全性の根拠となるデータを提供できた。

(2) 42 人の患者(\*1/\*1 以下 A 群; 24 例、\*1/\*6 あるいは \*1/\*28 以下 B 群; 18 例) で評価を行った。奏効率は A 群で 48%、B 群で 56% で差はなかった (P = 0.847)。無増悪生存期間中央値は A 群で 8.6 カ月、B 群で 8.5 カ月で差を認めなかった (P = 0.888)。血液毒性や非血液毒性ともに、両群で差を認めなかった。これらの結果から、UGT1A1\*1/\*28 の患者ある

いは UGT1A1\*1/\*6 の患者であっても UGT1A1 遺伝子多型\*1/\*1 の野生型の場合と同様の治療が可能であることが示唆された。

(3) ABCC2 遺伝子 1249 の A/A あるいは G/A を持つ患者ではイリノテカンの AUC が有意に低下していた。ABCC2 遺伝子-1023A の A/A あるいは G/A を持つ患者では SN-38 の AUC が有意に低下していた。

(4) 日本人 300 人 (男/女:172 人/128 人、大腸癌 200 人、胃癌 43 人、卵巣癌 15 人、乳癌 14 人、肺癌 10 人、その他 18 人) で検討を行った。300 人のうち UGT1A1\*28 をホモ接合で有するのは 2 例 (0.7%) であった。これは他の日本における検討よりも少ない結果であった。UGT1A1\*6 ホモ接合体の頻度は 5.7% であった。11 例 (3.7%) で UGT1A1\*6 と UGT1A1\*28 を同時にヘテロ接合体として持っていた。これら危険因子とされる \*28/\*28、\*6/\*6、\*6/\*28 を持つ症例は合わせて 10.1% (95% confidence interval, 6.8% to 14.0%) であった。これらの患者ではイリノテカンによる好中球減少のリスクが高いと予想される。UGT1A1 遺伝子検査は UGT1A1\*28 ホモ型の患者を同定するためだけであれば極めて低い頻度であり、必須ではないかもしれないが、UGT1A1\*6 ヘテロ・ホモ接合体をも含めて拾い上げることを考えると有用な検査であると考えられる。今後は、医学的な側面のみならず、費用対効果の視点を含めた検討が必要であるが、日本人以外のアジア人においても有効な検査であることが期待される。

## 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 10 件)

- ① Yamashita K, Nagashima F, Fujita K, Yamamoto W, Endo H, Miya T, Narabayashi M, Kawara K, Akiyama Y, Ando Y, Ando M, Sasaki Y. Phase I/II study of FOLFIRI in Japanese patients with advanced colorectal cancer. Jpn J Clin Oncol 2011;41:204-9. 査読あり
- ② Sunakawa Y, Ichikawa W, Fujita KI, Nagashima F, Ishida H, Yamashita K, Mizuno K, Miwa K, Kawara K, Akiyama Y, Araki K, Yamamoto W, Miya T, Narabayashi M, Ando Y, Hirose T, Saji S, Sasaki Y. UGT1A1\*1/\*28 and \*1/\*6 genotypes have no effects on the efficacy and toxicity of FOLFIRI in Japanese patients with advanced

colorectal cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2010. (in press)

- ③ Fujita K, Nagashima F, Yamamoto W, Endo H, Sunakawa Y, Yamashita K, Ishida H, Mizuno K, Matsunaga M, Araki K, Tanaka R, Ichikawa W, Miya T, Narabayashi M, Akiyama Y, Kawara K, Ando Y, Sasaki Y. Association of ATP-binding cassette, sub-family C, number 2 (ABCC2) genotype with pharmacokinetics of irinotecan in Japanese patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan plus infusional 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFIRI). Biol Pharm Bull 2008;31:2137-42. 査読あり
- ④ Akiyama Y, Fujita K, Nagashima F, Yamamoto W, Endo H, Sunakawa Y, Yamashita K, Ishida H, Mizuno K, Araki K, Ichikawa W, Miya T, Narabayashi M, Kawara K, Sugiyama M, Hirose T, Ando Y, Sasaki Y. Genetic testing for UGT1A1\*28 and \*6 in Japanese patients who receive irinotecan chemotherapy. Ann Oncol 2008;19:2089-90. 査読あり

[学会発表] (計 6 件)

- ① 切除不能結腸直腸癌に対する FOLFIRI 療法の効果・毒性と UGT1A1\*28 および\*6 の関連性 砂川優、日本癌治療学会総会、名古屋、2008 年 10 月 31 日
- ② FOLFIRI を投与した日本人結腸・直腸がん患者における ABCC2 遺伝子多型とイリノテカンの体内動態の関係 秋山裕子、日本癌学会総会、名古屋、2008 年 10 月 29 日
- ③ 大腸癌患者に対する 5-FU+1-ロイコボリン+塩酸イリノテカン併用療法 (FOLFIRI) の第 I/II 相試験と ABCC2 の遺伝薬理学的解析 藤田健一、日本癌学会総会、名古屋、2008 年 10 月 29 日
- ④ An update of a phase I/II trial of FOLFIRI for colorectal cancer patients with pharmacogenetic/pharmacokinetic analysis. 山下啓史、36<sup>th</sup> Congress of the International Society of Oncology and Biomarkers、東京、2008 年 10 月 9 日
- ⑤ Association of ABCC2 genotype with

pharmacokinetics of irinotecan in Japanese patients with metastatic colorectal cancer treated with FOLFIRI. 藤田健一、米国癌学会(AACR)総会 サンディエゴ、2008年4月15日

⑥A phase I/II study and pharmacokinetic study of irinotecan in combination with 5-FU/leucovorine (FOLFIRI) in Japanese patients with metastatic colorectal cancer and the role of UGT1A1 polymorphisms. 長島文夫、米国癌学会(AACR)総会、サンディエゴ、2008年4月15日

〔図書〕(計2件)

①抗ガン剤の安全性・副作用予測手法と薬物動態・遺伝子多型を指標とした投与量の調節法、長島文夫、廣川智、北村浩、古瀬純司、「個別化医療」、株式会社技術情報協会、P187～194、2011

②標準的化学療法、長島文夫、古瀬純司、「消化器研修ノート」、診断と治療社、P585～588、2009

〔その他〕

アウトリーチ活動

「がん治療と遺伝子検査(ここまでするオーダーメイド医療)」、第2回東京国際科学フェスティバル、平成22年9月25日、三鷹ネットワーク大学

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

長島 文夫 (NAGASHIMA FUMIO)  
埼玉医科大学・医学部・客員准教授  
研究者番号：70348209

### (3) 連携研究者

佐々木 康綱 (SASAKI YASUTSUNA)  
埼玉医科大学・医学部・教授  
研究者番号：20235279

藤田 健一 (FUJITA KENITI)  
埼玉医科大学・医学部・講師  
研究者番号：60281820