

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591903

研究課題名(和文)カペシタビンによる手足症候群に対するウラシル外用剤の有効性に関する検討

研究課題名(英文)Efficacy of uracil ointment for capecitabine induced hand-foot syndrome

研究代表者

田口 哲也 (Taguchi, Tetsuya)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80243260

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：カペシタビン(CAP)誘発の手足症候群(HFS)を予防可能な皮膚外用剤の開発を試みた。HFSの主要原因であるCAP代謝産物の5FUと5FU代謝産物の産生をブロック可能なウラシル3%含有の軟膏(UO)を作製し、第I相試験でその安全性と血中移行性の無いことを確認した。次に3%ウラシル軟膏の第II相試験を実施し、結果、グレード2以上のHFSが起こる頻度は第2コースと第3コースでそれぞれ35.3%と50%とCAPの国内開発治験における75.3%より低頻度であった。このようにUO塗布によりCAP誘発HFSの発現を予防できる可能性が示唆されたが、今後第 相比較試験により証明することが必要である。

研究成果の概要(英文)：We attempted to develop the ointment prevents hand-foot syndrome (HFS) induced by capecitabine (CAP). We developed 3% uracil containing ointment (UO), which possibly inhibits the production of metabolites of CAP. At first, phase I trail was performed. As a result, 3% UO is safe and unchanging blood concentration of uracil seems UO will not block the treatment effect of CAP. Based on PI trial, we carried out phase II trial that assess the efficacy and safety of UO. Metastatic breast cancer patients were eligible for enrolment, and were treated with q3w CAP, concurrently with application of 3% UO on the palms and the soles of the subjects. As a result, the frequency at the second and the third cycle was 35.3% and 50%, respectively. According to the investigational phase II trial of CAP in Japan, frequency of grade 2 HFS was 75.3%. Thus, our 3% UO might be effective in the prevention of HFS induced by CAP. But to confirm the clinical benefit of UO, RCT may be required in the future.

研究分野：乳癌

キーワード：化学療法 副作用 皮膚障害 手足症候群 カペシタビン 分子標的薬 ウラシル 軟膏

1. 研究開始当初の背景

HFSは、1974年にZuehlkeら¹⁾によって palmar-plantar erythrodysesthesia として初めて報告された。HFSの多くはフッ化ピリミジン系薬剤の投与後に起こることが知られており、投与量の多い場合のほか、特に5-FUの持続点滴時に出現する頻度が高いとされていた。この系統の薬剤として capecitabine を始め 5'-DFUR、UFT、S-1などが挙げられ、他の系統のものとして、doxorubicin や cytarabine、docetaxel などに加え、近年上市されたキナーゼ阻害剤においても注意が必要である。特に capecitabine やキナーゼ阻害剤においては発現頻度が高いばかりでなく、時として日常生活に障害を来すほどの重篤な臨床像を呈することもあり、適切な対応が必要となっている。Capecitabine においては、HFSが dose limiting factor となっている。主な症状は手足爪を好発部位として、これらの部位に紅斑や色素沈着が出現する。高度のものは疼痛を伴って腫脹、発赤がみられるようになり、水痘やびらんを形成することもある。また、特に手掌や足底では角化や落屑が著明となるとともに知覚過敏を伴って皸裂を生じることがあり、このような状況では痛みのために物が掴めなくなり歩行困難に陥ることがある²⁾。現在までHFSに対する有効な根治治療はない。しかしながら、原因薬剤の休薬などの処置によりすみやかに軽快することが判っており、重篤化を防ぐには早期診断と適切な初期対処が重要である。

現在、抗癌剤の有害反応として起こるHFSの発現機序は明らかにされていない。表皮基底層を構成する基底細胞の増殖能が阻害されることや、エクリン腺からの薬剤の分泌が原因と考えられることなど諸説³⁾がありフッ化ピリミジン系薬剤に

よるHFSの発現機序は明らかではないが、5-FU及びその代謝物の局所(手掌、足底)での生体反応であると考えられる。5-FU及びcapecitabineなどの5-FU誘導体は、Orotate Phosphoribosyl Transferase (OPRT)、Thymidine Phosphorylase (TP)、Uridine Phosphorylase (UP)の3つの酵素を介する同化系代謝と、Dehydroypyrimidine Defydrogenase (DPD)による異化系代謝を受ける。同化系代謝で生成されたFdUMPはTS及び活性型葉酸と三者結合を形成し、TSを不活性化することでDNA合成が阻害される。また同様に同化系代謝で生成されたFUTPはウラシルと同じくRNAに取り込まれ、F-RNAを生成し、RNA機能を障害する。また、5-FUはDPDによる異化系代謝を受けFUH₂、さらにFUPAに代謝され、さらにFBAL、尿素、CO₂、NH₃などに代謝される⁴⁾。これらの5-FU及び代謝物が何らかの機序で手掌、足底細胞に作用し、HFSが惹起されることが考えられる。

ウラシル(uracil)はリボ核酸を構成している4種類の主な塩基のうちの一つで、分子量112.09のピリミジン塩基である。核酸を構成する5種類の主な塩基(ウラシル、アデニン、グアニン、シトシン、チミン)のうち、ウラシルはリボ核酸(RNA)中に主に存在し、デオキシリボ核酸(DNA)にはほとんど存在しない。ウラシルは天然基質であり、各組織中に常在している。

ウラシルも5-FUの代謝酵素であるOPRT、TP、UP、DPDの基質である。各酵素とウラシル及び5-FUとの親和性及び拮抗性については報告されており、TP、UP、DPDとウラシル及び5-FUとの親和性の強さは類似していた^{5),6)}。また、OPRTに関しても、ウラシルは親和性があり5-FUと拮抗すること、OPRTの活性には

5-FU及びウラシルが陰イオン化することが必要となること、それぞれの解離係数は5-FUが8、ウラシルが9.5であることが報告されており^{7),8),9)}、50倍以上の濃度のウラシルがあれば、OPRTに対し5-FUに十分拮抗すると考えられる。このように、5-FUの各代謝酵素に対しウラシルは競合的に作用し、5-FU代謝物の生成を抑制すると考えられる。フッ化ピリミジン系薬剤によるHFSは、5-FU及びその代謝物が何らかの機序で手掌、足底細胞に作用し、惹起されると考えられることから、局所(手掌、足底)に高濃度のウラシルを供給することで、HFSの原因物質を抑制できる可能性がある。

HFSにウラシル外用剤の有効性を検討した文献はなく、症例報告の文献もない。しかしながら、公開されているJohn P. Fordによる特許出願資料において、ウラシル外用剤(ウラシルを1%または0.1%含有する軟膏)をフッ化ピリミジン系薬剤によるHFSを発現している患者3例(capecitabine 2例、FOLFOX 1例)への使用経験が報告されている¹⁰⁾。2例はcapecitabine単剤療法により発現したHFSであり、ウラシル1%含有軟膏を投与したところ、副作用もなく、capecitabineも休薬減量することなく継続出来、HFSは完治した。もう1例はFOLFOX療法により発現したHFSで、ウラシル0.1%含有軟膏を投与したところ、化学療法を休薬減量することなく、HFSは完治し、副作用もなかった。

私たちは今日までHFSの臨床における問題に着目し、HFSの診断と対処法を記載した「HFSアトラス」を2005年¹¹⁾、2007年¹²⁾、2009年¹³⁾と発刊、改訂してきた。また、主任研究者(田口)が参加し、この「HFSアトラス」を参考に作成された重篤副作用疾患別対応マニュアル「手足

症候群」¹⁴⁾が厚生労働省より2010年3月に同省ホームページにアップロードされ、医療者、患者の関心が高まっている。

引用文献：

- 1) Zuehlke RK. *Dermatologica*; 148: 90-92, 1974
- 2) 山崎直也 癌治療と宿主; 16: 137-141, 2004
- 3) Diasio RB *Oncology*; 14: 19-23, 2000
- 4) Hartmann K-U, et al. *J Bio Chem*; 236, 3006-3013, 1961
- 5) Mahmoud H, et al. *Cancer Res*; 53: 3687-93, 1993
- 6) Zhi-Hong Lu, et al. *J Bio Chem*; 267, 17102-09, 1992
- 7) John G, et al. *Biochem. Pharmac.*; 33:2383-95, 1984
- 8) SIGMA
- 9) Sheldon B Greenbaum *J. Am. Chem. Soc.*, 77 (12): 3221-24, 1955
- 10) United States Patent, Patent No. US 7,368,456 B2
- 11) 手足症候群 hand-foot syndrome atlas 第1版 監修 田口哲也 中外製薬, 2005
- 12) 手足症候群 hand-foot syndrome atlas 第2版 監修 田口哲也 中外製薬, 2007
- 13) 手足症候群 hand-foot syndrome atlas 第3版 監修 田口哲也 中外製薬, 2009
- 14) 手足症候群 田口哲也(共著), 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル第4集, 2010.

2. 研究の目的

手足症候群(HFS)は抗癌剤による既知の副作用ではあるが近年開発され臨床応用された抗癌剤や分子標的薬で顕著に多発する非特異的皮膚炎である。特に乳癌、大腸癌、胃癌に単剤療法あるいは抗癌剤

や分子標的薬との併用療法としても汎用されている capecitabine では HFS は最大の副作用である。しかし、未だに有用な治療法が無いのが現状で治療完遂率や効果の低下を招いている。最近の報告では治療効果と HFS の発現や重症度が関連することより、HFS の原因が抗腫瘍作用に関係する薬剤の代謝産物と密接に関係すると考えられている。そこで本研究ではこの代謝産物が手足の皮膚で産生されないように働く外用剤（軟膏）による HFS の治療法の開発を目的とする。

3 . 研究の方法

HFS の主たる原因と考えられている物質には、細胞傷害性（抗腫瘍性）を有する CAP の代謝産物である 5FU そのものと 5FU 代謝産物がある。我々はそんな代謝産物の産生をブロック可能なウラシルが 3%含有する軟膏（ウラシル軟膏）を作製し、その有効性を確認した。

まず、作製したこのウラシル軟膏を使い、健康成人男性ボランティア 5 名を対象に両手掌への軟膏塗布による第 1 相試験を行った。その結果、6 日間の連続塗布によっても、皮膚炎等の発生もなく、有害事象は確認できなかった。また、同時に血中のウラシル濃度を測定したが塗布前後では血中濃度に変化は無く、血中への移行がほとんど起こらないことが判明した。結論として、3%ウラシル軟膏は、十分に安全でかつ血中移行が無いことより CAP の治療（抗腫瘍）効果を減弱させる可能性も低く、ヒトへの投与が可能であることが確認された。

この第 1 相試験の結果を踏まえ、3%ウラシル軟膏の有効性と安全性を検証する第 II 相臨床試験を実施した。倫理的観点から前向き単アーム試験を実施した。再発乳癌患者を対象に CAP 投与（2 週間投与、1 週間休薬の 3 週間 1 コース）と同時に 3%ウラシル軟膏を手掌と足底に塗布した。主要

評価項目としては治療第 2 コース以内あるいは第 3 コース以内に G2 以上の HFS が発生する頻度とした。

30 症例が登録され（登録完遂率 100%）、うち 29 例が評価された。その結果、第 2 コース以内と第 3 コース以内ではそれぞれ 35.3%と 50%の症例で G2 以上の HFS が発生した（平均 2.2 コース）。これは CAP の国内開発第 1 相試験における第 2 コース以内に G2 以上の HFS が発生する頻度が 75.3%であったことに比べ低頻度であった。

4 . 研究成果

3%ウラシル軟膏塗布により安全に CAP 誘発 HFS の発現を予防できる可能性が確認された。しかし、真に有効性を確認するためには第 2 相比較試験が将来必要である。

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)

田口哲也、阪口晃一．化学療法による手足症候群の支持療法 京都府立医科大学雑誌 124(7), 1-8, 2015

〔学会発表〕(計 1 件)

田口哲也．抗癌剤・分子標的薬による皮膚障害の支持療法 第 22 回日本乳癌学会学術総会招待講演、大阪国際会議場、2014 年 7 月 12 日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日：

国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者

田口哲也 (TAGUCHI Tetsuya)

京都府立医科大学・大学院医学研究
科・教授

研究者番号：80243260

(2)研究分担者

阪口晃一 (SAKAGUCHI Koichi)

京都府立医科大学・大学院医学研究
科・助教

研究者番号：00405284

(3)連携研究者

()

研究者番号：