

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 21 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24590656

研究課題名(和文) 有効性と安全性の最大化を目的とした抗悪性腫瘍薬の生物学的至適投与法に関する研究

研究課題名(英文) Biological optimal dosing of anti-neoplastic in order to maximize therapeutic efficacy and safety

研究代表者

石黒 洋 (Ishiguro, Hiroshi)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：20422925

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：悪性腫瘍に対する抗がん薬治療では、最適な支持療法を施行することを必要最低限とした上で、更に有効性を最大限に引き出す至適投与が重要である。我々は悪心や皮疹、便秘など抗がん薬の副作用に対する支持療法に関する研究やドセタキセルやアフアチニブ、イリノテカンやティーエスワンなど抗がん薬の至適用量に関する研究を行いその結果を学会及び誌上で公表した。

研究成果の概要(英文)：For anti-cancer treatment, biologically optimal dosing in addition to state of art supportive care in order to aim for best drug efficacy is very important. We have conducted several clinical trial aiming for better management for chemotherapy-induced nausea and vomiting, molecular targeted drug-related skin rash, 5HT3-induced constipation and published them at the major scientific conference or journal. We also conducted clinical trial to find out biologically optimal dosing for anti-anti-neoplastics, such as decetaxel, afatinib irinotecan and TS-1. We also published them at the major scientific conference or journal.

研究分野：Medical Oncology

キーワード：Medical Oncology Pharamcokinetics Supportive care

1. 研究開始当初の背景

診断・治療の進歩にもかかわらず、女性罹患者数1位の乳癌死亡率は未だ低減化していない。St.Gallen 国際会議におけるコンセンサスに基づく治療選択では、ER陽性HER2陰性患者(全乳癌の約7~8割)に対する術後補助療法は、予後良好群で「内分泌療法単独」、予後不良群で「化学療法後に内分泌療法」が推奨されている。予後不良群に対する標準的補助化学療法は、アンスラサイクリン及びタキサン併用療法である。しかしER陽性HER2陰性乳癌患者に対するアンスラサイクリン及びタキサン系抗悪性腫瘍薬の治療効果が低いことも報告されている。一方、経口フッカピリミジン製剤を用いたメトロミック療法は、ER陽性乳癌に対する効果も十分期待できるとの報告もあるが、至適薬剤および至適用法・用量は確立していない。

薬物療法の治療効果予測に関しては、腫瘍の病理学的特徴に基づく研究がこれまで主であった。一方、分担研究者の手良向聡らは、経口フッカピリミジン製剤S-1(テガフル・ギメラル・オテラル配合剤)投与を受けた進行胃癌患者において、用量または薬物血中濃度に依存する有害事象である好中球減少と有効性(生存)の間に相関が認められることを報告している。またカペシタピンを投与された進行大腸癌患者において、用量に依存する有害事象である手足症候群と有効性(無増悪生存)の相関も報告されている。代謝酵素の遺伝子多型や併用している薬剤など様々なホスト因子の影響のため、期待されるPKが得られた群と得られなかった群での有効性に差があることを示唆している。しかしながら群間で相関を認めたような有害事象であっても、個人の有害事象に対する感受性や予防的対策の有無など他の要因の複雑な影響も受けるため、有害事象情報を用いて個々の患者における薬物血中濃度の高低を推定する事は困難なことも多い。RDにて治療を開始し重篤な有害事象の発現を認めれば減量、そうでなければ同量を継続することは一般的であるが、有害事象が出てないことを理由にRD(通常は保険承認用量)より増量することは少ない。

多くの抗悪性腫瘍薬は、固定用量又は体表面積(Body Surface Area, BSA)で補正され投与される(本邦と海外でRDの異なる場合もある)。BSAの概念は動物種間においてBSA当りのMTDが類似するというデータに基づき、第相臨床試験の安全な初回投与量を動物のMTDから推定するために用いられたことが始まりである。多くの薬物は肝臓や腎臓で代謝・排泄されるが、BSAがこれらの臓器機能と相関し抗悪性腫瘍薬の用量補正に有用であるという明確な根拠は存在しない。腎排泄の抗悪性腫瘍薬であるカルボプラチンでは、BSAではなく糸球体濾過率を用いて計算される用量が抗腫瘍効果や血液毒性与相

関することが知られており現在の標準的な用量計算法となった。肝臓で代謝される薬物の場合、薬物の代謝はBSAとはあまり関係しない。

2. 研究の目的

本邦で開発された経口フッカピリミジン製剤S-1に関しては、BSAで補正されたRDが人種間(特にアジアと欧米)で大きく異なる(日本80mg/m²/day、欧米50~60mg/m²/day)。一方同一人種内でも、薬物動態バラツキの最大要因である腎機能が良好(血清クレアチニン基準値内)な患者のみで行われた国内第1相試験においてさえ、全体の1/3の患者で活性代謝物5FUのAUCが平均(725ng*hr/mL)の1.4倍以上(Over exposure or dose)または60%以下(Under exposure or dose)となる結果であった(AUCの95%信頼区間は178~1270ng*hr/mL)。S-1の添付文書上はRDから1段階までの増量が認められているが、副作用が少なくUnder exposureである可能性が高くても増量される事はまれである。胃切除術の有無や制酸剤の使用で変化する胃の酸性度がオテラルの分解に影響を及ぼし、副作用発現にも影響する可能性がある。ER陽性乳癌患者で最も併用されることが多いアロマトーゼ阻害剤レトロゾールはS-1の活性化代謝酵素であるCYP2A6の阻害作用を持つため5FUの薬物動態に影響を及ぼす可能性も示唆されている。TSやOPRTの遺伝子多型やDPD活性と有害事象との関係も報告されている。このように極めて複雑で様々な因子の影響を受ける薬剤の至適投与量推定には数理モデルを用いたアルゴリズムが必須である。ワルファリンの初回投与量を推定し、継続投与時に投与量補正をサポートするためにワシントン大学で開発されたWARFARINDOSING(www.warfarindosing.org)は、非常に有用なツールとして知られている。ワルファリンと同等或はそれ以上に治療域の狭い抗がん薬においては、アルゴリズムによるBODを用いることで更なる有効性と安全性の向上が両立できる。

3. 研究の方法

本応募研究課題は、バイオマーカー探索研究(主任研究者 石黒洋、京都大学医の倫理委員会承認済、国立大学附属病院長会議UMIN臨床試験登録システム登録済)として多施設共同で施行する。エストロゲン受容体陽性HER2陰性乳癌症例を対象とし標準的内分泌療法に経口抗がん薬S-1を承認用量で併用する臨床試験に登録された300症例にて、S-1代謝薬物PKと有害事象(PD)の関係を調

べ、その発現に PGx または胃の酸性度が及ぼす影響を検討する。試験への登録期間は3年だが、約 100 例の薬物動態解析終了時点で S-1 代謝薬物 PK と有害事象(PD)との関係を解析する。更に尿中ウラシルやグルカリン酸値による酵素(DPD や CYP)活性の推定や、テガフルを 5FU に活性化する CYP2A6 阻害剤・誘導剤の併用および腎機能などの解析データを基に重回帰分析による多変量解析数理モデルを開発し、初回投与時における S-1 代謝薬物の PK・PD 予測アルゴリズムを作成し、治療開始初期に起こる事が多い重篤な有害事象の回避が可能か検討する。更に治療中の有害事象(PD)情報から Under exposure(dose)症例を推定し、BOD を達成するための増量アルゴリズムを作成する。PK・PD 予測及び増量アルゴリズムの検証には本バイオマーカー探索研究に登録された残り 200 症例のデータを使用し、転移性乳癌症例における検証は、前向き試験として別途施行中の 2 つの臨床薬理学的試験からのデータ及び S-1 の市販後調査データなどを後ろ向きに解析して行う。

4 . 研究成果

悪性腫瘍に対する抗がん薬治療では、最適な支持療法を必要最低限とした上で有効性を最大限に引き出す至適投与が重要であり、以下のような研究を施行し結果を公表した。最適な支持療法： 化学療法誘導性悪心・嘔吐に対するオランザピンの日本人至適用量に関する検討 (Cancer Studies Open Access 誌掲載) ラパチニブ有害事象と遺伝的素因の関係 (San Antonio Breast Cancer Symposium 投稿) 抗がん薬投与により発現する便秘を軽減するための行動療法の効果 (Multinational Association of Supportive Care in Cancer ポスター発表、Breast Cancer Res Treat 誌掲載) 至適用量に関する研究： ドセタキセル薬物動態に及ぼす年齢の影響 (日本臨床薬理学会ポスター発表、Eur J Clin Pharmacol 誌掲載) アファチニブとビノレルピンの推奨用量を決定する第 I 相試験 (San Antonio Breast Cancer Symposium ポスター発表、Cancer Chemother Pharmacol 誌掲載) ティーエスワンの血管新生抑制効果に関する研究 (Int J Clin Oncol 誌掲載) 「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・転移性乳癌に対する CPT-11/S-1 併用療法の第 I 相臨床試験」 (European Society for Medical Oncology 投稿)

バイオマーカー探索研究は、高度医療として実施している「エストロゲン受容体陽性 HER2 陰性乳癌に対する S-1 術後ランダム化比較第 III 相試験 (POTENT)」に付随する研究として実施しているが、POTENT の症例登録期間が 2015 年 7 月末まで延長されと

ことに伴い最終の検体収集時期が 2016 年にずれ込んだ。現在検体を取集し解析を施行中である。

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〕英語 15 件

Hatta T, Naria K, Yanagihara K, Ishiguro H, Murayama T, Yokode M

Measuring motivation for medical treatment:confirming the factor structure of the Achievement

Motivation Index for Medical Treatment(AMI-MeT)

BMC Med Inform Decis Mak 査読有 16(1) P22/2016・DOI: 10.1186/s12911-016-0260-0.

Onoue H, Yano I, Tanaka A, Itohara K, Hanai A, Ishiguro H, Motohashi H, Masuda S, Matsubara K

Significant effect of age on docetaxel pharmacokinetics in Japanese female breast cancer patients by

using the population modeling approach

Eur J Clin Pharmacol 査読有 Epub ahead of print/2016・DOI なし

Hanai A, Ishiguro H, Sozu T, Tsuda M, Arai H, Mitani A, Tsuboyama T

Effects of a self-management program on antiemetic-induced constipation during chemotherapy

among breast cancer patients:a randomized controlled clinical trial

Breast Cancer Res Treat 査読有 155(1)P99-107/2016

DOI : 10.1007/s10549-015-3652-4

Mukai H, Masuda N, Ishiguro H, Mitsuma A, Shibata T, Yamamura J, Toi M,

Watabe A, Sarashina A, Uttenreuther-Fischer M, Ando Y

Phase I trial of afatinib plus in Japanese patients with advanced solid tumors, including breast cancer

Cancer Chemother Pharmacol 査読有

76(4)P739-50/2015

DOI: 10.1007/s00280-015-2826-4.

Toi M, Masuda N, Ishiguro H, Saji S, Ohno S, Chow LW.

Developnemt of breast cancer therapy:biomarker-driven and

response-guided approaches in a neoadjuvant setting

Int J Biol Markers

査読有 30(2)e252-3/2015・DOI なし

Tuda M, Ishiguro H, Yano I, Toi M

Re:Denosumab for Patients With Persistent or Relapsed Hypercalcemia of Malignancy Despite Recent

Bisphosphonate Treatment.
J Natl Cancer Inst 査読有 106/dju137/2014
DOI なし
Nishimura T, Ishiguro H, Kawaguchi K, Sugie T, Tokiwa M, Takeuchi M, Toi M
Prevention Of Chemotherapy--Induced Nausea And Vomiting by Olanzapine in Japanese Female patients with Early Breast Cancer who had Poor Control With the Standard Antiemetic Regimen
Cancer Stud Open Access 査読有 1/P-/2014
DOI: org/10.14437/CSOA-1-107
Tsuji W, Ishiguro H, Tanaka S, Takeuchi M, Ueno T, Toi M.
Orally Administered S-1 Suppresses Circulating Endothelial Cell Counts in Metastatic Breast Cancer Patients.
Int J Clin Oncol 査読有
Epub ahead of print/2013
DOI: 10.1007/s10147-013-0570-5
Ishiguro H, Toi M.
Colony-Stimulating Factors for Febrile Neutropenia.
N Engl J Med 査読有 369(3)P284-6/2013
DOI: 10.1056/NEJMc1306109
Hamada S, Hinotsu S, Ishiguro H, Toi M, Kawakami K.
Cross-National Comparison of Medical Costs Shared by Payers and Patients: A Study of Postmenopausal Women with Early-Stage Breast Cancer Based on Assumption Case Scenarios and Reimbursement Fees.
Breast Care 査読有 8(4)P282-8/2013
DOI: 10.1159/000354249.
Takada M, Ishiguro H, Nagai S, Ohtani S, Kawabata H, Yanagita Y, Hozumi Y, Shimizu C, Takao S, Sato N, Kosaka Y, Sagara Y, Iwata H, Ohno S, Kuroi K, Masuda N, Yamashiro H, Sugimoto M, Kondo M, Naito Y, Sasano H, Inamoto T, Morita S, Toi M on behalf of the JBCRG-C03 Collaborative Group.
Survival of HER2-positive primary breast cancer patients treated by neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab: a multicenter retrospective observational study (JBCRG-C03 study).
Breast Cancer Res Treat 査読有 145(1)P143-53/2014
DOI: 10.1007/s10549-014-2907-9.
Takeda K, Kanao S, Okada T, Kataoka M, Ueno T, Toi M, Ishiguro H, Mikami Y, Togashi K.
Assessments of CAD-generated tumor volumes measured using MRI in breast cancers before and after neoadjuvant chemotherapy.

Eur J Radiol 査読有 81(10)P2627-31/2012
DOI: 10.1016
Ishiguro H, Toi M.
Pharmacokinetics and pharmacogenomics of selective estrogen receptor modulators in breast cancer patients.
Current Topics in Pharmacology 査読有 16 巻 P53-8/2012
DOI なし
Ishiguro H, Toi M.
How to dose cytotoxic chemotherapeutic drugs.
Current Topics in Pharmacology 査読有 16 巻 P67-81/2012
DOI なし
Ishiguro H, Kawaguchi K, Nishimura T, Toi M.
Antipsychotics-containing regimen as an alternative to standard antiemetics for delayed nausea induced by highly emetogenic chemotherapy.
J Clin Oncol 査読有 31(10)P1377-8/2013
DOI: 10.12

〔学会発表〕国際学会 18 件

Nishimura T, Ishiguro H, Nakakimura T, Fukui Y, Maekawa K, Nio M, Yamaguchi A, Nakayama Y, Rin S, Kotake T, Yanai S, Matsumoto Y, Takada M, Takeuchi M, Suzuki E, Sato F, Toi M
Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting by olanzapine containing antiemetic regimen without aprepitant in Japanese female patients with breast cancer
AOS 2016 Kyoto Breast Cancer Consensus Conference 2016(K B C C C)International Conference (国際学会)
2016 年 03 月 03 日 ~ 2016 年 03 月 06 日 京都市国際交流会館/ウェスティン都ホテル京都
Tanaka S, Ueno T, Ishiguro H, Toi M
The alteration of circulating endothelial progenitor cell counts could be independent predictive factor for pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients
AOS 2016 Kyoto Breast Cancer Consensus Conference 2016(K B C C C)International Conference (国際学会)
2016 年 03 月 03 日 ~ 2016 年 03 月 06 日 京都市国際交流会館/ウェスティン都ホテル京都
Tsuda M, Ishiguro H, Saji S, Takeuchi M, Suzuki E, Takada M, Sato F, Toi M
Significant suppression of serum estradiol concentrations during adjuvant aromatase inhibitor treatment in Japanese patients
AOS 2016 Kyoto Breast Cancer Consensus Conference 2016(K B C C C)International

Conference (国際学会)
2016年03月03日~2016年03月06日 京都市国際交流会館/ウエスティン都ホテル京都
Yamaguchi A, Ishiguro H, Torii M, Takada M, Suzuki E, Takeuchi M, Sato F, Toi M
Cisplatin based preoperative chemotherapy regimens have the potential to improve prognosis
whether patients achieved pCR or not : A retrospective analysis from single-institution
AOS 2016 Kyoto Breast Cancer Consensus Conference 2016(K B C C C)International Conference (国際学会)
2016年03月03日~2016年03月06日 京都市国際交流会館/ウエスティン都ホテル京都
Ohno S, Ishiguro H, Yamamoto Y, Takao S, Sato N, Fujisawa T, Kadoya T, Kuroi K, Bando H, Teramura Y, Iwata H, Tanaka S, Toi M,
Pharmacogenomics pharmacokinetics study of selective estrogen-receptor modulators with inpatient dose escalation for Japanese breast cancer patients
SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM (国際学会)
2015年12月08日~2015年12月12日
San Antonio, Texas
A. Hanai, H. Ishiguro, T. Sozu, M. Tsuda, H Arai, A. Mitani, T. Tsuboyama
Effects of a self-exercise program on serotonin antagonist-induced constipation during chemotherapy in breast cancer patients: a randomized, controlled pilot trial
The 3rd International Symposium of Training Plan for Oncology Professionals
2015年02月07日~2015年02月08日
Sheraton Miyako Hotel Osaka
Tsuda M, Ishiguro H, Sugie T, Yasoda A, Toi M.
Dramatic and durable response to denosumab for humoral hypercalcemia of malignancy refractory to weekly zoledronic acid.
Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)
2013年06月27日~2013年06月29日
Berlin, Germany
Namura M, Ishiguro H, Yamagami K, Abe H, Tsuyuki S, Yamauchi A, Inamoto T, Kan N, Yoshibayashi H, Suwa H, Ichinose Y, Kato H, Shinkura N, Toi M.
Determining possible cardiotoxicity risk modifiers (ACEI, beta-blockers, and G-CSF) in breast cancer patients receiving anthracycline and trastuzumab: a case-control study
Multinational Association of Supportive

Care in Cancer (MASCC)
2013年06月27日~2013年06月29日
Berlin, Germany
Takada M, Ishiguro H, Nagai S, Ohtani S, Kawabata H, Yanagita Y, Hozumi Y, Shimizu C, Takao S, Sato N, Kosaka Y, Sagara Y, Iwata H, Ohno S, Kuroi K, Masuda N, Yamashiro H, Sugimoto M, Kondo M, Naito Y, Sasano H, Inamoto T, Morita S, Toi M.
Predictive factors for pathologic complete response and disease-free survival after neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab: a multicenter retrospective observational study in patients with HER2-positive primary breast cancer (JBCRG-C03 study).
San Antonio Breast Cancer Symposium
2013年12月10日~2013年12月14日
San Antonio, TX, U.S.A.
Masuda N, Mukai H, Ishiguro H, Mitsuma A, Shibata T, Yamamura J, Toi M, Watabe A, Sarashina A, Ebisawa R, Uttenreuther-Fischer M, Ando Y.
Phase I trial of afatinib plus vinorelbine in Japanese patients with advanced solid tumors including breast cancer.
San Antonio Breast Cancer Symposium
2013年12月10日~2013年12月14日
San Antonio, TX, U.S.A.
Toi M, Masuda N, Andre F, Ishiguro H, Fasolo A, Xu B, Jerusalem G, Shen K, Wilks S, O' Regan R, Isaacs C, Zhang Y, Taran T, Yap YS
BOLERO-3: Everolimus Plus Trastuzumab and Vinorelbine in Asian Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer
San Antonio Breast Cancer Symposium
2013年12月10日~2013年12月14日
San Antonio, TX, U.S.A.
Ishiguro H.
Optimal dosing of selective estrogen receptor modulators for breast cancer patients (Invited speaker)
Seoul-Kyoto Breast Cancer Education Seminar (招待講演)
2014年01月18日~2014年01月18日
Seoul, South Korea
Masuda N, Ito Y, Takao S, Doihara H, Rai Y, Horiguchi J, Kohno N, Fujiwara Y, Tokuda Y, Watanabe J, Iwata H, Ishiguro H, Miyoshi Y, Matsubara M, Kashiwaba M.
A Multicenter Phase 2 Study (J022997) Evaluating the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Japanese Patients With Heavily Pretreated HER-2-Positive Metastatic Breast Cancer.
San Antonio Breast Cancer Symposium
2012年12月04日~2012年12月08日
San Antonio, TX, U.S.A.

Tsuda M, Takada M, Sugie T, Kanao S, Mikami Y, Ueno T, Takeuchi M, Suzuki E, Ishiguro H, Toi M.

Early response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer : MR Imaging for prediction of pCR.

13th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2013

2013年03月13日~2013年03月16日

St. Gallen, Switzerland

Kawaguchi K, Ishiguro H, Yano I, Yamashiro H, Toi M.

Therapeutic drug monitoring of docetaxel for a living donor liver transplantation recipient.

13th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2013

2013年03月13日~2013年03月16日

St. Gallen, Switzerland

M. Tsuda, H. Ishiguro, T Sugie, A Yasoda, M toi

Dramatic and durable response to denosumab given for humoral hypercalcemia with malignancy refractory to zoledronic acid

11th Annual Meeting of the Japanese Society of Medical Oncology

2013年08月29日~2013年08月31日

Sendai, Japan

Kawaguchi, H. Ishiguro, I. Yano, H. Yamashiro, M. toi

Therapeutic drug monitoring of Docetaxel for a living donor liver transplantation recipient

11th Annual Meeting of the Japanese Society of Medical Oncology

2013年08月29日~2013年08月31日

Sendai, Japan

(18) Ishiguro H.

Human epidermal growth factor receptor 2-targeted compounds (2): Clinical development of novel tyrosine kinase inhibitors

11th Annual Meeting of the Japanese Society of Medical Oncology

JSMO/JASTRO Joint Symposium (招待講演)

2013年08月29日~2013年08月31日

Sendai, Japan

〔図書〕英語 1件

Ishiguro H, Gomi H

Textbook of Palliative Medicine and Supportive Care, Second Edition

CRC Press 2015/5 ページ

〔図書〕日本語 7件

津田 萌、石黒 洋

What's New in oncology 改訂3版

南山堂 2015/6 ページ

清水華子、石黒 洋

EBM がん化学療法・分子標的療法

中外医学社 2015/5 ページ

石黒 洋、戸井雅和

がん先進医療 NAVIGATOR がん治療研究の最前線・日本医学出版社 2015/3 ページ

石黒 洋

入門腫瘍内科学改訂第2版

篠原出版社 2015/5 ページ

河口浩介、津田萌、石黒洋

オンコロジークリニカルガイド 乳癌薬物療法

南山堂 2013/18 ページ

岡村見、石黒洋、戸井雅和

症例から学ぶ乳癌 最新治療ストラテジー

メディカルレビュー社 2013/6 ページ

Michael Knauer、武井寛幸、石黒洋、林直輝

JCCNB 乳がん白書 2013

株式会社日経メディカル開発

2013/5 ページ

石黒洋、戸井雅和

先進医療 NAVIGATOR II

日本医学出版 2013/3 ページ

〔その他〕

ホームページ等

http://www.med.kyoto-u.ac.jp/organization-staff/research/doctoral_course/r-076

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石黒 洋 (ISHIGURO, Hiroshi)

京都大学・大学院医学研究科・特定准教授

研究者番号：20422925

(2) 研究分担者

戸井 雅和 (TOI, Masakazu)

京都大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：10207516

手良向 聡 (TERAMUKAI, Satoshi)

京都府立医科大学・医学研究科・教授

研究者番号：20359798