

**UGT1A1*28 遺伝子多型に基づく
切除不能・再発大腸癌に対する
CPT-11 +5'-DFUR 併用第Ⅱ相試験**

氏名 兼清 信介

**所属 山口大学大学院 医学系研究科
博士後期課程
応用分子生命科学系専攻**

平成 26 年 1 月

目次

1.	要旨	3
2.	背景	3
3.	目的	5
4.	方法	5
5.	結果	8
6.	考察	12
7.	結語	14
8.	謝辞	14
9.	参考文献	15
10.	図	21

1. 要旨

【背景】以前我々は切除不能・再発大腸癌に対する CPT-11（イリノテカン）+5-FU（ドキシフルリジン）併用第 I 相試験を行い、UGT1A1*28 遺伝子多型に基づくイリノテカンの推奨投与量を決定した。今回この推奨投与量に基づき、イリノテカン+ドキシフルリジン併用第 II 相試験を行った。【方法】対象は説明同意が得られた切除不能・再発大腸癌患者で、PS 0-1 の症例。イリノテカンは隔週投与とし、ドキシフルリジンは 800 mg/body を 5 日間投与 2 日間休薬とした。イリノテカンの投与量は UGT1A1*28 野生型では 150 mg/m²、変異型では 70 mg/m²とした。主要評価項目は奏効率とし、副次評価項目は全生存期間、治療成功期間ならびに毒性とした。【結果】本試験においては、28 名の患者が登録され、22 名が野生型、6 名が変異型であった。奏効率（野生型 vs 変異型）は 22.7%vs16.7%であった。治療成功期間の中央値は、5 ヶ月 vs4.5 ヶ月、全生存期間の中央値は、13 ヶ月 vs17.5 ヶ月であった。いずれにおいても統計学的有差は認めなかった。Grade3 以上の毒性（野生型 vs 変異型）に関しては、好中球減少が、9.0%vs0%、下痢が 13.6%vs0%であった。統計学的有意差はなかったが、変異型の方が、毒性が少ない傾向にあった。【結語】遺伝子多型に基づいてイリノテカンの投与量を調節しても、野生型と変異型とではほぼ同等の奏効率（21.4%vs16.7%）が得られ、Grade3 以上の有害事象の発現も少ない傾向にあり安全に施行可能であった。現在イリノテカン併用化学療法としては FOLFIRI 療法が世界標準治療であるが、本療法は比較的安全性が高く、合併症がある症例や高齢者など積極的な治療が出来ない症例に適応があると考えられた。

2. 背景

大腸癌は世界的に、最も頻度の高い癌のひとつであり、日本においては癌関

連死亡原因の第3位を占める¹⁻³⁾。

イリノテカンを含む抗癌剤のレジメは転移性大腸癌に対する標準的治療のひとつである。イリノテカンは前駆体として投与され、毛中のカルボキシエステラーゼにより、活性型 SN-38 に代謝され、抗腫瘍効果を発揮する。また、肝臓において UDP-グルクロン酸転移酵素により、非活性型の SN-38G に代謝される。骨髄抑制や下痢などの、イリノテカン併用治療に関連する有害事象は、イリノテカン、SN-38、SN-38G の AUC と有意に相関する⁴⁻⁶⁾。イリノテカンの毒性は、UGT1A1*28 遺伝子多型 (UGT1A1 遺伝子のプロモーター領域における TATA 繰り返し配列に影響を受ける多型) に関連すると報告されている⁷⁾。この遺伝子多型では、UGT1A1 酵素の転写が障害され、SN-38 のグルクロン酸抱合が減少することで、活性型 SN-38 の血中濃度高値が遷延し、イリノテカンの毒性が増加する。イリノテカン治療においては、SN-38 のグルクロン酸抱合経路が臨床的に重要な意義を持つため、UGT1A1*28 遺伝子多型は重篤な毒性予測因子となり得る⁸⁻¹⁰⁾。

フルオロウラシル、ロイコポリン、イリノテカン併用療法 (FOLFIRI 療法) は進行大腸癌の第一選択治療のひとつである⁹⁾ が、中心静脈へのアクセスを必要とするため、その代替治療が期待される。ドキシフルリジン (カペシタビンの中間代謝産物) は、経口フッ化ピリミジン系薬剤であり、正常組織と比較して腫瘍細胞内に高濃度のフルオロウラシルを生成する特徴がある⁹⁻¹¹⁾。本試験において、ドキシフルリジンを選択した理由は、その他のフッ化ピリミジン系薬剤と比較し、骨髄抑制が少なく、治療効果も同等と報告され、なにより経口投与剤であるため、患者の QOL を維持することが可能であるためである¹²⁻¹³⁾。

われわれはこれまでに、転移性大腸癌に対する UGT1A1 遺伝子多型に基づくイリノテカンとドキシフルリジン併用療法の第 I 相試験を報告した。この第 I 相試験では、UGT1A1 遺伝子多型 (野生型、変異型) それぞれに対して、イリノテ

カンの最大耐性量と推奨投与量を決定した。その結果、イリノテカン各週投与の推奨投与量は、野生型では 150mg/m²、変異型では 70mg/m² となった¹⁴⁾。

UGT1A1 遺伝子多型に基づいたイリノテカンとドキシフルリジン併用療法の第 II 相試験の報告はこれまでなく、今回その効果と安全性について報告する。

3. 目的

この試験は、山口大学消化器腫瘍外科主導の多施設共同試験である。この研究の目的は、UGT1A1 遺伝子多型とイリノテカン+ドキシフルリジン併用療法の効果と安全性の評価である。

4. 方法

患者適応基準

適応基準は下記の通りに定めた。

- 1) 組織学的に大腸癌と診断された切除不能病変を有する進行・再発症例
- 2) 測定可能病変を有する症例
- 3) ECOG Performance Status (PS) が 0~1 の症例
- 4) 化学療法未施行症例、又はフッ化ピリミジン系薬剤 (S-1、UFT、5'-DFUR、HCFU、UFT/LV、5-FU/LV) による前治療が 1 レジメンまでの症例
- 5) 術後補助化学療法の施行症例では、最終治療からの休薬期間が原則として 4 週間以上の症例
但し、イリノテカンならびにオキサリプラチン施行症例は対象外とする。
- 6) 十分な骨髄機能、臓器機能を有する症例
- 7) 生存期間が 3 ヶ月以上期待できる症例
- 8) 年齢 20 歳以上 80 歳以下の症例 (76 歳以上は GPT-11 の投与量を 20%減量)

9) 本化学療法実施についての Informed Consent が得られている症例

除外基準は下記の通りに定めた。

1) CPT-11 に禁忌症である下記の症例

- ① 骨髄機能抑制のある患者
- ② 感染症を合併している患者
- ③ 下痢（水様便）のある患者
- ④ 腸管麻痺、腸閉塞のある患者
- ⑤ 間質性肺炎、肺線維症の患者
- ⑥ 多量の腹水、胸水のある患者
- ⑦ 黄疸のある患者
- ⑧ 硫酸アタザナビルを投与中の患者

2) 前治療として CPT-11 を使用したことのある症例

3) 重篤な合併症、活動性の重複癌のある症例

4) 治療を必要とする脳転移を認める症例

5) 精神病または精神症状のある症例

6) インシュリン治療中の糖尿病症例

7) 重篤な薬剤過敏症既往歴のある症例

8) 5'-DFUR の内服困難と思われる症例

9) 妊婦、授乳婦、あるいは妊娠している可能性のある症例

10) その他、担当医が不相当と判断した症例

この研究はヘルシンキ宣言に従い、山口大学あるいは大学附属病院の倫理委員会に承認されたものである。この研究は UMIN に登録されている (UMIN000005011)。

治療前評価と経過観察

治療前には治療歴の聴取、診察、画像による病変の測定を行った。また末梢

血検査、生化学検査、体調等の聴取を各週治療前に行った。有害事象は NCI-CTCAE (ver. 3.0) に従い評価した¹⁵⁾。標的病変は CT を用いて、4 週間毎と治療終了時に測定した。治療効果は RECIST に従って評価した¹⁶⁾。

UGT1A1 遺伝子型¹⁷⁾

DNA は EDTA-2Na 含有試験管により回収された、非凝固末梢血より抽出した。UGT1A1 プロモーター領域の TA 指標は、断片サイズにより遺伝子型を分けた。TaKaRa 社の PCR 液を 10 μ l 使用し鋳型となる Taq man プローベとともに使用した (Ex Taq; TaKaRa, Tokyo, Japan)。プライマーには forward に FAM 標識を行った (UGT-FAMF1: FAM 5' -GTGACACAGTCAAA CATTAACTTGGT-3' と UGT-R1: 5' -GCCTTTGCTCCTGCCA GAGGTT-3')。PCR 増幅は、a Gene Amp PCR System PC808 (ASTECC, Tokyo, Japan) を使用した。PCR 産物は Hi-Di Formamide に溶解した (GeneScan 500; Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)。その後検体を、ABI Prism 3100 Genetic Analyzer (Applied Biosystems) にて測定し、断片サイズは GeneMapper software version 3.5 (Applied Biosystems) にて解析した。TA 繰り返し配列の回数によって、6 回繰り返し配列を TA6、7 回繰り返し配列を TA7 と表記した。

治療計画

イリノテカン は、500ml の生食あるいはブドウ糖に溶解し、90 分かけて隔週間隔で点滴静脈注射する。UGT1A1*28 遺伝子多型により、野生型にはイリノテカン 150mg/m² を、変異型には 70mg/m² を投与した。ドキシフルリジンは 200mg カプセル製剤として、2 カプセルずつ、朝と夕方に経口投与し、5 日間投薬 2 日間休薬の投与スケジュールとした。この治療は 2 週間毎に、病状の進行や患者がこれ以上の治療を望まない、許容できない重篤な副作用の発生あるいは死亡するまで継続した。予防的 G-CSF の投与は許容しなかった。本試験においては、2

週間に1回投与を1サイクルと定義した (Figure 1)。

至適投与量の中絶あるいは減量は、特定の有害事象が発生した場合に行った。次のコースは、好中球が $1500/\mu\text{l}$ 以上あるいは血小板数が $100000/\mu\text{l}$ 以上に回復あるいは、その他の有害事象が、Grade1 以下となってから再開した。条件を満たさない場合は治療を1週間延期した。加えて、有害事象が2回続けて発生した場合は、イリノテカンの投与量を20%減量した。有害事象が3週間経ても Grade1 以下に改善しない場合は、本試験終了と判断した。また病状の進行や患者自身がこれ以上の治療を望まない、Grade4 の血液毒性あるいは下痢、Grade3 以上の非血液毒性、2段階以上のイリノテカンの減量が必要な場合は、本試験を終了と判断した。

治療評価

完全あるいは部分奏効は少なくとも4週以上の観察期間において、確定した。全生存期間は試験登録から死亡までの期間とし、治療成功期間は、試験登録より治療プロトコルが遂行できなくなった時点までの期間とした。

統計学的解析

本試験の主要評価項目は奏効率で、評価には RECIST を用いた。すべての解析は ITT で行った。生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いた。毒性と UGT1A1*28 遺伝子多型との相関を調べるために、カイ自乗検定あるいはフィッシャー直接検定を用いた。治療成功期間、全生存率と UGT1A1*28 遺伝子多型との相関を調べるために、ログランクテストを用いた。P 値 0.05 以下を統計学的有意差ありと判断した。

5. 結果

患者背景

2005年10月～2007年9月までに転移性大腸癌患者28名（男性20名、女性8名）が、この試験に登録された。患者背景についてはTable 1に記載した。28名中22名がUGT1A1*28野生型（TA6/TA6）であり、6名が変異型（TA6/TA7）であった。年齢は47-79歳で、平均年齢は66歳であった。PSは0が69%で、その他はPS1であった。15名（47%）がフッ化ピリミジン系ベースの既治療歴（8名が補助化学療法、7名が第1次治療）があった。すべての患者に治療に伴う毒性と治療効果を評価した。投与サイクルの中央値は12回（1-43回）であった。28名中23名（82%）が少なくとも6コース以上投与を受けることが可能であった。

Table 1. 患者背景

UGT1A1遺伝子多型		野生型	変異型	全体
		22	6	28
性別	男性	17	3	20
	女性	5	3	8
年齢		68(49-79)	61(47-75)	66(47-79)
ECOG PS	0	10	3	13
	1	12	3	15
初発/再発	初発	14	4	18
	再発	8	2	10
化学療法歴	なし	10	3	13
	あり	12	3	15
転移臓器	肝臓	14	4	18
	肺	8	3	11
	リンパ節	8	0	8
	腹膜播種	4	0	4
	その他	2	1	3

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status

治療効果

本試験登録の28名中、部分奏効が6名、病状安定が17名、病状進行が2名、評価不能が3名であった。奏効率は21.4%で、疾患制御率は82.1%であった。野生型22名においては、部分奏効が5名、病状安定が12名であり、奏効率は22.7%、疾患制御率は77.2%であった。変異型6名においては、部分奏効が1名、病状安定が5名であり、奏効率は16.7%、疾患制御率は100%であった（Table 2）。全

体の 28 名では全生存期間の中央値は 15.2 ヶ月 (Figure 2)、治療成功期間の中央値は 5 ヶ月であった (Figure 3)。UGT1A1 遺伝子多型 (野生型 vs 変異型) で分けると、全生存期間中央値が 13 ヶ月 vs 17.5 ヶ月で、治療成功期間の中央値は 5 ヶ月 vs 4.5 ヶ月であり (Figure 2, 3)、2 群間に統計学的有意差は認めなかった。

Table 2. 奏効率

	PR	SD	PD	NE [†]	奏効率 (%)	疾患制御率 (%)
野生型 (n=22)	5	12	2	3	22.7	77.2
変異型 (n=6)	1	5	0	0	16.7	100
全体 (n=28)	6	17	2	3	21.4	82.1

病巣評価は Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) criteria, version 1.0 に従った。

PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; NE, not evaluated

† 3名の患者が本治療継続困難であった (2名が副作用のため、1名が他治療を希望されたため)。

毒性

Grade3 以上の有害事象は、全体の 28 名中 8 名 (29%) に認められた。主な血液毒性としては、好中球減少が 50%、白血球減少が 54% に認められ、その中でも Grade3 以上はそれぞれ、10.7% と 7.1% であった (Table 3)。

全体として Grade3 以上の非血液毒性は、下痢が 10.7%、食欲不振が 7.1%、全身倦怠感が 3.6%、嘔気が 3.6% であった (Table 3)。

野生型においては、22 名中 7 名 (32%) に Grade3 以上の有害事象が認められ、主な血液毒性としては、好中球減少が 55%、白血球減少が 59% に認められ、その中でも Grade3 以上はそれぞれ、13.6% と 9.0% であった。Grade3 以上の非血液毒性は、下痢が 13.6%、食欲不振が 4.5%、全身倦怠感が 4.5%、嘔気が 3.6%

であった (Table3, 4)。

変異型においては、6名中1名 (16.7%) に Grade3 以上の有害事象が認められ、主な血液毒性としては、好中球減少が 33%、白血球減少が 33%に認められ、その中で Grade3 以上血液毒性は1名も認められなかった。Grade3 以上の非血液毒性は、食欲不振が 16.7%、嘔気が 16.7%であったが、下痢は1名も認められなかった (Table3, 4)。有意差を持つまでには至らなかったが、イリノテカン投与を 70mg/m² で受けた変異型の方が、150mg/m² で投与を受けた野生型より有害事象が少ない傾向にあった。

Table 3. 血液毒性

遺伝子多型	有害事象	症例		Grade				G3 ≤ (%)
		n	%	1	2	3	4	
野生型 (n=22)	好中球減少	12	55	2	7	2	1	13.6
	白血球減少	13	59	2	9	1	1	9
変異型 (n=6)	好中球減少	2	33	2	0	0	0	0
	白血球減少	2	33	1	1	0	0	0
全体 (n=28)	好中球減少	14	50	4	7	2	1	10.7
	白血球減少	15	54	3	10	1	1	7.1

全ての有害事象はNational Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) v.3.0に従った。

Table 4. 非血液毒性

遺伝子多型	有害事象	症例		Grade				G3 ≤ (%)
		n	%	1	2	3	4	
野生型(n=22)	食欲不振	5	23	2	2	1	0	4.5
	下痢	10	45	4	3	3	0	13.6
	全身倦怠感	9	41	5	3	1	0	4.5
	脱毛	9	41	8	1	-	-	-
	嘔吐	6	27	3	2	0	0	0
	頭痛	0	0	0	0	0	0	0
	変異型(n=6)	食欲不振	4	67	3	0	1	0
下痢	1	17	1	0	0	0	0	0
全身倦怠感	1	17	1	0	0	0	0	0
脱毛	2	33	2	0	-	-	-	-
嘔吐	1	17	1	0	1	0	0	16.7
頭痛	1	17	1	0	0	0	0	0
全体(n=28)	食欲不振	9	32	5	2	2	0	7.1
	下痢	11	39	5	3	3	0	10.7
	全身倦怠感	10	36	6	3	1	0	3.6
	脱毛	11	39	10	1	-	-	-
	嘔吐	7	25	4	2	1	0	3.6
	頭痛	1	3.6	1	0	0	0	0

全ての有害事象はNational Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) v.3.0に従った。

6. 考察

イリノテカン[®]は転移性大腸癌治療のキードラッグである。イリノテカンの毒性は UGT1A1*28 遺伝子多型と関連があるため、この多型は重篤な毒性予測因子として重要である¹⁸⁾。しかしながら、この遺伝子多型に基づいた転移性大腸癌に対するイリノテカンとドキシフルリジン併用療法の第2相試験の報告はない。本試験は、以前われわれが行った第1相試験にて UGT1A1*28 遺伝子多型により決定した推奨投与量に基づき施行された、初めての第2相試験である¹⁴⁾。本試験においては、22名が UGT1A1*28 野生型であり、6名が変異型であった。奏効率は野生型では 22.7%、変異型では 16.7%、疾患制御率は野生型では 77.2%、変異型では 100%であり、2群間に統計学的有意差は認めなかった。治療成功期間の中央値は野生型では 5ヶ月、変異型では 4.5ヶ月、全生存期間の中央値は野生型では 13ヶ月、変異型では 17.5ヶ月であり、やはり2群間には統計学的有意差はなかった。

この試験では、UGT1A1*28 遺伝子多型と治療に伴う有害事象との関連を調べた。イリノテカンに起因する Grade3 以上の主な有害事象（野生型 vs 変異型）はそれぞれ、白血球減少（13.6%vs0%）、好中球減少（9.0%vs0%）、下痢（13.6%vs0%）であり、イリノテカンの投与量が 70mg/m² である変異型のほうが、150mg/m² で投与を受けた野生型より有害事象が少ない傾向にあった。これらの結果は、UGT1A1*28 遺伝子多型に基づく、イリノテカンとドキシフルリジン併用療法が安全に施行可能であることを示唆する。

諸家の報告によると、FOLFIRI 治療についての奏効率は 34-56%、全生存期間の中央値は 14-21.5%である¹⁻³⁾。またイリノテカンとドキシフルリジン併用療法の奏効率が 36-40%、全生存期間の中央値が 15-20.5%と報告されて、FOLFIRI 療法と比較し遜色ない成績である^{19,20)}。しかし、本試験では奏効率が約 20%と、諸

家の報告より低値であった。その理由は、登録症例の約半数がすでにフッ化ピリミジン系の薬剤の投与を受けていたからと考える。しかしながら、本試験では遺伝子多型によりイリノテカンの投与量を調整しても、両群間ともに高い疾患制御率と全生存期間の中央値を維持しており、諸家の報告と比較しても遜色のない成績であった^{1-3, 21, 22)}。

イリノテカンの推奨投与量は、全世界的に見ても未だ一定の見解を得ていない。ToffoliらはFOLFIRI療法において、UGT1A1*28の変異型のイリノテカンの最大耐性量は310mg/m²、野生型では370mg/m²と報告している²³⁾。またMarcuelloらは、FOLFIRI療法において、イリノテカンの投与量を野生型では450mg/m²、ヘテロ変異型では390mg/m²、ホモ変異型では150mg/m²で投与している²⁴⁾。しかしながら、結論として彼らはいずれも、FOLFIRI療法における変異型のイリノテカンの推奨投与量は、野生型に投与する180mg/m²よりやや少なくすべきであるとは提唱しているが、厳密には投与量を言及するには至っていない。山下ら²⁵⁾は日本人におけるFOLFIRI療法の第1/2相試験を施行し、推奨投与量を180mg/m²と決定した。同試験では25名が推奨投与量にて治療を受けたが、Grade3以上の好中球減少が44%におきているものの、奏効率は24%であり、本試験と同程度の治療効果であった。これら3つの試験は、奏効率については報告されているが、無再発生存期間や、全生存期間は報告されておらず、イリノテカンの投与量と奏効率に主眼をおいた報告となっている。しかしながらいまだ多くの研究者や臨床医が、癌治療におけるもっとも重要な因子は奏効率ではなく、全生存期間であると考えている。フッ化ピリミジン系やオキサリプラチン、イリノテカンやその他分子標的薬など、転移性大腸癌に対する重要な薬剤を、安全に長期間、患者のQOLを損なうことなく投与することが非常に重要であると考えられる²⁶⁾。われわれは諸家の報告している治療よりも、さらに安全な治療の開発が必要と

考え、UGT1A1*28 遺伝子多型に基づいた第 1 相と第 2 相試験を施行した。本試験における遺伝子多型に基づくイリノテカンとドキシフルリジン併用療法は、高い疾患制御率と全生存期間を有しており、そして安全である。それゆえ合併症や高齢等によりインテンシブ治療に耐えられない転移性大腸癌症例に対して、標準治療になりうると考えた。

最近の報告では、アジア人においては、イリノテカンの重篤な毒性予測に有用な遺伝子多型である UGT1A1*6 が注目を集めている。また、人種の違いとして、その他 UGT1A の多型、例えば UGT1A1*60、UGT1A7*3、UGT1A9*22 など注目されている。これらの遺伝子多型をイリノテカン治療開始前にあらかじめ測定しておくことで、より正確な毒性予測が可能となり、より安全に治療が施行できる可能性があると考えられた²⁷⁻³²⁾。

7. 結語

この遺伝子多型に基づくイリノテカンとドキシフルリジン併用療法は、高い疾患制御率と全生存期間を有しており、また Grade3 以上の有害事象の発現も少なく、安全に施行可能であった。現在イリノテカンを使用する化学療法としては FOLFILI が標準治療であるが、本療法は比較的安全性が高く、合併症がある症例や高齢者など intensive な治療が出来ない症例に適応があると考えられた。

8. 謝辞

本研究を遂行するに当たり直接指導いただきました山口大学大学院医学系研究科 消化器・腫瘍外科学 裕 彰一准教授に感謝いたします。また実験にご協力いただきました山口大学医学部附属病院検査部 岡山 直子先生、山口大学大学院医学系研究科 臨床検査・腫瘍学 日野田 裕治前教授（現 北海道

看護専門学校校長)に感謝いたします。本研究遂行にあたりご指導、ご助言をいただきました山口大学大学院医学系研究科 消化器・腫瘍外科学 岡 正朗教授に深謝いたします。

9. 参考文献

- 1) Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandik P, Iveson T, Carmichael J, Alakl M, Gruia G, Awad L and Rougier P: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 355: 1041-1047, 2000.
- 2) Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirotta N, Elfring GL and Miller LL: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 343: 905-914, 2000.
- 3) Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C and de Gramont A: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22: 229-237, 2004.
- 4) Mathijssen RH, van Alphen RJ, Verweij J, Loos WJ, Nooter K, Stoter G and Sparreboom A: Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). *Clin Cancer Res* 7: 2182-2194, 2001.
- 5) Ma MK and McLeod HL: Lessons learned from the irinotecan metabolic pathway. *Curr Med Chem* 10: 41-49, 2003.

- 6) Mathijssen RH, Marsh S, Karlsson MO, Xie R, Baker SD, Verweij J, Sparreboom A and McLeod HL: Irinotecan pathway genotype analysis to predict pharmacokinetics. *Clin Cancer Res* 9: 3246–3253, 2003.
- 7) Beutler E, Gelbart T and Demina A: Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 8170–8174, 1998.
- 8) Ando Y, Saka H, Ando M, Sawa T, Muro K, Ueoka H, Yokoyama A, Saitoh S, Shimokata K and Hasegawa Y: Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res* 60: 6921–6926, 2000.
- 9) Massacesi C, Terrazzino S, Marcucci F, Rocchi MB, Lippe P, Bissoni R, Lombardo M, Pilone A, Mattioli R and Leon A: Uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 promoter polymorphism predicts the risk of gastrointestinal toxicity and fatigue induced by irinotecan-based chemotherapy. *Cancer* 106: 1007–1016, 2006.
- 10) Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, Chen PX, Das S, Kocherginsky M, Karrison T, Janisch L, Ramirez J, Rudin CM, Vokes EE and Ratain MJ: Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol* 22: 1382–1388, 2004.
- 11) Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K, Shimma N, Umeda I and Ishitsuka H: Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer* 34:

- 1274–1281, 1998.
- 12) Armstrong RD and Cadman E: 5'-Deoxy-5-fluorouridine selective toxicity for human tumor cells compared to human bone marrow. *Cancer Res* 43: 2525–2528, 1983.
 - 13) Alberto P, Mermillod B, Germano G, Kaplan S, Weber W, Joss R, Spati B, Martz G and Cavalli F: A randomized comparison of doxifluridine and fluorouracil in colorectal carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 24: 559–563, 1988.
 - 14) Hazama S, Nagashima A, Kondo H, Yoshida S, Shimizu R, Araki A, Yoshino S, Okayama N, Hinoda Y and Oka M: Phase I study of irinotecan and doxifluridine for metastatic colorectal cancer focusing on the UGT1A1*28 polymorphism. *Cancer Sci* 101: 722–727, 2009
 - 15) Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS, March 31, 2003 (<http://ctep.cancer.gov>), Publish Date: August 9, 2006
 - 16) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC and Gwyther SG: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92: 205–216, 2000.
 - 17) Okayama N, Hamanaka Y, Suehiro Y, Hasui Y, Nakamura J and Hinoda Y: Association of interleukin-10 promoter single nucleotide polymorphisms -819 T/C and -592 A/C with aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60:

- 1525–1529, 2005.
- 18) Okuyama Y, Hazama S, Nozawa H, Kobayashi M, Takahashi K, Fujikawa K, Kato T, Nagata N, Kimura H, Oba K, Sakamoto J and Mishima H: Prospective phase II study of FOLFIRI for mCRC in Japan, including the analysis of UGT1A1 28/6 polymorphisms. *Jpn J Clin Oncol* 41: 477–482, 2011
 - 19) Ogata Y, Sasatomi T, Mori S, Matono K, Ishibashi N, Akagi Y, Fukushima T, Murakami H, Ushijima M and Shirouzu K: Significance of thymidine phosphorylase in metronomic chemotherapy using CPT-11 and doxifluridine for advanced colorectal carcinoma. *Anticancer Res* 27: 2605–2611, 2007.
 - 20) Kato T, Mishima H, Ikenaga M, Murata K, Ishida H, Fukunaga M, Ota H, Tominaga S, Ohnishi T, Amano M, Ikeda K, Ikeda M, Sekimoto M, Sakamoto J and Monden M: A phase II study of irinotecan in combination with doxifluridine, an intermediate form of capecitabine, in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 61: 275–281, 2008.
 - 21) Kurita A and Kaneda N: High-performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of the camptothecin derivative irinotecan hydrochloride, CPT-11, and its metabolites SN-38 and SN-38 glucuronide in rat plasma with a fully automated on-line solid-phase extraction system, PROSPEKT. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 724: 335–344, 1999.
 - 22) Piantadosi S, Fisher JD and Grossman S: Practical implementation of a modified continual reassessment method for dose-finding trials. *Cancer Chemother Pharmacol* 41: 429–436, 1998.

- 23) Toffoli G, Cecchin E, Gasparini G, D'Andrea M, Azzarello G, Basso U, Mini E, Pessa S, De Mattia E, Lo Re G, Buonadonna A, Nobili S, De Paoli P and Innocenti F: Genotype-driven phase I study of irinotecan administered in combination with fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 28: 866-871, 2010
- 24) Marcuello E, Paez D, Pare L, Salazar J, Sebio A, del Rio E and Baiget M: A genotype-directed phase I-IV dose-finding study of irinotecan in combination with fluorouracil/leucovorin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 105: 53-57, 2011
- 25) Yamashita K, Nagashima F, Fujita K, Yamamoto W, Endo H, Miya T, Narabayashi M, Kawara K, Akiyama Y, Ando Y, Ando M and Sasaki Y: Phase I/II study of FOLFIRI in Japanese patients with advanced colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 41: 204-209, 2011
- 26) Grothey A, Sargent D, Goldberg RM and Schmoll HJ: Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 22: 1209-1214, 2004.
- 27) Minami H, Sai K, Saeki M, Saito Y, Ozawa S, Suzuki K, Kaniwa N, Sawada J, Hamaguchi T, Yamamoto N, Shirao K, Yamada Y, Ohmatsu H, Kubota K, Yoshida T, Ohtsu A and Saijo N: Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: roles of UGT1A1*6 and *28. *Pharmacogenet Genomics* 17: 497-504, 2007.
- 28) Han JY, Lim HS, Shin ES, Yoo YK, Park YH, Lee JE, Jang IJ, Lee DH and

- Lee JS: Comprehensive analysis of UGT1A polymorphisms predictive for pharmacokinetics and treatment outcome in patients with non-small-cell lung cancer treated with irinotecan and cisplatin. *J Clin Oncol* 24: 2237–2244, 2006.
- 29) Saito Y, Sai K, Maekawa K, Kaniwa N, Shirao K, Hamaguchi T, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Yamada Y, Tamura T, Yoshida T, Minami H, Ohtsu A, Matsumura Y, Saijo N and Sawada J: Close association of UGT1A9 IVS1+399C>T with UGT1A1*28, *6, or *60 haplotype and its apparent influence on 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38) glucuronidation in Japanese. *Drug Metab Dispos* 37: 272–276, 2009.
- 30) Yamamoto N, Takahashi T, Kunikane H, Masuda N, Eguchi K, Shibuya M, Takeda Y, Isobe H, Ogura T, Yokoyama A and Watanabe K: Phase I/II pharmacokinetic and pharmacogenomic study of UGT1A1 polymorphism in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer treated with irinotecan. *Clin Pharmacol Ther* 85: 149–154, 2009.
- 31) Lankisch TO, Schulz G, Zwingers T, Erichsen TJ, Manns MP, Heinemann V and Strassburg CP: Gilbert's Syndrome and irinotecan toxicity: combination with UDP-glucuronosyltransferase 1A7 variants increases risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17: 695–701, 2008.
- 32) Fujita K, Ando Y, Nagashima F, Yamamoto W, Eodo H, Araki K, Kodama K, Miya T, Narabayashi M and Sasaki Y: Genetic linkage of UGT1A7 and UGT1A9 polymorphisms to UGT1A1*6 is associated with reduced activity for SN-38 in Japanese patients with cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 60: 515–522, 2007.

10. 図

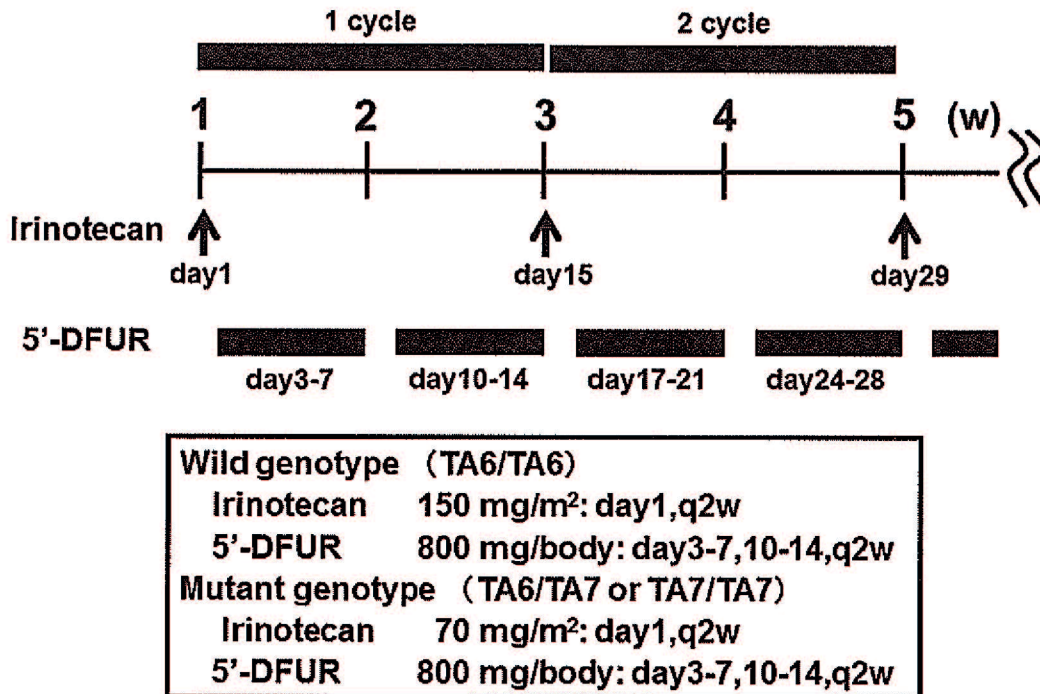


Figure 1 : 治療スケジュール

イリノテカン、隔週間隔で点滴静脈注射した。UGT1A1*28 遺伝子多型により、野生型にはイリノテカン 150mg/m² を、変異型には 70mg/m² を投与した。ドキシフルリジンは 200mg カプセル製剤として、2 カプセルずつ、朝と夕方に経口投与し、5 日間投薬 2 日間休薬の投与スケジュールとした。2 週間に 1 回投与を 1 サイクルと定義した。

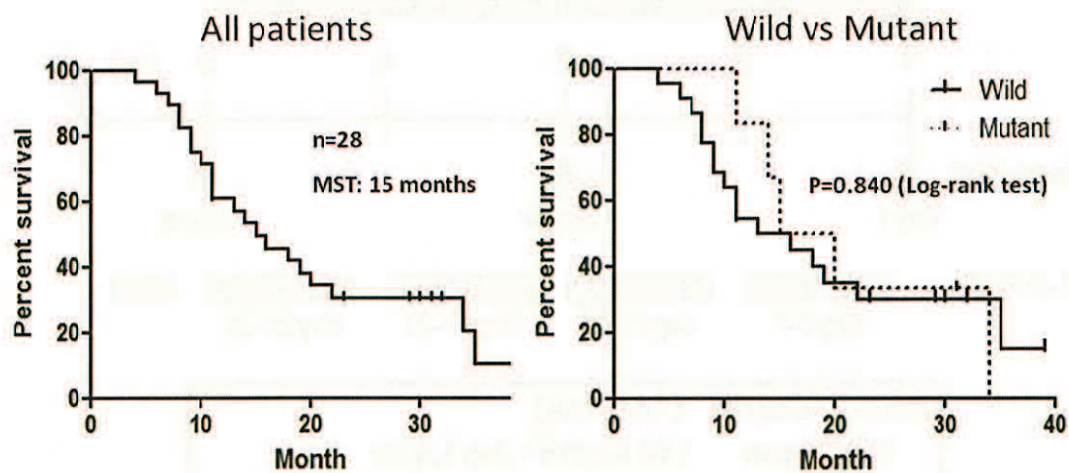


Figure 2 : 全生存期間

全体の 28 名では全生存期間の中央値は 15.2 ヶ月であった。UGT1A1 遺伝子多型 (野生型 vs 変異型) で分けると、全生存期間中央値が 13 ヶ月 vs 17.5 ヶ月であった。2 群間に統計学的有意差は認めなかった。

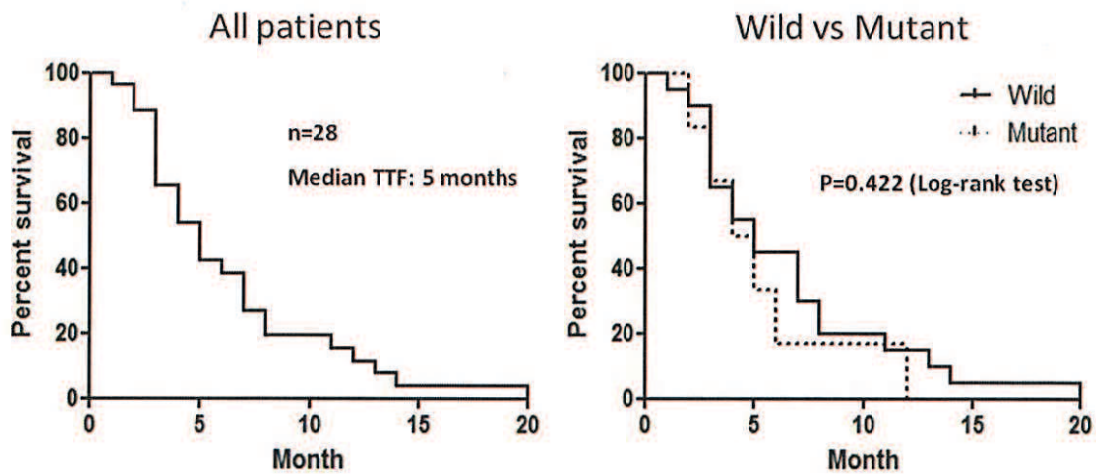


Figure 3 : 治療成功期間

全体の 28 名では治療成功期間の中央値は 5 ヶ月であった。UGT1A1 遺伝子多型(野生型 vs 変異型)で分けると、治療成功期間の中央値は 5 ヶ月 vs 4.5 ヶ月であった。2 群間に統計学的有意差は認めなかった。