進行・再発結腸・直腸癌患者に対する グルクロン酸転移酵素（*UGT1A1*）遺伝子多型別 塩酸イリノテカンの用量に関する探索的試験

1. はじめに

イリノテカン(CPT-11)投与患者においては、予期しない重篤な白血球数減少や下痢が発現する。CPT-11 の活性代謝産物である SN-38 の不活化を担う分子の一つである UDP-グルクロン酸抱合酵 UGT1A1 の多くの遺伝子多型のうち、UGT1A1*28 および*6 が CPT-11 の毒性発現に密接に関与することが明らかになってきている。

そこで、副作用を回避しながら、最大の治療効果を引き出すため、プロスペクティブに *UGT1A1*28* および*6 の遺伝子多型別の至適用量を決定する用量設定試験が必要であることが考えられる。

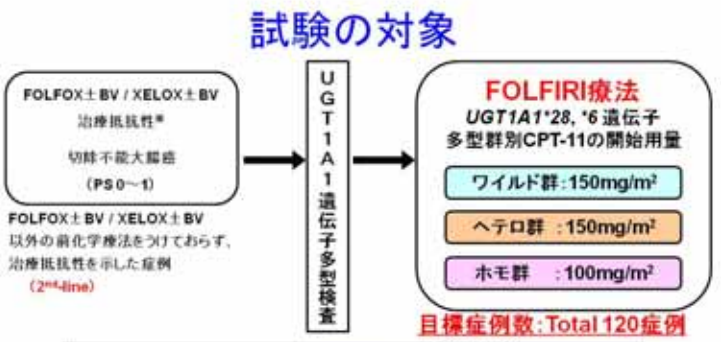
2. 試験の目的

切除不能大腸癌患者が対象と。グルクロン酸転移酵素（*UGT1A1*）遺伝子多型群別に、FOLFIRI±BV 療法を 2 週間に 1 回投与を繰り返す投与法の安全性を検討する。

・ワイルド群：　CPT-11 150mg/m^2 の安全性および有効性を検討する。

・ヘテロ群　：　CPT-11 150mg/m^2 の安全性および有効性を検討する。

・ホモ群　　：　CPT-11 100mg/m^2 の安全性および有効性を検討する。



		UGT1A1*28		
		(6/6)	(6/7)	(7/7)
UGT1A1*6	(−/−)	ワイルド群	ヘテロ群	ホモ群
	(+/−)	ヘテロ群	ホモ群	
	(+/+)	ホモ群		

3. 試験の endopoint

Primary endpoint：副作用・有害事象の頻度および程度

Secondly endpoint：奏効率、奏効期間、生存期間

2. 結果

現在 FOLFIRI 治療が終了している 38 例で解析を行った。

UGT1A1遺伝子多型の頻度

UGT1A1		*28		
		-/- 野生型	-/*28 ヘテロ	*28/*28 ホモ
*6	-/- 野生型	18例 (47%)	7例 (18%)	1例 (2%)
	-/*6 ヘテロ	10例 (26%)	0例 (0%)	
	*6/*6 ホモ	2例 (5%)		

有害事象

FOLFIRIコース数	6 (1-17)
Grade3の副作用	10症例
食欲不振	4 (11.0%)
悪心・嘔吐	3 (8.0%)
口内炎	3 (8.0%)
下痢	3 (8.0%)
好中球減少	3 (8.0%)
貧血	1 (2.6%)

UGT1A1 遺伝子多型の頻度は*２８のヘテロ接合体は 18%、ホモ接合体は 2%、

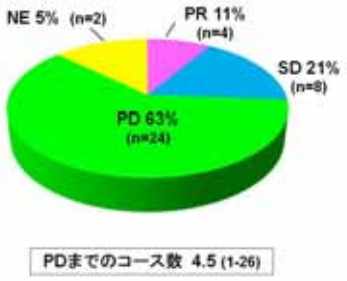
*6 のヘテロ接合体は 26%、ホモ接合体は 5%、複合ヘテロ接合体は 0%。

Grade3 以上の有害事象は 10 症例にみとめ、好中球減少、下痢は 8%であった。

遺伝子多型と副作用 (Grade 3)

UGT1A1		*28		
		-/- 野生型	-/*28 ヘテロ	*28/*28 ホモ
*6	-/- 野生型	5/18例 (28%)	1/7例 (14%)	1/1例 (100%)
	-/*6 ヘテロ	3/9例 (33%)	0例 (0%)	
	*6/*6 ホモ	0/2例 (0%)		

奏効率



遺伝子多型別に副作用の発現頻度を見てみると、6 のヘテロ型で Grade3 の副作用が 33%と高頻度に見られた奏功率は PR を 11%に認めた。病勢コントロール率は 32%であった。

3. まとめ

遺伝子多型別に副作用の発現頻度を見てみると、６のヘテロ型で Grade3 の副作用が 33%と高頻度に見られ、アジア人特有の結果が得られた。今後も症例を蓄積し、さらなる詳細な検討後に遺伝子多型別に用量設定を行う、化学療法の個別化治療の確立を目指す。