

17-8 抗悪性腫瘍薬治療を最適化するための臨床薬理学的研究

主任研究者 国立がんセンター東病院 南 博 信

研究成果の要旨

本年度の研究成果として、臨床薬理学的情報に基づいた臓器障害時における抗悪性腫瘍薬の投与設計を目指した研究では、ドセタキセルの母集団薬物動態解析により中等度、高度の肝障害時にはドセタキセルの用量をそれぞれ20、40%減量することが提唱された。また、オキサリプラチンの母集団薬物動態解析により腎障害時に注意を要するが、5-FU/1-LVとの併用では薬物動態は変化しないことが示された。薬理遺伝学的手法を用いた塩酸イリノテカンの研究では、UGT1A1*28の他にUGT1A1*6の重要性が示唆されたが、ABCC2とABCG2のトランスポーターの遺伝子型は重要ではないことが判明した。一方、抗悪性腫瘍薬のバイオマーカーを探索する研究により、末梢血単核球での遺伝子発現解析がバイオマーカーとして利用できる可能性が示唆された。カペシタビンのヒト肝での活性化には、ミクロゾームと同程度にサイトゾルが関与していることが示され、臨床で汎用される薬物による阻害の可能性が示唆された。なお、肝障害時の塩酸ゲムシタビン投与の安全性、薬物動態を検討する臨床試験を計画中である。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
南 博 信	国立がんセンター東病院 病棟部医長	がん化学療法の個別化の為の臨床薬理学的研究
田村 友 秀	国立がんセンター中央病院 総合病棟部部長	至適投与設計のための薬理作用マーカーの検索と個体差の評価
下 方 薫	名古屋大学大学院 医学系研究科 病態内科学講座 機能調節内科学 文部科学教員、教授	薬物動態に関与する因子の遺伝子多型解析と個別化学療法
谷川原 祐介	慶應義塾大学医学部・薬剤部 教授 薬剤部長	抗悪性腫瘍薬のPopulation PK/PD 解析
横 井 毅	金沢大学大学院 医学系研究科 薬物代謝化学研究室 教授	抗がん薬カペシタビンのヒト肝カルボキシエステラーゼによる代謝研究
佐々木 康綱	埼玉医科大学臨床腫瘍科 教授	がん緩和医療薬の投与の最適化のための臨床薬理学的研究
野上 尚之	(独)国立病院機構 四国がんセンター 呼吸器内科医師	肝機能障害を有する、切除不能もしくは根治的照射不能非小細胞肺癌、膵臓癌症例に対する塩酸ゲムシタビン単剤療法の薬物動態試験

研究報告

1 研究目的

抗悪性腫瘍薬は効果がみられる用量と重篤な副作用が生じる用量が近接した治療域の狭い薬剤である。薬物動態や感受性の個体間変動は効果・副作用の個体差の原因となる。その変動要因として、年齢、肝腎機能や薬物酵素・輸送タンパクの遺伝的多型などが考えられ、これらと抗悪性腫瘍薬の薬物動態・薬物反応との関連を臨床薬理学的に解明することは、重篤な副作用を回避し有効性を向上させ、治療を最適化するための基礎情報を提供する。また、効果の surrogate biomarker を同定することは、効果を向上させるための治療戦略を可能とし、抗悪性腫瘍薬治療の最適化のための情報を提供する。

本研究の目的は、抗悪性腫瘍薬の薬物動態・薬物反応の個体間変動要因や biomarker と、薬物動態および副作用・効果との関連を明らかにし、変動要因に応じた治療戦略による抗悪性腫瘍薬治療を最適化するための基本情報を構築することである。

2 研究方法

2-1 がん化学療法の個別化の為の臨床薬理学的研究

ドセタキセルの薬物動態の変動要因を明らかにするために、市販後にドセタキセルによる治療を受けた各種悪性腫瘍患者を対象として、母集団薬物動態を解析した。ドセタキセル投与終了時、終了後 10 分、1、6、24 時間後の採血を推奨したが、適宜採血を省略することも可能とした。同意が得られる場合は採血を追加した。採血後ただちに血漿を遠心分離し-80℃で凍結保存した。ドセタキセルの濃度測定は高速液体クロマトグラフ法により、母集団薬物動態解析には NONMEM version V, level 1.1 を使用し、2 コンパートメントモデルおよび First-Order Conditional Estimation (FOCE)法を用いた。クリアランス、中心コンパートメント、末梢コンパートメント、それらの間のクリアランスのすべてに個体間変動(η)を置き、クリアランスに与える変動要因の影響を検討した。

2-2 至適投与設計のための薬理作用マーカーの検索と個体差の評価

ドセタキセルの臨床効果の指標となる pharmacodynamic marker を同定するために、非小細胞肺癌患者を対象としたドセタキセル単剤の臨床第Ⅱ相試験に登録された患者 21 名において、末梢血単核球の遺伝子発現の変化を解析した。ドセタキセル投与前後 (4 時間) の末梢

血単核球を採取、RNA を抽出し、cDNA マイクロアレイによる遺伝子発現解析を行なった。paired-t test を用い、 $P=0.05$ の水準にて投与前後に変動している可能性のある 31 遺伝子を選択し、さらに、ニューラルネットワークを用いたスーパーバイズ手法にて治療前後に変動を示す遺伝子を同定した。

2-3 薬物動態に関与する因子の遺伝子多型解析と個別化学療法

塩酸イリノテカンの副作用の個体差の遺伝的要因を解明する目的で、multidrug resistant protein 2 (MRP2)/ATP-binding cassette, subfamily C, group 2 (ABCC2) と、Breast cancer resistance protein (BCRP)/ATP-binding cassette, subfamily G, group 2 (ABCG2) の遺伝子多型の関係を解析した。イリノテカンを含む化学療法を受けた 120 例の日本人がん患者を対象に、イリノテカンによる重篤な白血球減少および下痢との関係をレトロスペクティブに調べた。下痢はグレード 3 が 20 例、グレード 4 が 3 例に認められ、白血球減少はグレード 4 が 9 例で、このうち 5 例はグレード 3 または 4 の下痢も合併していた。これらを重篤な副作用とし、遺伝子多型の有無により重篤な副作用の頻度を比較した。

2-4 抗悪性腫瘍薬の Population PK/PD 解析

オキサリプラチンの薬物動態の変動の大きさと変動に与える患者背景因子などの要因との関係を明らかにし、合理的投与設計の基礎情報を収集するために、母集団薬物動態解析を行った。日本人の結腸・直腸癌患者を対象に実施されたオキサリプラチン単剤による第Ⅰ相試験 (9 症例、135 点)、第Ⅱ相試験 (58 症例、491 点) で得られた血中白金濃度データを、NONMEM プログラムを用いて母集団薬物動態解析を実施した。母集団薬物動態パラメータを推定するとともに、オキサリプラチンの動態に影響を及ぼす患者側因子について検討した。

また、得られた母集団薬物動態モデルを用いて、オキサリプラチンに 5-FU と I-LV を併用した臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験における血中白金濃度の母集団薬物動態解析を行ない、併用の影響を検討した。

データ解析に際しては、本薬の薬効・安全性との関連性を考える上で重要な限外ろ過血漿中白金濃度と、体内での蓄積性を考える上で重要な血球中白金濃度を解析対象とした。

2-5 抗がん薬カペシタビンのヒト肝カルボキシエステラ

ーゼによる代謝研究

カペシタビンを活性化する代謝の第一段階であるカルボキシルエステラーゼを介した代謝反応を明らかにすることを目的として、ヒト肝マイクロソームおよびヒト肝サイトゾル、ラット空腸マイクロソーム、ラット空腸サイトゾルを用いて *in vitro* の検討を行った。各種酵素源とカペシタビンを反応させた後の 5'-DUCR の生成量からカルボキシルエステラーゼ活性を測定した。

さらに、ヒト肝マイクロソームおよびヒト肝サイトゾルにおけるカペシタビンの代謝活性化に対するアセメタシン、シプロフロキサシン、CPT-11、デラプリル、デキサメタゾン、ドセタキセル、イミダプリル、ノルジヒドログアヤレチック酸 (NDGA)、ニフェジピン、フィズスチグミン、プロカインアミド、プログルミド、テモカプリルおよびテモカプリラートの阻害活性を測定した。各被験薬の濃度は 100 μM とした。

2-6 がん緩和医療薬の投与の最適化のための臨床薬理学的研究

抗がん剤 (塩酸イリノテカンおよびテガフル) とオピオイド (モルヒネ) による治療において、遺伝薬理学的情報に基づいた合理的個別化治療を行うための基礎情報を収集することを目的として、遺伝薬理学的解析とこれらの薬物の血中薬物動態さらに薬力学の関係を解析することにした。本年度はこの中で塩酸イリノテカンの遺伝薬理学的解析研究が終了した。

全身状態が良好であり、主要臓器が保たれている、塩酸イリノテカン未投与の切除不能もしくは再発直腸・結腸癌症例を対象とした。FOLFIRI 療法として、まず塩酸イリノテカンを 90 分間で点滴静注するとともに leucovorin を 120 分かけて静注した。この直後に 5FU を bolus で静注した後に 46 時間かけて持続点滴した。血中薬物動態は、塩酸イリノテカン投与前と投与後 8 ポイントで測定し、WinNonlin software により薬物動態パラメータを決定した。被験者の末梢血単核球より DNA を抽出し、PCR-RFLP 法により UGT1A1 の genotyping を決定し、薬物動態との関連を検討した。

2-7 肝機能障害を有する、切除不能もしくは根治的照射不能非小細胞肺癌、膵臓癌症例に対する塩酸ゲムシタピン単剤療法の薬物動態試験

肝障害患者における塩酸ゲムシタピン治療の最適化を目的として、薬物動態試験を計画する。肝障害時における塩酸ゲムシタピンの用量設定に関しては、すでに海外から

の報告があり、総ビリルビン値が 1.6 から 7.0 mg/dl の肝障害では 800 mg/m² が推奨用量であり、transaminase の上昇は減量の基準とならないとされている。そこで、このデータに基づき、日本人肝障害症例における 800 mg/m² の安全性を確認するとともに、その臨床薬理学的根拠を確立するために薬物動態試験を計画する。

3 研究成果

3-1 がん化学療法の個別化の為の臨床薬理学的研究

患者 200 名より得られた 1099 ポイントのデータを解析した。1 例あたりのデータ数は 2-9 (最頻値 6) 点であった。患者の年齢中央値は 57 (範囲 21-86) 歳、男性 86 名・女性 114 名、Performance Status は 0、1、2、3 がそれぞれ 46、130、17、7 例ずつであった。ドセタキセルが単剤として投与されたのは 97 例、シスプラチンと併用されたのが 66 例、塩酸イリノテカンと併用されたのが 31 名、ドキシソルピシンと併用されたのが 6 名であった。ドセタキセルの用量は 60 mg/m² が 86 例と最も多く、残りは 60 mg/m² 以下であった。癌種は乳癌、非小細胞肺癌、頭頸部癌、その他がそれぞれ、79、68、31、22 例であった。投与前の AST、ALT 値はそれぞれ 10-429 (中央値 22) IU/L、5-255 (19) IU/L で、グレード 2 あるいは 3 の AST/ALT 上昇がみられていた患者はそれぞれ 12、7 例であった。ALP 値が異常高値を示しかつ AST/ALT がグレード 2 あるいは 3 であった患者はそれぞれ、10、7 例であった。

母集団薬物動態解析では、すべてのパラメーターに個体間変動を組み入れたベーシックモデルを確立した後、クリアランスに影響を与える患者背景因子を検索したところ、体表面積、 α_1 -酸性糖タンパク、アルブミン、肝障害が有意な因子として順次モデルに組み込まれたが、年齢はクリアランスには影響を与えていなかった。

$$CL = \theta_1 * (BSA/1.53) ** \theta_2 * (ALB/3.7) ** \theta_3 * (97/AGP) ** \theta_4 * HEP * EXP(\eta_1)$$

$$\begin{aligned} LIVER &= 1 \text{ for normal ALP or grade 0-1 AST/ALT} \\ &= 2 \text{ for elevated ALP and grade 2 AST/ALT} \\ &= 3 \text{ for elevated ALP and grade 3 AST/ALT} \end{aligned}$$

$$HEP = 1, \theta_5, \text{ and } \theta_6 \text{ for LIVER} = 1, 2, \text{ and } 3$$

$$V1 = \theta_7 * EXP(\eta_2)$$

$$Q = \theta_8 * EXP(\eta_3)$$

$$V2 = \theta_9 * EXP(\eta_4)$$

このモデルで推定されたパラメーターの値から、ALP が正常の患者あるいは AST および ALT がグレード 1 以下の患者に比べて、ALP の上昇とともにグレード 2 の ALT/AST 上昇を有する患者ではクリアランスが 0.805 倍、ALP の上昇

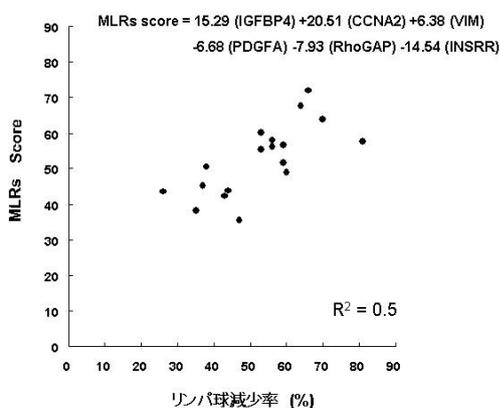
とともにグレード3のALT/AST上昇を有する患者では0.619倍に低下していることが判明した。この結果より、ALP上昇とALT/ASTがグレード2の患者、ALP上昇とALT/ASTがグレード3の患者ではドセタキセルをそれぞれ20、40%減量することが提唱される。

3-2 至適投与設計のための薬理作用マーカーの検索と個体差の評価

cDNA マイクロアレイによる末梢血単核球における遺伝子発現解析においてドセタキセル投与前後で変動している可能性のある31遺伝子のうち、18の遺伝子がリンパ球減少との相関が認められた。また、ニューラルネットワークを用いたスーパーバイズ手法にて選択された11遺伝子はすべて、微小管構築に関わるRhoシグナル遺伝子であった。

両手法にて選択された遺伝子のうち、共通6遺伝子を選択して単核球減少との回帰分析を行ったところ、 $R^2=0.5$ と相関を認めた。ドセタキセルは末梢血単核球のRhoシグナルに作用していることが示唆され、薬剤の生体内における薬力学的作用のサロゲート組織として末梢血単核球が有用である可能性が示された。

6遺伝子を用いた、治療後リンパ球減少率の予測



3-3 薬物動態に関与する因子の遺伝子多型解析と個別化学療法

120例でABCC2はpromoterとexon 10, 18, 25, 28を、ABCG2はexon 5の遺伝子多型の解析を行ったところ、ABCC2 -24C>T, ABCC2 1249G>A, ABCC2 2375A>G, ABCC2 2439+2 T>C, ABCC2 3972T>C, ABCG2 421C>Aの遺伝子多型が認められた。遺伝子多型は、ABCC2 -24C>Tのヘテロ型35例、ホモ型4例、ABCC2 1249G>Aのヘテロ型19例、ホモ型2例、ABCC2 2375A>Gのヘテロ型1例、ABCC2 2439+2 T>Cのヘテロ型1例、ABCC2 3972T>Cのヘテロ型39例、ホモ型7例、ABCG2

421C>Aのヘテロ型48例、ホモ型10例であった。

これらの遺伝子多型と重篤な副作用の関連を検討したところ、単変量解析では、重篤な毒性とABCC2 -24C>T ($P=0.92$), ABCC2 1249G>A ($P=0.68$), ABCC2 3972T>C ($P=0.54$), ABCG2 421C>A ($P=0.65$)との間に有意な相関はみられず、これらの遺伝子多型は塩酸イリノテカンの副作用の要因となるとは考えられなかった。

3-4 抗悪性腫瘍薬のPopulation PK/PD解析

オキサリプラチン単剤投与後の限外ろ過血漿中白金濃度は三相性に消失したため、3-compartment open modelを用いて母集団薬物動態モデルの構築を行なった。その結果、体表面積(BSA)あたりクリアランス(CL)にはクレアチニン・クリアランス(CCR)、性別、肝転移の有無が、体表面積あたりの中心コンパートメント分布容積(V1)には高齢(65歳以上)の影響が、統計的に有意な影響因子であった。したがって、CLにCCR、性別と肝転移の有無、V1に高齢の影響を組み込んだモデルを最終モデルとした。母集団薬物動態平均値は、65歳未満の肝転移のない男性患者で、

$$CL (L/hr) = (2.95 + 0.00738 \times CCR) \times BSA$$

$$V1 (L) = 7.47 \times BSA$$

と推定された。女性のCLは男性の1.12倍と推定され、肝転移のある症例のCLは、1.17倍と推定された。65歳以上の平均V1値は、65歳未満より22%大きく推定された。

また、オキサリプラチン投与後の血球中白金濃度を1-compartment open modelを用いて母集団薬物動態モデル解析をしたところ、血球からの解離クリアランス/移行率比(CL_{off})には性差、血球中分布容積/移行率比(V_{RBC})にはPS値が統計的に有意な因子とされた。オキサリプラチン投与後の血球中白金の薬物動態パラメータは、 CL_{off} の母集団平均値は、0.0481 (L/hr/m²)で、女性は男性の1.10倍であった。 V_{RBC} の母集団平均値は34.0 (L/m²)でPS=1の症例ではPS=0の症例より12%大きく推定された。

一方、オキサリプラチンに5-FUとI-LVを併用投与した臨床試験で得られた限外ろ過血漿中白金濃度データを解析対象とし、単剤試験のデータ解析に用いたFinal ModelのCLとV1に5-FU/I-LVの併用の有無を組み込んで、5-FU/I-LV併用の影響を検討した。CLには、併用の有無の影響は認められなかったが、V1には5-FU/I-LV併用が統計的に有意な影響因子とされ、併用の症例のV1は単剤投与の症例の1.26倍と推定された。5-FU/I-LV併用によりV1が26%大きくなるが、その影響度は小さく、限外ろ過血漿中白金の動態が大きく影響されることはないことが確認できた。

次に、血球中白金濃度データについて、単剤試験のデータ解析に用いたFinal Modelの CL_{off} と V_{RBC} に5-FU/I-LVの併用の有無を組み込んで、その影響を検討したところ、5-FU/I-LVの併用時は単剤投与時に比べて CL_{off} は2.14倍、 V_{RBC} は1.26倍になると推測された。

3-5 抗がん薬カペシタビンのヒト肝カルボキシエステラーゼによる代謝研究

ヒト肝においてカルボキシエステラーゼはミクロソーム画分に存在すると言われてきたが、サイトゾル画分でも5'-DFCR生成活性が認められカルボキシエステラーゼ活性が存在することが明らかとなった。また、ミクロソーム画分、サイトゾル画分ともに酵素反応は二相性を示したことから、少なくとも2つ以上の酵素が5'-DFCR生成反応に関与していると考えられる。サイトゾル画分の固有クリアランス(V_{max}/K_m)はミクロソーム画分の約1/5であったが、肝におけるサイトゾルのタンパク質量は、ミクロソームの約5倍であるため、5'-DFCR生成反応に関し、サイトゾル画分はミクロソーム画分と同程度寄与していることが明らかになった。

ヒト肝ミクロソーム画分(HLM)とヒト肝サイトゾル画分(HLC)におけるカペシタビンから5'-DFCR生成のキネティックパラメーター

Enzyme source	High affinity isoform			Low affinity isoform		
	K_m	V_{max}	V_{max}/K_m	K_m	V_{max}	V_{max}/K_m
	μM	pmol/min/mg	nL/min/mg	μM	pmol/min/mg	nL/min/mg
HLM	9.9	6.5	657	2223.0	556.5	250
HLC	1.9	0.2	105	913.9	8.5	9

ラット空腸ミクロソーム(RJM)およびラット空腸サイトゾル(RJC)を用いてカペシタビンから5'-DFCRの生成を検討したところ、カルボキシエステラーゼ活性が認められた。

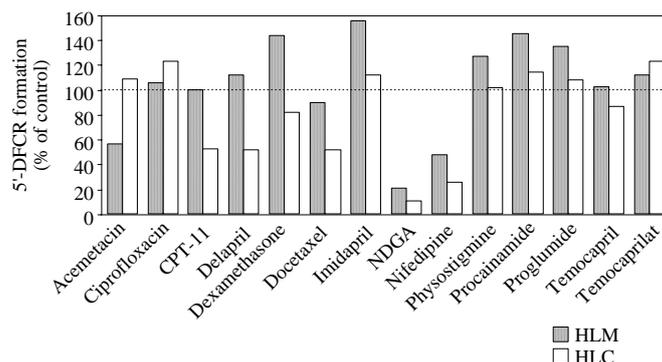
ラット空腸ミクロソーム画分(RJM)とラット空腸サイトゾル画分(RJC)におけるカペシタビンから5'-DFCR生成のキネティックパラメーター

Enzyme source	High affinity isoform			Low affinity isoform			n
	K_m	V_{max}	V_{max}/K_m	K_m	V_{max}	V_{max}/K_m	
	μM	pmol/min/mg	nL/min/mg	μM	pmol/min/mg	nL/min/mg	
RJM	4.3	6.0	280	335.4	225	671	-
RJC	-	-	-	220.4 ^a	79	358	1.23

^aS₅₀

カルボキシエステラーゼの基質と考えられるアセメタシン、CPT-11、デラプリル、イミダプリル、プロカインアミド、プログルミドおよびテモカプリル、また、CESの阻害薬との報告がなされているシプロフロキサシン、デキサメタゾン、ドセタキセル、NDGA、ニフェジピンおよびフィゾスチグミン、CESの代謝物であるテモカプリラートが及ぼす5'-DFCR生成反応への影響を、ヒト肝ミクロソームおよびヒト肝サイトゾルを用いて検討した。

各種薬物によるヒト肝ミクロソーム画分(HLM)とヒト肝サイトゾル画分(HLC)におけるカペシタビンから5'-DFCR生成の抑制



NDGAとニフェジピンではHLM、HLCともに強い阻害が認められ、 IC_{50} 値はNDGAではそれぞれ17.5 μM および3.3 μM 、ニフェジピンではそれぞれ74.9 μM および27.8 μM であった。NDGAは抗酸化剤であり、バターに含まれている。実際の摂取量で5'-DFCR生成活性がどの程度阻害されるかについては不明である。ニフェジピンの IC_{50} 値は実際の血漿中濃度と比較すると若干高値であるが、蓄積性や肝臓中での濃度が不明であるため、*in vivo*における阻害作用を予測するためにはさらなる検討が必要である。

3-6 がん緩和医療薬の投与の最適化のための臨床薬理学的研究

男性7名、女性8名の15例を治療した。このうち塩酸イリノテカン150 mg/m²および180 mg/m²で治療された8名で遺伝子多型と薬物動態、さらに薬物有害反応の関係を解析した。UGT1A1*28をホモ接合子で有する症例はいなかったが、*28と*6をそれぞれヘテロ接合子として同時に有する症例と*6をホモ接合子で有する症例が1例ずついた。そのいずれにおいてもグレード3以上の副作用を認めた。

またこれらの遺伝子多型を有する症例では、SN-38とSN-38Gの比を示すmetabolic ratioが他の症例と比較して著しく上昇していることが判明し、*28をホモ接合子で有する症例と同様にSN-38からSN-38Gへのグルクロン酸抱合能が低下していることが推察された。また今回検討したUGT1A1*28あるいは*6を有さない6例のうち1例においてmetabolic ratioの著増がみられ、新たな多型が存在する可能性を疑わせた。

3-7 肝機能障害を有する、切除不能もしくは根治的照射不能非小細胞肺癌、膵臓癌症例に対する塩酸ゲムシタビン単剤療法薬物動態試験

当初、血清総ビリルビン値を指標として肝障害の程度に応じて患者をグループ分けして、それぞれで用量設定試験を計画していた。しかし、班会議での検討により、実施可能性を考慮し、海外データを参考にして血清総ビリルビ

ン値が 1.5-3.0 mg/dL、GT0/GPTが正常上限の 5 倍未満の肝障害患者を対象として、塩酸ゲムシタビン 800 mg/m²の安全性および薬物動態を検討する試験デザインに変更した。症例数は 11 例とすることにし、現在、試験実施計画書を作成中である。

4 倫理面への配慮

臨床研究はすべてヘルシンキ宣言、米国ベルモントレポートなど倫理原則・指針に基づいて実施する。各施設の IRB での審査・承認を受けた後に実施し、各被験者からは文書による説明と同意を得た。個人情報保護を厳守し、特に薬理遺伝学的研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」にしたがって倫理審査を受け承認の後に実施した。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Minami H. A point, a line, or an area, which is the most important in the pharmacological analysis of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 23: 405-406, 2005
2. Koyano S, Minami H. et al. Novel genetic polymorphisms in the *NR3C1* (glucocorticoid receptor) gene in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokin* 20: SNP1 (79)-SNP6 (84), 2005
3. Saeki M, Minami H. et al. Genetic polymorphisms of *UGT1A6* in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokin* 20: SNP7(85)-SNP12 (90), 2005
4. Saeki M, Minami H. et al. Genetic variations and haplotypes of *UGT1A4* in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokin* 20: SNP13 (144)-SNP20 (151), 2005
5. Hichiya H, Minami H. et al. Functional characterization of five novel CYP2C8 variants, G171S, R186X, R186G, K247R and K383N, found in a Japanese population. *Drug Metab Dispos* 33: 630-636, 2005
6. Ando M, Minami H. et al. Sequence effect of docetaxel and carboplatin on toxicity, tumor response and pharmacokinetics in non-small cell lung cancer patients, a phase I study of two sequences. *Cancer Chemother Pharmacol* 55: 552-558, 2005
7. Ebi H, Sasaki Y&Minami H. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of fluoropyrimidine derivatives, capecitabine and 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR). *Cancer Chemother Pharmacol* 56: 205-211, 2005
8. Nozawa T, Minami H. et al. Role of organic anion transporter OATP1B (OATP-C) in hepatic uptake of irinotecan and its metabolite SN-38, in vitro evidence and effect of single nucleotide polymorphisms. *Drug Metab Dispos* 33: 434-439, 2005
9. Kubo T, Minami H. et al. Functional characterization of three naturally occurring single nucleotide polymorphisms in the *CES2* gene encoding carboxylesterase 2 (hCE-2). *Drug Metab Dispos* 33: 1482-1487, 2005
10. Koyano S, Minami H. et al. Functional analysis of six human aryl hydrocarbon receptor variants in a Japanese population. *Drug Metab Dispos* 33: 1254-1260, 2005
11. Ikeda S, Minami H. et al. Functional analysis of four naturally occurring variants of human constitutive androstane receptor. *Mol Genet Metab* 86: 314-319, 2005
12. Saeki M, Minami H. et al. Haplotype structures of the *UGT1A* gene complex in a Japanese population. *Pharmacogenomics* 6: 63-75, 2006
13. Sai K, Minami H. et al. Genetic variations and haplotype structures of the *ABCB1* gene in a Japanese population: an expanded haplotype block covering the distal promoter region and its ethnic differences *Ann Hum Genet* (in press)
14. Maekawa K, Minami H. et al. Genetic variations and haplotype structure of the ABC transporter gene *ABCG2* in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokin* (in press)
15. Minami H. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of protein-unbound docetaxel in cancer patients *Cancer Science* (in press)
16. Yamada Y, Tamura T. et al. Phase I and pharmacokinetic study of edotecarin, a novel topoisomerase I inhibitor, administered once every 3 weeks in patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. Nov 25:1-10. 2005
17. Nishio K, Tamura T. et al. Translational studies for target-based drugs. *Cancer Chemother Pharmacol*. 56 Suppl 1:90-3. 2005
18. Sakai K, Tamura T. et al. Dimerization and the signal transduction pathway of a small in-frame deletion in the epidermal growth factor receptor. *FASEB J*. 2005 Dec 22
19. Kimura H, Tamura T. et al. Plasma MIP-1beta levels and skin toxicity in Japanese non-small cell lung cancer patients treated with the EGFR-targeted tyrosine kinase inhibitor, gefitinib. *Lung Cancer*. 50(3):393-9. 2005
20. Yamada Y, Tamura T. et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacogenomic study of E7070 administered once every 21 days. *Cancer Sci*. 96(10):721-8. 2005

21. Yamazaki S, Tamura T, et al. Clinical responses of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer*. 49(2): 217-23. 2005
 22. Takano T, Tamura T, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations and Increased Copy Numbers Predict Gefitinib Sensitivity in Patients With Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 23(28):6829-37. 2005
 23. Ikeda S, Tamura T, et al. Functional analysis of four naturally occurring variants of human constitutive androstane receptor. *Mol Genet Metab*. 86(1-2):314-9. 2005
 24. Sekine I, Tamura T. Phase I clinical trials in oncology. *N Engl J Med*. 352(23):2451-3. 2005
 25. Hichiya H, Tamura T, et al. Functional Characterization of Five Novel CYP2C8 Variants, G171S, R186X, R186G, K247R and K383N, Found in a Japanese Population. *Drug Metab Dispos*. 33(5):630-6. 2005
 26. Yamamoto N, Tamura T, et al. Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic study of docetaxel: dosing based on body-surface area compared with individualized dosing based on cytochrome P450 activity estimated using a urinary metabolite of exogenous cortisol. *J Clin Oncol*. 23(6):1061-9. 2005
 27. Ando M, Shimokata K, et al. Sequence effect of docetaxel and carboplatin on toxicity, tumor response and pharmacokinetics in non-small-cell lung cancer patients: a phase I study of two sequences. *Cancer Chemother Pharmacol* 55:552-558, 2005
 28. Kitagawa C, Shimokata K, et al. Genetic polymorphisms in the phenobarbital-responsive enhancer module of the *UDP-glucuronosyltransferase 1A1* gene and irinotecan toxicity. *Pharmacogenetics* 15:35-41, 2005
 29. Kondo M, Shimokata K, et al. Mutations of Epidermal Growth Factor Receptor of non-small cell lung cancer were associated with sensitivity to gefitinib in recurrence after surgery. *Lung Cancer* 50:385-391, 2005
 30. Kataoka K, Shimokata K, et al. Interstitial lung disease associated with gefitinib. *Respiratory Medicine*. in press
 31. Nakanishi T, Shimokata K, et al. Expression of macrophage-derived chemokine (MDC)/CCL22 in human lung cancer. *Cancer Immunol Immunother*. in press
 32. T Udaka, Y Tanigawara, et al. Comprehensive screening of the thiopurine methyltransferase polymorphisms by denaturing high-performance liquid chromatography. *Genet Test*. 9(2):85-92(2005).
 33. Yamayoshi Y, Y Tanigawara, et al. Cancer pharmacogenomics: international trends, *Int J Clin Oncol*, 10(1):5-13(2005)
 34. K Fujita, Y Sasaki, et al. Gefitinib (Iressa) inhibits the CYP3A4-mediated formation of NPC, but activates that of APC from irinotecan. *Drug Metab. Dispos.*, 33, 1785-1790, 2005
 35. K Fujita, N Narabayashi & Y Sasaki, et al. Novel single nucleotide polymorphism of *UGT1A7* gene in Japanese. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 2005
 36. K Fujita, N Narabayashi & Y Sasaki, et al. Novel single nucleotide polymorphism of *UGT1A9* gene in Japanese. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 2005
 37. Hotta, K., Nogami, N., et al. Phase I study of irinotecan and amrubicin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Anticancer Res*. 25:2429-34. 2005
 38. Sawada, S., Nogami, N., et al. Advanced age is not correlated with either short-term or long-term postoperative results in lung cancer patients in good clinical condition. *Chest*. 128:1557-63. 2005
- 日本語論文
1. 南 博信、衣斐 寛倫。Capecitabineとdoxifluridineの薬物動態の比較検討。癌と化学療法 32: 2053-2057, 2005
 2. 南 博信。固形がんのTDMは可能か? 臨床医薬 21:392-395, 2005
 3. 山吉康子, 谷川原祐介, ほか。PK/PDと遺伝子多型, がん分子標的治療, メディカルレビュー社, 3(1) 38-44 (2005)
 4. 山崎静香, 谷川原祐介, 高齢者における薬物治療, 医学と薬学, 53 (2) 201-206 (2005)
 5. 佐藤玲子, 谷川原祐介, 化学療法剤の薬物動態学と薬力学, *Breast Cancer Today*, 21(3) 2-7 (2005)
 6. 谷川原祐介, 抗がん剤の至適投与をめざしたPopulation Pharmacokinetics/Pharmacodynamics研究, 臨床薬理の進歩 No.26 30-39(2005)
 7. 谷川原祐介, TDMの重要性を再認識する, 月刊薬事 47(11)19-21(2005)
 8. 鈴木小夜, 谷川原祐介, 薬物治療におけるPK/PD解析の意義, 臨床検査, 50(1)9-17(2006)