

学位論文題名

切除不能進行大腸癌患者に対する
オキサリプラチン併用フルオロウラシル持続静注／
アイソボリン療法の実施可能性試験

学位論文内容の要旨

【背景】

切除不能進行大腸癌に対する標準治療は従来フルオロウラシル(5-FU)を中心とした化学療法であり、ロイコボリン(LV)による biochemical modulation が行われていた。イリノテカンおよびオキサリプラチンが開発され、ランダム化試験により 5-FU/LV 単独を上回る治療成績が示されている。5-FU/LV 療法にイリノテカンを加えた併用療法は 5-FU/LV 療法に比べ、生存期間において優れており、5FU/LV+イリノテカン併用療法が切除不能進行大腸癌のファーストラインの標準治療となった。オキサリプラチンは持続静注 5FU/LV 療法との併用(FOLFOX 療法)を中心に開発され、初回治療例を対象としたランダム化試験で、FOLFOX4 療法は無増悪生存期間が 5-FU/LV 療法より優れており、欧州で承認を得た。米国ではセカンドラインを対象としたランダム化試験で FOLFOX4 療法の有効性が認められ、さらに初回治療例を対象としたランダム化試験で FOLFOX4 療法は生存期間において急速静注 5FU/LV+イリノテカン併用療法より優れており、米国の承認を得た。現在 FOLFOX 療法は持続静注 5-FU/LV+イリノテカン併用療法とともに、切除不能進行大腸癌のファーストラインの標準治療になっている。

わが国では 2005 年 3 月にオキサリプラチンが承認されたが、用法・用量は FOLFOX4 療法を推奨している。日本には世界標準である FOLFOX4 療法のデータが存在しないことから、日本人での安全性、遂行可能性を確認する必要があり、本試験を行った。主要評価項目は初期 4 サイクルの治療完遂率、2 次評価項目は有害事象、奏効率、無増悪生存期間、全生存期間である。本論文では、この試験の初期 4 サイクルまでの安全性、奏効率について報告する。

【対象と方法】

切除不能進行大腸癌と診断され、オキサリプラチンによる治療の既往がなく、臓器機能が保たれている患者を対象とした。全例で文書にて同意を得た。

FOLFOX4 は以下の投与を 2 週ごと 1 サイクルとして行った。1 日目にオキサリプラチン 85 mg/m^2 を 2 時間で点滴静注し、1 日目・2 日目に $\text{LV } 100 \text{ mg/m}^2$ を 2 時間で点滴静注し、その後 5-FU 400 mg/m^2 を急速静注し、さらに 5-FU 600 mg/m^2 を 22 時間かけて持続静注した。治療は病勢の進行、忍容不能の毒性、患者拒否まで継続された。

実施可能性を治療完遂率で評価した。オキサリプラチンの relative dose intensity (RDI)を 80%以上に保ち、4 サイクルを完了した症例を完遂と定義し、完遂率は(完遂症例)/(全治療例)×100(%)で計算した。Dose intensity (DI)を(1 から 4 サイクルのオキサリプラチンの総投与量)/(投与期間) (mg/m²/week), 予定 DI を 85 (mg/m²)×4 (cycle)/8 (week)= 42.5 mg/m²/week として、RDI は(DI)/(予定 DI)×100(%)とした。

30 例にて主要評価項目である完遂率の十分な信頼区間が得られることから、目標症例数は 30 例とした。この試験は Institutional Review Board の承認を得て、ヘルシンキ宣言に従い、国立がんセンター東病院にて行われた。

【結果】

2005 年 4 月から 7 月に、32 人が登録されたが、1 人は病勢の進行のため FOLFOX4 の投与を受けることができなかった。FOLFOX4 の投与を受けた 31 人のうち、23 人が前治療を有していた。10 人が 1 レジメン、13 人が 2 以上のレジメンの前治療を受けていた。

初期 4 サイクルの毒性では、グレード 3 の好中球減少が 5 人(16%)に認められたが、グレード 4 の好中球減少は認めなかった。血小板減少が 18 人(58%)に認められたが、グレード 3 以上の減少は認められなかった。22 人(71%)にグレード 1 の、4 人(13%)にグレード 2 の神経障害が認められたが、グレード 3 の神経障害は認められなかった。1 名が 4 サイクル後にグレード 3 の AST 上昇、ALT 上昇と食欲不振を発症し、入院した。10 日間の入院により回復し、FOLFOX4 を減量後に治療を継続した。

初期 4 サイクルの DI 中央値はオキサリプラチン、急速静注 5-FU、持続静注 5-FU がそれぞれ、39.2 mg/m² (RDI: 92%), 367 mg/m² (RDI: 92%), 551 mg/m² (RDI: 92%)であった。完遂率は 87% (27/31; 95% CI, 70.2-96.4%)であった。初期 4 サイクルをオキサリプラチンの DI 80%以上で完遂できなかった患者は 4 人であった。血液毒性や発熱のため 3 人の患者では DI が 80%を下回った。1 人は病状の進行ため 1 サイクル後に治療を中止した。

測定可能病変を持つ患者 21 人での奏効率は 28.6%であった。

【考察】

本論文はFOLFOX4の実施可能性試験の初期4サイクルの報告である。この試験では主要評価項目を完遂率とすることで実施可能性を評価した。27人が、初期4サイクルをRDI 80%以上で完遂し、完遂率は87% (95% CI, 70.2-96.4%)と満足のいくものであった。このエンドポイントは初期の治療コンプライアンスを評価するものであり、現時点で得られている安全性は初期4サイクルのものではあるが、FOLFOX4は日本人にも実施可能であると考えられる。

オキサリプラチンは白金製剤であるものの、シスプラチンにみられるような消化器・腎毒性が少なく、大量の補液を必要としないことから外来での投与が可能である。本剤の主な毒性は、冷たいものに接触することによって誘発もしくは悪化する特異的な神経障害(可逆性の感覚異常および知覚異常)であり、それ以外は軽度の血液毒性や、悪心・嘔吐、下痢などである。本論文での報告は初期 4 サイクルに限ったものであることから、過去の報告との直接の比較は難しいが、過去のランダム化試験ではグレード 3-4 の好中球減少は 41.1-50%と比較的高く報告されている一方で、本試験においては 16%と比較的低かった。また、過去のランダム化試験では血小板減少が比較的多く報告され、全グレードが 76.2-83%、グレード 3 以上が 1.7-5%と報告されている。本試験では 58%に血小板減少が認められ、グレード 3 以上は認められなかった。多くの患者に神経障害

が発生したが、初期 4 サイクルまでではグレード 3 の神経障害は認められていない。オキサリプラチンの神経障害の程度と頻度には累積投与量が相関することが知られている。いずれの毒性についても正確な評価のためには、さらなる追跡が必要である。

【結論】

この FOLFOX4 の実施可能性試験では高い 4 サイクル完遂率を示した。初期 4 サイクルまでの追跡ではあるが、毒性はほぼ外来で管理可能であった。日本においても、世界標準である FOLFOX4 療法が標準治療となり得ることが示された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 浅 香 正 博

副 査 教 授 今 村 雅 寛

副 査 教 授 藤 堂 省

学 位 論 文 題 名

切除不能進行大腸癌患者に対する

オキサリプラチン併用フルオロウラシル持続静注／

アイソボリン療法の実施可能性試験

申請者は切除不能進行・再発大腸癌患者を対象に、オキサリプラチン併用フルオロウラシル持続静注／アイソボリン療法 (FOLFOX4) の実施可能性試験を行った。FOLFOX4 は切除不能進行大腸癌患者に対する標準治療のひとつである。わが国では2005年3月にオキサリプラチンが承認されたが、FOLFOX4 の日本人での安全性、遂行可能性を確認する必要があるため、本試験を行った。FOLFOX4 の投与を受けた31人のうち、23人が前治療を有していた。初期4サイクルの毒性では、グレード3の好中球減少が5人(16%)に認められたが、グレード4の好中球減少は認めなかった。血小板減少が18人(58%)に認められたが、グレード3以上の減少は認められなかった。22人(71%)にグレード1の、4人(13%)にグレード2の神経障害が認められたが、グレード3の神経障害は認められなかった。初期4サイクルのDI中央値はオキサリプラチン、急速静注5-FU、持続静注5-FUがそれぞれ、 39.2 mg/m^2 (RDI: 92%)、 367 mg/m^2 (RDI: 92%)、 551 mg/m^2 (RDI: 92%)であった。完遂率は87% (27/31; 95% CI, 70.2-96.4%)であった。初期4サイクルをオキサリプラチンのDI 80%以上で完遂できなかった患者は4人であった。測定可能病変を持つ患者21人での奏効率は28.6%であった。安全性は初期4サイクルのものではあるが、FOLFOX4 は日本人にも実施可能であることを明らかにした。

口頭発表に際し、副査の今村教授よりFOLFOX療法開発の背景、オキサリプラチンとフルオロウラシルの相乗効果、フルオロウラシルの急速静注・持続静注による投与方法による違い、前治療あり・なしでの奏効率の違いについて質問があった。これに対して申請者は、オキサリプラチンは日本での開発された薬剤であるものの臨床開発に成功せず、フランスを中心とした欧州で臨床開発されたこと、基礎データ・臨床データともにオキサリプラチンとフルオロウラシルの相乗効果が認められていること、急速静注と持続静注の作用機序の違いを回答した。また、FOLFOX4 療法のファーストラインでの奏効率は約50%であり、セカンドライン以降では10%台であることを回答した。

次いで、副査 藤堂教授より切除不能の定義、サンプルサイズの設定について、4サイクルで安全性を評価することの妥当性について質問があった。これに対して申請者は、肝臓や肺への遠隔転移があっても切除可能なことがあること、切除可能について

は明確な定義がなく外科医，放射線科医，内科医合同で適応を判断している現状について回答した。サンプルサイズについては，実施施設での症例集積能や完遂率の95%信頼区間が妥当な範囲となるよう考慮して設定したと回答した。本研究では，4 サイクル後の評価で増悪し治療終了となる症例があることを考慮し4 サイクルで評価したこと，長期の安全性も評価する必要があることを説明した。

さらに主査 浅香教授よりシスプラチンとオキサリプラチンの効果の違いについて，オキサリプラチンの併用療法でのフルオロウラシルの急速静注と持続静注の違いについて，外来治療を考慮したS-1 やカペシタビンとの併用の将来的な展望について質問があった。さらに欧米では分子標的薬の効果が発表されているが，分子標的薬を用いることでフルオロウラシルの急速静注が持続静注に匹敵する可能性について質問があった。これに対して申請者はシスプラチンとオキサリプラチンを直接比較しオキサリプラチンが効果で上回ることが臨床的に証明された癌腫はないが，基礎レベルではシスプラチン耐性の腸癌株に対してオキサリプラチンは抗腫瘍効果が認められ有望視されていた状況を回答した。オキサリプラチンと併用するフルオロウラシルについては欧州で開発された経緯から持続静注との併用が中心であり，最もエビデンスがあることを回答した。S-1 とイリノテカンの併用療法については当院を中心とした臨床試験グループがランダム化比較試験を行っていること，カペシタビンとオキサリプラチンの併用療法については海外で試験が進行中であることを回答した。また，分子標的薬との併用に関してはフルオロウラシルの急速静注と持続静注を比較したデータはないことを回答した。

本研究は切除不能進行・再発大腸癌の標準療法となったFOLFOX4療法の日本人における安全性を科学的に検討したことで高く評価された。

審査員一同は，これらの成果を高く評価し，大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。