

学位論文題名

切除不能・術後再発結腸直腸癌に対する

Irinotecan + bolus 5-fluorouracil +

Levofolinate (New IFL)療法第 I / II 相臨床試験

学位論文内容の要旨

【目的と背景】

Irinotecan(CPT-11)は本邦で開発された抗癌剤であり、トポイソメラーゼIを阻害し、DNAの複製を抑える薬剤である。1991年 Shimadaらが前治療を有する再発・進行大腸癌を対象に単剤の第II相試験を行い、奏効率31.3%と本剤の抗腫瘍効果が報告された。

CPT-11は欧米で初回治療例に対する大規模無作為化比較試験が行われた。米国では bolus 5-FU/LV+CPT-11(IFL療法)と米国の標準治療であった bolus 5-FU/LV(Mayo療法)の無作為化比較試験を行い、奏効率・無増悪生存期間・生存期間中央値で有意な改善を示した。一方、欧州では infusional 5-FU/LV+CPT-11と欧州の標準治療であった infusional 5-FU/LVの無作為化比較試験を行い、こちらも同様に奏効率・無増悪生存期間・生存期間中央値で有意な改善を示し、CPT-11の初回治療例における有用性が報告された。以上より欧米では CPT-11+5-FU/LV療法が切除不能進行結腸直腸癌に対する標準初回治療として認識されるようになった。

しかし、欧米で IFL療法は消化器毒性や血栓症による早期死亡率が高いことが問題となり、現在では infusional 5-FU/LVに CPT-11を加えた FOLFIRI療法が標準的治療の一つと考えられている。しかし、bolus 5-FUで行う IFL療法は皮下埋込み型リザーバー挿入や携帯型持続ポンプの必要性も無いことから、外来患者に対する治療としては簡便かつ有用と考えられる。今回、本邦での安全な投与方法を確立するために、bolus 5-FU/LV+CPT-11併用療法(New IFL)の最大耐用量および推奨投与量の決定と安全性・有効性を検討するために第I/II相臨床試験を計画した。

【方法と結果】

本臨床試験は北海道内16施設で組織している北海道消化器癌化学療法研究会において、本臨床試験の実施を倫理委員会で承認された16施設で行われた。症例は組織学的に確定診断された年齢75歳以下の切除不能あるいは術後再発結腸直腸癌症例とし、前化学療法が1レジメン以内、Performance Status(ECOG)が0~2で患者本人から文書による同意が得られている症例とした。5-FU/LVの投与方法は、本邦における保険承認用法である急速静注法(Roswell Park Memorial Institute(RPMI)レジメン)を参考に、Day 1・8・15・22に投与した。LVは本邦では1体のLevofolinate(L-LV)が保険承認となっているためL-LVを用い、250mg/m<sup>2</sup>を2時間かけて点滴静注した。5-FUは600mg/m<sup>2</sup>をL-LVの投与1時間後に急速静注した。CPT-11は90分かけて点滴静注した。CPT-11の投与に関しては、本邦におけるCPT-11単剤の標準投与方法の中からB法(二週間毎:Day 1・15)を選択し、第I相試験における増量計画はLevel 1:100mg/m<sup>2</sup>, Level 2:125mg/m<sup>2</sup>, Level 3:150mg/m<sup>2</sup>とした。

第 I 相試験の主たる評価項目は最大耐用量と推奨投与量の決定, 有害事象の評価, 副次評価項目は奏効率とし, 第 II 相試験の主たる評価項目は奏効率, 副次評価項目は無増悪生存期間, 生存期間, 有害事象の評価とした. 2000 年 4 月から 2003 年 12 月に 23 例が登録された. 年齢中央値は 57 歳, 男女比は 15:8 であった. 23 例中 4 例が術後再発であり, 20 例が初回化学療法であった.

第 I 相試験では Level 2 で 6 例中 4 例の DLT が発現したため, Level 2(125mg/m<sup>2</sup>)を最大耐用量, Level 1(100mg/m<sup>2</sup>)を推奨投与量と決定し, 引き続き第 II 相試験の症例登録を継続した. 奏効率は推奨投与量で 52.9%(9/17), Level 2 で 83.3%(5/6)であり, 第 I/II 相試験全体では奏効率 60.9%(95%信頼区間:38.5-80.3%)であった. 無増悪生存期間中央値は 244 日(95%信頼区間:167-321 日), 生存期間中央値は 415 日(95%信頼区間:133-697 日)であり, 1 年生存率は 56.5%, 2 年生存率は 30.4%であった.

#### 【考察】

推奨投与量の CPT-11 Dose intensity(DI)は 40mg/m<sup>2</sup>/週となり; IFL 原法(83.3mg/m<sup>2</sup>/週)の約半量と低用量になった. 一方, 5-FU の DI は IFL 原法(333mg/m<sup>2</sup>/週)に対して 480mg/m<sup>2</sup>/週と高用量であった. しかし, 推奨投与量 17 例の有害事象において bolus 5-FU に起因すると思われる Grade 3 以上の口内炎は IFL 原法の 2.2%と比較し, 0%と 5-FU の用量が増えているにもかかわらず低頻度であった. また, CPT-11 に起因すると思われる Grade 3 以上の下痢は IFL 原法の 22.7%に対し, 0%と大きく発現を抑えることができた. 骨髄抑制は Grade 3 以上の好中球減少症が 47.1%と IFL 原法の 53.8%より発現を抑えたが, 発熱性好中球減少症は IFL 原法の 7.1%と比較し, 17.6%と高頻度であった. しかしこれらの症例は, 支持療法で重篤化することなく改善し, プロトコール規定通りに CPT-11 の減量を行うことでそれ以降は重篤な骨髄抑制が無く, 外来治療継続が可能であった.

New IFL の抗腫瘍効果は奏効率 60.9%, 無増悪生存期間 8.1 か月といずれも IFL 原法の 39%, 7.0 か月を超える良好な成績であった. 生存期間中央値 13.8 か月は IFL 原法の 14.8 か月にほぼ匹敵する成績と考えられた. 現在, 生存期間中央値が 20 か月を超える中, 一見短いように見えるが Oxaliplatin(L-OHP)の本邦承認前に開始された試験であり, 本試験における L-OHP 使用症例が 21%と低頻度であったことと二次治療例も含まれていたためと考えられた.

New IFL は CPT-11 を隔週投与にした事で有害事象をおさえ, 5-FU/LV 投与は本邦承認用量を減量せず取り入れることで高い奏効率を得ることができたと考えられた. 現在, 標準治療として実施されている FOLFOX や FOLFIRI は皮下埋込み型リザーバー挿入と携帯型持続ポンプ装着が必要であることから, 末梢静脈から投与可能な本法は有用な治療であると考えられた.

#### 【結語】

切除不能・術後再発結腸直腸癌に対して CPT-11+bolus 5-FU+/-LV(New IFL)療法の第 I/II 相臨床試験を行った. New IFL 療法は IFL 原法と異なり有害事象は低頻度だったが, 治療効果はほぼ同等であった. 以上より New IFL 療法は日本人に対して安全に施行可能で有用なレジメンであると考えられた.

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 浅 香 正 博  
副 査 教 授 秋 田 弘 俊  
副 査 教 授 近 藤 哲

学位論文題名

切除不能・術後再発結腸直腸癌に対する

Irinotecan + bolus 5-fluorouracil +

Levofolinate (New IFL)療法 の第 I / II 相臨床試験

Irinotecan(CPT-11)+Bolus 5-fluorouracil(5-FU)+Leucovorin(LV):IFL 療法は試験開始当時、米国において結腸直腸癌に対する標準的化学療法の一つとされていた。IFL 療法は良好な抗腫瘍効果を示す一方、特に消化器毒性による治療関連死亡が多く、その毒性のため本邦へそのまま導入することは困難と判断されていた。申請者は、試験開始当時、本邦における結腸直腸癌に対する標準的化学療法の一つとされていた Bolus 5-FU+Levofolinate(l-LV)に CPT-11 を加え、治療スケジュールを改変した New IFL 療法の推奨投与量を決定し、その抗腫瘍効果について検討した。第 I 相試験の結果、推奨投与量は CPT-11 100mg/m<sup>2</sup>(Day 1,15)、Bolus 5-FU 600mg/m<sup>2</sup>・l-LV 250mg/m<sup>2</sup>(Day 1,8,15,22)に決定し、奏効率は 52.9%、無増悪生存期間は 244 日、生存期間中央値は 415 日と IFL 原法の抗腫瘍効果を保ち、有害事象発現頻度を低下させ、New IFL 療法の安全性と有用性を示した。

口頭発表に際し、副査 秋田教授より DLT 設定の根拠に関して、好中球減少症の責任薬剤について、UGT1A1 遺伝子多型の検討についての質問があった。これに対して申請者は、New IFL 療法は外来治療を念頭に置いているため、DLT を厳しく設定していること、好中球減少症の原因薬剤は過去の報告より Bolus 5-FU が考えられること、また、UGT1A1 遺伝子多型の検討は Protocol に規定しておらず毒性が強く発現した 1 例のみ検討し、UGT1A1\*28 の多型を認めたことを回答した。次いで、副査 近藤教授から本レジメンのコンプライアンスについて、結腸直腸癌化学療法における本レジメンの位置づけについて、将来的な展望として分子標的薬剤の必要性についての質問があった。これに対して申請者は、有害事象による Protocol 脱落例は数例にとどまり、多くの症例は病勢の進行で治療変更となったこと、過去に報告された Meta-analysis より転移性結腸直腸癌において全治療期間中に CPT-11、5-FU/LV、Oxaliplatin の 3 剤を使い切ることが生存の延長につながるということが報告されており、1st line あるいは 2nd line のいずれかで CPT-11 を含んだ New IFL 療法を行うことが推奨されること、分子標的薬剤に関しては海外の無作為化比較試験において生存期間延長が示されていることから、今後本邦においても重要な位置づけになると考えられることを回答した。さらに主査 浅香教授より IFL

原法との LV 量の違い、下痢の発生頻度低下について、現在標準的に行われている FOLFIRI と比較した本レジメンの利点についての質問があった。これに対して申請者は LV 量の違いを比較した試験はなく、本試験の 1-LV は試験開始時に本邦で承認を得ていた投与方法(RPMI<Roswell Park Memorial Institute>レジメン)の用量を採用したこと、下痢については CPT-11 の Dose Intensity が IFL 原法の 50%以下になっていることから CPT-11 によると考えられる下痢の発生頻度が減少したと推察されること、また、New IFL 療法は末梢静脈からの投与が可能であることから、CV ポートを必要とする FOLFIRI 療法が行えない症例において治療オプションとなる可能性があることを回答した。

本研究は、CPT-11+bolus 5-FU+1-LV 療法を日本人を対象に用量設定し直したところ、抗腫瘍効果は減弱させずに毒性のみを軽減することを明らかにした。本研究より New IFL 療法は、CV ポート管理ができず、標準的化学療法といわれる FOLFIRI 療法(CV ポートを用いた持続静注併用)を行うことができない症例に対する治療オプションとして期待される。

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。