

## 学位論文題名

進行結腸直腸癌に対する標準的化学療法による  
悪心・嘔吐を予防する新規制吐薬の研究

## 学位論文内容の要旨

【背景と目的】化学療法時に伴う悪心・嘔吐はがん化学療法に伴って生ずる有害事象のなかでもっとも不快なもののひとつであり、化学療法を受ける癌患者は肉体的・精神的な苦痛を受け、Quality of Lifeの低下を来すため、治療を継続するにあたって大きな問題となる。抗悪性腫瘍薬の催吐性は現在多くの制吐療法ガイドラインにおいて高催吐性、中等度催吐性、低催吐性、最小催吐性の4つに分類されており、催吐性分類に基づいて推奨される制吐療法レジメンを定めている。進行結腸直腸癌に対する標準化学療法のひとつであるFOLFOX療法は中等度催吐性薬剤であるオキサリプラチンを含むレジメンであるが、中等度催吐性薬剤に対する制吐療法として、多くの制吐療法ガイドラインは5-hydroxytryptamine 3 (5-HT<sub>3</sub>)受容体拮抗薬とコルチコステロイドの併用療法を推奨している。このレジメンでは化学療法2日目以降に生ずる遅延期悪心嘔吐に対する予防効果が十分でなく、制吐薬の選択や投与回数について未だ結論がでていない。

塩酸インジセトロン錠 (シンセロン®錠、杏林製薬/ヤクルト本社、東京) は我が国で開発された経口の5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬である。インジセトロンは5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用に加えて、5-HT<sub>4</sub>受容体にも拮抗作用を示すという薬理学的特徴を有している。5-HT<sub>4</sub>受容体は5-HT<sub>3</sub>受容体同様、化学療法に伴う悪心・嘔吐に関与する可能性が示唆されており、インジセトロンは上記薬理学的特徴により、従来の5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬の有効性を上乘せすることが期待されて開発された。国内での第Ⅲ相二重盲検比較試験では、オンダンセトロン錠と比較して制吐効果の非劣性が証明されており、2004年に我が国で承認された。ただ、同第Ⅲ相試験では高催吐性薬剤であるシスプラチンが対象であり、FOLFOX療法における有効性や至適投与期間は明らかでない。

今回、進行結腸結腸癌患者を対象に、FOLFOX療法のなかでもっとも普及している投与方法の一つであるmFOLFOX6療法時の悪心・嘔吐に対する、インジセトロンの至適投与期間を探索する目的で、インジセトロンの3日投与と1日投与を比較する無作為化pilot studyを行った。

【対象と方法】治癒切除不能結腸・直腸癌に対しての一次治療として、もしくは治癒切除術後の結腸直腸癌に対する術後補助化学療法として mFOLFOX6 療法を導入予定である症例を対象とした。適格基準は、①20歳以上80歳以下、②ECOG PSが0-2、③重篤な肝・腎機能障害、骨髄機能障害を有しない症例とした。除外基準は、①脳転移を有する症例、②薬物療法を要するてんかん症例、③活動期消化性潰瘍を合併している症例、④消化管閉塞を有する症例、⑤放射線治療を予定している症例、⑥妊娠・授乳中の女性、⑦薬剤過敏症の既往がある症例とした。すべての適格症例から文書による informed consent を取得した。上記の症例を無作為化のもと3日群、1日群に割付けた。両群とも化学療法初日、オキサリプラチン投与の30分~120分前にインジセトロン 8mg 錠を1錠内服することとデキサメタゾン 8mg の点滴静注が行われた。3日群では化学療法2日目、3日目の朝にインジセトロン 8mg 錠を1錠服用とした。1日群では2、3日目の予防

投与はなしとした。突発性悪心・嘔吐を生じた場合は必要に応じて救済療法を行った。観察期間は化学療法開始日より5日間とした。主要評価項目は完全嘔吐抑制率（抗悪性腫瘍薬投与開始から5日間、まったく嘔吐を生じなかった症例数の割合）、副次評価項目は完全悪心抑制率（抗悪性腫瘍投与開始日から5日間、まったく悪心を生じなかった症例数の割合）、未救済率（観察期間中において救済治療を要さなかった症例数の割合）、重篤な有害事象とした。

【結果】2008年1月から2009年9月までに45例が登録され、42例(93.3%)が本試験の解析対象となり、各群とも21例ずつであった。完全嘔吐抑制率は3日群で85.7%、1日群で81.0%であった ( $P=1.000$ ; Fisherの正確検定)。完全悪心抑制率は両群とも47.6%であり ( $P=1.000$ ;  $\chi^2$ 検定)、未救済率は3日群では66.7%、1日群では57.1%であった ( $P=0.525$ ;  $\chi^2$ 検定)。試験薬に関連した重篤な有害事象は両群ともみられなかった。

【考案】インジセトロンは5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬であるが、5-HT<sub>4</sub>に対しても拮抗作用を有する薬剤である。血中半減期は従来の5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬と同等であるが、5-HT<sub>4</sub>受容体拮抗作用が制吐作用を上乗せすることが期待されている。5-HT<sub>4</sub>受容体抑制による制吐効果が *in vitro* で示唆されているが、国内の第III相試験ではオンダンセトロンとの非劣性試験であること、対象が高催吐性薬剤のシスプラチンのみであること、急性期悪心・嘔吐のみを評価していることから、中等度催吐性薬剤に対する有効性の有無や遅延期悪心・嘔吐の抑制効果は明らかになっていない。また、複数日投与の安全性試験は行われているが有効性についてはわかっていない。本試験は中等度催吐性薬剤であるオキサリプラチンを含む化学療法であるFOLFOX療法を対象とし、3日投与と1日投与の比較した最初の *pilot study* であった。少数例の解析ではあるが、結果としてはインジセトロンの3日投与と1日投与で悪心・嘔吐の抑制効果に統計学的有意差は認められなかった。切除不能進行結腸直腸癌を対象としたFOLFOX療法の有効性・安全性を検証した過去の第III相試験における悪心・嘔吐の発現頻度と比較すると、本試験と同等の結果を示しており、インジセトロンの1日投与は従来の制吐療法レジメンと同等の結果であり、治療オプションの一つとなりうることが示唆された。インジセトロンや他の第1世代5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬が遅延期悪心・嘔吐に対する有効性を認めていない原因のひとつとして *tachyphylaxis* が考えられているが、今後の検討を要する。第2世代5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬であるパロノセトロンは5-HT<sub>3</sub>受容体に対する親和性が高く、血中半減期が従来の薬剤より長いという特徴を有するが、化学療法1日目の単回投与で急性期だけでなく遅延期悪心・嘔吐に対する高い抑制効果が、第1世代5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬を対照とした第III試験で証明されている。現在中等度催吐性化学療法を対象にパロノセトロン+デキサメタゾン1日投与とパロノセトロン+デキサメタゾン3日投与を比較する第III相試験が行われており、中等度催吐性薬剤における制吐効果の向上が期待される。また、インジセトロンについてはイリノテカン誘発性下痢を抑制する効果が示唆されており、HGCSGではイリノテカン誘発性悪心・嘔吐および下痢に対する抑制効果を従来の5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬であるグラニセトロンと比較する *pilot study* が進行中である。引き続きインジセトロンの制吐作用を他の薬剤と比較検討するとともに、制吐作用以外の新たな効果についても探索していきたい。

【結語】塩酸インジセトロン3日投与レジメンと1日投与レジメンはmFOLFOX6療法による悪心・嘔吐の抑制に統計学的有意差はみられず、複数日投与は遅延期悪心・嘔吐の予防には寄与しない可能性が示唆された。今後はmFOLFOX6療法における制吐療法は第2世代5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬であるパロノセトロンを中心に検討する必要がある。インジセトロンについてはイリノテカン誘発性下痢を抑制する効果が示唆されているため、引き続き臨床試験で検討していく。

# 学位論文審査の要旨

主査	教授	平野	聡
副査	教授	吉岡	充弘
副査	教授	秋田	弘俊
副査	准教授	篠原	信雄

## 学位論文題名

### 進行結腸直腸癌に対する標準的化学療法による 悪心・嘔吐を予防する新規制吐薬の研究

申請者は、新規の制吐薬であるインジセトロン錠の制吐療法としての至適投与期間を探索するため、進行結腸直腸癌に対する標準的化学療法の一つである mFOLFOX6 療法施行時のインジセトロン 3 日投与群と 1 日投与群の有効性・安全性を検討するパイロット試験を行った。インジセトロンは我が国で開発された経口の 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬で 5-HT<sub>4</sub> 受容体にも拮抗作用を示すという特徴を有しているが、本研究では主要評価項目である完全嘔吐抑制率で 3 日群、1 日群の両群間で統計学的有意差はみられなかった。副次評価項目である完全悪心抑制率や未救済率、探索的検討項目である治療成功期間や救済療法に要した費用についても、両群間で有意差はみられなかった。この結果は従来型 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬の複数日投与と単回投与を比較した臨床試験と同様な傾向を示していること、FOLFOX 療法の有効性や安全性を検証した過去の臨床試験において報告される悪心・嘔吐の頻度と遜色ないことから、インジセトロンは従来型 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬と効果に大きな差はみられないであろうこと、複数日投与による悪心・嘔吐の予防に対するは上乘せ効果がない可能性が示唆された。また、有害事象について重篤なものはなく、安全に施行できることも示唆された。

審査会では学位論文内容の発表後、以下の質疑応答があった。まず副査 吉岡充弘教授から FOLFOX 療法の概要を質問され、FOLFOX 療法は結腸直腸癌の化学療法としてすでに確立された治療法であり、現在本邦においても広く行われている化学療法レジメンであることを回答した。さらにインジセトロンの特徴について質問があり、従来型の 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬と同様の半減期だが 5-HT<sub>4</sub> 受容体拮抗作用をもつことが最大の特徴であると回答した。続いて副査 秋田弘俊教授からサンプルサイズ設計についての問題点が指摘された。インジセトロンは臨床におけるデータがほとんど存在しないことから、前提となる仮説を設定するための先行試験が必要であったため、今回の試験デザインとなったことを回答した。また、3 日投与群を設定した理由について質問があり、制吐療法ガイドラインで 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬の 3 日間投与が治療オプションのひとつであることがその理由である旨を回答した。さらにデキサメタゾン併用が治療効果のバイアスにならないかという問いには、両群で同用量のデキサメタゾンが投与されているので比較する際には問題とならないであろう事を回答した。次いで副査 篠原信雄准教授から今回の検討は症例数の設定が少なすぎるため、正確な評価でない可能性にういて指摘された。申請者は検証試験に先立ち、パイロット試験で実現可能性を探ることの意義を述べたが、症例数が少ないことは本研究における限界の一つであり、多数例では結果が異なる可能性があり、今後の試験で解決すべき問題であると述べた。また、ランダム化試験とした理由について質問され、単アームのパイロット試験を 2 本行うことも検討されたが、登録期間の長期化が懸念されたため無作為化パイロット試験のデザインになったことを回答した。主査 平野 聡教授より本試験が従来の 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬と比較していないことの問題点を指摘されたが、現在、進行結腸直腸癌に対する化学療

法である FOLFIRI 療法時の制吐薬としてインジセトロンとグラニセトロン（従来型の 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬）を比較するパイロット試験も進行中であり、同試験と本研究の結果を踏まえて今後、従来型の 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬との比較や、その際のインジセトロンのレジメンを検討する予定であると回答した。また、現在の制吐療法の現状とインジセトロンの位置づけについての質問があった。それに対し、申請者はインジセトロンの 1 日投与レジメンは現在、HGCSG の研究施設の一部において中等度催吐性化学療法時の制吐療法レジメンとして用いられている事、新規の 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬としてはパロノセトロンが現在承認されている事、パロノセトロンは半減期が従来型の約 10 倍であり、国内外での第 III 相試験において急性期のみならず遅延期の悪心嘔吐に対する抑制効果が従来型の 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬と比較して良好であることが証明されている事、インジセトロンを含む制吐療法レジメンの有効性を今後検証するにあたり、パロノセトロンを対照とするか検討中である事などを回答した。

本研究はインジセトロンの中等度催吐性化学療法における有効性と安全性を探索的に検討した最初の論文であり、今後の制吐療法レジメンの研究において有用なデータとなることが期待される。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。