

氏名(本籍)	もり わき とし かず 森 脇 俊 和 (島根県)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 乙 第 2377 号		
学位授与年月日	平成 20 年 4 月 30 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	A phase I study of doxifluridine combined with weekly paclitaxel for metastatic gastric cancer (切除不能・再発胃癌に対するパクリタキセル分割毎週投与法とドキシフルリジンの併用療法の第 I 相臨床試験)		
主 査	筑波大学教授	医学博士	野 口 雅 之
副 査	筑波大学教授	薬学博士	幸 田 幸 直
副 査	筑波大学准教授	医学博士	佐々木 亮 孝
副 査	筑波大学講師	医学博士	安部井 誠 人
副 査	筑波大学講師	博士(医学)	柴 原 健

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

切除不能・再発胃癌に対する治療は化学療法が第一選択とされているが、胃癌罹患率の高い我が国においても明らかな標準治療は定まっておらず、5-FUを中心としたさまざまな治療法の検討がなされている。本研究では Paclitaxel と doxifluridine の併用療法の忍容性について有害事象の発現を指標として、臨床推奨用量を決定するために第 I 相試験をおこなった。

(対象と方法)

切除不能あるいは術後再発胃癌症例を対象とした。用量設定デザインは 3 例コホート法を用いた。今回の併用試験では paclitaxel (Taxol®) の分割毎週投与法を採用した。paclitaxel の開始量を $60\text{mg}/\text{m}^2$ から、doxifluridine (Furtulon®) は $600\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ からと設定した。各レベルの投与量は、paclitaxel をレベル 3 まで $10\text{mg}/\text{m}^2$ ずつ増量し、レベル 4 ($80\text{mg}/\text{m}^2$) からは doxifluridine とタンデムに増量することとし、第 1 日目、第 8 日目に投与した。doxifluridine をレベル 1～3 までは $600\text{mg}/\text{m}^2$ に固定し、レベル 4 と 5 では doxifluridine を $800\text{mg}/\text{m}^2$ に増量として 2 週間投与し、1 週間休薬期間を設けた 3 週を 1 サイクルとした。用量制限毒性 (dose limiting toxicity; DLT) は、第 1 サイクルでの有害事象の発現で評価した。

(結果)

レベル 1 に 4 例、レベル 2 に 3 例、レベル 3 に 12 例、レベル 4 に 3 例、レベル 5 に 6 例の計 28 例を登録した。PS は 0, 1 が 21 例、2 が 7 例、未治療例は 6 例、既治療例は 22 例、組織型別では、分化型が 9 例、未分化型が 19 例、転移部位は肝 6 例、リンパ節 17 例、腹膜 19 例などであった。

レベル 1 とレベル 2 では DLT を認めなかったが、レベル 1 の 1 例で第 1 日目の paclitaxel 投与直後に grade 1 の過敏反応が出現し、患者が投与継続を拒否したため 1 例追加し 4 例とした。レベル 3 では最初の 6 例中 5 例に grade 3 以上の好中球減少 (うち、1 例に DLT となる 4 日以上続く grade 4 の好中球減少が出現)

を認めた。さらに安全性を確認するために6例を追加した。その結果、DLTとなるgrade 3の吐き気を1例に認めるのみで、好中球減少によるDLTは出現しなかった。レベル4では3例中2例にgrade 3の好中球減少が出現したがDLTは認めなかった。レベル5では6例中2例にDLTとなる1週間以上の治療遅延を伴うgrade 3の好中球減少とgrade 3の末梢神経障害がそれぞれ出現した。これらの結果より、レベル5が最大耐量であると判断し、レベル4 (paclitaxel 80mg/m², doxifluridine 800mg/m²) を推奨用量とした。本併用療法の主たる毒性は血液毒性、特に好中球減少であったがそれに伴う感染はみられなかった。grade 3以上の好中球減少は、レベル1では0/12サイクル(0%)、レベル2では1/20サイクル(5%)、レベル3では14/76サイクル(18%)、レベル4では3/13サイクル(23%)、レベル5では3/15サイクル(20%)に認められた。全サイクル中でgrade 3以上の非血液毒性は4例に認められた。治療関連死は認めなかった。

好中球減少の最低値中央値は、レベル1では1860/mm³、レベル2では1700/mm³、レベル3では904/mm³、レベル4では867/mm³、レベル5では902/mm³であり、最低値に至るまでの期間中央値はいずれも14日間であり、最低値から回復するまでの期間中央値はそれぞれ2日間、3日間、8日間、8日間、6日間であった。

測定可能病変を有する19例の奏効率は42% (95%信頼区間: 20-67%)であった。また未治療例、既治療例のそれぞれの奏効率は40% (2/5例)、43% (6/14例)であり、測定可能病変のない3例中2例で腹水消失を認めた。

(考察)

抗腫瘍効果に関しては、ほとんどの症例に前化学療法歴があるにもかかわらず奏効率は42%と高く、前臨床試験で認められた相乗効果による腫瘍増殖抑制が臨床的にも示唆された。今後paclitaxelとdoxifluridineの併用療法は臨床第II相試験で抗腫瘍効果と安全性を検討すべき有望な治療法と考えられる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究はpaclitaxelとdoxifluridineの併用療法の第I相試験として十分な準備のもとに確実な成果を挙げた臨床研究である。今後、臨床第II相試験に進むべき有望な結果を得ており臨床研究として価値の高い研究と言える。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。