

氏名	廣中 秀一		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博乙第 2828 号		
学位授与年月	平成 29 年 3 月 24 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	進行胃癌に対する二次治療としての irinotecan 療法と paclitaxel 療法のランダム化比較試験		
主査	筑波大学教授	医学博士	大河内 信弘
副査	筑波大学教授	薬学博士	荒川 義弘
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	溝上 裕士
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	坂下 信悟

## 論文の内容の要旨

廣中秀一氏の博士論文は進行胃がん全体の予後の改善を目的に、タキサン系薬剤とトポイソメラーゼ阻害剤であるイリノテカンを比較する第 III 相試験（WJOG4007 試験）を立案・実施し、その成績を明らかにした論文である。論文の要旨は以下の通りである。

本研究の背景を、著者等は次のように述べている。本邦における進行胃癌に対する化学療法は、2001 年までに irinotecan、S-1、docetaxel、paclitaxel が相次いで保険承認され、外国と比較して臨床で使用可能な薬剤が多かった。S-1 の登場後は、S-1 が一次治療で用いられるようになったことから、irinotecan、docetaxel、paclitaxel は一次化学療法無効後の二次化学療法として使われるようになった。世界的にみて S-1 などのフッ化ピリミジン系薬剤と、シスプラチンなどのプラチナ系薬剤の併用療法が標準的な一次化学療法とみなされたが、二次化学療法における標準治療は定まっていなかった。そこで、本研究では進行胃がん患者の標準的二次化学療法を確立し、進行胃がん全体の予後の改善を目的に、世界的に二次治療として用いられていた微小管阻害剤であるタキサン系薬剤とトポイソメラーゼ阻害剤であるイリノテカンを比較する第 III 相試験を立案・実施した。

対象は、フッ化ピリミジン系薬剤とプラチナ系薬剤との併用療法に不応な切除不能胃癌、または再発胃癌で、20 歳以上 75 歳以下、Performance Status 0-2、明らかな腹膜転移がなく、臓器機能が保持されている患者を対象としている。本試験は、多施設共同オープンラベルランダム化第 III 相試験であり、登録患者を paclitaxel 群または irinotecan 群に割り付けた。主要評価項目は全生存期間(OS)としている。薬剤の投与方法の具体的な内容は、paclitaxel 毎週投与方法は 80 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目、8 日目、15 日目に点滴投与し、irinotecan 療法は 150 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目と 15 日目に点滴投与し、両群ともに 4 週間を 1 サイクルとして、原病増悪、投与継続困難な有害事象の発現、または患者の治療拒否まで継続している。本試験は NPO 西日本がん研究機構 WJOG の支援を受けて実施された。すべての参加施設の倫理審査

委員会の承認を得、UMIN に試験登録している。

結果を著者等は次のように報告している。2007年8月から2010年8月までに37施設から223例が登録され、不適格例を除く最大解析対象集団（FAS）は、paclitaxel群108人、irinotecan群111人であった。FASにおける両群の患者背景はバランスが取れていた。OS中央値は、paclitaxel群9.5ヶ月、irinotecan群8.4ヶ月（ハザード比 [HR] 1.13、95%信頼区間 [CI] 0.86-1.49、 $P=0.38$ ）であり、irinotecan群のpaclitaxel群に対する優越性は示されなかった。paclitaxel群とirinotecan群の奏効率は20.9%と13.6%（ $P=0.24$ ）であり、無増悪生存期間（PFS）中央値はそれぞれ3.6か月と2.3か月（HR 1.14、95%CI 0.88-1.49、 $P=0.33$ ）と統計学的有意差を認めないものの、いずれもpaclitaxel群でやや良好な傾向であった。Grade3以上の有害事象は、好中球減少症、貧血、食欲不振、低ナトリウム血症がirinotecan群で高い傾向がみられ、感覚性神経障害はpaclitaxel群で高頻度であった。両群ともに忍容可能と考えられた。

以上に述べた得られた結果について、著者等は次のように考察している。本研究ではpaclitaxel群に対するirinotecan群のOSにおける優越性は示されなかったが、両治療法は同等の有効性と忍容可能な毒性を有することが示された。本試験は胃癌治療ガイドライン第4版（2014年5月改訂）およびESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelineに引用され、タキサンとイリノテカンの両者を二次治療として推奨できる根拠の一つとして評価されている。近年、多くの二次化学療法の臨床試験が相次いで報告されているが、その多くがOSの延長を示すことはできなかった。しかし、国際共同試験として行われた、抗VEGFR-2抗体であるramucirumabをpaclitaxel毎週投与法に上乘せする効果を検証したRAINBOW試験では、ramucirumab併用によるOSの延長が統計学的に示され（HR 0.807、95%CI 0.678-0.962）、2015年10月に日本胃癌学会はpaclitaxel+ramucirumab療法を二次化学療法における新たな標準治療として推奨している。また、nab-paclitaxelとpaclitaxel毎週投与法を比較するABSOLUTE試験が報告され、nab-paclitaxelの毎週投与法がpaclitaxel療法の毎週投与法に対してOSにおける非劣性が示されている。現在、多くの臨床試験で、本研究において同等性と忍容性を示したpaclitaxel毎週投与法やirinotecanが対照群として用いられており、本研究の結果はこれら臨床試験の立案の根拠になっている。

## 審査の結果の要旨

### （批評）

廣中秀一氏の博士論文は、進行胃癌に対する二次治療としてirinotecan療法とpaclitaxel療法のランダム化比較試験を行い両者はほぼ同等の治療成績を示すことを明らかにした点が、臨床の癌治療法を確立する上で高く評価される。本研究の結果は国内外の胃癌治療ガイドラインに引用され、現在、両治療法は臨床現場のみならず多くの臨床試験の対照治療として用いられている。このように、本研究は世界の胃癌化学療法の治療開発に貢献した試験であり、進行胃癌の予後を改善するための基礎を提供した点で貴重な臨床研究といえる。これらの内容はすでに雑誌 *Journal of Clinical Oncology*, 31:4438-4444,2013 に掲載されており、今後の癌治療に大きく寄与する貴重な研究と言える。

平成29年1月6日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、学力の確認を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。