

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 中積 宏之

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

【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-HT₃)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日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-HT₃受容体拮抗薬である。インジセトロンは5-HT₃受容体拮抗作用に加えて、5-HT₄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-HT₄受容体は5-HT₃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-HT₃受容体拮抗薬の有効性を上乗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（抗悪性腫瘍薬投与開始日から 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 ($P=1.000$; χ^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 ($P=0.525$; χ^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-HT₃ 受容体拮抗薬であるが、5-HT₄ 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-HT₃ 受容体拮抗薬と同等であるが、5-HT₄ 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-HT₄ 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を示唆された。インジセトロンや他の第 1 世代 5-HT₃ 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-HT₃ 受容体拮抗薬であるパロノセトロンは 5-HT₃ 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-HT₃ 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-HT₃ 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-HT₃ 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。