

氏 名 かじうら しんや  
梶浦 新也

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 富医薬博乙第 61 号

学位授与年月日 平成 28 年 6 月 22 日

学位授与の要件 富山大学学位規則第 3 条第 4 項該当

学 位 論 文 題 目 Phase I Study of Docetaxel Plus Nedaplatin in Patients With  
Metastatic or Recurrent Esophageal Squamous Cell Carcinoma  
After Cisplatin Plus 5-fluorouracil Treatment  
(転移性および再発食道扁平上皮癌患者におけるシスプラチンと 5  
フルオロウラシル併用療法後のドセタキセルとネダプラチン併用  
療法の第 I 相試験)

論 文 審 査 委 員

|        |     |        |
|--------|-----|--------|
| (主査)   | 教 授 | 野口 京   |
| (副査)   | 教 授 | 井村 穰二  |
| (副査)   | 教 授 | 近藤 隆   |
| (副査)   | 教 授 | 將積 日出夫 |
| (紹介教員) | 教 授 | 杉山 敏郎  |

## 論文内容の要旨

### 〔目的〕

日本の部位別がん死亡数で食道は第9位であり、稀な疾患ではないものの、胃や大腸などの主要ながんに比べて大規模臨床試験による標準治療の開発が遅れている。また、日本での食道癌の大部分は、飲酒や喫煙を背景とした扁平上皮癌で、欧米のように逆流性食道炎を背景とした腺癌が約半数を占めているのとは異なり、欧米のデータを外挿するときには注意を要する。日本では転移および再発例に対しては、小規模の臨床試験結果からシスプラチンと5フルオロウラシル併用療法が標準的治療とみなされており、奏効率は33%で、生存期間中央値は7.5ヶ月と報告されている。また、外科手術を代替する治療として根治的化学放射線療法が行われており、その際にもシスプラチンと5フルオロウラシル併用療法が用いられ、外科手術に匹敵する治療成績が報告されている。

しかし、これらの治療が無効、あるいは治療後に増悪する症例も多く、2次治療の開発が望まれる。その報告は少なく、ほとんどが効果も乏しく、食道癌の2次治療は確立していない。現状では2次治療にタキサン系抗がん剤が多く使用されている。またネダプラチンは、シスプラチンと交差耐性が無いとされている第2世代白金製剤で、2次治療での効果が期待されている。今回の研究の目的は、転移および再発食道扁平上皮癌の2次治療において、タキサン系抗がん剤であるドセタキセルと、ネダプラチンの併用療法の推奨用量を決定することにある。

### 〔方法並びに成績〕

転移および再発食道扁平上皮癌の患者で、シスプラチンと5フルオロウラシル併用療法が既に行われた症例のなかで、年齢が20-75歳で、主要臓器機能が保たれているなどの選択基準を満たし、重複癌や重篤な合併症がないなどの除外基準に外れた症例を対象とした。第1病日にドセタキセルとネダプラチンを投与し、4週を1コースとした。用量決定の方法としては、伝統的な3例コホート法（3+3 design）を採用して、5段階の用量を設定し、ドセタキセル $60\text{mg}/\text{m}^2$ 、ネダプラチン $70\text{mg}/\text{m}^2$ とした用量level 1を開始用量とし、用量制限毒性の発生状況を見て増量することとした。用量level 1が最大耐用量と判断された場合のために、さらに減量したドセタキセル $50\text{mg}/\text{m}^2$ 、ネダプラチン $70\text{mg}/\text{m}^2$ の用量level 0も用意した。用量制限毒性の定義は、5日以上続く $38^{\circ}\text{C}$ 以上の発熱を伴う有害事象共通用語基準v3.0（CTCAE）grade 4の好中球減少症、または嘔気・嘔吐・食欲不振・電解質異常以外のCTCAE grade 3以上の非血液毒性、あるいは次コース開始基準を8日以上延期しても満たさない時とした。3例中1例以下の用量制限毒性であった場合には同用量で3例を追加し、3例中2例以上、あるいは6例中3例以上の用量制限毒性を認めた場合にはその用量を最大耐用量とし、その下の用量levelを推奨用量として、推奨用量では3例追加し合計6例とすることとした。

2009年2月18日に倫理審査委員会の承認（臨認20-52）を得て、2009年2月から登録を

開始し、2011年11月まで9例が試験に参加した。用量level 1で3例中2例の用量制限毒性が発生した。その内訳は、Grade 4の好中球減少が7日継続した1例と、15日以上次コース開始基準を満たさずコース開始が延期となった1例であった。3例が用量level 0に参加したが、用量制限毒性は発生しなかった。さらに3例が用量level 0に追加されたが、用量制限毒性は発生しなかった為、用量level 1が最大耐用量で、用量level 0が推奨用量となった。血液毒性としては最大耐用量ではCTCAE grade 4以上の白血球減少症が1例認められたが、推奨用量では認めなかった。また、CTCAE grade 3以上の非血液毒性は認めなかった。腫瘍縮小効果としては2例（22%）で固形がん治療効果判定のための新ガイドライン(RECIST)で部分奏効と判定され、3例がRECISTで安定の判定であり、病勢制御率は56%であった。また、無増悪生存期間中央値は2.1ヶ月で、生存期間中央値は9.5ヶ月で、効果も期待できる結果であった。

#### 〔総括〕

この試験で、転移および再発食道扁平上皮癌に対するシスプラチンと5フルオロウラシル併用療法後の、4週毎のドセタキセルとネダプラチン併用療法の推奨用量はドセタキセルが50mg/m<sup>2</sup>で、ネダプラチンは70mg/m<sup>2</sup>であることが世界で初めて決定された。今まで2次治療として広く使用されてきたドセタキセル単剤の治療効果は奏効率0-20%と報告され、必ずしも良好とは言えない。プラチナ系薬剤既治療の食道扁平上皮癌に対するドセタキセルとネダプラチン併用療法のパイロット研究があるが、その研究で設定された用量は、切除不能非小細胞肺癌に対する1次治療としての用量決定試験の結果を採用し、ドセタキセル60mg/m<sup>2</sup>、ネダプラチン80mg/m<sup>2</sup>が4週毎に投与されていた。奏効率は25%、生存期間中央値が6.0ヶ月で、効果は我々の試験と同等であったが、60%の患者に重篤な好中球減少症が発生し、顆粒球コロニー刺激因子の投与を必要とする発熱性好中球減少症は25%に認めるなど毒性が強かった。我々の試験では、効果は同等であったが発熱性好中球減少症は発生していない。同じ薬剤を使用しても、がん種ごとに至適用量は異なる可能性があり、また1次と2次治療では至適用量は異なると思われる。今回の研究で食道扁平上皮癌に対する2次治療の推奨用量が決定できたことは、今後の食道癌の治療開発に重要である。

# 学 位 論 文 審 査 の 要 旨

## 【目的】

日本の部位別がん死亡数で食道は第9位であり、胃や大腸などの主要ながんに比べて大規模臨床試験による標準治療の開発が遅れている。日本の食道癌は大部分が扁平上皮癌であるが、欧米では腺癌が約半数を占めている。それゆえ欧米データをそのまま利用することには問題がある。

日本での転移および再発例に対する標準的治療は、シスプラチンと5フルオロウラシル併用療法であり、奏効率は33%、生存期間中央値7.5ヶ月と報告されている。外科手術を代替する治療として根治的化学放射線療法が行われており、その際にもシスプラチンと5フルオロウラシル併用療法が用いられおり、外科手術に匹敵する治療成績が報告されている。

しかしながら、シスプラチンと5フルオロウラシル併用療法が無効あるいは治療後に増悪する例も多く2次治療の開発が望まれているものの、2次治療の報告は少なくその効果も乏しく、食道癌に対する2次治療は未だ確立していない。

現在、食道癌の2次治療にはタキサン系抗がん剤が多く使用されている。また、シスプラチンと交差耐性が無いとされている第2世代白金製剤であるネダプラチンも食道癌の2次治療における効果が期待されている。

今回の研究の目的は、転移および再発食道扁平上皮癌の2次治療法として期待されているタキサン系抗がん剤であるドセタキセルと第2世代白金製剤であるネダプラチンの併用療法の推奨用量を決定することである。

## 【方法】

- 1) 2009年2月18日に倫理審査委員会の承認（臨認20-52）を得て、2009年2月から登録を開始し、2011年11月まで、9例が試験に参加した。
- 2) 転移および再発食道扁平上皮癌の患者で、シスプラチンと5フルオロウラシル併用療法が既に行われた症例のなかで、年齢が20-75歳で、主要臓器機能が保たれているなどの選択基準を満たし、重複癌や重篤な合併症がないなどの除外基準に外れた症例を対象とした。
- 3) 第1病日にドセタキセルとネダプラチンを投与し、4週を1コースとした。
- 4) 用量決定の方法には伝統的な3例コホート法（3+3 design）を採用し、5段階の用量を設定し、ドセタキセル 60mg/m<sup>2</sup>、ネダプラチン 70mg/m<sup>2</sup>とした用量 level 1 を開始用量とし、用量制限毒性の発生状況を見て増量することとした。
- 5) 用量 level 1 が最大耐用量と判断された場合のために、さらに減量したドセタキセル 50mg/m<sup>2</sup>、ネダプラチン 70mg/m<sup>2</sup>の用量 level 0 も用意した。
- 6) 用量制限毒性の定義は、5日以上続くか、38℃以上の発熱を伴う有害事象共通用語

基準 v3.0 (CTCAE) grade 4 の好中球減少症、嘔気・嘔吐・食欲不振・電解質異常以外の CTCAE grade 3 以上の非血液毒性、次コース開始基準を 8 日以上延期しても満たさない時とした。

7) 3 例中 1 例以下の用量制限毒性であった場合には同用量で 3 例を追加し、3 例中 2 例以上、あるいは 6 例中 3 例以上の用量制限毒性を認めた場合にはその用量を最大耐用量とし、その下の用量 level を推奨用量として、推奨用量では 3 例追加し合計 6 例とすることとした。

### 【結果】

1) 用量 level 1 で 3 例中 2 例の用量制限毒性が発生した。その内訳は、Grade 4 の好中球減少が 7 日継続した 1 例と、15 日以上次コース開始基準を満たさずコース開始が延期となった 1 例であった。

2) 3 例が用量 level 0 に参加したが、用量制限毒性は発生しなかった。さらに 3 例が用量 level 0 に追加されたが、用量制限毒性は発生しなかった為、用量 level 1 が最大耐用量で、用量 level 0 が推奨用量となった。

3) 血液毒性としては最大耐用量では CTCAE grade 4 以上の白血球減少症が 1 例認められたが、推奨用量では認めなかった。また、CTCAE grade 3 以上の非血液毒性は認めなかった。

4) 腫瘍縮小効果としては 2 例 (22%) で固形がん治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST) で部分奏効と判定され、3 例が RECIST で安定の判定であり、病勢制御率は 56%であった。

5) 2 次治療後の無増悪生存期間中央値は 2.1 ヶ月、生存期間中央値は 9.5 ヶ月であった。

### 【総括】

本研究にて、梶浦 新也 君は、転移および再発食道扁平上皮癌に対するシスプラチンと 5 フルオロウラシル併用療法後の 2 次治療として期待されているドセタキセルとネダプラチン併用療法の推奨用量を初めて決定した。また、ドセタキセルとネダプラチン併用による 2 次治療後の無増悪生存期間と生存期間の結果から、治療効果が期待できる治療法であると考えられた。本研究にて、食道扁平上皮癌に対する 2 次治療の推奨用量が決定できたことは、今後の食道癌の治療開発に非常に重要であり、医学における学術的重要性が高く、今後の臨床的発展性が期待される。

以上より本審査会は本論文を博士 (医学) の学位に十分値すると判断した。