

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 兼清 信介

〔題名〕

UGT1A1*28遺伝子多型に基づく切除不能・再発大腸癌に対する
CPT-11 +5'-DFUR併用第Ⅱ相試験

〔要旨〕

【背景】以前我々は切除不能・再発大腸癌に対するCPT-11（イリノテカン）+5' DFUR（ドキシフルリジン）併用第Ⅰ相試験を行い、UGT1A1*28遺伝子多型に基づくイリノテカンの推奨投与量を決定した。今回この推奨投与量に基づく第Ⅱ相試験を行った。【方法】対象は説明同意が得られた切除不能・再発大腸癌患者で、PS 0-1の症例。イリノテカンは隔週投与とし、ドキシフルリジンは800 mg/bodyを5日間投与2日間休薬とした。イリノテカンの投与量はUGT1A1*28野生型では150 mg/m²、変異型では70 mg/m²とした。主要評価項目は奏効率とし、副次評価項目は全生存期間、治療成功期間ならびに毒性とした。【結果】本試験においては、28名の患者が登録され、22名が野生型、6名が変異型であった。奏効率（野生型vs変異型）は22.7%vs16.7%であった。治療成功期間の中央値は、5ヶ月vs4.5ヶ月、全生存期間の中央値は、13ヶ月vs17.5ヶ月であった。いずれにおいても統計学的有差は認めなかった。Grade3以上の毒性（野生型vs変異型）に関しては、好中球減少が、9.0%vs0%、下痢が13.6%vs0%であった。統計学的有意差はなかったが、変異型の方が、毒性が少ない傾向にあった。【結語】遺伝子多型に基づいてイリノテカンの投与量を調節しても、野生型と変異型とではほぼ同等の奏効率（21.4%vs16.7%）が得られ、Grade3以上の有害事象の発現も少ない傾向にあり安全に施行可能であった。現在イリノテカン併用化学療法としてはFOLFIRI療法が世界標準治療であるが、本療法は比較的安全性が高く、合併症がある症例や高齢者など積極的な治療が出来ない症例に適応があると考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用分子生命科学系 (医学系)

報告番号	甲 第1355 号	氏 名	兼清 信介
論文審査担当者	主査教授	伊藤 浩史	
	副査教授	佐野 功	
	副査教授	岡 正朗	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
UGT1A1*28 遺伝子多型に基づく切除不能・再発大腸癌に対する CPT-11 +5'-DFUR 併用第 II 相試験			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1*28 Polymorphismdirected Phase II Study of Irinotecan with 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) for Metastatic Colorectal Cancer (UGT1A1*28 遺伝子多型に基づく切除不能・再発大腸癌に対する CPT-11 +5'-DFUR 併用第 II 相試験)			
掲載雑誌名 ANTICANCER RESEARCH 33: 3423-3430 (2013)			
(論文審査の要旨)			
<p>【背景】 これまでに申請者らは、切除不能・再発大腸癌に対する CPT-11 (イリノテカン) +5' DFUR (ドキシフルリジン) 併用第 I 相試験を行い、UGT1A1*28 遺伝子多型に基づくイリノテカンの推奨投与量を決定してきた。今回この推奨投与量に基づく第 II 相試験を行った。</p> <p>【方法】 対象は説明同意が得られた切除不能・再発大腸癌患者で、PS 0-1 の症例。イリノテカンは隔週投与とし、ドキシフルリジンは 800 mg/body を 5 日間投与 2 日間休薬とした。イリノテカンの投与量は UGT1A1*28 野生型では 150 mg/m²、変異型では 70 mg/m² とした。主要評価項目は奏効率とし、副次評価項目は全生存期間、治療成功期間ならびに毒性とした。</p> <p>【結果】 本試験においては、28 名の患者が登録され、22 名が野生型、6 名が変異型であった。奏効率 (野生型 vs 変異型) は 22.7%vs16.7%あった。治療成功期間の中央値は、5 ヶ月 vs4.5 ヶ月、全生存期間の中央値は、13 ヶ月 vs17.5 ヶ月であった。いずれにおいても統計学的有差は認めなかった。Grade3 以上の毒性 (野生型 vs 変異型) に関しては、好中球減少が、9.0%vs0%、下痢が 13.6%vs0%であった。統計学的有意差はなかったが、変異型の方が、毒性が少ない傾向にあった。</p> <p>【結論】 遺伝子多型に基づいてイリノテカンの投与量を調節しても、野生型と変異型とではほぼ同等の奏効率 (21.4%vs16.7%) が得られ、Grade3 以上の有害事象の発現も少ない傾向にあり安全に施行可能であった。現在イリノテカン併用化学療法としては FOLFILI 療法が世界標準治療であるが、本療法は比較的安全性が高く、合併症がある症例や高齢者など積極的な治療が出来ない症例に適応があると考えられた。</p> <p>本研究は、UGT1A1*28 遺伝子多型に基づく切除不能・再発大腸癌に対する CPT-11 +5'-DFUR 併用療法の有効性を明らかにした論文である。現在広く行われているイリノテカン併用化学療法としての FOLFILI 療法と遜色ないものであり、学位論文として十分に価値があるものと認められた。</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			