

## 学位論文の内容の要旨

専攻	医学	部 門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	
学籍番号	18D712	氏 名	小谷 大輔
論文題目	Combination therapy of capecitabine, irinotecan, oxaliplatin, and bevacizumab as a first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Safety lead-in results from the QUATTRO-II study		
<p>(論文要旨)</p> <p>転移性大腸癌 (mCRC) に対する1次治療として、殺細胞性抗がん剤3剤 (FOLFOXIRI) とベバシズマブ (BEV) の併用療法であるFOLFOXIRI+BEV療法は治療効果の高いレジメンの一つである。しかし、殺細胞性抗がん剤3剤を用いるレジメンであることから有害事象の頻度が高く、日本人を対象に同レジメンの安全性と有効性を検討したQUATTRO試験においては、grade 3以上の好中球減少症を72.5%、発熱性好中球減少症 (FN) を21.7%の患者に認めた。一方、転移性大腸癌の2次治療としてアジアで実施された第3相試験であるAXEPT試験において、カペシタピン (CAP) を1600mg/m<sup>2</sup>、イリノテカン (IRI) を200mg/m<sup>2</sup>に調整したCAPIRI+BEV療法のFOLFIRI+BEV療法に対する非劣性が証明され、さらにCAPIRI+BEV療法群においてgrade 3以上の好中球減少症の頻度が低いことが報告された。以上より、CAPIRI+BEV療法にオキサリプラチン (OX) を加えたCAPOXIRI+BEV療法がFOLFOXIRI+BEV療法よりも安全性が高い可能性が考えられた。そこで、CAPOXIRI+BEV療法のFOLFOXIRI+BEV療法に対する同等性を評価するランダム化第2相試験であるQUATTRO-II試験が計画され、今回はランダム化パート (step 2) のCAPOXIRI+BEV療法の推奨用量 (RD) を決定するために実施された安全性導入パート (step 1) の結果を報告する。</p> <p>対象は測定可能病変を有する未治療のmCRC、ECOG PS 0-1 (71歳以上はPS 0)、UGT1A1野生型またはシングルヘテロの患者であり、国内8施設で実施された。RAS/BRAF遺伝子変異の有無は問わなかった。用量は、BEV 7.5mg/kg (day 1)、CAP 1600mg/m<sup>2</sup>/日 (day 1-14)、IRI (day 1)、OX (day 1) を3週毎に繰り返すこととした。IRIおよびOXの用量については、IRI 200mg/m<sup>2</sup>、OX 100mg/m<sup>2</sup>をレベル0として、用量制限毒性 (DLT) の有無によって増減するデザインとした。有害事象はCTCAE v5.0を用いて評価し、DLTは最初の1サイクル中に発生した8日間以上持続するgrade 4の好中球減少症、FN、grade 4の血小板減少症または輸血を必要とするgrade 3の血小板減少症、支持療法によっても5日以上持続するgrade 3以上の消化器症状と定義した。予防的顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 製剤の使用は禁止とした。</p> <p>2019年11月から2020年3月に9名がstep 1に登録された。レベル0に登録された3名においてDLTは認められなかった。次に、レベル+1 (IRI 200mg/m<sup>2</sup>、OX 130mg/m<sup>2</sup>) に登録された6名において、1名がDLTに該当するgrade 4のFNを発現したものの、それ以外の5名ではDLTを認めなかった。また、grade 3以上の好中球減少症は3名 (50%) に留まり、DLT以外に安全性において懸念される事項はなかった。以上の結果から、レベル+1がstep 2におけるRDに決定した。なお、有効性については、全9名における奏効割合が89%と有望な結果であった。</p> <p>以上のstep 1の結果より、レベル+1をRDとしてstep 2が実施されている。本試験において、CAPOXIRI+BEV療法のFOLFOXIRI+BEV療法に対する同等性が示されれば、mCRCにおける1次治療として新たな治療選択肢となり得ると期待される。</p> <p>以上 (1493文字)</p>			

--	--	--	--

掲 載 誌 名	Investigational New Drugs			第 39卷
(公表予定) 掲 載 年 月	2021年 5月	出版社 (等) 名	Springer	
Peer Review		有		

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。