

審査の結果の要旨

氏名 濱口 玲央

本研究は、シスチン・テアニンがカペシタビンによる有害事象に対して軽減効果を有するかどうかを調査するために、術後補助化学療法としてカペシタビン療法を行う大腸癌患者を対象として多施設共同無作為化二重盲検プラセボ比較第Ⅱ相試験を実施したものであり、下記の結果を得ている。

1. 主要エンドポイントである **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0** に基づく **Grade 1** 以上の下痢の発現割合について、両群間で有意な差は認められなかったが、シスチン・テアニン群ではプラセボ群に比べて低い傾向を示した (**18.4% vs. 28.9%, $p = 0.169$**)。カペシタビンは消化管より未変化体のまま吸収され、代謝酵素活性が高い組織で **5'-deoxy-5-fluorocytidine** あるいは **5'-deoxy-5-fluorouridine** に変換され、これらが全身循環の後に腸管でフルオロウラシルに変換され、消化管粘膜上皮細胞の細胞分裂抑制に伴う直接障害により消化管毒性が発現することが推定されている。マウス外科手術モデルを用いた既報告にて、術前からのシスチン・テアニンの経口投与により手術に伴う小腸でのグルタチオン (**Glutathione**, 以下 **GSH**) 量減少が抑制されることが報告されており、**GSH** 合成の際の基質となるシスチン・テアニンは、カペシタビンにより誘発される下痢の発現に影響を与える可能性が考えられた。本研究では、下痢の発現割合について有意な低下は認められなかったが、プラセボ群と比較して下痢の **10%** 以上の減少は、臨床的に有用である可能性が考えられた。
2. **CTCAE v4.0** に基づく **Grade 1** 以上の手足症候群について、両群間で有意な差は認められなかったが、シスチン・テアニン群ではプラセボ群に比べ低い傾向がみられた (**67.4% vs. 77.8%, $p = 0.185$**)。同様に、**Blum** の分類における **Grade 1** 以上の手足症候群についても、有意差は認められないもののシスチン・テアニン群で発現割合が低い傾向がみられた (**67.3% vs. 80.0%, $p = 0.124$**)。フッ化ピリミジン系薬剤による手足症候群の発症機序として、皮膚基底細胞の増殖阻害、エクリン汗腺からの薬剤分泌、フルオロウラシルの分解産物の関与が想定されているが明確な分子メカニズムは不明であり、カペシタビンによる手足症候群は頻度も多く標準的な予防的治療法がないことから、シスチン・テアニンによる発現減少の傾向は臨床的に重要と考えられた。
3. シスチン・テアニン群およびプラセボ群それぞれについて、全コース中に発現した **CTCAE v4.0** に基づく有害事象 (他覚症状による有害事象および臨床検査値関連の有害事象) について、**Grade 1**、**Grade 2**、**Grade 3**、**Grade 3** 以上および **Grade 4** それぞれにおける発現例数と発現割合を集計し、シスチン・テアニンの安全性を評価した。プ

ラセボ群に比べてシスチン・テアニン群において AST 増加および ALT 増加が多く認められたが、コースが進むほど AST あるいは ALT 増加の割合が増えるような傾向はなく、登録時の割り付けの時点でシスチン・テアニン群に AST/ALT 増加が若干多い傾向が認められたことが影響している可能性が考えられた。また、シスチン・テアニンあるいはプラセボが原因と考えられる有害事象によるプロトコール中止例は認められず、以上から、シスチン・テアニンは大腸癌術後補助化学療法としてカペシタビンを行う結腸直腸癌患者に対して安全である可能性が高いことが示された。

以上、本論文は、大腸癌術後補助化学療法としてカペシタビンを受ける患者に対して、シスチン・テアニンによる有害事象軽減効果を調査するために多施設共同無作為化二重盲検プラセボ比較第Ⅱ相試験をはじめて実施し、シスチン・テアニンの安全性および統計学的有意差はないもの下痢または手足症候群の発現率を低下させる傾向があることを示した。カペシタビンによる下痢や手足症候群の標準的な予防法はなく、シスチン・テアニンは健康補助食品であり安全性が高いことを考慮すると、シスチン・テアニンによる下痢または手足症候群の発現率低下の傾向は臨床的に有用である可能性があり、重要な知見であると考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。