

学位論文題名

Retrospective cohort study on the safety and efficacy of bevacizumab with chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients: the HGCSG0801 study

(治癒切除不能進行/再発結腸直腸癌におけるベバシズマブの有用性と安全性を検討するレトロスペクティブ調査 (HGCSG0801))

学位論文内容の要旨

<背景>

Bevacizumab(BV)は VEGF(血管内皮成長因子)に対するモノクローナル抗体である。BV は過去の無作為化比較試験の結果から、切除不能進行・再発結腸直腸癌の一次/二次治療に対して有用性が報告されている。また、欧米では大規模な観察研究で日常臨床での BV の有効性と安全性が検証されている。しかしながら、本邦での多数例の検討は市販後の特定使用成績調査で安全性が検討されたのみで、有効性は検証されていない。また、観察研究において、一次治療から二次化学療法で引き続き BV を使用した症例(BBP: Bevacizumab Beyond Progression)は、二次治療で BV を併用しない化学療法を行った症例(no-BBP)より生存期間が良好であったとの報告があるが、ランダム化比較試験ではないため、BBP の有効性については現在のところ明確なエビデンスは存在しない。

<目的>

切除不能進行・再発結腸直腸癌に対する BV 併用化学療法の日常臨床における安全性及び有効性、そして一次治療増悪後の二次治療での BBP の有用性及び安全性について検討を行う。

<対象と方法>

北海道消化器癌化学療法研究会(HGCSG)と協力施設の計 17 施設において、2007 年 6 月から 2008 年 10 月まで切除不能進行・再発結腸直腸癌において BV が投与された症例をレトロスペクティブに検討した。有害事象は CTCAE(The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)ver.3.0、腫瘍評価は RECIST(The Response Evaluation in Solid Tumors)ver.1.0、無増悪生存期間および全生存期間は Kaplan-Meier 法を用いて算出した。BBP の解析は、一次治療から二次治療において BV を継続使用した BBP 群、BV を使用しなかった NBBP 群の 2 群を比較し、有効性と安全性を検討した。

<結果>

212 例が登録され、患者背景は、年齢中央値 61 歳(32-82 歳)、男/女 111/101、治療ライン 一次/二次/三次以降 88/73/51。併用レジメン FOLFOX/FOLFIRI/IRIS/他 104/73/29/6 であった。BV 関連の有害事象は、高血圧が全 Grade で 120 例(56.5%)、Grade3 以上は 30 例(14.2%)で認められた。動脈血栓症は 2 例(0.9%)、静脈血栓症は Grade5(治療関連死亡)の肺血栓塞栓を 1 例含む 9 例(4.2%)で認められた。有効性は、一次治療において mPFS(median Progression Free Survival) 14.4 か月(95%Confidence Interval: CI 10.8-18.1)、MST(Median Survival Time) 32.5 か月(95%CI 24.6-40.3)、奏効率は 62.5%であった。二

次治療においては、mPFS 7.8 か月 (95%CI 6.5-8.9)、MST 16.4 か月 (95%CI 14.4-18.5)、奏効率は 30.1%であった。三次治療以降のものは、mPFS 6.0 か月 (95%CI 4.6-7.3)、MST 11.8 か月 (95%CI 8.6-15.0)、奏効率は 11.8%であった。

BBP については、一次治療で BV を投与された 88 例のうち、一次治療が増悪終了し二次治療を行った 41 例を対象として、二次治療で引き続き BV を投与された BBP 群 22 例と、二次治療で BV が投与されなかった NBBP 群 19 例の間で比較を行った。二次治療開始時の患者背景は、BBP で PS (Performance Status) がやや良好であったが、有意差は認められなかった ( $p=0.0930$ )。一次治療における mPFS は BBP で 8.0 か月 (95%CI 4.6-11.4)、NBBP で 8.7 か月 (95%CI 6.1-11.4) であり有意差は認められなかった ( $p=0.7119$ )。二次治療における mPFS は BBP で 6.7 か月 (95%CI 3.1-10.3)、NBBP で 2.7 か月 (95%CI 1.1-4.3) と有意差をもって BBP が良好であり ( $p=0.0012$ )、奏効率については、BBP で 22.7%であったのに対して、NBBP では 0%であった ( $p=0.0530$ )。しかしながら、一次治療開始を起算とした全生存期間は、MST が BBP で 28.1 か月 (95%CI 19.3-36.8)、NBBP で 22.2 か月 (95%CI 17.4-26.9) と、BBP でやや良好な印象であったが、有意差は認められなかった ( $p=0.2457$ )。BBP における有害事象は、二次治療で新規投薬・増量による治療を必要とした高血圧が 3 例 (13.6%)、Grade3 の下部消化管出血を 1 例認めたものの、重篤なものは認められなかった。

#### <考察>

BV の有効性については、本研究の一次治療において、欧米における一次治療の前向き観察研究である BRiTE、BEAT と比べ、mPFS で 14.4 か月、9.9 か月、10.8 か月。MST で 32.5 か月、22.9 か月、22.7 か月と、遜色のない有効性が再現された。二次治療についても既報と同等の有効性が示唆された。

有害事象については、高血圧が、全 Grade で 56.5%、Grade3 以上で 14.2%と、BRiTE (全 Grade で 20.7%) や BEAT (全 Grade で 29.9%、Grade3 以上で 5.3%) に比べ高率であった。原因としては本研究では BV に特徴的な有害事象としての高血圧に対し意識的に早期の介入が行われ、より強い投薬が行われたことで見かけ上の CTCAE の grading が高くなった可能性が考えられる。また、本邦の特定使用成績調査では重篤な高血圧が 0.4%と報告されているが、厳密に計画された試験ではないため、その頻度は実情を反映していないと考えられ、本研究の結果がより日常臨床の有害事象を反映していると考えられる。

BBP については、二次治療 mPFS の有意な延長が認められ、奏効率も良好であったが、全生存期間への有意な寄与は示されなかった。その理由であるが、一次治療での mPFS と患者背景は両群で有意差がなく影響は少ないと考えられた。計 41 例と少数例であったことも影響した可能性があるが、二次治療後の後治療が BBP で 72.7%で導入されていたのに対し、NBBP では 89.5%と有意差は認めないもののやや多く ( $p=0.2488$ )、二次治療の mPFS の差が後治療により相殺された可能性が考えられた。

#### <結論>

本邦における日常臨床での BV の有効性について、海外の前向き試験と同等の結果が再現された。安全性については、重篤な有害事象は既報と同程度であったが、出血、高血圧などはやや高頻度であり、本邦における特定使用成績調査とは乖離が認められた。このことから日常臨床におけるこれらの有害事象出現は実際には高頻度である可能性が考えられ、BV 使用においては留意が必要であると考えられた。BBP については、BV 継続に伴う重篤な有害事象の発生は認められなかったが、今回の検討では全生存期間における有効性は示されず、現時点では日常臨床において積極的に行われるべきではないと考えられた。

# 学位論文審査の要旨

主査	教授	秋田弘俊
副査	教授	浅香正博
副査	教授	福田 諭
副査	教授	白土博樹
副査	教授	野口昌幸

## 学位論文題名

### Retrospective cohort study on the safety and efficacy of bevacizumab with chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients: the HGCSG0801 study

(治癒切除不能進行/再発結腸直腸癌におけるベバシズマブの有用性と安全性を検討するレトロスペクティブ調査 (HGCSG0801))

Bevacizumab (BV) は結腸直腸癌に対して広く用いられているが、本邦で多数例の検討はなく、また、一次治療から二次治療での BV 継続使用 (BBP) についてもエビデンスは少ない。

本研究では、212 例を対象に、BV 併用化学療法と、BBP の有効性および安全性についてレトロスペクティブに検討を行った。安全性については、高血圧がやや高頻度であったものの、全体として概ね既報と同等で、忍容可能であった。有効性は、一次治療、二次治療、三次治療以降の各治療ラインで既報と同等であり、日常臨床における有効性が示唆された。BBP については、有害事象は忍容可能であったが、全生存期間の有意な延長は認められず、現時点で BBP は臨床的に推奨されるものではないと考えられた。

審査会では、学位論文内容の発表後、副査野口昌幸教授より、BV 非使用例との比較が必要ではないかとの質問があった。申請者はこれに対し、BV をあえて使用しない BV 非使用例には、バイアスが存在する可能性があり、BV 使用例のみを対象としたと回答した。また、一次治療での FOLFOX, FOLFIRI の成績に差についての質問があった。申請者はこれに対し、あえて FOLFIRI を先行した症例は腹膜播種症例であり、その後の増悪によりイリノテカン投与不能となる前に FOLFIRI を投与したという治療戦略があり、成績に影響した可能性があるとの回答した。また、非増悪での治療中止が多いが、経済的な理由はいかがであったかとの質問があった。申請者はこれに対し、大部分が有害事象中止であり、経済的な理由での中止はなかったが、臨床的には経済的な理由で BV 投与を最初から行わない例も存在すると回答した。次いで、副査白土博樹教授より、解析の項目が多岐であり論点と結論が見えにくいとの指摘があった。また、多施設共同試験であることに対するコメントを申請者に求めた。申請者はそれに対して、多数で中央閲覧を行ったため、クオリティはある程度担保されているが、臨床医の拾い上げが十分でない点も多く、均てん化が求められる部分

であり、前向き試験実施により向上を図っていると回答した。次いで、副査福田論教授より、多施設共同試験であることと、各治療ラインが混在していること、全体の症例数が200例超と多数ではないことなどの問題点を明確にするべきであるとの意見が提示された。また、頭頸部で用いられる cetuximab は皮疹が効果予測因子となるが、BV ではどうかとの質問があった。申請者はそれに対し、血圧が効果と関連するという報告はあるがコンセンサスはなく、今回の検討でも効果予測因子は明らかではなかった。しかし現在、血圧と治療効果の関連につき、臨床試験を計画中であると回答した。次いで、副査浅香正博教授より、BV の日常診療での安全性と有効性が示され、BBP は現時点で推奨されるものではないというのが結論であるという解釈で良いかとの質問があり、申請者はそうであると回答した。最後に主査秋田弘俊教授から、アジア人における人種差についての質問があった。申請者はこれに対して、既報ではアジア人のデータは非常に少ないが、今回のプロファイルは欧米の既報と大差なく、他の一部の経口抗癌剤のような人種差は明らかではなかったと回答した。また、EGFR 抗体薬における KRAS 遺伝子変異のような治療効果のバイオマーカーの有無、および有害事象発生の危険因子についての質問があった。申請者はこれに対し、バイオマーカーは現時点で不明であり、有害事象については腸閉塞や下部内視鏡と穿孔の関連が報告されているのみであり、頻度も少ないことから今回の研究でも明らかではなかった。現在前向き試験を実施中であり、統合解析を行い、多数の症例を用いて検討することが必要であると回答した。

この論文は、Japanese Journal of Clinical Oncology 誌に2010年12月25日付で accept されている。本研究は、本邦における BV についての最大の報告として、BV の安全性及び有効性について、より実臨床を反映した結果を示し、日常診療において BV が概ね問題なく使用されていること、また、BBP については全生存期間における有用性がないことを示した。現在申請者らが実施中の前向き試験と本研究との統合解析が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。