

学位論文題名

Chronological improvements in overall and progression-free survival in patients with metastatic colorectal cancer following first-line treatment with FOLFOX plus bevacizumab compared with FOLFOX alone

(未治療転移性大腸癌に対するFOLFOX + bevacizumab療法の年代順的生存期間改善に関する研究—FOLFOX単独療法との比較—)

学位論文内容の要旨

【背景と目的】 bevacizumab は血管内皮成長因子に対するモノクローナル抗体であり、進行・再発大腸癌に対して、標準的な化学療法剤との併用で全生存期間および無増悪生存期間の延長を示し、2004年に米国食品医薬品局は未治療進行・再発大腸癌に対する承認を行った。しかしながら、日本においては2007年4月に承認はされたものの、承認に際しての国内臨床試験は、第I/II相試験での少数例の短期安全性確認のみで、日常臨床レベルでの日本人に対する十分な安全性・有効性は明確ではない。また、海外で行われたFOLFOX/XELOX療法と bevacizumab を併用した第III相試験(N016966)試験では、bevacizumabの上乗せによる効果が低く、期待されていたほどの治療効果の向上は見られなかった。さらに、同試験のサブグループ解析では、FOLFOX療法に対する bevacizumabの上乗せに関して placebo群との比較において、有意差がなかったことが報告されている。今回FOLFOX療法に対するFOLFOX+bevacizumab療法の有効性と安全性を日常臨床レベルで確認することと、FOLFOX導入以降の長期生存成績を確認することを目的として、bevacizumab導入以前および以後における経時的な比較検討を行った。

【対象と方法】2007年6月から2008年9月までに、国立がん研究センター東病院において、組織学的に腺癌が確認された未治療進行・再発大腸癌に対して、FOLFOX+bevacizumab療法を行った症例を選択した。historical controlとして、同様の対象にFOLFOX療法を行った症例を選択した。後方視的に、患者背景、生存調査を行い、奏効率、全生存期間、無増悪生存期間を算出した。また、診療録をもとに有害事象を調査した。両群の有効性解析に関しては、背景因子(年齢・性別・腫瘍占拠部位・転移臓器個数など)で調整を行い、調整Kaplan-Meier曲線及びweighted Cox比例ハザード回帰モデルで解析した。

【結果】FOLFOX+BV群54例、FOLFOX群61例を選択した。生存例における観察期間中央値はそれぞれ、FOLFOX+BV群で23.8ヶ月(範囲:6.2-38.6ヶ月)、FOLFOX群で25.1ヶ月(範囲:11.8-42.7ヶ月)であった。奏効率は両群ともに同様であった(57% v 54%; adjusted odds ratio,

0.94; 95% CI, 0.45 to 1.96; $P= .86$)。無増悪生存期間では、FOLFOX+BV 群で有意な延長を認められた (調整ハザード比 0.47, 95% CI, 0.32 to 0.70; $P=.0003$)。無増悪生存期間中央値は、FOLFOX+BV 群 13.4 ヶ月、FOLFOX 群 7.9 ヶ月であった。生存期間中央値は FOLFOX+BV 群で 31.0 ヶ月、FOLFOX 群で 18.5 ヶ月と統計学的な有意差を認めた (adjusted HR, 0.51, 95% CI, 0.32 to 0.80; $P=.003$)。両群ともに重篤な有害事象は少なく、治療関連死亡もみられなかった。

【考察】FOLFOX+bevacizumab療法は過去のFOLFOX療法との比較において、無増悪生存期間、全生存期間で有意に上回った。しかし、日本の承認申請資料に使用された海外臨床試験のNO16966試験における無増悪生存期間中央値9.4ヶ月、生存期間中央値21.3ヶ月とは乖離する結果であった。無増悪生存期間に関しては、oxaliplatinに対する投与法の工夫により、bevacizumabの投与期間を延長させ、少なくとも腫瘍増悪までは継続することが必要と考えられた。実際、NO16966試験の後に行われたoxaliplatinを含む第Ⅲ相試験 (PACCE試験、MACRO試験) では、いずれも無増悪生存期間中央値で10ヶ月超、生存期間中央値でも24ヶ月前後を示していた。また、実際にoxaliplatinによる毒性の場合はoxaliplatinのみを休業して、腫瘍増悪までbevacizumabを継続するようにプロトコールで規定した、FOLFOX4+bevacizumab併用療法の安全性確認試験や、XELOX+bevacizumabの第Ⅱ相試験においても無増悪生存期間中央値は11.0ヶ月と報告されている。全生存期間の延長に関して、2次治療以降の治療内容について検討を行った結果、抗EGFR抗体薬の使用率の上昇と、経口5-FU剤の使用率の低下が見られた。抗EGFR抗体薬の使用率の違いは、承認の時期の差であったと思われたが、経口5-FU剤については、両群とも大部分がoxaliplatinとirinotecanの投与後であり、S-1単剤療法が、ほとんど有効性を示さなかったとするレトロスペクティブな検討が報告されたことも一つの要因と思われる。

毒性に関しては、FOLFOX+BV群で末梢神経障害が多い傾向にあったが、治療期間が延長したことによるoxaliplatin累積投与量の増加と、oxaliplatinの投与の工夫の一環として、治療担当医が無理にoxaliplatinを継続せずに、あえて毒性を過大評価していた可能性があった。NCI-CTCを指標とした毒性評価は、あくまで臨床医側の主観的評価であるため、この点に関しては、後方視的な観察研究の限界であり、毒性評価に関してどのような評価を行うのが適切か、今後の課題と思われる。

【結論】未治療進行・再発大腸癌に対するFOLFOX+BV療法は、実地臨床レベルで安全に施行可能であり、過去のFOLFOX単剤療法と比較し、無増悪生存期間、全生存期間ともに有意な延長を示し、生存期間中央値が30ヶ月を超えてきたことが示された。これにより、薬剤承認状況と同様に、治療成績の面でも海外との時差がなくなったことが示唆された。今後は、早期臨床開発相での国際的な舞台への参画と、どれだけ後期臨床研究の幅を広げられるかが課題である。

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 佐 藤 典 宏
副 査 准教授 篠 原 信 雄
副 査 教 授 清 野 研 一 郎

学位論文題名

Chronological improvements in overall and progression-free survival in patients with metastatic colorectal cancer following first-line treatment with FOLFOX plus bevacizumab compared with FOLFOX alone

(未治療転移性大腸癌に対するFOLFOX + bevacizumab療法の年代順的生存期間改善に関する研究—FOLFOX単独療法との比較—)

切除不能大腸癌に対する新規抗がん剤の承認において、本邦では海外に遅れをとっていたが、2005年の oxaliplatin 承認以降、年次的に薬事承認が続いた。しかし、bevacizumab の承認にあたっては、国内治験は安全性確認試験のみで、特に、本邦における有効性に関して十分な検証は行われていない。また、海外臨床試験において、FOLFOX 療法に対する bevacizumab の上乗せ効果は小さいとの指摘があり、日常臨床レベルで FOLFOX 導入以降の進行・再発大腸癌に対する FOLFOX 療法の治療成績を、bevacizumab 導入以前および以後で経時的な比較検討を行った。

未治療進行・再発大腸癌に対する FOLFOX+BV 療法は、実地臨床レベルで安全に施行可能であり、過去の FOLFOX 単剤療法との比較で、PFS、OS ともに有意な延長を示し、MST が 30 ヶ月を超えてきていることが示唆された。

審査会においては、まず、副査清野研一郎教授より、血管新生阻害に関する bevacizumab の効果の基礎的成果に関する質問があった。申請者はこれに対し、基礎研究における VEGF の低下は推察されるものの、微小環境における測定に関しては明確な指標がない旨回答した。次に、副査篠原信雄准教授より、同時性転移と異時性転移で予後に違いがあるかどうかを検討項目に追加すべきではとの指摘を受けた。申請者は、これまで切除不能な大腸癌に対する化学療法の検討において、この両者は同一のものとして扱われており、本検討でも同様の検討をおこなっているが、大腸癌においては、腫瘍量と予後の相関にかんする報告があり、さらに検討を追加する旨回答した。ただし、本検討においては、腫瘍部位、同時性・異時性癌を含めた背景調節を統計学的に行った

解析を行っており、大きな相違はなかった旨を回答した。次いで、副査佐藤典宏准教授より、事前の症例数設定に関する質問があった。申請者は、具体的な数字仮説をたてての、症例設定は行っていない旨回答した。続いて、結果として大きな有意差は得られているが、もし有意差がなかった場合はどのように解釈するつもりであったかとの質問があった。これについては、有効性に差がなかったものか、症例数が少なかったものかの判断は困難であり、結論は導けない旨回答した。副査浅香正博教授より、この検討により、bevacizumab の効果において日本と欧米に差がなくなったと解釈してよいかとの質問があり、申請者はそう思われると回答した。最後に主査秋田弘俊教授から、肺がん領域においても、この検討と同様に gefitinib 承認以降の年次的検討において、大きな生存改善が報告されており、了解可能な結果であるが、人種差による治療効果の差はあるかについての質問があった。申請者は、数字の上では同様と思われるが、社会的な医療システムでの違いはある可能性があるかと回答した。

本研究は未治療進行・再発大腸癌に対するFOLFOX+BV療法は安全に施行可能であり、過去のFOLFOX療法との比較においてPFS、OSともに有意な延長を示し、本邦の日常診療レベルでの生存成績が欧米に追いついてきたことが示唆された。

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。