

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 曾我部 進

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))

<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。三次治療以降のでは、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。