

## 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 福島 拓

### 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—)

【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 の上乘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 の上乘せに関して 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;  $P=0.03$ )。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のみを休薬して、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るが、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。