

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 小林 良充

学位論文題名

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の3次治療におけるパニツムマブの
皮膚毒性に関する検討

(Randomized controlled trial on the skin toxicity of panitumumab in third
line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer.

: HGCSG1001study [Japanese Skin Toxicity Evaluation Protocol with
Panitumumab: J-STEPP])

【背景と目的】 Panitumumab (Pmab) は上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor; EGFR) を標的とした完全ヒト化抗体である。KRAS 遺伝子変異のない切除不能進行・再発の結腸、直腸癌 (mCRC) に対し複数の海外第Ⅲ相比較試験の結果、全ての治療ラインでその有用性が示され、本邦でも広く日常臨床で用いられている。抗 EGFR 抗体薬に特徴的な有害事象として 90%以上を生じる多彩な皮膚障害が時期を変えて出現することが挙げられ、Quality of life (QOL) の低下に繋がることが報告されている。Lacouture M.E. らは STEPP 試験において、予防的な皮膚治療が抗 EGFR 抗体薬による皮疹の発現を減少させることを報告した。しかし、open-label 試験にも関わらず担当医のみが皮膚障害の判定をしていること、アジア人のデータが示されていないこと、加えて日本ではステロイドの予防的投与による副作用への懸念が強く、対症的な皮膚治療が施行されていた。そこで我々は、本邦の mCRC に対する Pmab を用いた 3 次治療において、予防的な皮膚治療が対症的皮膚治療に対して皮膚障害を抑制しうるかを検証する目的で本試験を計画した。

【対象と方法】 本研究は多施設共同 open-label 無作為化比較試験であり、全 16 施設にて施行した。主な適格基準は組織学的に KRAS 野生型の mCRC であることが確認され、評価可能病変を有した 3 次治療例であるものとし、年齢、性別、登録施設、化学療法レジメンを層別化因子とし無作為に 1 対 1 の割合で予防的治療群と対症的治療群に割り付けた。主要評価項目は治療 6 週経過時における grade 2 以上の皮膚障害の累積発生率とした。主な副次的評価項目は中央判定による皮膚障害の評価、grade 別の皮膚障害発現までの時間、QOL、安全性、Progression free survival (PFS)、Overall survival (OS)、Time to treatment failure (TTF)、Overall response rate (ORR) とした。Pmab は 2 週毎に投与し、予防的治療群は保湿剤、日焼け止め、ステロイド外用剤、ミノサイクリンを、対照的治療群は保湿剤のみを治療開始前日から 8 週まで継続し、grade 2 以上の皮膚障害が発現した場合は適切な処置を行った。また、試験終了後に写真を用いて皮膚科専門医による盲検化された中央判定を行った。有害事象は NCI-CTCAE version 3.0 を用い、抗腫瘍効果は RECIST ver1.0 を用いて評価した。必要症例は STEPP 試験の結果を参考に grade 2 以上の皮膚毒性発現率を対症療法群 62%、予防的治療群で 29% と仮定し、 $\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.10$ で両側検定を実施すると 1 群 46 例 (計 92 例) が必要となる。10% 程度の不適格症例を考慮して 102 例に設定した。2 値変数のエンドポイントについてはカイ 2 乗検定およびフィッシャーの正確検定を用いた。

time-to-endpoint については Kaplan-Meier 法と Log-rank 検定を用い、ハザード比 (HR) の計算には Cox 比例ハザードモデルを用いた。本試験は UMIN に登録された (UMIN000004883)。

【結果】2010 年 7 月から 2013 年 3 月迄に 95 例が登録され、48 例が対症療法群、47 例が予防療法群に割り付けられた。不適格例はおらず、解析に十分な症例数が確保できたため、満了前に症例集積を中止した。予防療法群の 1 例が Pmab を含め試験治療を 1 度も投与されなかったが、ITT 集団はその 1 例を含めた 95 例とした。データカットオフ日は全ての患者が皮膚障害の観察期間 (12 週間) を終えた 2013 年 6 月 30 日とした。観察期間中央値は予防療法群 24.9 ヶ月 (interquartile range [IQR] 19.0-27.8)、対症療法群 30.7 ヶ月 (IQR 16.0-33.2) であった。患者背景は両群間で有意差を認めなかった。主要評価項目である 6 週経過時における grade 2 以上の皮膚障害累積発現率 (担当医の評価) は、予防療法群 21.3% (95% CI 9.6-33.0)、対症療法群 62.5% (95% CI 48.8-76.2)、RR 0.34 (95% CI 0.19-0.62; $p < 0.001$) であった。Grade 2 以上の皮膚障害が初めて出現するまでの期間は予防療法群では未到達、対症療法群では 3.2 週であった (HR 0.35, 95% CI 0.20-0.61; log-rank $p < 0.001$)。中央判定は写真を回収できた 87 例 (91.6%) について施行した。6 週経過時における grade 2 以上の皮膚障害累積発現率は、予防療法群 18.6%、対症療法群 50.0% (RR 0.37, [95% CI 0.19-0.74; $p = 0.002$]) で、有意に予防療法群で皮膚障害の発現が抑えられた。担当医評価との一致率は予防療法群 79.1%、対症療法群 72.7% であった。また、grade 2 以上の皮膚障害が初めて出現するまでの期間は予防療法群では未到達、対症療法群では 5.4 週であった (HR 0.50, [95% CI 0.27-0.92; log-rank $p = 0.020$])。grade 1 以下への改善に要した期間は両群間で有意差を認めなかった。OS、PFS、TTF、ORR はいずれも両群間で差を認めなかった。予防療法による有害事象は無く、治療関連死亡は認めなかった。DLQI はアンケートの回収が 58.9% (対症療法群 29 例、予防療法群 27 例) であったが、経時推移の直線的な傾き比較 ($p = 0.832$)、および各時点においても有意差を認めなかった (3 週; $p = 0.222$ 、7 週; $p = 0.243$ 、13 週; $p = 0.874$)。

【考察】3 次治療例を対象とした海外第 III 相試験と比較しても本試験における OS、PFS は同等で、さらに全観察期間における対症療法群の grade 2 以上の皮膚障害の発現率 (72.9%) も同程度であり、本試験の結果には信頼性があると考えられる。最も特筆すべき点は、盲検化した皮膚科専門医による皮膚障害の中央判定を行ったことである。open-label 試験における bias の懸念、また、担当医に皮膚科専門医はおらず、評価の正確性の検討が必要と考えたためである。主要評価項目である 6 週経過時の grade 2 以上の皮膚疹の有無における担当医評価と中央判定の一致率は 75.9% であった。担当医は皮膚障害を過大評価する傾向があり、対症療法群の 27.3%、予防療法群の 32.6% で担当医の方が皮膚障害を重篤に評価していた。一方、過小評価は、対症療法群では 9.1% と少なかったのに対し、予防療法群で 20.9% と多く、open-label 試験で危惧される bias を示唆する結果であった。中央判定では両群間の差は縮まったが、結果的には中央判定でも予防療法群は有意差をもって重篤な皮膚障害を抑制した。Grade 2 以上の皮膚障害が発現するまでの期間は有意に予防療法群で長く、予防療法により長期に皮膚障害を抑制しえた。OS、PFS、TTF、ORR については 2 群間で有意差を認めず、皮膚障害の重篤度と治療効果に相関があることが報告されているが、予防療法により皮膚障害の発現が抑えられても Pmab の抗腫瘍効果には影響を与えないことが示唆された。また、予防療法による有害事象は認めず、安全性の面からもステロイド塗布を含めた予防療法の施行は問題がないと考える。DLQI は両群で有意差を認めなかったが、回収率が悪く本試験の結果から厳密な議論はできない。既に大規模な試験において皮膚障害によって QOL の低下をきたすことが示されており、その発現の予防には意義があると考えられる。

【結語】本試験の結果、日本人に対しても予防療法を行うことで grade 2 以上の皮膚障害の発現頻度が有意に抑制されることが示された。Pmab を用いた化学療法施行時には予防療法を用いることが推奨される。