

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

山口和久より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 530 号

学位申請者 : やま ぐち かず ひさ
山 口 和 久

学位審査論文 : A single-arm phase II trial of combined chemotherapy with S-1, oral leucovorin, and bevacizumab in heavily pre-treated patients with metastatic colorectal cancer

(標準治療終了後の大腸癌症例に対する S1+ロイコボリン
+ベバシズマブ併用療法の第 II 相試験)

著 者 : Kazuhisa Yamaguchi, Hiroya Taniguchi, Azusa Komori, Yukiya Narita, Sohei Nitta, Motoo Nomura, Shigenori Kadowaki, Daisuke Takahari, Takashi Ura, Masashi Andoh, Kei Muro, Keita Mori, Yoshinori Igarashi

公 表 誌 : BMC Cancer (DOI : 10.1186/s12885-015-1606-1)

論文内容の要旨 :

【背景】

大腸癌における標準的化学療法は、殺細胞薬であるフルオロピリミジン、イリノテカン、オキサリプラチン、分子標的薬であるベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブである。しかしながら、それらの治療終了後の大腸癌症例の予後は 5~6 か月とされており、新たな治療の開発が望まれる。

S1 は経口のフルオロピリミジン系の抗癌剤であり、第 II 相試験において 5-FU を含む標準的化学療法終了後の大腸癌症例に対して有効性が証明されている。ロイコボリンは TS を阻害することにより、5-FU の抗腫瘍活性を高めることが知られており、未治療の大腸癌症例において S1+ロイコボリン併用療法は高い抗腫瘍効果を示すことが報告されている。ベバシズマブは抗 VEGF 抗体であり、初回治療増悪後に二次治療においても継続投与することにより、生存期間の延長することが示されている。以上の背景より、S1、ロイコボリン、ベバシズマブの三剤を併用することにより、治療抵抗性となった大腸癌症例において臨床効果が得られるものと推測される。よって今回、我々は標準治療終了後の大腸癌症例に対して S1+ロイコボリン+ベバシズマブ併用療法の効果および安全性につき前向きに検討を行った。

【対象・方法】

対象は、標準的化学療法であるフルオロピリミジン、イリノテカン、オキサリプラチン、ベバシズマブ、セツキシマブ又はパニツムマブ（KRAS 野生型）を含む治療に対して不応・不耐となった症例である。その他、20歳以上、組織学的に大腸腺癌が証明されていること、測定可能病変を有していること、ECOG PS が2以下、経口摂取が可能、S1内服歴がないこと、主要臓器機能が保たれていることである。

投与方法は S1（BSA<1.25m²；80mg/日、1.25m²≦BSA<1.50m²；100mg/日、BSA≧1.50m²；120mg/日）とロイコボリン（50mg/日）を1日2回、1週間経口投与、1週間休薬の2週を1コースとして繰り返した。ベバシズマブ（5mg/kg）はday1のみ投与とした。主要評価項目は病勢コントロール率（DCR:disease control rate）、副次評価項目は無増悪生存期間（PFS: progression-free survival）、全生存期間（OS: overall survival）、安全性、QOLとした。なお画像評価については施設外の放射線科医による独立判定とした。QOLは、EQ5Dを用いたアンケート調査を2週間ごとに行った。症例数の設定は、本試験の主要評価項目であるDCRにおいて期待値44%、閾値22%、片側検定（ α :0.05）、検出力0.80として計算したところ、必要症例数は28例と算出された。

【結果】

2012年10月～2013年11月に計31例が登録された。年齢中央値は69歳、男性が21例（68%）、PS1以下が29例（94%）、原発切除後が26例（84%）、KRAS変異が13例（37%）、BRAF変異が2例（7%）であった。評価可能であった28例のうち、CRは0例、PRは2例（7%）、SDは18例（58%）、PDは8例（26%）であり、主要評価項目であるDCRは65%（95%CI, 45-81%）と良好な成績であった。PFS中央値は5.3ヶ月（95%CI, 2.1-9.3ヶ月）、OS中央値は9.9ヶ月（95%CI, 7.4-NAヶ月）であった。なおKRAS変異の有無における効果および生存期間に差は認めなかった。

投与コースの中央値は9コース（IQR, 4-13）であった。相対用量強度は、S1およびロイコボリンが78%、ベバシズマブが87%であり認容性は保たれていた。有害事象は、血液学的副作用に比べて非血液学的副作用がより高頻度に発現した。頻度の高かったgrade3以上の有害事象は、口内炎（26%）と下痢（10%）であったが、減量および休止期間を設けることにより十分に認容可能であった。1例のみ原因不明の治療関連死を認めた。QOLに関しては、プロトコール治療期間中に変化は認めなかった。

【考察】

本試験は、主たる評価項目であったDCRにおいて期待値44%を上回る65%を認め、主要評価項目を達成した。生存期間においても優れ、認容性も保たれていることが証明された。また近年、承認されたサルベージラインでの新規抗癌剤であるレゴラフェニブやTAS02のデータと比較しても良好な成績であった。以上より本試験治療は、新たな治療法の可能性となることが示された。

ただし、本試験は単施設の少数例による成績のため、プラセボを対象とした比較試験にて真の効果を検証する必要があると考えられる。

【結語】

標準治療終了後の大腸癌症例に対してS1+ロイコボリン+ベバシズマブ併用療法は有効な治療法であることが示された。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 530 号	氏 名	山 口 和 久
学位審査担当者	主 査	鈴 木 康 夫
	副 査	船 橋 公 彦
	副 査	前 谷 容
	副 査	斉 田 芳 久
	副 査	島 田 英 昭
<p>学位審査論文の審査結果の要旨 :</p> <p>本研究は各種標準的化学療法に対して治療抵抗性進行大腸癌症例に対して、経口のフルオロピリミジン系の抗癌剤 S1 と、TS を阻害することにより 5-FU の抗腫瘍活性を高めることが知られロイコボリン、そして抗 VEGF 抗体である bevacizumab を継続投与する治療法を実施し、その治療成果と安全性を前向きに検討した研究である。結果は 2012 年 10 月～2013 年 11 月に計 31 例が登録され、評価可能であった 28 例のうち、CR は 0 例、PR は 2 例 (7%)、SD は 18 例 (58%)、PD は 8 例 (26%) であり、主要評価項目である DCR は 65% (95% CI, 45-81%) と良好な成績であった。有害事象は、血液学的副作用に比べて非血液学的副作用がより高頻度に発現し grade3 以上の有害事象は、口内炎 (26%) と下痢 (10%) であったが、減量および休止期間を設けることにより十分に認容可能であった。本試験は主たる評価項目であった DCR において期待値 44% を上回る 65% を認め、生存期間においても優れ、認容性も保たれていることが証明され近年、承認されたサルベージラインでの新規抗癌剤であるレゴラフェニブや TAS02 のデータと比較しても良好な成績であったことより、本研究によって実施された治療は、進行大腸癌に対する有効な新規治療法となる可能性を示した。審査内容：公務欠席により書面審査を頂いた斉田芳久教授を除く、船橋公彦教授、前谷容教授、島田英昭教授、そして私の 4 人にて審査をいたしました。審査対象者の山口先生は極めて明快に理論整然と論文内容を報告した。研究内容に関しては、大変によくデザインされた研究形式であり、内容分析の手法や統計解析に関しても大変に優れ、得られた研究成果も臨床上有意義な治療結果であり、大変にレベルの高い優れた論文であるところで各審査員の一致した意見が述べられた。発表後は研究内容に関し各審査員からはいくつかの質問がなされその主な内容として、本研究が他の抗癌剤治療法に比べ治療成績が優れた要因は何か、際立った副作用である口内炎の主要因は何か、その改善策として今後治療スケジュールの変更等の検討はなされているのか、今後本研究成果を生かした一層の臨床研究を推進する予定はあるのかなどが質問された。それらの質問に対し申請者は、本研究で用いた抗癌剤治療の優れた治療成績の要因は主に S-1 とロイコボリンの効果によるものでありその効果を bevacizumab が補完したものと推測されたこと、際立った副作用である口内炎に対しては S-1 とロイコボリン投与スケジュールの変更で今後新たな試験を予定すること、また新たに bevacizumab を省いた投与スケジュールとの比較試験を検討することなど、全ての質問に関し丁寧かつ明快に回答していただいた。以上の審議結果より、書面審査の斉田先生を含む審査員全員が一致して、本研究は完成度の極めて高い優れた論文であり学位取得には全く問題なしとの結論に至った。</p>		