

論 文 内 容 要 旨

題目 Panitumumab in combination with irinotecan plus S-1 (IRIS) as second-line therapy for metastatic colorectal cancer

(転移性大腸癌に対する2次治療としてのIRIS+panitumumab療法の有効性の検討)

著者 Toshi Takaoka, Tetsuo Kimura, Rai Shimoyama, Shunji Kawamoto, Kazuki Sakamoto, Fuminori Goda, Hiroshi Miyamoto, Yuji Negoro, Akihito Tsuji, Koji Yoshizaki, Takahiro Goji, Shinji Kitamura, Hiromi Yano, Koichi Okamoto, Masako Kimura, Toshiya Okahisa, Naoki Muguruma, Yoshiro Niitsu, Tetsuji Takayama

平成28年8月 Cancer Chemotherapy and Pharmacology

第78巻第2号

397ページから403ページに発表済

内容要旨

大腸癌は、諸外国及び本邦において発生率、死亡率ともに全悪性腫瘍の上位を占める主要な癌である。近年、新規抗癌剤や分子標的治療薬の開発により切除不能・進行再発大腸癌(以下転移性大腸癌)の予後は改善し、平均生存期間は30ヵ月を超えている。とくに分子標的薬である抗Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)抗体や抗Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)抗体が生存期間の延長に寄与した。そのため、転移性大腸癌の約70%の症例が2次治療を受けるようになり、2次治療の重要性が高まっている。

現在、転移性大腸癌の1次治療としてCapecitabine+Oxaliplatin (CapeOX)+抗VEGF抗体が最も良く用いられており、2次治療としてはIrinotecan+Fulvorouracil (5-FU)+Leucovorin (FOLFIRI)+抗EGFR抗体が用いられている。しかし、後者では中心静脈ポートから5-FUを持続静注する必要があり、QOLやCVポート関連合併症の問題が指摘されている。一方、最近5-FU系経口抗癌剤であるS-1とIrinotecanを併用するIRIS療法のFOLFIRIに対する非劣性が第3相試験により立証された。そのため、CVポートを用いないIRISをベースにした2次治療の可能性が提唱されている。そこで本研究では、転移性大腸癌の2次治療としてIRISに抗EGFR抗体薬であるPanitumumab (Pmab)を加えた

IRIS+Pmab の安全性と有効性を調べる臨床第 2 相試験を行った。

本試験は多施設共同、非無作為化、非盲検第 2 相試験であり、主要評価項目として本療法の忍容性を調べ、副次的評価項目として奏効率、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS) 及び有害事象を検討した。忍容性は治療完遂率により評価し、治療完遂を病勢が進行して progression disease (PD) になるまで治療を継続すること、または著明に奏効して Conversion surgery に至るまで治療を継続することと定義した。これまでの類似の研究から、本研究では忍容性の下限を 60% と設定し、必要症例数を 35 例と算出した。全国 8 施設において適格症例 36 例を登録した。男/女 24/12、年齢中央値は 65 歳。36 例中、18 例が PD (50%)、5 例が conversion surgery (13.9%)、4 例が有害事象、9 例が本人の申し出により治療を中止した。治療完遂率は 63.9% (23/36) であり、主要評価項目は達成された。有害事象のうち、Grade 3 以上の血液毒性は好中球減少 4 例 (11.1%) ともっとも多く、grade 3 以上の非血液毒性は下痢 6 例 (16.7%)、ざ瘡様皮疹 5 例 (13.9%)、食欲不振 4 例 (11.1%) の順に多かった。治療効果は、Complete Response (CR) 1 例、Partial Response (PR) 11 例、Stable Disease (SD) 19 例であり、奏効率は 33.3%、病勢制御率は 86.1% と良好であった。PFS は 9.5 カ月 (95%信頼区間 3.5-15.4 カ月)、OS は 20.1 カ月 (95%信頼区間 16.7-23.2 カ月) と良好であった。

以上より、本臨床試験では転移性大腸癌に対する IRIS+Pmab 療法の 2 次治療としての忍容性、安全性及び有効性が示された。

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第1302号	氏名	高岡 遠
審査委員	主査 島田 光生 副査 西岡 安彦 副査 石澤 啓介		

題目 Panitumumab in combination with irinotecan plus S-1 (IRIS) as second-line therapy for metastatic colorectal cancer  
(転移性大腸癌に対する2次治療としてのIRIS+panitumumab療法の有効性の検討)

著者 Toshi Takaoka, Tetsuo Kimura, Rai Shimoyama, Shunji Kawamoto, Kazuki Sakamoto, Fuminori Goda, Hiroshi Miyamoto, Yuji Negoro, Akihito Tsuji, Koji Yoshizaki, Takahiro Goji, Shinji Kitamura, Hiromi Yano, Koichi Okamoto, Masako Kimura, Toshiya Okahisa, Naoki Muguruma, Yoshiro Niitsu, Tetsuji Takayama  
平成28年8月 Cancer Chemotherapy and Pharmacology  
第78巻第2号397ページから403ページに発表済  
(主任教授 高山 哲治)

要旨 近年、切除不能・進行再発大腸癌(以下転移性大腸癌)の予後は改善し、転移性大腸癌の約70%の症例が2次治療を受けるようになってきている。現在、転移性大腸癌の2次治療としてはirinotecan+fluorouracil (5-FU)+leucovorin (FOLFIRI)+抗epidermal growth factor receptor (EGFR)抗体が用いられているが、中心静脈ポートから5-FUを持続静注する必要があるが、ポート関連合併症が指摘されている。最近5-FU系経口抗癌剤であるS-1とirinotecanを併用するCVポートを用いないIRIS療法のFOLFIRIに対する非劣性が第3相試験により立証された。

そこで申請者らは、転移性大腸癌の2次治療としてIRISに抗EGFR抗体薬であるpanitumumab (Pmab)を加えたIRIS+Pmabの安全性と有効性を調べる多施設共同第2相試験を行った。主要評価項目は忍容性(治療完遂率)、副次的評価項目は奏効率、無増悪

生存期間、全生存期間および有害事象とした。治療完遂は、効果判定で“進行”になるまで治療を継続すること、または著明に奏効して **conversion surgery** に至るまで治療を継続することと定義した。本研究では忍容性の下限を 60%と設定し、必要症例数を 35 例と算出した。

得られた結果は以下の如くである。

1. 全国 8 施設にて 36 例を登録し、男/女 24/12、年齢中央値 65 歳であった。
2. 36 例中 18 例が“進行”、5 例が **conversion surgery** により治療を中止し、治療完遂率は 63.9% (23/36)であった。
3. 治療効果は完全奏効 1 例、部分奏効 11 例、安定 19 例であり、奏効率は 33.3%、病勢制御率は 86.1%と良好であった。無増悪生存期間は 9.5 ヶ月、全生存期間は 20.1 ヶ月と良好であった。
4. 有害事象のうち、Grade 3 以上の血液毒性は好中球減少 4 例 (11.1%)と最も多く、非血液毒性は下痢 6 例 (16.7%)、ざ瘡様皮疹 5 例 (13.9%)、食欲不振 4 例 (11.1%)の順に多かった。

以上より、本臨床試験により転移性大腸癌に対する IRIS+Pmab 療法の 2 次治療としての忍容性、安全性及び有効性が示された。本研究は、転移性大腸癌の新たな治療法開発に有益な示唆を与えており、その臨床的意義は大きく学位授与に値すると判断した。