



Title	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 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	小林, 良充
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第11213号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/56167
Rights(URL)	http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2085
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Yoshimitsu_Kobayashi_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 小林 良 充

	主査	准教授	神 山 俊 哉
審査担当者	副査	教授	平 野 聡
	副査	教授	秋 田 弘 俊
	副査	教授	坂 本 直 哉

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])

本研究は多施設共同 open-label 無作為化比較試験であり、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の3次治療において、抗EGFR抗体薬であるパニツムマブ(以下Pmab)に伴う皮膚毒性を、予防的な皮膚治療を導入することで、従来の対症的な皮膚治療に比して抑制できるかを検討した。

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)は予防療法群で有意に低く、その有用性が示された。海外第2相試験であるSTEPP試験の結果が日本人においても再現され、また本研究のユニークな点として皮膚科専門医の中央判定により高い信頼性をもったデータが得られた。さらに予防療法による抗腫瘍効果は損なわれず、安全性についても確認され、日常臨床に直結する結果が得られた。

審査では、平野教授より対症療法群のスキンケアの内容は倫理的に問題無かったか、担当医評価と中央判定との差の解釈について問いがあり、本研究開始時は予防療法に肯定的な意見が少なく、実臨床でも予防的用いるのは保湿剤程度であり、Grade2(治療介入が必要と判断される程度)の皮膚障害発現時は適切な治療介入を認めていたため、倫理的には問題は無かったと判断する旨の返答がなされた。また、掻痒症などの自覚症状による皮膚障害のgradingはできていなかった可能性があるが、症状をもとにGrade2以上と判断されたのはごく少数(3例のみ)であり、大勢を決めるものではなく、差については担当医が皮膚毒性を予防療法群でより低く見積もる傾向にあったこと、つまりopen-label試験のバイアス(試験治療群で治療結果がよいように判定する)が関与していた可能性があることと返答された。さらに、アンケート回収率が悪かった理由について、PS不良・転医を挙げていたが確認はできているか。また、そこにバイアスが生じていないかとの問いに対し、未回収例については担当医に理由を確認していること、Discussionでも示したとおり本試験の結果からはDLQIの解析は困難と考えているが、既報の大規模試験で皮膚症状によるQOL低下が示されているため、QOLの観点からも皮膚毒性のマネジメントは重要と考える旨の返答があった。

続いて秋田教授から、予防療法に用いたステロイド外用薬、および治療変更の詳細、ミノサイクリンの有害事象について質問がなされた。実臨床では皮膚障害発現時には中等度以上のステロイド外用を使用するが、予防投与による副作用の懸念から敢えて weak type の 0.5% ヒドロコルチゾンを用い、Grade2 以上の皮膚障害が出た場合はステロイド外用の強化が行われたこと、これら治療変更の大半は内科担当医がプロトコルに明記した皮膚治療のフローチャートを参考に行ったこと、ミノサイクリンによる有害事象については報告が無かった旨の返答が得られた。さらに、実臨床に与える影響について、またセツキシマブ(以下 Cmab)に本結果を外挿できるかについて問われ、本研究により日本人においても予防療法の意義が示されたため、実臨床でも予防療法を導入すべきと考えること、Cmab については、同じ抗 EGFR 抗体薬であり予防療法の意義は高いと考えるが、Cmab と Pmab の開発経緯には違いがあり、Pmab のほうが皮膚障害の出現頻度が高い可能性が報告されており注意を要する旨の返答が得られた。

坂本教授からは観察期間の妥当性について、および Dose intensity (DI) についての質問がなされた。長期の follow up については非常に興味深いのが、大腸癌 3 次治療例を対象としており、Pmab 単剤の PFS が 12 週程度と報告されているため(20020408 試験; Van Cutsem, et al. J Clin Oncol 25 : 1658-64, 2007)、観察期間としての 12 週の設定は適切であったと考えること。本研究で DI の解析はしていないが、Pmab の投与回数と延期回数については両群間で差がなく、抗腫瘍効果(OS, PFS, TTF, ORR)についても両群間に差は無かった旨の返答がなされた。

最後に神山准教授より人種間で EGFR の発現に差はあるのかとの問いがあり、測定系の問題(免疫染色)もあるが、知りうる限り詳細なデータは無いこと、既報から EGFR の発現そのものと抗 EGFR 抗体薬との抗腫瘍効果の相関がないことがわかっており、これについても測定系の問題などがいわれている旨の返答がなされた。以上、主査・副査からの質問に概ね問題なく返答がなされた。

この論文は、癌分野における主要な国際学会である ASCO-GI 2014 (2014 Gastrointestinal Cancers Symposium) で高く評価され発表されており、また、国内の主要な学会である臨床腫瘍学会にも発表される予定である。また、全体的に非常に良く練られた研究なので、基礎論文化を進め良い雑誌に投稿されることが期待される。実臨床に則した内容であるため今後の実臨床に導入されることも期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。