



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 [全文の要約]
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	<a href="http://hdl.handle.net/2115/56168">http://hdl.handle.net/2115/56168</a>
Type	theses (doctoral - abstract of entire text)
Note	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2085
Note(URL)	<a href="https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/">https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/</a>
File Information	Yoshimitsu_Kobayashi_summary.pdf



[Instructions for use](#)

# 学 位 論 文 (要約)

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])

2 0 1 4 年 3 月

北 海 道 大 学

小 林 良 充

Yoshimitsu Kobayashi

【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% 以上に生じる多彩な皮膚障害が長期にわたり時期を変えて出現することが挙げられ、Quality of life (QOL) を低下させることが大規模前向き研究のサブ解析の結果から示されている。また、重篤な皮膚障害が発現すると化学療法継続が不可能となりうるため、いかに皮膚障害をマネジメントして化学療法を継続するかが重要である。Lacouture M. E. らは STEPP 試験において、予防的な皮膚治療を行うことで抗 EGFR 抗体薬による皮膚障害の発現を減少させうることを報告した。しかし、open-label 試験にも関わらず皮膚障害は担当医の評価のみで中央判定のような validation の手法がとられていないこと、アジア人のデータが含まれていなかったこと、ステロイドの予防的投与による副作用への懸念などから、日本では従来の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、KRAS 野生型で評価可能病変を有した 3 次治療例であるものとした。層別化因子は年齢、性別、登録施設、化学療法レジメンとし、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、抗腫瘍効果(Progression free survival[PFS]、Overall survival[OS]、Time to treatment failure[TTF]、Overall response rate[ORR])、レジメン別の層別解析を行うこととした。

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の塗布を規定皮膚治療とした。規定皮膚治療は Pmab 開始前日から 8 週まで継続し、それ以降の継続については担当医の判断を許容した。尚、grade 2 以上の皮膚障害が発現した場合は適切な治療介入をしてよいこととした。また、受診毎に写真を撮影して試験終了後に回収し、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。

必要症例数は STEPP 試験の結果を参考に、6 週経過時の grade 2 以上の皮膚障害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日と定め、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)、Risk ratio(RR) 0.34, 95% CI 0.19-0.62;  $p < 0.001$ で、有意に予防療法群で重篤な皮膚障害が少ない結果であった。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(6週経過時におけるgrade 2以上の皮膚障害の発現の有無)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 2以上の皮膚障害が発現した症例における、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。

併用化学療法による層別解析では、Pmab 単剤が 61 例、イリノテカン併用レジメンが 34 例(イリノテカン+Pmab が 30 例、FOLFIRI+Pmab が 4 例)であった。Pmab 単剤群の 6 週経過時における grade 2 以上の皮膚障害累積発現率は、予防療法群で 28.1%、対症療法群で 69.0% (RR 0.41, [95% CI 0.22-0.75, p=0.001])であった。また、イリノテカン併用レジメンでも同様の傾向が認められた(6.7% vs 52.6%, RR 0.13, [95% CI 0.02-0.88, p=0.008])。

DLQI はアンケートの回収率が 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相試験と比較すると、本試験における抗腫瘍効果は同等で、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える。

本試験の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、皮膚障害の評価の正確性を検討する必要がある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 以上の皮膚障害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。担当医は全体的に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 34.9%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 18.6%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。このため、中央判定では担当医評価に比して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。

本試験では皮膚障害の観察期間を 12 週と長期に設けたが、その全期間で予防療法群が皮膚毒性の発現率が低い傾向にあり、治療早期のみならず長期にわたる予防療法の有用性が示された。

OS、PFS、TTF、ORR については両群間で有意差を認めず、重篤な皮膚障害の発生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。

レジメン別の解析の結果、化学療法のレジメンによらず予防療法による有効性が認められた。試験開始時の仮設では、併用化学療法のほうが重篤な皮膚障害が多く発現すると想定していたが、結果的にはイリノテカン併用レジメンのほうが皮膚障害が mild な結果であった。これについては PS 良好な例でより強力なレジメンである併用レジメンが選択されたことが関与している可能性があるかと推察する。

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。試験当時は 3 次治療に抗 EGFR 抗体薬を用いる場合、それが最終ラインの治療であることが多く、Pmab が不応となった時点で PS が不良となっていた可能性、また、緩和ケア専門病院へ速やかな転医となっていたことが想定され、それゆえに回収率が不良であった可能性があるかと推察する。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える。

**【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日本人においても予防療法を用いることが推奨される。