HOKKAIDO UNIVERSITY

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
Author(s)	小林, 良充
Description	配架番号：2085
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11213号
Issue Date	2014-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k11213
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/58155
Type	doctoral thesis
File Information	Yoshimitsu_Kobayashi.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文

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

目　　次

発表論文目録および学会発表目録 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1頁

緒言 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2頁

略語表 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7頁

実験方法 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 8頁

実験結果 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 13頁

考察 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 26頁

総括および結論 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 29頁

謝辞 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 31頁

引用文献 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 32頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に投稿中である。

Yoshimitsu Kobayashi, Yoshito Komatsu, Satoshi Yuki, Hiraku Fukushima, Takahide Sasaki, Ichiro Iwanaga, Minoru Uebayashi, Hiroyuki Okuda, Takaya Kusumi, Takuto Miyagishima, Susumu Sogabe, Miki Tateyama, Kazuteru Hatanaka, Yasushi Tsuji, Michio Nakamura, Jun Konno, Fumiyasu Yamamoto, Manabu Onodera, Kazuhiro Iwai, Yuh Sakata, Riichiro Abe, Koji Oba, Naoya Sakamoto

Randomized controlled trial on the skin toxicity of panitumumab in third line treatment of *KRAS* wild-type metastatic colorectal cancer: HGCSG1001 (Japanese Skin Toxicity Evaluation Protocol with Panitumumab: J-STEPP)

Clinical Cancer Research

本研究の一部は以下の学会に発表した。

Ichiro Iwanaga, Yoshito Komatsu, Yoshimitsu Kobayashi, Satoshi Yuki, Naoya Sakamoto, Minoru Uebayashi, Hiroyuki Okuda, Takaya Kusumi, Susumu Sogabe, Takuto Miyagishima, Miki Tateyama, Yasushi Tsuji, Kazuteru Hatanaka, Michio Nakamura, Jun Konno, Fumiyasu Yamamoto, Kazuhiro Iwai, Manabu Onodera, Koji Oba, Yuh Sakata

Randomized controlled trial on the skin toxicity of panitumumab in third line treatment of *KRAS* wild-type metastatic colorectal cancer: HGCSG1001 (Japanese Skin Toxicity Evaluation Protocol with Panitumumab: J-STEPP)

2014 Gastrointestinal Cancers Symposium / January 16-18, 2014 / San Francisco, California

緒言

癌は本邦における死因の第1位であり、なかでも2008年の大腸癌の年齢調整罹患率は、男性では胃癌に次いで2番目（10万人あたり105.5人）に、女性では乳癌に次いで2番目（10万人あたり72.0人）に高い(財団法人 がん研究振興財団[1])。

大腸癌に対する治療方針は、内視鏡切除を含めた根治切除が基本であるが、根治切除が不能な進行・再発大腸癌(metastatic colorectal cancer; mCRC)に対する治療の中心は化学療法である。治療レジメンは欧米から報告され、1980年頃より長らくfluorouracil (5-FU)およびleucovorin (LV)が中心であり、その成績は全生存期間中央値（median survival time: MST）は8ヶ月から12ヶ月程度であった[2]。2000年以降にirinotecanやoxaliplatinなどの新規の細胞傷害性抗癌剤の臨床開発が進み、複数の第Ⅲ相試験において、これらの薬剤を含む多剤併用療法により、MSTは20ヶ月を超える報告がなされるようになった[3,4]。oxaliplatinと持続静注5-FU/LV併用療法（FOLFOX療法）やoxaliplatinとcapecitabine併用療法（XELOX療法)、irinotecanと持続静注5-FU/LV併用療法（FOLFIRI療法）が1次治療における標準的な治療法と考えられるようになり、これら新規治療法の第Ⅲ相試験を含む7つの試験のpooled analysisにて、生存および使用薬剤との関係が検討された結果、5-FU/LV、oxaliplatin、irinotecanの3剤を使い切った症例ほど生存期間が延長する傾向にあることが報告された[5]。これにより、5-FU/LV療法を治療の柱としたFOLFOX療法あるいはFOLFIRI療法のいずれかを1次療法とし、それに不応となればもう一方を2次治療として選択するといった、現在の治療方針の基本となる逐次的な投与法が確立された。さらに、近年では分子標的治療薬の開発および臨床導入が急速に進み、現在までに、bevacizumab(Bmab)、cetuximab (Cmab)、panitumumab (Pmab)、regorafenibの4剤が大腸癌に保険承認されている。これらの分子標的治療薬を上記の細胞障害性抗癌剤の標準的治療に併用、あるいは単独で投与することでMSTは24ヶ月を超える報告がなされており、各種ガイドラインでも推奨されている[6,7]。

一方、本邦においては、1999年に5-FU/LV療法が承認され、本療法並びに5-FUを経口剤であるテガフール･ウラシルに変えた簡便な治療が汎用されてきた。1995年にirinotecanが承認されたが、以後、欧米から数年遅れで、oxaliplatin(2005年)、Bmab(2007年)、Cmab(2008年)が承認されるなど、長らくdrug lagに悩まされてきた。しかしながら、2010年にPmabの承認を受け、ようやく海外とのdrug lagが解消され、欧米で推奨される治療と同等の治療が本邦でも施行可能となった(regorafenibは2013年承認)。

Bmabは血管内皮成長因子（vascular endotherial growth factor: VEGF）に対する遺伝子組み換え型 IgG1 ヒト化モノクローナル抗体であり[8]、複数の無作為化比較試験の結果から、切除不能進行・再発結腸直腸癌の一次治療/二次治療に対して有用性が報告されている[9-11]。また、他の細胞障害性の抗癌剤とは異なり、一次治療増悪後でも二次治療で継続使用(bevacizumab beyond progression; BBP)することの有用性が海外第Ⅲ相臨床試験で証明された[12]。

Cmab、Pmabはともに上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor; EGFR)を標的とした抗 EGFR 抗体薬である。EGFR は上皮由来組織で恒常的に発現している受容体であり、その構造は細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通部ドメイン、細胞質ドメインから成り立っている。EGF や transforming growth factor-αなどのリガンドが EGFR の細胞外ドメインに結合すると、受容体はホモまたは（他の EGFR ファミリーとの）ヘテロ 2 量体を形成し、EGFR の内因性チロシンキナーゼ活性化、細胞質ドメインチロシンキナーゼ領域の自己リン酸化が起こり、増殖シグナルの伝達が開始する。シグナル伝達には RAS/RAF/MAPK、PI3K/PTEN/AKT、JAK/STAT の 3 つの経路があり、これら伝達系の活性化は細胞の増殖・分化、アポトーシス、浸潤、血管新生の調節など多岐にわたり重要な役割を果たしていると考えられている[13-15]。EGFR は多くの固形腫瘍組織で過剰発現しており、結腸および直腸の悪性疾患は、このような EGFR の過剰発現を伴う癌の 1 つである。抗 EGFR 抗体薬は、この経路を阻害することによって抗腫瘍効果を示すとされており、既にバイオマーカーの有用性が明らかになりつつある。当初、本剤の効果発現には腫瘍組織の免疫染色により、EGFR の発現確認が必須と考えられていたが、大腸癌における各種臨床試験の結果からは EGFR 発現強度と臨床効果との相関は得られていない。また、EGFR 陰性例に対しても陽性例と同等の効果が得られることも報告されている[16]。一方で EGFR の下流に位置する *KRAS* 遺伝子は病期に関わらず大腸癌の 40%程度で変異が検出されるが[17-19]、複数の抗 EGFR 抗体薬の比較試験登録症例での腫瘍組織を用いた解析では *KRAS* 遺伝子変異が抗 EGFR 抗体薬の負の効果予測因子であることが明らかとなっており[20,21]、投与は *KRAS* 野生型に限定することが推奨されている[22,23]。

Cmab は IgG1 サブクラスのヒト･マウスキメラ抗体である[24]。一方 Pmab は IgG2 サブクラスの完全ヒト化抗体であり、シグナル伝達阻害により抗腫瘍効果を発揮すると考えられている[25,26]。*KRAS* 野生型の mCRC 患者 1010 人を対象とした国際共同オープンラベル群間比較第Ⅲ相試験である ASPECCT 試験で、Pmab の Cmab に対する全生存期間(overall survival; OS)の非劣性が示され、両薬剤は同等の抗腫瘍効果を有することが示唆された。有害事象については低マグネシウム血症が Pmab 群で、Infusion reaction がキメラ型抗体である Cmab 群で多い傾向にあったが、それら以外の皮膚障害、下痢といった治療を継続する上で問題とな

るような有害事象の発現頻度にも有意な差を認めず[27]、本邦における両薬剤のシェアは同程度である。

Pmab は *KRAS* 遺伝子変異のない切除不能進行・再発の結腸、直腸癌に対し複数の海外第Ⅲ相比較試験(3 次治療を対象とした 20020408 試験[28]、2 次治療を対象とした 20050181 試験[21]、および 1 次治療を対象とした PRIME 試験[20])の結果、全ての治療ラインでその有用性が示された。また、国内第Ⅱ相試験（20050216 試験[29]）で日本人における安全性が確認され、本邦でも広く日常臨床で用いられている。実臨床においては Schmoll らが提唱したグループ分類に基づき[30]、KRAS 遺伝子野生型の大腸癌患者で、抗 EGFR 抗体薬の使用を考慮するタイミングとしては aggressive な治療を要する病態、すなわち潜在的に治癒切除が可能な症例や、腫瘍量が多く症状を有する症例、あるいは急速な増大を遂げている症例などでは早い治療ラインでの使用が検討されるが、一方で全体の大多数を占める上記以外の non-aggressive な症例については、前述の BBP の結果を踏まえ１、2 次治療では Bmab の投与を選択し、3 次治療以降での抗 EGFR 抗体薬を用いることが検討される。

抗 EGFR 抗体薬には特徴的な有害事象として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、発現時期としては投与開始 1-2 週頃よりざ瘡様皮疹、5 週頃より皮膚乾燥や亀裂、8 週頃より爪囲炎が生じ、長期にわたって遷延する[31]。正常皮膚および皮膚付属器(毛包、脂腺、爪等)における EGFR を標的とすることにより起こると考えられている皮膚障害の発現は、EGFR 阻害剤である Pmab においては、治療上避けては通れない問題である。軽度のものを含めれば出現頻度は 90%以上で[32]、Quality of life (QOL)の低下に繋がることが報告されている[33]。

皮膚障害には保湿剤、ステロイド外用剤、抗生剤(テトラサイクリン系)内服を主体とした対症的な治療が行われ、それでも改善が見られない場合や重篤な皮膚障害の場合には皮膚科専門医の紹介が推奨されている(図 1)[34-37]。

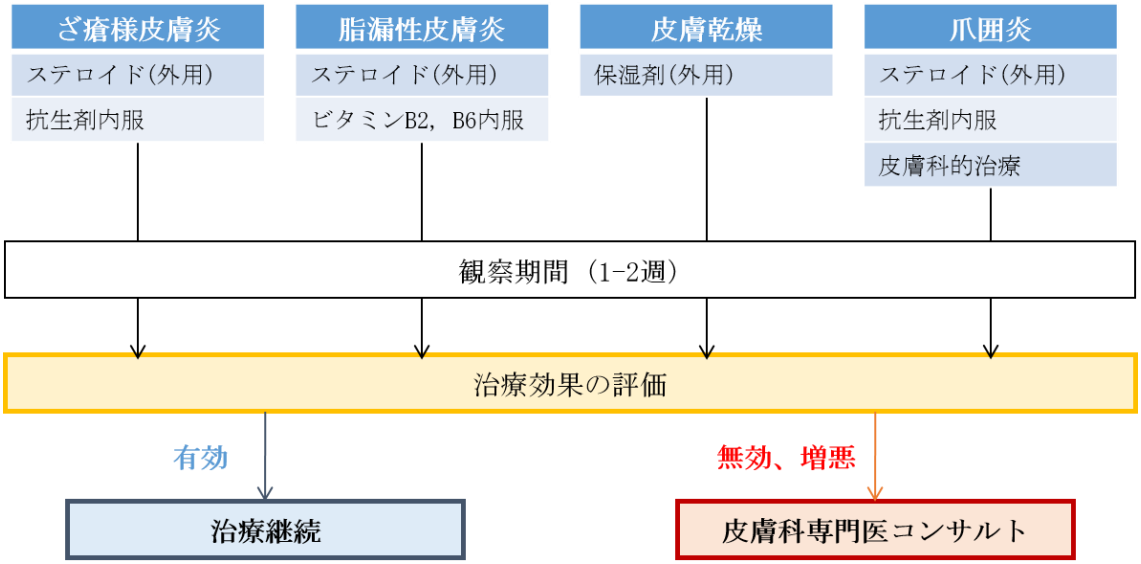


図 1：皮膚障害に対する治療

一方で抗 EGFR 抗体における複数の検討から皮膚障害の重症度と抗腫瘍効果が相関することが示唆されており、皮膚障害は単なる有害事象ではなく治療効果の現れと考え、皮膚障害を制御し抗 EGFR 抗体薬の効果を最大限に引き出すことが重要である[38-41]。

Lacouture M.E.らは mCRC に対し Pmab を含んだレジメンを用いた 2 次治療例を対象に行った open-label 無作為化第Ⅱ相試験(STEPP 試験)において、予防的皮膚治療群または対症的皮膚治療群のいずれかを行い、Pmab 投与後 6 週間における皮膚障害（grade 2 以上）の発現率が予防的治療群で 29%（14/48)、対症的治療群で 62%（29/47)であり、予防的なスキンケアを行うことで抗 EGFR 抗体薬による皮疹の発現が減少することを報告した(Odds ratio 0.3; 95% CI 0.1 - 0.6)[42]。しかしながら、この試験は open-label であるにも関わらず皮膚障害の判定は担当医によってのみなされたため、担当医による bias が発生する可能性が指摘される。また、アジア人のデータが示されていなかった。Pmab の皮膚障害について調べうる限り、人種差について検討した報告はない。しかし、同じ EGFR を標的とした小分子化合物である erlotinib の進行膵癌に対する有効性を示した無作為化第Ⅲ相試験（BR.21 試験）では、ざ瘡様皮疹の人種別発現率のデータが報告されている。アジア人での発現頻度は全 grade で 85%、grade 2 以上は 43%であり、非アジア人で全 grade の発現率が 80%、grade 2 以上は 51%と、全 grade は同等だが、grade 2 以上については非アジア人でやや多い傾向にあった[43]。一方で erlotinib の国内第Ⅱ相試験である JO16565 試験では、全 grade で 98.4%、grade 2 以上で 70.5%であり[44]、異なる試験間における単純な比較はできないが、BR.21 試験の非アジア人のデータに比して高頻度であり、抗 EGFR 抗体

薬の皮膚障害に人種差が存在する可能性が示唆されたため、海外で行われたSTEPP 試験の結果をそのまま日本国内に外挿してよいかという問題が生じた。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、一般的には予防的な皮膚治療は敬遠される傾向があり、対症的な皮膚治療が施行されていた。

そこで我々は、Pmab を用いた mCRC の 3 次治療において、本邦においても予防的な皮膚治療は、従来の対症的皮膚治療に対して重篤な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。本試験は多施設共同 open-label 無作為化比較試験であるが、特に open-label であることを鑑み、担当医による評価とは独立して、皮膚科専門医 1 名(北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野准教授、阿部理一郎先生)による盲検化された中央判定を行うことで試験の質を担保した。

今回の検討の結果、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は、予防療法群で有意に低く、また副次的評価項目である grade 2 以上の皮膚障害が初めて出現するまでの期間(中央値)も予防療法群で有意に長かった。中央判定の結果ではその差はやや縮まったが、中央判定でも同様に予防療法群で有意に皮膚障害の発現が抑制されていた。

STEPP 試験の結果が日本人に対しても再現され、予防的な皮膚治療を行うことで Pmab による重篤な皮膚障害を抑制できることが示された。この試験の結果から、日常臨床においても抗 EGFR 抗体薬による治療の際には予防的な皮膚治療を行うことが推奨される。

略語表

5-FU: fuluorouracil
5-FU/LV: infused 5-fluorouracil and leucovorin
BBP: bevacizumab beyond progression
Bmab: bevacizumab
CI: confidence interval
Cmab: cetuximab
DLQI: Dermatology Life Quality Index
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EGFR: epidermal growth factor receptor
FOLFIRI: irinotecan and infused 5-FU and bolus 5-FU and leucovorin
FOLFOX: oxaliplatin and infused 5-FU and bolus 5-FU and leucovorin
HGCSG: Hokkaido Gastrointestinal Cancer Study Group
HR: hazard ratio
IQR: interquartile range
ITT: intention-to-treat
LV: leucovorin
mCRC: metastatic colorectal cancer
MST: median survival time
NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
ORR: overall response rate
OS: overall survival
PFA: protection factor to UV-A
PFS: progression free survival
Pmab: panitumumab
RECIST: The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR: risk ratio
SPF: sun protection factor
TTF: time to treatment failure
VEGF: vascular endotherial growth factor
XELOX: oxaliplatin and capecitabine

実験方法

試験デザインと対象

本研究は多施設共同 open-label 無作為化比較試験であり、北海道消化器癌化学療法研究会(Hokkaido Gastrointestinal Cancer Study Group、以下、HGCSG)に所属する全 16 施設にて施行した。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ているもの、評価可能病変を有するもの(測定可能でなくても良い)、前治療として 2 レジメンの化学療法を施行されているもの(但し、フッ化ピリミジン系抗癌剤のみによる術後補助化学療法については、治療期間中または終了後 6 カ月以内の再発を 1 次治療と数えないこととする)とした。尚、STEPP 試験では 2 次治療例を対象としているが、上述の BBP を踏まえ実臨床では 2 次治療において抗 EGFR 抗体薬を用いる場面は少なく、本試験ではより実臨床に即した 3 次治療例を対象とした。

その他の適格基準としては、同意取得時の年齢が満 20 歳以上である。Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)が 2 以下である。登録日から 3 カ月以上の生存が可能と判断されている。本研究内容について十分な説明を受け、本人の文書による同意が得られている。登録前 2 週以内の主要臓器機能について、以下①から⑥の規準を満たしていることとした。なお、当該期間内に検査結果が複数存在する場合は登録直近のものを採用することとし、測定にあたっては検査日前 2 週以内に輸血、造血因子製剤等の投与は行わないこととした。

① 白血球数：3,000/mm^3 以上(好中球数 1,500/mm^3 以上)、但し使用レジメンが Pmab 単剤の場合、白血球数 2,000/ mm^3 以上、好中球数 1,000/ mm^3 以上)
② 血小板数：7.5×10^4 /mm^3 以上
③ ヘモグロビン：8.0 g/dL 以上
④ irinotecan を Pmab に併用する場合は総ビリルビンは施設規準値上限の 1.5 倍以下、Pmab 単独療法の場合は総ビリルビンは施設規準値上限の 2 倍以下
⑤ AST、ALT、ALP：施設規準値上限の 2.5 倍以下（肝転移・骨転移を有する場合は 5 倍以下)
⑥ 血清クレアチニン：施設規準値上限の 2.0 倍以下

また、除外規準としては Pmab およびその他の抗癌剤を併用する場合はその薬剤、テトラサイクリン系薬剤、プレドニゾロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者。*KRAS* 遺伝子が変異型・判定不能な患者。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、ならびに授乳中の婦人。間質性肺炎・肺線維症の患者、又はその既往歴のある患者。これまでに抗 EGFR 抗体薬(Pmab または Cmab)の投与既往のある患者。Bmab 投与中の患者。その他、担当医師が本研究への参加を不適当と判断

した患者とした。

本試験は各参加施設における倫理審査委員会の承認を得て、ヘルシンキ宣言に則って施行された。全ての患者は試験に関するあらゆる介入が行われる前に十分な説明を受け、書面によるインフォームドコンセントを得た。

無作為化と盲検化

患者は全て無作為に 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られた。無作為化にはコンピュータによる permuted block 法を用い、年齢、性別、登録施設、化学療法レジメンを層別化因子とした。担当医は本試験用に作成した web ページにアクセスし患者を登録した。このとき患者は適格規準のチェックを経て登録と同時に自動的に 2 群に割り付けられた。また、本試験は open-label 試験であるため、特に担当医および患者に盲検化はされなかった(皮膚科医による中央判定の際にはあらゆる患者情報を盲検化した)。

評価項目

本試験の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。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、無増悪生存期間(Progression free survival; PFS [登録日を起算日とし、増悪と判断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間])、OS(登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間)、治療成功期間(Time to treatment failure; TTF [登録日を起算日とし、増悪と判断された日、あらゆる原因による死亡日、完了以前のプロトコール治療中止日のうち、最も早いものまでの期間])、全奏効率(Overall response rate; ORR [適格例のうち部分的奏効以上の割合])とした。また、併用化学療法による層別解析を行うこととした。

試験治療

Pmab は 2 週間に 1 回、6mg/kg を 60 分以上かけて投与された。grade 3 以上の皮膚障害が出現した場合には Pmab の投与を延期し、grade 2 以下へ改善した後に減量投与を行うこととした。その他、担当医判断による延期、減量は許容したが、データ収集の際にその内容を明らかにした。また、併用レジメンについては担当医判断で選択可能とした。

スキンケアについては両群とも規定された内容を原則として初回化学療法開始前日より開始し、8 週まで継続することとした。予防的治療群は保湿剤、日焼け止め、ステロイド外用剤、ミノサイクリンを使用することとし、対照的治療群は保湿剤のみを用いることとした。また、対症療法群において日焼け止めについ

ては患者が希望した場合は適宜使用してよいこととした。

保湿剤は顔面、手、足、首、背中、胸に朝と夜の 2 回塗布した。日焼け止めは Sun Protection Factor (SPF) 25、Protection Factor to UV-A (PFA) 4 以上 8 未満のもので UVA および UVB 波を防御できるものを使用し、露光部へ塗布するものとした。ステロイド外用剤は 0.5%ヒドロコルチゾンクリームを用い、顔面、手、足、首、背中、胸に朝と夜の 2 回塗布した。また、ミノサイクリンは 100mg を 1 日 1 回内服した。

上記スキンケアの内容については基本的には STEPP 試験に準じたが、下記の如く変更を加えた。ステロイド外用剤については STEPP 試験では 1%ヒドロコルチゾンを用いていたが、日常診療において臨床医はステロイド外用剤の予防投与の副作用を懸念する傾向にあったため、0.5%のものを採用した。抗生剤については組織移行性が良好であり、抗 EGFR 抗体薬によるざ瘡様皮疹を含め、皮膚疾患に対して広く使用されているミノサイクリンを採用した [45](STEPP 試験ではドキシサイクリンを使用)。

全ての患者には治療開始前に、使用する薬剤の使用方法、および皮膚障害を防ぐために日常生活で気をつけるべき注意事項を記した日誌を渡した。またこの日誌には各薬剤の使用状況と症状についてのチェック欄を設け、毎回の受診時に担当医が確認し、状態の把握、判断の補助に用いた。

有害事象については National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 3.0 を用いて評価を行った。皮膚障害については診察毎に担当医によって評価され、最悪 grade の発現日、grade 2 以上の皮膚障害が発現した症例では初めて grade 2 以上となった発現日と grade 1 以下への改善日を調査した。

患者は少なくとも 2 週に一度の診察を受け、皮膚毒性の評価とスキンケアの遵守状況について評価された。8 週までに grade 2 以上の皮膚障害が発現した場合は、適切な処置・介入を行ってよいこととした。8 週以降は、割り付けられたスキンケアの継続、中止については担当医判断によって選択可能とした(皮膚障害観察期間は 12 週)。尚、8 週という期間について、STEPP 試験では皮膚治療および皮膚障害観察期間は 6 週迄であったが、最も QOL を低下させる皮膚障害のひとつである爪囲炎の好発時期は 8 週頃 [31] であり、この爪囲炎の発現状況も評価対象とすべく、スキンケアを 8 週継続、皮膚障害観察期間は 12 週とした(図 2)。

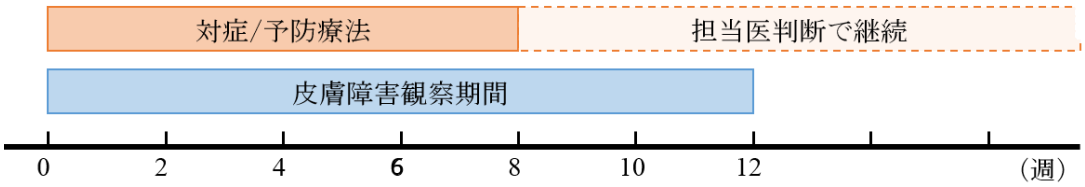


図 2: study schema

また、非盲検の試験であるため、評価の妥当性を担保すべく、担当医により診察毎に患者の皮膚写真を記録し、試験終了後に事務局へ提出させ、皮膚科専門医により中央判定を行った。このとき、中央判定医には全ての患者情報を盲検化した。

皮膚障害による QOL については Dermatology Life Quality Index (DLQI)を用いて評価を行った。DLQI は 10 項目の単純な質問事項によって 0 から 30 点のスコアリングを行い、皮膚障害による QOL を評価するもので、高得点のものほど QOL が障害されていることを示す[46]。アンケートは患者日誌に綴じ込み、調査は投与開始前、投与 3 週目、7 週目、13 週目の 4 回施行し患者日誌とともに回収した。

抗腫瘍効果の評価は腫瘍が増悪するまで 6 週毎に施行し、response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) ver1.0[47]を用いて担当医によって判定された。

統計学的事項

本試験において全適格例は全登録例から、研究グループでの検討によって決定された不適格者を除く集団と定義した。さらに全登録例のうち、プロトコール治療の一部または全部を施行されたものを全治療例とした。

サンプルサイズはカイ 2 乗検定を用いて下記のように計算した。STEPP 試験では、6 週経過時の grade 2 以上の皮膚障害発現率は、予防的治療群で 29%、対症的治療群 62%と報告されている[42]。これを参考とし今回の試験における 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、主要評価項目の皮膚毒性に対する観察期間を 6 週間とし、$\alpha = 0.05$、$\beta = 0.10$ 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。

解析は全適格例を対象に施行した(安全性については 1 回以上の Pmab 投与を行った症例、ORR については計測可能病変を有した症例に対して行った)。主要評価項目およびその他の 2 値変数のエンドポイントについてはカイ 2 乗検定を用いて計算し、期待セル度数が 5 以下の場合には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(Hazard ratio; HR)の計算にはCox 比例ハザードモデルを用いた。

DLQI の解析においては、個人内の繰り返し測定を考慮した線形混合モデルを用いて 2 群の比較を行った線形混合モデルには、説明変数として治療、時点(3週、7 週、13 週経過時)、治療と時点の交互作用項を用い、患者を変量効果として扱った。時点を連続変数として取り扱うことで 2 群間の経時的な傾きを比較した。

全ての解析はSAS ソフトウェア v9.3 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina)を用いて行った。

本試験はUMIN に登録された(UMIN000004883)。

実験結果

＜患者背景＞

2010 年 7 月 7 日から 2013 年 3 月 31 日までに 16 施設から 95 例が登録され、48 例が対症療法群、47 例が予防療法群に無作為に割り付けられた(図 3)。

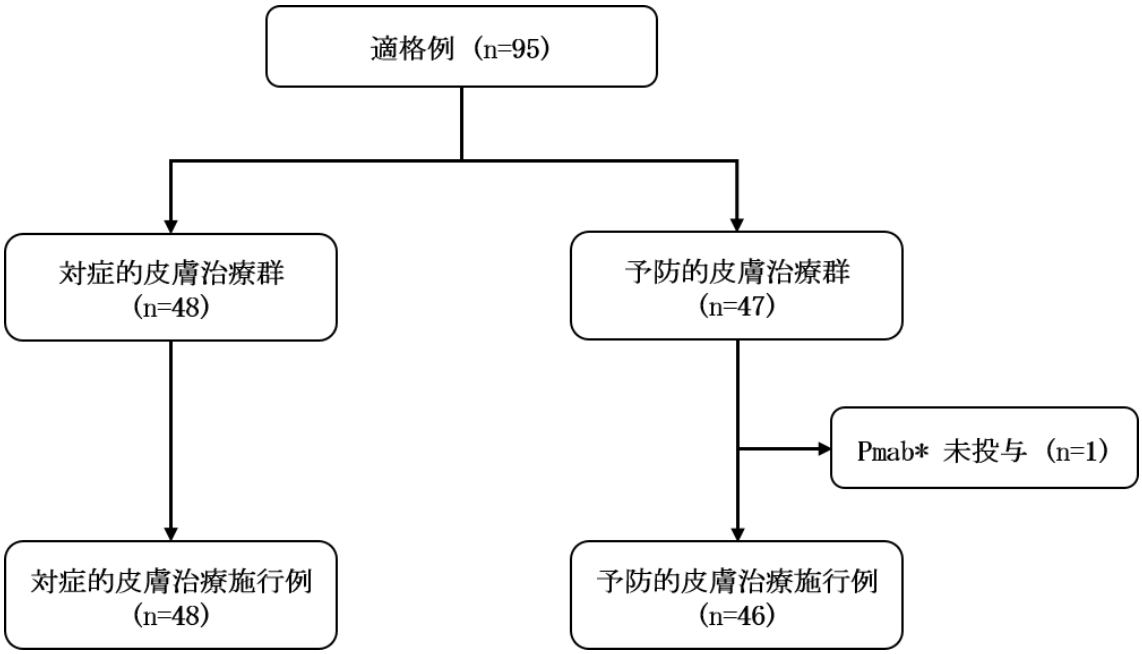


図 3: Trial profile

*予防療法群に割り付けられた 1 例が、試験登録後に急激な病態の増悪のため一度も Pmab を投与されないまま死亡した。本症例は intention-to-treat（ITT）population には含め、安全性の解析からは除外した。

不適格例はおらず、全登録例がそのまま適格例となった。不適格例が想定していたよりも少なく、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。予防療法群に割り付けられた 1 例が登録後に全身状態の急激な悪化により死亡したため 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で 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。

患者背景の概要を表1に示す。両群間で有意差を認めなかった。

	対症療法群 (n=48)	予防療法群 (n=47)	P value
性別			
男性	32 (66.7%)	25 (53.2%)	0.212†
女性	16 (33.3%)	22 (46.8%)	
年齢中央値（範囲）	68 (54 - 81)	70 (48 - 88)	0.373‡
ECOG Performance status			
0	30 (62.5%)	32 (68.1%)	0.512†
1	13 (27.1%)	13 (27.7%)	
2	5 (10.4%)	2 (4.2%)	
原発巣			
結腸	30 (62.5%)	34 (72.3%)	0.383†
直腸	18 (37.5%)	13 (27.7%)	
転移臓器個数			
1	18 (37.5)	9 (19.1%)	0.068†
≥ 2	30 (62.5)	38 (80.9%)	
EGFR			
陽性	29 (60.4%)	25 (53.2%)	0.284†
陰性	12 (25.0%)	9 (19.1%)	
未測定	7 (14.6%)	13 (27.7%)	
原発巣切除			
未切除	11 (22.9%)	10 (21.3%)	1.000†
切除済	37 (77.1%)	37 (78.7%)	
投与レジメン			
Pmab 単剤	29 (60.4%)	32 (68.1%)	0.311†
Irinotecan + Pmab	18 (37.5%)	12 (25.5%)	
FOLFIRI + Pmab	1 (2.1%)	3 (6.4%)	

表1：患者背景（†; Fischer’s exact test, ‡; t-test）

＜主要評価項目＞

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 21.3% (10 / 47 例; 95% CI 9.6-33.0)、対症療法群で 62.5% (30 / 48 例; 95% CI 48.8-76.2)、RR 0.34 (95% CI 0.19-0.62; p<0.001)で、risk reduction は 65.9%であった。同様の傾向は 8 週経過時(皮膚治療期間)、および 12 週経過時(皮膚毒性観察期間)でも認められ、8 週時では予防療法群で 25.5%、対症療法群で 66.7%、12 週時では各々42.6%、75.0%であった(表 2)。

	対症療法群 (n=48)	予防療法群 (n=47)
6 週経過時		
≥ grade 2 皮膚障害	30 (62.5%)	10 (21.3%)
Risk ratio (95% CI)	0.34 (0.19 - 0.62)	
P value	< 0.001	
grade 2 皮膚障害	23 (47.9%)	9 (19.1%)
(95% CI)	33.8 to 62.1	7.9 to 30.4
≥ grade 3 皮膚障害	7 (14.6%)	1 (2.1%)
(95% CI)	4.6 to 24.6	0 to 6.3
8 週経過時		
≥ grade 2 皮膚障害	32 (66.7%)	12 (25.5%)
Risk ratio (95% CI)	0.38 (0.23 - 0.65)	
P value	< 0.001	
12 週経過時		
≥ grade 2 皮膚障害	36 (75.0%)	20 (42.6%)
Risk ratio (95% CI)	0.57 (0.39 - 0.82)	
P value	0.001	

表 2: Grade 2 以上の皮膚障害累積発現率(担当医評価)

＜副次的評価項目＞

・Grade 別の皮膚障害発現までの時間

Grade 2 以上の皮膚障害が初めて出現するまでの期間(中央値)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 [図 4])。同様に grade 1、grade 3 についても検討したが有意差は認めなかった(grade 1; 対症療法群 1.9 週、予防療法群 2.1 週 [HR 0.85, 95% CI 0.55-1.32; log-rank p=0.458]、grade 3; 対症療法群、予防療法群ともに未到達 [HR 0.43, 95% CI 0.15-1.24; Log-rank p=0.108])。

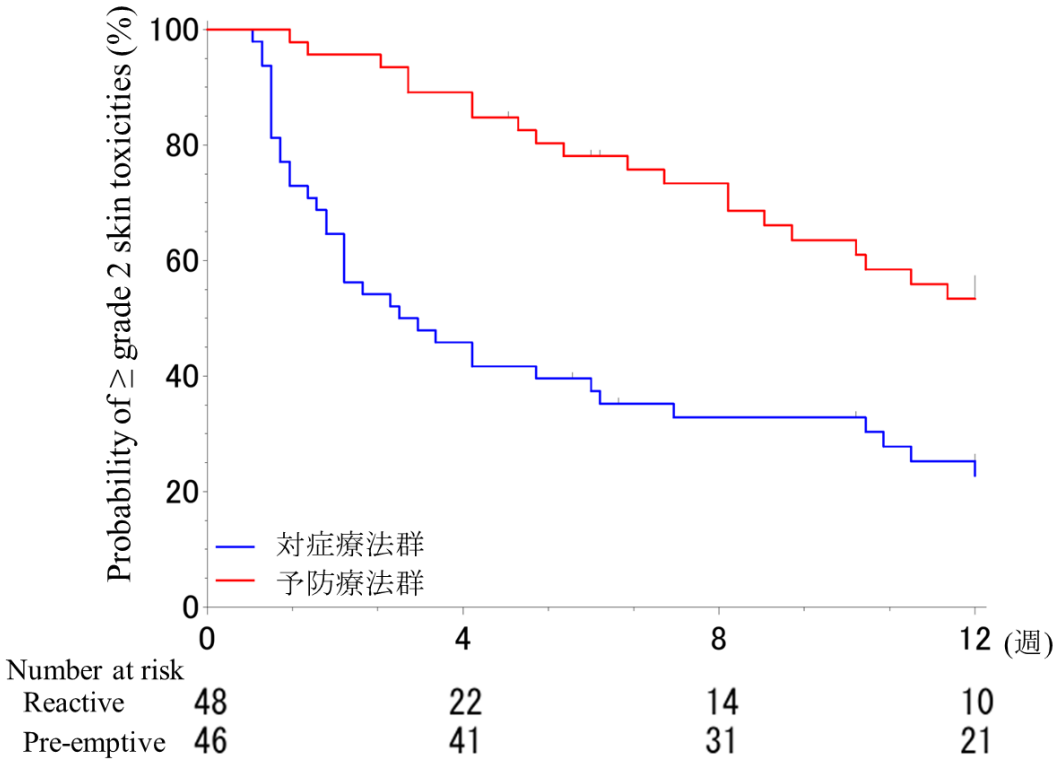


図 4: Grade 2 以上の皮膚障害が初めて出現するまでの期間(担当医評価)

また、grade 2 以上の皮膚障害が発現した症例ついては、grade 1 以下へ改善するまでに要した期間を調査した。結果、対症療法群 37 週(22 - 58)、予防療法群 30 週(17 - 71)であり、有意差を認めなかった(HR 1.14, [95% CI 0.64-2.04; Log-rank p=0.660; 図 5])。

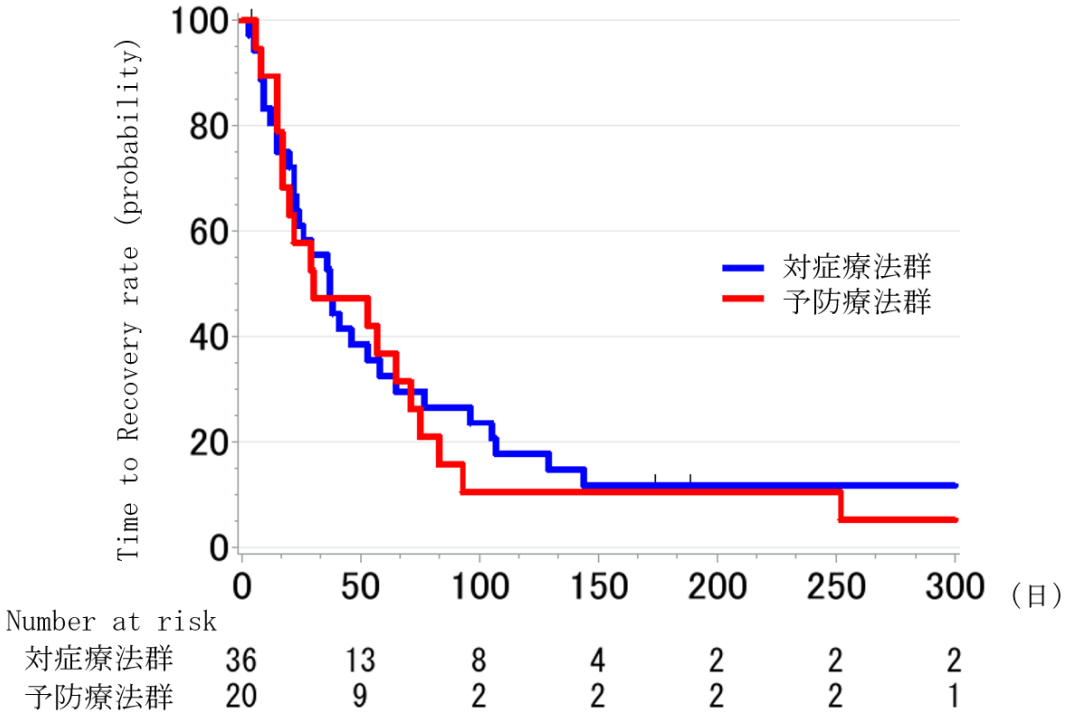


図 5: grade 1 以下への改善までに要した期間(担当医評価)

・中央判定による皮膚障害の評価

皮膚障害の中央判定は、治療前および治療経過の写真を回収できた 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; 表 4])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%(34 / 43 例)、対症療法群 72.7%(32 / 44 例)であった(表 5)。

	対症療法群 (n=44)	予防療法群 (n=43)
6 週経過時		
≥ grade 2 皮膚障害	22 (50.0%)	8 (18.6%)
Risk ratio (95% CI)	0.37 (0.19-0.74)	
P value	0.002	
grade 2 皮膚障害	17 (38.6%)	7 (16.3%)
(95% CI)	24.3 to 53.0	5.2 to 27.3
≥ grade 3 皮膚障害	5 (11.4%)	1 (2.3%)
(95% CI)	2.0 to 20.7	0 to 6.8
8 週経過時		
≥ grade 2 皮膚障害	25 (56.8%)	12 (27.9%)
Risk ratio (95% CI)	0.49 (0.28-0.85)	
P value	0.006	
12 週経過時		
≥ grade 2 皮膚障害	26 (59.1%)	17 (39.5%)
Risk ratio (95% CI)	0.67 (0.43-1.04)	
P value	0.068	

表 4: Grade 2 以上の皮膚障害累積発現率(中央判定)
主要評価項目である 6 週経過時の累積発現率では担当医評価よりやや差が縮まるものの有意差をもって予防療法群で grade 2 以上の皮膚障害が抑制された。8 週、12 週経過時の判定においても同様の傾向が見られた。

A 担当医評価 (grade)	中央判定 (grade)									
	0		1		2		3		Total	
0	5	(11.4%)	0	0	1	(2.3%)	0	0	6	(13.6%)
1	3	(6.8%)	5	(11.4%)	2	(4.6%)	0	0	10	(22.7%)
2	1	(2.3%)	6	(13.6%)	14	(31.8%)	1	(2.3%)	22	(50.0%)
3	0		2	(4.6%)	0	0	4	(9.1%)	6	(13.6%)
Total	9	(20.5%)	13	(29.6%)	17	(38.6%)	5	(11.4%)	44*	(100%)

B 担当医評価 (grade)	中央判定 (grade)									
	0		1		2		3		Total	
0	4	(9.3%)	3	(7.0%)	0	0	0	0	7	(16.3%)
1	10	(23.3%)	13	(30.2%)	4	(9.3%)	0	0	27	(62.8%)
2	0	0	4	(9.3%)	3	(7.0%)	1	(2.3%)	8	(18.6%)
3	0	0	1	(2.3%)	0	0	0	0	1	(2.3%)
Total	14	(32.6%)	21	(48.8%)	7	(16.3%)	1	(2.3%)	43*	(100%)

表 5: 6 週経過時の皮膚障害判定における担当医評価と中央判定の一致率 (A: 対症療法群、B: 予防療法群)

また、grade 2 以上の皮膚障害が初めて出現するまでの期間(中央値)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])。尚、grade1 以上では対症療法群 2.1 週、予防療法群 4.1 週(HR 0.92, [95%CI 0.58-1.46; p=0.700])、grade3 以上では両群ともに未到達(HR 0.63, [95%CI 0.18-2.23; p=0.467])と有意差を認めなかった(図 6)。

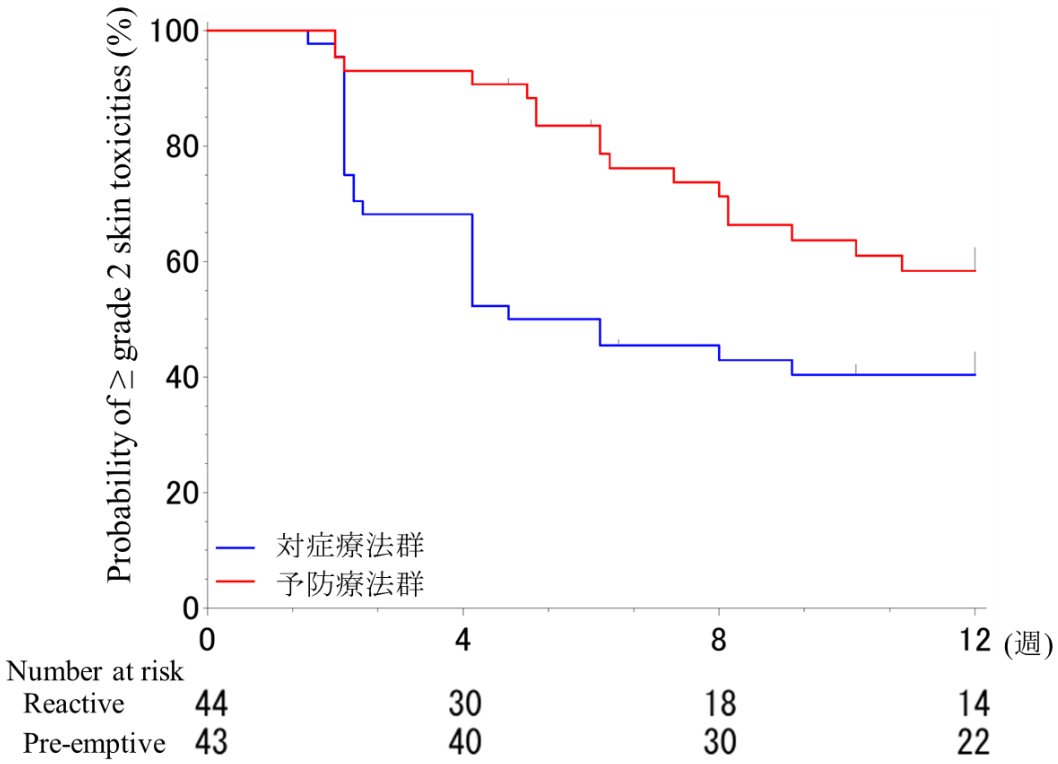


図 6: Grade 2 以上の皮膚障害が初めて出現するまでの期間(皮膚科医による中央判定)

grade 2 以上の皮膚障害発現例における grade1 以下への改善に要した期間は、対症療法群 43 週、予防療法群未到達(HR 0.42, [95% CI 0.15-1.18; p=0.077])と対症療法群で短い傾向を示したものの有意差は認めなかった(図 7)。

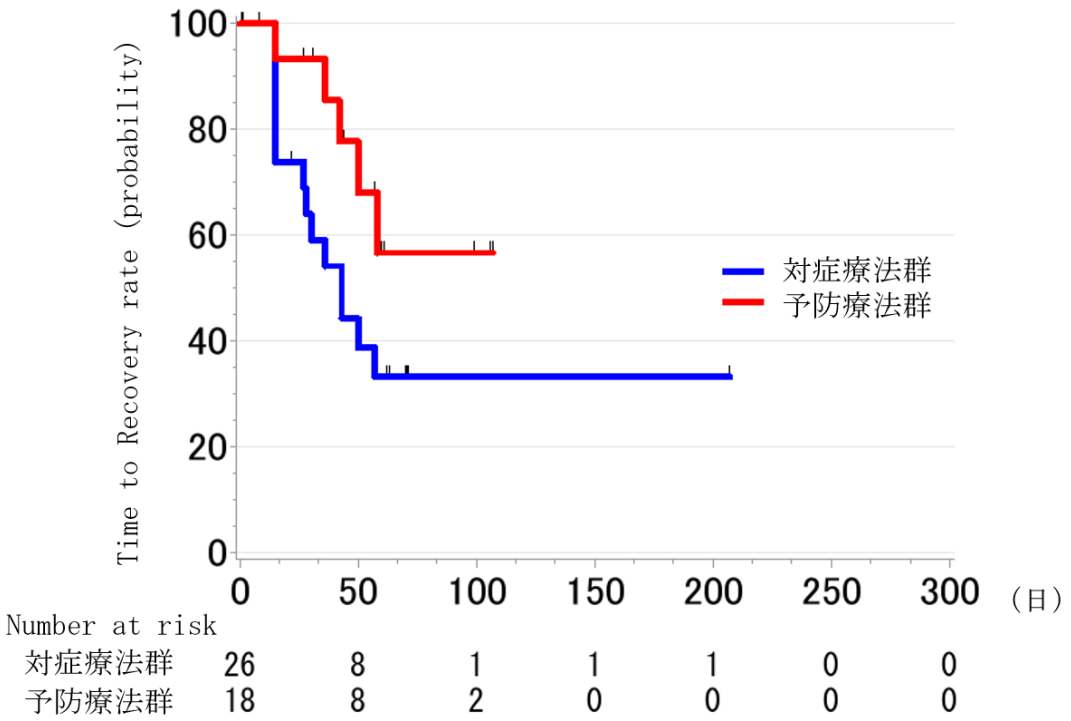
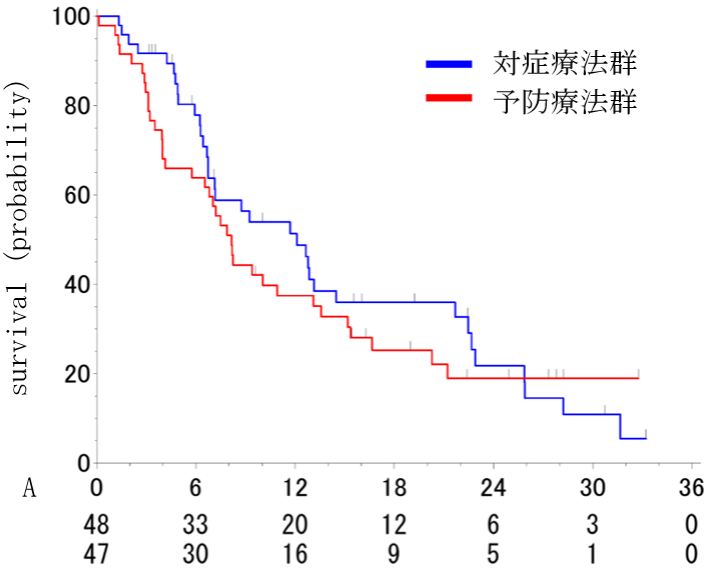


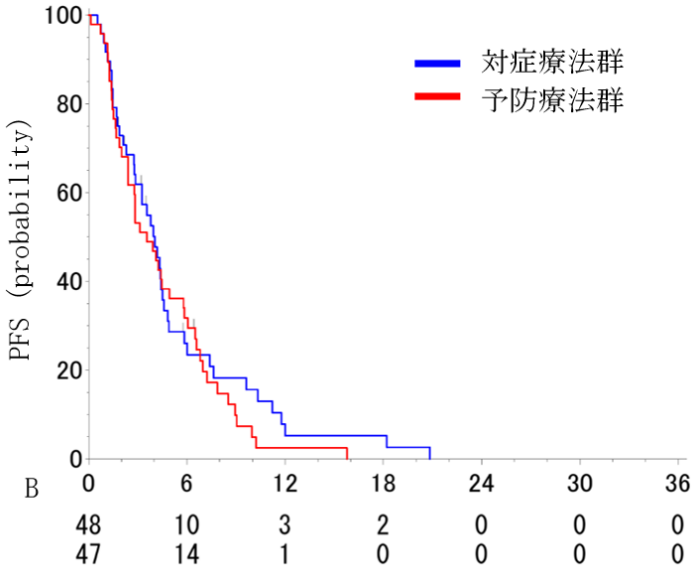
図 7: grade 1 以下への改善までに要した期間(中央判定)

・抗腫瘍効果:PFS、OS、TTF、ORR

OS(中央値)は予防療法群 8.2 ヶ月(95% CI 5.8 - 13.1)、対症療法群 12.1 ヶ月(95% CI 6.2-21.7)であった(HR 1.19, [95% CI 0.75-1.90; log-rank p=0.469; 図 8A])。PFS(中央値)は各々3.6 ヶ月(95% CI 2.4-4.9)と 4.0 ヶ月(95% CI 2.8-4.5)であった(HR 1.20, [95% CI 0.78-1.84; log-rank p=0.413; 図 8B])。TTF(中央値)は 3.0 ヶ月(95% CI 2.3-4.6)と 3.5 ヶ月(95% CI 2.1-4.6)であった(HR 1.23, [95% CI 0.80-1.89; log-rank p=0.343; 図 8C])。各群 5 例が原病増悪以外の理由で治療を中止しており、予防療法群では 3 例が有害事象中止、2 例が有害事象によらない患者希望で中止し、対症療法群では 2 例が有害事象、2 例が担当医判断、1 例が肝転移切除のために治療を中止した。

無作為割付された 95 例のうち計測可能病変を有していた 89 例を奏効率の解析対象とした。ORR は 2 群間で有意差を認めなかった(予防療法群 13.3%、対症療法群 18.2%、p=0.530)。





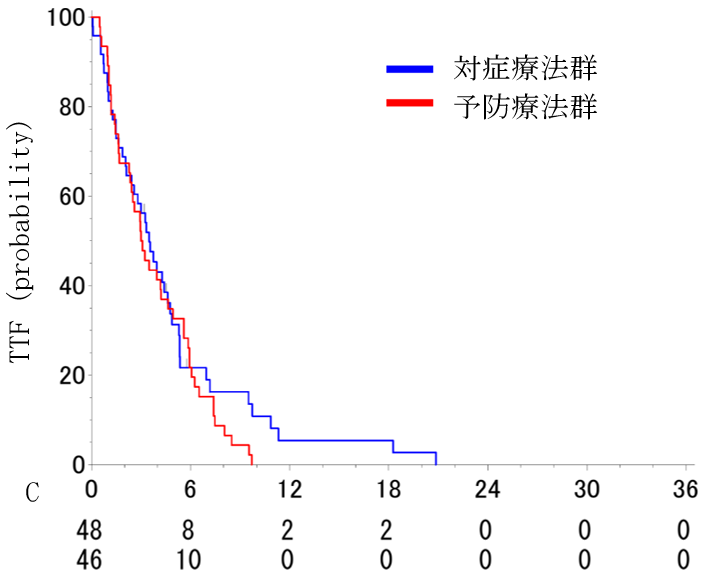


図 8: 抗腫瘍効果(A; OS、B; PFS、C; TTF)

・安全性

安全性については少なくとも 1 サイクル以上の試験治療を施行された 94 例を解析対象とした。有害事象の一覧は表 7 に示すとおりであるが、主たるもの(両群ともに grade 3 以上の発生率が 5%以上のであったもの)は、ざ瘡様皮疹、低マグネシウム血症、貧血であった。治療関連死亡は認めなかった。

	対症療法群 (n=48*)						予防療法群 (n=46*)					
	Any grade		grade 2		≥ grade 3		Any grade		grade 2		≥ grade 3	
全皮膚障害	41	(85.4%)	24	(58.5%)	14	(29.2%)	40	(87.0%)	16	(34.8%)	9	(19.6%)
ざ瘡様皮疹	39	(81.3%)	22	(45.8%)	11	(22.9%)	35	(76.1%)	9	(19.6%)	3	(6.5%)
掻痒症	21	(43.8%)	12	(25.0%)	1	(2.1%)	26	(56.5%)	7	(15.2%)	0	0
爪囲炎	22	(45.8%)	15	(31.3%)	2	(4.2%)	17	(37.0%)	6	(13.0%)	3	(6.5%)
皮膚乾燥	20	(41.7%)	10	(20.8%)	1	(2.1%)	21	(45.7%)	11	(23.9%)	1	(2.2%)
嘔気	6	(12.5%)	0	0	1	(2.1%)	8	(17.4%)	3	(6.5%)	0	0
嘔吐	4	(8.3%)	0	0	0	0	1	(2.2%)	1	(2.2%)	0	0
疲労感	17	(35.4%)	6	(12.5%)	2	(4.2%)	17	(37.0%)	3	(6.5%)	3	(6.5%)
下痢	14	(29.2%)	3	(6.3%)	0	0	11	(23.9%)	2	(4.3%)	3	(6.5%)
好中球数減少	7	(14.6%)	3	(6.3%)	0	0	13	(28.3%)	3	(6.5%)	9	(19.6%)
低 Mg 血症**	30	(65.2%)	9	(19.6%)	11	(23.9%)	27	(60.0%)	7	(15.6%)	8	(17.8%)
Pmab 投与回数	418						360					
Pmab 延期回数	73 (17.5%)						44 (12.2%)					

表 7：有害事象 (Pmab 投与の全期間にわたって追跡)

・併用化学療法による層別解析

化学療法レジメンによる層別解析を施行した。Pmab 単剤が 61 例、イリノテカンベースのレジメンが 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、イリノテカンベース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])。

同様に 8 週経過時では Pmab 単剤レジメンで対症療法群 75.9%、予防療法群 31.3% (p=0.001)、イリノテカンベースレジメンで対症療法群 52.6%、予防療法群 13.3% (p=0.017)であり、12 週経過時では Pmab 単剤レジメンで対症療法群 79.3%、予防療法群 43.8% (p=0.005)、イリノテカンベースレジメンで対症療法群 68.4%、予防療法群 40.0% (p=0.098)であった。

・QOL

DLQI についてはアンケートの回収が 58.9%(対症療法群で 29 例、予防療法群で 27 例)であったが、この 56 例における患者背景には差を認めなかった。DLQI の変化については図 8 に示すが、経時推移の直線的な傾き比較では有意差を認めず(p=0.832)、また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)。

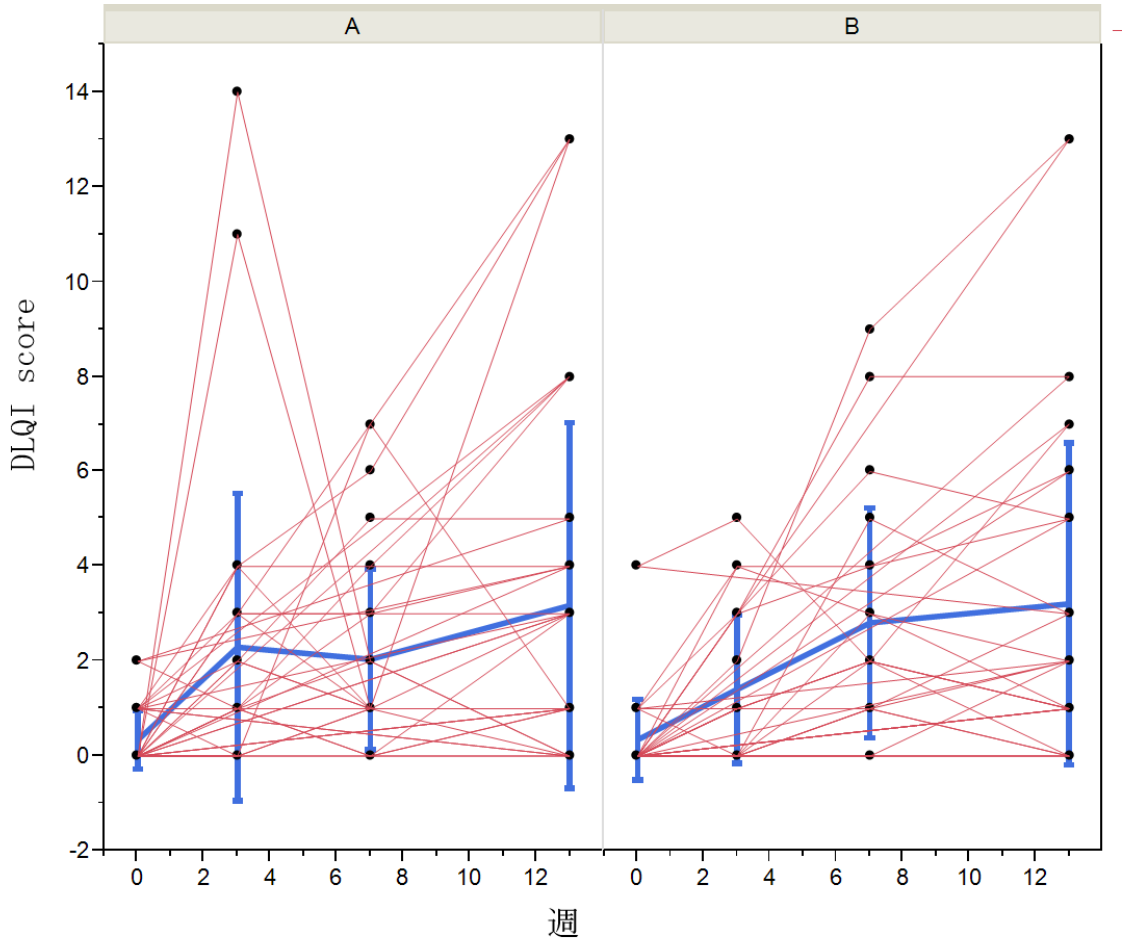


図 8: DLQI(A: 対症療法群、B: 予防療法群)
Score が高いほど QOL が障害されていることを示す。

考察

抗 EGFR 抗体薬は *KRAS* 野生型の大腸癌に対し有効性が示されているが、その特徴的な有害事象である皮膚障害の管理が問題となる。海外第Ⅱ相試験である STEPP 試験で予防的スキンケアの有用性が示唆されたが[42]、open-label 試験であるにもかかわらず中央判定などの validation の手法がないこと、および皮膚障害には人種差が否定できないがアジア人のデータがないことなどが問題点であった。今回、我々は、大腸癌 3 次治療に Pmab を用いた日本人を対象として、予防的皮膚治療を行うことの有用性を検討した。

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。

本試験の最も特筆すべき点として、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が挙げられる。本試験は open-label 試験であり、上述のように担当医評価だけではその結果に bias が生じる可能性があった。また、担当医に皮膚科専門医はおらず、その評価の正確性についての評価が必要と考えたためである。調べうる限り、抗 EGFR 抗体薬の皮膚障害に対する予防的治療の効果を皮膚科専門医による中央判定で検討した試験はひとつしかない[45]。6 週経過時の皮膚障害の評価では、主要評価項目である grade2 以上の皮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。Grade 別にみると、担当医は皮膚障害を過大評価する傾向があり、6 週経過時の評価では、対症療法群の 44 例中 12 例(27.3%)、予防療法群の 43 例中 15 例(34.9%)で担当医のほうが皮膚科医による中央判定よりも皮膚障害を重篤に評価していた。一方、過小評価されていたものについては、対症療法群では 4 例(9.1%)と少なかったのに対し、予防療法群で 8 例(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。中央判定におい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させることが示された。

皮膚障害が発現するまでの期間については、grade 2 では有意に予防療法群で発現までの期間が長く、皮膚障害観察全期間(12 週)においても中央値が未到達となっており、予防療法により長期にわたって皮膚障害を抑制しうると考える。一方、grade 1、grade 3 では差を認めなかった。Grade 1 については、予防療法群で本来何もしなければ grade 2 が発現していた症例が予防を行うことで grade 1 に収束した可能性がある。Grade3 については両群で発現頻度も同様であり、今回の予防療法の限界であったと考える。

Grade2 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については、担当医評価、中央判定ともに有意差を認めなかった。中央判定では対症療法群でやや回復が早い傾向にあったが、これは予防をしていない状態で出現した grade 2 と、予防をしていても生じた grade2 では、実質的な皮膚障害の程度が異なる可能性がある。

割り付けられた皮膚治療は 8 週まで継続することを規定し、それ以後については担当医の判断で継続の是非を決定することとしたが、予防療法群の 47 例中 40 例がスキンケアを継続しており、そのうち皮膚障害の最悪 grade が 1 以下で継続されたものが 16 例であった。8 週未満で Pmab 投与が中止になった症例を除くと 8 週時点で皮膚治療を中止していたのは 3 例のみであり、大半の症例が担当医に皮膚治療継続が必要と判断されていた。皮膚障害観察期間(12 週間)の全体にわたり、予防療法群で対症療法群に比して重篤な皮膚障害の発現は少なく、治療早期のみならず、長期間にわたって予防療法が有効であることが示唆された。

OS、PFS、TTF、ORR については 2 群間で有意差を認めなかった。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、予防療法により重篤な皮膚障害の発現が抑えられても、Pmab の抗腫瘍効果については影響を及ぼさないことが示唆された。

また、3 次治療例を対象とした Pmab vs best supportive care の海外第Ⅲ相試験である 20020408 試験[28]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%)についても同程度であり、本試験の結果には信頼性があると考えられる。また、安全性データについては既報以外の新たな事象はなく、予防療法そのものによる有害事象は認められなかった。従って、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。

化学療法レジメンによる層別解析については、併用抗癌剤の影響を加味するために行った。イリノテカンベースのほうが皮膚障害が軽度である傾向が見られたが、これは PS 良好な例において併用レジメンを選ぶ傾向があったことが影響している可能性がある。結果として Pmab 単剤、イリノテカンベースのいずれも全体と同様の傾向を認めており、レジメンに関わらず予防療法の有用性が認められた。

DLQI について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と考える。本試験が施行された当時、抗 EGFR 抗体薬を 3 次治療として用いる場合、それが最終ラインの治療であることが多く、Pmab が中止となったときには PS が不良となっていた、あるいは緩和ケア病棟を有する病院へと転医をしていた可能性が考えられ、回収率が不良であった原因と考えられた。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[33]、その発現の予防には意義があると考える。

総括および結論

得られた知見：
・予防療法により抗 EGFR 抗体薬投与時の Grade 2 以上の皮膚障害の発現率が抑えられた。
・予防療法により抗 EGFR 抗体薬投与時の Grade 2 以上の皮膚障害が発現するまでの期間が延長した。
・上記知見は皮膚科専門医による中央判定でも確認された。
・予防療法で皮膚障害を抑制しても、Pmab の抗腫瘍効果は保たれた。
・予防療法の安全性が示された。
・予防療法の効果は、化学療法レジメンを問わず認められた。

意義：
Pmab を用いた(大腸癌に対する)薬物療法施行時には、予防療法が有用であることを示した。また、初めて、抗 EGFR 抗体による皮膚障害に対する予防療法の日本人データを前向き試験で示したこと、および皮膚科専門医の中央判定による validation を行ったことにも大きな意義があると考える。皮膚障害は重症化すれば治療の早期中止、QOL の低下にも繋がりうる有害事象であり、これをマネジメントすることは実臨床および患者利益に直結するものであると考える。

今後の展開：
下記の課題にも通ずるが、さらなる最適な予防療法の模索が必要であるものと思われる。例えば最も多い皮膚障害であるざ瘡様皮疹では、一般的な尋常性ざ瘡に使用されるアダパレン外用剤(レチノイド様の作用を有するナフトエ酸)の有用性の報告が散見され[48,49]、予防療法への組み込みは検討しうる課題と考える。
予防療法によって皮膚障害の発現頻度が大きく変わるため、抗 EGFR 抗体薬を用いた臨床試験では、予防療法の有無を定め、行う場合はその内容も試験治療の一部として一定のものを規定すべきである。

課題：
Pmab による皮膚障害の人種差については報告がないままである。本件に留まらず国際共同試験などに日本も積極的に参加していき、日本人・アジア人のデータを蓄積することが肝要である。
予防療法群においても grade 3 以上が 9 例(19.6%)と重篤な皮膚障害の発現が認められた。このような症例に対しては、更に強い予防療法も検討されるべきと考える。ただし、全例に対しては過剰な治療となる可能性があり、重篤な皮膚障

害が出現する症例が予測できれば、症例に応じて強度の異なる予防療法の使い分けができる可能性がある。分子標的治療薬では効果予測あるいは予後予測のバイオマーカーの検索が進んでおり、抗 EGFR 抗体薬では KRAS 遺伝子の変異が負の効果予測マーカーであることが示されているが[20,21]、今後は有害事象についてのバイオマーカー検索も重要となってくる可能性がある。

謝辞

本稿を終えるにあたり、研究について多岐にわたりご指導いただき、学位提出用論文作成においてもご指導の労をとっていただいた北海道大学大学院医学研究科消化器内科学分野教授坂本直哉先生に深く感謝申し上げます。また、博士課程への進学および研究全般にわたる多大なご支援をいただきました北海道大学病院腫瘍センター小松嘉人診療教授に深く感謝申し上げます。日々の研究における援助および臨床腫瘍学についてご指導をいただいた北海道大学大学院医学研究科消化器内科学分野結城敏志助教ならびに、研究遂行にあたり議論を通じ多くの知識や示唆をいただいた化学療法グループの諸先生、症例登録およびテータ提供をいただいた HGCSG 関連病院の諸先生、データ管理や他病院との連絡にご尽力いただいた HGCSG データマネージャー片岡直子女史にも深く感謝申し上げます。

引用文献

1 *国立がんセンター　がん対策情報センター　ホームページ*, <http://ganjoho.jp/public/statistics/index.html> (2013).

2 Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. Meta-analysis Group In Cancer. *J. Clin. Oncol.* **16**, 301-308 (1998).

3 Goldberg, R. M. *et al.* A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* **22**, 23-30, doi:10.1200/JCO.2004.09.046 (2004).

4 Tournigand, C. *et al.* FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J. Clin. Oncol.* **22**, 229-237, doi:10.1200/JCO.2004.05.113 (2004).

5 Grothey, A., Sargent, D., Goldberg, R. M. & Schmoll, H. J. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J. Clin. Oncol.* **22**, 1209-1214, doi:10.1200/JCO.2004.11.037 (2004).

6 大腸癌研究会. *大腸癌治療ガイドライン*. (金原出版, 2010).

7 Schmoll, H. J. *et al.* ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann. Oncol.* **23**, 2479-2516, doi:10.1093/annonc/mds236 (2012).

8 Gerber, H. P. & Ferrara, N. Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. *Cancer Res.* **65**, 671-680 (2005).

9 Giantonio, B. J. *et al.* Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J. Clin. Oncol.* **25**, 1539-1544, doi:10.1200/JCO.2006.09.6305 (2007).

10 Fuchs, C. S. *et al.* Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J. Clin. Oncol.* **25**, 4779-4786, doi:10.1200/JCO.2007.11.3357 (2007).

11 Saltz, L. B. *et al.* Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* **26**, 2013-2019, doi:10.1200/JCO.2007.14.9930

(2008).

12 Bennouna, J. *et al.* Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **14**, 29-37, doi:10.1016/S1470-2045(12)70477-1 (2013).

13 Rowinsky, E. K. The erbB family: targets for therapeutic development against cancer and therapeutic strategies using monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Annu. Rev. Med.* **55**, 433-457, doi:10.1146/annurev.med.55.091902.104433 (2004).

14 Salomon, D. S., Brandt, R., Ciardiello, F. & Normanno, N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **19**, 183-232 (1995).

15 Hynes, N. E. & Lane, H. A. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat. Rev. Cancer* **5**, 341-354, doi:10.1038/nrc1609 (2005).

16 Wierzbicki, R. *et al.* A phase II, multicenter study of cetuximab monotherapy in patients with refractory, metastatic colorectal carcinoma with absent epidermal growth factor receptor immunostaining. *Invest. New Drugs* **29**, 167-174, doi:10.1007/s10637-009-9341-6 (2011).

17 Watanabe, T. *et al.* KRAS mutational status in Japanese patients with colorectal cancer: results from a nationwide, multicenter, cross-sectional study. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **43**, 706-712, doi:10.1093/jjco/hyt062 (2013).

18 Karapetis, C. S. *et al.* K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* **359**, 1757-1765, doi:10.1056/NEJMoa0804385 (2008).

19 Van Cutsem, E. *et al.* Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* **360**, 1408-1417, doi:10.1056/NEJMoa0805019 (2009).

20 Douillard, J. Y. *et al.* Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J. Clin. Oncol.* **28**, 4697-4705, doi:10.1200/JCO.2009.27.4860 (2010).

21 Peeters, M. *et al.* Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* **28**, 4706-4713, doi:10.1200/JCO.2009.27.6055 (2010).

22 Bouche, O., Beretta, G. D., Alfonso, P. G. & Geissler, M. The role of anti-

epidermal growth factor receptor monoclonal antibody monotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer Treat. Rev.* **36 Suppl 1**, S1-10, doi:10.1016/S0305-7372(10)00036-8 (2010).

23 Amado, R. G. *et al.* Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* **26**, 1626-1634, doi:10.1200/JCO.2007.14.7116 (2008).

24 Ciardiello, F. & Tortora, G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin. Cancer Res.* **7**, 2958-2970 (2001).

25 Foon, K. A. *et al.* Preclinical and clinical evaluations of ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor antibody. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **58**, 984-990, doi:10.1016/j.ijrobp.2003.09.098 (2004).

26 Yang, X. D. *et al.* Eradication of established tumors by a fully human monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor without concomitant chemotherapy. *Cancer Res.* **59**, 1236-1243 (1999).

27 Price, T. *et al.* ASPECCT: A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of Panitumumab vs. Cetuximab for Previously Treated Wild-type (WT) KRAS Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). *ECC2013*, LBA18 (2013).

28 Van Cutsem, E. *et al.* Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* **25**, 1658-1664, doi:10.1200/JCO.2006.08.1620 (2007).

29 Muro, K. *et al.* A phase 2 clinical trial of panitumumab monotherapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **39**, 321-326, doi:10.1093/jjco/hyp016 (2009).

30 Schmoll, H. J. & Sargent, D. Single agent fluorouracil for first-line treatment of advanced colorectal cancer as standard? *Lancet* **370**, 105-107, doi:10.1016/S0140-6736(07)61062-9 (2007).

31 Bianchini, D., Jayanth, A., Chua, Y. J. & Cunningham, D. Epidermal growth factor receptor inhibitor-related skin toxicity: mechanisms, treatment, and its potential role as a predictive marker. *Clin. Colorectal Cancer* **7**, 33-43, doi:10.3816/CCC.2008.n.005 (2008).

32 Fakih, M. & Vincent, M. Adverse events associated with anti-EGFR therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Curr. Oncol.* **17 Suppl 1**, S18-30 (2010).

33 Naughton MJ *et al.* Quality of life (QOL) and toxicity among patients in CALGB

80405. *J. Clin. Oncol.* **31 (suppl)**, abstr 3611 (2013).

34 Perez-Soler, R. & Saltz, L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? *J. Clin. Oncol.* **23**, 5235-5246, doi:10.1200/JCO.2005.00.6916 (2005).

35 Duvic, M. EGFR inhibitor-associated acneiform folliculitis: assessment and management. *Am. J. Clin. Dermatol.* **9**, 285-294 (2008).

36 Segaert, S. *et al.* The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies. *J Dtsch Dermatol Ges* **3**, 599-606, doi:10.1111/j.1610-0387.2005.05058.x (2005).

37 Tan, E. H. & Chan, A. Evidence-based treatment options for the management of skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann. Pharmacother.* **43**, 1658-1666, doi:10.1345/aph.1M241 (2009).

38 Van Cutsem, E. Optimizing administration of epidermal growth factor receptor-targeted agents in the treatment of colorectal cancer. *Clin. Colorectal Cancer* **6 Suppl 2**, S60-65 (2007).

39 Cunningham, D. *et al.* Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* **351**, 337-345, doi:10.1056/NEJMoa033025 (2004).

40 Stintzing, S. *et al.* Prognostic value of cetuximab-related skin toxicity in metastatic colorectal cancer patients and its correlation with parameters of the epidermal growth factor receptor signal transduction pathway: results from a randomized trial of the GERMAN AIO CRC Study Group. *Int. J. Cancer* **132**, 236-245, doi:10.1002/ijc.27654 (2013).

41 Boone, S. L. *et al.* Impact and management of skin toxicity associated with anti-epidermal growth factor receptor therapy: survey results. *Oncology* **72**, 152-159, doi:10.1159/000112795 (2007).

42 Lacouture, M. E. *et al.* Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-Emptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* **28**, 1351-1357, doi:10.1200/JCO.2008.21.7828 (2010).

43 Wacker, B. *et al.* Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin. Cancer Res.* **13**, 3913-3921, doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-2610 (2007).

44 Kubota, K. *et al.* Efficacy and safety of erlotinib monotherapy for Japanese

patients with advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. *J. Thorac. Oncol.* **3**, 1439-1445, doi:10.1097/JTO.0b013e31818d6702 (2008).

45 Scope, A. *et al.* Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J. Clin. Oncol.* **25**, 5390-5396, doi:10.1200/JCO.2007.12.6987 (2007).

46 Finlay, A. Y. & Khan, G. K. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin. Exp. Dermatol.* **19**, 210-216 (1994).

47 Therasse, P. *et al.* New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J. Natl. Cancer Inst.* **92**, 205-216 (2000).

48 Cunliffe, W. J. *et al.* Clinical efficacy and safety comparison of adapalene gel and tretinoin gel in the treatment of acne vulgaris: Europe and U.S. multicenter trials. *J. Am. Acad. Dermatol.* **36**, S126-134 (1997).

49 Taguchi, K., Fukunaga, A., Okuno, T. & Nishigori, C. Successful treatment with adapalene of cetuximab-induced acneiform eruptions. *J. Dermatol.* **39**, 792-794, doi:10.1111/j.1346-8138.2011.01424.x (2012).