

博士の学位論文審査結果の要旨

転移性大腸癌患者におけるセツキシマブを含む一次化学療法の観察研究：
CORAL 試験

申請者氏名 室 圭

横浜市立大学 大学院医学研究科 医学統計学
(指導教員：山本 紘司 准教授，山中 竹春 教授)

審査員

主査	横浜市立大学大学院医学研究科分子病理学教授	藤井 誠志
副査	横浜市立大学医学群 健康社会医学ユニット准教授	五十嵐 中
副査	横浜市立大学大学院医学研究科肝胆膵消化器病学教授	中島 淳

博士の学位論文審査結果の要旨

Observational study of first-line chemotherapy including cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer: CORAL trial

(転移性大腸癌患者におけるセツキシマブを含む一次化学療法の観察研究：

CORAL試験)

UMIN試験ID: UMIN000007275

学位論文の審査にあたり、審査冒頭で以下のように学位研究の要旨が説明され、申請者は上記表題について発表を行った。

【目的】

研究の目的は、カルテ記録データを収集する観察研究として、*KRAS* 野生型切除不能進行・再発大腸癌患者の一次化学療法として施行したセツキシマブ併用化学療法の臨床成績（有効性と安全性）を明らかにすること、さらに、2012年版 ESMO コンセンサスガイドライン (Schmoll HJ, et al., 2012)で分類された各グループの臨床成績を評価することである。

【対象と方法】

切除不能進行・再発大腸癌の一次化学療法としてセツキシマブを行った日本人患者を対象にした多施設共同前向き観察研究 (CORAL) は日本の 158 施設で実施された。評価項目として、奏効割合 (ORR), 病勢制御割合, 奏効の深さ (腫瘍縮小の深度, Depth of response), 切除率, 肝切除率, R0 切除率を算出した。

【結果】

2012 年 1 月から 2013 年 6 月までの期間に、国内 158 施設から 578 人の切除不能進行・再発症例が本研究に登録され、そのうち 152 施設 562 人の症例が本研究の症例選択基準を満たした。全登録症例は登録時点で 2012 年版 ESMO コンセンサスガイドラインのグループニングに基づいてカテゴライズされた。症例選択基準を満たした 562 人のうち、*KRAS* 野生型 538 人 (96%), *KRAS* 変異型 14 人 (2%), 未測定 5 人 (1%), 不明 5 人 (1%) の分布であった。2012 年版 ESMO コンセンサスガイドラインに従って Group 1, 2, 3 に分類された患者は、それぞれ 165 人 (29%), 224 人 (40%), 173 人 (31%) であった。

各グループで使用されたセツキシマブを含む一次化学療法レジメンの内訳は、オキサリプラチンを含む化学療法とセツキシマブを併用した患者は全体の 65.7%、イリノテカンを含む化学療法併用患者は 30.1%、セツキシマブ単剤治療の患者は全体の 3.6%であった。

OS 中央値 (mOS) および PFS 中央値 (mPFS) は、適格 562 例でそれぞれ 27.3 (95% CI: 23.8–30.2), 10.6(9.4–11.4)ヶ月であった。OS は、Group 1 が 45.9 (95%信頼区間 38.1–NA)ヶ月、Group 2 が 16.7 (14.5–18.8) ヶ月、Group 3 が 30.6 (23.2–34.8) ヶ月であった ($p<0.0001$)。mPFS は、Group 1 が 15.1 (13.0–18.4)ヶ月、Group 2 が 8.3 (6.8–9.5)ヶ月、Group 3 が 9.3 (8.0–11.0)ヶ月であった ($p<0.0001$)。評価対象患者 ($n=531$) において、奏効割合 (ORR) 56.9%、病勢制御割合 80.9%であった。Group 1, 2, 3 の ORR はそれぞれ 63.5、55.6、59.1%であり、グループ間で差を認めなかった ($p=0.3200$)。しかし、完全奏効割合は、Group 1 で 5.1%、Group 2 で 1.9%、Group 3 で 6.9%と Group 1 と 3 が良好な成績でありグループ間で差を認めた ($p=0.0356$)。一方、奏効の深さの中央値はグループ間でほぼ同様の結果であった。

各グループの切除率、肝切除および R0 切除率に関して、Group 1 はそれぞれ、57.0% (95%信頼区間：49.0–64.6%)、40.0% (32.5–47.9%)、41.2% (33.6–49.1%) であった。Group 2 はそれぞれ、11.2% (7.4–16.0%)、4.5% (2.2–8.1%)、4.0% (1.9–7.5%) であった。Group 3 はそれぞれ、11.6% (7.2–17.3%)、6.4% (3.2–11.1%)、4.0% (1.6–8.2%) であった。明らかに Group 1 だけ突出して高い切除率が認められた。

腫瘍関連症状としては、疼痛、疲労、食欲不振が一般的であり、ベースライン時には 31.7、22.2、14.8%の患者が上記腫瘍関連症状を有していたが、治療開始 24 週後にはそれぞれ、8.6、5.9、3.7%と時間依存的に減少した ($p<0.0001$)。

ざ瘡様皮疹は、セツキシマブ投与後 8 週目に 68.6%と最も多く発現し、24 週目には 50.2%、1.5 年目には 18.2%と徐々に減少した。乾皮症、爪囲炎、そう痒症、亀裂・潰瘍、毛髪障害は、ざ瘡様皮疹よりも遅い 16 週にピークを迎えて徐々に発症し、その後頻度は減少した。低マグネシウム血症の発現率は、治療後徐々に増加し、1 年後に 12.7%とピークに達し、その後徐々に減少、1.5 年後には 5.1%にまで減少した。

【考察】

本研究は、わが国の大規模な観察研究であり、得られた知見の信頼性は高く、切除不能進行・再発大腸癌においてセツキシマブ (抗 EGFR 抗体薬) 併用一次化学療法の意義が確認された。本研究結果は、2019 年発刊の大腸癌治療ガイドラインにおける抗 EGFR 抗体薬の位置づけに反映され、また、抗 EGFR 抗体薬を用いた第 III 相臨床試験 (PARADIGM) の試験デザイン等に影響を与えた。

論文要旨の説明に続き、以下のような質疑応答がなされた。

・中島 淳副査の質疑応答の概要

1) FOLFOXが登場した時のような、大腸癌治療を今後劇的に変えるような治療は出現するか.

申請者応答；今回の研究で一次化学療法を検討したセツキシマブは、研究当時は*KRAS*野生型に限定されて使用されていた。その後の臨床研究から、抗EGFR抗体薬を用いた一次化学療法として、現在では、*RAS(KRAS+NRAS)*野生型、そして*BRAF*野生型の大腸癌に絞られて使用されるようになってきた。つまり個別化治療が積極的に推し進められるようになってきた。標的としては、*BRAF*変異（治療としては抗EGFR抗体薬+BRAF阻害薬+MEK阻害薬）、MSI-High, TMB-High, HER2陽性例等で個別化治療が展開されてきている。大腸癌領域も非小細胞肺癌のように、all comersでの治療開発というより、希少遺伝子異常に基づいた個別化治療でのブレイクスルーが期待されている。

2) MSI-H大腸癌におけるがん免疫療法の開発状況について教示いただきたい.

申請者応答；MSS大腸癌においては、現時点でがん免疫療法の有効性は十分ではなく、今後は併用療法等の開発次第である。一方、MSI-H大腸癌においては、すでに二次治療以降を対象として、免疫チェックポイント阻害薬のニボルマブ単独療法やニボルマブ+イピリムマブ併用療法の有効性が顕著に認められ、これらはすでにわが国でも承認され、臨床現場で広く用いられるようになった。また、一次治療としてペムブロリズマブ単独療法が標準的化学療法より有意なPFS延長が示され、2021年度承認見込みである。さらに、一次治療のニボルマブ+イピリムマブ併用療法が試験中であり、今後はIO-IO併用等も期待される状況である。

・五十嵐 中副査の質疑応答の概要

1) QOLや医療経済的な観点で、セツキシマブの意義、今後の大腸癌治療についてどう考えるか.

申請者応答；セツキシマブは非常に高価な分子標的薬であるが、*RAS*野生型限定であり、腫瘍縮小効果が高い、奏効が深い、腫瘍縮小が短時間で得られる、その結果、今回の研究でも明らかになったように切除（治癒の可能性）率の高さに大きく寄与することが判明し、特徴が際立っている薬剤である。医療経済的な視点で厳しく薬剤が評価され承認にハードルが高いとされる英国 NICE で、大腸癌の分子標的治療薬として唯一承認されている薬剤となっていることから、セツキシマブはQOLや医療経済性の観点でも意義のある薬剤として認知されている。世界的に経済状況が厳しい現代社会において、医療経済の視点は今後ま

すまず重要性が増してきており、有望な治療薬として、効果が高い、一般的な毒性の忍容性が高い、そして、経済毒性が少ない（コストが安価である）ことが求められるようになってきている。今後の臨床研究において、経済毒性を適正に評価して治療選択の判断基準になるような視点が重要であると考えます。

・藤井 誠志主査の質疑応答の概要

1) 大腸癌領域はいつの時代も、本研究で検討された2012年版ESMOコンセンサスガイドラインのグルーピングのように、また、*RAS*野生型を対象にすることで抗EGFR抗体薬の効果を最大化するような、つまり、対象をうまく絞り込むような効果的な治療開発、免疫療法と分子標的薬の併用のような効果的な併用療法の開発など、上手に治療開発を行ってきたような印象があるが、何がその背景にあると考えるか。

申請者応答；大腸癌は非小細胞肺癌のようなドライバー遺伝子変異や融合遺伝子のような *oncogene addiction* が少ないことから、遺伝子異常や標的分子に対する治療開発は本来難しい領域であると考える。一方で、例えば胃癌と対比すると、*heterogeneity* が少なく比較的均一で予後が長い、腹膜転移のような腫瘍関連症状を伴うような症例が少ない（ECOG PS 良好例が多い）などの特色があると考える。そういう点では治療開発しやすい腫瘍の特徴を有している臓器癌と言える。また、欧米に多い癌種であり、治療体系や標準治療が国際的にほぼ共通しており、国内外が一致団結して治療開発を行う土壌が備わっていたと言える。片や胃癌は、欧米に少なくアジアに多い、治療体系の国際標準化がされていない、アジアでは日本、韓国、中国が主導権争いをしている状況であり、なかなか一致団結するという土壌に乏しい、などの要因によって胃癌の治療開発が困難になっているものと考える。

・主査からの講評

上記の如く、審査発表、質疑応答は適切になされた。

また、学位研究報告書も審査での質疑応答の内容を反映させて、適切に改訂された。

以上より、本研究は博士（医学）の学位に値するものと判定された。