




## 学位論文審査の結果の要旨

平成 30年 7月 4日

審査委員	主査	鈴木康之	
	副主査	正木 勉	
	副主査	金井田 克己	
申請者	山崎 健太郎		
論文題目	Randomized phase III study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (WJOG4407G)		
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 ・ <input type="radio"/> 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)		

## 〔要旨〕

背景：切除不能進行再発大腸癌初回治療例に対するFOLFOX（急速静注/持続静注5-FU+ロイコボリン+オキサリプラチン）療法、およびFOLFIRI（急速静注/持続静注5-FU+ロイコボリン+イリノテカン）療法の抗腫瘍効果は既報より同程度と考えられている。抗VEGF-A抗体のベバシズマブはIFL（急速静注5-FU+ロイコボリン+イリノテカン）療法、FOLFOX療法に併用することで、抗腫瘍効果を増強することが示されているが、FOLFIRI療法と併用した場合の有効性については検証されていない。

方法：WJOG4407G試験は切除不能進行再発大腸癌初回治療例を対象とした国内多施設共同非盲検第III相試験で、被験者は1:1の比率でFOLFIRI+ベバシズマブ療法（FOLFIRI群）、FOLFOX+ベバシズマブ療法（FOLFOX群）に無作為に割り付けられた。主要評価項目は無増悪生存期間（非劣性マージン HR 1.25、検出力 85%、片側 $\alpha$  0.025）、副次評価項目は全生存期間、奏効割合、安全性、QOL。

結果：国内43施設より402例が登録され、有効性解析集団は395例（FOLFIRI群197例、FOLFOX群198例）、安全性解析集団は393例（FOLFIRI群195例、FOLFOX群198例）であった。両群の患者背景因子に違いはなかった。主要評価項目の無増悪生存期間の中央値はFOLFIRI群で12.1ヶ月、FOLFOX群で10.7ヶ月、HR 0.905(95%信頼区間 0.723-1.133)、p値（非劣性）=0.003。全生存期間中央値は各々31.4ヶ月、30.1ヶ月、HR 0.990(95%信頼区間 0.785-1.249)、奏効割合は各々64%、62%であった。後治療でオキサリプラチン、イリノテカンを含んだ治療が実施されたのは各々63%、62%であった。Grade3以上の有害事象は、白血球減少、好中球減少の頻度がFOLFIRI群で、感覚性末梢神経障害の頻度がFOLFOX群で有意に高かった。神経障害に関するQOLを評価したFACT/GOG-Ntxでは有意にFOLFIRI群で良好で、一般的なQOLを評価したFACT-C（TOI-PFC）では両群に有意差は認めなかったがFOLFIRI群で良好な傾向を認めた。



考察：本試験はFOLFIRI+ベバシズマブ療法のFOLFOX+ベバシズマブ療法に対する非劣性を証明した初めての第III相試験である。通常、FOLFOX療法は感覚性末梢神経障害のため、その原因であるオキサリプラチンが途中で中止されることが多く、このような治療強度の低下が、有意差はないもののFOLFIRI群の良好な無増悪生存期間に寄与した可能性がある。本試験ではQOL評価を初回治療だけではなく二次治療も含む18ヶ月間に渡って実施した。神経障害を評価したFACT/GOG-Ntxでは治療開始早期から評価終了時までFOLFOX群で不良であり、オキサリプラチン中止後も感覚性末梢神経障害は長期にわたってQOLを低下させることが示唆された。また、有意差はないもののFACT-C (TOI-PFC) も同様に全評価期間においてFOLFOX群でQOLは不良な傾向であった。これらの結果より、大腸癌のように高率に逐次治療が実施されるような場合は、対象治療の実施期間だけではなく、逐次治療も含めた期間のQOL評価が必要と考えられた。

結語：切除不能進行再発大腸癌初回治療例に対するFOLFIRI+ベバシズマブ療法はFOLFOX+ベバシズマブ療法と比較し無増悪生存期間の非劣性を示した。

2018年7月3日に行われた学位審査委員会において、以下に示す質疑応答が行われたが、それぞれに対して適切な回答が得られた。

- 1) 本多施設共同研究における申請者の立場・役割について
- 2) 実臨床でFOLFOX+ベバシズマブを第一選択にするのはどのような症例か
- 3) FOLFIRI+ベバシズマブ群のGrade 5の有害事象1例についての詳細
- 4) 症例の割付にUGT1A1遺伝子多型の結果を反映させているか
- 5) 類似するMAVERICC試験との比較について
- 6) 左・右結腸でのサブグループ解析を行っているか
- 7) 組織分化度の記載様式について
- 8) ベバシズマブのVEGF阻害作用と他のVEGF阻害剤について
- 9) 本試験の対象薬剤の効果予測マーカーについて
- 10) 両群間における同時性/異時性遠隔転移の比率について
  - 11) 非劣性マージンをHR1.25にした根拠
  - 12) 転移形式に対する各薬剤の有効性について

本論文は大腸癌に対するFOLFIRI+ベバシズマブのFOLFOX+ベバシズマブに対する非劣性を多施設共同臨床試験 (Randomized phase III) で証明したものであり、主要評価項目を無増悪生存期間として、また副次評価項目を奏効率、全生存期間、有害事象に基づくQOLとして、多くの臨床データを解析した結果を報告している。遠隔転移を伴う切除不能進行・再発大腸癌の治療に重要な知見であり、大変意義のある研究業績である。この臨床試験において申請者は、データ収集、解析、論文執筆において主たる役割を果たした。本審査委員会では審査員全員一致して博士 (医学) 論文に相応しいものと判断し、合格とした。

掲載誌名	Annals of Oncology		第27巻, 第8号
(公表予定) 掲載年月	2016年 8月	出版社 (等) 名	OXFORD ACADEMIC

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。