

## 論文の要約

奥野香里

抗上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor; EGFR) 抗体薬であるセツキシマブ (Cmab) とパニツムマブ (Pmab) は、切除不能進行再発大腸がん患者の生存期間延長に寄与している。本研究では、標準治療に不応もしくは不耐となった切除不能進行再発大腸がん患者において、血管内皮増殖因子阻害薬であるベバシズマブ (Bmab) の最終投与から、抗 EGFR 抗体薬の使用開始までの期間 (Bevacizumab Free Interval; BFI) によって、Pmab と Cmab の治療効果に差があるかを検討した。いくつかの既報では Bmab 最終投与から 6 ヶ月未満では抗 EGFR 抗体薬の効果が減弱することが示唆されているが、無作為化比較第Ⅲ相試験である ASPCCCT 試験で、その期間において Pmab は Cmab と比較して有効性が高い可能性が示された。そのため、本検討では BFI を 6 ヶ月前後で区切り、抗 EGFR 抗体薬をイリノテカン (IRI) と併用した場合の有効性の検討を行った。

静岡県立静岡がんセンターと愛知県がんセンターの 2 施設で、*KRAS* 野生型の切除不能進行再発大腸がんと診断された患者のうち、フッ化ピリミジン、オキサリプラチン、IRI に対し治療抵抗性もしくは不耐となり、その後に IRI と Pmab、もしくは IRI と Cmab の併用療法を施行された患者に対し後方視的解析を行った。なお、静岡県立静岡がんセンターおよび愛知県がんセンターそれぞれの倫理委員会で本研究は承認されている (倫理委員会承認番号: 静岡県立がんセンター T26-59-26-1-5、愛知県がんセンター 2017-1-034)。適格基準を満たしたのは 178 例 (Fig. 1) であり、全体では全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS) ともに Pmab 群 (n=44) と Cmab 群 (n=134) の間に有意差は認めなかった。

BFI が 6 ヶ月未満であった 132 例においては、OS 中央値が Pmab 群 (n=39) で 13.3 ヶ月、Cmab 群 (n=93) で 11.5 ヶ月であり、Pmab の優越性 ( $p=0.043$ ) が示された (Fig. 3)。PFS 中央値は Pmab 群で 5.8 ヶ月、Cmab 群で 4.9 ヶ月であった ( $p=0.055$ )。OS に対する多変量解析では Pmab の優越性が認められた (Table. 2)。2 群間で後治療に用いた Regorafenib や TAS-102 の使用率に有意な差が認められたが (Table. 3)、それらが生存期間に与える影響は少ないと考えられた (Table. 5, 6)。奏功割合は全体および BFI のどちらの場合も 2 群間に差は認めなかった。一方、BFI が 6 ヶ月以上では OS、PFS ともに Pmab 群 (n=5)、Cmab 群 (n=41) ともに有意差は認めなかった (Fig. 3)。

BFI 6 ヶ月未満で Pmab と Cmab の効果に差が生じた原因として、Bmab に不耐となった後のがん組織の微小環境は低酸素、低栄養状態になり、上皮成長因子 (EGF) の発現が亢進するが、既報では EGF のような EGFR に対して高親和性であるリガンドに対し、Pmab は Cmab と比較し阻害効率が低くなることが示唆されている。また、Pmab は Cmab よりも EGFR に対する親和性を約 8 倍有していると示されており、そのため差が生じた可能性が考えられた。

今まで Pmab と Cmab は同等の効果と考えられていたが、最終 Bmab 投与から半年以内に抗 EGFR 抗体薬を使用された患者間の比較では、Pmab 群は Cmab 群よりも、生存転機において良好な傾向があることが示唆された。最終 Bmab 投与から、その後の抗 EGFR 抗体薬の投与までの期間は、どちらの抗 EGFR 抗体薬を用い

るかという選択において重要な検討事項になりうると考えられた。