

標準治療終了後転移性大腸癌に対する S-1+ロイコボリン+ベバシズマブ療法臨床第Ⅱ相試験ならびにバイオマーカー研究

【申請者】

愛知県がんセンター中央病院
薬物療法部 医長 谷口 浩也

【共同研究者】

薬物療法部 部長 室 圭
医長 安藤 正志
医長 宇良 敬
医長 高張 大亮
医長 門脇 重憲

【研究目的】

標準治療に不応/不耐となった進行/再発大腸癌に対する S-1+ロイコボリン+ベバシズマブ療法の有効性と安全性を評価するため第Ⅱ相試験を行うこと、ならびに S-1+ロイコボリン+ベバシズマブ療法の効果予測因子となるようなバイオマーカーを探索することを主目的とした。

【研究計画】

「標準化学療法施行後に進行が認められた切除不能大腸がんに対する S-1+ロイコボリン+ベバシズマブ療法の臨床第Ⅱ相試験」（愛知県がんセンター中央病院 研究許可 平成 24 年 10 月 10 日 受付番号 4-71）として研究を実施。2013 年 10 月に目標症例数 30 例の登録を終了し、主要評価項目である 8 週時点での病勢コントロール割合は、2014 年 1 月に開催される米国臨床腫瘍学会 Gastrointestinal Cancers Symposium にて発表する予定とした。

バイオマーカー研究は、研究計画書を作成し、5-FU 代謝関連酵素（DPD を含む）発現量（mRNA レベル、タンパクレベル）ならびに活性（ELISA 法）を測定し奏効群と非奏効群での違いを明らかにする計画とした。

【実績】

2013年10月までに予定登録数を超える31例を登録した。27例時点での中間結果を2014年1月の米国臨床腫瘍学会 Gastrointestinal Cancers Symposiumにて発表した。27例での投与期間中央値は5.5サイクル、用量強度はS-1が84%、ベバシズマブが91%であった。主要評価項目の病勢コントロール割合は59%、奏効割合7%であった。無増悪生存期間中央値は3.9か月、全生存期間中央値は9.5か月であった。有害事象はCTCAE-Grade 3以上の口内炎が26%、下痢11%であった。概ね忍容可能で、期待できる効果も得られた。

【課題と展望】

登録終了し、最終結果は今年度の主たる学会等で発表する予定である。中間結果ではあるが、本治療は期待していた効果が得られたため、標準治療が不応となった大腸癌患者の治療オプションのひとつとなり得ると考えられた。一方で、口内炎や下痢の有害事象が忍容可能ではあるものの認められることから、有害事象対策を検討必要があるとともに有効性を予測できるバイオマーカーの探索が必要と考えられた。

バイオマーカー研究については、奏効例を2例認め、うち1例が予後不良なBRAF変異型であることから、病理組織等を用いた探索的バイオマーカー検討を予定していた。しかし、実際は組織が得られない患者も多く、検討に値するかどうかは、臨床試験の最終結果を見て判断する予定としている。

フルオロウラシル、イリノテカン、オキサリプラチンの3種の殺細胞性抗がん剤に加え、抗EGFR抗体と抗VEGF抗体が大腸癌治療の柱となっている。昨年、新たにマルチキナーゼ阻害剤のレゴラフェニブが使用可能となり、本年6月には新たにTAS-102という代謝拮抗剤が承認される予定となっている。それら新規薬剤が加わった大腸癌治療の中で本治療がどのような位置づけとなるか、今後明らかにしていく必要がある。