

➤ Primary endpoint : Relapse-free survival (RFS)

➤ Secondary endpoint : Overall survival (OS)

図 V-2-1 試験デザイン

(n=81), 直腸癌ではそれぞれ 75.9% (n=66), 66.7% (n=63) であり, いずれのサブセットでも有意差を認めていない (p=0.9712, p=0.1669).

4) 再 発

再発は 289 例中 71 例に認められ, UFT 群では 32 例 (22.1%), 手術単独群では 49 例 (34.0%) であった。初再発部位は, 結腸癌では治療群間で差はなかったが, 直腸癌では, 局所再発, 肺転移が UFT 群で少なく, とくに局所再発は著明に減少していた。

5) 考 察

本試験の背景として, すでいくつかの抗癌剤同士の比較を術後補助療法の臨床試験として実施されていた時期であり, 敢えて手術単独群を設定することはきわめて難しかったと考えられる。このため, 320 例の集積に 3 年を要するなど, 従来の国内試験よりも集積に時間がかかっている。しかしながら, 対象症例全体では UFT 群において 5 年無再発生存割合で有意であることから, この対象における UFT 群の意義は検証できていると考える。サブセット解析ではこの差が, おもに直腸癌での大きな差を反映していることが推定されている。しかし, 症例数の少ないサブセットでの検討であり, 結論は慎重

であるべきと考える。また, 再発部位でも局所再発, 肺転移, 肝転移の頻度のいずれも UFT 群で減少しており, 十分な手術郭清と術後補助療法により, 術後補助療法の意義は十分達成されていると考える。今後は, より大規模な臨床試験において, この成績を再確認する必要があると考えられた。

2. NSAS-CC

1) 概 略

TAC-CR の追跡期間中に, 厚生省主導による経口抗癌剤の再評価を目的とした市販後臨床試験として NSAS-CC (National Surgical Adjuvant Study of Colorectal Cancer) 試験が 1996 年から開始された。症例登録期間は 1996 年 10 月から 2001 年 4 月までに, 28 施設から 276 例が登録された。試験デザインは図 V-2-1 に示すように, 治癒切除の行われた Stage III 直腸癌を対象とし, 術後 6 週までに UFT 群 (400 mg/m²/day を 5 日間内服, 2 日間休薬で 12 カ月間内服, n=140) か, 手術単独群 (n=136) のいずれかに割り付けられた。各群 1 例が割付後に重複癌のため不適格とされた。調整因子は腫瘍部位 (上部直腸か, 下部直腸), pT (T1, T2 対 T3, T4), pN (N1, N2 対 N3), 施

設の4因子である。主評価項目は無再発生存 (relapse-free survival ; RFS), 副評価項目は全生存期間 (overall survival ; OS) である。統計学的デザインは, 5年生存割合を対照群 50~65%, UFT 群のハザード比を 0.667 と設定して, $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$, 2年間登録, 5年間追跡の条件下で各群 156~223 例と必要症例数が計算されている。2003年に登録後3年での中間解析が実施され, 有意に UFT 群が優れる成績が得られたため, 2004年 ASCO にて報告された¹¹⁾。患者背景は, 性, 年齢, 腫瘍部位, 深達度 (pT), リンパ節転移陽性数, 側方郭清実施数において群間の偏りは認められなかった。4個以上のリンパ節転移陽性症例数は UFT 群 40 例, 手術単独群 37 例, 側方郭清例 (38%) は UFT 群 49 例, 手術単独群 54 例であった。

2) 無再発生存, 全生存期間

主評価項目の RFS では 3年 RFS が UFT 群で 78%, 手術単独群で 60%, ハザード比 0.52 (95%信頼区間 0.33~0.81), $p=0.0014$ (Log-rank test) であった。また, OS は UFT 群 91%, 手術単独群 81%, ハザード比 0.42 (95%信頼区間 0.21~0.83), $p=0.0048$ (Log-rank test) と UFT 群が生存割合においても有意に優れる成績であった。

3) 再発

再発は UFT 群 32 例, 手術単独群 53 例と UFT 群に少なく, 初再発部位は局所再発, 肝転移, 肺転移のいずれも UFT 群でほぼ半数に減少した。とくに局所再発率は UFT 群 6%, 手術単独群で 10% とともに海外と比較して低い成績が示された。UFT 内服コンプライアンスは 12 カ月で 80% の患者が維持できていた。有害事象は Grade 3 が UFT 群で 16.5%, 手術単独群で 3.7% であったが, 内容は総ビリルビン上昇, AST/ALT 上昇, 下痢, 食欲不振, 皮疹が主体であった。18 例 (13%) が有害事象により内服中止をしている。

本試験の結論として, Stage III 直腸癌に対し

て治癒切除後に UFT を 12 カ月投与することにより, 再発および生存を改善できることが示された。また, 内服コンプライアンスは良好であり, 重篤な有害事象は少なく, 治療関連死亡は認めなかった。

4) 考察

本試験開始時には, 国内では海外の標準治療薬であるロイコボリン® (LV) が使用できず, 1999 年になって国内承認が行われた。ロイコボリン承認を受けて, 国内でも 5FU+アイソボリン® (I-LV) の週 1 回投与を術後補助療法として実施すべきとの意見もあったが, 臨床現場ではまだ経験がほとんどなく, 本試験を中止して, 海外標準をすぐに受け入れることには抵抗があった。また, 国内において経口抗癌剤の術後補助療法での意義を検証するためには最後の機会であり, 試験を継続することが決定された。もちろん, 患者への説明文書には, 海外での状況と本試験の意義を説明し, 被験者の試験参加決定の自由意思を尊重した。

本試験では症例数が少ないという問題点はあるが, Stage III に限定したこと, UFT 群の投与量を切除不能進行・再発大腸癌の適応用量の最大量を使用し, スケジュールはいわゆる 5 投 2 休という休薬期間を挟んだこと, 施設数が 28 施設と従来の国内試験と比較するときわめて少数の参加施設で実施され, 手術内容のばらつきを最小限にするなどの多くの改善が試みられた。UFT 群が手術単独群と比較して, 再発あるいは生存において臨床的有用性を示すことができなければ, 経口抗癌剤の術後補助療法での意義はないと結論する意図をもって試験計画が立てられたものであった。当時は UFT 以外の経口抗癌剤も使用されており, 本試験で経口抗癌剤の術後補助療法をすべて評価できるわけではないが, もっとも汎用されていた UFT を科学的に評価することにより, 方向性をつける意図もあった。手術単独群を対照群にするという臨床的にも厳しいデザインで開始したが, 前述のよ

うに1999年以降アイソボリンが使用できるようになり、手術単独群の妥当性が微妙となってきた。このため、試験期間を延長して症例数を増やすことが現実的でなくなり、検出力不足を覚悟して2001年4月で症例登録を打ち切った。登録終了後3年の中間解析により、予想を覆す結果が報告されたのである。

3年RFSにおいて手術単独と比較してUFT群が有意に優れる結果であり、かつその差が生存割合においても確認されたことである。さらに手術単独群の成績は直腸癌であるにもかかわらず、海外の結腸癌の術後補助療法例の無再発生存割合に匹敵するデータであった。この成績は、国内の直腸癌手術の治療成績がきわめて優れていることを示唆していると考えられる。海外では直腸癌に対して術前放射線化学療法を行うことを標準としているが、手術合併症や晩期障害を考慮すると、今回のNSAS-CCで示された成績は国内医療レベルの高さを示すものでもある。強い有害事象を伴う術前放射線化学療法と比較して、適正な手術、病理診断と経口抗癌剤のみによる術後補助療法で、海外と同等以上の治療成績を実現しているからである。同時に実施された結腸癌に対するUFT群の成績はまだ報告されておらず、結腸癌での意義は不明である。しかしながらTAC-CRとNSAS-CCで示された直腸癌に対する経口抗癌剤UFTの臨床的有用性はきわめてインパクトが大きい。

今後は、経口抗癌剤同士の比較や、イリノテカンやオキサリプラチンとの併用療法を術後補助療法として適応して、その臨床的意義を検証する大規模臨床試験の実施が望まれる。

III 最近の海外大規模比較試験の成績の国内導入に関する考察^{11)~16)}

切除不能進行・再発大腸癌に対する標準治療の進歩を術後補助療法に適応するために、海外ではすでにイリノテカンやオキサリプラチンの

併用療法の検討が実施されている。対象症例はStage IIまたはIIIであり、対照群は5FU+LVがMayo, RPMI, de Gramontなどで使用されている(表V-2-2)。経口抗癌剤では、UFT/LV¹²⁾とCapecitabine¹³⁾が、イリノテカン併用ではIFL療法は治療関連死亡を含む有害事象が強いとされ、IFL療法は術後補助療法として使用すべきでないとされている¹⁴⁾。PETACC-3試験では、調整後ではあるがFOLFIRI療法の術後補助療法の意義が検証されている¹⁶⁾。一方、オキサリプラチンの併用療法であるFOLFOX4療法についてはMOSAIC試験によりde Gramont(LV 5FU 2)療法よりも3年DFSで5%改善することが示されている¹⁴⁾。さらにNSABP C-07試験により、急速静注の5FU+LV(RPMI)療法にオキサリプラチンを併用したFLOX療法でも同様に3年DFSで5%改善することが報告された¹⁵⁾。

これらは大規模比較試験の成績であり、エビデンスレベルはもっとも高い。イリノテカンやオキサリプラチンには、悪心・嘔吐、下痢などの消化器症状や末梢神経炎などの強い有害事象が認められている。さらに、持続点滴が必要な場合にはカテーテル・ポート設置が必要である。薬剤費も最近ではきわめて高価で、FOLFOX療法では月に50万円程度になり、カテーテル・ポート費用が10万円必要である。大腸癌患者数の急激な増加、手術症例の増加は、最終的に術後補助療法の対象例の増加につながる。有害事象、医療費を考慮しながら、さらには国内の手術成績を冷静に評価したうえで、海外術後補助療法の国内導入を判断しなければならない。術前診断、正確な手術、リンパ節郭清、病理診断など国内の優れた医療システムは、海外の高価な医療を適応せずに同等以上の治療成績を国内患者に提供できる可能性があると考えられる。

現在、JCOG 0205試験において症例登録が実施されている5FU+アイソボリン対UFT/LVのStage III大腸癌治癒切除症例での術後補

表V-2-2 最近の術後補助化学療法の第III相試験

レジメン	症例数	生存割合 OS	無病生存割合 DFS	無再発生存割合 RFS
C 89803 ¹¹⁾				
5 FU/LV (RPMI)	629			
IFL	635			
Stage III		p=0.88		p=0.84
NSABP C-06 ¹²⁾		5年	5年	5年
5 FU/LV (RPMI)	803	78.7%	68.3%	76.4%
UFT/LV	805	78.7%	66.9%	74.5%
Stage II/III		p=0.88	p=0.79	p=0.62
X-ACT ¹³⁾		3年	3年	3年
5 FU/LV (Mayo)	983	77.6%	60.6%	61.9%
Capecitabine	1,004	81.3%	64.2%	65.5%
Stage III		p=0.0706	p=0.0528	p=0.0407
MOSAIC ¹⁴⁾		3年	3年	
FL (De Gramont)	1,123	86.6%	72.8%	
FL+Oxaliplatin (FOLFOX 4)	1,123	87.7%	77.9%	
Stage II/III			p<0.01	
NSABP C-07 ¹⁵⁾				
FL (RPMI)	1,207		71.6%	
FLOX	1,200		76.5%	
Stage II/III			p<0.004	
PETACC-3 ¹⁶⁾			3年	3年
LV 5 FU 2	1,050		60.4%	62.5%
FOLFIRI	1,044		65.2%	67.9%
Stage III			p=0.021	p=0.009

助療法の検討は、術後補助療法の投与ルートの同等性を評価するだけではなく、国内での手術内容やリンパ節郭清に関する最近の前向き研究として1,100例の重要な臨床データを提供することが可能である¹⁷⁾。海外データの国内導入については、結果のみではなくその医療環境の背景を十分に吟味しないと時に不要な医療を取り込むリスクがあるため慎重な対応が必要である。

まとめ

大腸癌治療ガイドラインには術後補助療法の

推奨レジメンとして、5FU+アイソボリン療法を第一に推奨している。なんらかの理由で静注療法ができない場合には、海外で比較試験成績が報告されているUFT/LVやCapecitabine(国内未承認)を次の選択肢と考えるもよい。現時点においては、術後補助療法としてのイリノテカンやオキサリプラチンの併用療法の使用は慎重であるべきであろう。

文献

- 1) 北條慶一, 梶谷 環: 大腸癌の補助化学療法(梶谷班一次方式)の成績—厚生省がん研究助成金による大腸癌各種治療法に関する総合的研究班(班

- 長 梶谷環)の第一次共同研究の報告. 癌と化学療法 1986; 13: 3063-3073
- 2) 松田泰次, 安富正幸, 菊地金男, 他: 共同研究による大腸癌の術後補助化学療法の検討 (第3報) 術後5年成績について. 癌と化学療法 1991; 18: 461-469
 - 3) The Colorectal Cancer Chemotherapy Study Group of Japan: Five-year results of randomized controlled trial of adjuvant chemotherapy for curatively resected colorectal carcinoma. Jpn J Clin Oncol 1995; 25: 91-103
 - 4) 小平 進, 菊地金男, 井口 潔, 他: 共同研究による大腸癌の術後補助化学療法の検討—第2次研究 (第1報) 治癒切除例の背景因子, 副作用ならびに3年生存割合の検討. 癌と化学療法 1989; 16: 3399-3408
 - 5) 西田 修, 内野純一, 菊地金男, 他: 共同研究による大腸癌の術後補助化学療法の検討—第2次研究 (第3報) 治癒切除例の術後5年成績について. 癌と化学療法 1993; 20: 101-108
 - 6) Kodaira S, Kikuchi K, Yasutomi M, et al: Postoperative adjuvant chemotherapy with mitomycin C and UFT for curatively resected rectal cancer. Results from the Cooperative Project No. 7 Group of the Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment of Cancer. Int J Clin Oncol 1998; 3: 357-364
 - 7) Watanabe M, Nishida O, Kunii Y, et al: Randomized controlled trial of the efficacy of adjuvant immunochemotherapy and adjuvant chemotherapy for colorectal cancer, using different combinations of the intracutaneous streptococcal preparation OK-432 and the oral pyrimidines 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil and uracil/tegafur. Int J Clin Oncol 2004; 9: 98-106
 - 8) Nakazato H, Koike A, Sail S, et al: Efficacy of oral UFT as adjuvant chemotherapy to curative resection of colorectal cancer: a prospective randomized clinical trial. Proc ASCO 1997; 16: 279 a, (# 990)
 - 9) Kato T, Ohashi Y, Nakazato H, et al: Efficacy of oral UFT as adjuvant chemotherapy to curative resection of colorectal cancer: multicenter prospective randomized trial. Langenbeck's Arch Surg 2002; 386: 575-581
 - 10) Akasu T, Moriya Y, Yoshida S, et al: Adjuvant oral uracil and tegafur (UFT) improves survival after complete mesorectal excision (ME) for pathological TNM stage III rectal cancer (RC): Results of the National Surgical Adjuvant Study (NSAS)-Colorectal Cancer (CC)-01 randomized trial. Proc ASCO 2004; 22: 251 s (abst # 3524)
 - 11) Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al: Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (Intergroup trial CALGB C 89803). Proc ASCO 2004; 22: 245 s (abst # 3500)
 - 12) Wolmark N, Wieand S, Lembersky B, et al: A phase III trial comparing oral UFT to FULV in stage II and III carcinoma of the colon: Results of NSABP protocol C-06. Proc ASCO 2004; 22: 247 s (abst # 3506)
 - 13) Cassidy J, Scheithauer W, Mckendrick J, et al: Capecitabine (X) vs bolus 5-FU/leucovorin (LV) as adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT study): positive efficacy results of a phase III trial. Proc ASCO 2004; 22: 247 s (abst # 3509)
 - 14) Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004; 350: 2342-2351
 - 15) Wolmark N, Wieand S, Kuebler JP, et al: A phase III trial comparing FULV to FULV+oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07. Proc ASCO 2005; 23: LBA # 3500
 - 16) Van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D, et al: Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients (pts). (PETACC 3) Proc ASCO 2005; 23: LBA # 8
 - 17) 島田安博, 濱口哲弥, 森谷亘皓, 他: JCOG 0205 Stage III治癒切除大腸がんに対する術後補助療法のランダム化第III相比較臨床試験: 5FU/1-LV対UFT/LV. 日本大腸肛門病学会誌 2005; 58: 482 (S 2-01)

大腸がん

FOLFOX/FOLFIRI療法の臨床導入

標準化学療法

実際

国立がんセンター中央病院消化器診療グループ長 島田安博 / 編



切除不能・転移性進行大腸がんに対する標準的化学療法のエビデンス

切除不能・転移性進行大腸がんに対する標準的化学療法のエビデンス

転移性大腸がんに対する抗がん剤治療のエビデンス

大腸がんは、生活様式の変化から近年国内でも急激に患者数が増加しています。多くの患者は早期発見、外科手術により長期生存、治癒が可能です。しかしながら、手術後に再発したり、初診時に肝転移や肺転移が認められ、治癒切除ができない患者も増加しています。以前は大腸がんに対する有効な抗がん剤は少なく、効果と副作用のバランスからはその臨床的意義さえ疑われた状況でした。1980年代後半から5-FU+ロイコボリン併用療法、1990年代前半のイリノテカンの登場、2000年以降のオキサリプラチン併用療法の臨床評価により、大腸がん患者の生存期間は大幅に改善しました。抗がん剤治療において生存期間を3カ月延長することは大変なことですが、大腸がんでは約4年あまりで10カ月もの延命が実現され、生存期間の中央値は20カ月を越えています。このような治療成績の進歩は多くの海外臨床試験により実現されてきました。すなわち、大腸がんにおいては、抗がん剤の「標準治療」が確立したといえることができます。「標準治療」とは、臨床的有用性である生存期間の延長が複数の臨床試験により証明され、初回化学療法例では最初に使用することが強く推奨される治療レジメンであると定義できます。したがって、臨床現場では、可及的速やかにこのような標準治療レジメンを実施し、患者に対して適切な医療を提供しなければならないこととなります。

2005年7月に、「大腸癌治療ガイドライン(2005年版 医師用)」(1)が大腸癌研究会から発表されました。本治療ガイドライン前文には、①治療方針の標準化、②施設間格差の解消、③適正な診療・治療の実施などを目的としている旨が記載されています。今回取りあげるFOLFOX/FOLFIRI療法はガイドラインでも標準治療として記載されています。海外のガイドラインの一つであるNCCNガイドライン(<http://www.nccn.org/>)にも同様に引用されております。

1 転移性大腸がんに対する抗がん剤治療のエビデンス

転移性大腸がんに対する抗がん剤治療は、いくつかの大規模臨床試験の結果、現在のFOLFOX/FOLFIRI療法が確立されてきました。

転移・再発大腸がんに対して化学療法を実施しない場合の生存期間の中央値はわずかに約8カ月であり、抗がん剤治療によりこの生存期間を延長することを目指して臨

表1 切除不能・転移性大腸がんに対する抗がん剤治療の第Ⅲ相試験

レジメン	症例数	生存期間	無増悪期間	奏効率
Mayo	448	56.8W	22W	14.4%
De Gramont	433	62W	27.6W	32.6%
		P = 0.067	P = 0.0012	P = 0.0004
Mayo	167	11.9M	4.0M	12%
AIO	164	13.7M	5.6M	17%
		P = 0.70	P = 0.029	NS
BSC	90	6.5M		
Irinotecan (2nd Line)	189	9.2M		
		P = 0.0001		
Bolus 5-FU/LV	226	12.6M	4.3M	21%
Irinotecan+Bolus 5-FU/LV	231	14.8M	7.0M	39%
		P = 0.04	P = 0.004	P < 0.001
Infusional 5-FU/LV	188	14.1M	4.4M	31%
Irinotecan+Infusional 5-FU/LV	199	17.4M	6.7M	49%
		P = 0.031	P < 0.001	P < 0.001
LV5FU2	210	14.7M	6.2M	22.3%
FOLFOX4	210	16.2M	9.0M	50.7%
		P = 0.12	P = 0.0003	P = 0.0001
LV5FU2	151		2.7M	0.0%
Oxaliplatin	156		1.6M	1.3%
FOLFOX4	152		4.6M	9.9%
(2nd Line, EFC4584)			P = 0.03	P = 0.50
			P < 0.0001	P < 0.0001
IFL	264	15.0M	6.9M	31%
FOLFOX4	267	19.5M	8.7M	45%
Irinotecan+Oxaliplatin (1st Line, N9741)	264	17.4M	6.5M	34%
		P = 0.0001	P = 0.0014	P = 0.002
		P = 0.04	P > 0.05	P = 0.03
IFL+Placebo	411	15.6M	6.2M	34.8%
IFL+Bevacizumab (1st Line)	402	20.3M	10.6M	44.8%
		P < 0.001	P < 0.001	P = 0.004
Irinotecan	111	6.9M	1.5M	10.8%
Irinotecan+Cetuximab (2nd Line)	218	8.6M	4.1M	22.9%
		P = 0.48	P < 0.001	P = 0.007
FOLFOX4	289	10.7M		
FOLFOX4+Bevacizumab (10mg/kg) (2nd Line, E3200)	290	12.5M		
		P = 0.0024		

床試験が実施されてきました。5-FU+ロイコボリン(LV)併用療法と5-FU単独の比較、5-FU+ロイコボリン併用療法の急速静注(Mayo Clinicレジメン, RPMIレジメン)と持続静注(de Gramontレジメン)の比較、CPT-11単独とBSC(Best supportive care)との比較、IFLレジメンと5-FU+ロイコボリンの比較、FOLFIRI(infusional 5-FU+LVとIrinotecanの併用)/AIO+IRIとde Gramont/AIOとの比

較, N9741 試験での FOLFOX (infusional 5-FU+LV と Oxaliplatin の併用) 対 IFL (bolus 5-FU+LV と Oxaliplatin の併用) 対 IROX (Irinotecan と Oxaliplatin の併用) の比較など, 多くの大規模比較試験の積み重ねにより, 治療成績の驚異的な向上が実現できました. 国内において現時点で臨床試験成績に基づき推奨できる標準的な 1 次治療 (初回化学療法例に対する抗がん剤治療) は FOLFOX 療法あるいは FOLFIRI 療法と考えられます. この基礎になっている臨床試験成績は N9741 試験と GERCOR 試験です.

N9741 試験での生存期間は, FOLFOX:19.5 カ月, IFL:15.0 カ月, IROX:17.4 カ月であり, IFL と比較して有意 ($P = 0.0001$) に FOLFOX の延命効果が示されています. また GERCOR 試験での生存期間は FOLFIRI → FOLFOX:21.5 カ月, FOLFOX → FOLFIRI:20.6 カ月とともに 20 カ月を越える成績を示し, 高く評価されています. 現時点では, 5-FU+ロイコボリン, Irinotecan, Oxaliplatin の 3 種類の作用機序の異なる薬剤を併用療法として使用することが, 全体としての生存期間の延長に繋がると考えられています. このため, 治療に伴う有害事象にいかにかうまく対応して, 長期間治療を継続できるかが治療のポイントになります.

FOLFOX 療法や FOLFIRI 療法以外に選択できる治療法として以下の治療法がありますので, 全身状態や臓器機能を十分に考慮して実施の可否を判断する必要があります. 例えば, 高齢者や臓器機能に問題のある患者, 全身状態の悪い患者では, より毒性の少ない 5-FU+アイソボリン (活性部分である L 型ロイコボリン) 療法あるいはこれとの非劣性の検証された UFT/LV 錠療法が選択可能です. 海外で承認されている Capecitabine も同様に 5-FU+LV 療法との非劣性が海外試験で証明されていますが, 国内未承認です. 今後は Oxaliplatin や Irinotecan との併用療法で検討されることになると思います. Irinotecan に関しては, 急速静注の 5-FU+LV との併用である IFL 療法は下痢や白血球減少/好中球減少などの有害事象が比較的強く, N9741 試験成績から FOLFOX に劣ることが示され, 選択順位は低くなっています.

さらに最近では新規抗がん剤として分子標的治療薬が FOLFOX 療法や FOLFIRI 療法との併用で検討されています. 新たな展開を考えるうえでも, FOLFOX 療法や FOLFIRI 療法が基礎的治療法となります. 海外においては, 抗 VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) 抗体医薬品である Bevacizumab (Avastin) の併用が積極的に検討され, 2005 年 ASCO では 2 次治療として FOLFOX4+Bevacizumab 対 FOLFOX4+Placebo の比較試験である E3200 試験の結果が報告されました. 高用量 Bevacizumab (10mg/kg) の併用により, 無増悪生存期間や生存期間が延長するという結果でした. 1 次治療において既に IFL+Bevacizumab で 20 カ月を越える生存期間の報告があり, 2 次治療においてもその併用効果が実証されたことになり, 大腸がん治療のさらなる進歩が期待されています. 現在, 1 次治療例を対象として FOLFOX4+Bevacizumab 対 FOLFOX4+Placebo の比較試験が実施されており,

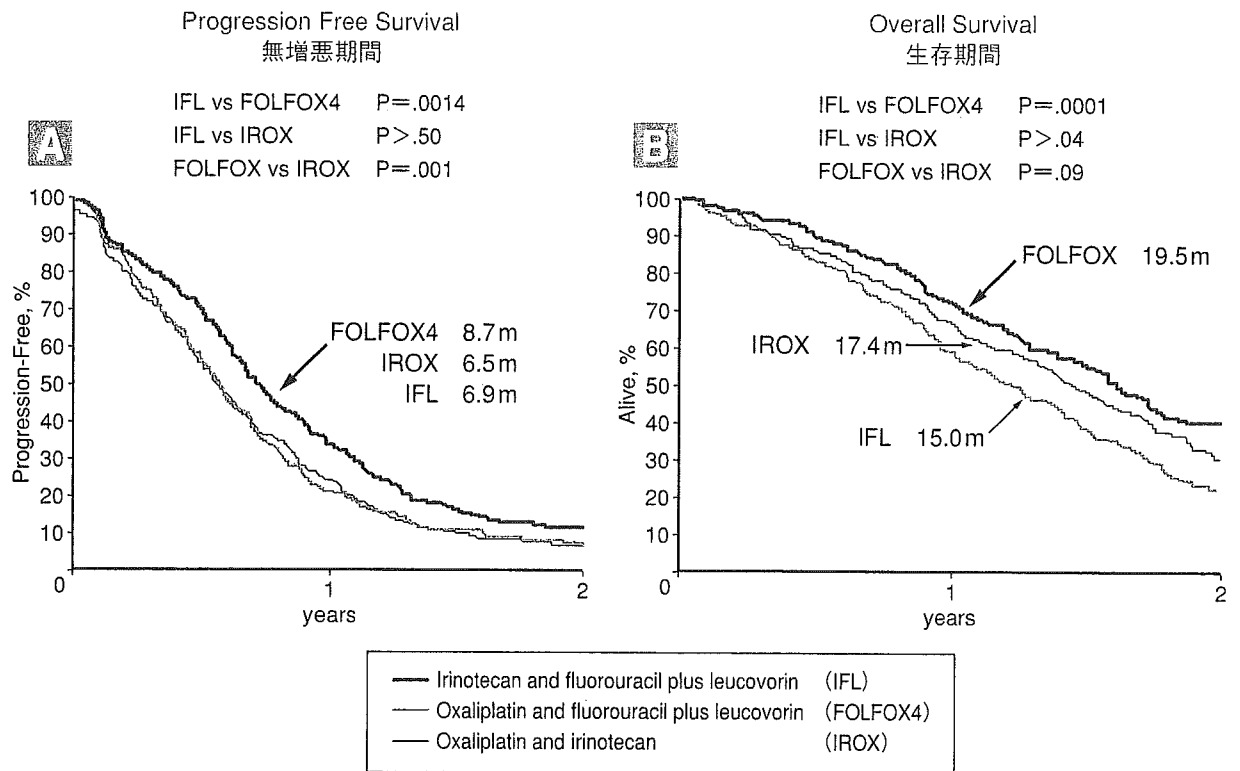


図1 IFL/FOLFOX/IROX in Advanced Colorectal Cancer (1st Line)
 初回化学療法例の転移進行大腸がんを対象とした IFL/FOLFOX/IROX の第Ⅲ相比較試験

Conclusion : The FOLFOX regimen was active and comparatively safe. It should be considered as a standard therapy for patients with advanced colorectal cancer.
 FOLFOX は有用で比較的安全に実施できる。初回化学療法例の標準治療と判断される。

Reference	Treatment Status	Median Survival
Scheithauer et al. 1993 BMJ	Before any active chemotherapy	6 mo
Cochrane Database 2000	Fluoropyrimidine only	10-12 mo
Saltz et al. and de Gramont et al. 2000 NEJM, JCO	Fluoropyrimidine and one other active cytotoxic chemotherapeutic agent (irinotecan or oxaliplatin)	14-16 mo
Goldberg et al. 2004 JCO	Fluoropyrimidine, irinotecan, and oxaliplatin (in combination or as sequential therapy)	> 20 mo
Hurwitz et al. 2004 NEJM	or Cytotoxic chemotherapy and targeted therapy	> 20 mo

Trends in the Median Survival of Patients with Advanced Colorectal Cancer.
 Adapted from Grothey et al.

N Engl J Med 2005 ; 352 : 476-87.

図2 転移性大腸がんに対する抗がん剤治療の革命的進歩 新治療による着実な生存期間の延長

その結果により、Bevacizumab の大腸がん治療における位置づけが明確になると考えられています。また、EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) 阻害剤である Cetuximab (Erbix) は Irinotecan 抵抗性あるいは不耐性例で Irinotecan と再度併用することにより有効性を示すことが報告されています。

切除不能転移・再発大腸がんに対する化学療法は、5-FU → 5-FU/LV → IFL → FOLFOX → FOLFIRI → IFL + Bevacizumab → FOLFOX + Bevacizumab と着実に進歩し、現在では生存期間が 20 カ月を越える時代になりました。国内でも 2005 年 2 月持続点滴による 5-FU + アイソボリン療法、4 月には待望の Oxaliplatin が承認され、2006 年以降には Bevacizumab や Capecitabine の承認が予想されています。

かつて消化器がんのなかで最も抗がん剤が効かないがん腫とされていた大腸がんに対する評価は最近の数年で大きく変化し、最も抗がん剤治療が有効な消化器がんとなりました。そして、多くの計画的な臨床試験の積み重ねにより、標準的治療が進化し、国際的標準治療として FOLFOX/FOLFIRI 療法が確立されたといえます。第一線病院において、このような標準治療を実施し、きたるべく次世代の標準治療である抗体医薬品の併用に向けて十分な準備を行わなければなりません。「標準治療」であるが故に、最善の医療として患者さんに提供する責任が臨床現場の医療者にはあるわけです。

2 国際的標準治療を臨床現場に導入するために

FOLFOX/FOLFIRI 療法は **図 3** に示すように、複雑な投与スケジュールです。持続点滴静注による 5-FU + LV 療法をベースに Irinotecan や Oxaliplatin が組み込まれたものですが、いくつかのスケジュールがあり、煩雑です。

さらに、48 時間持続点滴というスケジュールのために、中心静脈ルートへカテーテル挿入とポート造設が必要になります。混雑する外来での対応を考慮しますと、2 週間に 2 日受診する FOLFOX4 よりも 1 日のみの mFOLFOX6 (modified FOLFOX6, **表 2**) あるいは FOLFIRI の選択も考慮しなければなりません。

そして、患者さんにはこのような複雑な点滴を入院ではなく、外来と自宅で実施するために、治療に伴う有害事象やカテーテル/ポート合併症についてもご理解をいただく必要があります。看護師さんを中心に入院から外来への継続的患者指導も重要になります。

5-FU, アイソボリン, Irinotecan あるいは Oxaliplatin の 3 種類の薬剤を使用し、特に 5-FU を Infusor という持続点滴用の容器に注入したり、アイソボリンの小用量バイアルのために薬剤調製に長時間かかることが判明しました。

このような国立がんセンター中央病院での経験から、医師のみではなく、看護師、

薬剤師の治療チームによる共同作業が必要であると考えました。これらの成果が、クリニカルパス、患者服薬指導パンフレット、退院時処方の一統化などであります。看

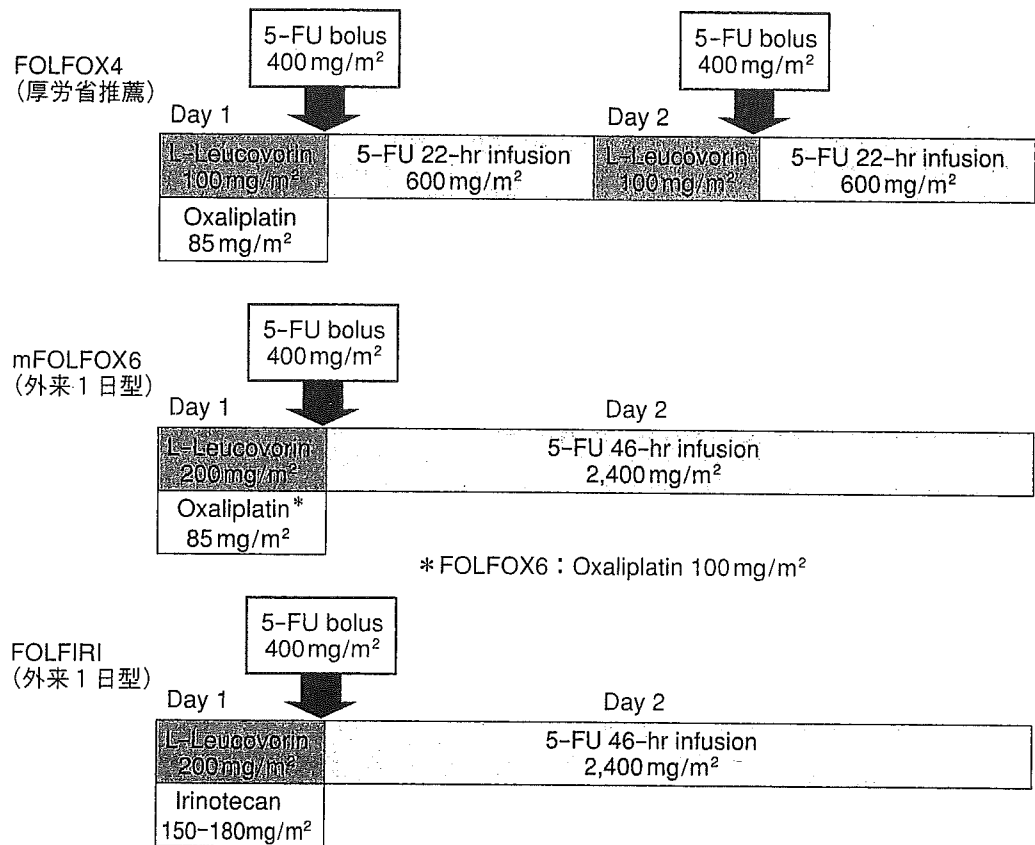


図3 FOLFOX/FOLFIRI 治療スケジュール

表2 mFOLFOX6 (オキサリプラチン 85mg/m²) 指示票

No	薬品名・規格	投与量	手技	投与ルート	点滴時間・速度	day (1)
1	カイトリル注 3mg/3mL デカドロン注 8mg/2mL 5%ブドウ糖液 100mL	1A 8mg 50mL	中心静脈注射	中心静脈ルート メイン1	15分	0:00
2	アイソボリン注 25mg 5%ブドウ糖液 500mL	200mg/m ² 500mL	中心静脈注射	中心静脈ルート メイン1	2時間	0:15
3	エルプラット注 100mg 5%ブドウ糖液 250mL	85mg/m ² 250mL	中心静脈注射	中心静脈側管1	2時間	0:15
4	5-FU 250mg/5mL	400mg/m ²	ワンショット静注	中心静脈ルート メイン1		2:15
5	5-FU 250mg/5mL 生理食塩液 250mL	2400mg/m ² 全量で230mL に調整	中心静脈注射	中心静脈ルート メイン1	5mL/h インターミット LV5	2:15

護師も病棟，放射線診断部 IVR 部門，外来通院治療センターの 3 部門の協力で，継続的なクリニカル・パスの完成につながりました。抗がん剤治療のチーム医療のモデルの一つとして，多くの医療機関のスタッフの方々にもご参考にしていただきたく，チームのメンバーにポイントについて述べていただきました。

3 抗がん剤治療と医療費

大腸がんに対する抗がん剤治療は生存期間の延長において極めて素晴らしい進歩を成し遂げました。患者数の多い大腸がんであり，このような治療成績の向上は，患者にとっても，医療者にとっても大変勇気づけられることです。しかし，治療に伴う医療費が高騰しており，生存期間の延長とそのために必要な医療費について検討しなければいけない状況になっています **表 3**。がん治療の進歩は社会にとっても重要であることは誰も否定しないわけですが，現実的に医療保険制度が逼迫している現状で，医療費の膨張についても継続的に検討する必要があります。臨床現場では，治療の適応についても慎重に判断することが要求されています。FOLFOX 療法や FOLFIRI 療法に関するエビデンスはまだ 1 次治療と 2 次治療でしか確立していません。状態の悪い患者にとって，強い副作用と不要な経済的負担を強いることにならないような臨床的判断が要求されます。

参考までに国立がんセンター中央病院での FOLFOX 療法と FOLFIRI 療法の制吐剤を含めた薬価ベースの 1 回投与の薬剤料は FOLFOX 療法で 212,509 円，

表 3 The Price Tag on Progress · Chemotherapy for Colorectal Cancer : Deborah Schrag, M.D.

Estimated Drug Costs for Eight Weeks of Treatment for Metastatic Colorectal Cancer 治療開始 2 カ月の薬剤費の比較		
Regimen	Drugs and Schedule of Administration	Drug Costs *
		\$
Regimens containing fluorouracil	(3 万円 / 2 月)	
Mayo Clinic	Monthly bolus of fluorouracil plus leucovorin	63
Roswell Park	Weekly bolus of fluorouracil plus leucovorin	304
LV5FU2	Biweekly fluorouracil plus leucovorin in a 48-hr infusion	263
Regimens containing irinotecan or oxaliplatin	(100 万 / 2 月)	
Irinotecan alone	Weekly bolus	9,497
IFL	Weekly bolus of fluorouracil plus irinotecan	9,539
FOLFIRI	LV5FU2 with biweekly irinotecan	9,381
FOLFOX	LV5FU2 with biweekly oxaliplatin	11,889
Regimens containing bevacizumab or cetuximab	(200 ~ 300 万円 / 2 月)	
FOLFIRI with bevacizumab	FOLFIRI with fortnightly bevacizumab	21,399
FOLFOX with bevacizumab	FOLFOX with biweekly bevacizumab	21,033
Irinotecan with cetuximab	Weekly irinotecan with cetuximab	30,790
FOLFIRI with cetuximab	FOLFIRI and weekly cetuximab	30,675

* Costs represent 95 percent of the average wholesale price in May 2004.

FOLFIRIで124,485円(体表面積1.7m²として)です。2週ごとの投与ですので、月42万円、25万円がかかります。消化器毒性、血液毒性、末梢神経障害などの有害事象や症状コントロールと延命を目指した対症療法であることを考慮し、医療費を意識しながら治療法の選択を行うことが臨床現場では必要となってきました。

(島田安博)

Q1. 初回化学療法の場合、FOLFOX と FOLFIRI はどちらがより推奨されますか。

A1. GERCOR 試験で示されているように、現時点で明らかにどちらの治療法が優れるという結果はありません。しかしながら、N9741 試験では FOLFOX4 > IFL の成績があります。これを根拠に初回化学療法例に対する 1 次治療を FOLFOX4 とすることは妥当ですが、FOLFIRI を否定しているわけではありません。したがって、現時点では有害事象の種類や程度などを参考にして選択することになります。FOLFIRI では悪心、嘔吐、下痢、白血球減少、脱毛が主であり、FOLFOX では白血球減少、血小板減少、末梢神経障害が主です。FOLFIRI では消化器症状が比較的強く発現します。また脱毛も FOLFOX より高度です。FOLFOX では投与初期の消化器症状は少ない印象がありますが、複数回投与後の末梢神経障害や蓄積性の血液毒性が問題になります。稀に出現する複数回投与後のアレルギー症状の注意も必要です。

Q2. FOLFOX では FOLFOX4 と FOLFOX6 以外でどちらがより推奨されますか。

A2. 本来は比較試験で新規治療スケジュールを評価してゆくのが通常ですが、FOLFOX 療法では少数例での検討から投与スケジュールの修正が実施されています。その中で多くの第Ⅲ相試験で採用され、汎用されているのが FOLFOX4 療法といえます。しかしながら、2 週間の間に 2 日間外来通院が必要であることが問題です。持続 5-FU の投与量が 600 mg/m²/22 時間を 2 日間ですので有害事象が軽度である可能性があります。一方 mFOLFOX6 などの外来 1 日法は外来通院が 1 日となる利点がありますが、大規模比較試験での検討が少ない問題点があります。

本来ならば、これらの投与スケジュールの比較検討が必要なのですが、抗体医薬品の登場により、FOLFOX の投与スケジュール評価の研究優先度が下がったと考えられます。

国内においても FOLFOX4 や mFOLFOX6, FOLFOX6 などの検討が行われていますので、歴史的対照での比較ですが、それぞれの治療法の特徴が判明することが期待されます。

Q3. 持続点滴静注の代替に経口抗がん剤を使用することが許容されますか。

A3. 中心静脈カテーテル挿入やポート造設の煩雑さを考えると、経口抗がん剤と

Irinotecan や Oxaliplatin との併用を検討したいという考えも理解できます。現在 Capecitabine や UFT/LV などとの併用試験が検討されていますが、最終的な大規模比較試験成績は公表されていません。

したがって、経口抗がん剤の代替を積極的に検証した臨床試験成績がないため、「試験的治療」と位置づけられます。標準的治療が持続点滴の FOLFOX や FOLFIRI であることを患者に十分に説明したうえで、臨床試験として経口抗がん剤との併用療法を検討することは可能です。しかし、一般臨床において、経口抗がん剤の利便性のみでこのような併用療法を実施することは推奨できません。標準治療と比較して臨床的に劣る可能性が否定できないからです。国内は経口抗がん剤に関しては多くの臨床経験がありますので、ぜひとも FOLFOX や FOLFIRI の経口剤併用レジメンを検討する必要があります。さらに、術後補助療法への展開も期待されますので、早急に検討すべきと考えます。

Q4. FOLFOX での末梢神経障害の対処法は？

A4. FOLFOX での末梢神経障害は、投与早期に発現する冷たいもので誘発される神経障害や咽頭絞扼感が有名です。しかしながらこれらは一過性で数日間のうちに消失します。点滴後数日の日常生活の注意で対応可能です。

一方、Oxaliplatin 総投与量が 850mg/m^2 で 10%、 $1,020\text{mg/m}^2$ で 20% の患者に遅発性末梢神経炎が出現すると添付文書に記載されています。現状では、この投与量に達し、ボタンをはめにくい、新聞をめくれないなどの日常生活に支障が出るような場合には、中断をするべきと考えます。その間は Oxaliplatin を除いた deGramont で継続する方法や FOLFIRI 療法へ変更するなどを考慮してよいと思います。治療効果が極めて良好であれば、いったん抗がん剤治療を休止することも可能です。現在、カルシウムやマグネシウムの補給や末梢神経障害の治療薬も検討されていますが、有効性は未定です。

(島田安博)

FOLFOX, FOLFIRI の 有害事象と投与継続のコツ

1 FOLFOX, FOLFIRI の有害事象とその対策

a. FOLFOX

FOLFOX は、5-フルオロウラシル (5-FU) + ロイコボリン (LV) 療法の持続静注 regimen に、オキサリプラチンを加えた治療法です。したがって、それぞれの有害事象がどちらも出現する可能性があります。

1) 末梢神経毒性

オキサリプラチンに特徴的な有害事象として、末梢神経毒性があります。これは可逆的なもので、手足末端や口唇周囲のしびれ、痛みなどの感覚異常として出現し、投与後すぐに出現する急性神経毒性と、投与を繰り返すことによる蓄積性の慢性神経毒性に大別されます。

急性神経毒性は、手足末端や口唇周囲のしびれとして 90% 以上の症例で出現し、ごく稀に重症例ではテタニー様症状 (手足やあごのこわばりなど) を呈することがあります。通常は感覚障害のみで、投与中もしくは投与後すぐに出現し、数時間から数日のうちに消失する可逆性変化です。この「しびれ」は冷たいものや冷たい空気に触れることで誘発されることが特徴的です。患者にオキサリプラチン投与後数日間は冷たいものに直接触れないよう指導する必要があります。また他に重要な急性神経毒性として、1% 弱の確率で起こるといわれる咽頭喉頭感覚異常があります。これは、主に投与中に呼吸困難感や嚥下困難感で出現するものですが、実際に咽頭や喉頭が収縮・閉塞するわけではなく感覚異常のみであり、患者にあらかじめ十分にそのことを知らせておく必要があります。

慢性神経毒性は、オキサリプラチンを繰り返し投与するにつれて蓄積性に増強する神経症状です。急性神経毒性と同様に手足末端のしびれなどの感覚異常として出現し、シスプラチンでみられるような内耳神経障害はほとんどありません。総投与量が増加するにつれてしびれの出現期間も延び、程度も悪化していきます。そのため FOLFOX 療法の DLT (容量制限毒性) とされていて、重症例では投与サイクルの間 (14 日間) ずっとしびれが持続し、ボタンをかける動作ができないなど日常生活に支障をきたすほどになることもあります (総投与量 $1,170 \text{ mg/m}^2$ になると全体の 50% に出現¹⁾。添付文書の記載では、総投与量 850 mg/m^2 (10 回投与) で 10%, $1,020 \text{ mg/m}^2$

(12回投与)で20%に出現)。その場合はオキサリプラチン投与を休止し、神経毒性が改善するのを待つ必要があります。Grotheyら¹⁾の報告によると、日常生活に支障をきたし投与を中止してから神経毒性が改善するまで、中央値で13週間かかるとされています。また慢性神経毒性は冷たいものにより誘発されることはなく持続的なものです。運動神経に障害が出ることもありません。

オキサリプラチンの神経毒性に対する対処法・予防法については、現段階ではまだコンセンサスの得られている薬剤や方法はありません。

急性神経毒性については、まず冷たいものに触れるのを避けることが第一です。咽頭喉頭感覚異常が出現した場合は、オキサリプラチンの投与速度を遅くする(6時間かけて投与する)ことでほぼ防ぐことができます。

慢性神経毒性については、オキサリプラチンをしばらく休薬することが必要です。そこで、その可逆性を利用して欧米では、オキサリプラチンの総投与量をできるだけ増やすために、3カ月ごとに計画的にオキサリプラチンをon/offする臨床試験が現在行われています。

他に、神経毒性に対する予防・対処法として現在有力視されている薬剤としては、 Ca^{2+}/Mg^{2+} の点滴投与、Carbamazepine、Glutathioneなどがありますが、いずれも信頼性のあるエビデンスはまだありません。

2) 血液毒性

FOLFOXに含まれる5-FU+LV持続静注 regimenにはde Gramont regimenやsLV5FU2 regimenがあり、いずれも5-FUの急速静注と持続静注の両方を含んでいますが、5-FUの急速静注では有害事象として白血球減少、好中球減少など骨髄抑制が出やすいことが知られています。そこにオキサリプラチンが加わることでやや血液毒性の頻度が増し、Grade 3以上の好中球減少は添付文書の記載では40～50%にみられるとされています。また血小板減少についてもGrade 3以上は4～5%でみられると記載されています。

発熱性好中球減少が出現した場合は、原則として入院のうえ抗菌薬の投与、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の投与を行います。また、発熱を伴わない骨髄抑制の場合でも、次サイクルの投与延期や適切な減量を行う必要があります(オキサリプラチンを $65\text{mg}/\text{m}^2$ にするなど、詳細は2. 減量と延期；79ページ参照)。

3) 消化器毒性

食欲不振・悪心は約60%で、嘔吐・下痢・便秘は約20%で見られます。

また、5-FU急速静注の有害事象として口内炎が出やすいとされています(20～30%)。

食欲不振、悪心、嘔吐については、前投薬としてリン酸デキサメタゾンナトリウム(デカドロン[®])と塩酸グラニセトロン(カイトリル[®])を点滴投与することである程度予防が可能です。また、筆者らはday2とday3にもデカドロン錠[®](0.5mg錠)を8

錠分2 (1日4mg)で処方するようにしています。このように吐き気に対しては薬剤の予防的投与を行うことで、外来での治療をよりスムーズに行うことができると考えられます。

下痢に対しては、整腸薬(ビオフェルミン[®]など)や塩酸ロペラミド(ロペミン[®])を使用して迅速に対応し、重症化、脱水を防ぐ必要があります。

口内炎に対しては、アズレンスルホン酸ナトリウム製剤(含嗽用ハチアズレ[®])やステロイド含有軟膏(デキササルチン軟膏[®]など)などを使用し対応します。毎回口内炎が出現する症例では予防的に使用することもあります。

口内炎・下痢が重症の場合、5-FU(急速静注)量を減量する必要があります。

筆者らは、外来での治療ということを考慮して、必ず常備薬として吐き気止め、下痢止め、整腸薬、抗菌薬、解熱薬を処方しています。薬剤師との協力のもと患者教育を行い、状況に応じて常備薬を使用してもらうようにしています。その際患者には、主治医に連絡を忘れないようにさせることが大切で、状況によっては来院させて緊急採血などの検査を指示することもあります。

4) 皮膚症状

5-FUの持続静注では、palmar-plantar erythrodysesthesia(いわゆる手足症候群(hand-foot syndrome))が起りやすいといわれています。手足症候群に対してはステロイド含有軟膏の外用で対応します。重症の場合はステロイド内服や5-FU(持続静注)減量を行う必要があります。

脱毛は約20%の頻度で出現します。また、5-FUの有害事象として皮膚の色素沈着が見られることもあります。

5) アナフィラキシー, その他

オキサリプラチンについて、既に複数回投与されている症例でも稀に発疹、掻痒感などのアナフィラキシー様症状が出現することがあるので、観察を十分にを行い、過敏症状が出現した場合には直ちに投与を中止し、抗ヒスタミン薬やステロイドを投与するなどの処置を行う必要があります。後日オキサリプラチンを再投与する場合は、点滴時間を6時間に延長することが推奨されていますが、投与中は十分な観察が必要です。

その他の有害事象としては、全身倦怠感、肝機能検査値異常(10%以下)、間質性肺炎(稀)などがあります。

b. FOLFIRI

FOLFIRIは、5-FU+LV療法の持続静注 regimen に、イリノテカンを加えた治療法です。したがって、それぞれの有害事象がどちらも出現する可能性があります。FOLFOXと5-FUの投与方法、投与量はほぼ同じですので、ここでは主にイリノテカンの有害事象とその対策について述べます。

1) 有害事象

FOLFOX に比べ FOLFIRI では、下痢(約 70%)、嘔気、食欲不振などの消化器症状や脱毛(約 50%)の頻度が高くなります。特に下痢に関しては、投与中または直後から発症する早発型と、投与後 24 時間以降に発症する遅発型とがあります。早発型はコリン作動性のもので、遅発型は排泄された活性代謝物の粘膜障害によるもの(次項参照)です。

そのほか、骨髄抑制、発熱性好中球減少や肝機能検査値異常もみられます。

2) 対策

早発型の下痢は基本的に一過性ですが、コリン作動性のため硫酸アトロピンの投与により緩和することが多くあります。2 回目以降は前投薬として硫酸アトロピンを投与します。

遅発型の下痢はイリノテカンの活性代謝物によるものです。イリノテカンには主に肝で、活性代謝物である SN-38 に変換され、グルクロン酸抱合を受けた後に胆汁中に排泄されます。こうして腸管内へ排泄された SN-38 は腸管粘膜傷害を引き起こし、そのため下痢を起こします。しかし、逆に便秘や腸管通過障害があると、SN-38 の排泄が遅延・障害され体内に貯留し、重篤な有害事象を引き起こすこととなりますので、イリノテカン投与後は必ず適切な排便を促す必要があります。そのうえで下痢が続く場合に、下痢止めの使用が必要になります。対策が遅れると、高度な下痢や腹痛により脱水や電解質異常を起こしてしまうこともあります。塩酸ロペラミド(ロペミン[®])を通常容量で使用することが適切ですが、高度な下痢の場合は、ロペミン[®]を 2～3 時間おきに下痢が止まるまで内服させ、高度な脱水や循環不全に陥るのを防ぐ必要があります。

下痢、嘔気や食欲不振、骨髄抑制などの有害事象が高度な場合は、次サイクルの投与延期や適切な減量を行うことが FOLFOX と同じく重要です。

c. まとめ

FOLFOX, FOLFIRI は、どちらも外来で行うように工夫された治療法です。患者が自宅で過ごす時間が長いぶん、十分な患者教育と有害事象への早期対応が重要です。これらの治療の安全性を高めるには、医師、患者、コメディカルが共通の理解と認識をもつことが必要であると考えられます。

(松原淳一, 安井久晃, 島田安博)

【文献】

- 1) Grothey A : Oxaliplatin-Safety Profile : Neurotoxicity. Semin Oncol 30 (Suppl 15) : 5-13, 2003