

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))が起こ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

FOLFOX, FOLFIRI の 保険請求の実際

本治療は、薬剤費以外にポート増設や在宅抗がん剤治療という特殊性があり、保険請求でも通常の抗がん剤治療とは異なります。参考までに保険請求に関する事項を整理しておきます。

1) カテーテル・ポート設置に関連する保険請求

FOLFOX 療法および FOLFIRI 療法は静脈内抗悪性腫瘍薬投与ですが「抗悪性腫瘍剤動脈内持続注入用埋没カテーテル設置」に準じて算定します。ただし、使用したカテーテル、カテーテルアクセスなどの材料の費用はこれらの点数に含まれます。

開腹して設置した場合：11,800 点

四肢に設置した場合：10,500 点

頭頸部その他に設置した場合：10,800 点

2) 外来化学療法に関連する保険請求

「在宅悪性腫瘍患者指導管理料」(月 1 回) 1,500 点

在宅における悪性腫瘍の鎮痛療法または化学療法を行っている入院中の患者以外の末期の悪性腫瘍患者に対して、当該療法に関する指導管理を行った場合に算定します。注入ポンプまたは携帯型ディスプレイ注入ポンプを使用した場合は、所定点数にそれぞれ 1,000 点または 2,500 点を加算します(月 1 回)。

なお、在宅悪性腫瘍患者指導管理料を算定している患者(入院中の患者を除く)については、皮下、筋肉内注射、静脈内注射、点滴注射、中心静脈注射の費用は算定できません。すなわち、無菌製剤処理に対する 1 日につき 40 点加算、および外来化学療法加算として 1 日につき 300 点は算定できません。

以上から、初回入院時にカテーテル挿入、ポート設置に関連して 10,800 点を請求できます。さらに「在宅悪性腫瘍患者指導管理料」1,500 点とディスプレイ注入ポンプ加算 2,500 点、合計 4,000 点を月 1 回保険請求することになります。

現在使用しているカテーテル・ポートの材料費は 60,000 円程度であり、インフューザーポンプも 4,000 円程度であり、ヒューバー針などの消耗品を含めても保険によりカバーできると考えられます。

(島田安博)

5 化学療法

- ・抗がん剤治療には、術後再発抑制を目的とした補助化学療法と切除不能転移・再発大腸癌を対象とした全身化学療法がある。

1) 補助化学療法

- ・術後補助化学療法は、治癒切除の行われた症例に対して再発を抑制し予後を改善する目的で、術後に実施される全身化学療法である。
- ・Stage III 結腸癌に関して、術後補助化学療法は再発抑制効果と生存期間の延長が示されている⁶¹⁾。
- ・5-FU+Leucovorin (LV) 療法が標準的治療として確立している。

【適応基準】

- ① 治癒切除が行われた Stage III 結腸癌。
 - ② 主要臓器機能が保たれている。
- ・再発高リスク Stage II 結腸癌に術後補助療法を行う場合もある。

コメント

(1) 適応基準

- ・臨床診断，または病理組織診断（根治度 A，Stage III）が確認されている。
- ・PS 0～1 症例を対象とする。
- ・術後合併症から回復している。
- ・主要臓器機能が保たれている。
- ・骨髄：白血球 $>4,000/\text{mm}^3$ ，血小板 $>100,000/\text{mm}^3$ を原則とする。
- ・肝機能：総ビリルビン $<2.0 \text{ mg/dl}$ ，AST/ALT $<100 \text{ IU/l}$ を原則とする。
- ・腎機能：血清クレアチニン：施設正常値上限以下を原則とする。
- ・適切なインフォームド・コンセントに基づき，患者から文書による同意が得られている。
- ・重篤な合併症を有さない。特に，腸閉塞，下痢，発熱など。

(2) Stage II 結腸癌に対する術後補助療法の有用性は検証されていない。しかし，再発高リスク Stage II 結腸癌には術後補助療法を行う場合もある。

(3) 術後補助療法は，術後 4 週から 12 週頃までに開始することが望ましい。

(4) 化学療法期間中は，切除不能転移・再発大腸癌に対する全身化学療法と同様の有害事象発生が予想される。少なくとも 2 週ないし 4 週毎に，自他覚症状の観察，臨床検査値の確認が必要である。

(5) Stage III 結腸癌を対象とした第 III 相試験 Intergroup study⁶²⁾，NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) C-04⁶³⁾，IMPACT (Inter-

national Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer)-01⁶⁴⁾などでは、5-FU+LV 療法の投与期間は 6 ヶ月である。

・投与法は、RPM I (Rosewell Park Memorial Institute) の週 1 回投与法が多い。

(6) 経口抗がん剤による術後補助化学療法は、静注 5-FU+LV 療法との同等性が欧米において報告されている^{65,66)}。

(7) 国内では TAC-CR⁶⁷⁾ および NSAS-CC⁶⁸⁾ の成績から、Stage III 直腸癌では UFT 投与群が手術単独群に比べて有意に優れている結果が報告されている。

2) 切除不能転移・再発大腸癌に対する化学療法

- ・切除不能と判断された転移・再発大腸癌の予後は約 8 ヶ月と報告され、現状では治癒させることができない。
- ・化学療法の目標は腫瘍増大を遅延させて症状コントロールを行うことである。
- ・PS 0~2 の症例を対象とした第Ⅲ相試験において、抗がん剤を用いない対症療法と比較し化学療法群に生存期間の有意な延長が検証された^{69,70)}。

【適応基準】

- ① PS0~2 症例
 - ② 各種臓器機能が保たれている
 - ③ 転移・再発巣が画像にて確認可能
- ・国内外の第Ⅲ相試験により、生存期間の延長が検証され、国内で使用可能な治療レジメンは以下の通りである。
- (1) FOLFOX (infusional 5-FU/1-LV + oxaliplatin)
 - (2) FOLFIRI (infusional 5-FU/1-LV + irinotecan)
 - (3) IFL (5-FU/1-LV* + irinotecan)
 - (4) 5-FU/1-LV* または de Gramont, sLV5FU2, AIO
 - (5) UFT/LV 錠
- * : RPMI レジメ

コメント

- (1) 全身化学療法の適応となる転移部位は肝、肺、リンパ節、腹膜、局所が多い。骨、脳などの転移は症状緩和のための放射線照射の適応を考慮する。
- (2) 具体的な適応基準：化学療法実施の際には、以下の条件を参考に適応を判断することが望ましい。
 - 1) 臨床診断または病理組織診断が確認されている。
 - 2) PS : 0~2 を対象とする。PS 3 以上は全身状態を考慮して投与を判断する。

3) 主要臓器機能が保たれている。

1. 骨髄：白血球 $>4,000/\text{mm}^3$ ，血小板 $>100,000/\text{mm}^3$ を原則とする。
2. 肝機能：総ビリルビン $<2.0\text{ mg/dl}$ ，AST/ALT $<100\text{ IU/l}$ を原則とする。
3. 腎機能：血清クレアチニン：施設正常値上限以下を原則とする。

4) インフォームド・コンセントに基づき，患者から文書による同意が得られている。

5) 重篤な合併症を有さない。特に，腸閉塞，下痢，発熱など。

(3) 治療実施に関連した注意点

- ・治療前にはPS，体重，発熱の有無，自覚症状，血液検査結果を確認する。異常（値）を認める際には延期を検討する。
- ・治療継続時には，原則的に当日の検査結果に基づいて抗がん剤投与・継続の可否を判断する。
- ・前回投与時およびその後の経過において，治療関連の有害事象の有無や腫瘍関連症状の有無等を検討し，継続の可否を判断する。
- ・治療コースを繰り返す場合には，蓄積性の有害事象（食欲不振，倦怠感，下痢，皮膚障害，味覚障害など）に注意する。必要であれば治療を中断し，回復を待つ。
- ・治療効果判定は，CT，MRI など適切な画像診断を用いて，奏効度（RECIST：Response Evaluation Criteria In Solid Tumors や日本癌治療学会規準などを用いる）を判定する。
- ・明らかな増悪がない場合は，原則として同一治療を繰り返し継続する。
- ・腫瘍マーカーの変動は参考に留める。
- ・前治療コースで重篤な有害事象が発現した場合は，上記の適応基準に回復した後に評価を行う。有効性が期待できれば，投与量の減量，投与間隔の延長などにて治療継続することは可能である。
- ・原則として明らかな病状の進行，重篤な有害事象の発生，患者の拒否のなにかぎり，治療スケジュールを遵守する。

(4) 大腸癌を適応症とする抗がん剤には5-FU，mitomycin C，irinotecan (CPT-11)，5-FU+1-Leucovorin (LV)，tegafur/uracil (UFT)，5'-doxifluridine (5'-DFUR)，carmofur (HCFU)，UFT/LV（経口），S-1 などがある。

- ・2005年に5-FUの持続静注と1-LVの併用療法（de Gramont療法⁷¹⁾，sLV5FU2療法，AIO療法⁷²⁾（参照(5)）とoxaliplatin (L-OHP)が国内において承認された。これらの持続静注法はポート留置を行い，2日間にわたり持続点滴する方法で，手技が煩雑である。しかし，本療法を基礎にしたFOLFOX^{71,73)}やFOLFIRI⁷⁴⁾では，高い奏効率，耐容可能な有害事象，生存期間の延長が報告されており，全身状態のよい症例では第一選択となると考える。また，ポート留置を好まない場合や全身状態のやや不良な症例で

は、従来の RPMI 法（週 1 回、急速静注）の 5-FU/1-LV 療法を選択してよい^{75,76)}。なお、第Ⅲ相試験にて延命効果が検証された急速静注の 5-FU+1-LV に irinotecan を併用した IFL 療法^{77,78)}は、その後の第Ⅲ相試験 N9741 において FOLFOX 療法に劣る成績が報告され⁷³⁾、さらに術後補助療法の第Ⅲ相試験 C89803 でも治療関連死亡を含む有害事象が高いことが報告された⁷⁹⁾。

- ・ 5-FU/1-LV 後の二次治療として irinotecan 単独療法が用いられることが多い⁸⁰⁾。しかし、下痢、食欲低下、白血球減少などの重篤な有害事象を発生することがあり、投与に当たっては十分な注意が必要である。今後は、FOLFOX や FOLFIRI が一次治療として使用されることになることになると、FOLFOX→FOLFIRI あるいは FOLFIRI→FOLFOX のような順次療法が行われる可能性がある⁷⁴⁾。
- ・ 経口抗がん剤では、5-FU/1-LV 療法と臨床的同等性が検証された薬剤が優先的に選択されている。
- ・ 国内では UFT/LV（経口）併用療法⁸¹⁻⁸³⁾が、海外では capecitabine（国内未承認）^{84,85)}が一次治療として使用されている。
- ・ S-1 の大腸癌治療での位置づけは今後の検討課題である^{86,87)}。

(5) 5-FU/LV 療法の投与方法（註：国内では L 型ロイコボリンが承認されており、投与量は欧米 dL 型ロイコボリンの半量で等量となる）には、RPMI 法（1-LV 250 mg/m²、2 時間点滴；5-FU 600 mg/m²、1-LV 開始 1 時間後に 3 分以内に緩徐に静注；毎週 1 回投与、6 週連続 2 週休薬、8 週毎繰り返す^{75,76)}）、de Gramont 法（1-LV 100 mg/m²、2 時間点滴；5-FU 400 mg/m²、1-LV 終了直後に静注；5-FU 600 mg/m²を 22 時間かけて点滴静注；これを 2 日間連続して行い、2 週毎に繰り返す⁷¹⁾）、sLV5FU2 法（1-LV 200 mg/m²、2 時間点滴；5-FU 400 mg/m²、1-LV 終了直後に静注；5-FU 2,400~3,000 mg/m²を 46 時間かけて点滴静注；2 週毎に繰り返す）、AIO 法（1-LV 250 mg/m²、2 時間点滴；5-FU 2,600 mg/m²を 24 時間かけて点滴静注；6 週連続 2 週休薬、8 週毎繰り返す⁷²⁾）がある。

- ・ 持続点滴の際にはポート管理や、5-FU による皮膚症状などに留意が必要である。

(6) 欧米では、FOLFOX (infusional 5-FU/LV/oxaliplatin)^{71,73)}や FOLFIRI (infusional 5-FU/LV/irinotecan)⁷⁴⁾、IFL (irinotecan/bolus 5-FU/LV)⁷⁸⁾などの三剤併用療法が推奨されている。

(7) 肝動注療法は肝転移縮小率は高いが、生存期間に関しては全身投与に比較して有用性は検証されていなく、今後の課題である⁸⁸⁾。

(8) PS 3~4、あるいは高度の臓器障害のある患者は一般的に化学療法の適応となることは少ない。敢えて化学療法を行う場合はそのリスクについて十分なイ

ンフォームド・コンセントを行う必要がある。

- (9) 化学療法歴を有する治療抵抗性症例に対して化学療法を行う場合は、治療効果は低く、有害反応が強くなり、十分な観察と対応が必要である。

注1) PS について

ECOG の Performance Status (PS) の日本語訳

Grade	Performance Status
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。 日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。 日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

この基準は全身状態の指標であり、局所症状で活動性が制限されている場合は、臨床的に判断する。

注2) 効果判定基準 RECIST ガイドライン：

http://www.jcog.jp/SHIRYOU/fra_ma_guidetop.htm よりダウンロードできる。

注3) 有害事象判定基準 CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Ver3.0：

http://www.jcog.jp/SHIRYOU/fra_ma_guidetop.htm より有害事象共通用語規
準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版(2004年10月27日)がダウンロードできる。

6

大腸癌化学療法の実況

島田 安博

はじめに

切除不能・転移性大腸癌に対する抗癌剤治療は、ここ数年で大きな進歩がみられている。すなわち、生存期間が延長するという第 III 相試験成績の報告が毎年のように米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で報告されている。臨床腫瘍学の歴史においても、このような革命的な変化は未だ経験したことのないことである。40 年来の key drug であった 5-FU (5-fluorouracil) に加え、新規薬剤として irinotecan や oxaliplatin が臨床導入され、さらに経口抗癌剤の臨床評価により、簡便性、安全性が客観的に検証された。最近では分子標的治療薬である抗体療法の大腸癌における有用性が示されることになり、臨床現場では適切な薬剤選択と治療継続の判断を行うことがますます重要となっている。国際的標準治療の変化を常にフォローしながら、最善の治療法を患者に提供することが求められている。

I 切除不能転移性大腸癌に対する抗癌剤治療の適応

転移性大腸癌の予後は約 8 カ月とされ、抗癌剤治療により 12 カ月に延長することが可能で

あるというメタアナリシスの報告がある¹⁾。これを根拠として、全身状態のよい症例では、積極的に抗癌剤治療を行うことが勧められている。とくに肝転移、肺転移、リンパ節転移などの腫瘍縮小効果の指標である奏効率の向上のみならず、大腸癌では生存期間や無増悪期間の延長など治療法の評価として重要な指標において改善が認められていることは重要である。

大腸癌では、切除不能転移病巣を有する症例においても自覚症状や臨床検査値異常を認めることは少なく、食欲不振、下痢、悪心・嘔吐、白血球減少などの抗癌剤治療に伴う有害事象による全身状態の一過性の低下との兼ね合いで治療を考慮する必要がある。とくに、手術適応のない多発性肝転移や肺転移で、個々の腫瘍径の小さい症例では、治療開始の適切なタイミングの判断は難しい。十分なインフォームド・コンセントのもとに、CT や腫瘍マーカーの変化について数カ月経過観察を行い、腫瘍増悪が明らかとなった時期に抗癌剤治療を開始するという選択も可能と思われる。

なお、骨転移や脳転移などを認める症例では、抗癌剤治療の選択よりも、局所症状のコントロールを目的として放射線照射や、適応がある場合には手術療法が選択される。

表 I-6-1 切除不能・転移性大腸癌に対する抗癌剤治療の第 III 相試験

レジメン	文献	症例数	生存期間	無増悪期間	奏効率
Mayo		448	56.8 W	22 W	14.4%
de Gramont	4)	433	62 W	27.6 W	32.6%
			p=0.067	p=0.0012	p=0.0004
Mayo		167	11.9 M	4.0 M	12%
AIO	5)	164	13.7 M	5.6 M	17%
			p=0.70	p=0.029	NS
BSC		90	6.5 M		
Irinotecan (2nd Line)	6)	189	9.2 M		
			p=0.0001		
Bolus 5-FU/LV		226	12.6 M	4.3 M	21%
Irinotecan + Bolus 5-FU/LV	8)	231	14.8 M	7.0 M	39%
			p=0.04	p=0.004	p<0.001
Infusional 5-FU/LV		188	14.1 M	4.4 M	31%
Irinotecan + Infusional 5-FU/LV	9)	199	17.4 M	6.7 M	49%
			p=0.031	p<0.001	p<0.001
LV 5-FU 2		210	14.7 M	6.2 M	22.3%
FOLFOX 4	13)	210	16.2 M	9.0 M	50.7%
			p=0.12	p=0.0003	p=0.0001
LV 5-FU 2		151		2.7 M	0.0%
Oxaliplatin		156		1.6 M	1.3%
FOLFOX 4 (2nd Line, EFC 4584)	17)	152		4.6 M	9.9%
				p=0.03	p=0.50
				p<0.0001	p<0.0001
IFL		264	14.8 M	6.9 M	31%
FOLFOX 4		267	19.5 M	8.7 M	45%
Irinotecan + Oxaliplatin (N 9741)	18)	264	17.4 M	6.5 M	34%
			p=0.0001	p=0.0014	p=0.002
			p=0.04	p>0.05	p=0.03
IFL		411	15.6 M	6.2 M	34.8%
IFL + Bevacizumab	28)	402	20.3 M	10.6 M	44.8%
			p<0.001	p<0.001	p=0.004
Irinotecan		111	6.9 M	1.5 M	10.8%
Irinotecan + Cetuximab (2nd Line)	29)	218	8.6 M	4.1 M	22.9%
			p=0.48	p<0.001	p=0.007

療法が臨床試験の積み重ねにより、いかにして
確立されたかを示す絶好のモデルである。

II 切除不能転移性大腸癌に対する 抗癌剤の変遷 (表 I-6-1)

大腸癌の抗癌剤治療の臨床試験の変遷は、治

1. 5-FU 投与方法の検討—5-FU+(leucovorin, LV) の至適投与方法

5-FU+LV については5-FUの急速静注によるRPMI (Rosewell Park Memorial Institute) のweekly法²⁾, Mayo Clinicの5日間法³⁾, 5-FUの持続静注によるde Gramont法⁴⁾やAIO法⁵⁾がある。当初はMayo Clinicの5日間法が利便性などから汎用されていたが、白血球減少などの有害事象の頻度が高く、またLVの費用も安価となったことから、RPMIのweekly法が汎用されてきている。一方、欧州ではフランスを中心に5-FU持続静注法が検討され、LVの2時間点滴直後に5-FUの急速静注と22時間の持続点滴を2日間にわたり実施するde Gramont法が有害事象の点で優れるとして汎用されている。

Mayo Clinic法とde Gramont法との第III相試験⁴⁾の結果、後者が消化器症状や白血球減少などの有害事象で頻度や程度が低く、奏効率や無増悪期間・生存期間で優れると報告されている。また、ドイツを中心に、LVの2時間点滴に引き続き、2.4~3.0 g/m²の高用量の5-FUを46時間持続点滴で行う方法が使用されている⁵⁾。これらの持続点滴法ではカテーテルの挿入、ポートの埋め込み、注射部位の清潔管理に関する患者教育などが必要であるが、いったん導入すれば外来にて簡単に実施することが可能である。

最近では、irinotecanやoxaliplatinなどとの併用療法の第III相試験成績により、5-FU/LVの投与方法も急速静注から点滴静注へと移行してきている。

2. irinotecan (CPT-11) の臨床評価と新しい併用療法

irinotecanは、日本国内で開発されたI型DNAトポイソメラーゼ阻害剤であり、5-FU耐性大腸癌に対しても有効であることが報告されている⁶⁾。その後、英国を中心に5-FU治療

抵抗性症例を対象としたBSC (Best Supportive Care) 群との第III相試験により、二次治療としての臨床的意義が検証された⁷⁾。また、北米および欧州において一次治療としての意義が検討され、投与スケジュールは異なるものの従来の5-FU+LVとの比較においてirinotecan併用群の生存期間の延長が検証された^{8),9)}。これにより、転移性大腸癌の標準治療は5-FU+LVから5-FU+LV+irinotecan併用療法へと書き換えられることとなった。北米では、急速静注法である5-FU+LVとirinotecanの併用療法であるIFL療法が標準とされ、転移性大腸癌や術後補助療法の第III相試験での対照群として設定された。しかしながら、N 9741とC 89803試験の中間解析において、IFL療法での有害事象の頻度が問題となり、投与スケジュールの修正がなされている¹⁰⁾。

一方、欧州では、持続点滴の5-FU+LVであるde Gramont法にirinotecanを併用するFOLFIRI療法が検討され、高い奏効率と認容性が報告されている¹¹⁾。主たる副作用は下痢、悪心・嘔吐、白血球減少であるが、2週ごとの投与は可能である。また、後述するoxaliplatinと異なり、蓄積性の末梢神経障害がないこと、北米でのoxaliplatinの高薬価の問題などから、まだirinotecanの臨床的価値は十分認められると考えられる。

3. oxaliplatin の臨床評価と新しい標準療法

oxaliplatinは、cisplatinとは抗腫瘍スペクトラが異なる国産の新規白金系抗癌剤である¹²⁾。国内での臨床開発では十分な臨床効果を示すことができず、フランスを中心とした海外臨床試験の結果、その有効性が見出され、単独よりも5-FU+LVとの併用療法にて高い奏効率が報告された。

もっとも有名な併用療法は、FOLFOX療法である¹³⁾。de Gramont法にoxaliplatin 85 mg/m²を併用し、2週ごとに繰り返す方法で

ある。悪心・嘔吐，食欲低下，下痢，白血球減少，血小板減少，肝機能低下などの有害事象が認められるが，腎機能低下は少ない。しかし，特異的な有害事象として咽頭・喉頭の違和感，末梢神経炎がある。とくに後者は蓄積性があり，800 mg/m²以上でその頻度が高くなり，回復性が遷延するとされる¹⁴⁾。FOLFOX 療法はいくつかの投与方法が検討されているが，すべて第II相試験であり，かつ前治療を有する症例での検討であり，個々の治療法の比較検討ができないという問題がある。現時点では比較試験で検討されている FOLFOX 4 療法や 5-FU+LV の2日間の繰り返し投与を1日に簡便化した FOLFOX 6 療法¹⁵⁾や FOLFOX 7 療法¹⁶⁾が使用されている。しかしながら，どの治療スケジュールが優れるか否かについては十分なデータがない。

FOLOFX 4 療法は初回化学療法症例の転移性大腸癌を対象とした de Gramont 法との比較試験¹³⁾において，奏効率と無増悪生存期間で優れる結果であったが，生存期間では有意差は認めていない。また，末梢神経障害や消化器症状がより強いという結果が示されている。

北米での 5-FU+LV の急速静注療法である IFL 療法抵抗性症例を対象とした二次治療での FOLFOX 療法の評価は，de Gramont 法や oxaliplatin 単独と比較して，奏効率，無増悪生存期間などで優れる結果が報告されている¹⁷⁾。これらの臨床試験成績から，oxaliplatin の大腸癌治療における意義は徐々に認知されるようになったが，最終的には北米での Inergroup 試験である N 9741 試験¹⁸⁾の結果がもっとも大きなインパクトを与えた。N 9741 試験は，初回化学療法症例を対象として IFL 療法を対照群とし，FOLFOX 4 療法と IROX (irinotecan + oxaliplatin) 療法を試験群とした 3 アームの比較試験である。2003 年の ASCO において中間解析結果が報告され，奏効率，無増悪生存期間，生存期間，1 年生存率において北米の標

準治療である IFL 療法を FOLOFX 4 療法が有意に上回るという衝撃的な結果であった。2004 年 ASCO ではその最終報告が行われ，FOLFOX 4 療法の優位性が確認された。米国では，この結果 oxaliplatin が大腸癌の一次療法として承認されている。今後は，FOLFOX 療法が転移性大腸癌の標準治療として認知され，infusional 5-FU+LV の部分を経口抗癌剤である capecitabine へ置換した XELOX (capecitabine + oxaliplatin) 療法¹⁹⁾などが利便性，医療経済性などの面から臨床評価をされることになる。

4. 経口抗癌剤の臨床評価とその位置づけ

経口抗癌剤はおもに国内において開発され，汎用されてきた歴史がある。とくに術後補助療法ではその利便性から長期にわたり使用されてきたが，十分な臨床的意義は確認されていなかった。米国において，経口抗癌剤の評価が進んだ 1990 年代に重要な大規模比較試験が実施されている。すなわち，転移性大腸癌を対象として，標準治療と考えられる 5-FU+LV 療法を対照群として，経口抗癌剤を試験群として各薬剤複数の第 III 相比較試験が実施された。これらの試験は，経口抗癌剤による治療が，生存期間，無増悪生存期間，奏効率，有害事象などの重要な臨床評価項目において，標準治療である静注群に劣らないことを検証する非劣性デザインで行われている。いくら利便性が優れていても，あるいは医療経済的に優れていても，臨床的有用性で劣るのであれば，経口剤を臨床導入する意義はないという仮説である。DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase) 阻害薬である UFT/LV，5-FU+eniluracil，および非 DPD 阻害薬である capecitabine の3種類の経口抗癌剤が検討された^{20)~24)}。その結果，capecitabine のみで非劣性が検証され，米国において史上初めて大腸癌の一次治療薬として経口抗癌剤が承認されることになった。UFT/

LVは無増悪生存期間で非劣性が検証されていないと判断されたが、欧州、日本では非劣性の検証がされたと判断され大腸癌に対して承認されている。一方、非可逆的DPD阻害薬であるeniluracil併用群は、非劣性が検証できず、臨床開発が中止された。このような大規模臨床試験により、初めて経口抗癌剤の臨床的意義が明確になったことは、利便性のみで経口抗癌剤を汎用している国内臨床現場にとって重要な警鐘と考えられる。この経口抗癌剤の競争を勝ち取ったcapecitabineは、現在5-FU+LVを含む各種併用療法において、置換可能かどうかを検討する比較試験でその併用療法での意義が検討されている。この結果、経口抗癌剤が静注療法に置き換えることが可能となれば、患者負担や臨床現場での負担が大幅に軽減することが可能となりその意義は大きい。

国内においては、現在UFT/LV²⁵⁾、TS-1^{26),27)}が使用可能となり、さらにcapecitabineの海外用量での検討が終了している。UFT/LVは海外第III相試験成績と、日米の架橋試験成績により承認されたが、1日3回内服とLV錠の高薬価が問題である。胃癌での高い奏効率を示したTS-1は大腸癌でも37%の奏効率が報告され、期待されているが、5-FU+LVとの比較試験成績がなく、併用療法あるいは単独療法での比較が必須である。capecitabineはhand-foot症候群という特異な有害事象があり、これに伴う末梢神経障害が臨床上問題となっている。臨床症状の詳細な観察と、適切な減量が本剤を使用する際のポイントとなる。

また、最近の経口抗癌剤は従来と比較して高い奏効率が報告されているが、それとともに静注療法に匹敵する有害事象も発生するので十分な注意が必要である。有害事象を恐れ、投与量を大幅に減量するのであれば、高い奏効率を期待することは難しい。

5. 分子標的治療薬のインパクト

2003年のASCOでのもっとも衝撃的な報告は、分子標的治療薬であるbevacizumab (Avastin[®])の第III相試験成績²⁸⁾の報告である。本剤は、VEGF (vascular endothelial growth factor) に対する単クローン抗体である。北米のかつての標準治療であるIFL療法を対照群としてIFL+bevacizumab併用群を試験群として初回化学療法例を対象に比較検討がなされた。結果は、生存期間、無増悪生存期間、奏効率、奏効期間のいずれにおいても併用群が有意に優れるというものであった。さらに注目すべきは併用群の生存期間が20.3カ月と20カ月を超えたことである。また、有害事象では出血、血小板減少、蛋白尿、高血圧などが認められ、併用群において消化管穿孔が数例において認められている。本剤は、血管新生阻害剤として初めて生存期間を延長するという事実を示し、2004年2月には米国において承認されている。

また、EGFR (epidermal growth factor receptor) に対する単クローン抗体であるcetuximab (Erbix[®])も2003年ASCOにおいて、そのCPT-11抵抗性大腸癌に対する比較試験成績²⁹⁾が報告された。EGFR陽性でCPT-11治療抵抗性の症例に対して抗体単独と抗体+CPT-11併用群を比較する試験であり、奏効率や無再発生存期間での優位性は検証されたが、生存期間では有意でなかった。おもな有害事象はキメラ抗体であるためinfusion reactionが認められること、掻痒を伴うにきび様の皮疹、爪の変形、肺臓炎などが報告されている。本剤も欧州に続き、2004年1月に米国にて承認された。

これら新規薬剤は5-FU+LV、irinotecan、oxaliplatinに続く、第4の薬剤として大きな期待がもたれているが、現在その薬剤費の高価なことが米国においては大きな問題となっている。治療開始2カ月間の薬剤費がbevac-

izumab 併用で2万ドル, cetuximab 併用で3万ドルという事実³⁰⁾は, 個々の症例のみならず, 社会全体としてこのような不治の癌患者に対する高額医療をどのように受け入れるかのコンセンサスが必要である。

最先端医学の進歩が果たして対象患者の治療成績全体の底上げに貢献できるかどうか, 今医療界が判断を問われている。

III stage III 大腸癌に対する術後補助療法

大腸癌に対する標準治療は外科切除であることは言うまでもないが, リンパ節転移を有する stage III 症例では, 再発予防を目的とした術後補助化学療法を追加することが国際的標準治療である。5年生存率が70%前後とされ, 5-FU+LV (国内では Isovorin[®]) の週1回, 6週投与, 2週休薬を1サイクルとして, 3サイクル18回投与, 6カ月間という抗癌剤投与である。

1. 国内での臨床試験成績

国内においては, おもに経口抗癌剤と mitomycin C (MMC) の併用療法や, 門脈注, 術野散布などのいろいろな方法が検討されてきた。しかしながら, 対象病期に stage I~III まで含んだり, 治療群の割付方法, 治療コンプライアンスが担保されない, 必要症例数が不十分などのいくつかの問題があり, 大規模試験結果が一般臨床へ十分に feed back されていない。最近では直腸癌において, 経口抗癌剤が手術単独群に比較して生存期間を延長する結果も報告されるようになり, 国内の優れた手術成績に補助化学療法を併用する意義が徐々に明らかになってきている。また, 1999年に国内承認された5-FU+Isovorin 療法の術後補助療法としての臨床導入が積極的に行われ, 海外から10年以上遅れているが国際的標準治療が急速に広が

ってきている。

2. 海外での臨床試験成績—5-FU+LV 療法

海外において術後補助療法については NSABP (National Surgical Adjuvant for Breast and Bowel Project), Intergroup, IMPACT (International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials) などから継続的な臨床試験成績が報告されている。当初は手術単独が対照群であるが, その後5-FU+levamisole (LEV), 5-FU+LV, 5-FU+interferon などが臨床評価をされ, 現時点では5-FU+LVの6カ月間投与が標準治療となっている。術後補助化学療法により5年生存率が7~8%改善すると報告されている。

現在, この治療法を対照群として新規薬剤や新規併用療法が試験治療群として検討されている。投与スケジュールは当初 Mayo Clinic 法が採用されていたが, 最近では血液毒性の点で, 週1回の RPMI 法を使用することが多い。さらに転移性大腸癌での試験成績を受けて, de Gramont 法などの持続静注も補助療法として評価されている。

3. 最近の臨床試験成績 (表 I-6-2)

転移性大腸癌での第 III 相試験の結果を受け, 生存期間の延長が検証された併用療法が次々と術後補助療法としての意義を検証する第 III 相試験の試験治療群として採用された。術後補助療法の臨床試験は, 数百例から1,000例を超える症例数が必要であり, 長期の試験期間を要する。しかし, 海外では第 III 相試験が早期に開始され, 術後補助療法としての意義が確認されている。

1) IFL 療法 (C 89803 試験)

転移性大腸癌で, 5-FU+LV より優れた生存期間を示した IFL (irinotecan+5-FU+LV) 療法を stage III 結腸癌の術後補助療法として評価した臨床試験であり, 2004年 ASCO にて

表 I-6-2 最近の術後補助化学療法の第 III 相試験

レジメン	症例数	生存期間 OS	無病生存期間 DFS	無再発生存期間 RF
C 89803				
5-FU/LV (RPMI)	629			
IFL	635			
Stage III		p=0.88		p=0.84
NSABP C-06		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
N-SAS-CC-01 (直腸)		3年		3年
Surgery alone	136	81%		60%
UFT	140	91%		78%
Stage III		p=0.0048		p=0.0014
X-ACT		3年	3年	3年
5-FU/LV (Mayo)	983	77.6%	60.6%	61.9%
Capecitabine	1004	81.3%	64.2%	65.5%
Stage III		p=0.0706	p=0.0528	p=0.0407
MOSAIC		3年	3年	
FL (De Gramont)	1123	86.6%	72.9%	
FL+Oxaliplatin (FOLFOX 4)	1123	87.7%	78.2%	
Stage II/III			p=0.002	

最終報告が行われた。1,264例の stage III 結腸癌症例が IFL と FL (RPMI) の 2 群に割り付けられ、2.6 年の追跡期間で生存期間および治療成功期間ではともに有意差を認めることはできなかった。しかし、治療関連死亡例は 18 例と 6 例で有意 ($p=0.008$) に IFL に多く、grade 3~4 の好中球減少、発熱性好中球減少で有意に高頻度であった。この結果から、IFL を stage III の結腸癌術後補助療法に使用するべきでないと結論されている³¹⁾。

2) NSABP C-06 試験

本試験は、米国において経口抗癌剤の臨床評価が進み、術後補助療法における意義を検証する目的で実施されたものである。RPMI の 5-FU+LV 療法を対照群として、試験群は UFT+LV 療法である。UFT+LV 療法は、本試験実施中に転移性大腸癌に対する第 III 相試験成績が報告されたが、米国 FDA では非劣

性が検証されないと判定されている。

経口抗癌剤はその利便性から、臨床的有用性が確認されれば、静注療法と比較して利点があることは事実である。しかしながら、術後補助療法において無再発生存期間や生存期間が、標準治療である静注療法と同じか、優れているという臨床成績はない。このため、本試験が NSABP により実施された。2004 年 ASCO において、その最終成績が報告された。1,608 例の stage II/III を対象として UFT/LV 療法は 5-FU+LV 療法と比較して無再発生存期間 ($p=0.62$, 5年 UFT/LV : 74.5 対 5-FU/LV : 76.4), 無病生存期間 ($p=0.79$, 5年 UFT/LV : 66.9 対 5-FU/LV : 68.3) および生存期間 ($p=0.88$, 5年 UFT/LV : 78.7 対 5-FU/LV : 78.7) において非劣性が検証された。また有害事象では下痢、嘔吐では有意差はなかったが、治療中の QOL で経口群がよいとされ

ている。ただし、本試験成績の解釈において留意を要する点は、試験の対象が stage II/III であることである³²⁾。現在、JCOG 0205 MF として国内において stage III のみを対象として検討されている。

3) NSAS-CC-01 試験

UFT は 1981 年に国内にて開発された DPD 阻害薬である uracil を含む経口抗癌剤である。国内では、以前から術後補助療法に汎用されていたが、その臨床的意義は明確ではなかった。1997 年に TAC-CR 試験成績が報告され、直腸癌において手術単独群よりも UFT 単独が無再発生存期間や生存期間を延長することが示された。しかしながら、症例数が少なく、追試の必要性があった。

1996 年より厚生省の経口抗癌剤再評価を目的とした臨床試験 NSAS-CC-01 において、再度 stage III の結腸・直腸癌を対象として UFT 単独 12 カ月内服対手術単独の比較試験が開始された。当時は国内では 5-FU+Isovorin 療法は未承認であり、また手術単独群との優越性試験で経口抗癌剤の臨床的意義を明確にする目的で計画された。2004 年 ASCO において直腸癌に関する中間解析成績が報告され、予想以上の経口抗癌剤の再発予防効果が検証された³³⁾。276 例の直腸癌を対象とした 2 群比較試験であり、3 年での無再発生存率は UFT: 78%, 手術単独: 60% (HR: 0.52, p=0.0014), 生存率は UFT: 91%, 手術単独: 81% (HR: 0.42, p=0.0048) であった。有害事象でも T. Bil, AST/ALT の上昇以外は問題となるものはなかった。海外において毒性の高い放射線化学療法が主流であることを考慮すると、優れた手術と経口抗癌剤単剤のみという負担の少ない治療法で、きわめて優れた治療成績が得られることが示されたことはきわめて意義深いことである。

4) X-ACT 試験

本試験も 2004 年、ASCO において最終結果

が報告された³⁴⁾。Dukes C を対象として、capecitabine 対 Mayo 法の 5-FU/LV の比較試験である。1,987 例を対象として無病生存期間を主評価項目、無再発生存期間、生存期間、耐用性、医療経済、QOL が副評価項目である。3 年での無病生存期間は capecitabine: 64.2%, 5-FU/LV: 60.6% (HR=0.87, p=0.0528), 無再発生存期間は 65.5% 対 61.9% (HR=0.86, p=0.0407), 生存期間は 81.3% 対 77.6% (HR=0.84, p=0.0706) であった。有害事象では、hand-foot 症候群が capecitabine 群で多く、下痢、口内炎、好中球減少、悪心・嘔吐、脱毛が 5-FU/LV 群で多い結果であった。

結論としては、capecitabine は Mayo 法の 5-FU/LV と比較して、無病生存期間と生存期間では非劣性、無再発生存期間と安全性で優れ、静注治療に置き換えることができている。しかしながら、特有の皮膚症状は患者にとって苦痛であり、今後、末梢神経障害を有する oxaliplatin との併用での意義は慎重に検討する必要がある。

5) MOSAIC 試験

2003 年 ASCO において報告され、2004 年に NEJM に発表された oxaliplatin の術後補助療法としての意義を検証した臨床試験である³⁵⁾。stage II/III の結腸癌 2,246 例を FL (de Gramont 法) と FL+oxaliplatin (de Gramont+oxaliplatin 85 mg/m² day 1) の比較試験である。無病生存期間を主評価項目とし、3 年での無病生存期間は FL: 72.9% 対 FL+oxaliplatin: 78.2% (p=0.002) であった。有害事象では、発熱性好中球減少は、FL+oxaliplatin で 1.8%, grade 3 の知覚性神経障害は治療中 12.4%, 1 年後 1.1% であり、消化器毒性は低いとされている。治療中の死亡は両群ともに 6 例 (0.5%) に認められている。この試験成績により、欧州では oxaliplatin の術後補助療法の適応が承認されるとのことである。

術後補助療法としての irinotecan, UFT/LV, capecitabine, oxaliplatin はすべて転移性大腸癌での素晴らしい臨床試験成績を進展させたものであり、重要な治療成績向上といえる。しかしながら、これら新規治療は新たな有害事象や医療費の高騰をもたらしていることも事実である。とくに末梢神経障害はより長期的な視点での評価が必要であり、現在進行中の試験成績も含めた総合的判断が必要と考えられる。

IV stage IV 臓器転移治療切除例に対する補助療法

肝転移は大腸癌の再発部位としてもっとも多く、かつ転移巣の切除により長期延命を得ることができるという臨床的特徴がある。最近では肝切除が安全に実施できるようになり、肝転移の治療切除後の補助療法を検討する必要が出てきた。従来はリンパ節転移のある stage III の術後補助療法である 5-FU/LV 療法や肝動注が行われているが、手術単独と比較して明らかな再発抑制は証明されていない。今後、臨床試験により、これら治療対象に対しても科学的評価が必要である。

まとめ

大腸癌に対する抗癌剤治療は、1990年代後半から10年足らずの間に大きな変貌を遂げた。科学的に計画された臨床試験の積み重ねにより、最短時間で新規治療法の評価と一般化を進め、転移性大腸癌の生存期間は今や無治療の8カ月から20カ月を超える時代となった。かつて抗癌剤がもっとも効かない癌腫として教科書に書かれていた大腸癌は、もっとも抗癌剤治療が有効な癌腫として評価されているのである。国内においても海外標準治療を早期に導入する努力が必要である。

文献

- 1) Colorectal cancer collaborative group: Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 531-535
- 2) Poon MA, et al: Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1407-1418
- 3) Petrelli N, et al: The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. *Gastrointestinal Tumor Study Group. J Clin Oncol* 1989; 7: 1419-1426
- 4) de Gramont A, et al: Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 808-815
- 5) Kohne CH, Wils J, Lorenz M, et al: Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European Organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3721-3728
- 6) Shimada Y, Yoshino M, Wakui A, et al: Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivative, in metastatic colorectal cancer. *CPT-11 Gastrointestinal Cancer Study Group. J Clin Oncol* 1993; 11: 909-913
- 7) Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al: Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1413-1418
- 8) Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-1047
- 9) Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Irinotecan Study Group. N Engl J Med* 2000; 343: 905-914
- 10) Rothenberg ML, et al: Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin

- in : summary findings of an independent panel. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 3801-3807
- 11) Tournigand C, Andre T, Achille E, et al : FOLFIRI followed by FOLFOX 6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer? : A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 229-237
 - 12) Kidani Y, Noji M, Tashiro T : Antitumor activity of platinum(II) complexes of 1,2-diamino-cyclohexane isomers. *Gann* 1980 ; 71 : 637-643
 - 13) de Gramont A, et al : Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 2938-2947
 - 14) Maindrault-Goebel F, et al : Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX 6). *Eur J Cancer* 1999 ; 35 : 1338-1342
 - 15) Maindrault-Goebel F, et al : High-dose intensity oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX 7). *Eur J Cancer* 2001 ; 37 : 1000-1005
 - 16) de Gramont A, et al : FOLFOX 7 compared to FOLFOX 4. Preliminary results of the randomized optimox study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004 ; 23 : 251 (abstr 3525)
 - 17) Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, et al : Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin : interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2059-2069
 - 18) Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al : A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 23-30
 - 19) Cassidy J, Taberero J, Twelves C, et al : XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) : Active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2084-2091
 - 20) Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al : Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer : Results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 2282-2292
 - 21) Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al : Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer : Results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 4097-4106
 - 22) Mayer RJ : Oral versus intravenous fluoropyrimidines for advanced colorectal cancer : By either route, it's all the same. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 4093-4096
 - 23) Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, et al : Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 3605-3616
 - 24) Carmichael J, Popiela T, Radstone D, et al : Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 3617-3627
 - 25) Shirao K, Hoff PM, Ohtsu A, et al : Comparison of the efficacy, toxicity, and pharmacokinetics of a uracil/tegafur (UFT) plus oral leucovorin (LV) regimen between Japanese and American patients with advanced colorectal cancer : joint United States and Japan study of UFT/LV. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 3466-3474
 - 26) Ohtsu A, Baba H, Sakata Y, et al : Phase II study of S-I, a novel oral fluoropyrimidine derivative, in patients with metastatic colorectal carcinoma. S-I Cooperative Colorectal Carcinoma Study Group. *Br J Cancer* 2000 ; 83 : 141-145
 - 27) Shirao K, Ohtsu A, Takada H, et al : Phase II study of oral S-I for treatment of metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 2004 ; 100 : 2355-2361
 - 28) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al : Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2335-2342
 - 29) Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al : Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 337-345

- 30) Schrag D: The price tag on progress-chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 317-319
- 31) 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)
- 32) 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 # 3508)
- 33) 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)
- 34) 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)
- 35) 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 : 2343-2351

最新医学・別冊 新しい診断と治療のABC 35 (別刷)

消化器 5 大腸腺腫・大腸癌

大腸癌治療ガイドラインー評価委員の立場からー

澤 田 俊 夫

最新医学社