

表5 E3200試験の成績(文献30より)

	FOLFOX+BV	FOLFOX4	BV
症例数	271	271	230
奏効率%	21.8	9.2	3.0
TTP(月)	7.2	4.8	2.7
MST(月)	12.9	10.8	10.2

BV: bevacizumab TTP: 無増悪期間 MST: 生存期間中央値

表6 TREE1およびTREE2試験の成績(文献31, 32より)

	TREE1			TREE2		
	mFOLFOX6	bFOL	CapeOx	FOLFOX+BV	bFOL+BV	CapeOx+BV
症例数	49	50	48	71	70	72
奏効率%	43	22	35	52	34	46
TTP/TTF(月)	8.7/6.6	6.9/4.9	5.9/4.4	9.9/5.8	8.5/5.3	10.3/5.5
MST(月)	19.2	17.9	17.2	28.0	20.7	27.0
MST(3群全体: 月)	18.2			24.4		

BV: bevacizumab TTP: 無増悪期間 MST: 生存期間中央値

表7 BOND試験の成績(文献33より)

	Cetuximab 単独群	CPT-11+Cetuximab 併用群	P-value
症例数	111	218	
奏効率%	10.8	22.9	0.0074
TTP(月)	1.5	4.1	<0.001
MST(月)	6.9	8.6	0.48

TTP: 無増悪期間 MST: 生存期間中央値

例に対する EPIC 試験(CPT-11±cetuximab)が、また5FU, CPT-11および oxaliplatin すべてに不応もしくは不耐容な症例に対して NCIC-CO.17 試験(Best Supportive care vs cetuximab)が進行中であり、cetuximab の大腸癌における survival benefit が検証されるか、結果の解析が待たれる。さらに、完全ヒト型抗 EGFR 抗体である ABX-EGF(panitumumab)は、キメラ抗体である cetuximab に比べ、infusion reaction などの有害事象の頻度が少ないと報告されている。CPT-11および oxaliplatin に不応となり有効な治療法がない大腸癌患者を対象に panitumumab 単剤と BSC との比較試験が行われ、無再発生存期間において panitumumab が優れていた。現

在、同剤と FOLFOX や FOLFIRI, bevacizumab などとの併用療法の検討も行われている。その他にも、抗 VEGF 抗体として PTK/ZK, EGFR 関連チロシンキナーゼ受容体阻害剤として gefitinib, erlotinib, lapatinib などが臨床試験において有効性を検証されつつある。

これら新規薬剤は 5FU+LV, CPT-11, oxaliplatin に続く、第4の薬剤として大きな期待が持たれているが、現在その薬剤費の高価なことがアメリカにおいては大きな問題となっている。治療開始2ヵ月間の薬剤費が bevacizumab 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。

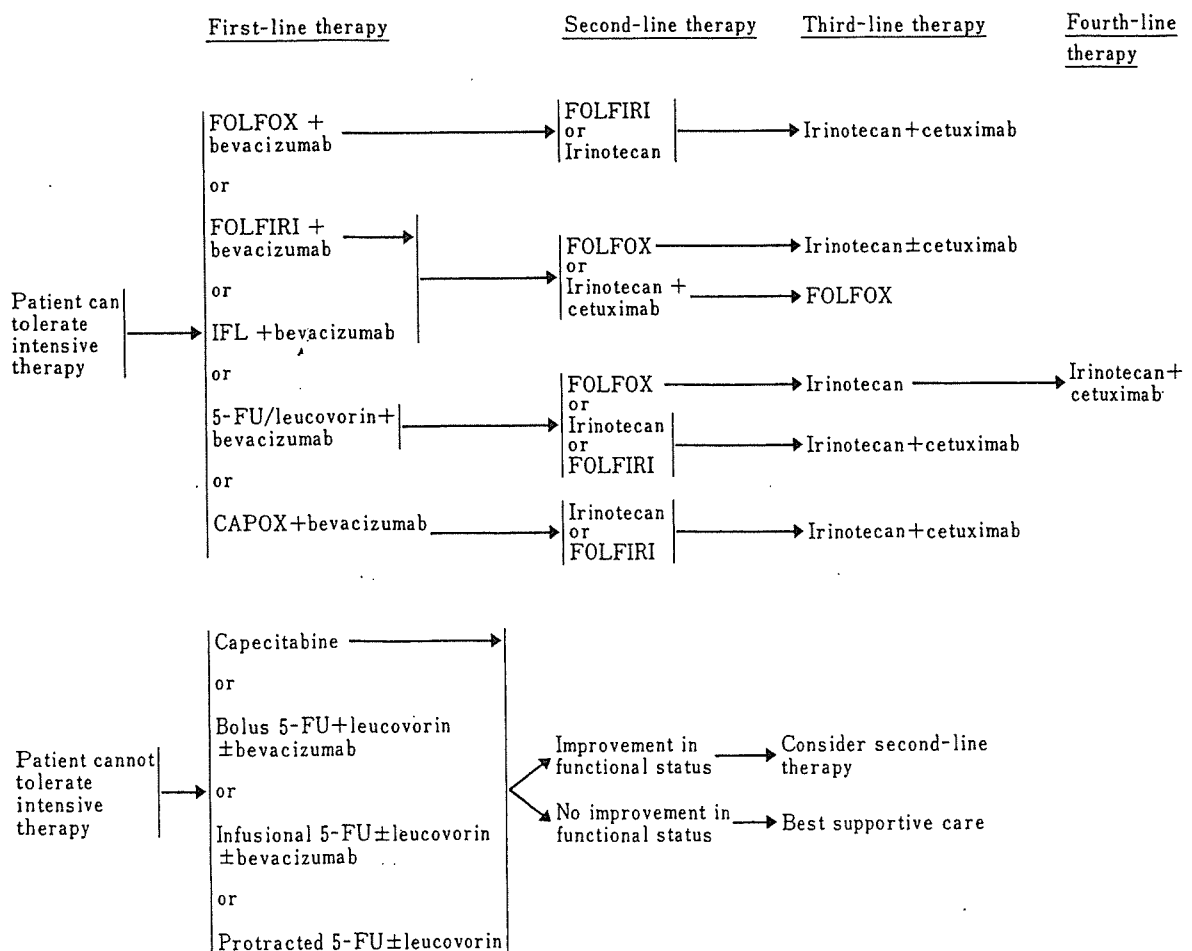
III. 本邦における大腸癌化学療法の変遷と現状

本邦においては、前述したように従来経口フツ化ピリミジン製剤が主流であった。1995年にはCPT-11が承認されたが標準化使用には至らず、その後1999年にわが国での後期第II相試験の結果をもとに5-FU+LV療法がRPMIのレジメンとして承認され、最近まで頻用されてきた。

21世紀になり現在、欧米にはかなり遅れているものの、国際的標準治療が急速に広がってきている。2003年にはUFT/LV³⁵⁾、S-1³⁶⁾³⁷⁾が使用可能となった。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S-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、5FU+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。その後、IFLが臨床応用されるようになったが、前述の通りFOLFOX4療法に劣ることが報告され、また有害事象も強く出現しやすく早期死亡例も出現したため現在は使用が減少しつつある。2005年2月、持続点滴による5-FU+LV療法が、2005年3月にoxaliplatinが承認され、FOLFOXレジメンが本邦でも使用可能となり急速に普及した。また、FOLFIRI療法も用量の規制はあるものの使用可能となり、第II相試験が進行中である。さらにcapecitabineの海外用量での検討が終了している。bevacizumab, cetuximab, panitumumabなどの分子標的薬剤も第II相試験が行

表8 Chemotherapy for advanced or metastatic disease(文献40より)



われている段階で、承認は早くて2007年となる見込みである。肝動注療法は、全身化学療法と比して腫瘍縮小効果は優れているものの、肝外病変の出現などが問題であり、現在肝動注+CPT-11全身投与の第II相試験が進行中であるが、survival benefitが検証されるか、その評価はまだまだ定まっていない。

以上より、本邦では現時点ではFOLFOX、FOLFIRIまたはIFLが、進行大腸癌に対する第一選択の治療とされる。高齢者やPS不良例では5FU/LVやUFT/LV、S-1などが選択肢となりうる。これらは2005年7月に大腸癌研究会から発表された「大腸癌治療ガイドライン³⁸⁾」にも記されている。一方、海外ではNCI-PDQ³⁹⁾や全米癌総合ネットワーク(National Comprehensive Cancer Network: NCCN)⁴⁰⁾(表8)などにおいてweb上で治療法選択のガイドラインが公表されており、腫瘍専門医がこの情報をもとに治療法を選択するという流れが起こっている。本邦においても、同様のガイドラインをwebなどを利用して公表、タイムリーに更新し、地域格差および病

院間格差の解消に努めるべきと考える。

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、切除不能転移性大腸癌の生存期間は無治療の8ヵ月から今や2年を超える時代となった(図1)。CPT-11, oxaliplatin, capecitabineなどは、本邦で開発された薬剤であるにもかかわらず、臨床応用については現在、欧米にかなり遅れをとっていることは否めない。今後、分子標的薬剤をはじめとした新規抗癌剤が可及的早期に承認が得られるようなシステムの構築や、安全性、有効性を検証する多施設共同の臨床試験が迅速に実施できるネットワークの確立、さらには欧米との格差を少しでも縮めていこうとする自覚と患者のQOLや医療経済的概念も念頭においた適切な治療法の選択ができる臨床能力が個々の腫瘍専門医に求められている。

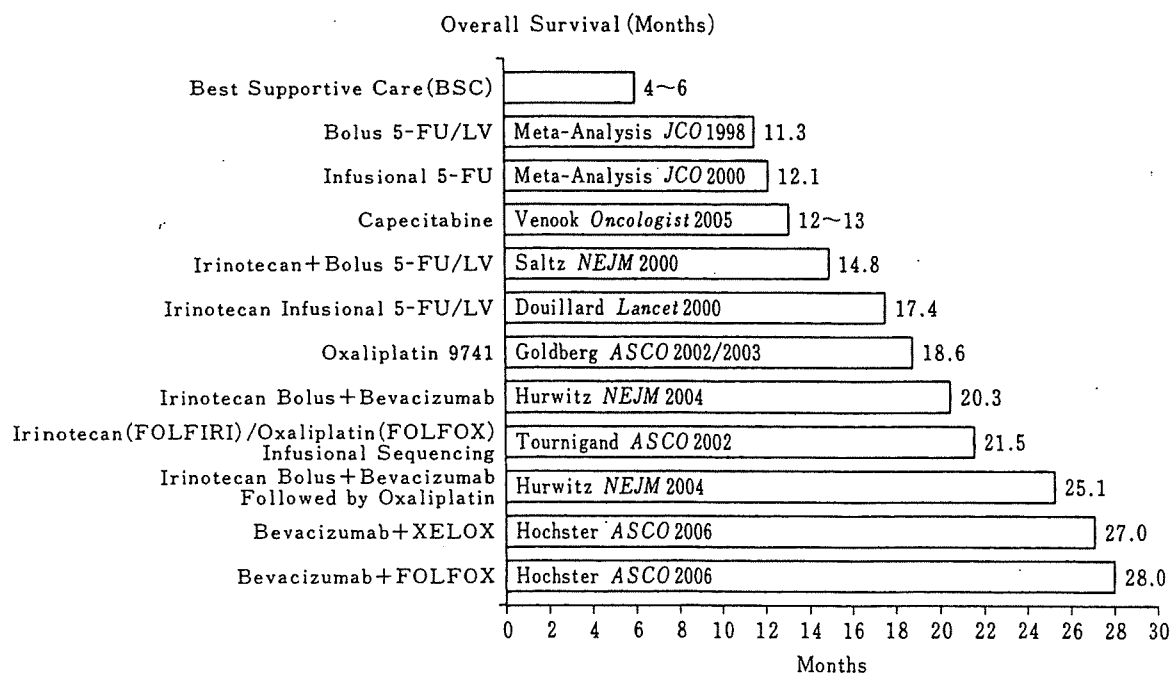


図1 大腸癌治療の流れと生存期間の推移(文献19, 32, 41より)

文 献

- 1) 国立がんセンターホームページ :
www.ncc.go.jp/jp/statistics/2005/index.html
- 2) Colorectal cancer collaborative group: Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 321 : 531-535, 2000.
- 3) Petrelli N, Douglass HO Jr, Herrera L, 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* 7 : 1419-1426, 1989.
- 4) Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, et al: Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced carcinoma. *J Clin Oncol* 7 : 1407-1418, 1989.
- 5) De Gramont A, Bosset JF, Milan C, 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* 15 : 808-815, 1997.
- 6) 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* 20 : 3721-3728, 2003.
- 7) 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* 11 : 909-913, 1993.
- 8) 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* 352 : 1413-1418, 1998.
- 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* 343 : 905-914, 2000.
- 10) 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* 355 : 1041-1047, 2000.
- 11) Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, et al: Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary findings of an independent panel. *J Clin Oncol* 19 : 3801-3807, 2001.
- 12) Tournigand C, Andre T, Achille E, et al: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22 : 229-237, 2004.
- 13) Kidani Y, Noji M, Tashiro T: Antitumor activity of platinum(II) complexes of 1,2-diamino-cyclohexane isomers. *Gann* 71 : 637-643, 1980.
- 14) De Gramont A, Figer A, Seymour M, et al: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18 : 2938-2947, 2000.
- 15) De Gramont A, Cervantes A, Andre T, et al: OPTIMOX study: FOLFOX7/LV5FU2 compared to FOLFOX4 in patients with advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23 : 251s (abstr 3525), 2004.
- 16) 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* 21 : 2059-2069, 2003.
- 17) 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* 22 : 23-30, 2004.
- 18) Tournigand C, Andre T, Achille E, et al: A FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22 : 229-237, 2004.
- 19) Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al: Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 22 : 1209-1214, 2004.
- 20) Maindrault-Goebel F, Louvet C, André T, et al: Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). *Eur J Cancer* 35 : 1338-1342, 1999.
- 21) Maindrault-Goebel F, De Gramont A, Louvet C, et al: High-dose intensity oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX7). *Eur J Cancer* 37 : 1000-1005, 2001.
- 22) Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al: A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 87 : 393-399, 2002.
- 23) 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* 19 : 2282-2292, 2001.
- 24) 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* 19 : 4097-4106, 2001.
- 25) Mayer RJ: Oral versus intravenous fluoropyrimidines for advanced colorectal cancer: By either route, it's all the same. *J Clin Oncol* 19 : 4093-4096, 2001.
- 26) 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* 20 : 3605-3616, 2002.
- 27) 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* 20 : 3617-3627, 2002.
- 28) Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, et al : XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) : Active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22 : 2084-2091, 2004.
 - 29) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al : Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350 : 2335-2342, 2004.
 - 30) Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al : High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer : Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. *Proc ASCO* 23 : 1S (abst#2), 2005.
 - 31) Hochster HS, Welles L, Hart L, et al : Safety and efficacy of bevacizumab (Bev) when added to oxaliplatin/fluoropyrimidine (O/F) regimens as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) : TREE 1 & 2 Studies *Proc ASCO* 23 : 16S (abst#3515), 2005.
 - 32) Hochster HS, Hart L, Ramanathan RK, et al : Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) : Final analysis of the TREE-Study. *Proc ASCO* 24 : 18S(abst #3510), 2006.
 - 33) Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al : Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351 : 337-345, 2004.
 - 34) Schrag D : The Price Tag on progress-Chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 351 : 317-319, 2004.
 - 35) 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* 22 : 3466-3474, 2004.
 - 36) Ohtsu A, Baba H, Sakata Y, et al : Phase II study of S-1, a novel oral fluoropyrimidine derivative, in patients with metastatic colorectal carcinoma. S-1 Cooperative colorectal Carcinoma Study Group. *Br J Cancer* 83 : 141-145, 2000.
 - 37) Shirao K, Ohtsu A, Takada H, et al : Phase II study of oral S-1 for treatment of metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 100 : 2355-2361, 2004.
 - 38) 大腸癌研究会編 : 大腸癌治療ガイドライン, 2005年版, 金原出版, 東京, 2005.
 - 39) NCI homepage : <http://www.nci.nih.gov/cancerinfo/pdq/treatment/colon/healthprofessional/>
 - 40) NCCN Practice Guidelines in Colon Cancer : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/
 - 41) Kelly H, Goldberg RM : Systemic therapy for metastatic colorectal cancer : current options,current evidence. *J Clin Oncol* 23 : 4553-4560, 2005.
 - 42) Venook A : Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 10 : 250-261, 2005.