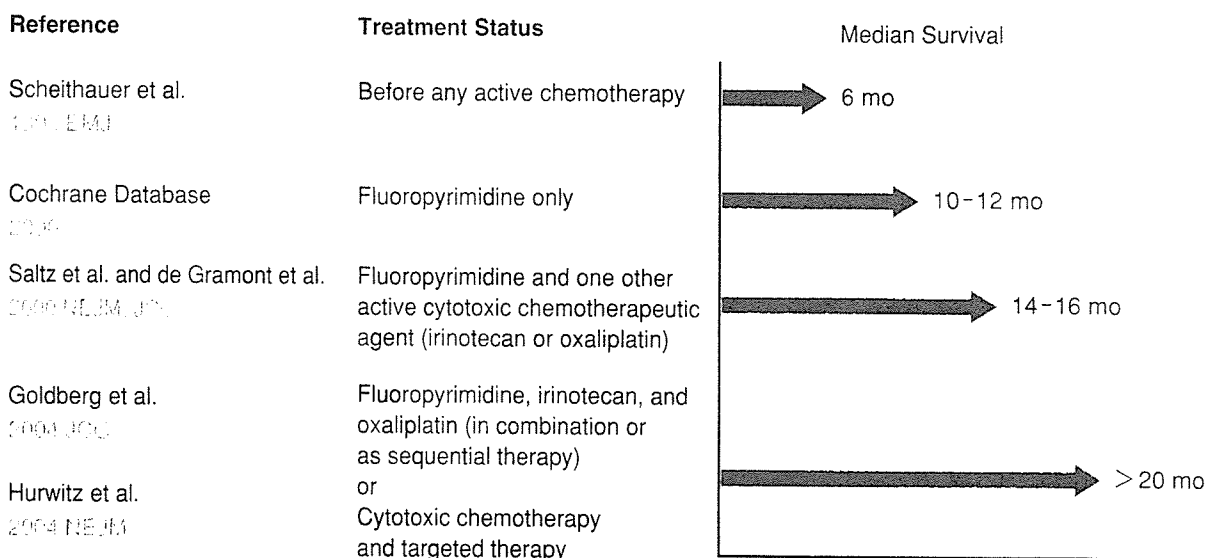


図1 IFL/FOLFOX/IROX in Advanced Colorectal Cancer (1st Line)

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。



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

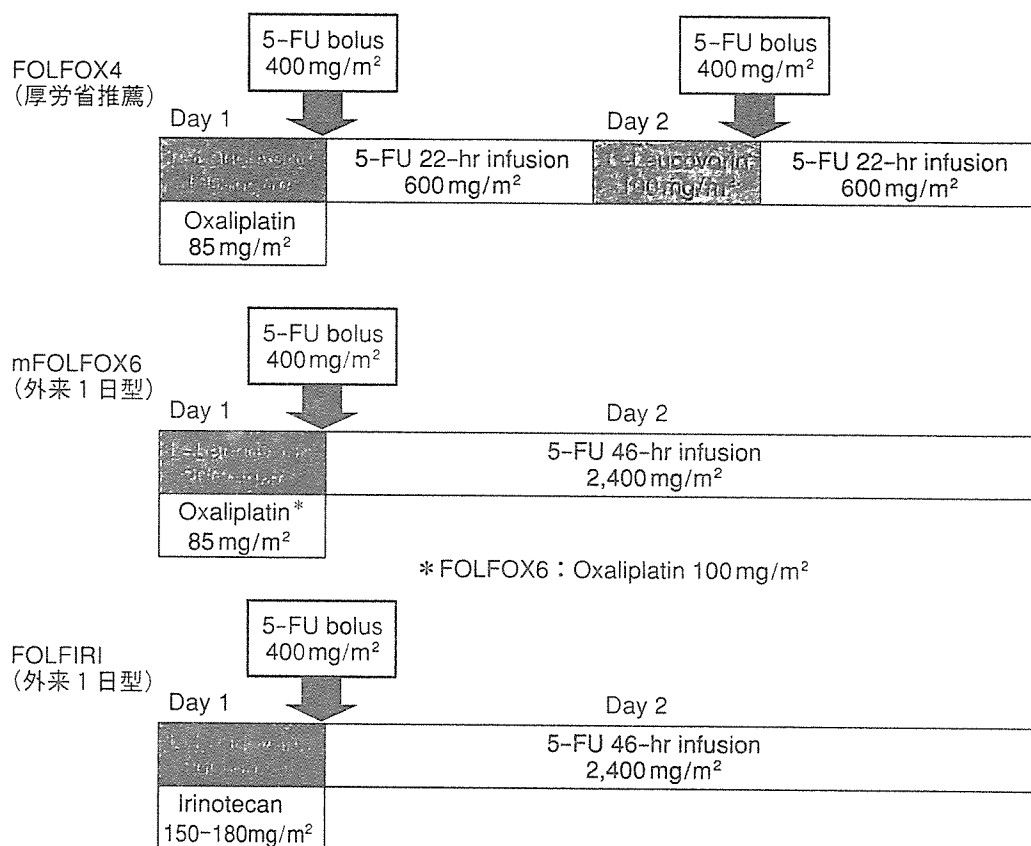


図3 FOLFOX/FOLFIRI 治療スケジュール

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 1.7m^2 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を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)

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、シスプラチンで見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¹¹⁾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%でみられます。

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す。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，耐受可能な有害事象，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	6)	189	9.2 M		
(2nd Line)			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+	9)	199	17.4 M	6.7 M	49%
Infusional 5-FU/LV			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	17)	152		4.6 M	9.9%
(2nd Line, EFC 4584)				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	18)	264	17.4 M	6.5 M	34%
(N 9741)			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	29)	218	8.6 M	4.1 M	22.9%
(2nd Line)			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⁶⁾。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⁷⁾。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、搔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-