

(Table 1 continued)

Sequencing	
5'-Flanking (for -1.7k)	
(for -1.7k to -1.3k)	
(for -1.5k to -950)	
(for -880 to -400)	
(for -570 to -130)	
Exon 1	CCACCACTGCCAAGAGAAAGTAT
Exon 2	GGTATCTAACTGTGGTTTG
Exon 3	TCCACACTGAATGCTGCCTT
Exon 4	GGAAGATCGCTTGAACCCAT ^b
Exon 5	CATATAGGCTCACACTGGAT
Exon 6	TGGTCCCTTTATGTATGCC
Exon 7	AAAGCAGTGGGATGTGCTG
Exon 8	CACCGAAACCAATCTGTTC ^b
Exon 9	CCTCCCTTCTCCCATGTTT
Exon 10	TGGGGCAACCTCTAACTCATA
Exon 11	TTAGGCTCTCCAAATAAACA
Exon 12	GGTGGAGATAGCCTCTGACC ^b
Exon 13	CCTGTACAGAGAAGGCCACG ^b
Exon 14	GGCTTTGGACAATCTGGTC ^b
Exon 15	GTGCCTGGAGAAAGCTGTGT
Exon 16	TCACTGGCACCTCAAGTTC
Exon 17	ACATTTGGGGACTATACT
Exon 18	GGAGGCTGGATGATCCTTAAG
Exon 19	CATCTGTCTAGTGGGATA
Exon 20	GATTTCAITCACCTCCGT
Exon 21	CCAACTTTGAGGGGAAATCT
Exon 22	GTGGAATAACTACAAGCAGG
Exon 23	GGTGACAAGCAACAAAACCTA
Exon 24	GATGCTCATGTAGGAAAACA
Exon 25	GGCTTCTCTCCTTGTTC
Exon 26	TGACTGTGACATCTGCTTGC ^b
Exon 27	GCATTGATTTTCAGCAITGT ^b
Exon 28	GAATCTGTCTGGACCCCTGTA
Exon 29	ACACACAGAAATCCAAACAGAT
Exon 30	GGAGCCTCTCATCTCTGTC
Exon 31	CCGATCAAAGTCAAACCCCTCT
Exon 32	TTTCCCTACTCCCTGTAGA
	CTGCTACCCCTCTCCCTGTC
	TACCTCCTGTGACTGTGAAI
	GCCAGTCCCTATCCACCATCT
	GATCTGGAACATGAAAATGG
	GCTCATTGATTTTCACTGCT

^aThe reference sequence is NT_030059.12.

^bThe same primer that was used for the 2nd PCR.

CACAAAGTCATCTGGAAAACACA^b
GAAAGGAAAGGAGTCAAAGGAAC
TAGGGACGGGGTCTCACTAT
ATGTGCAGTTTCGGCTTCTG
TCATCCCAACCATTTAATCG^b
GTTCTTGTGGTGACCCACC
TGTCTCTACTGTGCACCAAGG
TTTGCCTCACTATGGATCCC^b
CTCAAATTTGATGCCATTTAC
TGAGACCCAGACATCTTAAA
ACTTTCAGAGGAGTGAGAGAGT
TGCACTGAGAAAGTATGAAAGTGC^b
CACAAATGCTGTAAAGTTAAG
TCCACCCATTTGTCTGTGAAC^b
TTGCCCCAAACTCCCATTAAAG^b
GGAATCCATCACCTCTACCA
ATGCCAGCTAGTCTATCAAA
CTCTTGAAAAGTTTACCAGCA^b
ATAGGCTCAAAGACAAAATCTC
CATTTCCCCTGCATTTCTAT
TCCAAAGACCTCACTACTAGC
TCAAAGTACTACCCCTGTGT^b
CCACCATCTCCCCTGTCTTA
TTTACCATTCCCACCCATGGC
CAAAGAAAACAAAGGAAGAGC
GGACAGAGGACATATTGCTCC^b
GATATTTGATGCGATGGACGA
GTCTAGGGGGACATAATAAT
TCAACATATGACTAAATGGC
TTTCACACCCACTAGCCATGC
TTTGAACCTCAGTCTTCTTT
AAACTTTAGGGACCCATTA
CCTTCCCTCTGATACTGTGT
CAGCCACAAAATGCATATTACC^b
AACACGAGGAAACACGAGGAG
TTTTGGCCAGATTACTTGAC
AAGCCAAAAGGAATAATTATCG

Table 2. Summary of ABC2 variations detected in this study

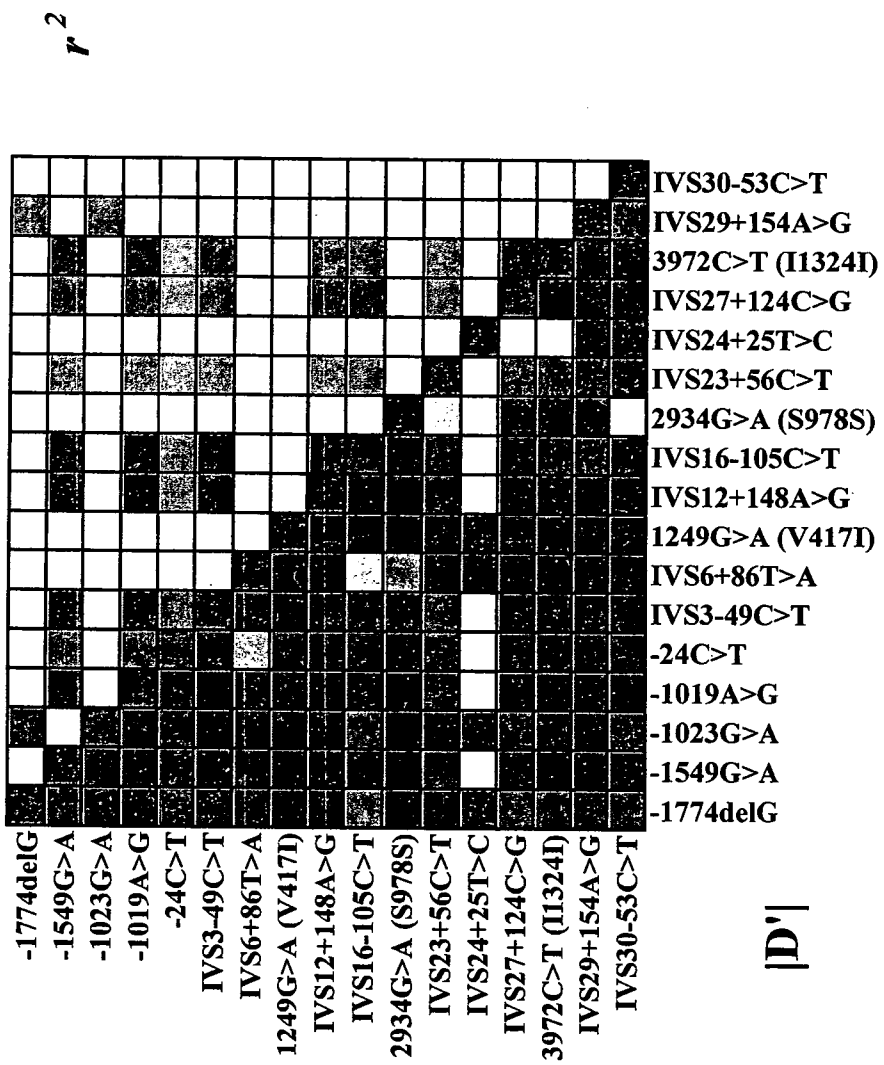
This Study	dbSNP (NCBI)	JSNP	Reference	Location	NT_030059.12	Position		Nucleotide change	Amino acid change	Frequency (total = 472)
						From the translational initiation site or from the end of the nearest exon				
MP16_AC 2082			8	5'-Flanking	20289354	-1774	acttacttgtG/- tttttttttt		0.343	
MP16_AC 2078 ^a				5'-Flanking	20289538	-1590	tttaattggttaG/Atgtatgttct		0.002	
MP16_AC 2079	rs1885301		8, 10, 17	5'-Flanking	20289579	-1549	tccttagtatG/Atgtggatatta		0.203	
MP16_AC 2080	rs7910642		9, 17	5'-Flanking	20290105	-1023	tgaggcccaagG/Acagaaggattgt		0.343	
MP16_AC 2081	rs2804402		10, 17	5'-Flanking	20290109	-1019	aggccaaggcagA/Gaggattgtgaa		0.203	
MP16_AC 2028 ^a				5'-Flanking	20290395	-733	acagttctagcG/Tactgatccacc		0.004	
MP16_AC 2029	ss12580206			5'-Flanking	20290395	-733	acagttctagcG/Aactgatccacc		0.002	
MP16_AC 2030 ^a				5'-Flanking	20290715	-413	tgcagcagaagC/Tgaactgacacat		0.002	
MP16_AC 2003	rs717620	ssj0000371	9, 12, 15-18, 20, 26	Exon 1	20291104	-24	tagaagagctctC/Tgtccagaagca		0.174	
MP16_AC 2004	rs17216156		18	Exon 1	20291105	-23	agaagagcttcG/Attcacagcagcag		0.006	
MP16_AC 2031	rs2804400	ssj0000386	17, 26	Intron 3	20301785	IVS3 -49	ctccctcagcC/Tcggtagtggc		0.203	
MP16_AC 2032 ^a				Intron 6	20302837	IVS6 +86	tattttattT/Attttttagat		0.076	
MP16_AC 2033 ^a				Exon 7	20305479	732	caagttgaaacG/Acacatgaagaga	Thr244Thr	0.002	
MP16_AC 2066 ^a				Intron 7	20307421	IVS7 -69	tcacagcagcC/Gaccctggagctg		0.002	
MP16_AC 2067 ^a				Intron 7	20307423	IVS7 -67	acagcagcaccC/Accctggagctgct		0.002	
MP16_AC 2035 ^a				Exon 9	20308814	1177	gggtgtaaaagtaC/Tggacagctatca	Arg393Trp	0.002	
MP16_AC 2068 ^a				Exon 9	20308839	1202	tggctcigtatA/Gtaagaaggtaag	Tyr401Cys	0.002	
MP16_AC 2036 ^a				Intron 9	20308859	IVS9 +13	gtaagcagaataC/Tggcaggtatcac		0.002	
MP16_AC 2037 ^a				Exon 10	20312319	1227	gacctatccaaC/Ttggcagggaag	Asn409Asn	0.002	
MP16_AC 2009	rs2273697	ssj0000388	17, 18, 20, 23-26	Exon 10	20312341	1249	aaggagfacaccG/Attgggaaacag	Val417Ile	0.097	
MP16_AC 2010	ss12580180		18	Exon 10	20312549	1457	ccaagagaagaC/Tcattcaggtaaa	Thr486Ile	0.019	
MP16_AC 2069 ^a				Intron 11	20315600	IVS11 -67	taaaacatgggG/Agatcagatacac		0.002	
MP16_AC 2038	rs2073337	ssj0000390	26	Intron 12	20315952	IVS12 +148	ccgccccatgccA/Gcttttctcctt		0.210	
MP16_AC 2039 ^a				Intron 13	20318344	IVS13 -73	tcattgactaacG/Acaaaagcaaaa		0.002	
MP16_AC 2070 ^a				Intron 14	20318515	IVS14 +14	taataaaattgG/Taagtgtctccc		0.002	
MP16_AC 2040 ^a				Intron 14	20318521	IVS14 +20	aatttgggaagt(del/ins) ^b cagcaactga		0.002	
MP16_AC 2071 ^a				Intron 14	20318594	IVS14 +93	agcaaacgagaG/Tagagtgfggaga		0.002	
MP16_AC 2041 ^a				Intron 14	20319757	IVS14 -62	cggagagagacacC/Tgtgaggggcagac		0.002	
MP16_AC 2042 ^a				Intron 14	20319758	IVS14 -61	ggagagagacacG/Atgaggggcagaca		0.006	

(Table 2 continued)

MPJ6_AC 2043	<u>rs3740074</u>	ssj0000393	26	Intron 15	20320054	IVS15 +169	aaagcaagggtT/Ctagcccttcc	0.210
MPJ6_AC 2044 ^a				Intron 15	20321170	IVS15 -131	gctgtatataC/Gaaggcaatttt	0.004
MPJ6_AC 2045 ^a				Intron 16	20325422	IVS16 -169	tfgagctcagagA/Tgaggataacta	0.004
MPJ6_AC 2046	<u>rs3740073</u>	ssj0000396	17	Intron 16	20325486	IVS16 -105	fgcacagtattC/Taaattnaagctc	0.214
MPJ6_AC 2072 ^a				Exon 18	20327159	2358	tcctctagatgaC/Accccgtctgca	0.002
MPJ6_AC 2012			18, 20, 23	Exon 18	20327167	2366	atgacccccgtC/Tgacagtgagc	0.008
MPJ6_AC 2073 ^a				Intron 19	20327555	IVS19 +3	gaagccacaggA/Ggttaagaaggat	0.002
MPJ6_AC 2047 ^a				Intron 19	20327645	IVS19 +93	agttaccagtgaA/Tctagattggaa	0.002
MPJ6_AC 2048	<u>ss12580235</u>			Intron 20	20338745	IVS20 +29	gctggcagccctC/Agctcagctctata	0.002
MPJ6_AC 2049 ^a				Exon 21	20339052	2801	ccctgaaacctG/Agaatgtaaatag	0.002
MPJ6_AC 2015	<u>rs3740070</u>	ssj0000398	8, 18, 26	Exon 22	20339944	2934	aggatgttttcG/Aatattctcattc	0.040
MPJ6_AC 2050 ^a				Exon 22	20340061	3051	cgactatccagcA/Gctcagagggag	0.002
MPJ6_AC 2051 ^a				Exon 23	20340337	3181	cacaagcaactG/Tgaacataatcc	0.002
MPJ6_AC 2052	<u>rs4148396</u>	ssj0000399	17, 26	Intron 23	20340470	IVS23 +56	ggatcttctgaC/Taggaggaaatta	0.002
MPJ6_AC 2074 ^a				Exon 24	20342724	3320	ttacatctctC/Gggggataatcag	0.222
MPJ6_AC 2053	<u>rs3740069</u>			Intron 24	20342843	IVS24 +25	atggctaaagtaT/Ccctctctctc	0.030
MPJ6_AC 2075 ^a				Intron 24	20342880	IVS24 +62	agcccagcctctC/Cctctgagaatct	0.002
MPJ6_AC 2054	<u>rs3740068</u>			Intron 24	20342926	IVS24 +108	cactcactctcC/Tcctcagcagctt	0.023
MPJ6_AC 2055 ^a				Intron 24	20344318	IVS24 -56	agaaaggaggaaG/Aatggfagagcc	0.002
MPJ6_AC 2056 ^a				Intron 26	20352061	IVS26 -21	atgatgatttcA/Ggtctctggttt	0.002
MPJ6_AC 2057 ^a				Intron 27	20352227	IVS27 +44	ggcaaaaaaacA/Gtgaactcttc	0.008
MPJ6_AC 2058	<u>rs3740067</u>	ssj0000404	17, 26	Intron 27	20352307	IVS27 +124	aaagttccttcC/Gcttaactcaaa	0.222
MPJ6_AC 2076	<u>rs4148401</u>		26	Exon 28	20352688	3927	ccaagtcgggaC/Tcgaccigagctg	0.002
MPJ6_AC 2022	<u>rs3740066</u>	ssj0000407	8, 12, 13, 17, 18, 20, 26	Exon 28	20352733	3972	cactctgacatC/Tggtagatggag	0.216
MPJ6_AC 2059 ^a				Intron 28	20352920	IVS28 +172	agggaaaggatagC/Tagccaggatca	0.004
MPJ6_AC 2060 ^a				Intron 29	20354201	IVS29 +136	cttgagctagtC/Tccttagatggac	0.002
MPJ6_AC 2061	<u>rs3740065</u>	ssj0000408	26	Intron 29	20354219	IVS29 +154	gagggacagcA/Gtttccagaactt	0.367
MPJ6_AC 2062	<u>rs3740064</u>	IMS-JST090926	17	Intron 29	20355209	IVS29 -35	ctttctggcatG/Agcccnaacagc	0.015
MPJ6_AC 2063 ^a				Intron 30	20358793	IVS30 -92	ggggggttttgaA/Gagtctgctgg	0.008
MPJ6_AC 2064	<u>rs3824610</u>	IMS-JST185750		Intron 30	20358832	IVS30 -53	cccccgccctC/Tgcttcttgg	0.051
MPJ6_AC 2077 ^a				3'-UTR	20359975	*61 ^c	taattttattT/Gtataaatacag	0.002
MPJ6_AC 2065 ^a				3'-Flanking	20360190	*193+83 ^c	ttattccttgcC/Gtttcattctgt	0.002

^aNovel genetic variation^bdelGCTCCCAAACCTTATTCGCAGTACTGGTGCCAGAAATTTTGATAATAACAAGAGCTTAGTAG/insTATTACCT^cNumbered from the termination codon.

Fig. 1



胃癌治療の新しいエビデンスを求めて—臨床試験の取り組み—

HGCSG (北海道消化器癌化学療法研究会) での 取り組みと現状

Hokkaido Gastrointestinal Cancer Study Group (HGCSG) - Activity and current status -

小松 嘉人* 結城 敏志 浅香 正博**
KOMATSU Yoshito YUKI Satoshi ASAKA Masahiro

われわれは2000年にHGCSGなる、手術不能・再発消化器癌に対する癌治療研究グループを旗揚げした。グループ内での化学療法を標準化し、北海道発のエビデンスの確立を目指すという高い目標を掲げた。現在、胃癌では5-FU耐性胃癌に対するIrinotecanとPsditaxel併用のPhase II studyと高齢者胃癌に対するDocetaxelとS-1の併用療法のPhase II studyが動いている。

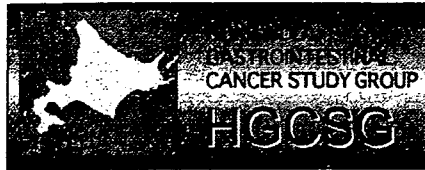
われわれは2000年1月20日、北海道・札幌において北海道消化器癌化学療法研究会(Hokkaido Gastrointestinal Cancer Study Group: HGCSG)なる、手術不能・再発消化器癌に対する癌治療研究グループを旗揚げした。それまで北海道内では、消化器癌化学療法に対する関心が高いとは言えず、施設ごとに違った治療が無秩序に行われている状況であった。これを標準化・統一化することによって治療の質をあげ、グループ間の連携をとり、データをまとめて報告することにより、北海道発の消化器癌化学療法治療のエビデンスの確立を目指すという高い目標を掲げて誕生した。

HGCSGは北海道大学病院・消化器内科(第三内科)¹⁾に事務局を置き、同科 浅香正博 教授を会長、筆者を代表とし、研究会事務局(といっても当時は筆者のみ)が、施設と連絡をとり、参加をお願いし臨床試験実施可能と判断した当科関連病院にのみ参加して頂いていた。当初はクロ-

ズな研究会として設立されたが、現在ではオープン化し、当会の理念に協賛する施設には、大学等の派閥を越えて入会し、活動して頂いている。必ずしも全臨床試験すべてに参加する義務もなく、参加可能なプロトコルのみ協力するというような柔軟な参加も可能にしている。現在、法人格はないがNPO設立にむけ準備中である。したがって、現時点では活動財源は特別なものはなく、第3内科への寄付金、受諾研究費、委任経理金の一部を活動にあてている。各施設への研究分担金などはなく、各施設の努力と熱意に頼っている状況である。プロトコルの立案からIRBの通過、試験の開始まではおよそ3~4ヵ月を要している。登録方法はプロトコルごとに異なるが、FAX登録が主で、一部web登録も実施している。CRFの記入は各施設の医師が努力して記入して下さっている。CRFは紙媒体への記載が中心であるので、事務局より発送し、臨床医自身で

北海道大学病院第3内科 *講師(地域医療連携センター 副センター長/HGCSG代表) **教授

Key words: 北海道/HGCSG/臨床試験



札幌市

北海道大学病院 第三内科/腫瘍内科
 札幌北楡病院 消化器科
 市立札幌病院 消化器科
 北海道消化器科病院 内科
 愛育病院 消化器科
 NTT東日本札幌病院 消化器内科
 西札幌病院 消化器科
 札幌社会保険総合病院 消化器科
 札幌通信病院 第一内科
 札幌清田病院
 恵佑会札幌病院

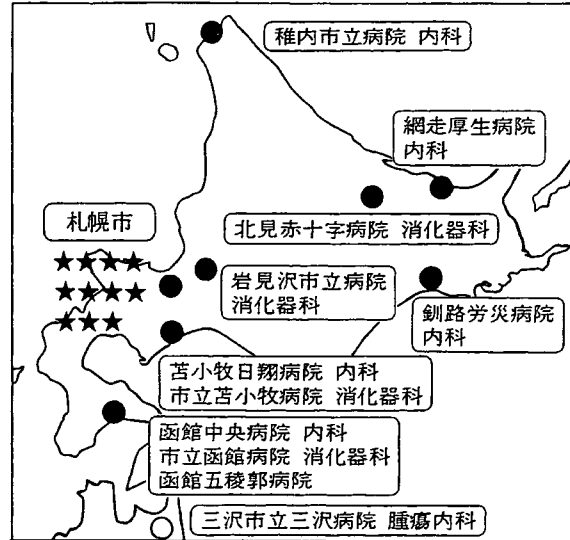


図1 参加協力施設について

記載の上返送して頂いている。内容の不備や空欄などは、事務局でデータマネージャーがチェックし、事務局医師との協議確認の上、事務局から訂正依頼の再送をし、適宜メールや電話等で催促をした上で、再提出して頂いている。一部は Web 上での登録を開始しており、こちらは専門の会社と契約の上、すべてインターネット上で症例の登録や CRF 記載が可能となっている。施設の訪問や監査については、その必要性は十分に感じているものの、マンパワーや費用の問題もあり完全実施はできていない。厳密な意味での Audit・Monitoring はないが、事務局から不定期に施設を訪問し、プロトコル説明、CRF 記載チェック、簡易監査等を実施している。Data の集計・解析には、独自のデータセンター・解析センターを有していないため、各方面の解析担当者に相談しながら事務局で解析したり、大学の医療情報学分野の統計担当者をお願いして解析をして頂くことにしている。しかし、こちらも自前での解析ができるよう準備をはじめている。効果安全性委員会は、第三者の組織として独立して組織しており、study に直接参加しない科、あるいは病院の医師に依頼して、必要時に開催して審議頂いている。事務局のスタッフであるが、医師は代表である筆者を含め 5 人が病院業務と兼任している。医師以

外ではがん集学的治療研究財団認定マネージャーが医局秘書兼任で 1 名、認定を目指すマネージャーが 1 名と最近では少しずつ充実してきている。参加施設については、設立当初は札幌市内の 2～3 施設だけであったが、現在では図 1 の如く、北海道内の各地方の基幹となる病院の内科・消化器内科に参加して頂くことができるようになってきた。HGCSG の会合としては年に 2～3 回の定期総会と必要に応じて、臨時の教育講演会や、事務局が出向く形でプロトコル説明会や検討会を実施している。各定期総会時には事務局から各臨床試験の進捗状況や、国内外でのメジャーな学会へのグループからの発表演題についての報告をし、グループに所属する医師に最新の情報を提供し、知識を共有できるよう努めている。また事務局メンバーは癌治療関連の国内外でのメジャー学会には必ず出席をし、興味深い最新の報告については、いち早くメンバーに伝えることができるよう努めている。同時に総会の後半では著名な各方面の講師をお招きして、1 時間の特別講演をお願いしており、一線で活躍する先生の講演を聴き、ディスカッションすることでグループメンバーの知識や実力の向上となるよう努めている。

HGCSG は、当初は 2000 年に初めて計画した胃癌に対する IRINOTECAN + S-1 併用療法 (IRIS

表1 HGCSG で PRS に登録中の臨床試験

ClinicalTrials.gov Linking patients to medical research
A service of the U.S. National Institutes of Health Developed by the National Library of Medicine

[Home](#) | [Search](#) | [Listings](#) | [Resources](#) | [Help](#) | [What's New](#) | [About](#)

Search results for **HGCSG [ALL-FIELDS]** are shown below.

Include trials that are no longer recruiting patients. [Search-Within-Results](#) [Query Details](#) [Map of locations](#)

7 studies were found.

1. Recruiting [Phase I/II Study of Oral S-1 Plus Gemcitabine in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer](#)
Condition: Pancreatic Cancer
2. Recruiting [Phase I/II Study of Paclitaxel Plus CPT-11 in Pts. With 2nd Line Chemotherapy of Inoperable or Recurrent GC.](#)
Condition: Gastric Cancer
3. Recruiting [Phase I/II Study of Oral S-1 Plus Docetaxel in Elderly Patients With Advanced Gastric Cancer.](#)
Condition: Gastric Cancer
4. Recruiting [IRIS Followed by mFOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer](#)
Condition: Metastatic Colorectal Cancer
5. Recruiting [Randomized Phase III Adjuvant Study for Stage III Colorectal Cancer](#)
Condition: Colorectal Cancer
6. Recruiting [Phase I/II Study of TPF as First-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Esophageal Cancer.](#)
Condition: Esophageal Cancer
7. Recruiting [Phase I/II Study of Taxotere, CDDP and 5-FU \(TPF\) in Pro-Treated Pts With Metastatic Esophageal Cancer.](#)
Condition: Esophageal Cancer

[Display Selected Studies](#)

U.S. National Library of Medicine, Contact NLM Customer Service
 National Institutes of Health, Department of Health & Human Services, USA.gov
 Copyright, Privacy, Accessibility, Freedom of Information Act

療法)の第 I/II 相臨床試験の登録に参加して頂くことで活動を開始した。この study はわがグループにとって初めての臨床試験でもあり、その症例の登録には時間を要したが何とか終了することができた。初めての study であったにも関わらず、2001年 ECCO, 2002年 ASCO において、その結果がアクセプトされるという幸運に恵まれたため、事務局、参加施設の志気も高まり、グループへの協力施設数の増加にも繋がった²⁾³⁾。現在では、その対象癌腫は胃癌のみではなく、消化器悪性腫瘍全般であり食道癌、胃癌、大腸癌、膵癌、胆嚢癌、消化管間質腫瘍(GIST)の手術不能症例などに広がっている。今までは Phase I, II が中心の臨床試験が主であったが最近では進行大腸癌の第一次治療と大腸癌術後補助化学療法において Phase III を計画・登録開始をすることができた。現在、終了したのものも含めて、胃癌が4件、食道癌は2件、膵癌が1件、大腸癌が3件となっている。主な臨床試験は米国 FDA の Clinical Trial Government の臨床試験事前登録システムである Protocol Registration system⁴⁾へ登録し、実施することを心がけている。その画面を表1へ記した。なかでも、現在わがグループが最も力を入れている二つの phase III study を以下に簡単に

紹介したい。

一つめは治癒切除不能進行再発結腸・直腸癌に対する IRIS (CPT-11+S-1)療法と mFOLFOX6 (L-OHP+1-LV+5-FU)療法の Sequential 試験、通称 IFOX Study とわれわれが呼んでいるものである⁵⁾。この試験は経口剤イリノテカンと S-1 の併用というわがグループオリジナルの regimen である進行大腸癌に対する IRIS 療法⁶⁾⁷⁾と、世界の標準的治療の一つである mFOLFOX6⁸⁾を比較する非劣性試験である。この試験はフランスで行われた著名な試験である Turnigund study⁹⁾を参考にデザインしたものである。IRIS と mFOLFOX6 との非劣性を何とか証明し、IRIS が世界標準の一つに仲間入りできることを夢みて計画した。Phase III の実施のためには、上述のオリジナルメンバーだけでは症例登録がまったく間に合わないため、この study に御賛同戴けた、東北、新潟地区の新しい仲間の先生方にも協力して頂いている。またシステムの工夫として、web 登録、CRF のインターネット記載など新しい試みも加えながら実施中の現在進行系の study である。

もう一つは、大腸癌補助化学療法の Phase III 試験である。こちらは、大腸癌術後補助化学療法としての経口抗癌剤療法の有用性と免疫賦活剤クレ

スチン(PSK)の上乗せ効果を比較する多施設での第三相試験(HGCSG-CAD STUDY)でありそのレジメン間の比較をするものである¹⁰⁾。320例という多数例での比較試験であり、とてもHGCSGオリジナルメンバーだけでは実現不可能な症例数であるため、北大腫瘍外科¹¹⁾の先生の全面的な御協力を得て、その道内での多数の関連施設と力をあわせることにより共同研究として実施している。このStudyは将来の大腸癌補助化学療法としての経口抗癌剤による簡便かつ有効な標準的治療の開発という目的に加え、これからの癌診療において外科と内科が連携を強めて、いかにうまく協力して診療していくのかという意義も加わった重要な試験であると考えている。本稿の主目的である胃癌治療への取り組みとしては、当グループでは前述した胃癌IRIS療法の第I/II相試験が一番最初に計画されたものである¹²⁾。ASCO 2002にアクセプトされた後に、後期第II相試験も計画されたが、企業主導で同じようなレジメンのIrinotecanとS-1の併用療法の第三相試験が動き出したこと、JCOG 9912も追い込みに入ってきたこと等も考慮し、同様のレジメンの乱立を避ける意味からも、この二つの試験の結果を待つこととなりこの第II相試験の実施は中止された。それ以外に現在動いている臨床試験としては、5-FU 耐性胃癌に対するIrinotecanとPaclitaxelの併用療法の第I/II試験が進行中であるが近年中に報告の予定である(表1)。また75歳以上の高齢者胃癌に対する1st lineとしてのDocetaxelとS-1の併用療法の第I/II試験(表1)が進行中であり、来たるべく高齢者社会にて増えるであろう年齢層にターゲットを絞ったユニークな臨床試験であると考えている。こちらも早急に登録を終了させるべく努力している。しかし、いずれも2nd

lineでの登録、高齢者の登録ということで、なかなか登録スピードが上がらず大変苦勞している。現在のわがグループの問題点は、胃癌STUDYに限らず、症例の登録スピードが遅いことであると思われる。各施設における主治医先生の臨床試験の必要性に対する感覚をさらに高めて頂くことや、各施設への登録システムの簡素化、CRF記入に関する工夫やお手伝いなど事務局として努力できるところを工夫して改善に努めたいと思っている。

今回、この企画への投稿を依頼され、わがグループの成り立ちから現況までを紹介させて頂くこととなり、改めてわがグループについて鑑みることができた。反省点が多く、果たしてこの企画で紹介させて頂いて良いものなのか心配するところではある。しかし、わがグループは、新しい手術不能消化器癌の標準的治療を確立しようとする意欲のあるグループであることだけは間違いないことであるので、その思いが伝われば幸いである。その思いを現実にするために今後もシステムの充実に努め、参加施設との相互関係を強めて、有益な報告をができるようにしていきたいと考えている。この項目をお読み頂き共同臨床研究に参加ご希望下さる方がいらっしゃれば、御連絡頂き、可能ならばぜひ一緒に活動して頂きたいと考えている。

最後になりますが、HGCSG協力参加施設の先生方、Phase IIIで御協力頂いている新規協力施設先生、当グループを支えてくれている事務スタッフの皆様そして、当グループアドバイザーを努めて頂いている市立三沢病院院長坂田 優先生に感謝申し上げたい。また皆様にはさらなる御協力を改めて御願いたい。

文 献

- 1) <http://halo.med.hokudai.ac.jp/~ge/>
- 2) Komatsu Y, Asaka M, Sakata Y, et al: Phase I/II clinical trial on the combination chemotherapy with CPT-11 and the new oral anticancer drug S-1 for advanced gastric cancer (AGC). *European Journal of Cancer* 37(Supplement 6): S288, 2001.
- 3) Komatsu Y, Asaka M, Sakata Y, et al: A phase I and PK study of S-1 and irinotecan (CPT-11) in patients with advanced gastric cancer (AGC). 2002 ASCO Annual Meeting Abstract No: 683.
- 4) <http://clinicaltrials.gov/ct>
- 5) <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00316745>
- 6) Komatsu Y, Yuki S, Asaka M, et al: Phase II clinical study of

- combination therapy with irinotecan and S-1 (IRIS) for inoperable recurrent advanced colorectal cancer : Hokkaido Gastrointestinal Cancer Study Group study HGCSG-0302). 2006 ASCO Annual Meeting Abstract No : 3589.
- 7) Komatsu Y, Yuki S, Asaka M, et al : Phase II study of oral S-1 plus irinotecan in patients with advanced colorectal cancer : Hokkaido Gastrointestinal Cancer Study Group HGCSG0302. *Jpn J Clin Oncol* 35 (2): 88-89, 2005.
 - 8) Braun MS, Adab F, Seymour MT, et al : Modified de Gramont with oxaliplatin in the first-line treatment of advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 89 (7): 1155-1158, 2003.
 - 9) Tournigand , 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.
 - 10) <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00209742>
 - 11) <http://www.med.hokudai.ac.jp/~surg-2w/>
 - 12) Komatsu Y, Yuki S, Miyagishima T, Asaka M : Irinotecan plus oral S-1 in patients with advanced gastric cancer-biweekly IRIS regimen *Gan To Kagaku Ryoho* 33(Suppl 1): 75-78, 2006.

Current Organ Topics:	Lower G. I./Colon and Rectum 大腸癌
	IV. 大腸癌薬物療法の進歩 小松 嘉人 (北海道大学病院・第3内科・地域医療連携センター)

[Jpn J Cancer Chemother 34(11): 1771-1776, November, 2007]

はじめに

国立がんセンター・がん情報サービスの最新がん統計のページ¹⁾では、本邦の2004年の大腸癌がん死亡数は、男性では第4位、女性では第1位と報告されており、増加傾向にあるとされている。大腸癌の治療は、外科切除が基本だが、その30~40%は遠隔転移を有し、その多くが切除不能であり全身化学療法の適応となる。最近の大腸癌化学療法の進歩はめざましく、従来からのkey drugであるirinotecan, oxaliplatinを含んだレジメンの報告が増えたことに加え、いくつもの新規分子標的薬が開発され、様々な新レジメンが次々に報告されるようになってきている。本邦でも2007年6月にbevacizumabの保険承認がなされ、使用が可能となったため、やっとう米と同様のレジメンによる治療が実施できるようになってきた。

1. FOLFOX, FOLFIRI療法

現在、大腸癌の薬物療法では、表1のごとく様々な薬剤を使用することができる。標準的治療の完成はこれらの薬剤を用いて、数々の臨床試験が繰り返し実施された結果に他ならない。図1はNational Comprehensive Cancer Networkのホームページ²⁾からダウンロードした米国での標準的治療のガイドラインである。PSが良好な患者に対しては図1のinitial therapyが推奨されており、現在では分子標的薬剤の併用が標準治療として認識されている。大腸癌の薬物療法は長い間、Leucovorin (LV)と5-fluorouracil (5-FU)の併用療法が世界の標準療法として実施されていたが、irinotecan, oxaliplatinの登場によりFOLFOX療法またはFOLFIRI療法を1st lineとするのが標準治療となった。FOLFOX療法はoxaliplatin, LV, 5-FUの併用療法でFOLFOX1~7の報告があるが、中でもFOLFOX4が、米国で行われたN9741試験³⁾において、従来の標準的治療であったIFL⁴⁾に対して奏効率 (RR) (45% vs 31%), 無増悪生存期間 (PFS) (8.7 M vs. 6.9 M), 生存期間 (OS) (19.5 M vs. 15.0 M)のすべてにおいて優越性が証明されたことで一躍世界の標準的治療と認識された。また同時期に欧州ではFOLFIRI療法 (irinotecan+LV+5-FU)の臨床試験が

表1 大腸癌のkey drug
標準的治療法の変遷

治療薬	米国	日本
5-FU	1962	1967
LV (+5-FU)	1991	1999
Irinotecan	1996	1995
Capecitabine	2001	未承認
UFT/LV	未承認	2003
S-1	未承認	2003
Bevacizumab	2004	2007
Cetuximab	2004	未承認
Panitumumab	2006	未承認

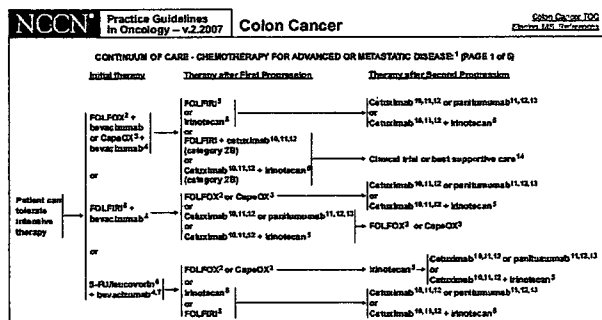
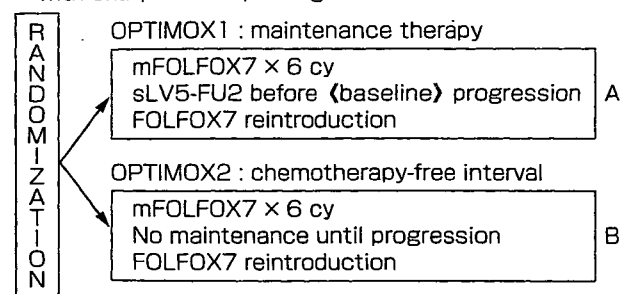


図1 NCCNガイドライン

実施され、LV+5-FU療法との無作為比較試験 (RCT)^{5,6)}においてその有用性が証明され、これもまた世界の標準的治療の一つと認められた。そこで、この二つの標準的治療FOLFOXとFOLFIRIではどちらを先行させるのが最も効果的かという問題があり、それを証明すべくフランスのGERCORグループによる試験が実施された⁷⁾。転移性大腸癌患者に対し、1st lineとしてFOLFOX6とFOLFIRIに無作為割付けし、増悪となった場合cross overしてそれぞれ、FOLFIRI, FOLFOX6へ移行するものであるが、いずれのarmにおいてもRR, PFS, OSに有意差が認められなかったことから、どちらを1st lineとしても同等であることとなった。その後Grotheyらは、5-FU (+LV), irinotecan, oxaliplatinの3剤を使用した割合の高い臨床試験において、OSが長くなることをpooled analysisから導き出した⁸⁾。この報告により、存命中に上述の3剤を使い切ることが大切との意識が高

■ maintenance therapy vs chemotherapy-free interval with oxaliplatin stop and go

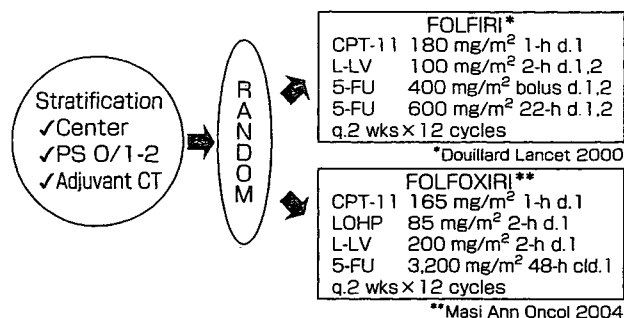


Only 6 patients in both arms had FOLFOX reintroduction more than 30 days after the first progression

図 2 OPTIMOX2 study design (文献9)

まった。その実現のためには FOLFOX, FOLFIRI 療法をしっかりと実践することであり、その結果 20 か月以上の OS が期待できる時代となり、本邦でもこの考え方が標準的と認識されるようになった。そこで FOLFOX の神経毒性が問題となっているが、投与法の工夫により治療成績の向上や QOL の改善を期待した OPTIMOX 2 の最終結果が報告された。この試験では、mFOLFOX 7 を 6 コース施行後に oxaliplatin を中止し sLV5-FU2 を増悪まで続行する OPTIMOX 1 と、mFOLFOX 7 施行後に完全休薬期間 (chemotherapy-free interval: CFI) を設ける OPTIMOX 2 が比較された。一次治療としての OPTIMOX 1 と OPTIMOX 2 は、PFS は 36 週 vs 29 週 ($p=0.08$)、生存期間中央値 (MST) で 26 か月 vs 19 か月 ($p=0.0549$) という結果であり、有意差はないものの前者で延長する傾向であり、CFI を置く OPTIMOX 2 を推奨する要素はない (図 2)⁹⁾。また、OPTIMOX 1 で休止後に oxaliplatin の再導入ができた症例は有意に OS が伸びたという報告¹⁰⁾もあるため現時点では治療に CFI を置かず、可能なら oxaliplatin の再導入をすることが有用であると思われる。

前述のごとく、大腸癌は key drug を使い切ることが必要であるが sequential な治療法では 25~50% の患者が 2nd line に進めないといわれている。そこで、その 3 剤を効率よく使うために FOLFOXIRI vs FOLFIRI の RCT が報告された (図 3)¹¹⁾。結果は FOLFOXIRI の RR は 60%、FOLFIRI は 34% ($p<0.0001$)、PFS は 9.9 か月、6.9 か月 ($p<0.00009$) であり、前者で有意に良好であった。また OS は 23.6 か月、16.7 か月であり、やはり前者で有意に良好であった ($p<0.042$)。FOLFOXIRI は FOLFIRI よりも毒性が高かったが、RR、PFS、OS、さらに化学療法後の転移巣の治癒切除率は著明に優れており、今後は分子標的薬剤を用いない治療の第一選択の一つになる可能性がある。



→ In pts progressed after FOLFIRI a second-line CT with an LOHP containing regimen (FOLFOX) was recommended

図 3 Study design (文献 11)

2. 経口フッ化ピリミジン系抗癌剤と併用療法

本邦においては、優秀な経口フッ化ピリミジン系抗癌剤がいくつも開発されているが、中でも S-1, capecitabine (Xeloda) は、特に注目される薬剤である。特に capecitabine は、本邦で開発されたにもかかわらず、海外において大きな二つの RCT^{12,13)}が実施され、LV+5FU との同等性が検証された。FOLFOX は 48 時間に及ぶ 5-FU 持続静注があるため埋込み型のリザーバー留置が必要であり、持続注入のための携帯型ポンプも必要であることからその実施が、やや煩雑であった。しかし、上述の試験結果から FOLFOX の LV+5-FU 部分を capecitabine に置き換えた XELOX (CAPOX) 療法¹⁴⁾が開発され RR 55%、PFS 7.7 か月、MST 19.5 か月と FOLFOX4 に匹敵する治療であることが示された。そして標準的治療である FOLFOX4 と XELOX の比較試験¹⁵⁾が行われ非劣性が証明された。また S-1 は、未だ単剤での第 III 相試験はないが、国内の第 II 相試験では RR が 35~40% と良好な結果が報告されており^{16,17)}、非常に有望な薬剤であると考えられる。そこで、FOLFOX と同様に、FOLFIRI 療法や IFL 療法でも LV+5-FU 部分の経口剤での置き換えは可能と考え、筆者の属する HGCSG (北海道消化器癌化学療法研究会) では irinotecan+S-1 療法を IRIS 療法と名付けて第 II 相試験を実施し、RR 52.5%、PFS 9.3 か月、1 年生存率 70% と良好な結果を得たため、その最新の結果を ASCO 2007 で報告した¹⁸⁾。現在、IRIS を含む RCT が 2 本動いている。一つは企業主導の FIRIS 試験 (irinotecan 未使用の大腸癌 2nd line IRIS vs FOLFIRI 療法の RCT) と、HGCSG の IFOX 試験 (大腸癌 1st line IRIS vs mFOLFOX6 療法の RCT) でありその報告が待たれる。また S-1 関連演題として S-1 と LV の併用療法も RR 55% と高い RR を示し、同様に ASCO 2007 で報告された¹⁹⁾。例年、本邦から ASCO の大腸部門にアクセプトされる試験はほとんどなく、今年の ASCO2007 で採択された臨床試験の演題もこの 2 報だけであり、大変有意義なことであると考え

ている。

3. 分子標的薬の登場

ここ2~3年の、大腸癌薬物療法における大きな変化は、やはり分子標的療法の登場であろう。2003年のASCOで bevacizumab の臨床応用が初めて報告されてから、今年2007年は、大腸の bevacizumab 関連の発表だけで22演題、cetuximab の報告では19演題が報告された。

1) Bevacizumab (Avastin)

bevacizumab は血管内皮細胞増殖因子 VEGF に対するモノクローナル抗体である。最初の RCT は当時の米国の標準的治療であった IFL 療法への bevacizumab の上乗せ効果をみる AVF2107 g 試験であった。結果は IFL + bevacizumab vs IFL + placebo で RR (44.8% vs 33.8%), PFS (10.6% vs 6.2%), MST (20.3% vs 15.6%) とすべてにおいて有意に併用群が優れていた²⁰⁾。この試験の結果をもって米国では2004年に bevacizumab が FDA で承認された。続いて行われた重要な RCT は FOLFOX4 と bevacizumab の併用療法と、FOLFOX4 単独、bevacizumab 単独の RCT (E3200 試験) であり、この結果より 2nd line においても FOLFOX4 と bevacizumab の併用は有意に優れていることが報告された²¹⁾。さらに 1st line の有用性については、TREE1 & TREE2 試験にて昨年の ASCO 2006 で報告された。この試験は irinotecan と三種の異なるフッ化ピリミジン系薬剤投与方法との併用の比較試験 (mFOLFOX6, bFOL, XELOX (TREE1)) であり、bevacizumab 登場後には、それぞれの群に併用するデザインとなった (TREE2)。いずれの群もその忍容性のあることが報告され、bevacizumab の上乗せは有意に RR や生存率を改善させた²²⁾。さらに、注目すべき試験として NO16966 試験がある。この試験は当初 XELOX 療法の FOLFOX4 に対する非劣性試験であったが、bevacizumab の登場により、XELOX, FOLFOX4 への bevacizumab の上乗せを

見るべくデザインが修正され、その最新の結果が今年の ASCO2007 にて報告された (図4)。この試験により XELOX の FOLFOX4 との非劣性が証明されたことと、oxaliplatin ベースの化学療法に対する bevacizumab の併用が PFS を有意に延長することが証明された。しかし bevacizumab 併用による MST の延長に関しては、統計学的に有意差を認めなかった (表2)²³⁾。

以上の結果から、米国の 1st line における標準療法は FOLFOX + bevacizumab, または FOLFOX と FOLFIRI は同等であるとの考え方から FOLFIRI + bevacizumab であると考えられている (図1)。本邦でも、2007年6月に bevacizumab の承認がなされ、全例調査という制限つきではあるが、FOLFOX, IFL, FOLFIRI, LV + 5-FU 等のレジメンとの併用が可能となった。現時点での本邦の大腸癌ガイドラインには分子標的薬の記載はないが、次期ガイドラインでは bevacizumab 等の記載がなされるものと思われる。

2) Cetuximab (Erbix)

cetuximab は上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) に対するマウス-ヒトキメラモノクローナル抗体薬である。cetuximab は2003年の ASCO において irinotecan 耐性の EGFR 陽性大腸癌に対する比較試験 (BOND-1 試験) として報告された。これは irinotecan と cetuximab の併用群対 cetuximab 単独群との比較試験であるが、PFS

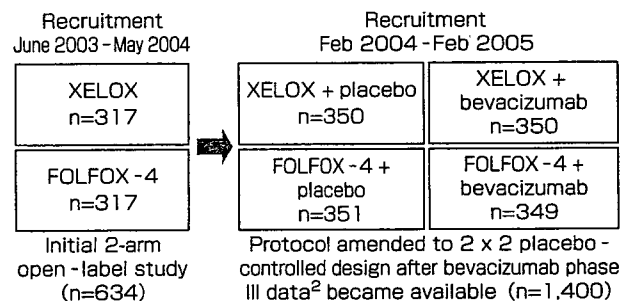


図4 XELOX-1/NO16966 study design (文献23)

表2 Secondary endpoints (文献23)

	Placebo + FOLFOX-4 or XELOX (n = 701)	Bevacizumab + FOLFOX-4 or XELOX (n = 699)	p value
Median PFS 'on treatment' ^a , months	7.9	10.4	<0.0001
Hazard ratio (97.5% CI)		0.63 (0.52-0.75)	
Time to treatment failure ^b , months	6.0	6.9	0.0030
Hazard ratio (97.5% CI)		0.84 (0.74-0.96)	
Median overall survival, months	19.9	21.3	0.0769
Hazard ratio (97.5% CI)		0.89 (0.76-1.03)	

^aOn treatment analysis includes only patients who received treatment as stated in the protocol.

^bBased on safety population.

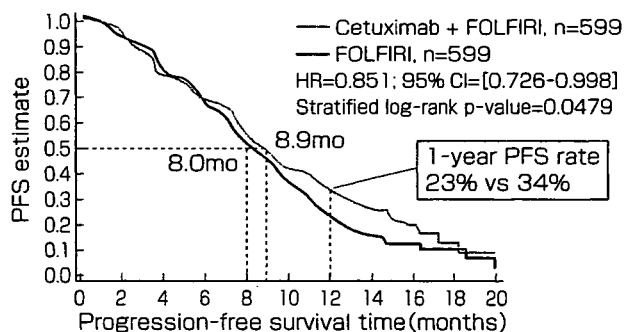


図5 CRYSTAL試験(文献26)

でもRRでも併用群の方が有意に高く、irinotecan耐性例でもcetuximab併用により再び効果が期待できることが報告された²⁴⁾。また前述のbevacizumabを上乗せした形の試験もBOND-2試験として実施された。これは、同様の対象に対しcetuximab+bevacizumabとirinotecan+cetuximab+bevacizumabが比較され、RRは20%、37%、PFSは5.6か月、7.9か月とbevacizumabの上乗せによりさらに効果が高くなることが報告された²⁵⁾。今までcetuximabの併用療法は、二次治療以後の報告が多かったが、最新の大規模試験としては、一次治療としてのFOLFIRI+cetuximab vs FOLFIRI (CRYSTAL試験)の結果が本年2007年のASCOで報告された²⁶⁾。結果は、RRは46.9%、38.7%、PFSは8.9か月、8.0か月と一次治療においてもcetuximabの上乗せは有用であることが報告された(図5)。

二次治療に関してはoxaliplatin抵抗性の転移性大腸癌に対するirinotecan+cetuximab vs irinotecanの第Ⅲ相試験(EPIC試験)の結果が報告された。結果は、RRは16.4%、4.2%、PFSは4.0か月、2.6か月と二次治療においてもcetuximabの上乗せは有用であることが証明された²⁷⁾。ただしMSTにおいて有意差は認められなかったため生存への寄与は不明である。またkey drugのすべてに耐性の大腸癌患者さんに対するcetuximab単剤 vs best supportive care (BSC)の結果(NCIC CTG and AGITG CO 17試験)も報告されOSで6.1か月 vs 4.6か月と有意差をもってcetuximab単剤の有用性が証明された²⁸⁾。したがって、1st line以後、すべての段階でcetuximabの有用性が証明されたことになった。本邦では、未だ未承認であるが2008年前半には認可がなされることになるであろう。

3) Panitumumab (Vectibix)

panitumumabは完全ヒト型抗体であり、cetuximabに比べinfusion reactionや皮疹などの有害事象が少ないとされている。irinotecanやoxaliplatinに耐性の大腸癌患者を対象にpanitumumabとBSCの大規模比較試験が行われPFSにおいてpanitumumabが優れていた²⁹⁾。

上記の結果からoxaliplatin, irinotecan, 5-FUに耐性となった大腸癌患者に対しては、cetuximab+irinotecanあるいはcetuximab単剤を実施するかpanitumumabを投与することが米国の標準的治療と考えられる。

4. 大腸癌薬物療法の現況

現在米国では、図1のごとく1st lineとしてはFOLFOXかXELOX(=CAPOX), FOLFIRI, 状況に応じてLV+5FUにbevacizumabを併用することが標準治療として承認されている。2nd lineは、oxaliplatin先行症例にはFOLFIRIまたはirinotecan単剤、もしくはそれらにcetuximabの併用を考慮する。FOLFIRI先行症例には各種oxaliplatin含有レジメンの実施をするか、cetuximab+irinotecanの併用や、cetuximab, panitumumabの単剤療法を考慮するというように実施されている。その後状況が許せば3rd lineへと移行するが、この場合にも、先行する治療を考慮して使用されていない分子標的薬などを考慮することになる。しかしFOLFOX+bevacizumab療法が、1か月当たりで約90万円程度、irinotecan+cetuximab療法が130万円程度かかってしまうという経済的問題³⁰⁾からも、その実施に際し様々な問題があるものと思われる。

本邦では、bevacizumabがやっと使えるようになったばかりであり、現在企業による全例調査期間であり、大きな問題は起こっていないように思われる。実診療では1st lineにはFOLFOX, FOLFIRI療法のいずれかを選択し、bevacizumabの特徴的な副作用である高血圧、血栓症、腸管穿孔などをしっかり説明した上でその併用を考慮すればよいと思われる。また2nd lineには、FOLFOX先行ならばFOLFIRI, またはirinotecan単剤を選択し、FOLFIRI先行であればFOLFOXを選択する。一次治療でbevacizumabを使用していなければ、二次治療でbevacizumabを考慮すればよいということになる。

おわりに

大腸癌化学療法は、この10年ほどの間にirinotecan, oxaliplatinなどの有用な薬剤が登場し大きな進歩を遂げてきた。また本年6月にはbevacizumabが承認され、本邦でも本格的な分子標的療法時代の幕開けとなった。cetuximabも2008年には承認され、panitumumabも承認申請がされることになるものと思われる。前述のごとく高額な分子標的薬の登場により、その使用がどうなるのか懸念されたが、本邦では高額医療補助の制度があるため、患者個人にとってはbevacizumabの使用自体はあまり問題にならないこととなった。しかし、今後次々と残りの分子標的薬も発売となり、米国と同様の治療が可能となってくると、わが国の保険医療制度自体がそれ

を支えられるのかなど医療経済全体の問題も出てくること予想される。しかし、これでやっと欧米と同じ分子標的治療薬併用療法が可能となり、本邦でも分子標的薬を含んだレジメンによる臨床試験を開始することができる。常に、海外で実施された試験の追試のような試験しかできず、新薬導入に大きな差をつけられていたが、今後は本邦の研究者も積極的に global study に参加すること等で、何とかこの格差が埋まることを切に願っている。

文 献

- 1) <http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/pub/update.html>
- 2) www.nccn.org
- 3) Goldberg R, Sargent DJ, Morton RF, *et al*: A randomized controlled trial of 10 fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22: 23-30, 2004.
- 4) Saltz LB, Cox JV, Miller LL, *et al*: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 343 (13): 905-914, 2000.
- 5) Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, *et al*: CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 35 (9): 1343-1347, 1999.
- 6) Douillard J, Cunningham D, Roth A, *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.
- 7) Tournigand C, Andre T, de Gramont A, *et al*: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22 (2): 229-237, 2004.
- 8) 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 (7): 1209-1214, 2004.
- 9) Maindrault-Goebel F, Lledo G, de Gramont A, *et al*: Final results of OPTIMOX2, a large randomized phase II study of maintenance therapy or chemotherapy-free intervals (CFI) after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer (MRC): A GERCOR study. 2007 ASCO Annual Meeting #4013, 2007.
- 10) de Gramont A, Buyse M, Abrahantes JC, *et al*: Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 25: 3224-3229, 2007.
- 11) Alfredo F, *et al*: Updated results, multivariate and subgroups analysis confirm improved activity and efficacy for FOLFOXIRI versus FOLFIRI in the G. O. N. O. randomized phase III study in metastatic colorectal cancer (MCRC). 2007 ASCO Annual Meeting #4026, 2007.
- 12) Hoff PM, Ansari R, Wong R, *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 (8): 2282-2292, 2001.
- 13) Van Cutsem E, Twelves C, Harper P, *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 (21): 4097-4106, 2001.
- 14) Cassidy J, Van Cutsem E, Diaz-Rubio E, *et al*: XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22 (11): 2084-2091, 2004.
- 15) Cassidy J, *et al*: First efficacy and safety results from XELOX-1/NO16966, a randomized 2x2 factorial phase III trial of XELOX vs FOLFOX4 + bevacizumab or placebo in first line metastatic colorectal cancer. European Society for Medical Oncology Congress; 2006.
- 16) Shirao K, Ohtsu A, Satoh A, *et al*: Phase II study of oral S-1 for treatment of metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 100 (11): 2355-2361, 2004.
- 17) Ohtsu A, Sakata Y, Taguchi T, *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 (2): 141-145, 2000.
- 18) Komatsu Y, Yuki S, Asaka M, *et al*: Phase II clinical study of combination therapy with irinotecan and S-1 (IRIS) for inoperable recurrent advanced colorectal cancer (2nd report): for Hokkaido Gastrointestinal Cancer Study Group (HGCSG). 2007 ASCO Annual Meeting #4105
- 19) Yoshino T, Koizumi K, Boku N, *et al*: Phase I/II study of oral fluoropyrimidine S-1 plus oral Leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. 2007 ASCO Annual Meeting #4093
- 20) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Kabbinnavar F, *et al*: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350 (23): 2335-2342, 2004.
- 21) Giantonio BJ, Schwartz MA, Benson AB, *et al*: Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 25 (12): 1539-1544, 2007.
- 22) Hochster HS, Hedrick E, Childs BH, *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. 2006 ASCO Annual Meeting #3510
- 23) Saltz L, Clarke S, Cassidy J, *et al*: Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: updated efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer. 2007 ASCO Annual Meeting #4028
- 24) Cunningham D, Humblet Y, Van Cutsem E, *et al*: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351 (4): 337-345, 2004.
- 25) Saltz LB, Lenz H, Chen HH, *et al*: Randomized phase II trial of cetuximab/bevacizumab/irinotecan (CBI) versus cetuximab/bevacizumab (CB) in irinotecan-refractory colorectal cancer. 2005 ASCO Annual Meeting #3508
- 26) Van Cutsem E, Nowacki M, Köhne C, *et al*: Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. 2007 ASCO Annual Meeting #4000
- 27) Eng C, Maurel J, Sobrero AF, *et al*: Impact on quality of life of adding cetuximab to irinotecan in patients who have failed prior oxaliplatin-based therapy: The EPIC trial. 2007 ASCO Annual Meeting #4003
- 28) Au H, Karapetis C, Moore M, *et al*: Quality of life in pa-

tients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab: Results of the NCIC CTG and AGITG CO. 17 trial. 2007 ASCO Annual Meeting #4002

29) Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, *et al*: Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care

compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 25: 1658-1664, 2007.

30) Schrag D: The price tag on progress-chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 351: 317-319, 2004.



日本における大腸癌補助化学療法の実況と問題点

小松 嘉人*

(*Jpn J Cancer Chemother* 34(5): 799-807, May, 2007)

Adjuvant Chemotherapy for Colorectal Cancer in Japan—Current State and Problem Areas: Yoshito Komatsu (Third Dept. of Internal Medicine, School of Medicine, Hokkaido University)

Summary

Chemotherapy that targets metastatic colorectal cancer originally developed in Europe and the US, and was introduced to Japan in April, 2005, where it has since headed toward full scale clinical applications. This event created an opportunity to re-evaluate the role of postoperative adjuvant chemotherapy in Japan. In Europe and the US, adjuvant therapy has centered on the intravenous administration of leucovorin/fluorouracil, while in Japan, it has been long-term continuous administration of oral fluoropyrimidine preparations. Despite this difference in historical background, guidelines created in 2005 recommend both LV/5-FU and LV/UFT regimens and there has been increased application of evidence-based adjuvant chemotherapy. The benefits of postoperative adjuvant chemotherapy in stage II and III (high risk of recurrence) colorectal cancer patients have also come to be recognized. Examination of a new survey of 100 medical specialists on the current state of adjuvant chemotherapy for colorectal cancer in Japanese clinical settings revealed that for stage III patients, there is a tendency to choose treatment based on evidence gathered from both home and abroad. In contrast, a solid majority (60%) of stage II patients are treated exclusively with oral fluoropyrimidine despite a lack of, or limited evidence of efficacy. At the same time, half of the physicians who treated stage II patients with adjuvant chemotherapy initially attempted to identify those with a high risk of cancer recurrence and treat them accordingly; which was a breakthrough in the clinical treatment approach. While ongoing comparative Japanese clinical studies that use adjuvant chemotherapy for the treatment of colorectal cancer were noted, consideration was also given to the desired future direction clinical research should take. **Key words:** Colon cancer, Adjuvant chemotherapy, Examination

要旨 2005年4月、日本の転移性大腸癌治療に欧米で開発された標準的薬学療法が導入され、臨床応用がなされつつある。これを機に、術後補助化学療法についても見直してみるべきと思われる。欧米ではロイコボリン/fluorouracilの静脈内投与を中心に補助化学療法が検討されてきたのに対し、日本では経口フッ化ピリミジン製剤の長期連続投与を中心に検討が行われてきた背景があった。このような歴史的な背景の差はあるが、2005年に作成されたガイドラインではLV/5-FUとLV/UFTが推奨され、エビデンスに基づいた補助化学療法が普及してきている。また、術後補助化学療法はStage IIIならびにStage IIの再発高リスク症例に対して有効であることも確認されてきている。日本の臨床現場における大腸癌補助化学療法の実況について、100名の専門医を対象に実施された最新のアンケート調査を検討したところ、Stage III症例においては国内・外のエビデンスに基づいた治療法が選択されている傾向が認められたが、Stage II症例においてはエビデンスがないかエビデンスレベルが極めて低い経口フッ化ピリミジンの単用が、約60%行われている実態が明らかになった。一方、Stage II症例に補助化学療法を実施していた医師の半数が、再発高リスク症例の特定と、それに応じた治療法の選択を試みており、このアプローチが打開策の端緒と考えられた。現在日本で進行中の大腸癌補助化学療法に関する比較臨床試験も確認するとともに、今後進めるべき臨床研究の方向性について考察した。

はじめに

術後補助化学療法の開発には、まず進行癌において有効性が確立した標準的薬学療法を応用していくことになる。したがって欧米ではFOLFOX (L-OHP+LV+5-FU) や FOLFIRI (CPT-11+LV+5-FU) といった進行

癌における標準的薬学療法の外、さらに分子標的療法を併用したレジメンの再発予防効果も検討されている。日本では2005年によくFOLFOXの施行が可能となったが、術後補助化学療法には適応となっておらず、欧米との格差が生じている。一方、FOLFOXの承認と前後するように、大腸癌治療ガイドラインが作成され、標

標準療法の確立と普及が進められている現状もある。

今回、欧米と日本での補助化学療法の相違や、日本での現状を確認することにより、日本における標準的大腸癌術後補助化学療法について考察する。

I. 大腸癌補助化学療法の変遷

1. 欧米における主な変遷

欧米において結腸癌補助化学療法の意義が比較臨床試験で評価されはじめたのは1970年代後半であり、これらの成績の多くは1980年代後半に報告されている。fluorouracil (5-FU) と levamisole (LEV) の併用療法群 (5-FU/LEV) の無再発生存率が手術単独群よりも高いことを示した Laurie ら¹⁾と、その成績を追認した Moertel ら²⁾の研究手法は、その後の結腸癌補助化学療法における臨床試験の進め方を規定したといつてよい。その後、leucovorin (LV) による5-FUのbiochemical modulationを臨床応用した併用療法 (LV/5-FU) が手術単独³⁻⁵⁾のみならず MOF (メチル CCNU + vincristine + 5-FU) 療法よりも優れ⁶⁾、さらに INT 0089⁷⁾、NSABP C-04⁸⁾、QUASAR⁹⁾のいずれの比較臨床試験においても5-FU/LEV群よりも優れた成績を示したため、欧米における結腸癌補助化学療法の標準的レジメンはLV/5-FUとなり、これを対照群とした新規レジメンの効果が検討されるようになってきている¹⁰⁻¹²⁾。LV/5-FUとoxaliplatin (L-OHP)との併用レジメンであるFOLFOXの補助化学療法を検討したMOSAIC試験¹⁰⁾では、無病生存率の有意な改善が認められ、欧米におけるStage III結腸癌に対する標準的な術後補助化学療法の一つと位置付けられている。さらにNSABP C-08試験として、FOLFOXとbevacizumab (BEV)の併用効果の検討も進められている(図1)。また、経口フッ化ピリミジンがLV/5-FUに代わるものとなり得るかについて比較試験も実施され、LV/UFT¹²⁾やcapecitabine (XELODA®)¹³⁾がLV/5-FUと同等であることが確認され臨床応用されている。capecitabineにL-OHPを併用したXELOXは、術後補助化学療法におけるFOLFOXとの同等性について臨床試験が進められているところである。筆者は、2007年1月18~22日オーランドで開かれた2007 Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI)に参加したが、今回の大腸癌セッションでの補助化学療法の報告はたいへん乏しく、トピックスといえる報告は見当たらず、たいへん残念であった。やはり、現在Globalで進行中のAVANT study (XELOX±BEVとFOLFOX 4±BEV)の最終報告がなされるまでは、大きな報告は期待できないかもしれない。

一方、直腸癌治療に占める手術の比重が日本とは異なる

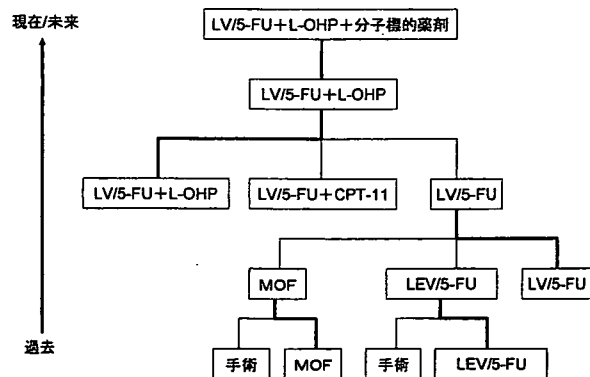


図1 欧米における結腸癌補助化学療法の変遷

る欧米においては、局所再発対策として補助放射線療法がより多く行われてきた。しかし、2001年に発表されたColorectal Cancer Collaborative Groupのメタアナリシス¹⁴⁾によれば、補助放射線療法の局所再発抑制効果は確認されたものの予後改善効果は確認されておらず、また、LV/5-FUと放射線の併用意義を検討したNSABPによるR-02試験¹⁵⁾においても補助化学放射線療法の予後改善効果は認められていない。術前補助放射線療法についてはメタアナリシスにより予後改善効果が確認されていることから¹⁶⁾、欧米においては直腸癌の効果的な補助療法の模索と同時に、直腸癌手術そのもの見直しも進められている。

2. 日本における主な変遷

日本でも1970年代の中頃から大腸癌補助化学療法の臨床研究が盛んに行われたが、その多くが症例集積型研究であり、エンドポイントを明確にし、手術単独群を対照とした大規模比較臨床試験はほとんどみられなかった。検討されたレジメンは当時、胃癌の化学療法としての有用性が示唆されていたレジメンの応用も含む経口フッ化ピリミジンの長期投与と、mitomycin Cなどのアルキル化薬剤の間欠投与の組み合わせであった¹⁷⁻²¹⁾。これらの試験は大腸癌化学療法研究会における直腸癌の5年生存率の改善効果¹⁹⁾を除き、サブ解析での有用性の示唆にとどまり、overallでの長期予後改善効果は明確にはされなかった。

当時の日本においては比較臨床試験の認識に施設間で差が大きく、登録、無作為化、プロトコール遵守などに問題があった。特に追跡に不備が多かったこともあり、1990年代後半以降になって、やっと主要な研究の症例個別データに立ち戻ったメタアナリシスが行われた。その結果、手術単独に対し、術後補助化学療法による予後改善効果が示された^{22,23)}。

一方、日本における直腸癌術後の局所再発対策は、切除範囲や側方郭清などの郭清範囲を統一した術式による

表1 日本で進行中の大腸癌補助化学療法に関する主な比較臨床試験

研究グループ (試験 No.)	対象	試験デザイン	エンドポイント
JCOG (205)	Stage II 結腸癌 直腸癌 (Rs, Ra) 治療切除例	LV/5-FU (点滴), 3 コース vs LV/UFT (経口), 5 コース	(主): UFT (副): OS, AE
JFMC (33-0502)	Stage II B, III 結腸癌, 直腸癌 (Rs) 治療切除例	LV/UFT 28 投 7 休, 6 か月間 vs LV/UFT 5 投 2 休, 18 か月間	(主): DFS (副): OS, AE
BCOG (CC-01)	Stage III 大腸癌 治療切除例	UFT 5 投 2 休, 1 年間 vs S-1 28 投 14 休, 1 年間	(主): 3 年 DFS (副): OS
JFMC (35-C 1)	Stage II, III 直腸癌 (Rs を除く) 治療切除例	UFT 5 投 2 休, 1 年間 vs S-1 28 投 14 休, 1 年間	(主): DFS (副): OS, AE
JFMC (32-0501)	大腸癌肝転移 肝切除例	5-FU 肝動注, 週 1 回, 6 か月間 →LV/UFT, 1 年間 vs LV/UFT, 1 年間	(主): DFS (副): OS, AE, 他
東京大学 肝胆膵外科	大腸癌肝転移 転移巣治療切除例	LV/UFT 28 投 7 休 5 コース vs 経過観察	(主): DFS (副): OS
東京大学 消化器内科	大腸癌肝転移 ラジオ波焼灼例	mFOLFOX 6, 2 週毎 12 コース vs 経過観察	(主): D (肝) FS (副): DFS, OS, AE
HGCSG (NCT 00209742)	Stage III 結腸癌直腸癌 治療切除例	LV+UFT 28 投 7 休 (5 コース) vs LV+UFT (5 コース)+UFT 1 年間 vs LV+UFT+PSK (5 コース)+ UFT+PSK 1 年間	(主): 3 年 DFS (副): OS, 5 年 DFS, AE

JCOG: 日本臨床腫瘍研究グループ, JFMC: がん集学的治療研究財団
 BCOG: 房総臨床腫瘍研究グループ, DFS: 無病生存期間, OS: 生存期間, AE: 有害事象
 HGCSG: 北海道消化器癌化学療法研究会
 ・他の study は UMIN-CTR
 ・HGCSG は FDA の PRS (Protocol Registration system)

手術が主体である点が欧米とは異なり, 直腸癌補助療法としては結腸癌と同様のものが実施されているのが現状である。

大腸癌補助化学療法に関する比較臨床試験は, 少なからず続けられている (表 1)。これらはエビデンスレベルが高い LV/UFT のさらなる検討が多く, 国内エビデンスの構築が大いに期待される。われわれのグループ (北海道消化器癌化学療法研究会: HGCSG) でも, LV/UFT の術後補助化学療法に対する効果の再現と, 汎用されている UFT 単独長期維持療法の効果検証, PSK の上乗せ効果の検証を目的とした多施設共同第 III 相臨床試験を実施中である。

3. 治療ガイドライン

上述した臨床試験の結果を受けて, 各国で治療ガイドラインが作成されている (表 2)。米国の NCCN (The

National Comprehensive Cancer Network)^{24,25)}では結腸癌の補助療法として具体的なレジメンを示し, Stage III 結腸癌への術後 LV/5-FU+L-OHP や Stage III 直腸癌への術前 5-FU 持続静注/放射線療法などがエビデンスレベルの高い治療法として推奨されている。また, エビデンスレベルは低いものの Stage II 症例への施行も可としており, 特に再発高リスク症例には LV/5-FU/L-OHP, LV/5-FU または capecitabine を勧めている。ただし, FOLFOX レジメンについては Stage II 症例への施行を支持するデータはないとしている。また, IFL レジメンは使うべきではなく, FOLFIRI または CAPIRI レジメンについても術後補助化学療法への応用を支持するデータは, いまだ得られていないとしている。一方, 欧州の ESMO (European Society for Medical Oncology)^{26,27)}では, 具体的なレジメン名は示していない

表 2 治療ガイドラインで推奨されている大腸癌補助療法レジメン

ガイドライン	対象	施行時期	レジメン
NCCN	結腸癌	術後	LV/5-FU (RPMI レジメン, Mayo レジメンまたは Machover レジメン), capecitabine, FLOX, FOLFOX 4 または mFOLFOX 6
		術前	5-FU (持続静注)/放射線, LV/5-FU (Mayo レジメン)/放射線, capecitabine/放射線
	直腸癌	術後 (術前治療あり)	LV/5-FU (Mayo レジメンまたは 5-FU のみ, RPMI レジメン)
		術後 (術前治療なし)	LV/5-FU (RPMI レジメン) 1 サイクル→化学放射線療法→LV/5-FU (RPMI レジメン) 2 サイクル, LV/5-FU (Mayo レジメンまたは 5-FU のみ) 2 サイクル→化学放射線療法→LV/5-FU (Mayo レジメンまたは 5-FU のみ) 2 サイクル, FOLFOX 4, mFOLFOX 6, capecitabine
ESMO	結腸癌		LV/5-FU (持続静注レジメン) ± L-OHP, capecitabine (bolus LV/5-FU と少なくとも同等)
	直腸癌	術前	放射線, 5-FU (持続静注)/放射線
		術後 (術前治療なし)	5-FU ベースの化学療法/放射線
大腸癌研究会	結腸癌	術後	LV/5-FU (RPMI レジメン), LV/UFT

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.2, 2006

ESMO Minimum Clinical Recommendation, 2005

大腸癌研究会 大腸癌治療ガイドラインの解説

表 3 日本の病期分類 (大腸癌取扱い規約, 第7版より)

	H 0, M 0, P 0			H 1, H 2, H 3, M 1, P 1, P 2, P 3
	N 0	N 1	N 2, N 3	M 1 (リンパ節)
M	0			
SM MP	I			IV
SS, A SE SI*, AI*	II	IIIa	IIIb	

*: Si・N (-) 症例は TMN 分類 II 期または Dukes B であり, 日本の当病期分類 IIIa となる (第 6 版での扱い)

が, Stage III 結腸癌への術後 LV/5-FU ± L-OHP を推奨しており, 適切に選択された Stage II 結腸癌にも施行が検討されてよいとしている。また, 直腸癌については放射線または 5-FU (持続静注)/放射線療法を術前に施行することを推奨している。そしてこの術前補助療法が施行できず, 癌の遺残や穿孔などの局所再発高リスク症例に, 術後補助化学放射線療法が推奨されている。日本では FOLFOX が進行癌のみの適応となるため, 現時点で最もエビデンスの明らかなものとして LV/5-FU (RPMI レジメン) と LV/UFT が推奨されている²⁸⁾。

4. 対象 Stage

Stage II 大腸癌に対する補助化学療法の意義については近年議論的となっているが, いまだに結論がでてい

ない。QUASAR 試験をはじめ, その有用性を指摘した比較臨床試験はあるものの²⁹⁻³¹⁾, Stage II および Stage III の症例を対象とした臨床試験のサブ解析結果にすぎず, 統計学的には疑問視する指摘もある³²⁾。ASCO の recommendation も直接的エビデンスではないとしながらも, 検査したリンパ節数, 腸閉塞や腫瘍近傍の穿孔, 脈管侵襲, 癌の遺残, 低分化腺癌などが指標となり得ることを示し, これらで選定された高リスク Stage II 結腸癌への施行を勧告している³³⁾。そして現在, 欧米では Stage II 症例のみを対象とする複数の比較臨床試験が改めて実施されている³³⁾。

日本においては手術手技や成績が欧米と異なるため, 欧米における試験結果をそのまま受け入れるには抵抗がある。すなわち, Stage III 症例への補助化学療法は必要だが, Stage II 症例への施行は疑問であるという認識で推移してきたといえるが, 近年, 再発のリスクファクターに関する研究が盛んに行われた結果, Stage II の再発高リスク症例への補助化学療法の施行が支持されるようになってきた。また, 大腸癌取扱い規約が 2006 年 3 月に改訂され, 従来 Stage III であった SI (AI) No が Stage II に編入された (表 3)³⁴⁾。Stage III 症例への補助化学療法のみならず, Stage II 症例への適応と, 化学療法の内容について日本でも再検討する時期にきているといえる。