

表 1 2003年度版から2005年度版への主な変更点

	2003年度版	2005年度版
術後補助化学療法	非小細胞肺癌に対して、術後化学療法を行うことによって予後が改善するという根拠は乏しい。少数の臨床研究においては予後改善効果を認める結果も認められるが、再現性をもって有効性が示唆されたレジメンはなく、標準治療としては行うよう勧めるだけの根拠が明確ではない(グレードC)。	術後病期IB, II, IIIA期非小細胞肺癌・完全切除例に対しては術後補助化学療法を行うよう勧められる(グレードB)。
進行非小細胞肺癌に対する薬剤の選択	<p>a. 全身状態良好の患者にはシスプラチンを含む2剤併用療法を行うよう強く勧められる(グレードA)。</p> <p>b. シスプラチンとの併用薬は、塩酸イリノテカン、ビノレルビン、ゲムシタビン、パクリタキセル、ドセタキセルのどれか1つを選択するよう強く勧められる(グレードA)。</p> <p>c. パクリタキセル、ゲムシタビンの場合はシスプラチンの代わりにカルボプラチンを併用してもよい。このことは、行うよう強く勧められる(グレードA)。</p> <p>d. プラチナ製剤の使用不能な患者では、塩酸イリノテカン、ビノレルビン、ゲムシタビン、パクリタキセル、ドセタキセルの単剤投与を行うことが勧められる(グレードB)。</p>	<p>a. 75歳未満、全身状態良好(PS 0.1)の患者にはシスプラチンを含む併用化学療法を行うよう強く勧められる(グレードA)。</p> <p>b. シスプラチンとの併用薬は、塩酸イリノテカン、ビノレルビン、ゲムシタビン、パクリタキセル、ドセタキセルが強く勧められる(グレードA)。</p> <p>c. シスプラチンの毒性が懸念される患者に対しては、シスプラチンを含まない2剤併用療法も選択肢となりうる(グレードA)。</p>

られるが、その差は大きなものではなく。』との記載がある。わが国で現在行われている進行非小細胞肺癌に対する化学療法の60%以上がカルボプラチンレジメンであることを考えると、エビデンスの解釈に間違いがないのであれば、個人的にはもう少し日常臨床に配慮した記載にシフトしてもいいのではないかと考えている。

### 第3版について

本ガイドラインは、3年ごとを目安にして改訂の是非を検討する予定であったが、実際はそれよりも早いペース(約2年ごと)で改訂作業が進んでいる。それは日常診療の大きな影響を与える重要なエビデンスが、われわれが想定していた以上に矢継ぎ早に報告されるためでもある。第3版についても、現在検討作業に入っている。全容は明らかではないが、

- ①2005年度版の齟齬を改めること。
  - ②重複記載を少なくすること。
  - ③悪性胸膜中皮腫についてのガイドラインを追加すること。
  - ④支持療法(とくにビスフォスフォネート)について記載すること。
- などが検討課題にあがっている。

また、近年、学会および論文発表などについてもコンクリフト・オブ・インタレスト(COI: 利益相反)を明らかにすることが求められている。ガイドラインについては論文以上にその開示が要求される可能性がある。COIの規定については、学会ごとに定められる傾向があり<sup>17)</sup>、第3版以降では、肺癌学会ガイドライン検討委員会およびワーキンググループのCOIの開示が必要とされる可能性がある。

### おわりに

最後にガイドラインの基本的認識について私見を述べる。最近の風潮では、ガイドラインが作成されてしまうと、それがあたかも法律のような取り扱い方をされ、それと異なった行為を実施すれば、そのみで非倫理的であるとの評価が下されてしまう恐れがある。ガイドラインは大多数の患者から得られたデータに基づいて体系的作成された診療のための支援ツールであり、それが個々の患者にそのまま対応できるほど医学は進歩していない。実際の診療にあたっては、個々の患者の身体的・社会的背景や価値観などの要素も考慮して方針を決定すべきである。以下に本ガイドラインを作成するにあたっての基本認識について、抗が

ん剤の適正使用ガイドライン作成委員会の委員長を勤められた有吉 寛先生が記載している文章を抜粋して掲載する<sup>18)19)</sup>。

「ガイドラインについて理解すべきことは、医療上の疑問についてEBMによる一般化した回答に基づいているため、必ずしも患者の個人差を考慮するものでもないし、同じ成果を求める他の合理的方法を排除したり、他の医療を規制するものではない。ただし、自分の考えと異なるという理由で、質の高いエビデンスを無視することは問題がある。したがって、実地診療においてガイドラインを利用する場合は、医師はその適応を十分吟味し内容の取捨選択を慎重に分別すべきである。」

#### 文 献

- 1) 山本信之, 福岡正博. 抗がん剤適正使用のガイドライン(案)進行肺がん化学療法のガイドライン. 癌と化学療法 2002 ; 29 : 985.
- 2) Evidence-based Medicine (EBM)の手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究班. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2003年版. 東京 : 金原出版 ; 2003.
- 3) 日本肺癌学会・編. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2005年版. 東京 : 金原出版 ; 2005.
- 4) Wada H, Hitomi S, Teramatsu T. West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery : Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1996 ; 14 : 1048.
- 5) Ichinose Y, Genka K, Koike T, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bestatin in patients with resected stage I squamous-cell lung carcinoma. J Natl Cancer Inst 2003 ; 95 : 605.
- 6) Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2003 ; 95 : 1453.
- 7) Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer : A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. Br Med J 1995 ; 311 : 899.
- 8) The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2004 ; 350 : 351.
- 9) Winton TL, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs observation in resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005 ; 352 : 2589.
- 10) Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer [Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA)] : a randomized controlled trial. Lancet Oncol 2006 ; 7 : 719.
- 11) Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. N Engl J Med 2004 ; 350 : 1713.
- 12) Hamada C, Ohta M, Wada H, et al. Survival benefit of oral UFT for adjuvant chemotherapy after complete resected non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 617.
- 13) Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 3852.
- 14) Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002 ; 346 : 92.
- 15) Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2002 ; 20 : 4285.
- 16) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer : Four-Arm Cooperative Study in Japan. Ann Oncol 2006(online).
- 17) American Society of Clinical Oncology. Revisions of and clarifications to the ASCO conflict of interest policy. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 517.
- 18) 有吉 寛. 「抗がん剤適正使用のガイドライン」作成にあたって ; ガイドライン作成の経緯と基本的考え方. 第14回日本臨床腫瘍研究会. 2001. p. 17.
- 19) 有吉 寛. EBMに基づく癌診療のガイドライン作成. EBMジャーナル 2001 ; 9 : 22.

## ⑤ 化学療法について 分子標的薬のエビデンスと有害事象

大腸癌研究会による大腸癌治療ガイドライン医師用は、2005年4月現在で、国内において使用可能な抗がん剤を中心に推奨レジメンを記載した。その後、分子標的治療薬であるベバシズマブ(アバスチン<sup>®</sup>：2007年6月に国内承認)やcetuximab(Erbitux<sup>®</sup>)の国内承認に近い状況である。これらの新規薬剤の臨床試験成績を中心に、最近の治療の動向について記載する。

分子標的治療薬には、抗体医薬品やsmall moleculeの医薬品が含まれる。いずれもがん細胞の増殖に関係した分子を標的としてその機能を阻害することにより、腫瘍増殖を阻害する作用を有している。近年、多くの標的分子が確認され、その機能を阻害する抗体や化学物質が創生された。がん細胞の増殖に関連して腫瘍血管の増殖因子を抑制する抗血管内皮増殖因子VEGF(vascular endothelial growth factor)に対する抗体であるベバシズマブ、上皮細胞増殖因子EGF受容体(epidermal growth factor receptor)に対する抗体cetuximabの2剤が臨床開発をリードしてきた。

### Ⅰ 血管内皮増殖因子阻害剤

#### 1. ベバシズマブ(アバスチン<sup>®</sup>)

2007年4月18日国内承認され、6月8日薬価収載されたベバシズマブ(アバスチン<sup>®</sup>)について概略を述べる。

添付文書の海外臨床試験成績(表1)では、一次治療での評価であるNO16966試験<sup>1)</sup>(FOLFOX4またはXELOX +/-ベバシズマブ)、AVF2107g試験<sup>2)</sup>(IFL +/-ベバシズマブ)、およびAVF2192g試験(5-FU/LV +/-ベバシズマブ)<sup>3)</sup>の3試験と、二次治療での評価であるE3200試験<sup>4)</sup>(FOLFOX4 +/-ベバシズマブ)が引用されている。いずれもベバシズマブの大腸癌治療における位置づけを明確にする重要な臨床試験成績である。NO16966試験では、PFSにおいて有意にベバシズマブ併用群が優れていた(9.36 vs 8.02月,  $P = 0.0023$ )が、ASCO2007において報告された生存期間では、最終的に延長の確認ができなかった(21.3 vs 19.9月,  $P = 0.0769$ )。

この試験以外では、AVF2107g試験は、生存期間中央値は20.37 vs 15.80月,  $P < 0.0001$ と有意に併用群が長く、AVF2192g試験でも同様に、生存期間中央値は16.56 vs 13.24月,  $P = 0.00942$ と有意に併用群が長い成績であった。E3200試験では、生存期間中央値は13.0 vs 10.8

月、 $P = 0.0012$  と二次治療でも併用群が良好な成績であった。以上より、複数の大腸癌に対する代表的なレジメンを対照とした比較試験において、ベバシズマブ併用群の延命効果が示されたことから、国内承認となった。しかしながら、この間国内において実施された治験は、5-FU/LV との併用第 I 相試験 JO18157 試験の 18 例と、FOLFOX4 との併用による安全性試験 JO18158 試験の 14 例（未治療例，既治療例を含む）の 32 例である。このため市販後（製造販売後）に 2,500 例の調査が承認条件として義務づけられている。

なお、今回の承認根拠には使用されていないが、mFOLFOX6 との併用効果に関して TREE2 試験<sup>5, 6)</sup>が報告されており、同様に延命効果が示されている（表 2）。

本剤は、上記臨床的有用性の検証された治療レジメンとの併用が推奨されているが、従来にはない特異的な有害事象が出現することがあり、注意深い観察が必要である。① 消化管穿孔、

表 1 ベバシズマブ (Bev) の海外臨床試験成績

試験名	投与群	PFS (M)	OS (M)	ハザード比 PFS/OS	P 値
NO16966	FOLFOX4/XELOX + プラセボ	8.02	19.9	0.83 (PFS)	0.0023 (PFS)
	FOLFOX4/XELOX + Bev	9.36	21.3	0.89 (OS)	0.0769 (OS)
AVF2107g	IFL + プラセボ	6.28	15.80	0.577	< 0.0001
	IFL + Bev	10.58	20.37	0.714	< 0.0001
AVF2192g	5-FU/LV + プラセボ	5.52	13.24	0.496	0.0002
	5-FU/LV + Bev	9.17	16.56	0.766	0.0942
E3200	FOLFOX4	4.5	10.8	0.518	< 0.0001
	FOLFOX4 + Bev	7.5	13.0	0.751	0.0012

表 2 TREE1 および TREE2 試験の成績

	TREE1			TREE2		
	mFOLFOX6	bFOL	CapeOx	mFOLFOX6 + Bev	bFOL + Bev	CapeOx + Bev
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 群併せて : 月)	18.2			24.4		

⑤ 化学療法について 分子標的薬のエビデンスと有害事象

表3 ベバシズマブの有害事象

有害事象名	NO16966 N = 341	AVF2107g N = 392	AVF2192g N = 100	E3200 (10mg/kg) N = 287
消化管穿孔 (G3 以上)	1 (0.3)	8 (2.0)	2 (2.0)	5 (1.7)
創傷治癒遅延	9 (2.6)	5 (1.3)	5 (5.0)	0 (0.0)
出血 (G3 以上)	7 (2.1)	13 (3.2)	5 (5.0)	11 (3.7)
動脈血栓塞栓症 (G3 以上)	5 (1.5)	13 (3.4)	9 (9.0)	3 (1.0)
静脈血栓塞栓症 (G3 以上)	32 (9.4)	60 (15.3)	8 (8.0)	10 (3.4)
高血圧 (G3 以上)	11 (3.2)	49 (12.5)	15 (15.0)	18 (6.2)
ネフローゼ症候群 蛋白尿 G3 以上	3 (0.9)	3 (0.8)	1 (1.0)	2 (0.7)
うつ血性心不全 (G3 以上)	10 (2.9)	4 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)

② 腫瘍関連出血, ③ 動脈血栓塞栓症, 静脈血栓塞栓症, ④ 高血圧性脳症, 高血圧クリーゼ, ⑤ 可逆性後白質脳症症候群, ⑥ ショック, アナフィラキシー様症状, infusion reaction などが特に重要である。本剤の投与前には, このような重篤な有害事象が発生することを十分に患者, 家族に説明し, 理解を得ておく必要がある (表3)。

① 消化管穿孔

消化管穿孔は, 海外臨床試験において, アバスチン® 併用群に高頻度で発生することが確認され, そのうち死亡に至った例が報告されている。消化管穿孔の発症率は1.6% (11/708例)と報告されている。このため, 高度の腹膜転移例や腹腔内の炎症を合併している例では, 投与の適否を慎重に判断する必要がある。発症時期は一定の傾向は認められず, 投与開始後は, 腹痛などの腹部症状に注意して, 常に消化管穿孔の可能性を頭において迅速かつ適切に対応することが重要となる。穿孔部位は, 腫瘍存在部位でも, 正常消化管でも発生することが報告されており, 消化管病変がないからといって発生しないわけではない。

消化管穿孔の診断が確定した場合には, アバスチン® 投与は中止し, 保存的対処, 観血的処置が必要である。開腹手術が必要な場合には, 本剤の作用機序から創傷治癒が遅延する可能性があり, 縫合不全を起こし, 汎発性腹膜炎を併発することもあり, 慎重な観察が必要である。なお, 転移性大腸癌患者を対象とした市販後大規模観察研究 (BRiTE 試験) では, 原発巣非切除患者, アバスチン® 投与前1カ月以内に大腸ファイバー検査を実施した患者, 術後放射線療法を実施した患者で, 穿孔の頻度が若干上昇したと報告されている。

創傷治癒遅延のための合併症は, 創し開, 術後出血などが報告されており, 臨床試験では大

きな手術（開腹，開胸，全身麻酔を伴う手術，臓器切除を伴う手術，腹腔鏡手術など）を受けた患者は術後 28 日以降に投与を行うことが要求されていた。緊急手術は止むを得ないが，できる限り，本剤投与と大きな手術は 28 日以上の間隔を確保することが勧められている。なお，中心静脈カテーテルポートのための小手術に関しては，数日間様子をみて出血などがなければ，投与開始可能と考えられている。海外臨床試験での創傷治癒遅延による Grade 3 以上の合併症頻度は 4.5% (19/416 例) である。

## ② 腫瘍関連出血

海外臨床試験および海外市販後において，重篤な腫瘍関連出血が認められ死亡に至った例が報告されている。さらに，脳転移を有する肝細胞癌患者で脳出血を認めており，臨床試験では脳転移を有する患者は除外されている。このため，脳転移症例でのアバスチン® の脳出血リスクの評価は不明である。現状では，脳転移症例は原則禁忌，脳転移疑いの症例では精査を行い，転移の有無を確認する必要がある。

一方，原発巣や転移巣などで腫瘍関連出血源を有する症例では，吐血，下血，喀血などを認めた場合にはアバスチン® に関連する出血を疑い，直ちに適切な対応および診断を行う。同様に，麻痺や構語障害などの神経学的異常が認められた場合には，脳転移，脳出血などを疑い，適切な対応および診断が必要である。これらの症状が出現した場合にはアバスチン® の投与は中止する。

また，粘膜皮膚出血は比較的多く，20～50%に認められ，多くは Grade 1 の鼻出血であり，無治療にて消失するものであった。これ以外では歯肉出血や膣出血などがあるが，併用抗がん剤治療やアバスチン® の治療変更は不要であった。

国内外臨床試験での Grade 3 以上の出血は 4.8% (34/708 例) であった。

## ③ 動脈血栓塞栓症

動脈血栓塞栓症は，海外臨床試験ではアバスチン® 併用群において高頻度に確認されており，死亡例も報告されている。動脈血栓塞栓症には，脳血管発作，一過性脳虚血発作，心筋梗塞，狭心症，脳虚血，脳梗塞が含まれ，死亡に至った例も報告されている。投与開始後 1 カ月までの発症割合が高く，その後の投与期間中の発症割合はほぼ一様な分布であった。すなわち，アバスチン® 投与期間中のどの時点でも発症する可能性があり，特に投与開始後の早期において十分な観察が必要である。静脈血栓塞栓症は，海外臨床試験で重度の肺塞栓症により死亡に至った例が報告されている。アバスチン® 併用群に発症頻度が高いこと，一般に結腸・直腸癌患者で静脈血栓塞栓症の発症頻度が高いことを考慮すると，本剤併用により，静脈血栓塞栓症の発症リスクが上昇する可能性も考えられる。発症時期については，海外試験成績では投与開始後 6 カ月前後，および投与 10～15 回程度，または累積投与量 5,000 mg 前後で発症リスクが高くなることが示されている。

## ⑤ 化学療法について 分子標的薬のエビデンスと有害事象

国内外の臨床試験成績の解析では、Grade 3以上の動脈系血栓・塞栓症に関連する有害事象は7.8% (55/708例)で、1%以上の発症頻度の事象は、失神(3.0%)、心筋梗塞(1.7%)、脳血管発作(1.1%)、胸痛(1.0%)であった。

2004年8月、2005年1月にはFDAからDear Doctor Letter (DDL)を伴う添付文書の改訂が実施されている。これには、アバスチン®の使用により、脳血管障害、心筋梗塞、一過性虚血発作、狭心症などの重篤な動脈血栓塞栓症の頻度が上昇し、発生頻度は約2倍であり、危険因子は血栓塞栓症の既往、65歳以上の高齢者、アバスチン®治療の3因子であったとの警告が記載されている。

血栓塞栓症の既往、抗凝固療法を実施中の患者では、リスク評価を適切に行い、投与適応の可否を判断することが必要である。また、アバスチン®投与中にこれらの事象が発症した場合には直ちに投与を中止し、適切に対応することが必要である。

### ④ 高血圧性脳症、高血圧性クリーゼ

高血圧性脳症、高血圧性クリーゼは、海外臨床試験や海外市販後に発生が確認され、死亡例も含まれていることから注意が必要である。高血圧を認めた場合には、標準的な降圧剤(カルシウム拮抗剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、β遮断剤、利尿剤、など)により、血圧のコントロールを行う。高血圧症の患者にアバスチン®投与を行う場合には、降圧剤などの内科的治療により適切に血圧コントロールを行い、投与期間中は定期的に血圧測定を実施し、細かい観察を行う必要がある。重症化して高血圧性脳症や高血圧性クリーゼを呈する症例が報告されており、アバスチン®投与中止と適切な処置が必要である。国内外の臨床試験成績では、アバスチン®投与例の30.2% (214/708例)に何らかの血圧上昇または高血圧が認められ、このうちGrade 3以上の頻度は16.5% (117/708例)であった。Grade 4の高血圧クリーゼは海外臨床試験で4例の報告がある。海外市販後において、高血圧性脳症は4例の報告があり、2例で死亡している。全例女性で年齢は59～76歳、3例の高血圧の既往、1例は降圧剤内服中の患者で、高血圧症の合併があったことから、高血圧に対する既往歴、治療歴を確認する必要がある。

### ⑤ 可逆性後白質脳症症候群 (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome : RPLS)

RPLSは、海外市販後および海外臨床試験において報告されている稀な有害事象である(0.1%未満)。臨床症状は痙攣などの発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲などの症状および兆候があり、高血圧症を伴う場合と伴わない場合がある。発症時期はアバスチン®投与後16時間から1年である。臨床像は多様で特異的でないため、MRI画像診断による確定診断が必要である。RPLSについては、2006年9月に米国においてDDLが発行され、警告が追加され注意喚起が行われている。2006年2月時点で、診断確定4例(うち女性3例)、疑い3例(すべて女性)、可能性が否定できない症例7例(うち女性5例)が判明している。

⑥ ショック, アナフィラキシー様症状, infusion reaction

蕁麻疹, 呼吸困難, 口唇浮腫, 咽頭浮腫などは, アバスチン® がヒト化マウスモノクローナル抗体であり, 製造時にチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いていること, およびヒスタミン遊離作用のあるポリソルベートなどを含んでいることが関連している。海外添付文書には3%未満, 重症例は0.2%と記載されている。アナフィラキシー反応として報告された例は, 約67,500例中7例である。投与前に, 十分な問診と投与中の十分な観察が必要であり, 投与に際しては, ショック, アナフィラキシー様症状などに緊急処置の準備を整えて投与開始を行うことが勧められる。過敏症が発症した場合には, 直ちに投与を中止し, 薬物療法(エピネフリン, 副腎皮質ステロイド剤, 抗ヒスタミン剤他)等の適切な対応が必要である。

⑦ 蛋白尿

蛋白尿が現れることが報告されており, アバスチン® 投与期間中は尿蛋白を定期的に検査することが勧められる。国内外の臨床試験成績では32.6% (231/708例)の発症頻度であり, 173例はGrade 1であった。海外ではGrade 4(ネフローゼ症候群)の症例も報告されている。高血圧症の患者では, 蛋白尿の発現率が上昇することがある。海外臨床試験成績では, 蛋白尿の発現と高血圧の発現, および高血圧症の有無と蛋白尿の発現の間に, 関連性が示唆されている。

実際の投与では, FOLFOX療法などとの併用療法となり, 消化器毒性, 血液毒性, 末梢神経障害なども認められるので, これら従来の抗がん剤とアバスチン® による有害事象を理解して, 適切に対応することが重要である。

2. アバスチン® 以外の新規 VEGF 阻害薬剤

VEGFの受容体(VEGFR)にはVEGFR-1(Flt-1), VEGFR-2(KDR/Flk-1), VEGFR-3(Flt-4)の3種類があり, これらの構造は, 血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)やGISTなどで過剰発現するc-kitと類似している。VEGFR-1, -2, -3, PDGFR, c-kitを抑えるPTK/ZK (vatalanib)は, multi-target VEGFR阻害薬として検討されている。大腸癌の初回治療例を対象にFOLFOX4にPTK/ZKを併用したCONFIRM-1試験<sup>1)</sup>では, 奏効率, 無増悪生存期間に差は認めなかったが, サブセット解析ではLDHの高いPTK/ZK群で良好な結果が得られた。前治療を有する症例を対象としたCONFIRM-2試験成績<sup>2)</sup>が2006年ASCOで報告されたが, やはりCONFIRM-1同様, LDHの高い群のみで生存期間の延長を示すに留まっている。今後もVEGFを標的とした薬剤の開発が行われるが, 作用機序の新規性のみならず, 先行するアバスチン® との差別化を意識して臨床開発を行う必要がある。

**III 上皮成長因子受容体阻害薬**

1. cetuximab (Erbix<sup>®</sup>)

上皮成長因子受容体EGFR (epidermal growth factor receptor) に対するマウス-ヒトキメ



表4 BOND 試験

	イリノテカン+ cetuximab (n = 218)	cetuximab 単独群 (n = 111)	P 値
部分寛解	22.9%	10.8%	0.0074
95%信頼区間 (95% CI)	17.5 ~ 29.1	5.7 ~ 18.1	
病状コントロール (CR + PR + SD)	55.5%	32.4%	0.0001
95% CI	48.6 ~ 62.2	23.9 ~ 42.0	
無増悪生存期間中央値	4.1 カ月	1.5 カ月	< 0.0001

(文献9より作成)

ラ単クローン抗体である cetuximab (erbitux<sup>®</sup>) は、イリノテカン不応性大腸癌に対する比較試験成績 (BOND 試験)<sup>9)</sup> が臨床的有用性について報告されている (表4)。

EGFR 陽性でイリノテカン不応例に対して cetuximab 単独群と cetuximab + イリノテカン併用群を比較する試験であり、奏効率 (11 vs 23%) や無増悪期間 (1.5 vs 4.1 カ月) での併用群の優位性は検証されたが、全生存期間では有意でなかった。主な有害事象は、キメラ抗体であるため infusion reaction が認められること、にきび様の皮疹、爪の変形、肺臓炎などが報告されている。

さらに、Saltz らはイリノテカン不応性の切除不能再発結腸・直腸癌 74 例を対象に、cetuximab + ベバシズマブ ± イリノテカン併用療法を実施した (BOND2 試験)。cetuximab + ベバシズマブ (CB) 群 / cetuximab + ベバシズマブ + CPT-11 (CBI) 群の奏効率はそれぞれ、23%、38%、無増悪生存期間は 6.8 カ月、8.5 カ月という結果で、ベバシズマブはイリノテカン不応例に対し、cetuximab 単剤または cetuximab / イリノテカン併用群の有効性を高めた。現在ベバシズマブ不応例に対し、CB/CBI 群の有用性の検討がなされている (BOND3 試験)。

主に二次治療以降で検討されていた cetuximab の初回治療における有用性は、IFL, CPT-11 + AIO レジメン, FOLFIRI, FOLFOX, FUFOX との併用療法の第 II 相試験で報告されている。なかでも FOLFOX4 と cetuximab の併用療法である ACROBAT 試験<sup>10)</sup> では、奏効率 81%、無増悪生存期間 12.3 カ月、また当初切除不能であった転移巣の切除が 9 例で可能となるなど、非常に良好な成績が報告された。また、FOLFIRI/FOLFOX ± cetuximab の 4 群の比較試験<sup>11)</sup> の中間発表が 2006 年 ASCO でなされ、cetuximab あり : なしで奏効率は 52 : 32% と有意に優れていた。

現在、一次治療として、CRYSTAL 試験 (FOLFIRI ± cetuximab) が、二次治療として FOLFOX 抵抗例に対する EPIC 試験 (CPT-11 ± cetuximab) が、また 5-FU, CPT-11 およびオキ

表 5 cetuximab 療法の海外第Ⅲ相臨床試験

Stage	試験 No	症例数	レジメン	
1st line	CALGB 80405	2289 (症例集積中)	FOLFOX または FOLFIRI	cetuximab vs ペバシズマブ vs cetuximab + ペバシズマブ
	CRYSTAL (EMR-013) PFS	1080	FOLFIRI ± cetuximab <u>positive</u> PFS : Jan.10, 07	
2nd line <sup>4</sup>	EPIC (BMS-006) OS, PFS/RR	1300	CPT-11 ± cetuximab <u>positive</u> PFS/RR : Nov.6, 06	
Refractory	BMS-025 OS	572	BSC ± cetuximab <u>positive</u> OS : Nov.6,06	

サリプラチンすべてに不応な症例に対して NCIC-CO.17 試験 (best supportive care vs cetuximab) が、進行中あるいは終了している。このうち、NCIC-CO.17 試験では、全生存期間において cetuximab 群が有意に優れていたとのプレスリリースが 2006 年 11 月に報告された (表 5)。

今後、これらの臨床試験成績を受けて、分子標的治療薬の併用療法などが転移性あるいは術後補助療法で検討されることになる。

## 2. ABX-EGF (panitumumab)

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 およびオキサリプラチン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<sup>12)</sup>。

## Ⅲ 増大する医療費と治療選択

これら分子標的治療薬は 5-FU + LV, イリノテカン, オキサリプラチンに続く, 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 カ月間の薬剤費がペバシズマブ併用で 2 万ドル, cetuximab 併用で 3 万ドルという事実<sup>13)</sup> は, 個々の症例のみならず, 社会全体としてこのような症状コントロールと延命を目的とした癌患者に対する高額医療をどのように受け入れるか, コンセンサスを必要とする。

mFOLFOX6 + ペバシズマブ併用療法の薬剤費を概算し, 参考までに掲載する (表 6)。平均的体格である体表面積 1.7 m<sup>2</sup> の患者をモデルに試算すると, mFOLFOX6 のみで 1 回投与薬剤

⑤ 化学療法について 分子標的薬のエビデンスと有害事象

表6 mFOLFOX6 + ベバシズマブに関する薬剤費試算

薬剤名	薬剤費
I-LV (アイソポリン®) (25) 1V	3,383 円
オキサリプラチン (100) 1V	74,087 円
5-FU 注 (250) 1A	461 円
グラニセトロン (カイトリル®) 注 (3) 1A	7,630 円
デキサメタゾン (デキサート®) 注 (8) 1A	123 円
ベバシズマブ (アバスチン®) 注 (100) / (400) 1A	50,291/191,299 円
中心静脈ポート設置	108,000 円

170 cm 65 kg BSA 1.7 mFOLFOX6 + ベバシズマブの場合の1回投与分

	制吐剤	5-FU	LV	オキサリプラチン	ベバシズマブ (/kg)
/m <sup>2</sup> /kg		2,800 mg	200 mg	85 mg	5/10 mg
/body		4,750 mg	325 mg	140 mg	325/650 mg
A	1A + 1V	19A	13V	2V	1 (400) / 1 + 3 V (100)
¥	7,753	8,759	43,979	148,174	191,299/342,172

mFOLFOX6 : 208,665 円 + ベバシズマブ 5 mg : 399,964 円 + ベバシズマブ 10 mg : 550,837 円

費は 208,665 円、5 mg/kg のアバスチン® 併用では 191,299 円が追加され、合計 399,964 円と 40 万円の高額となる。2 週毎の投与であり、月 80 万円の薬剤費となる。3 割負担、高額医療で 3 カ月後に償還されるなどの負担軽減が適応されるが、患者個人にとっても、社会全体にとっても、医療費が多大な負担になることは間違いない事実である。がん治療を享受する患者個人の利益のみで治療法の評価を行うことの妥当性は、今後十分に議論しなければ、医療全体のバランスを失いかねない状況にまで来ていると考えられる。

#### IV 国内治験、承認に関する情報

現在までの、未承認抗がん剤に関する承認および承認申請の状況を以下にまとめた。

厚生労働省の未承認薬使用問題検討会議で取り上げられた薬剤のうち、大腸癌に関連する医薬品は、オキサリプラチン (エルプラット® 注射用 100 mg) 2005 年 3 月 18 日承認、ベバシズマブ (アバスチン® 点滴注射用 100 mg, 400 mg) 2007 年 4 月 18 日承認。cetuximab (申請中) の 3 剤である。前 2 剤の承認適応症は、「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」である。

2007年6月の最新更新版でも、これ以外の薬剤は掲載されていない。今後検討される新薬に関しては、海外での第Ⅲ相試験により臨床的意義を検証した臨床成績を元に国内申請が行われることが予想されている。

これら以外の新薬では、国内で乳癌のみの適応症を持つカペシタビンが、2006年3月に結腸癌術後補助療法を適応症として、海外 X-ACT 試験を元に申請している。100%ヒト化抗 EGFR モノクローナル抗体である ABX-EGF (panitumumab) が、国内臨床試験中である。

## **V** 国内臨床現場での課題と対策

以前は、国際的な標準治療薬が国内で使用できない問題点が指摘されてきたが、厚生労働省、企業、研究者の協力により、現在では多くの必須抗がん剤が国内で使用できるようになった。しかしながら、従来と異なり、国内治験での経験がほとんどない状況で、一般臨床現場で使用を開始するというリスクを背負うようになる。従来からの市販後調査で安全性情報を収集しても、国内における標準的治療を確立し、根付かせることは難しい。より早い段階から、国内において研究者主導で、企業との共同研究という形態で、臨床試験が実施される体制作りが強く望まれる。この過程において、新規治療法に慣れ、治療法による副作用の管理や安全性情報を共有することにより、短期間で新規治療法を臨床現場に浸透させることが可能と考えられる。治験で得られる限られた情報だけでなく、より一般化した条件での新規治療法の育成が必要である。

臨床現場では、新規薬剤の特徴を十分に理解し、薬剤効果が最大限に発揮できる患者群に適切に使用することにより、治療成績を向上させる努力が必要になっている。新薬は決して魔法の薬ではないが、確実に治療成績を向上させたことも事実である。いかに新薬を使いこなすかが、大腸癌患者に最大の恩恵を提供することにつながるかと確信する。

(島田 安博)

特集

## Stage IV 大腸癌と診断したらどうするか

### Stage IV 大腸癌の化学療法

*Systemic chemotherapy for stage IV colorectal cancer*

島田 安博

SHIMADA Yasuhiro

高張 大亮

TAKAHARI Daisuke

Stage IV 大腸癌に対する化学療法は、5-FU+L-LV、irinotecan、oxaliplatin を基本とした併用療法である FOLFOX/FOLFIRI 療法が標準治療である。今後 bevacizumab の併用が導入され、生存期間が20ヵ月を超えることが可能となってくる。臨床現場では、標準治療の実践と患者のQOLや医療経済的概念も熟知した上で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。

#### はじめに

肝転移、肺転移、リンパ節転移などの転移を有する Stage IV 大腸癌に対する化学療法の治療成績は、最近新薬の登場とともに急速に向上してきている。「がんの統計 '05」によると、本邦における結腸・直腸癌の年齢調整死亡率(2003年)は男性で肺癌、胃癌、肝臓癌に次いで4番目、女性ではついに胃癌を抜き1番目となっている。大腸癌による年間死亡者数は2005年には年間3.9万人であったが、2015年には6万人にのぼると推定されている。大腸癌治療の中心はあくまで外科的切除であるが、Stage IV 大腸癌に対する化学療法の確立がきわめて重要となっている。

ive care)群では8ヵ月とされ、化学療法により12ヵ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<sup>2)</sup>。これを根拠として、全身状態のよい症例では、積極的に化学療法を行うことが勧められている。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、白血球減少などの化学療法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。なお、骨転移や脳転移などを認める症例では、化学療法の選択よりも、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。

#### I. Stage IV 大腸癌に対する化学療法の適応

Stage IV 大腸癌の予後は BSC (best support-

国立がんセンター中央病院消化器内科

**Key words** : 5-FU/irinotecan/oxaliplatin/分子標的治療薬

## II. Stage IV 大腸癌に対する化学療法の推奨レジメン

### 1. 標準的治療レジメン

大腸癌に対して有効性の検証された抗癌剤には、5-FU, irinotecan, oxaliplatin の3剤がある。現時点では、これらの3剤の併用療法として使用することがもっとも勧められる。代表的な推奨レジメンは、FOLFOX, FOLFIRI, 5-FU + アイソボリンなどである。

Oxaliplatin は cisplatin とは抗腫瘍スペクトラムが異なる本邦で開発された第3世代白金系抗癌剤である<sup>9)</sup>。本邦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。最終的には北米での Intergroup 試験である N9741 試験<sup>4)</sup>の結果がもっとも大きなインパクトを与えた。N9741 試験は、初回化学療法症例を対象として当時の標準治療であった IFL療法を対照群とし、FOLFOX4療法とIROX (irinotecan + oxaliplatin)療法を試験群とした3アームの第III相試験である。2003年の ASCO において中間解析結果が報告され、FOLFOX4療法が奏効率(45%)、無増悪生存期間(8.7ヵ月)、全生存期間(19.5ヵ月)においてIFL療法、IROX療法を有意に上回るという結果であった(表1)。この成績に基づき、FOLFOX4療法は標準治療としての評価を受けた。続いて2004年には Tournigandらにより FOLFIRI/FOLFOX をクロスオーバーさせた第III相試験が行われ(GER-

COR 試験)<sup>5)</sup>、それぞれの初回治療法の奏効率(56% vs 54%)、無増悪生存期間(8.5 vs 8.0ヵ月)、全生存期間(21.5 vs 20.6ヵ月)は同等の結果が得られた(表2)。ついに、Stage IV 大腸癌の化学療法は20ヵ月超の生存期間中央値が得られる時代に到達した訳である。Grotheyらは主な第III相試験の検討において5-FU+LV, irinotecan, oxaliplatin の3剤が全治療期間内に使用された症例の割合と全生存期間が相関することを明らかにしており<sup>6)</sup>、薬剤を変更しながら治療を継続することが生存期間の延長に結びつくとされている。

また、現在5-FU+LVを含む各種併用療法において、経口抗癌剤へ置換可能かどうかを検討する比較試験が行われ、経口抗癌剤の位置づけが検討されている。たとえば、FOLFOX療法のinfusional 5-FU+LVの部分をcapecitabineへ置換したXELOX (capecitabine + oxaliplatin, =CAPOX)療法<sup>7)</sup>は第II相試験において奏効率: 55%、無増悪生存期間: 7.7ヵ月、生存期間中央値: 19.5ヵ月とFOLFOX療法と同程度の治療成績を認めた。この結果よりさらに、XELOX ± bevacizumab および FOLFOX ± bevacizumab の比較試験が実施された(TREE1, 2試験; 次項

表2 GERCOR 試験の成績(文献5より)

	FOLFOX6	FOLFIRI
症例数	111	109
奏効率%	54	56
PFS(月)	8.0	8.5
MST(月)	20.6	21.5

PFS: 無増悪生存期間 MST: 生存期間中央値

表1 N9741 試験の成績(文献4より)

	FOLFOX4	IFL	IROX
症例数	267	264	264
奏効率%	45	31	35
TTP(月)	8.7	6.9	6.5
MST(月)	19.5	15.0	17.4

TTP: 無増悪期間 MST: 生存期間中央値

参照)。2006年 ESMO でも FOLFOX に対して XELOX の非劣性が示されている (NO16966 試験)<sup>9)</sup>。

2. 分子標的治療薬併用による治療成績の向上  
大腸癌化学療法のさらなる進歩は、分子標的治療薬の出現によりもたらされた。2003年の ASCO において、大腸癌領域において分子標的治療薬の臨床応用がはじめて報告された。

### 1) 血管内皮増殖因子阻害剤

最初の報告は IFL +/- bevacizumab (Avastin) の第 III 相試験成績である<sup>9)</sup>。Bevacizumab は、血管内皮細胞増殖因子 VEGF (vascular endothelial growth factor) に対するヒト化単クローン抗体であり、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、奏効率 (35 vs 45%)、無増悪生存期間 (6.2 vs 10.6 ヶ月)、全生存期間 (15.6 vs 20.3 ヶ月)、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 (表 3)。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低頻度であるが認められている。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

表 3 IFL + Bevacizumab vs IFL 第 III 相試験の成績 (文献 9 より)

	IFL + Bevacizumab	IFL
症例数	402	411
奏効率%	44.8	34.8
PFS (月)	10.6	6.2
MST (月)	20.3	15.6

PFS: 無増悪生存期間 MST: 生存期間中央値

いう事実を示し、2004年 2 月にはアメリカにおいて承認されている。続いて現在の標準治療の一つである FOLFOX 療法と bevacizumab の併用療法の有効性が二次治療症例を対象としたランダム化第 III 相試験 (E3200 試験)<sup>10)</sup> で示された (生存期間中央値 bevacizumab 無 vs 有 = 10.8 vs 12.9 ヶ月) (表 4)。さらに 2006年 ESMO における NO16966 試験により、初回治療例における FOLFOX + bevacizumab の有用性が検証され、現在海外においては FOLFOX + bevacizumab 併用療法が初回治療例に対する標準治療と認識されている。さらに bevacizumab の初回治療例での有用性を検討した比較試験の結果 (TREE1, 2 試験)<sup>11)12)</sup> は 2006年の ASCO でその最終解析が公表され、oxaliplatin と 3つの異なるフッ化ピリミジンの併用療法 (mFOLFOX6, bFOL = bolus 5-FU + oxaliplatin, CapeOX = XELOX) に bevacizumab を加えることにより、毒性は忍容可能な範囲にとどまりつつ、奏効率の改善と無増悪期間、全生存期間の延長が得られた。3群併せての生存期間中央値は bevacizumab 無 vs 有 = 18.2 vs 24.4 ヶ月と、bevacizumab の併用でついに 2 年を超えた (表 5)。

VEGF の受容体 (VEGFR) には VEGFR-1 (Flt-1)、VEGFR-2 (KDR/Flk-1)、VEGFR-3 (Flt-4) の 3 種類があり、これらの構造は、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) や GIST など過剰発現する c-kit と類似している。VEGFR-1、-2、-3、PDGFR、c-kit を抑える PTK/ZK (vatalanib) は multi-target VEGFR 阻害薬として検討されている。大腸癌の初回治療例を対象に FOLFOX4 に PTK/ZK を併用した CONFIRM-1 試験<sup>13)</sup> では、

表 4 E3200 試験の成績 (文献 10 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5 TREE1 および TREE2 試験の成績(文献11, 12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群併せて:月)	18.2			24.4		

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

表6 BOND 試験の成績(文献15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

奏効率, 無増悪生存期間に差は認めなかったが, サブセット解析ではLDHの高い群ではPTK/ZK群では良好な結果が得られた。前治療を有する症例を対象としたCONFIRM-2試験成績が2006年ASCOで報告されたがやはりCONFIRM-1同様, LDHの高い群のみでの生存期間の延長を示すに留まっている<sup>14)</sup>。

## 2) 上皮成長因子受容体阻害薬

上皮成長因子受容体EGFR(Epidermal growth factor receptor)に対するマウス-ヒトキメラ単クローン抗体であるcetuximab(Erbitux)も同年のASCOにおいてirinotecan 不応性大腸癌に対する比較試験成績(BOND試験)<sup>15)</sup>が報告された(表6)。EGFR陽性でirinotecan 不応例に対してcetuximab単独群とcetuximab+irinotecan併用群を比較する試験であり, 奏効率(11% vs 23%)や無増悪期間(1.5 vs 4.1ヵ月)での優位性は検証されたが, 全生存期間では有意でなかった。主な有害事象は, キメラ抗体であるためinfusion reactionが認められること, にきび様の皮疹, 爪の変形, 肺臓炎などが報告されている。さらに, Saltzらはirinotecan 不応性の切除不能再発結腸直腸癌74例を対象に, cetuximab+bevacizum-

ab±irinotecan 併用療法を実施した(BOND2試験)<sup>16)</sup>。cetuximab+bevacizumab(CB)群/cetuximab+bevacizumab+irinotecan(CBI)群の奏効率はそれぞれ, 23%, 38%, 無増悪生存期間は6.8ヵ月, 8.5ヵ月という結果で, bevacizumabはirinotecan 不応例に対し, cetuximab単剤またはcetuximab/irinotecan 併用群の有効性を高めた。現在 bevacizumab 不応例に対し, CB/CBI群の有用性の検討がなされている(BOND3試験)。主に2次治療以降で検討されていたcetuximabの初回治療における有用性は, IFL, irinotecan+AIO, FOLFIRI, FOLFOX, FUFOXとの併用療法の第II相試験で報告されている。なかでもFOLFOX4とcetuximabの併用療法であるACROBAT試験では, 奏効率81%, 無増悪生存期間12.3ヵ月, また当初切除不能であった転移巣の切除が9例で可能となるなど非常に良好な成績が報告された<sup>17)</sup>。また, FOLFIRI/FOLFOX±cetuximabの4群の比較試験の中間発表が2006年のASCOでなされ, cetuximabあり:なしで奏効率は52%:32%と有意に優れていた<sup>18)</sup>。現在, 一次治療として, CRYSTAL試験(FOLFIRI±cetuximab)が, 二次治療として



FOLFOX 抵抗例に対する EPIC 試験 (irinotecan ± cetuximab) が、また 5-FU, irinotecan および oxaliplatin すべてに不応な症例に対して NCIC-CO.17 試験 (Best Supportive care vs cetuximab) が進行中あるいは終了している。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ていたが、このうち、NCIC-CO.17 試験では、全生存期間において cetuximab 群が有意に優れていたとのプレスリリースが2006年11月に報告された。

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。irinotecan 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<sup>19)</sup>。

これら分子標的治療薬は 5-FU+LV, irinotecan, 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<sup>20)</sup> は、個々の症例のみならず、社会全体としてこのような症状コントロールと延命を目的とした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を必要とする。前述のような、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、利便性、医療経済性などの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と考える。

### 3. 現在の治療体系

現在 NCI-PDQ<sup>21)</sup> や全米癌総合ネットワーク (National Comprehensive Cancer Network: NCCN)<sup>22)</sup> などにおいてこれらの臨床試験の結果に基づいた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。それによる

と、1次治療として FOLFOX (または CAPOX) + bevacizumab を行った場合、2次治療は FOLFIRI もしくは irinotecan 単剤、そして3次治療で irinotecan + cetuximab となっている。または、1次治療で FOLFIRI もしくは irinotecan 単剤 + bevacizumab を選択した場合は、2次治療、3次治療で FOLFOX あるいは FOLFIRI もしくは irinotecan 単剤を用いることが推奨されている。ゆえに、現在は Grothey の説いた3剤に bevacizumab, cetuximab を加えた“5剤”の薬剤を変更しながら治療を継続し、生存期間の最大限の延長を求めていくこととなる。

### III. 本邦における Stage IV 大腸癌化学療法の変遷と現状

本邦においては、主に経口フッ化ピリミジン製剤が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。1995年には irinotecan が海外に先駆け承認されたが標準化使用には至らず、その後1999年に本邦で 5-FU+LV が RPMI レジメンにて承認され、最近まで頻用されてきた。2003年には UFT/LV<sup>23)</sup>、S-1<sup>24)25)</sup> が使用可能となった。その後、IFL が臨床応用されるようになったが、FOLFOX4 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、その結果2005年4月より FOLFOX レジメンが使用可能となり標準治療として急速に普及した。また、FOLFIRI も用量の規制はあるものの使用可能となり普及し、2006年秋には臨床第II相試験の結果が報告された<sup>26)</sup>。Capecitabine は海外用量での検討が終了している。Bevacizumab は2007年3月に承認され、cetuximab, panitumumab も国内治験は終了し、承認待ちの状況である。標準治療へ経口抗癌剤導入の試みとしては S-1 と oxaliplatin や irinotecan

との併用療法の検討がなされている。

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。FOLFOX, FOLFIRI いずれを先行させるべきかについては明確なコンセンサスはないが、消化管閉塞の可能性や全身状態を懸念し、有害事象を患者に十分説明した上で決定するべきである。高齢者や PS 不良例では 5-FU+LV や UFT+LV, S-1 など第一選択となりうる。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<sup>27)</sup>」にも記されている。

## まとめ

Stage IV 大腸癌に対する化学療法は、1990 年

代後半から 10 年足らずの間に大きな進歩が見られている。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、Stage IV 大腸癌の生存期間は無治療の 8 ヶ月から今や 2 年を超える時代となった。臨床現場では、欧米との格差および国内での地域格差および病院間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熟知した上で適切な薬剤選択と治療継続の判断を行うことができます。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できる臨床能力が個々の腫瘍専門医に求められている。

## 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) Kidani Y, Noji M, Tashiro T: Antitumor activity of platinum (II) complexes of 1, 2-diamino-cyclohexane isomers. *Gann* 71: 637-643, 1980.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Cassidy J et al: First efficacy and safety results from XELOX-1/NO16966, a randomised 2x2 factorial phase III trial of XELOX vs. FOLFOX + bevacizumab or placebo in first-line metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 17 supplement 9 (abst#LBA30), 2006.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Hochster HS, Hart L, Ramanathan RK, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study in patients (pts) with metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum receiving first-line chemotherapy with oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin and PTK787/ZK222584 or placebo (CONFIRM-1). *Proc ASCO* 23: 16S (abst#3), 2005.
- 14) Koehne CH, Bajetta E, Lin E, et al: Results of an interim analysis of a multinational randomized, double-blind, phase III study in patients (pts) with previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving FOLFOX4 and PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK) or placebo (CONFIRM 2). *Proc ASCO* 24: 18S (abst#3508), 2006.
- 15) 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.
- 16) 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.

- 17) DiRubio E, Tabernero J, van Cutsem E, et al: Cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer: An international phase II study. Proc ASCO 23:(abst#3535), 2005.
- 18) Venook AP, Niedzwiecki D, Hollis D, et al: Phase III study of irinotecan/5FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/LV (FOLFOX) ± cetuximab for patients (pts) with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC): CALGB 80203 preliminary results. Proc ASCO 24: 18S (abst#3509), 2006.
- 19) Peeters M, Van Cutsem E, Sienna S, et al: A phase 3 multicenter randomized controlled trial (RCT) of panitumumab plus best supportive care (BSC) vs BSC alone in patients with metastatic colorectal cancer. AACR Annual Meeting abst CP-1, 2006.
- 20) Schrag D: The Price Tag on progress-Chemotherapy for colorectal cancer. N Engl J Med 351: 317-319, 2004.
- 21) NCI homepage: <http://www.nci.nih.gov/cancerinfo/pdq/treatment/colon/healthprofessional/>
- 22) NCCN Practice Guidelines in Colon Cancer: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/)
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 宇良 敬, 稻葉吉隆, 佐藤洋造ほか: 切除不能転移・再発大腸癌患者を対象とした5-FU/L-ロイコボリンと塩酸イリノテカン併用療法 (FOLFIRI) の安全性確認試験. 日本癌治療学会誌 41: 321, 2006.
- 27) 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.

## 食道癌

加藤 健 濱口 哲弥 山田 康秀 白尾 国昭 島田 安博\*

[Jpn J Cancer Chemother 34(10): 1543-1548, October, 2007]

Neoadjuvant Therapy for Esophageal Cancer—Indication and Efficacy: Ken Kato, Tetsuya Hamaguchi, Yasuhide Yamada, Kuniaki Shirao and Yasuhiro Shimada (Gastrointestinal Oncology Division, National Cancer Center Hospital)

## Summary

Some approaches such as adjuvant chemotherapy, neoadjuvant chemotherapy and neoadjuvant chemoradiotherapy have been tried to improve the efficacy of treatment for resectable esophageal cancer patients. The usefulness of neoadjuvant chemotherapy, has remained a matter of controversy. However, there is a report from JCOG9907 in Japan that two courses of neoadjuvant 5-FU/CDDP improved the survival of esophageal squamous cell cancer patients. Neoadjuvant chemoradiotherapy has not had a consistent evaluation because of the varying results of each trial. But from the results of meta-analysis and CALGB9781, the neoadjuvant chemoradiotherapy called "trimodality therapy" has been a standard treatment in the United States.

We should evaluate whether there would be similar effectiveness in Japan, where the histology and operative approach are different. Some approaches such as DNA microarray and proteomics, which can predict the treatment effect, are being tried. Key words: Esophageal cancer, Neoadjuvant chemotherapy, Neoadjuvant chemoradiotherapy, Corresponding author: Ken Kato, Gastrointestinal Oncology Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

要旨 切除可能食道癌に対して治療効果を高める方法として、術後化学療法、術前化学療法、術前化学放射線療法などの試みがされてきた。術前化学療法については定まったものではなかった。しかし、日本で行われた JCOG9907 の結果、5-FU/CDDP 療法2コースを術前に行うほうが、術後に行うよりもより生存に寄与するとの報告があり、食道扁平上皮癌に対するエビデンスとして注目される。術前化学放射線療法については、試験ごとに結果が異なり一定の評価がなかったが、メタナリシスや CALGB9781 の結果により、米国では術前化学放射線療法を行う、いわゆる trimodality therapy が標準的となっている。組織型や術式の異なる日本において同様の効果が望めるのかは、今後の検討が必要であり、DNA マイクロアレイやプロテオミクスなどによる治療効果予測などが試みられている。

## はじめに

1980年代後半より普及した3領域リンパ節郭清を伴う食道切除術は、腫瘍の局所制御の割合を高めることで、食道癌全体の治療成績の向上に貢献してきた。5年生存割合50%を超える成績が報告されているが、逆にいえば3~4割再発するということであり、そのような症例に対しては手術療法単独では不十分であったといえる。再発形式としては半数以上が遠隔臓器転移であり、手術でコントロールすることができない微少な転移巣をコントロールすることが再発のリスクを下げると考えられている。手術と組み合わせる様々な modality を用いること

で、治療成績を上げる試みは以前よりなされてきたが、2007年になって海外から、そして日本からも大きな臨床試験の結果が報告され話題を集めている。最新の知見を含め紹介する。

## I. 術前補助化学療法

標準治療である手術に化学療法を組み合わせることで治療効果を高めることが行われてきた。本邦では、「食道癌術後化学療法 (CDDP+5-FU) の無作為化比較試験 (JCOG9204)」が行われ、手術単独群に対して術後に CDDP+5-FU を2コース行う群が、5年無再発生存割合において、有意に良好であった (45% vs 55%) と報告