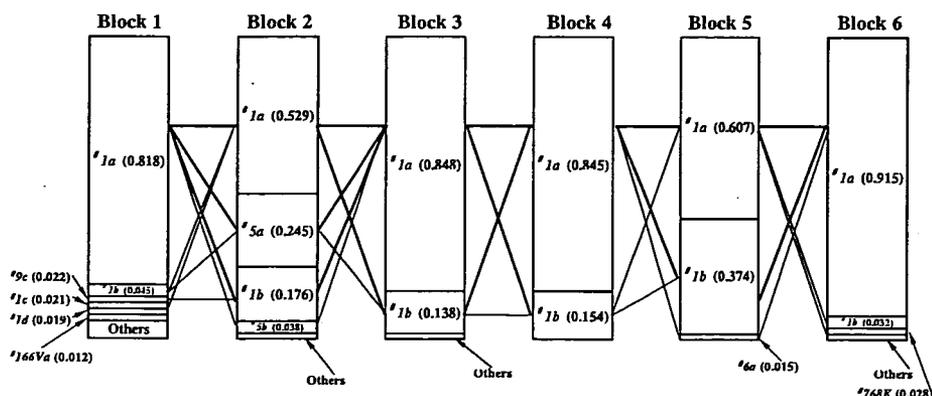


Fig. 4 The combinations of block haplotypes in Japanese. *Thick lines* represent combinations with frequencies over 10%, and *thin lines* represent combinations with frequencies of 1.0–9.9%



detected in the patient exhibiting severe mucositis during cyclophosphamide/methotrexate/5-FU chemotherapy (Gross et al. 2003). Furthermore, the adjacent Leu261 interacts via the main chain atoms with the N6, N1, and N3 atoms of adenine of FAD, and has an important role in the proper orientation of the adenine moiety in the FAD-binding pocket (Dobritzsch et al. 2001). Moreover, the carboxyl group (Glu265-Oε) might form hydrogen bonds to the main chain nitrogen of Ser260 next to Leu261. Thus, the change in polarity from negative to positive by the novel Glu265Lys substitution is likely to cause structural changes affecting proper binding of FAD.

Arg592 is located at one (IVβc) of the additional four-stranded antiparallel β sheets (IVβc-βf) inserted at the top of a typical (α/β)₈ barrel fold in the FMN-binding domain IV (Dobritzsch et al. 2001). Arg592 is completely conserved among the above-mentioned six species (Mattison et al. 2002), suggesting its functional importance. Arg592 closely contacts Met599 (2.9 Å) and Gln604 (2.8 Å) in the same subunit and Ser994 (2.9 Å) in another subunit (Fig. 5B). The substitution of tryptophan for Arg592 is likely to weaken these interactions due to altered hydrophobicity and electrostatic changes. Arg592Trp was recently reported from a Korean population with an allele frequency of 0.004, although its functional significance remains to be confirmed (Cho et al. 2007).

As for known *DPYD* alleles, their distributions in several populations are becoming more evident by recent reports. For example, IVS14 + 1G>A (*2) (van Kuilenburg 2004), 295_298delTCAT (Phe100SerfsX15, *7) (Seck et al. 2005), 1679T>G (Ile560Ser, *13) (Collie-Duguid et al. 2000; Morel et al. 2006) 2846A>T (Asp949Val) (Seck et al. 2005; Morel et al. 2006), all of which are associated with decreased DPD activities, are detected in Caucasians with allele frequencies of 0.01–0.02, 0.003, 0.001 and 0.006–0.008, respectively. However, none of them were detected in our Japanese samples, while 1003G>T (Val335Leu, *11) and 2303C>A (Thr768Lys) have been found only in Japanese, indicating

that variations with clinical relevance do not overlap between Caucasians and Japanese.

2303C>A (Thr768Lys), which was originally found in a Japanese female volunteer with very low DPD activity (Ogura et al. 2005), is relatively frequent in Japanese (allele frequency = 0.0279). Functional characterization in vitro revealed that 768Lys caused thermal instability of the variant protein without changing its affinity for NADPH or kinetic parameters toward 5-FU. Therefore, they might cause 5-FU-related toxicities in Japanese.

1003G>T (Val335Leu, *11) was found in a Japanese family with decreased DPD activity by Kouwaki et al. (1998). By in vitro expression in *E. coli*, they demonstrated that the variant protein with Leu335 showed a significant loss of activity (about 17% of the wild-type protein). Dobritzsch et al. (2001) suggested from the 3D structure of pig DPD that Val335Leu, in spite of a conservative change, disturbs packing interactions in the hydrophobic core formed by IIIβ3 and IIIα3 within the Rossmann-motif, thereby affecting NADPH binding. In our study, heterozygous 1003G>T (Val335Leu) was found from a patient administered 5-FU (allele frequency = 0.0015), who also has seven other variations: IVS12–11G>A, 1896T>C (Phe632Phe), and IVS16–94G>T are heterozygous, and 1627A>G (Ile543Val), IVS13 + 39C>T, IVS14–123C>A, and IVS15 + 75A>G are homozygous, indicating that at least Val335Leu is linked to Ile543Val (*5).

On the other hand, Caucasians and Japanese share four variations: *5 (Ile543Val), *9 (Cys29Arg), Met166Val, and *6 (Val732Ile), although their allele frequencies were different, especially for *9 (Table 4). Because they have not necessarily correlated with phenotypic changes (e.g., differences in DPD enzyme activity, 5-FU pharmacokinetics and pharmacodynamics) (Collie-Duguid et al. 2000; Johnson et al. 2002; Zhu et al. 2004; Seck et al. 2005; Ridge et al. 1998a, 1998b; Hsiao et al. 2004), all of these variations are generally accepted as common polymorphisms that result in unaltered function. Consistent with this, van Kuilenburg et al. (2002) suggested that the

Table 4 Allele frequencies of common *DPYD* SNPs in different populations

Nucleotide change (amino acid change)	Allele or tagged haplotypes	Population	Allele frequency	Number of subjects	Reference		
85T>C (Cys29Arg)	*9 (Block 1 *9)	Caucasian	0.194	157	Seck et al. 2005		
		French Caucasian	0.185	487	Morel et al. 2006		
		Japanese	0.037	107	Yamaguchi et al. 2001		
		Japanese	0.029	341	This study		
		Taiwanese	0.022	300	Hsiao et al. 2004		
496A>G (Met166Val)	Block 1 *166V	Caucasian	0.080	157	Seck et al. 2005		
		Japanese	0.022	341	This study		
IVS10-15T>C	Block 1 *166Va, *9d	Caucasian	0.127	157	Seck et al. 2005		
		Japanese	0.018	341	This study		
1627A>G (Ile543Val)	*5 (Block 2 *5)	Caucasian	0.140	157	Seck et al. 2005		
		Caucasian	0.275	60	Ridge et al. 1998a		
		Finnish	0.072	90	Wei et al. 1998		
		African-American	0.227	105	Wei et al. 1998		
		Japanese	0.352	50	Wei et al. 1998		
		Japanese	0.283	341	This study		
		Taiwanese	0.210	131	Wei et al. 1998		
		Taiwanese	0.283	300	Hsiao et al. 2004		
		1896T>C (Phe632Phe)	Block 3 *1b	Caucasian	0.035	157	Seck et al. 2005
				Japanese	0.098	107	Yamaguchi et al. 2001
Japanese	0.139			341	This study		
Han Chinese	0.133			45	HapMap		
IVS15 + 75A>G	Block 4 *1b	Caucasian	0.166	157	Seck et al. 2005		
		Japanese	0.155	341	This study		
IVS16-94G>T	Block 5 *1b	Caucasian	0.415	59	HapMap		
		Yorba	ND	60	HapMap		
		Japanese	0.455	44	HapMap		
		Japanese	0.378	341	This study		
		Han Chinese	0.333	45	HapMap		
		2194G>A (Val732Ile)	*6 (Block 5 *6)	Caucasian	0.022	157	Seck et al. 2005
				Caucasian	0.058	60	Ridge et al. 1998a
Finnish	0.067			90	Wei et al. 1998		
African-American	0.019			105	Wei et al. 1998		
Japanese	0.044			50	Wei et al. 1998		
IVS18-39G>A	Block 6 *1b	Japanese	0.015	341	This study		
		Taiwanese	0.014	131	Wei et al. 1998		
		Taiwanese	0.012	300	Hsiao et al. 2004		
		Caucasian	0.105	157	Seck et al. 2005		
		Caucasian	0.100	60	HapMap		
		Yorba	0.017	60	HapMap		
		Japanese	0.044	45	HapMap		
IVS22-69G>A	Block 6 *1f	Japanese	0.032	341	This study		
		Han Chinese	0.022	45	HapMap		
		Caucasian	0.183	60	HapMap		
		Yorba	0.400	60	HapMap		
		Japanese	ND	45	HapMap		
		Japanese	0.003	341	This study		
		Han Chinese	ND	45	HapMap		

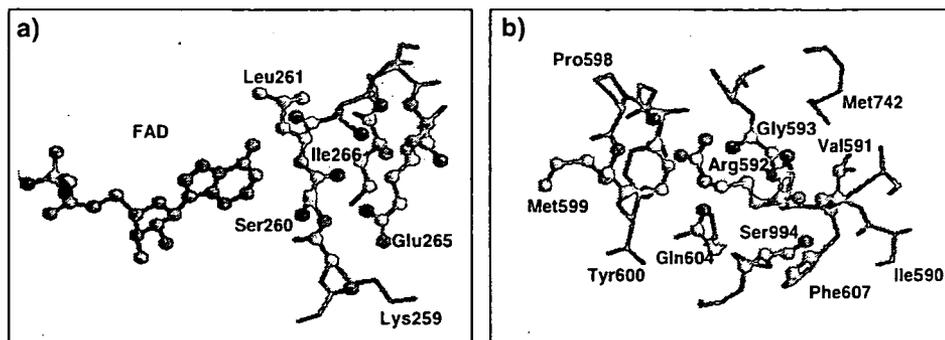
ND not detected

substitution Cys29Arg on the protein surface was unlikely to alter DPD activity. However, conflicting results were reported regarding *9 (Vreken et al. 1997, van Kuilenburg et al. 2000), *6 (van Kuilenburg et al. 2000), and Met166Val (van Kuilenburg et al. 2000; Gross et al. 2003). To interpret these inconsistencies, haplotype analysis of *DPYD* might be helpful. Especially for *9 and Met166Val

in Japanese, functional involvement of -477T>G (block 1 *9c and *9e), -243G>A (block 1 *9d), IVS10-15T>C (block 1 *9d and *166Va) and many other HapMap SNPs linked to *9 and Met166Val (Table 3) needs clarification.

The HapMap project provides genotype data of more than 1,000 sites located mostly in the intronic regions of *DPYD* for four different populations (Nigerian, Chinese,

Fig. 5 Stereo view of the variation sites in pig DPD (accession code of the Protein Data Bank: 1gth). Glu265 (a), Arg592 (b) and their adjacent residues are shown as *ball-and-stick* models with oxygens in red, nitrogens in blue, carbons in gray and sulfur in yellow. The adenosine moiety of the cofactor FAD is also shown in pink (a)



Japanese and Caucasians). HapMap data on 44 unrelated Japanese subjects showed that 476 variations are polymorphic, whereas 529 are monomorphic, and the average density of polymorphic markers is 1 SNP per 1,772 bp. In contrast, our study focused on exons and surrounding introns to detect variations, and only nine variations overlapped with the HapMap data. Therefore, we could not utilize the HapMap data to further identify common subtypes of **1* to be discriminated by many intronic HapMap SNPs in each block. However, most of the frequent SNPs are unlikely to be associated with substantially decreased DPD activity because DPD activity in the healthy Japanese population ($N = 150$) showed a unimodal Gaussian distribution (Ogura et al. 2005).

On the other hand, in 60 unrelated Caucasian subjects in the HapMap project, 617 are polymorphic, whereas 383 are monomorphic. LD profiles of these polymorphisms were compared between Caucasians and Japanese by using the program Marker (<http://www.gmap.net/marker>). Strong LD ($|D'| > 0.75$) clearly decays within introns 11, 12, 13, 14, 16, 18, and 20 in Japanese, whereas, similar decays are observed within introns 13, 14, 18, and 20, but are not obvious within introns 11, 12, and 16 in Caucasians (data not shown). Moreover, strong LD decays within intron 3 in Caucasians. Therefore, the LD blocks are considerably different between Japanese and Caucasians. Along with the marked differences in allele frequencies of several variations (Table 4), these results suggest that the haplotype structures in *DPYD* are quite different between the two populations.

In conclusion, we found 55 variations, including 38 novel ones, in *DPYD* from 341 Japanese subjects. Nine novel nonsynonymous SNPs were found, some of which were assumed to have impact on the structure and function of DPD. As for known variations, we obtained their accurate allele frequencies in a Japanese population of a large size and showed that variations with clinical relevance do not overlap between Caucasians and Japanese. In Japanese, 2303C>A (Thr768Lys) and 1003G>T (Val335Leu) might play important roles in 5-FU-related toxicity. Along with

differences in haplotype structures between Japanese and Caucasians, these findings suggest that ethnic-specific tagging SNPs should be considered on genotyping *DPYD*. Thus, the present information would be useful for pharmacogenetic studies for evaluating the efficacy and toxicity of 5-FU in Japanese and probably in East Asians.

Acknowledgments We thank Ms. Chie Sudo for her secretarial assistance. This study was supported in part by the Program for the Promotion of Fundamental Studies in Health Sciences (05–25) of the National Institute of Biomedical Innovation and in part by the Health and Labor Sciences Research Grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare.

References

- Bakkeren JA, De Abreu RA, Sengers RC, Gabreels FJ, Maas JM, Renier WO (1984) Elevated urine, blood and cerebrospinal fluid levels of uracil and thymine in a child with dihydrothymine dehydrogenase deficiency. *Clin Chim Acta* 140:247–256
- Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ (2005) Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* 21:263–265
- Cho HJ, Park YS, Kang WK, Kim JW, Lee SY (2007) Thymidylate synthase (TYMS) and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) polymorphisms in the Korean population for prediction of 5-fluorouracil-associated toxicity. *Ther Drug Monit* 29:190–196
- Collie-Duguid ES, Etienne MC, Milano G, McLeod HL (2000) Known variant DPYD alleles do not explain DPD deficiency in cancer patients. *Pharmacogenetics* 10:217–223
- Dobritzsch D, Schneider G, Schnackerz KD, Lindqvist Y (2001) Crystal structure of dihydropyrimidine dehydrogenase, a major determinant of the pharmacokinetics of the anti-cancer drug 5-fluorouracil. *Embo J* 20:650–660
- Dobritzsch D, Ricagno S, Schneider G, Schnackerz KD, Lindqvist Y (2002) Crystal structure of the productive ternary complex of dihydropyrimidine dehydrogenase with NADPH and 5-iodouracil. Implications for mechanism of inhibition and electron transfer. *J Biol Chem* 277:13155–13166
- Etienne MC, Lagrange JL, Dassonville O, Fleming R, Thyss A, Renee N, Schneider M, Demard F, Milano G (1994) Population study of dihydropyrimidine dehydrogenase in cancer patients. *J Clin Oncol* 12:2248–2253
- Gross E, Ullrich T, Seck K, Mueller V, de Wit M, von Schilling C, Meindl A, Schmitt M, Kiechle M (2003) Detailed analysis of five mutations in dihydropyrimidine dehydrogenase detected in

- cancer patients with 5-fluorouracil-related side effects. *Hum Mutat* 22:498
- Grem JL (1996) Fluoropyrimidines. In: Chabner BA, Longo DL (eds) *Cancer chemotherapy and biotherapy*, 2nd edn. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 149–197
- Heggie GD, Sommadossi JP, Cross DS, Huster WJ, Diasio RB (1987) Clinical pharmacokinetics of 5-fluorouracil and its metabolites in plasma, urine, and bile. *Cancer Res* 47:2203–2206
- Hormozian F, Schmitt JG, Sagulenko E, Schwab M, Savelyeva L (2007) *FRA1E* common fragile site breaks map within a 370 kilobase pair region and disrupt the dihydropyrimidine dehydrogenase gene (*DPYD*). *Cancer Lett* 246:82–91
- Hsiao HH, Yang MY, Chang JG, Liu YC, Liu TC, Chang CS, Chen TP, Lin SF (2004) Dihydropyrimidine dehydrogenase pharmacogenetics in the Taiwanese population. *Cancer Chemother Pharmacol* 53:445–451
- Johnson MR, Wang K, Diasio RB (2002) Profound dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency resulting from a novel compound heterozygote genotype. *Clin Cancer Res* 8:768–774
- Kitamura Y, Moriguchi M, Kaneko H, Morisaki H, Morisaki T, Toyama K, Kamatani N (2002) Determination of probability distribution of diplotype configuration (diplotype distribution) for each subject from genotypic data using the EM algorithm. *Ann Hum Genet* 66: 183–193
- Kouwaki M, Hamajima N, Sumi S, Nonaka M, Sasaki M, Dobashi K, Kidouchi K, Togari H, Wada Y (1998) Identification of novel mutations in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene in a Japanese patient with 5-fluorouracil toxicity. *Clin Cancer Res* 4:2999–3004
- Lu Z, Zhang R, Diasio RB (1993) Dihydropyrimidine dehydrogenase activity in human peripheral blood mononuclear cells and liver: population characteristics, newly identified deficient patients, and clinical implication in 5-fluorouracil chemotherapy. *Cancer Res* 53:5433–5438
- Lu Z, Zhang R, Carpenter JT, Diasio RB (1998) Decreased dihydropyrimidine dehydrogenase activity in a population of patients with breast cancer: implication for 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 4:325–329
- Martz E (2002) Protein explorer: easy yet powerful macromolecular visualization. *Trends Biochem Sci* 27:107–109
- Mattison LK, Johnson MR, Diasio RB (2002) A comparative analysis of translated dihydropyrimidine dehydrogenase cDNA; conservation of functional domains and relevance to genetic polymorphisms. *Pharmacogenetics* 12:133–144
- McLeod HL, Collie-Duguid ES, Vreken P, Johnson MR, Wei X, Sapone A, Diasio RB, Fernandez-Salguero P, van Kuilenburg AB, van Gennip AH, Gonzalez FJ (1998) Nomenclature for human *DPYD* alleles. *Pharmacogenetics* 8:455–459
- Morel A, Boisdron-Celle M, Fey L, Soulie P, Craipeau MC, Traore S, Gamelin E (2006) Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluorouracil tolerance. *Mol Cancer Ther* 5:2895–2904
- Naguib FN, el Kouni MH, Cha S (1985) Enzymes of uracil catabolism in normal and neoplastic human tissues. *Cancer Res* 45:5405–5412
- Nishiyama T, Ogura K, Okuda H, Suda K, Kato A, Watabe T (2000) Mechanism-based inactivation of human dihydropyrimidine dehydrogenase by (E)-5-(2-bromovinyl)uracil in the presence of NADPH. *Mol Pharmacol* 57:899–905
- Ogura K, Ohnuma T, Minamide Y, Mizuno A, Nishiyama T, Nagashima S, Kanamaru M, Hiratsuka A, Watabe T, Uematsu T (2005) Dihydropyrimidine dehydrogenase activity in 150 healthy Japanese volunteers and identification of novel mutations. *Clin Cancer Res* 11:5104–5111
- Ridge SA, Sludden J, Brown O, Robertson L, Wei X, Sapone A, Fernandez-Salguero PM, Gonzalez FJ, Vreken P, van Kuilenburg AB, van Gennip AH, McLeod HL (1998a) Dihydropyrimidine dehydrogenase pharmacogenetics in Caucasian subjects. *Br J Clin Pharmacol* 46:151–156
- Ridge SA, Sludden J, Wei X, Sapone A, Brown O, Hardy S, Canney P, Fernandez-Salguero P, Gonzalez FJ, Cassidy J, McLeod HL (1998b) Dihydropyrimidine dehydrogenase pharmacogenetics in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 77:497–500
- Seck K, Riemer S, Kates R, Ullrich T, Lutz V, Harbeck N, Schmitt M, Kiechle M, Diasio R, Gross E (2005) Analysis of the *DPYD* gene implicated in 5-fluorouracil catabolism in a cohort of Caucasian individuals. *Clin Cancer Res* 11:5886–5892
- Shestopal SA, Johnson MR, Diasio RB (2000) Molecular cloning and characterization of the human dihydropyrimidine dehydrogenase promoter. *Biochim Biophys Acta* 1494:162–169
- van Kuilenburg AB (2004) Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 40:939–950
- van Kuilenburg AB, Haasjes J, Richel DJ, Zoetekouw L, Van Lenthe H, De Abreu RA, Maring JG, Vreken P, van Gennip AH (2000) Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity: identification of new mutations in the DPD gene. *Clin Cancer Res* 6:4705–4712
- van Kuilenburg AB, Dobritzsch D, Meinsma R, Haasjes J, Waterham HR, Nowaczyk MJ, Maropoulos GD, Hein G, Kalhoff H, Kirk JM, Baaske H, Aukett A, Duley JA, Ward KP, Lindqvist Y, van Gennip AH (2002) Novel disease-causing mutations in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene interpreted by analysis of the three-dimensional protein structure. *Biochem J* 364:157–163
- Vreken P, Van Kuilenburg AB, Meinsma R, van Gennip AH (1997) Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency: identification and expression of missense mutations C29R, R886H and R235W. *Hum Genet* 101:333–338
- Wei X, Elizondo G, Sapone A, McLeod HL, Raunio H, Fernandez-Salguero P, Gonzalez FJ (1998) Characterization of the human dihydropyrimidine dehydrogenase gene. *Genomics* 51:391–400
- Yamaguchi K, Arai Y, Kanda Y, Akagi K (2001) Germline mutation of dihydropyrimidine dehydrogenase gene among a Japanese population in relation to toxicity to 5-Fluorouracil. *Jpn J Cancer Res* 92:337–342
- Zhang K, Qin Z, Chen T, Liu JS, Waterman MS, Sun F (2005) HapBlock: haplotype block partitioning and tag SNP selection software using a set of dynamic programming algorithms. *Bioinformatics* 21:131–134
- Zhu AX, Puchalski TA, Stanton VP Jr, Ryan DP, Clark JW, Nesbitt S, Charlat O, Kelly P, Kreconus E, Chabner BA, Supko JG (2004) Dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase polymorphisms and their association with 5-fluorouracil/leucovorin chemotherapy in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 3:225–234

大腸癌に対する抗体医薬

国立がんセンター中央病院消化器内科 高張 大亮, 島田 安博

KEY WORDS

- 大腸癌
- 抗体医薬
- ベバシズマブ
- セツキシマブ

はじめに

2003年のASCO (American Society of Clinical Oncology)において、大腸癌領域において抗体医薬の臨床応用がはじめて報告された。オキサリプラチンの登場に続きこの抗体医薬の出現により、切除不能転移性大腸癌治療はまた新たな局面を迎えることとなった。大腸癌の抗体医薬は、標的分子より血管内皮細胞増殖因子VEGF (Vascular endothelial growth factor) に対するもの、および上皮細胞増殖因子受容体EGFR (Epidermal growth factor receptor) に対するものに大別される。表1に大腸癌において現在までに開発された抗体医薬の一覧を示す。

VEGFとその受容体ファミリー (VEGF receptor ; VEGFR)であった。VEGFは腫瘍細胞、腫瘍組織内の間質細胞から分泌され、低酸素刺激や癌化によって活性化された細胞内シグナル伝達系により発現が誘導される。VEGFRにはVEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1), VEGFR-3 (Flt-4)の3種類がある。VEGFRは受容体型チロシキナーゼで、リガンドであるVEGFの結合により細胞内にあるチロシキナーゼがリン酸化されシグナルが下流に伝わっていく。VEGFRの発現が認められる腫瘍細胞においてはVEGFも高発

表1. 大腸癌治療に開発された抗体医薬 (下線はFDA認可済み)

抗VEGF抗体	抗EGF抗体
ベバシズマブ	セツキシマブ
VEGF-Trap	パニツムマブ
IMC1121b	マツズマブ
バタラニブ	エルロチニブ
ソラフェニブ	ゲフィチニブ
スニチニブ	ラパチニブ
AZD2171	

I. VEGF阻害薬

悪性腫瘍の微小血管密度の増加と腫瘍の血管新生促進因子の発現が種々の癌における予後不良因子であるという報告¹⁾に着目し、同定されたのが

Molecular target agent for advanced colorectal cancer

Daisuke Takahara
Yasuhiro Shimada (医長)

現しており、VEGF-VEGFRのオートクライムループが血管新生を引き起こし腫瘍の成長に関与していると考えられる。VEGFの過剰発現は予後不良因子として報告され、担癌マウスの系では、抗VEGF抗体と化学療法、放射線療法との併用で相乗効果が認められており、抗VEGF抗体による血管の正常化と、それに伴う抗癌剤組織内移行の上昇、酸化などがその一因と考えられている²⁾。このような背景から、VEGF-VEGFR経路の抑制を目的に抗体医薬が開発されている。

1. ベバシズマブ

ベバシズマブは、VEGFのなかでも中心的な役割を担うVEGF-Aを中和することができるヒト化モノクローナル抗体である。結果としてVEGFRに結合するVEGF-Aを減少させ、増殖シグナル伝達をブロックする。これにより、腫瘍血管新生が抑制されるとともに、無秩序な腫瘍血管が正常に近い状態となり抗癌剤のデリバリーが改善するとされている³⁾。2003年に報告されたランダム化第II相試験では、5-FU/LV(ロイコボリン)療法とベバシズマブ併用群は、非併用群と比較して良好

な成績であった⁴⁾。その後IFL(イリノテカン+5-FU/LV)療法を対照群、IFL+ベバシズマブ併用療法を試験群として初回化学療法例を対象に第III相試験が行われた⁵⁾。結果は、奏効率(34.8 vs. 44.8%)、無増悪生存期間(6.2 vs. 10.6ヵ月)、全生存期間(15.6 vs. 20.3ヵ月)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2)⁵⁾。有害事象は併用群において出血、血小板減少、蛋白尿、高血圧などが認められ、また、消化管穿孔が低頻度であるが認められている。血管新生阻害薬としてはじめて生存期

表2. IFL+ベバシズマブ vs. IFL第III相試験の成績⁵⁾

	IFL+ベバシズマブ	IFL
症例数	402	411
奏効率(%)	44.8	34.8
PFS(ヵ月)	10.6	6.2
MST(ヵ月)	20.3	15.6

PFS: 無増悪生存期間, MST: 生存期間中央値
投与スケジュール:
IFL; イリノテカン125mg/m², 5-FU500mg/m² iv bolus, LV (20mg/m²) iv bolus (weekly 4 out of 6weeks)
BV; 5mg/kg iv (every 2weeks)

表3. E3200試験の成績⁶⁾

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

BV: ベバシズマブ, TTP: 無増悪期間, MST: 生存期間中央値,
投与スケジュール:
FOLFOX4; OX (85mg/m² iv, 2hrs) day1, LV (200mg iv, 2hrs), 5-FU 400mg/m² iv bolus & 600mg/m² civ 22hrs day1&2 (every 2weeks)
BV; 10mg/kg iv, (every 2weeks)

表4. TREE1およびTREE2試験の成績⁷⁾⁸⁾

	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(ヵ月)	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(ヵ月)	19.2	17.9	17.2	26.0	20.7	27.0
MST(3群併せて; ヵ月)	18.2			24.4		

BV: ベバシズマブ, TTP: 無増悪期間, OS: 全生存期間, MST: 生存期間中央値
投与スケジュール:
mFOLFOX6 [+BV]; [BV (5 mg/kg iv, 30-90min)], LV (350mg iv, 2hrs), Ox (85mg/m² iv, 2hrs), 5-FU 400mg/m² iv bolus & 2,400mg/m² civ 46hrs day1,15 (every 2weeks)
bFOL [+BV]; [BV (5mg/kg iv, 30-90min)], Ox (85mg/m² iv, 2hrs) day1,15, LV (20mg iv bolus), 5-FU 400mg/m² iv bolus day1,8,15 (every 4weeks)
CapeOx [+BV]; [BV (7.5mg/kg iv, 30-90min)], Ox (130mg/m² iv, 2hrs) day1, カペシタピン (850mg/m² orally bid) day1-15 (every 3weeks)

間を延長するという事実に基づき、ベバシズマブは2004年2月に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1つであるFOLFOX療法とベバシズマブ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)⁶⁾で示された(生存期間中央値ベバシズマブ無vs.有=10.8 vs. 12.9ヵ月, 表3)。この結果を受け、現在海外においてFOLFOX療法にはベバシズマブを併用することが標準と認識されている。さらに本レジメンの初回治療の有用性を検討した比較試験の結果(TREE1,2試験)^{7,8)}は2006年のASCOでその最終解析が公表され、オキサリプラチンと3つの異なるフッ化ピリミジンの併用療法(modified FOLFOX6, bFOL=bolus 5-FU+オキサリプラチン, CapeOx=カペシタビン+オキサリプラチン)にベバシズマブを加えることにより、毒性は認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ベバシズマブ無vs.有=18.2 vs.24.4ヵ月と、ベバシズマブの併用でついに2年を超えた(表4)^{7,8)}。一方でanthracyclin投与の既往、左胸壁に対する放射線治療歴のある症例において、ベバシズマブ併用によりうっ血性心不全の発症率が0.5%から2.2%へ上昇したという報告があり⁹⁾、また創傷治癒遅延、血栓塞栓症など従来の抗癌剤と毒性のプロファイルが異なる点は、今後本邦で使用されるにあたり特に留意すべきと考えられる。

2. その他のVEGF阻害薬

VEGFRは、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)やGIST(消化管間質腫

瘍)などで過剰発現するc-kitと類似しており、それら複数を抑えることができる薬剤が開発されている。VEGF-2, PDGFR, c-kitを抑えるスニチニブや、VEGFR-1, -2, -3, PDGFR, c-kitを抑えるPTK/ZK(バタラニブ)などである。これらはマルチターゲット・チロシンキナーゼ阻害薬として、大腸癌ほか多くの癌で臨床試験が行われている。FOLFOX4にPTK/ZKを併用したCONFIRM-1試験¹⁰⁾、CONFIRM-2試験¹¹⁾では、全生存期間に差は認めなかった。

II. EGFR阻害薬

EGFRはErbB(HER)ファミリーと呼ばれるチロシンキナーゼ増殖因子受容体ファミリーに属する膜貫通型糖蛋白である。EGFRの多くは正常なヒト組織に発現しているが、癌遺伝子の活性化により、大腸癌ほか多くのヒトの癌種で過剰発現している¹²⁾。EGFRの細胞外ドメインはTransforming Growth Factor α (TGF α) および Epidermal Growth Factor(EGF)のリガンド結合部位である。リガンドが結合すると、EGFRの細胞内ドメインが活性化し、血管新生の誘導やアポトーシス阻害と関連し細胞の増殖が誘発される¹³⁾。EGFR過剰発現細胞の増殖を抑制するために、リガンド結合部位を遮断するEGFRに対するアンタゴニストが開発され、このような作用を有するEGFRモノクローナル抗体はTGF α およびEGFが産生する細胞の増殖を抑制した¹⁴⁾。このような背景から、EGFRや、そのシグナル伝達経路を標的とした抗体医薬の開発が行われた。

1. セツキシマブ

セツキシマブはEGFRを標的としたマウスキメラIgG1抗体である。EGFRへの親和性は内在性のリガンドより1対数高いため、リガンドの結合を競合的に阻害する。その結果増殖シグナルの伝達がブロックされ、結果として細胞周期障害、アポトーシス誘導、血管新生阻害、転移浸潤抑制が認められる^{15),16)}。

Saltzらは、まずイリノテカンを含む化学療法に不応となったEGFR陽性の結腸・直腸癌57例に対しセツキシマブ単独投与を行い、奏効率8.8%、生存期間中央値は6.4ヵ月と報告した¹⁷⁾。免疫染色でのEGFRの発現強度と効果との相関は認められなかった。この結果よりセツキシマブは2004年2月、ヨーロッパに続いてアメリカでも承認された。Cunninghamらは2005年のASCOにおいてイリノテカン不応性大腸癌に対する比較試験(BOND試験)¹⁸⁾を報告した。セツキシマブ単独群とセツキシマブ+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ヵ月)で併用群の優位性は検証されたが、全生存期間では有意差はなかった(表5)¹⁸⁾。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。皮疹は奏効率、生存期間との間に強い相関があると報告され、その出現は治療効果の予測因子となりえると考えられている。しかし、Grade 3以上の重篤な場合にはセツキシマブの減量あるいは中止が望ましい。

セツキシマブの初回治療における有効性は、IFL, FOLFIRI, FOLFOXな

どとの併用療法の第Ⅱ相試験で報告されている。なかでもFOLFOX4とセツキシマブの併用療法である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ている¹⁹⁾。また、初回治療のFOLFIRI/FOLFOX±セツキシマブの4群の第Ⅱ相試験の報告が2006年のASCOでなされ、セツキシマブあり：なしで奏効率は52%：38%と有意に優れていた²⁰⁾。

第Ⅲ相試験としては現在、一次治療として、CRYSTAL試験(FOLFIRI±セツキシマブ)が、二次治療としてFOLFOX抵抗例に対するEPIC試験(イリノテカン±セツキシマブ)が、また5-FU、イリノテカンおよびオキ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(支持療法：BSC)±セツキシマブ]が進行中あるいは終了している。セツキシマブの大腸癌における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セツキシマブ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。

2. パニツムマブ(ABX-EGF)

完全ヒト型抗EGFR抗体であるパニツムマブ(ABX-EGF)は、キメラ抗体であるセツキシマブに比べ、infusion reactionなどの有害事象の頻度が少ないと報告されている。イリノテカン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パニツムマブ単剤とBSCとの第Ⅲ相試験が行われ、無再発生存期間において

表5. BOND試験の成績¹⁸⁾

	セツキシマブ単剤群	イリノテカン+セツキシマブ併用群	p-value
症例数	111	218	
奏効率(%)	10.8	22.9	0.0074
TTP(ヵ月)	1.5	4.1	<0.001
MST(ヵ月)	6.9	8.6	0.48

TTP：無増悪期間，MST：生存期間中央値

投与スケジュール：

セツキシマブ；400mg/m² iv 2hrs week1 followed by 250mg/m² iv 2hrs weekly

イリノテカン；125mg/m² (weekly 4 out of 6weeks) or 180mg/m² (every 2weeks) or 350mg/m² (every 3weeks)

表6. 現在進行中のセツキシマブ、ペバシズマブ関連の主な第Ⅲ相臨床試験

Study No.	対象	レジメン
CALGB80405	1 st line	FOLFOX/FOLFIRI+ +BV vs. +C225 vs. +BV+C225
CRYSTAL	1 st line	FOLFIRI±C225
EPIC	FOLFOX不応	CPT-11±C225
iBET-S0600	FOLFOX+BV不応	(FOLF)IRI+C225±BV
BOND3	FOLFOX+BV不応	BV+C225±CPT-11
NCIC-CO.17	refractory	BSC±C225
PACCE	1 st line	FOLFOX/FOLFIRI+ +BV vs. +BV+パニツムマブ
DREAM	1 st line	FOLFOX7/XELOX4+BV±エルロチニブ
CONCEPT	1 st line	mFOLFOX7+BV(継続型vs. 間欠型)
OPTIMOX3	1 st line	FOLFOX7+BV×6→ FOLFOX7+BV×6+エルロチニブvs. XELOX+BV×6→XELOX+BV×6+エルロチニブ

BV：ペバシズマブ，C225：セツキシマブ，CPT-11：イリノテカン

パニツムマブ群が有意に優れていた²¹⁾。この結果、2006年9月アメリカにおいてパニツムマブ単剤がsalvage治療として承認された。現在、同剤とFOLFOXやFOLFIRI、ペバシズマブなどとの併用療法の検討も行われている。

3. セツキシマブとペバシズマブの併用療法

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、セツキシマブ+ペバシズマブ±イリノテカン併用療法を実施した(BOND2試験)²²⁾。セツキシマブ+ペバシズマブ(CB)群/セツキシマブ+ペバシズマブ+イリノテカン(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、ペバシズマブはイリノテカン不応例に対し、セツキシマブ単剤またはセツキシ

マブ/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群の有効性の検討がなされている(BOND3試験)。

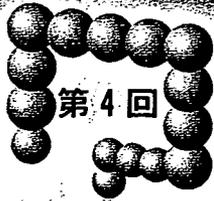
おわりに

現在進行中のベバシズマブ、セツキシマブ関連の主な臨床試験を表6に示す。これら抗体医薬は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もたれているが、現在その薬剤費の高価なことがアメリカにおいて大きな問題となっている。治療開始2ヵ月間の薬剤費がベバシズマブ併用で2万ドル、セツキシマブ併用で3万ドルという事実²³⁾は、患者・医師のみならず、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高額癌医療を、どのように受け入れるかのコンセンサスが必要とする。今後はマルチターゲット・チロシンキナーゼ阻害薬の臨床応用や抗体医薬の併用療法がいつそう進むにつれ、従来の化学療法薬では認められなかった抗体医薬特有の有害事象にも留意が必要となる。適切な症例選択のため、効果予測因子の確立に向けたバイオマーカーの開発なども併せて急がれるところである。

文 献

- 1) Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, et al : Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 146 : 1029 - 1039, 1995
- 2) Jain RK : Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy : a new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 7 : 987-989, 2001
- 3) Hicklin DJ, Ellis LM : Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 23 : 1011 - 1027, 2005
- 4) Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al : Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 21 : 60-65, 2003
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al : Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 23 : 792-799, 2005
- 10) Hecht JR, Trarbach T, Jaeger E, 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/ZK 222584 or placebo (CONFIRM-1). *Proc ASCO* 23 : 16S (abst # 3), 2005
- 11) Koehne C, 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
- 12) Harari PM : Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology. *Endocr Relat Cancer* 11 : 689 - 708, 2004
- 13) Yarden Y, Ullrich A : Growth factor receptor tyrosine kinases. *Annu Rev Biochem* 57 : 443-478, 1988
- 14) Van de Vijver MJ, Kumar R, et al : Ligand-induced activation of A431 cell epidermal growth factor receptors occurs primarily by an autocrine pathway that acts upon receptors on the surface rather than intracellularly. *J Biol Chem* 266 : 7503-7508, 1991
- 15) Huang SM, Bock JM, Harari PM : Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res* 59 : 1935 - 1940, 1999
- 16) Huang SM, Harari PM : Modulation of radiation response after epidermal growth factor receptor blockade in squamous cell carcinomas : inhibition of damage repair, cell cycle kinetics, and tumor angiogenesis. *Clin Cancer Res* 6 : 2166-2174, 2000
- 17) Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, et al : Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 22 : 1201-1208, 2004
- 18) 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
- 19) Díaz Rubio 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 Am Soc Clin Oncol* 23 : 3535, 2005
- 20) Venook A, 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
- 21) Peeters M, Van Cutsem E, Siena 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 2006 Annual Meeting* : abstract CP-1.
- 22) Saltz LB, Lenz H, Kindler H, et al : Interim report of Randomized Phase II Trial of Cetuximab/Bevacizumab/Irinotecan (CBI) versus Cetuximab/Bevacizumab (CB) in Irinotecan-Refractory Colorectal Cancer. *Gastrointestinal Cancers Symposium*. # 169b, 2005
- 23) Schrag D : The Price Tag on progress-Chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 351 : 317–319, 2004



第4回

大腸癌対策最前線

Colon Cancer

企画・構成：門田 守人 (Monden, Morito) 大阪大学大学院消化器外科学教授

大腸癌化学療法の前線

高張 大亮 (Takahari, Daisuke), 島田 安博 (Shimada, Yasuhiro)

国立がんセンター中央病院消化器内科

はじめに

国立がんセンターホームページに掲載されている「がんの統計 '05」によると、わが国における結腸・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、一方で外科的切除によって治療しえない、いわゆる切除不能転移性大腸癌の治療法の確立と普及がわが国において急務となっている。本稿では、切除不能転移性大腸癌に対する化学療法の海外およびわが国における現況、さらに oxaliplatin の投与方法について解説する。

切除不能転移性大腸癌に対する化学療法の適応

切除不能転移性大腸癌の予後は BSC (best supportive 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¹⁾。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。

海外における切除不能転移性大腸癌に対する化学療法

1. oxaliplatin の登場

最近の大腸癌化学療法において1つめの breakthrough は oxaliplatin の登場である。oxaliplatin は cisplatin とは抗腫瘍スペクトラムが異なるわが国で開発された第3世代白金系抗癌剤で

ある³⁾。わが国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。最終的にはアメリカでの Intergroup 試験である N 9741 試験⁴⁾の結果が最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 (CPT-11+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 (米国臨床腫瘍学会)において中間解析結果が報告され、FOLFOX 4 が奏効率 (45%)、無増悪生存期間 (8.7 ヶ月)、全生存期間 (19.5 ヶ月)において IFL, IROX を有意に上回るという結果であった (表 1)。アメリカでは、この結果 oxaliplatin が大腸癌の 1 次治療として承認されている。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 (GERCOR 試験)⁵⁾、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 ヶ月)、全生存期間 (21.5 vs 20.6 ヶ月)は同等の結果が得られた (表 2)。ここに、切除不能転移性大腸癌の化学療法は 20 ヶ月超の生存期間中央値が得られる時代に到達した。Grothey らは主な第 III 相試験の検討において 5-FU/LV, CPT-11, 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⁶⁾、増悪

や有害事象を認めた場合に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している。

irinotecan, oxaliplatin の併用については 2006 年の ASCO にて、1 次治療に 5-FU, irinotecan, oxaliplatin の 3 剤を使用した群 (FOLFOXIRI 群) を試験群に、FOLFIRI 群を対照群に行った第 III 相試験の最終結果が報告された⁷⁾。それによると FOLFOXIRI は FOLFIRI より毒性は強かったが、manageable で、QOL も同等であった。FOLFOXIRI は、奏効率、無増悪生存期間、全生存期間は FOLFIRI と比較して有意に優れていたが、この試験では、対照群の約 70% が 2 次治療として FOLFOX に進んでいるにも関わらず、全生存期間は 16.7 ヶ月と従来の報告に比べ短いのが問題で、前述の GERCOR 試験の結果をふまえると現実的には 2 剤のものを凌駕することはないものと考えられる。とはいえ、生存期間延長に寄与するとされる化学療法後の転移巣の根治的的外科切除率は有意に優れており、今後は術前化学療法としての有用性を確立していくことが課題と考えられる。

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 の infusional 5-FU/LV の部分を capecitabine へ置換した XELOX 療法⁸⁾は第 II 相試験において奏効率：

表 1 N 9741 試験の成績

	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
(文献 4 より引用)

表 2 GERCOR 試験の成績

	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
(文献 5 より引用)

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(TREE 1, 2 試験；次項参照)。2006年ESMO(欧州癌治療学会議)でもFOLFOXに対してXELOXの非劣性が示されている⁹⁾。

2. 分子標的治療薬の出現

続いての大腸癌化学療法における新たなbreakthroughは，分子標的治療薬の出現である。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初めて報告された。

1) 血管内皮増殖因子阻害薬

まず，bevacizumab(Avastin[®])の第Ⅲ相試験の報告である¹⁰⁾。本剤は，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る。IFLを対照群，IFL+bevacizumab併用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ヵ月)，全生存期間(15.6 vs 20.3ヵ月)，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)。有害事象は併用群において出血，血小板減少，蛋白尿，高血圧などが認められ，また，消化管穿孔が低頻度であるが認められてい

る。本剤は，血管新生阻害薬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1つであるFOLFOXとbevacizumabの併用療法の有用性が2次治療症例を対象としたランダム化第Ⅲ相試験(E3200試験)¹¹⁾で示された(生存期間中央値bevacizumab無vs有=10.8 vs 12.9ヵ月)(表4)。この結果を受け，現在海外においてはFOLFOX+bevacizumab併用療法が初回治療に対する標準治療と認識されている。さらに本レジメンの初回治療の有用性を検討した比較試験の結果(TREE 1, 2 試験)¹²⁾¹³⁾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(mFOLFOX 6, bFOL=bolus 5-FU+oxaliplatin, CapeOX=XELOX : capecitabine+oxaliplatin)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ヵ月と，bevacizumabの併用でついに2年を超えた(表5)。

ところで，VEGFの受容体(VEGFR)にはVEGFR-1(Flt-1)，VEGFR-2(KDR/Flk-1)，VEGFR-3(Flt-4)の3種類がある。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と類似しており，

表3 IFL+bevacizumab vs IFL 第Ⅲ相試験の成績

	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
(文献10より引用)

表4 E3200試験の成績

	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

(文献11より引用)

表5 TREE 1 および TREE 2 試験の成績

	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	26.0	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

(文献 12, 13 より引用)

VEGF 2, PDGFR, c-kitを抑える sunitinib や, VEGFR-1, -2, -3, PDGFR, c-kitを抑える PTK/ZK (vatalanib)などは multi-target VEGFR 阻害薬として, 大腸癌ほか多くの癌で臨床試験が行われている。1次治療例に対し FOLFOX 4 に PTK/ZK を併用した CONFIRM-1 試験¹⁴⁾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 の高い群では PTK/ZK 群では良好な結果が得られた。そこで, 前治療を有する症例を対象に行った CONFIRM-2 試験の結果が 2006 年の 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¹⁵⁾。

2) 上皮細胞増殖因子受容体阻害薬

また, 上皮細胞増殖因子受容体 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 (Erbix[®])も 2003 年の ASCO においてその irinotecan 不応性大腸癌に対する比較試験成績 (BOND 試験)¹⁶⁾が報告された(表 6)。EGFR 陽性で irinotecan 不応の症例に対して cetuximab 単独と 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 カ月)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。本剤もヨーロッパに続き, 2004 年 1 月にアメリカにて承認された。さらに, cetuximab/bevacizumab の併用療法も報告されてきている。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+bevacizumab+irinotecan 併用療法を実施した (BOND 2 試験)¹⁷⁾。cetuximab+bevacizumab (CB)群/cetuximab+bevacizumab+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, 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 (BOND 3 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効性は, IFL, CPT-11+AI Oregimen, 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 FOLFOX 4 と cetuximab の併用療法であ

表6 BOND試験の成績

	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

(文献16より引用)

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¹⁸⁾。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¹⁹⁾。現在、1次治療として、CRYSTAL試験(FOLFIRI±cetuximab)が、2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、2006年11月に、このうちNCIC-CO.17試験で全生存期間においてcetuximab群が有意に優れていたとプレスリリースで報告された。詳細は2007年の学会で報告される予定である。

また、完全ヒト型抗EGFR抗体であるpanitumumab (ABX-EGF)は、キメラ抗体であるcetuximabに比べ、infusion reactionなどの有害事象の頻度が少ないと報告されている。CPT-11およびoxaliplatinに不応となり有効な治療法がない大腸癌患者を対象にpanitumumab単剤とBSCとの比較試験が行われ、無再発生存期間においてpanitumumabが優れていた²⁰⁾。この結果、

2006年9月、アメリカにおいてpanitumumab単剤がsalvage治療として承認された。現在、同剤とFOLFOXやFOLFIRI、bavacizumabなどとの併用療法の検討も行われている。その他にも、EGFR関連チロシンキナーゼ受容体阻害薬としてgefitinib、erlotinib、lapatinibなどが臨床試験において有効性を検証されつつある。

これら分子標的治療薬は5-FU+LV、irinotecan、oxaliplatinに続く、第4の薬剤として大きな期待がもたれているが、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²¹⁾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。前述のように経口抗癌剤を持続点滴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-PDQ²²⁾や全米癌総合ネットワーク(National Comprehensive Cancer Network : NCCN)²³⁾(図1)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 CapeOx)+bevacizumab を行った場合、2次治療は FOLFIRI もしくは irinotecan 単剤+cetuximab、そして3次治療で cetuximab+irinotecan あるいは panitumumab となっている。または、1次治療で FOLFIRI+bevacizumab を選択した場合は、2次治療、3次治療で FOLFOX (または CapeOx) もしくは cetuximab+irinotecan あるいは panitumumab 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 および panitumumab を加えた“6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。

わが国における大腸癌化学療法の変遷と現状

はじめに、2006年12月現在、アメリカおよびわが国で大腸癌治療に認可されている抗癌剤の一覧を示す(表7)。わが国においては、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。特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 が承認されたが標準化使用には至らず、その後1999年にわが国での後期第Ⅱ相試験の結果をもとに5-FU/LV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/LV²⁴⁾、S-1²⁵⁾²⁶⁾が使用可能となり、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

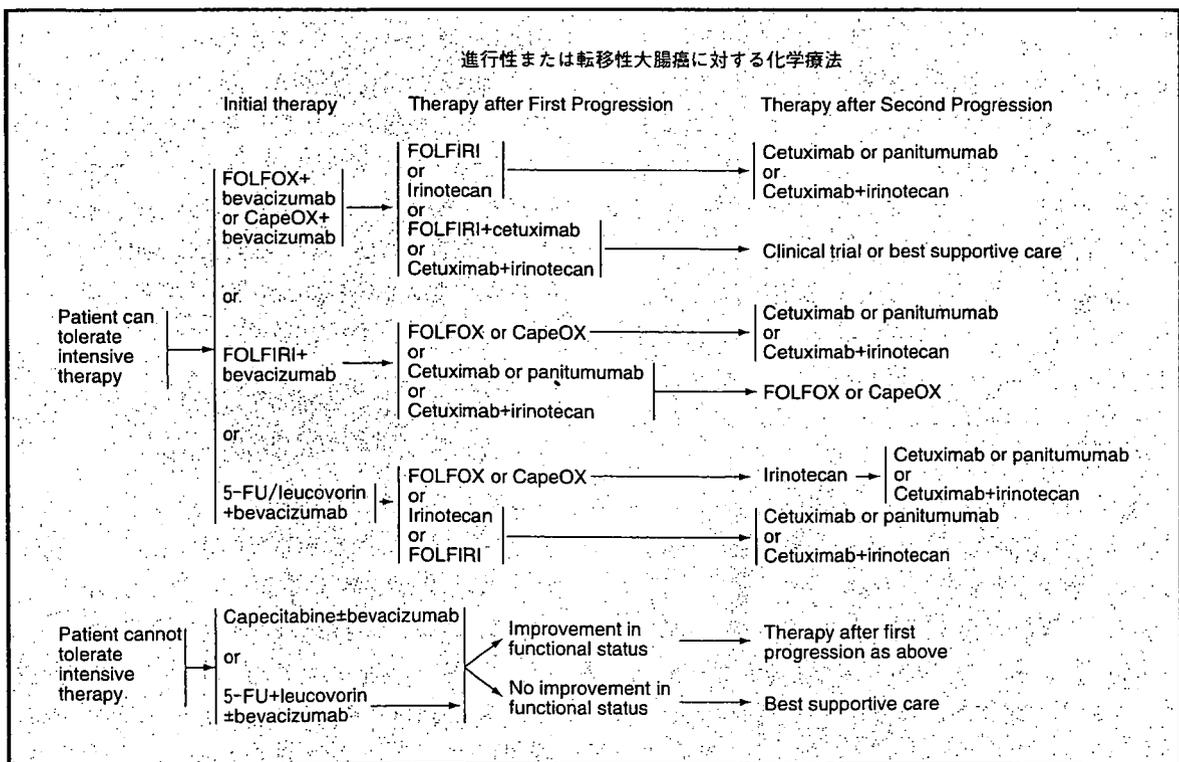


図1 NCCN ガイドライン

表7 大腸癌治療に認可されている薬剤とその認可年度

レジメン	アメリカ	日本
5-FU	1962	1967
5-FU/LV	1991	1999
Irinotecan	1996	1995
FOLFIRI	2000	2005
Capecitabine	2001	未承認
FOLFOX	2002	2005
Cetuximab (±IRI)	2004	未承認(2007?)
Bevacizumab (+FOLFOX/IRI)	2004	未承認(2007?)
Panitumumab	2006/9	未承認
S-1	未承認	2003
UFT/LV	未承認	2003

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って普及し、2006年秋には安全性確認試験の結果が報告された²⁷⁾。さらにcapecitabineの海外用量での検討が終了している。bevacizumab, cetuximab, panitumumabなどの分子標的薬剤も第II相試験が進行中で、承認は早くも2007年中となる見込みである。また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ところである。一方、肝動注療法は、全身化学療法と比して腫瘍縮小効果は優れているものの、肝外病変の出現などが問題であり、現在肝動注+CPT-11全身投与の臨床第I/II相試験が進行中であるが、その評価はいまだ定まっていない。

以上より、わが国においては現時点ではFOL-

FOX, FOLFIRIが、進行大腸癌に対する第1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べきである。高齢者やPS (performance status)不良例では5-FU/LVやUFT/LV, S-1なども第1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²⁸⁾」にも記されている。

FOLFOXの投与スケジュールおよび神経毒性について

前述のとおり、2005年3月、oxaliplatinが承認され、わが国でもFOLFOX療法が使用可能となりもうすぐ2年が経過しようとしている。FOLFOX療法は現在、比較試験で検討されているFOLFOX4やその5-FU/LVの2日間の繰り返し投与を1日に簡便化したFOLFOX6²⁹⁾やFOLFOX7³⁰⁾が使用されている。しかしながら、どのレジメンが優れているかについては比較検討がさ

れておらず十分なデータがない。わが国における承認時には欧米でのエビデンスを考慮し、FOLFOX 4 を推奨する形で認可されているが、2 週間の間に 2 日外来通院しなければならないことが問題である。わが国ではその簡便さより FOLFOX 6 が好まれ、さらに、oxaliplatin の投与量を承認用量内の 85 mg/m² に減量した modified FOLFOX 6 (mFOLFOX 6) の有用性が報告されている³¹⁾。当院においても現在は主に mFOLFOX 6 を使用しており、初回投与例の retrospective な検討³²⁾において、奏効率、無増悪生存期間、毒性において海外での FOLFOX 4³²⁾、FOLFOX 6³⁾の報告と明らかな差を認めていない。

一方、咽頭・喉頭の違和感、末梢神経炎といった oxaliplatin 特有の神経毒性のため、効果が得られながら FOLFOX を継続できない場合が少なくないことが判明した。oxaliplatin の神経毒性は蓄積性があり、850 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³⁴⁾。そこで oxaliplatin の dose intensity を高める検討がなされてきた。2004 年 ASCO で発表された OPTIMOX 1 (FOLFOX 4 vs FOLFOX 7×6+sLV 5 FU 2×12+FOLFOX 7×6) の結果は両者とも奏効率：約 58%，全生存期間：約 20 ヶ月で同等であったが、神経毒性は後者で有意に減少した³⁵⁾。引き続き 2006 年の ASCO では OPTIMOX 2 が発表され、FOLFOX 7 を 6 サイクル施行後に sLV 5 FU 2 による維持療法を行わずに休薬する chemotherapy free interval (CFI) をおくことが可能かについて検討がなされた³⁶⁾。primary endpoint である DDC (duration of disease control) は同等であったが、無増悪生存期間は CFI 群で有意に短かった。全生存期間は公表されておらず、この結果だけでは CFI をおくことの可否の根拠にはなり得ない。また、neuromodulatory agents として神経毒性を回避する目的で xaliproden や Ca/Mg などいくつかの薬剤について臨床試験が行われているが、現在まで明らかな有効性を示したものはな

い。当院での検討³⁷⁾および海外での報告³⁸⁾によると、機能障害を呈した場合の改善までの期間の中央値は約 13 週とされ、その間に PD (progressive disease) となってしまう症例が多く認められている。それゆえ機能障害を呈するような重篤な毒性が出現する前に休薬を行うことが肝要と考えられ、FOLFOX 療法の効果を得られていれば sLV 5 FU 2 による維持療法を行い回復を待つのが妥当と考える。

まとめ

切除不能転移性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みられている。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、切除不能転移性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・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の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できる臨床能力が個々の腫瘍専門医に求められている。

References

- 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 colorec-

tal cancer. *J Clin Oncol* 22 : 23-30, 2004

- 5) Tournigand C, Andre T, Achille E, et al : A. FOLFIRI followed by FOLFOX 6 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) Falcone A, Masi G, Brunetti I, et al : The triplet combination of irinotecan, oxaliplatin and 5 FU/LV (FOLFIRI) vs the doublet of irinotecan and 5 FU/LV (FOLFIRI) as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCR) : Results of a randomized phase III trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (G.O.N.O.). *Proc ASCO* 24 : 18 S (abst#3513), 2006
- 8) 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
- 9) Cassidy J, et al : First efficacy and safety results from XELOX-1/NO 16966, a randomised 2 x 2 factorial phase III trial of XELOX vs. FOLFOX+bevacizumab or placebo in first-line metastatic colorectal cancer. *Annals Oncol* 17 supplement 9 (abst#LBA 30), 2006
- 10) 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
- 11) Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al : High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX 4 in previously treated advanced colorectal cancer : Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E 3200. *Proc ASCO* 23 : 1 S (abst#2), 2005
- 12) 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 : 16 S (abst# 3515), 2005
- 13) 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 : 18 S (abst #3510), 2006
- 14) Hecht JR, Trarbach T, Jaeger E, 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 PTK 787/ZK 222584 or placebo (CONFIRM-1). *Proc ASCO* 23 : 16 S (abst#3), 2005
- 15) Koehne C, 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 FOLFOX 4 and PTK 787/ZK 222584 (PTK/ZK) or placebo (CONFIRM 2). *Proc ASCO* 24 : 18 S (abst#3508), 2006
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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 Am Soc Clin Oncol* 23 : 3535, 2005
- 19) Venook A, Niedzwiecki D, Hollis D, et al : Phase III study of irinotecan/5 FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5 FU/LV (FOLFOX) ±cetuximab for patients (pts) with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCR) : CALGB 80203 preliminary results. *Proc ASCO* 24 : 18 S (abst#3509), 2006
- 20) 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. American Association for Cancer research 2006 Annual Meeting : abstract CP-1.
- 21) Schrag D : The Price Tag on progress-Chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 351 : 317-319, 2004
- 22) NCI homepage : <http://www.nci.nih.gov/cancerinfo/pdq/treatment/colon/healthprofessional/>
- 23) NCCN Practice Guidelines in Colon Cancer : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 宇良敬, 稲葉吉隆, 佐藤洋造, 他 : 切除不能・再発大腸癌患者を対象とした5-FU/1-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
- 28) 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
- 29) Maindrault-Goebel F, Louvet C, André T, et al : Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX 6). *Eur J Cancer* 35 : 1338-1342, 1999
- 30) Maindrault-Goebel F, De Gramont A, Louvet C, et al : High-dose intensity oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX 7). *Eur J Cancer* 37 : 1000-1005, 2001
- 31) Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al : A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 87 : 393-399, 2002
- 32) 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
- 33) 平島詳典, 加藤 健, 高島淳生, 他 : 切除不能・再発大腸癌患者の初回化学療法を対象とした modified FOLFOX 6 療法の有効性および安全性の検討. *日本癌治療学会誌* 41 : 321, 2006
- 34) De Gramont A, Figuer A, Seymour M, et al : Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18 : 2938-2947, 2000
- 35) De Gramont A, Cervantes A, Andre T, et al : OPTIMOX study : FOLFOX 7/LV 5 FU 2 compared to FOLFOX 4 in patients with advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23 : 251 s (abstr 3525), 2004
- 36) Maindrault-Goebel F, Lledo G, Chibaudel B, et al : OPTIMOX 2, 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. *Proc Am Soc Clin Oncol* 24 : 18 S (abst#3504), 2006
- 37) 堀田洋介, 加藤 健, 高張大亮, 他 : modified FOLFOX 6 療法における末梢神経障害の検討. *日本癌治療学会誌* 41 : 511, 2006