

図3 臨床試験におけるプロトコール放射線治療規定遵守割合の変化  
 開始当初は違反割合が高かったが、その後急速に遵守割合の改善がみられた。

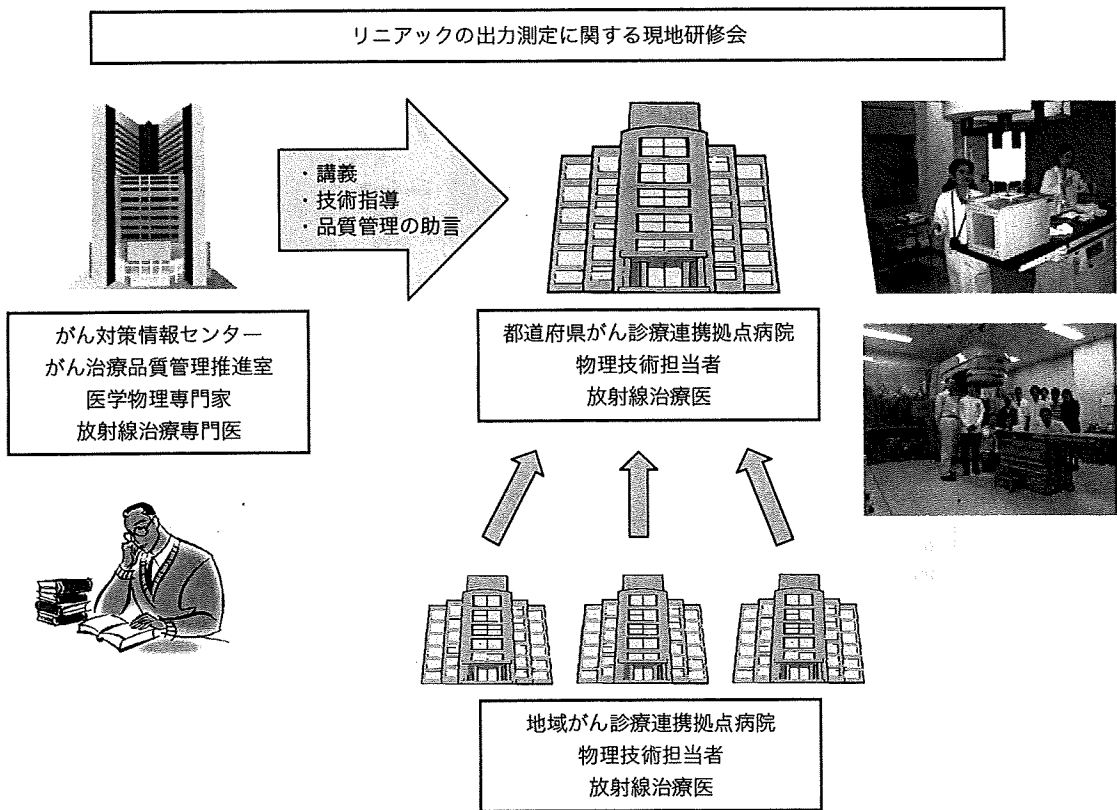


図4a) がん診療連携拠点病院に対する研修会の開催

業が全国の放射線治療施設を対象に開始された。  
 一方、臨床的QC/QAに関しては1999年にJCOGがALGB同様に放射線治療委員会を立ち上げた。2001年には一つのランダム化比較試験において放射線治療のプロトコル規定の遵守率はわずか40%であることが判明し、わが国においても臨床試験において積極的にQC/QAプログラムを導入することの重要性が認識された<sup>17)</sup>。

2002年以降のJCOG臨床試験ではQC/QAプログラムが導入されており<sup>18)</sup>、短期間のうちにプロトコル規定の遵守率が飛躍的に向上している(図3)。2004年には臨床試験のQC/QA活動を支援する特定非営利活動法人放射線治療支援センターが設立、また2006年には国立がんセンターがん対策情報センターにがん治療品質管理推進室が設置され<sup>19)</sup>、がん診療連携拠点病院および臨

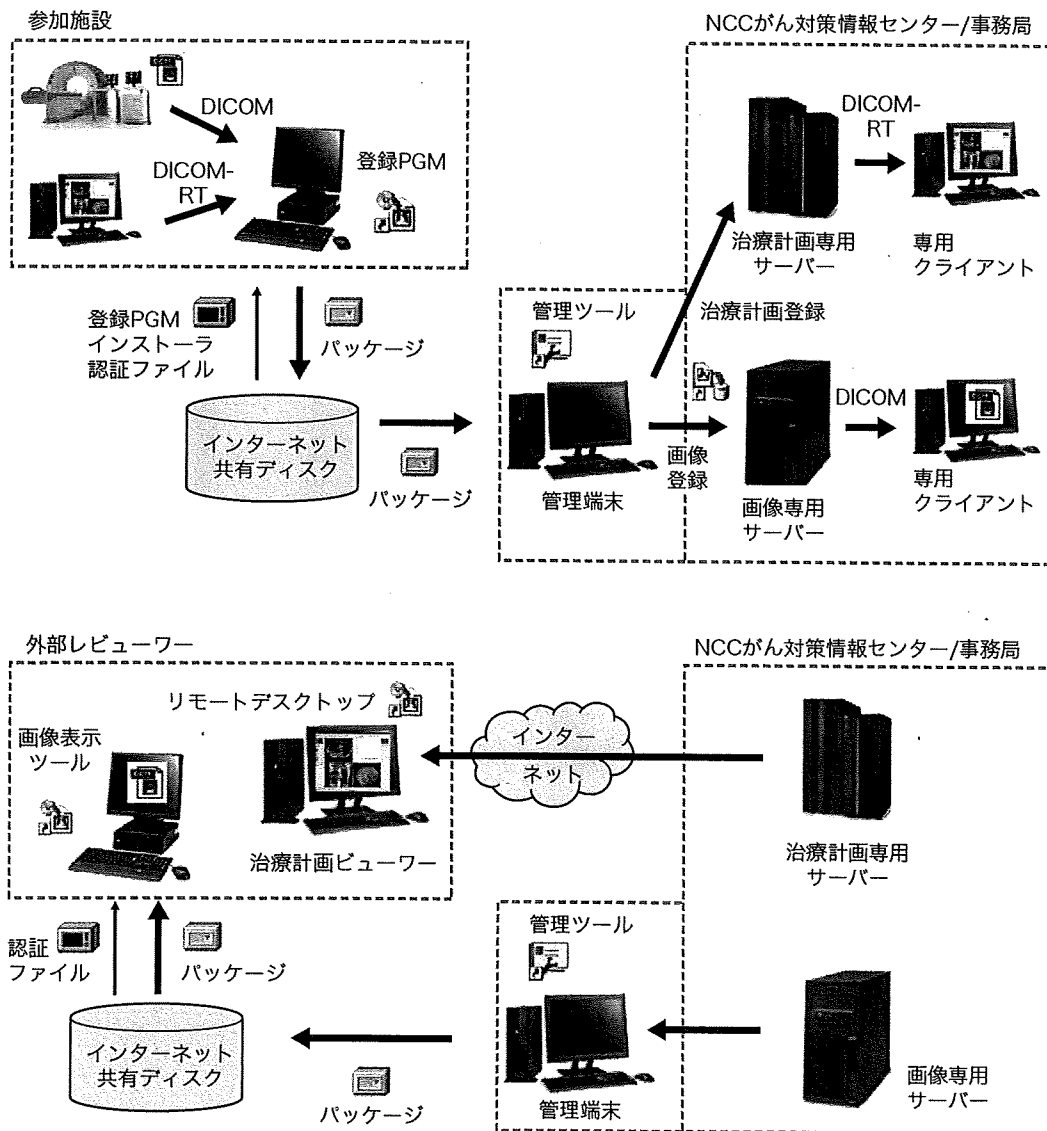


図4b) 放射線治療計画遠隔評価システム

床試験参加施設を中心に物理技術的QC/QAおよび臨床的QC/QAを支援する体制が整備されつつある(図4a, b).

### C. 今後の展望

近年の技術革新による先進的放射線治療の導入により、従来のQC/QAガイドラインでは一部不完全あるいは時代遅れとなっている。特に肺癌の呼吸による腫瘍の移動を考慮した四次元放射線治療のような画像誘導による放射線治療計画および治療、あるいはコンピュータ制御による治療の実施に当たっては、新たなQC/QAガイドラインの作成が急務となっている。主なポイントをあげると、1) IMRTおよび画像誘導による放射線治療計画がコミュニティーに浸透するスピードに比べ、それらのQC/QAガイドラインの作成は遙かに遅れており、医学物理士および放射線腫瘍医は治療の質と安全性を確保するための明確な方針を打ち出せていない状況となっている。先述のRPCファントムを用いた治療精度の評価において少なからず精度を保てていない施設が存在したことは、わが国に比し人的資源が豊富といわれる米国においてすらIMRTの質が思いのほか保たれていないことを示唆しており、深刻な医療事故のリスクが高まっている。2) 包括的なQC/QAガイドラインのタイムリーな更新ができるよう、関連学会は体制整備を急ぐ必要がある。3) 各施設においては、確率が低い医療事故を予防し限られたQC/QA資源を効率的に利用するためには、産業技術分野の手法に準じプロセスを重視したQC/QAプログラムを作成するなど、新たなパラダイムが必要である。

これらを踏まえて、International Atomic Energy Agency (IAEA) による国際シンポジウム<sup>20)</sup> “Quality Assurance and New Techniques in Radiation Medicine” や、米国放射線腫瘍学

会によるシンポジウム<sup>21)</sup> “Quality Assurance of Radiation Therapy and the Challenges of Advanced Technologies” などが相次いで開催され、対応策の検討が行われている。また、World Health Organization (WHO) でも、“World Alliance for Patient Safety” というプロジェクトチームが作られ、これまでの放射線治療事故事例の分析とともにリスクの高いプロセスを明らかにし、より効率的に患者の安全確保をはかる方策、たとえば、1) 治療計画プロトコールチェックリスト、2) 放射線治療機器のQC/QAプログラム、3) ピアレビューによる第三者評価の導入など、ガイドラインの作成が進められている。今後これらの活動が実を結び、先進的放射線治療技術が安全かつ効果的に導入され、がんの治療成績の向上に寄与することを期待したい。

### 文献

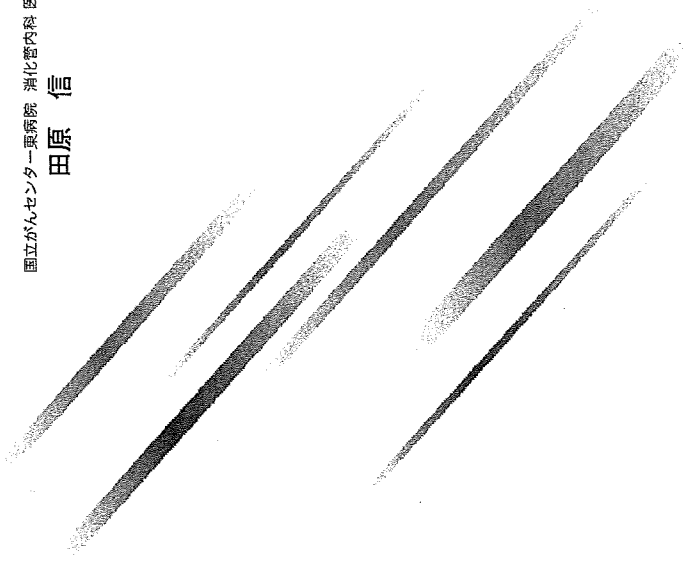
- 1) Chao KS, Bhide S, Chen H, et al. Reduce in variation and improve efficiency of target volume delineation by a computer-assisted system using a deformable image registration approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68: 1512-21.
- 2) Steenbakkens RJ, Duppen JC, Fitton I, et al. Observer variation in target volume delineation of lung cancer related to radiation oncologist-computer interaction: a 'Big Brother' evaluation. *Radiother Oncol.* 2005; 77: 182-90.
- 3) Izewska J, Georg D, Bera P, et al. A methodology for TLD postal dosimetry audit of high-energy radiotherapy photon beams in non-reference conditions. *Radiother Oncol.* 2007; 84: 67-74.
- 4) 加藤洋一. ISO9000による品質保証の基本的な考え方. *臨床評価.* 2000; 28: 33-50.
- 5) Abrams RA, Winter KA, Regine WF, et al. RTOG 9704-radiotherapy quality assurance (QA) review and survival. *IJROBP.* 2006; 66: S22.
- 6) White JE, Chen T, McCracken J, et al. The influence of radiation therapy quality control on survival, response and sites of relapse in oat cell carcinoma of the lung: preliminary report of a Southwest Oncology Group study. *Cancer.* 1982;

- 50: 1084-90.
- 7) <http://rpc.mdanderson.org/rpc/>
- 8) Ibbott GS, Followill DS, Molineu HA, et al. Challenges in Credentialing Institutions and Participants in Advanced Technology Multi-institutional Clinical Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71: S71-5.
- 9) Leif J, Roll J, Followill D, et al. The value of credentialing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 66: S716.
- 10) <http://www.qarc.org/>
- 11) Wallner PE, Lustig RA, Pajak TF, et al. Impact of initial quality control review on study outcome in lung and head/neck cancer studies-review of the Radiation Therapy Oncology Group experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989; 17: 893-900.
- 12) Schaake-Koning C, Kirkpatrick A, Kröger R, et al. The need for immediate monitoring of treatment parameters and uniform assessment of patient data in clinical trials. A quality control study of the EORTC Radiotherapy and Lung Cancer Cooperative Groups. *Eur J Cancer.* 1991; 27: 615-9.
- 13) <http://atc.wustl.edu/>
- 14) <http://groups.eortc.be/radio/Qualityassurance.htm>
- 15) [http://atc.wustl.edu/publications/ASTRO2008/ATC\\_Brochure\\_ASTRO2008.pdf](http://atc.wustl.edu/publications/ASTRO2008/ATC_Brochure_ASTRO2008.pdf)
- 16) Mizuno H, Kanai T, Kusano Y, et al. Feasibility study of glass dosimeter postal dosimetry audit of high-energy radiotherapy photon beams. *Radiother Oncol.* 2008; 86: 258-63.
- 17) Ishikura S, Teshima T, Ikeda H, et al. Initial experience of quality assurance in radiotherapy within the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). *Radiother Oncol.* 2002; 64: S224.
- 18) Sanuki-Fujimoto N, Ishikawa S, Kubota K, et al. Radiotherapy quality assurance review in the multi-center randomized trial for limited-disease small cell lung cancer: The Japan Clinical Oncology Group (JCOG) trial 0202. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72: S449.
- 19) [http://ganjoho.ncc.go.jp/hospital/practice\\_support/consultation03.html](http://ganjoho.ncc.go.jp/hospital/practice_support/consultation03.html)
- 20) Shortt K, Davidsson L, Hendry J, et al. International perspectives on quality assurance and new techniques in radiation medicine: outcomes of an IAEA conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71: S80-4.
- 21) Williamson JF, Dunscombe PB, Sharpe MB, et al. Quality assurance needs for modern image-based radiotherapy: recommendations from 2007 interorganizational symposium on "quality assurance of radiation therapy: challenges of advanced technology". *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71: S2-12



# 頭頸部がんの 化学放射線療法について

国立がんセンター東病院 消化管内科 医長  
田原 信



## はじめに

頭頸部は多臓器の集合体であり、その原発の部位と進行度によって治療方針・予後も異なります。頭頸部がんはすでに進行した状態で発見されることも多く、ステージ III/IVが約60%を占めており、予後は不良といわれています。そのため、治療成績向上を目指して、外科的切除、放射線療法、化学療法などを組み合わせた集学的治療が行われてきました。さらに頭頸部には発声・嚥下・咀嚼などの重要な機能があるために、最近では機能温存を希望して非外科的治療を希望する患者も増加しています。このため、頭頸部がんを治療するうえで、1)組織型、2)原発部位、3)病期、4)根治的外科切除の適応、5)機能温存希望の有無、などを総合的に考慮に入れて治療方針を決定しています。ここでは、頭頸部がんとはどのようながんであり、どのような治療が標準治療(科学的根拠により最も推奨されている治療)であるかを、解説いたします。

## 1. 頭頸部がんとは

### (1) 頭頸部がんの死亡数、罹患率

本邦のがんの統計<sup>1)</sup>によると、2000年度の日本人の頭頸部(口唇、口腔および咽頭、喉頭、鼻腔および中耳、副鼻腔)がん死亡数は7,048人で、がん死亡の2.3%を占め、がん種別では男性に占めて7番目に多い疾患です。頭頸部がんの死亡率は近年、男女ともに増加しています。

また、日本の罹患率(年齢調整罹患率)の推移によると、1975年度に口腔・咽頭がんでは男4.2、女1.6(人口10万対・以下同)、喉頭がんでは男3.3、女0.3であったのに対し、1999年度には口腔・咽頭がんでは男8.4、女2.7、喉頭がんでは男4.0、女0.2でした。すなわち、近年、口腔・咽頭がんの罹患率は男女ともに約2倍に増加し、喉頭がんの罹患率は男性で増加、女性は微々しい傾向にあります。

### (2) 頭頸部がんの組織型と頻度

日本頭頸部がん学会による頭頸部悪性腫瘍全国登録(2001年度、登録患者1,335名)によれば、組織型の頻度は、扁平上皮がん92.7%、未分化がん1.5%、腺癌嚢胞がん1.2%、粘表皮がん0.8%、悪性黒色腫0.7%、腺がん0.6%でした。<sup>2)</sup> 欧米においても頭頸部がんの組織型は多岐ですが、90%以上を扁平上皮がんが占めています。このため、頭頸部がんの治療開発は扁平上皮がんを中心に進行されてきました。

### (3) 頭頸部がんの原発部位と頻度

頭頸部がんの原発部位は、口腔、鼻副鼻腔、上咽頭、中咽頭、下咽頭、喉頭、唾液腺に大別されます。頭頸部悪性腫瘍全国登録(2001年度)によれば、頭頸部がん原発部位別頻度は、口腔35.8%、鼻副鼻腔6.9%、上咽頭3.8%、中咽頭12.1%、下咽頭16.3%、喉頭25.0%でした。

### (4) 頭頸部がんのステージ別の頻度

頭頸部悪性腫瘍全国登録(2001年度)によれば、頭頸部がんのステージ別頻度は、0期0.8%、I期19.3%、II期20.3%、III期18.2%、IV期39.2%、不明2.5%であり、III、IV期の進行がんが約60%を占めています。さらに初診時にすでに遠隔転移を有するもの(M1)の頻度は、2.8%でした。

### (5) 頭頸部がんの発症要因

飲酒、喫煙が頭頸部がん全体の80%に関与しています。発症のリスクは、喫煙が5~15倍、飲酒

## 資料1 頭頸部がんの原発部位別、ステージ別の予後

| stage | 原発部位別 5年生存割合(%) |      |      |      |      |      |
|-------|-----------------|------|------|------|------|------|
|       | 口腔              | 上顎洞  | 上咽頭  | 中咽頭  | 下咽頭  | 唾液腺  |
| I     | 59.8            | 54.5 | 56.0 | 50.0 | 35.2 | 74.9 |
| II    | 46.3            | 43.8 | 45.4 | 47.5 | 31.3 | 58.7 |
| III   | 36.3            | 39.5 | 49.0 | 37.9 | 31.8 | 46.5 |
| IV    | 23.3            | 27.0 | 34.1 | 26.1 | 17.4 | 27.9 |

が5.5~33.8倍、さらにヘビースモーカーかつヘビードリンカー(heavy smoker & drinker)が200倍以上と報告されています。一方、頭頸部がん全体の2.4~19%は非飲酒・非喫煙であることも報告されています。E Vウイルス(Epstein-Barr virus: EBV)が上咽頭がんの、ヒトパピローマウイルス(Human papillomavirus: HPV)が中咽頭がん、口腔がんの発症に関与しています。

### (6) 頭頸部がんの原発部位別、ステージ別の予後

米国National Cancer Institute (NCI) のデータベースによる原発部位、ステージ別の5年生存割合を資料1に示します。III、IV期において下咽頭がんが最も予後不良であり、上咽頭がんが最も予後良好です。

## 2. 中咽頭・口腔・喉頭・下咽頭を原発とする局所進行頭頸部扁平上皮がんの治療

前述の通り、発症要因、予後などが異なるため、頭頸部がんの原発部位と進行度によって治療方針が異なります。しかし、頭頸部がんはまれながんであるために、中咽頭・口腔・喉頭・下咽頭を原発とするがんはいっしょに治療開発(臨床試験)が行われてきました。また前述の通り、組織型の90%以上が扁平上皮がんであるため、頭頸部扁平上皮がんのみの治療開発が行われてきました。したがって、ここからは、中咽頭・口腔・喉頭・下咽頭を原発とする局所進行(stage III, IV)頭頸部扁平上皮がんの治療について解説いたします。

局所進行頭頸部扁平上皮がんには、従来から放射線療法が行われてきましたが、治療成績は満足できるものではありませんでした。そこで、治療成績向上を目指して抗がん剤を放射線療法に加える治療法の開発が行われてきました。その結果、化学放射線療法は、放射線療法単独に比べて根治切除不能な頭頸部扁平上皮がんにおける局所制御率(原発巣あるいは頸部リンパ節のがんが消失し、再発していない状態)、無再発生存率(局所再発、遠隔転移再発なく生存している状態)、および生存率を向上させることが示されました。また、喉頭温存希望の頭頸部がんにおける喉頭温存率を向上させ、術後ハイリスク(high risk)の頭頸部がんにおける無再発生存率、および生存率を向上させることが示されました。以上のことから、化学放射線療法は、以下の場合の標準治療と認識されています。

- 1) 根治切除不能な局所進行頭頸部扁平上皮がん
- 2) 喉頭温存希望の局所進行頭頸部扁平上皮がん
- 3) 術後high riskの局所進行頭頸部扁平上皮がん

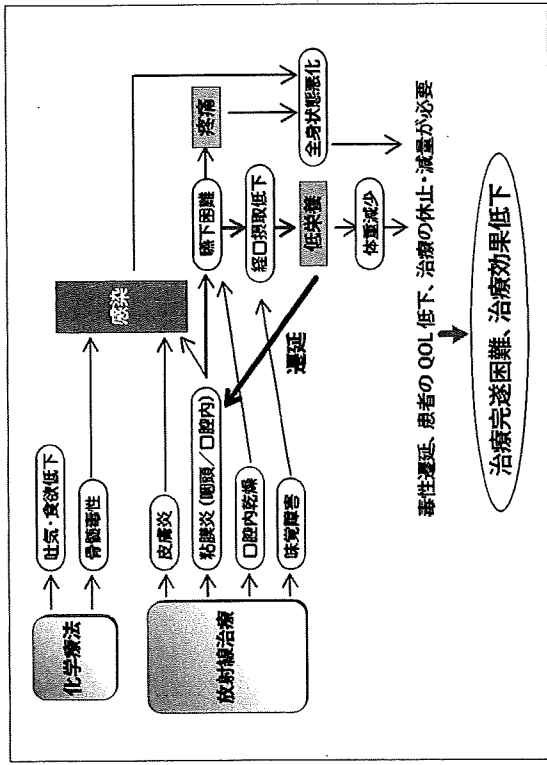
資料2 頭頸部がんにおける放射線照射(RT)休止の治療成績に与える影響 (3)~(6)

| 著者(年)            | 患者数  | 治療        | 結果  |
|------------------|------|-----------|---|
| Herrmann (1994)  | 192  | 放射線療法     | RT休止にて5年生存率↓<br>(61% vs 18-25% p<0.01)  |
| Robertson (1998) | 352  | 放射線療法     | 3日以上RT休止にて局所制御↓<br>(ハザード比: 1.75 1.20-2.55)  |
| Groom (2006)     | 704  | 放射線療法     | T1N0: 4日以上RT休止にて局所制御↓<br>(RR:2.43 1.00-5.91)<br>T2N0: 後半の休止にて局所制御↓<br>(RR:2.19 1.09-4.41) |
| Barton (1992)    | 1012 | 放射線療法     | 総治療期間は局所制御と相関<br>(p=0.02)<br>1日休止すると局所再発率 4.8%↑<br>完遂困難な場合、局所制御が1日毎に1.4%↓                 |
| Fowler (1992)    | 3834 | 放射線療法     | 12論文中10論文で総治療期間と局所制御が相関(p<0.05)<br>1週間休止すると局所制御が14%↓(3-25%)                               |
| Parson (1997)    | 134  | 術後補助放射線療法 | High risk群では全治療期間が100日を越えると局所制御率↓<br>(60%vs14% p=0.04)                                    |
| Ang K (2001)     | 151  | 術後補助放射線療法 | 全治療期間 局所制御 生存<br><11週 76% 48%<br>11-13週 62% 27%<br>>13W週 38% 25%                          |

しかし、化学放射線療法は、放射線療法単独に比べて、白血球減少などの骨髄毒性、粘膜炎、嚥下障害などの毒性(副作用)を増強させます。

このため、毒性軽減を目的として、放射線照射の休止をあらかじめ設定した化学放射線療法が汎用されるようになってきました。しかし、放射線照射の休止は局所制御率を低下させ、治療成績を低下させることがわかってきました(資料2)。このような結果から、現在では放射線照射を休止せず化学放射線療法を行なうことが推奨されています。

資料3 頭頸部がんの化学放射線療法における副作用



### 3. 頭頸部がんの化学放射線療法における支持療法の意義

#### (1) 頭頸部がんの化学放射線療法における副作用

頭頸部がんの化学放射線療法には、さまざまな副作用があります(資料3)。化学療法によって吐気、食欲不振、骨髄毒性などが生じ、放射線療法により皮膚炎、粘膜炎、口腔内乾燥、味覚障害などが生じます。骨髄毒性、皮膚炎、粘膜炎が生じることにより感染のリスクが高くなり、感染すると全身状態は悪化します。粘膜炎が悪化すると嚥下困難、疼痛も出現し、経口摂取も低下し、栄養状態までも悪化します。また口腔内乾燥、味覚障害が起きることにより、疼痛管理にて嚥下困難が改善しても「食事をおいしくないから、食べたくない」という状況になり、栄養状態はさらに悪化します。このようにして低栄養状態に陥ると粘膜炎も悪化し、さらに低栄養状態に陥ります。これらの副作用が重篤化すると、患者のQOLが低下するのみならず、治療の休止・化学療法の減量も必要となり、治療が完遂困難になり、さらに治療効果まで低下させてしまいます。

#### (2) 放射線照射休止なく治療完遂するための

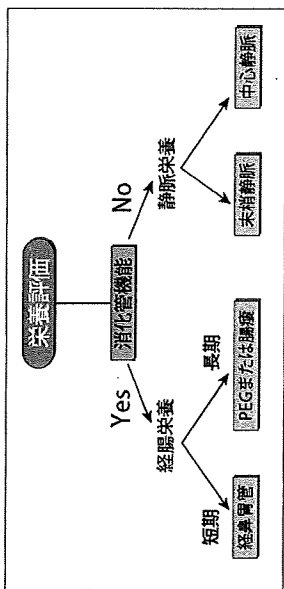
以上ことから、頭頸部がんの化学放射線療法における副作用のマネージメント(支持療法)には、①感染の管理、②疼痛の管理、③栄養管理が必須です。

##### ①感染の管理

骨髄毒性による感染には抗生剤、G-CSFを適切に使用し、粘膜炎には口腔ケアを積極的に行ない、皮膚炎にも適切な処置を行なうことが必要です。

##### ②疼痛の管理

資料4 アメリカ静脈経腸栄養学会 (ASPEN) のガイドライン



麻薬などの鎮痛剤を積極的に使用することが必要です。

③栄養管理

アメリカ静脈経腸栄養学会 (ASPEN) のガイドライン (資料4) において、消化管機能が問題なく、長期間の経腸栄養が必要である場合は、胃瘻 (PEG) あるいは腸瘻からの経腸栄養を行なうことが推奨されています。

局所進行頭頸部がんに対する化学放射線療法は、重篤な粘膜炎、嚥下困難、さらに低栄養状態をもたらす頻度が高いため、化学放射線療法を予定している局所進行頭頸部がん、特に切除不能例には、治療前に胃瘻造設することが推奨されています。

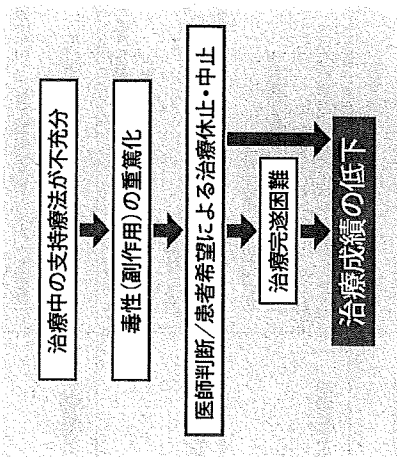
(3) 支持療法の重要性

頭頸部がんにおける化学放射線療法中の支持療法が不十分であると、毒性 (副作用) は重篤化し、医師の判断あるいは患者の希望にて治療の休止・中止を余儀なくされ、治療完遂困難になることもあり、治療成績は低下します (資料5)。すなわち、支持療法は、患者のQOLのみならず治療成績にも影響を与えることがわかります。

おわりに

頭頸部がんの化学放射線療法は、さまざまなところで標準治療として行なわれていますが、治療の副作用が重篤化することで、治療休止・治療完遂が困難になることが懸念されます。したがって、頭頸部がんの化学放射線療法には十分な支持療法が必須であり、これが治療成績に影響を与えることを十分に理解して、患者のケアにあたってほしいと思います。

資料5 支持療法の重要性



参考・引用文献

- 1) 田島和雄, 黒石智夫, 大島明, がん・統計白書 一 罹患/死亡/学後 一, 2004.
- 2) 津能秀明, 味本和喜子, 大島明, 悪性新生物罹患数, 罹患率および年齢別罹患率 (平成11年); 厚生労働省がん助成金「地域がん登録」研究班 平成15年度報告書.
- 3) Herrmann T, Jakubek A, Trost KR. The importance of the timing of a gap in radiotherapy of squamous cell carcinomas of the head and neck. *Strahlenther Onkol* 1994;170:545-549.
- 4) Robertson AG, Robertson C, Perone C et al. Effect of gap length and position on results of treatment of cancer of the larynx in Scotland by radiotherapy: A linear quadratic analysis. *Radiother Oncol* 1998;48:165-173.
- 5) Groomer PA, O'Sullivan B, Mackillop WJ et al. Compromised local control due to treatment interruptions and late treatment breaks in early glottic cancer: Population-based outcomes study supporting need for intensified treatment schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1002-1012.
- 6) Barton MB, Keane TJ, Gadaha T et al. The effect of treatment time and treatment interruption on tumour control following radical radiotherapy of laryngeal cancer. *Radiother Oncol* 1992;23:137-143.
- 7) Fowler JF, Lindstrom MJ. Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:457-467.
- 8) Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP et al. An analysis of factors influencing the outcome of postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:137-148.
- 9) Ang KK, Trotti A, Brown EW et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:571-578.



# 1. がん化学療法の歩みと臨床の動向

静岡県立静岡がんセンター呼吸器内科部長

山本 信之 やまもと のぶゆき

## がん化学療法の始まり

がんの治療薬として最初に開発されたのは、アルキル化剤であるナイトロジェンマスタードです。1946年、Gilman<sup>1)</sup>らが、悪性リンパ腫の患者にナイトロジェンマスタードを投与し腫瘍の著明な縮小が得られたと報告しました。同年のうちに4つの論文が発表され、合わせて160人の患者に劇的な効果があったとされています。以後60年余りにわたり、さまざまながん化学療法が開発されてきました(図1)。1946年こそ、まさにがん化学療法元年と言えます。

ナイトロジェンマスタードは、第二次世界大戦中に軍

事用目的でつくられた毒ガスのイペリットを改良し医学応用されたものです。すなわち抗がん剤は、もともとの成り立ちが、毒(毒ガス)をもって毒(がん)を制するところから始まっています。そのため、がん化学療法は副作用との戦いでもあります。これを有効に使用するためには、効果のみならず副作用の評価を適切に行うことが重要となります。

## 殺細胞性抗がん剤

### 1. 殺細胞性抗がん剤とは？

正常細胞と比べて活発に増殖をするというがん細胞の

◎図1 抗がん剤の歴史

|          | 1940～        | 1950～  | 1960～    | 1970～  | 1990～   | 2000～   |
|----------|--------------|--|----------|--------|---|---|
| 殺細胞性抗がん剤 | ナイトロジェンマスタード | シクロホスファミド<br>6-MP(メルカプトプリン)<br>5-FU(フルオウラシル)<br>メトトレキサート | アドリアマイシン | シスプラチン | イリノテカン<br>バクリタキセル<br>ドセタキセル<br>ゲムシタビン<br>ビノレルビン | オキサリプラチン<br>ベメトレキセド<br>S-1(テカフル・ギメラシル・オテラシルカリウム)                  |
| 分子標的薬剤   |              |  |          |        | トラスツズマブ   | イマチニブ<br>リツキシマブ<br>ゲフィチニブ<br>エルロチニブ<br>ソラフェニブ<br>セツキシマブ<br>ペバシズマブ |

ホルモン剤は除く。

●表1 殺細胞性抗がん剤の分類

| 分類          | 作用機序/特徴                      | 代表的な薬剤   |
|-------------|------------------------------|--|
| トポイソメラーゼ阻害薬 | DNAの歪みを解消するトポイソメラーゼIやIIを阻害する | イリノテカン、トポテカン、エトポシド、アムルピシン  |
| 白金化合物       | 構造の中にプラチナを持つ                 | シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン  |
| 代謝拮抗剤       | 核酸の前駆物質に類似した構造を持つ            | 5-FU：テガフル、UFT(テガフル・ウラシル)、S-1、カベシタピン、シタラピン、ゲムシタピン、6-MP、メトトレキサート、ベメトレキセド |
| 微小管作用薬      | 細胞分裂に必要な微小管を構成するチューブリンに作用する  | ビノレルピン、ビンクリステン、パクリタキセル、ドセタキセル  |
| アルキル化剤      | 構造の中にアルキル基を持つ                | シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、ダカルバジン、ACNU(ニムスチン)                            |
| 抗がん抗生物質     | 微生物が産生するもの                   | ドキシソルピシン、エビルピシン  |

特徴を利用して、細胞の増殖を阻害する薬剤が、従来、抗がん剤として開発されてきました。このような抗がん剤は、がん細胞/正常細胞の区別なく、細胞増殖の盛んな所に働くので殺細胞性抗がん剤と呼ばれ、現在でもがん化学療法の中心的役割を担っています。

1950年代にはナイトロジェンマスタードの誘導体であるシクロホスファミドや、代謝拮抗剤の6-MP(メルカプトプリン)や5-FU(フルオロウラシル)などが、がん患者に使用されていました。その後60年代にはアドリアマイシン、70年代にはシスプラチンなど、今でも臨床の第一線で使われている抗がん剤の使用が開始されました。また90年代以降には、パクリタキセル、ドセタキセル、ビノレルピン、ゲムシタピン、イリノテカン、S-1(テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム)など、現在、がん化学療法の中心となっている薬剤が開発されています。

これら殺細胞性の抗がん剤は、薬剤の構造式、性質、作用機序からいくつかの種類に分類されますが、一定したものはありません。表1に現在頻用されている分類を示しますが、一般的には薬剤の構造と作用機序が混在したものが使用されることが多いようです。

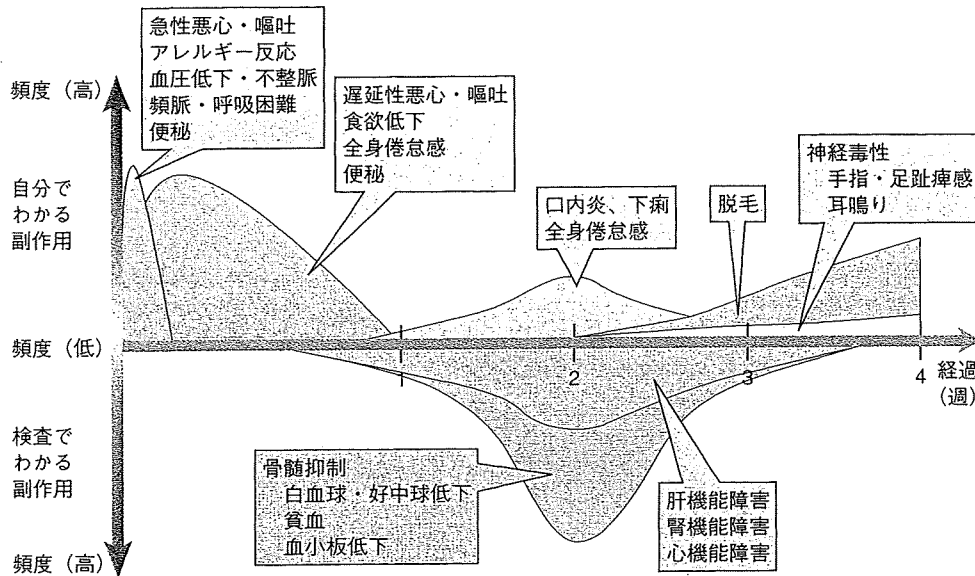
## 2. 副作用とその対処方法

殺細胞性抗がん剤は増殖が活発な細胞に作用するので、副作用も正常組織のうち細胞分裂が盛んな部分に起こりやすくなります。がん化学療法で脱毛が起こりやすいのはそのためです。また、副作用が起こる時期につい

ても、ほぼ予測することができます。例えば、抗がん剤治療では、骨髄抑制と言われる白血球減少、貧血、血小板減少が起こりますが、発現順序が早い順に、白血球減少、血小板減少、貧血となるのは、それぞれの寿命が白血球6~7時間、血小板5~7日間、赤血球60日間と異なるためと考えられています。

図2に、殺細胞性抗がん剤で生じる代表的な副作用とその発現時期を示します。当然、それぞれの抗がん剤で生じる副作用の強弱には差があります。例えば、イリノテカンでは強い下痢に注意する必要がありますし、パクリタキセルは脱毛、白血球減少も起こりますが、他の抗がん剤と比べて末梢神経障害(痺れなど)が強く起こります。また、オキサリプラチンは痺れも起こりますが、薬剤投与中のショック様症状に注意しなければなりません。しかし、おおまかな点では類似しており、図2の副作用に気をつけていれば、だいたいのことに対応できると思います。代表的な副作用の対処方法を表2にまとめておきます。それぞれの副作用の詳しい対処方法については、我が国やアメリカの学会などからガイドライン<sup>2,3)</sup>が出ています。内容はやや難しいですが、機会があればできるだけそれらに目を通すことをお勧めします。

●図2 抗がん剤の主な副作用と発現時期



・これらはあくまで一例であり、その発現頻度、程度、時期については個人差がある。  
 ・その他の副作用として間質性肺炎が起ることがある。

(図3)。がん細胞では、このようなシグナル伝達に関わる一部のタンパク質が過剰に亢進していることがあり、それが分子標的薬剤の標的となります。

臨床で応用される分子標的薬剤の数は、1990年代後半から飛躍的に増えました。最近では、乳がん、大腸がん、肺がんなどのがん種で、従来の殺細胞性抗がん剤と併用することで効果が高くなることが証明され、

すでに標準的がん化学療法レジメンに組み込まれています。また、これまでは抗がん剤の効果がほとんど期待できなかった腎がん、肝細胞がんなどにおいて、分子標的薬剤が有効であることが明らかになってきました。

分子標的薬剤は標的が明らかであるため、その標的、もしくはそれに作用するタンパク質などを測定することによって、より効率的に腫瘍縮小などの効果を得ることが可能です。

例えば、トラスツズマブはHER2(糖タンパク)に作用する抗体で、乳がんの治療薬として不可欠の薬剤であり、HER2が過剰発現している乳がん患者に投与することが推奨されています。また、ゲフィチニブはEGFR(上皮細胞増殖因子受容体)に作用する小分子化合物で非小細胞肺癌に使用され、EGFRの遺伝子変異があるものに非常に高い効果を示すことがわかってきています。

この種の治療が進歩することにより、胃がん、肺がん、乳がんといった分類ではなく、患者ごとの個別情報に基づいた治療、すなわち個別化治療、もしくはテーラーメ

## 分子標的薬剤へ—— 個別化医療への入り口

### 1. 分子標的薬剤とは？

がん研究の進歩により、がん細胞が増殖・浸潤する原因などが徐々に明らかになってきています。がん細胞自身や、がん細胞周辺の組織における遺伝子などにおける、そのような分子生物学的変化を標的とした薬剤のことを分子標的薬剤と総称します。なかでも、がん細胞のシグナル伝達に作用する薬剤は、いち早く臨床の場で使用されています。

細胞の細胞膜表面に存在するレセプターを通じて刺激が伝わる機構をシグナル伝達と呼びます。細胞内に伝えられたシグナルは、さまざまなタンパク質のカスケードを介して、最終的には核に伝えられ、増殖、分化、アポトーシス(細胞死の一種)といった現象を引き起こします

◎表2 殺細胞性抗がん剤の主な副作用への対処方法

| 副作用         | 対処方法  |
|-------------|---|
| 白血球減少、好中球減少 | 必要時G-CSFを投与する。<br>通常の抗がん剤治療での一般的な目安は、<br>好中球数1000/mm <sup>3</sup> 未満<br>好中球数500/mm <sup>3</sup> 未満で38℃以上の発熱あり |
| 発熱性好中球減少    | 好中球数1000/mm <sup>3</sup> 未満で38℃以上の発熱がある場合を指し、この場合は速やかに抗生剤投与を行う。   |
| 貧血          | ヘモグロビン7.0g/dL程度を目安として、濃厚赤血球の輸血を考慮する。<br>エリスロポエチン製剤は、我が国ではがん化学療法の貧血に対しては認可されていない。                              |
| 血小板減少       | 血小板数20,000/mm <sup>3</sup> 以下の場合に血小板輸血を考慮する。  |
| 悪心・嘔吐       | 中等度の場合：5-HT <sub>3</sub> 阻害剤<br>高度の場合：5-HT <sub>3</sub> 阻害剤＋ステロイド   |
| 下痢          | Loperamideなどの投与   |

イド治療と言われるものが可能な時代が到来すると思われます。

## 2. 分子標的薬剤の欠点

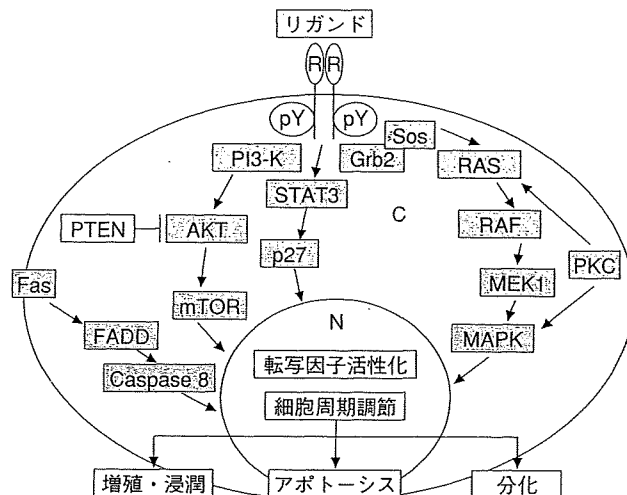
### 1) 予測困難な副作用

分子標的薬剤は、がん細胞に特異的に発現する部分に作用するように設計されているため、正常細胞には影響を及ぼさない、すなわち副作用がほとんどない薬剤として期待されていました。しかしながら、実際に投与してみると、従来の抗がん剤では見られない副作用が出てくるのが明らかになってきています。

例えば、EGFRに作用する分子標的薬剤(我が国で保険承認されているのは、ゲフィチニブ、エルロチニブ、セツキシマブ)では、皮疹、薬剤性肺炎などが有名です。またVEGFR(血管内皮細胞増殖因子受容体)に関わる分子標的薬剤(我が国で市販されているのは、ベバシズマブ、ソラフェニブ)では、高血圧、タンパク尿、出血などの副作用が知られています。

これらの副作用は、従来の殺細胞性抗がん剤の経験で

◎図3 シグナル伝達経路



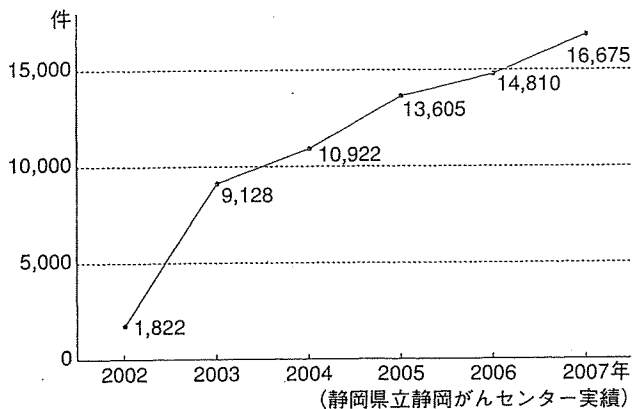
は、全く予想できないものです。前述のように、殺細胞性抗がん剤の副作用については予想できるものが多く、その多くは対処方法がある程度確立しています。それに比べて、分子標的薬剤で生じる副作用については、対処困難なものが多いということが1つ目の欠点です。

これからさまざまな分子標的薬剤が開発されますが、その薬剤ごとに異なる副作用が出現する可能性があり、それぞれに副作用とその対処方法を勉強する必要が生じると予想されます。

### 2) 費用

2つ目の欠点は費用の問題です。従来の抗がん剤にかかる費用も決して安いとは言えないものですが、分子標的薬剤は、平均してその数倍の薬剤費がかかります。1カ月に数十万円、1年では数百万円以上の薬剤費を請求されることもまれではありません。我が国ではある程度以上の高額医療は健康保険でカバーされますが、それでも患者個人の医療費はバカになりません。このままのペースで分子標的薬剤を健康保険で負担していった場合、我が国の保険制度が破綻する原因の1つにもなりかねないという危惧があります。

●図4 外来化学療法の年間件数の推移



### 入院から外来へ—— チーム医療と看護師の役割

我が国では従来、がん化学療法の多くが入院で行われていました。一方、欧米などでは、①入院費用が高額であること、②患者のQOLの向上、③医療効率の向上、などの理由から、がん化学療法のほとんどが外来で行われています。

2002年、我が国でも診療報酬制度に外来化学療法加算が導入されました。また、それと同時期に、医療費の包括化制度(DPC)も開始され、入院でのがん化学療法が、費用上の制約で難しくなってきました。これらの制度を契機にして、我が国でも外来がん化学療法が積極的に実施されるようになってきています。

当院では年々、外来化学療法の件数が増加してきており(図4)、今では当院で実施される全化学療法の60%が外来で行われています。

外来化学療法は、経済面や患者のQOLを保つことにおいて有利な点もありますが、いちばん大きな欠点は、外来の限られた時間内で、適切な抗がん剤レジメンを選

択し実施しなければならないことにあります。

がん化学療法はこれまで述べてきたように、副作用をともなう治療方法です。そのため、その治療効果だけでなく副作用の程度も勘案して、治療の継続の有無や、抗がん剤の投与量の減量の必要性などを決定する必要があります。しかも、その副作用は、検査値などの数字に現れるものばかりではなく、倦怠感や吐き気など患者の訴えをよく聞かないと十分に評価できないものが多数あります。また、分子標的薬剤が使用されるようになると、患者の経済状態なども考慮する必要があります。このようなさまざまな側面からの患者情報を、短時間かつ適切に収集することが、外来がん化学療法の実施には必要不可欠です。

治療効果の判断を行うのは主に医師ですが、がん化学療法のもう1つの柱である副作用の程度をいちばん適切に判断し、患者の経済状態などまで考慮できるのは、医療関係者の中で患者のいちばん近くに寄り添っている看護師です。我が国の外来がん化学療法が、患者にとって大きな利益になるかどうかは、看護師にかかる部分が大きいと考えています。

#### 参考文献

- 1) Gilman A, Phillips FS : The Biological Actions and Therapeutic Applications of the B-Chloroethyl Amines and Sulfides, Science, 103 (2675), p.409-436, 1946.
- 2) American Society of Clinical Oncology, Kris MG, Hesketh PJ, et al.:American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006, J Clin Oncol, 24 (18), p.2932-2947, 2006. ASCO (アメリカ臨床腫瘍学会) ホームページからも閲覧可能 (<http://www.asco.org/ASCO/Quality+Care+%26+Guidelines/Practice+Guidelines/Clinical+Practice+Guidelines/Supportive+Care+and+Quality+of+Life/American+Society+of+Clinical+Oncology+Guideline+for+Anti+emetics+in+Oncology:+Update+2006>) [2008.09.10確認]
- 3) Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al.:American Society of Clinical Oncology 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline, J Clin Oncol. 24 (19), p.3187-3205, 2006. ASCO ホームページからも閲覧可能 (<http://www.asco.org/ASCO/Quality+Care+%26+Guidelines/Practice+Guidelines/Clinical+Practice+Guidelines/Supportive+Care+and+Quality+of+Life/American+Society+of+Clinical+Oncology+2006+Update+of+Recommendations+for+the+Use+of+White+Blood+Cell+Growth+Factors:+An+Evidence-Based+Clinical+Practice+Guideline>) [2008.09.10確認]

## 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ペバシズマブ(アバスチン<sup>®</sup>：2007年6月に国内承認)やcetuximab(Erbitux<sup>®</sup>)の国内承認が近い状況である。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ペバシズマブ、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. ペバシズマブ(アバスチン<sup>®</sup>)

2007年4月18日国内承認され、6月8日薬価収載されたペバシズマブ(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 +/-ペバシズマブ)、AVF2107g試験<sup>2)</sup>(IFL +/-ペバシズマブ)、およびAVF2192g試験(5-FU/LV +/-ペバシズマブ)<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 +/-ペバシズマブ)が引用されている。いずれもペ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において有意にペ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、ペ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 ペバシズマブ (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<br>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<br>+ Bev | bFOL<br>+ Bev | CapeOx<br>+ 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<br>N = 341 | AVF2107g<br>N = 392 | AVF2192g<br>N = 100 | E3200 (10 mg/kg)<br>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<br>蛋白尿 G3 以上 | 3 (0.9)            | 3 (0.8)             | 1 (1.0)             | 2 (0.7)                     |
| うっ血性心不全 (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ので、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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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>7)</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>8)</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<sup>®</sup>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

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4 BOND 試験

|                         | イリノテカン+ cetuximab<br>(n = 218) | cetuximab 単独群<br>(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