

図 14 優先度設定の医療政策

の範囲を定めている。すなわち、医療サービスを約 750 項目に分類し、費用効用分析に基づいて優先順位をつけ、住民の意見で調整しつつ、州の財政事情に応じて保険給付の下限を設定している。最近のリストでは第 564 位が給付の下限であり、それ以下の風邪や食べ過ぎなどはメディケイドの支給対象とならず全額自己負担となる。

このオレゴン・ヘルスプランで給付の対象外となる項目を ICD (国際疾病分類) のコードを用いてわが国に当てはめると、「優先度の低い医療サービス」の医療費は約 4.9 兆円と算出される。これは、国民医療費の 15% 程度に相当する。オレゴン・ヘルスプランに明示された、いわゆる軽い病気の保険負担 (自己負担割合) を工夫することで、癌医療の無料化に必要な財源は十分に捻出できることがわかる。フランスでは癌医療は無料である一方、風邪薬、胃薬などの自己負担割合は 65% と、通常の薬剤での負担割合 35% よりも高く設定されている。

## おわりに

医療資源 (マンパワーや保険財源) が限られている場合、医療保障には、①最低限のサービス、②重要なサービス、③高額なサービス、④弱者のサービスのどれを重視するかを選択を迫られる。すべてを満たすマジックはなく、多くの場合、これらの最適な組み合わせ

を模索することとなる。

最近の癌医療の高額化は、これまでの保険の論理では解決が難しい課題を提起している。あまりに高額であるために、それを保険収載しても、ほかの診療行為 (特に技術料) の点数とのアンバランスが目立つことになり、既存の点数の底上げをはからざるをえなくなる可能性がある。最新の癌医療をあまねく患者に届けることが技術面 (均てん化) でなく経済面 (患者負担増) で困難になることは何としても回避しなければならない。技術革新に対応した医療保険制度について、わが国ではほとんど検討されてこなかった。②の考え方を含め、広く国民的な議論を興す時期にあると思われる。

## 文献

- 1) Meropol NJ, Schrag D, Smith TJ, et al : American Society of Clinical Oncology Guidance Statement : the cost of cancer care. J Clin Oncology 27 : 3868-3874, 2009
- 2) Kaser E, Shaw, Marven M, et al : Communication about high-cost drugs in oncology-the patient view : Ann Oncol 21 : 1910-1914, 2010
- 3) <https://www.fuji-keizai.co.jp/market/09041.html>
- 4) Bosanquet N, Sikora K : The Economics of Cancer Care. New York. Cambridge University Press, 2006 pp91-111
- 5) 濃沼信夫, 尾形倫明 : わが国の cost of cancer. 日医療病管理会誌 45 : 68 (Suppl), 2008
- 6) American Cancer Society : Cancer Facts & Figures 2009. Atlanta, 2009
- 7) American Cancer Society : The global economic cost of cancer. 2010
- 8) 濃沼信夫 : 厚生労働科学研究費補助金第 3 次対がん総合戦略

- 研究事業「がんの医療経済的な解析を踏まえた患者負担最小化に関する研究」平成 20 年度総括・分担研究報告書, 2009
- 9) 濃沼信夫：厚生労働科学研究費補助金第 3 次対がん総合戦略研究事業「がん医療経済と患者負担最小化に関する研究」平成 18 年度総括・分担研究報告書, 2007
  - 10) 濃沼信夫：厚生労働科学研究費補助金第 3 次対がん総合戦略研究事業「がんの医療経済的な解析を踏まえた患者負担最小化に関する研究」平成 19 年度総括・分担研究報告書, 2008
  - 11) 濃沼信夫：厚生労働科学研究費補助金第 3 次対がん総合戦略研究事業「がん医療経済と患者負担最小化に関する研究」平成 17 年度総括・分担研究報告書, 2006
  - 12) 濃沼信夫：厚生労働科学研究費補助金第 3 次対がん総合戦略

- 研究事業「がんの医療経済的な解析を踏まえた患者負担最小化に関する研究」平成 21 年度総括・分担研究報告書, 2010
- 13) 濃沼信夫：厚生科学研究費補助金政策科学推進研究事業「オレゴンヘルスプランの方法論とその社会的インパクトに関する研究」平成 13 年度総括・分担研究書, 2002

KOINUMA Nobuo

東北大学大学院医学系研究科医療管理学分野  
〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1

## シンポジウム

### 3. 抗体療法の進歩と問題点 2) 固形腫瘍を標的とする抗体療法

石岡千加史

**Key words** : 分子標的薬, 抗体薬, 固形腫瘍

はじめに

1946年に化学療法薬ナイトロジェン・マスタードが初めての抗悪性腫瘍薬(以下, 抗がん薬)として臨床に登場して以来 50 年以上が経過した。現在, 抗がん薬は化学療法薬, 内分泌療法薬, バイオセラピーおよびがん分子標的治療薬(以下, 分子標的治療薬)に分類されるが, このうち殺細胞効果を主体とする化学療法薬が長年にわたりがん薬物療法の中心を占めていた。1990年代の分子標的治療薬の登場により, 化学療法では得られなかった治療成績の向上が得られるようになった。現在, 多数の薬剤が複数の疾患に適応が拡大され, 一部の腫瘍では飛躍的に治療成績が向上している。ここではわが国で承認された固形腫瘍に対する 3 種類の抗体薬について主に主要な臨床試験成績を中心に解説するとともに, がん薬物療法を取り巻く課題について取り上げる。

#### 1. がん薬物療法における分子標的薬の位置づけ

現在, 開発途上の抗がん薬と新規に承認された抗がん薬の多くは分子標的薬である。このため 21 世紀の抗がん薬の主役は分子標的治療薬が取って代わるものと考えられるが, 現時点では固形腫瘍においては分子標的薬と化学療法薬が併用で投与される場合が多い。がん分子標的薬には, 抗体薬と小分子化合物がある(図 1)。小分子化合物は受容体型チロシンキナーゼの他に最近では細胞質や核内に治療標的を持つ薬剤が開発されているが, 抗体薬の場合, 分子標的は細胞表面の抗原, 増殖因子受容体の細胞外ドメインやそのリガンドである。昨年度までに, 20 種類を超えるがん分子標的薬が内外市販されたがその約半数は抗体薬である。このうち固形腫瘍に対して承認された抗体薬はトラスツマブ, ベバシズマブおよびセツキシマブ(シンポジウム後にパニツムマブが承認された)であり(表), これら 3 薬は標準治療の一部として使用されている。

いしおか ちかし: 東北大学加齢医学研究所臨床腫瘍学分野, 東北大学病院腫瘍内科  
本講演は, 平成 22 年 4 月 11 日(日)東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

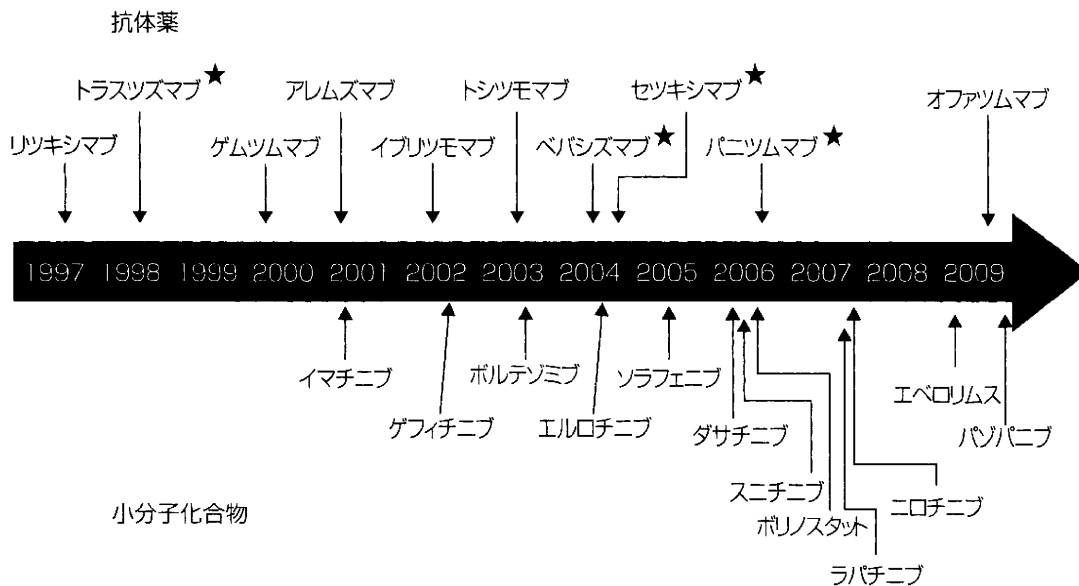


図 1

表. 固形癌に対する抗体薬と本邦での適応

一般名	商品名	標的分子	適応	本邦承認年
セツキシマブ	アービタックス	EGFR	転移性大腸癌	2008
パニツムマブ	ベクチビックス	EGFR	転移性大腸癌	2010
トラスツズマブ	ハーセプチン	HER2	転移性乳癌	2001
			早期乳癌術後補助療法	2008
ベバシズマブ	アバスチン	VEGF	転移性大腸癌	2007
			非小細胞肺癌 (ⅢB またはⅣ期扁平上皮がんを除く)	2009

## 2. 固形腫瘍に対する抗体療法の進歩

### 1) トラスツズマブ

トラスツズマブは、ヒト化モノクローナル抗体であり、乳癌の25~30%を占めるHER2陽性乳癌に有効性が示され、固形腫瘍に対する初めての抗体薬として1998年米国FDAで、その3年後の2001年には日本で承認された。トラスツズマブの標的分子HER2は、ヒトEGFRファミリーの1つでリガンドを持たない分子種であり、ホモ2量体または他のEGFRファミリーとのヘテロ2量体を形成し細胞内へ細胞増殖等のシグナルを伝達する。乳癌の他、非小細胞肺癌、食道癌、胃癌、大腸癌、膀胱癌などの他の上皮系腫瘍においても遺伝子増幅による過剰発現が認められ、

これらの腫瘍においてはHER2はがん細胞増殖のゲートキーパーとして作用していると考えられている。HER2は乳癌治療においてトラスツズマブの治療選択の理想的分子マーカーである。免疫組織染色法であるハーセプテストで3+か、ハーセプテストで2+かつFISH法でHER2遺伝子増幅が認める場合をHER2陽性診断する。一般的に、HER2陽性乳癌はHER2陰性乳癌よりも予後が不良である。トラスツズマブはHER2の細胞外ドメインに特異的に結合し、エフェクター細胞であるNK細胞や単球のFcγ受容体を介した抗体依存性細胞介在性細胞障害(ADCC)活性によりHER2陽性がん細胞の細胞増殖を抑制し細胞死を誘導すると考えられる。

HER2陽性転移性乳癌に対するトラスツズマブの初回治療での臨床効果は、H0648試験で初め

て示された。この無作為比較試験ではアンストラサイクリン系またはタキサン系化学療法薬による標準化学療法後にトラスツズマブを併用すると、主要評価項目である無増悪生存期間や副次的評価項目である全生存期間が延長し奏効率が向上することが明らかになった<sup>1)</sup>。その後の複数の試験により、トラスツズマブは他の化学療法剤との併用、または単剤での有効性および化学療法増悪後の継続治療における有効性が示され、現在、HER2陽性転移性乳癌の1次治療としての地位を確立している。

また、トラスツズマブは早期乳癌の術後補助療法としての有用性が示されている。早期乳癌の標準治療は手術と放射線治療による局所療法と術後の全身化学療法であるが、HER2陽性早期乳癌に対する術後補助化学療法後にトラスツズマブを1年間投与すると、再発リスクと死亡リスクが約30%低下する<sup>2,3)</sup>。その後、複数の大規模比較試験によりこの結果が検証されている。さらに、MDACC試験では、パクリタキセルからFEC療法への順次投与による術前補助化学療法にトラスツズマブを併用した術前療法は、病理学的完全奏効率を2倍以上改善し、3年無病生存率を著しく改善した<sup>4,5)</sup>。このように、トラスツズマブは術前後を問わず、術後補助療法として有用であると考えられる。

2009年の米国臨床腫瘍学会に発表されたToGA試験では、トラスツズマブはHER2陽性進行胃癌に対しても有効であることが示された<sup>6)</sup>。この試験では、対象となった約3,800人の約22%の症例がHER2陽性(この場合、IHC3+またはFISH法陽性をHER2陽性とした)で、トラスツズマブ併用群では主要評価項目の全生存期間の中央値が2.7カ月延長したほか、無増悪生存期間や奏効率についてもトラスツズマブの上乗せ効果が認められた。乳癌同様の基準でHER2陽性をIHC3+、またはIHC2+かつFISH法陽性で判定した場合のサブグループ解析では、HER2陽性率は全体の約16%に減るが、トラスツズマブ群の全生存期間

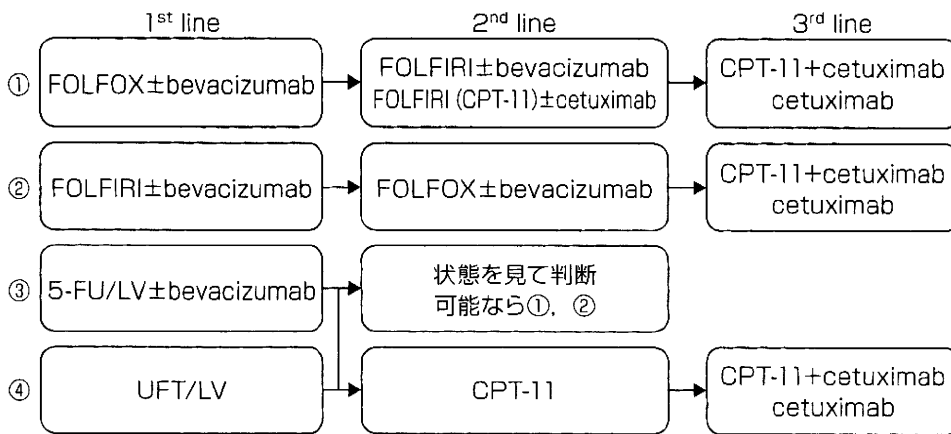
の中央値が4.2カ月延長した。この試験は、韓国と日本が多数参加した国際共同試験であり、近い将来、欧米に遅れずに胃癌へ適応が拡大されるのと期待されている。乳癌や胃癌以外にも肺癌、食道癌、大腸癌、膀胱癌の一部はHER2陽性であり、他のHER2陽性の上皮系悪性腫瘍に対してもトラスツズマブが有効である可能性があり、今後の臨床試験に期待が集まる。

## 2) ベバシズマブ

ベバシズマブはヒト化モノクロナル抗体で、血管新生阻害を作用機序とする初めての抗がん剤として、転移性大腸癌を対象に米国FDAでは2004年に、日本では3年遅れの2007年に承認された。ベバシズマブの標的分子は血管内皮細胞増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)である。ベバシズマブはVEGF(特にVEGF-A)を中和しVEGFR受容体のVEGFR-1とVEGFR-2を介した腫瘍血管新生を抑制する。その結果、腫瘍血管の退縮、腫瘍血管の正常化による化学療法薬の透過性亢進による腫瘍縮小や血管新生阻害による転移抑制効果をもたらすと考えられている。

未治療転移性大腸癌を対象とした第III相臨床試験において<sup>7)</sup>、イリノテカン・フルオロウラシル・ロイコボリン併用療法(IFL療法、以前の標準化学療法)にベバシズマブを追加した群では生存期間中央値20.3カ月、無増悪生存期間中央値10.6カ月、奏効率44.8%であり、IFL療法単独群の生存期間中央値15.6カ月、無増悪生存期間中央値6.2カ月、奏効率34.8%を有意に上回り、死亡のリスクを34%減少させた。市販後のFirst-BEAT試験<sup>8)</sup>は医師に標準化学療法を選択させる臨床試験で主要評価項目は安全性だが、副次的観察項目の無増悪生存期間ではベバシズマブ併用により10カ月を越えた。このように、ベバシズマブと標準化学療法との併用は転移性大腸癌の1次治療における標準治療として位置づけられるようになった。また、イリノテカンと並ぶ大腸癌化学療法のキードラッグであるオキサリ

## ●各論5. 化学療法 2) 切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法



## ●CQ16: KRAS遺伝子変異とセツキシマブ

cetuximabはKRAS遺伝子に変異がない大腸癌において有用性が示唆されている (推奨カテゴリーA)

図 2

プラチンをベースにした標準化学療法(FOLFOXやCapeOx)においても、ベバシズマブは転移性大腸癌の初回治療において、主要評価項目の無増悪生存期間を延長した<sup>9)</sup>。さらに、1次治療でイリノテカンを含む化学療法無効例に、2次治療としてオキサリプラチンを含む標準化学療法にベバシズマブを併用すると全生存期間と無増悪生存期間が延長することが示され<sup>10)</sup>、ベバシズマブは2次治療においても化学療法への上乗せ効果が示された。2009年に改訂された大腸癌治療ガイドライン(図2)<sup>11)</sup>では、1次および2次治療において、標準化学療法へのベバシズマブ併用が推奨されている。

ベバシズマブの有用性は肺癌においても示されている。再発または進行非小細胞肺癌(扁平上皮癌除く)を対象としたE4599試験<sup>12)</sup>において、化学療法(カルボプラチン・パクリタキセル併用療法)にベバシズマブを追加した群は生存期間中央値12.3カ月、無増悪生存期間中央値6.2カ月、奏効率35%であり、化学療法単独群の生存期間中央値10.3カ月、無増悪生存期間中央値4.5カ月、奏効率15%を有意に上回った。この臨床第III相試験により、これまでの非小細胞肺癌の標準治療であるプラチナ・ダブレット療法に

ベバシズマブを併用する治療により全生存期間中央値が約2カ月上回った。日本においては2009年に非小細胞肺癌(扁平上皮癌除く, Stage IIIB, IV, 初回治療例)に適応拡大されている。

海外ではHER2陰性転移性乳癌の初回治療におけるベバシズマブの有用性も示されている。E2100試験<sup>13)</sup>では、パクリタキセルに対する無増悪生存期間、全生存期間および奏効率の上乗せ効果が示された。この上乗せ効果は、他の抗がん剤であるドセタキセル、アンスラサイクリン系やカペシタビンでも示され、米国FDAでは2008年にHER2陰性転移性乳癌への使用が承認された。また、転移性腎細胞癌に対してもベバシズマブは標準治療薬のインターフェロンに対する上乗せ効果が、無増悪生存期間について示され<sup>14)</sup>、米国FDAでは2009年に承認された。その他、米国FDAは2009年に脳腫瘍のグリオブラストーマ(膠芽腫)に対してベバシズマブを承認している。

## 3) セツキシマブ

セツキシマブはヒト・マウスキメラ型モノクロナル抗体で、転移性大腸癌を対象に2003年にスイスで、2004年には米国FDAで承認された。日本では5年遅れて2008年に承認された。セツキシマブの標的分子はヒト上皮成長因子受容体

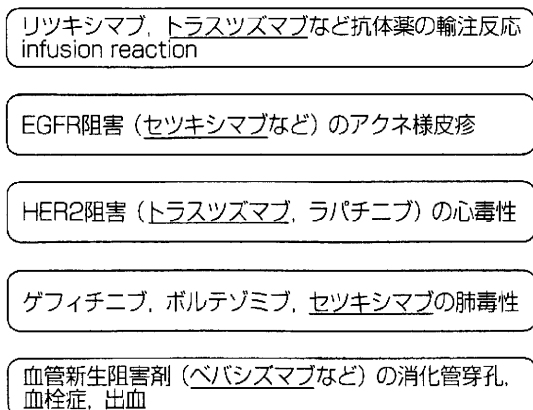


図 3

ファミリーメンバーのEpidermal Growth Factor Receptor (EGFR)である。セツキシマブは、EGFRの細胞外ドメインに特異的に結合し、EGFやTGF- $\alpha$ (リガンド)の結合を競合阻害することにより、EGFRの2量体形成とEGFRの自己リン酸化を阻害し、EGFRを介したRAS/MAPK系路やPI3K/AKT系へのシグナル伝達を遮断することにより、細胞増殖を抑制しアポトーシスを誘導するものと考えられている。また、EGFRの内在化やADCC活性を介した作用機序が存在すると考えられている。

セツキシマブは転移性大腸癌の既治療例に対して2008年に国内承認が得られた。その根拠となった臨床試験は、イリノテカン不応性の転移性大腸癌においてイリノテカンとの併用で治療成功期間を延長することを示したBOND試験<sup>5)</sup>とフッ化ピリミジン、オキザリプラチン、イリノテカン不応性の転移性大腸癌において単剤で全生存期間を延長することを示したNCIC CTG CO.17試験<sup>16)</sup>である。その後、セツキシマブは転移性大腸癌の1次治療において標準化学療法FOLFIRIとの併用で奏効率を向上し無増悪生存期間を延長することが示された(CRYSTAL試験)<sup>17)</sup>。さらに、セツキシマブは転移性大腸癌の1次治療において標準化学療法FOLFOX4との併用で有用性が検討された(OPUS試験)<sup>18)</sup>が、奏効率や無増悪生存期間に統計学的に有意な差を見いだせなかった。しかし、これらの臨床試験

の後方視的解析では初回治療、既治療に関わらず、奏効率や生存期間の延長がみられるのはEGFRの下流のKRASをコードするKRAS遺伝子が野生型の症例だけであり、初回治療では、KRAS変異型症例ではむしろ奏効率や生存期間が悪化する傾向があることが示された。2009年版の大腸癌治療ガイドライン(図2)<sup>11)</sup>において、セツキシマブの適応にKRAS遺伝子検査の実施が推奨されている。2010年から、KRAS遺伝子変異は抗EGFR抗体薬の不応性予測因子としてKRAS遺伝子検査が保険適応になったほか、添付文書上の既治療例での使用制限が解除された。さらに、本シンポジウム後の2010年6月30日に大腸癌治療ガイドラインが、さらに改訂され、抗EGFR抗体薬(セツキシマブとパニツムマブ)は1次または2次治療での使用がKRAS野生型に限り推奨されるようになった<sup>19)</sup>。KRAS遺伝子以外にもEGFRの下流遺伝子のBRAF遺伝子やPIK3CA遺伝子の変異が、また、EGFRのリガンドの発現やADCC活性に影響するFc $\gamma$ 受容体の遺伝子多型もセツキシマブの感受性を規定する可能性があると考えられる。今後、これらの分子異常が治療方針決定のための有用な分子マーカーになりうるか注目される。

### 3. 固形腫瘍に対する抗体療法の副作用 (図3)

従来の化学療法薬と異なり分子標的薬には分子種(抗体薬か小分子化合物か)や作用機序に基づく多様な副作用がある。トラスツズマブの副作用のうち、頻度の高いものとして抗体薬特有のinfusion reactionがあり、全症例の約40%に発現する。他の注意すべき副作用に心毒性がある。早期乳癌術後補助療法に関する5つの無作為比較試験のメタ解析<sup>20)</sup>によると、トラスツズマブの長期投与による心毒性は、1年投与で慢性心不全(NYHA III/IV)が0.6%、左室駆出率低下が3%の頻度で出現し相対リスクはそれぞれ5.59、

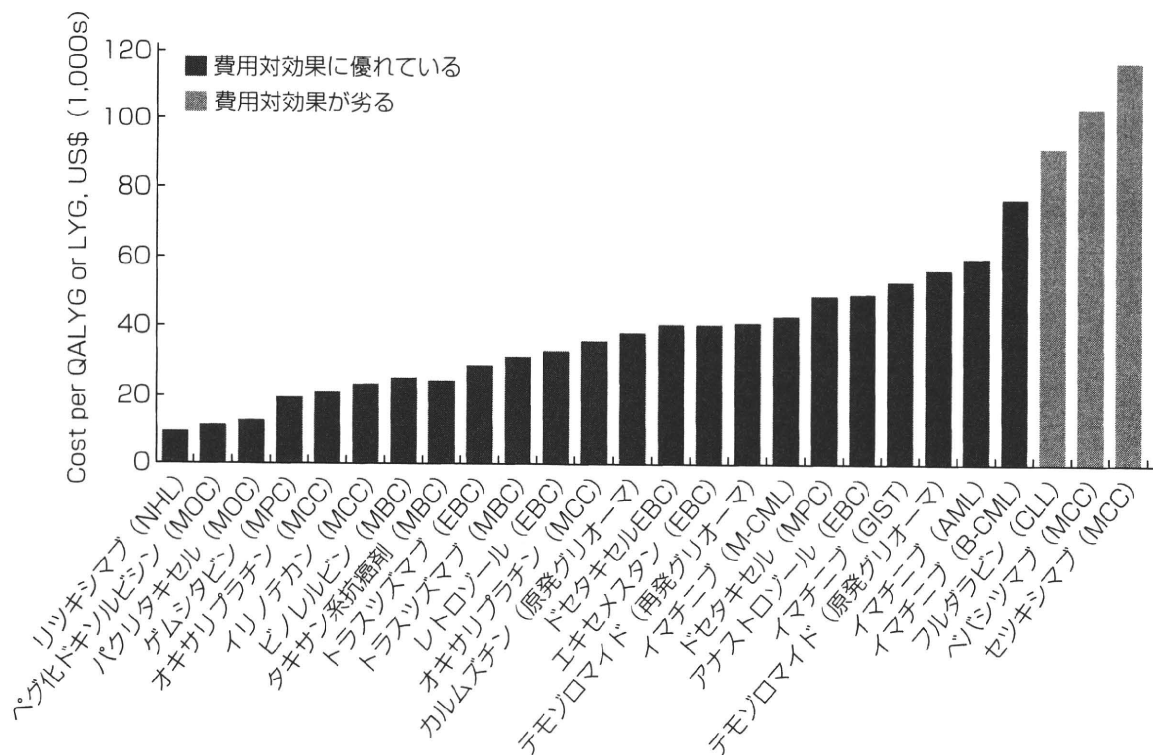


図 4

2.12 と有意に高かった。ベバシズマブに特徴的な有害事象には血管新生阻害作用を持つ薬剤に特徴的な高血圧症、タンパク尿、動脈血栓症、消化管穿孔、創傷治癒遅延、腫瘍関連出血などがあり重篤な副作用の出現に常時注意を払う必要がある。セツキシマブの特徴的で高頻度の副作用にぎ瘡様皮疹、皮膚乾燥などの皮膚毒性がある。国内の市販後の使用成績調査では69.4%に何らかの副作用が発症した。生命予後に影響するものは少ない。他に低マグネシウム血症、心不全、間質性肺障害、角膜炎などの眼障害がある。

#### 4. 固形腫瘍に対する抗体療法の課題

前述のように、がん薬物療法が進歩する中で副作用は多様化している。がん分子標的薬に特徴的な副作用としてinfusion reaction、皮膚毒性、心毒性、肺毒性、消化管穿孔、血栓症や出血など多様かつ一部は重篤なものが一定の頻度で発生するため、適応に当たってはがん薬物療法専門医をはじめとする医師の専門性の向上や、チー

ム医療のパートナーである薬剤師や看護師の専門性の向上が課題である。また、医療施設の要件として外来化学療法の実施体制の整備に加えて、重篤な副作用に対応できる循環器内科、呼吸器内科、消化器外科、皮膚科などの他科の専門医との協力体制の確立、急性合併症に対応できる時間外の診療体制の整備など病院機能を高める必要がある。このような背景から、平成18年度から厚生労働省によって全国にがん診療連携拠点病院が指定され整備が進められているが、がん診療連携拠点病院の機能の一層の充実と近隣の医療機関との連携体制の整備が課題である。

もう一つ大きな課題に、抗がん薬とりわけ分子標的薬の高額コストの問題である。抗がん剤に関する海外の医療経済評価によると(図4)<sup>21)</sup>、抗体薬の費用対効果はトラスツズマブやリツキシマブは優れているが、ベバシズマブやセツキシマブの費用対効果が劣っていると報告されている。このうちセツキシマブの場合、KRAS遺伝子変異(前述)を分子マーカーとして臨床に導入することにより費用対効果が約40%改善する



事が示されている<sup>22)</sup>。ペバジズマブに関してはこれまで有用な分子マーカーがなく、今後の研究の成果が待たれる。21世紀になり、新規に承認される抗がん薬の多くは分子標的薬であるが、現在市販された分子標的薬のほとんどの場合、内外の承認時期の格差が3~5年に及んでいる(いわゆるドラッグ・ラグ)。最近は国際共同治験に国内でも多くの施設が参加するようになり、規制当局の審査体制の改善と併せてドラッグ・ラグ問題は解消されつつある。

## おわりに

現在、分子標的薬に関しては新薬や承認薬の適応拡大の臨床開発が世界中で多数行われており、発展途上のがん薬物療法は今後益々発展すると期待される。新薬開発や適応拡大と同時に高齢化社会の進行によりがん薬物療法の適応になる患者数は年々増加の一途を辿るが、がん薬物療法を専門にする医師や医師以外の専門医療者が不足している。質の高いがん薬物療法の普及のためには専門医療者の養成が急務であり、大学医学部における腫瘍内科講座の整備を含めた若い医師の養成体制を構築する必要があると考えられる。

## 文 献

- Slamon DJ, et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344: 783-792, 2001.
- Piccart-Gebhart MJ, et al: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353: 1659-1672, 2005.
- Smith I, et al: 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 369: 29-36, 2007.
- Buzdar AU, et al: Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 3676-3685, 2005.
- Buzdar AU, et al: Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 13: 228-233, 2007.
- Van Cutsem E, et al: ASCO2009 (ToGA trial)
- Hurwitz H, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *NEJM* 350: 2335-2342, 2004.
- Van Cutsem E, et al: Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 20: 1842-1847, 2009.
- Saltz LB, et al: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 26: 2013-2019, 2008.
- Giantonio BJ, et al: Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 25: 1539-1544, 2007.
- 大腸癌治療研究会編: 大腸癌治療ガイドライン 2009年版. 金原出版, 2009.
- Sandler A, et al: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 355: 2542-2550, 2006.
- Miller K, et al: Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 357: 2666-2676, 2007.
- Escudier B, et al: Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 370: 2103-2111, 2007.
- Cunningham D, et al: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351: 337-345, 2004.
- Jonker DJ, et al: Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 357: 2040-2048, 2007.
- Van Cutsem E, et al: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360: 1408-1417, 2009.
- Bokemeyer C, et al: Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27: 663-671, 2009.
- 大腸癌治療研究会編: 大腸癌治療ガイドライン 2010年版. 金原出版, 2010.
- Baselga J, et al: Adjuvant trastuzumab: a milestone in the treatment of HER-2-positive early breast cancer. *Oncologist* 11 (Suppl 1): 4-12, 2006. Review.
- Rawlins M: Paying for modern cancer care—a global perspective. *Lancet Oncol* 8: 749-751, 2007.
- Mittmann N, et al: Prospective cost-effectiveness analysis of cetuximab in metastatic colorectal cancer: evaluation of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group CO.17 trial. *J Natl Cancer Inst* 101: 1182-1192, 2009.

## 特集 変わりゆく大腸がん化学療法—FOLFOX, FOLFIRI, そして次の10年

### 5. 分子標的治療薬—導入後、治療はどう変わったか？

#### 1) ベバシズマブの位置づけは？

江崎泰斗<sup>\*1)</sup>・在田修二<sup>\*</sup>・藤本千夏<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>国立病院機構九州がんセンター消化管・腫瘍内科 <sup>1)</sup>部長

#### View Points !

- ▶ ベバシズマブは2009年版のわが国の大腸癌治療ガイドラインにおいて、切除不能進行・再発大腸癌に対する一次治療として推奨されている。
- ▶ ベバシズマブは腫瘍が増悪するまで継続することが推奨されるが、一次治療で増悪後も継続すべきかどうかは、現在検証中である。
- ▶ ベバシズマブの上乗せ効果は *KRAS* 遺伝子変異型の症例にも認められる。
- ▶ ベバシズマブの使用に当たっては、創傷治癒遅延、血栓塞栓症、消化管穿孔など、まれだが重篤な有害事象に注意が必要である。
- ▶ ベバシズマブはフッ化ピリミジンとの併用療法での有用性が示されており、単剤での効果はなく、また三次治療以降での効果は示されていない。

#### ベバシズマブ

- ベバシズマブ (bevacizumab, アバスタチン<sup>®</sup>) は血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) に対するヒト化モノクローナル抗体である。VEGF は多くのがん腫で過剰発現しており、腫瘍の増殖、浸潤、転移に関わる血管新生を誘導するが、ベバシズマブはこの作用を阻害することにより、腫瘍血管の退縮、残存血管の正常化、新生血管の抑制などをもたらす効果を発揮する<sup>1,2)</sup>。
- 欧米では、ベバシズマブは従来から FOLFOX 療法や FOLFIRI 療法に併用する分子標的薬として標準治療に組み込まれていたが<sup>3)</sup>、本邦においては2007年4月によりやく「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の治療薬として製造販売承認を受け

た。さらに2009年版の大腸癌治療ガイドラインにおいて、一次治療(または二次治療)として FOLFOX 療法または FOLFIRI 療法にベバシズマブを併用することが推奨された<sup>4)</sup>。

#### ベバシズマブの臨床効果 (表1)

- 一次治療として当時の標準治療であった IFL 療法とベバシズマブの併用療法が検討され、IFL 単独療法と比較して奏効率 44.8% vs 34.8% ( $p=0.004$ )、無増悪生存期間 10.6ヵ月 vs 6.2ヵ月 ( $p<0.001$ )、全生存期間 20.3ヵ月 vs 15.6ヵ月 ( $p<0.001$ ) といずれもベバシズマブ併用群で有意に優れた結果が示された<sup>5)</sup>。
- また、一次治療においてイリノテカン (CPT-11) 治療が不適格と判断された患者に対するフルオロウラシル (5-FU)/ホ

表1 進行・再発大腸癌に対するベバシズマブの臨床試験成績

レジメン	試験	治療ライン	症例数	RR (%)	PFS(月)	OS(月)
IFL	第Ⅲ相	一次	813	35	6.2	15.6
IFL+BV <sup>5)</sup>				45*	10.6*	20.3*
5-FU/LV	第Ⅱ相	一次	209	15	5.5	12.9
5-FU/LV+BV <sup>6)</sup>				26*	9.2*	16.6
XELOX/FOLFOX	第Ⅲ相	一次	1401	38	8.0	19.9
XELOX/FOLFOX+BV <sup>7)</sup>				38	9.4*	21.3
FOLFIRI+BV	第Ⅱ相	一次	117	57.9	11.2	NR
mIFL+BV <sup>8)</sup>				53.3	8.3	19.2*
BV	第Ⅲ相	二次	829	3.3	2.7	10.2
FOLFOX				8.6	4.7	10.8
FOLFOX+BV <sup>9)</sup>				22.7*	7.3*	12.9*
5-FU/LV+BV <sup>11)</sup>	第Ⅱ相	三次	100	1	3.5	9.0
XELOX+BV	第Ⅲ相	一次	755	50.0	10.7*	20.3
XELOX+BV+Cetu <sup>19)</sup>				52.7	9.4	19.4

RR：奏効率，PFS：無増悪生存期間，OS：全生存期間，BV：ベバシズマブ，Cetu：セツキシマブ，NR：未到達，\*p値<0.05

リナート（LV）療法（RPMI法）とベバシズマブの併用療法と5-FU/LV単独療法との第Ⅱ相比較試験でも，無増悪生存期間はベバシズマブ併用群で有意に優れていた（9.2ヵ月 vs 5.5ヵ月， $p=0.0002$ ）<sup>6)</sup>。本邦の大腸癌治療ガイドラインでもFOLFOX療法やFOLFIRI療法に認容性がないと判断される症例に対して，5-FU/LV療法とベバシズマブの併用も推奨されている<sup>1)</sup>。

- その後FOLFOX4療法あるいはXELOX療法（カペシタビン+オキサリプラチン（L-OHP）±ベバシズマブの比較試験（NO16966）が行われ，一次治療としてのフツ化ピリミジン+L-OHP療法へのベバシズマブの上乗せ効果（無増悪生存期間9.4ヵ月 vs 8.0ヵ月， $p=0.0023$ ）が証明されている（図1）<sup>7)</sup>。
- この試験においては，前述のIFL療法との併用試験に比較してベバシズマブの上乗せ効果が小さいが，腫瘍の増悪までベバシズ

マブを継続した症例の割合が少なかったことが原因と言われており，増悪までベバシズマブを継続することの重要性が示唆されている。

- ベバシズマブと5-FU持続投与との併用に関する検討では，FOLFIRI療法+ベバシズマブの併用療法とmodified IFL療法+ベバシズマブの併用療法の第Ⅱ相比較試験（BICC-C）において，全生存期間はFOLFIRI療法との併用で有意に優れていた（中央値未到達 vs 19.2ヵ月， $p=0.007$ ）<sup>8)</sup>。
- 次に，二次治療においてもCPT-11+5-FU併用療法に抵抗性となった患者に対して，FOLFOX4療法+ベバシズマブの併用療法とFOLFOX4療法の第Ⅲ相比較試験（E3200）が行われ，奏効率（22.7% vs 8.6%， $p<0.0001$ ），無増悪生存期間（7.3ヵ月 vs 4.7ヵ月， $p<0.0001$ ），全生存期間（12.9ヵ月 vs 10.8ヵ月， $p=0.0011$ ）の改善が

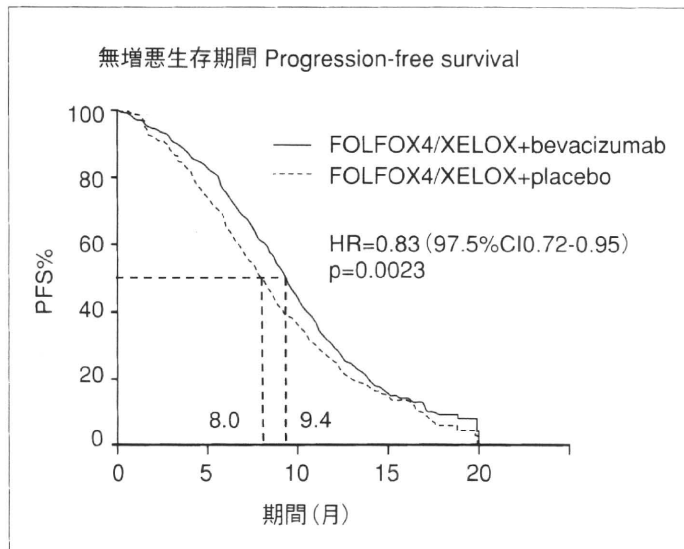


図1 転移性大腸がん初回治療例におけるFOLFOX4/XELOX±ベバシズマブの第Ⅲ相無作為化比較試験 (文献7)より引用)

示された<sup>9)</sup>。この試験ではベバシズマブ単独治療群の評価も行われているが、奏効率3.3%、無増悪生存期間2.7ヵ月と、ほとんど効果はみられていない。

- ベバシズマブを含む初回化学療法に増悪後の二次治療においてベバシズマブを継続投与することの意義について、大規模観察的コホート研究 (BRiTE) の報告がある<sup>10)</sup>。増悪後の二次治療としてベバシズマブを含む治療を行った場合、全生存期間はベバシズマブを使用しない治療を行った群、抗がん剤治療を行わなかった群と比較して著明に優れていた (31.8ヵ月 vs 19.9ヵ月 vs 12.6ヵ月)。しかし、この研究はあくまでも観察研究であり、ベバシズマブ併用群に全身状態の良い症例が選択された可能性も指摘されており、一次治療増悪後のベバシズマブ継続投与に関しては、現在行われている前向き臨床試験の結果が待たれるところである。
- ベバシズマブの三次治療以降での有効性を示した報告はない<sup>11)</sup>。
- Stage II/Ⅲの結腸がんに対して術後補助

化学療法としてmFOLFOX6療法+ベバシズマブの併用療法とmFOLFOX6療法を比較した試験では、3年無病生存期間に有意差を認めなかった (77.4% vs 75.5%, p=0.15)。現在のところ術後補助化学療法としてのベバシズマブの併用は推奨されない<sup>12)</sup>。

- 前述のNO16966試験では、切除不能肝転移が切除可能となった割合はベバシズマブ併用群で高く (8.4% vs 6.1%)、治癒的肝切除 (R0切除) が行われた症例 (6.3% vs 4.9%) の長期予後は良好であった (2年生存率90.9% vs 82.3%)<sup>13)</sup>。術前化学療法により、治癒的肝切除を可能 (容易) にすることで、より高い根治性が得られていくものと思われる。

### 副作用

- ベバシズマブの併用療法では、殺細胞性抗がん剤でみられる骨髄抑制や消化器毒性が増強されることはあまりないが、時に高血圧、蛋白尿などの有害事象が見られる。また、出血、消化管穿孔、創傷治癒遅延、血

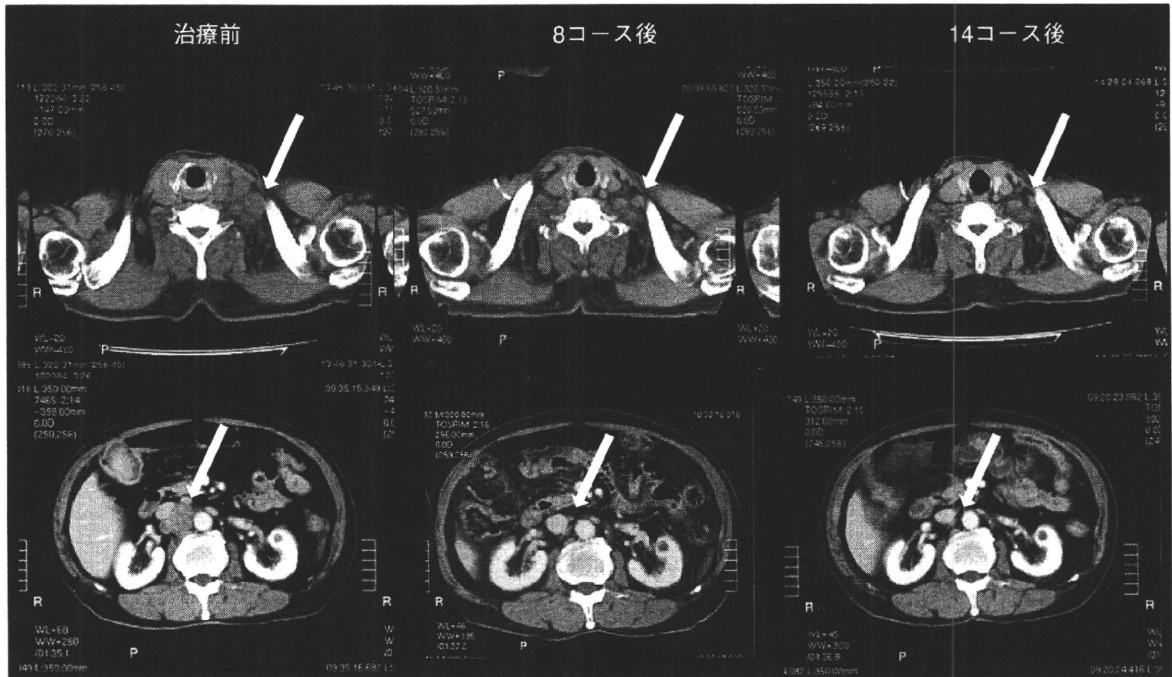


図2 mFOLFOX 6 + ペバシズマブが著効した症例

患者：72歳，男性，横行結腸がん，多発リンパ節転移（大動脈周囲，左鎖骨上窩）

mFOLFOX 6 療法 + ペバシズマブ併用療法 4 コース後リンパ節転移は PR となり，9 コース目から L-OHP のみ中止して治療を継続した。現在（治療開始後15ヵ月）ほぼ CR の状態となっている。16 コース後の内視鏡検査で原発巣は癒痕化していた。

栓塞栓症など，比較的まれではあるが重篤となりうる特有の有害事象が発現することもあり，症例の選択および治療経過の観察には十分な注意を要する<sup>5,10,14)</sup>。

## セツキシマブと KRAS 遺伝子変異

- セツキシマブは上皮細胞増殖因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) に対するキメラ型モノクローナル抗体である。FOLFOX 療法や CPT-11 治療に抵抗性となった EGFR 陽性大腸がんに対しての有効性が示されている<sup>15~17)</sup>。
- また，初回治療としての FOLFIRI 療法 ± セツキシマブの比較試験 (CRYSTAL 試験) でも有効性 (無増悪生存期間) が示されたが，セツキシマブは KRAS 遺伝子変異型に対しては全く効果が見られなかった<sup>18)</sup>。
- 一方，ペバシズマブの併用は KRAS 遺伝子変異型の症例に対しても治療効果がみら

れると言われており，今後このようなバイオマーカーによる分子標的治療薬の使い分けが行われるものと考えられる<sup>19)</sup>。

- また，初回治療として XELOX 療法 + ペバシズマブの併用療法にさらにセツキシマブを併用することの有用性を検討した比較試験では，奏効率，全生存期間に差はなく，無増悪生存期間 (9.4ヵ月 vs 10.7ヵ月， $p = 0.01$ ) はむしろセツキシマブ併用群 (特に KRAS 遺伝子変異症例) の方が劣っていた<sup>20)</sup>。機序は不明であるが，現在のところ，進行・再発大腸癌症例に対して，ペバシズマブとセツキシマブの併用は行うべきではない。

## セツキシマブとの使い分け

- ペバシズマブは初回治療において，FOLFOX 療法や FOLFIRI 療法との併用療法において上乗せ効果がみられており，もうひ

とつの分子標的治療薬であるセツキシマブが *KRAS* 遺伝子変異のある症例では効果がみられないことも考慮し、特に *KRAS* 遺伝子変異のある症例には積極的な使用が勧められる。

- しかし、*KRAS* 遺伝子野生型の症例においては、セツキシマブ併用療法でも高い奏効率が得られており、切除不能肝転移を切除可能にすることを期待する場合などでは一次治療からセツキシマブの併用療法が選択されるようになる可能性がある（2010年4月、本邦でもセツキシマブの一次治療での使用および *KRAS* 遺伝子変異の測定が保険適用となった）。
- ベバシズマブは単剤での使用や、三次治療以降での有効性を示した報告がない。他方セツキシマブは単剤あるいは二次、三次治療での有効性が複数示されている。長期の延命を期待した化学療法を行っていく場合には、5-FU、CPT-11、L-OHP、ベバシズマブ、セツキシマブの大腸がんに対して有効な5剤を使いきるといった目的からも、ベバシズマブはより早い段階から使用することが望ましいと考えられる（図2）。

## 文 献

- 1) Gerber HP et al: Pharmacology and Pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. *Cancer Res* **65**: 671-680 (2005)
- 2) Croom KF et al: Bevacizumab, in the treatment of colorectal cancer. *Am J Cancer* **3**: 187-194 (2004)
- 3) National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology v. 2 (2010) Colon Cancer. <http://www.nccn.org/>
- 4) 大腸癌研究会編: 大腸癌治療ガイドライン医師用2009年度版. 金原出版, 東京 (2009) p.24-

29

- 5) Hurwitz H et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* **350**: 2335-2342 (2004)
- 6) Kabbinavar FF et al: Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* **23**: 3697-3705 (2005)
- 7) Saltz LB et al: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *J Clin Oncol* **26**: 2013-2019 (2008)
- 8) Fuchs CS et al: Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* **25**: 4779-4786 (2007)
- 9) Giantonio BJ et al: Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the eastern cooperative oncology group study E3200. *J Clin Oncol* **25**: 1539-1544 (2007)
- 10) Grothey A et al: Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* **26**: 5326-5334 (2008)
- 11) Chen HX et al: Phase II multicenter trial of bevacizumab plus fluorouracil and leucovorin in patients with advanced refractory colorectal cancer: an NCI treatment referral center trial TRC-0301. *J Clin Oncol* **24**: 3354-3360 (2006)
- 12) Wolmark N et al: A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-08. ; ASCO Annual Meeting (Abstr LBA 4) (2009)
- 13) Okines A et al: Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomized

- phase-III NO16966 trial. *Br J Cancer* 101 : 1033-1038 (2009)
- 14) アバスチン市販直後調査, 第13回 (最終回), 中外製薬株式会社, 平成19年12月
- 15) Cunningham D et al : Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351 : 337-345 (2004)
- 16) Sobrero AF et al : EPIC : Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26 : 2311-2319 (2008)
- 17) Jonker DJ et al : Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 357 ; 2040-2048 (2007)
- 18) Van Cutsem E et al : Cetuximab and Chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360 : 1408-1417 (2009)
- 19) Hurwitz HI et al : The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of k-ras mutation status : analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *The oncologist* 14 : 22-28 (2009)
- 20) Tol J et al : Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360 : 563-572 (2009)

## 神奈川県のがん登録 CANCER REGISTRATION IN KANAGAWA

岡本 直幸\*  
Naoyuki Okamoto

The Kanagawa population-based cancer registry started in January 1970. The area of registration is the whole of Kanagawa Prefecture, located approximately in the center of Japan. It faces the Pacific Ocean and adjoins Metropolitan Tokyo. The area is 2,403 square kilometers. The total population was 9,008,132 people according to the estimated number at January 1, 2010 by the population office of Kanagawa Prefectural Government, and the percentages of the population by age-class were 13.3% for 0-14 years, 66.5% for 15-64 years and 19.8% for 65 years and over. Approximately 56.4% of the population lives in the Yokohama or Kawasaki City areas; 95% lives in urban areas. Most of the population is Japanese, though Formosan, Korean and Chinese also live in Kanagawa. Kanagawa Cancer Registry has been entrusted by the Public Health and Welfare Department of Kanagawa Prefectural Government to Kanagawa Medical Association and Kanagawa Cancer Center. All cases of malignant neoplasm are notified to the registry on a voluntary basis from the physicians treating cancer patients or from the hospital record room. Death certificates have been collected so as to make it possible to determine cause of

神奈川県地域がん登録は神奈川県内在住の方を対象として、1970年1月より開始している。神奈川県は日本のほぼ中央にあり、太平洋に面しており、また東京に隣接している。面積は2,403平方キロで、2010年1月1日の人口は、神奈川県の推計で9,008,132人で、0-14歳が13.3%、15-64歳が66.5%、65歳以上が19.8%である。人口の56.4%が川崎あるいは横浜に居住しており、95%が都市部で生活している。日本人以外には台湾人、韓国人、中国人も居住している。神奈川県地域がん登録は、県衛生福祉部が神奈川県医師会と神奈川県立がんセンターに委託をして行われている。全ての部位の悪性新生物が医師や診療録管理室から届け出られる。また、登録患者の死亡の確認とがん死の確認を行うためや届出の補充のために死亡票も収集している。神奈川県民の死亡者の15%が東京の病院での死亡であることから、神奈川県地域がん登録のデータの約20%がDCOである。届出データはICD-9とICD-Oでコード化されており、毎年、罹患データを年報の形で公表している。

---

\*神奈川県立がんセンターがん予防・情報研究部門

Kanagawa Cancer Registry, Cancer Prevention and Control Division, Kanagawa

---




death and date of death by record linkage between death certificates and cancer registrations. About 15% of cancer patients lived in Kanagawa attend hospitals in metropolitan Tokyo. It is difficult to collect clinical data for these patients, so that 20% of the incidence data for all aged each year are based on death certificate only (DCO) data. Cancer data have been coded according to ICD-9 and to ICD-O for both topography and histology. Data on incidence have been published in annual reports in Japanese every year.

19<sup>th</sup> Annual Meeting of Japanese Association of Cancer Registries  
 Red Brick Warehouse, Yokohama, Japan  
 October 15, 2010

## Population-based Cancer Registry in Kanagawa

**Naoyuki Okamoto Ph.D.**  
 Kanagawa Cancer Registry  
 Cancer Prevention & Cancer Control Division  
 Kanagawa Cancer Center Research Inst.




Kanagawa Cancer Center

第19回地域がん登録全国協議会学術集会  
 2010/10/15 横浜、赤レンガ倉庫

## 神奈川県地域がん登録

岡本直幸  
 神奈川県立がんセンター臨床研究所  
 がん予防・情報研究部門



Kanagawa Cancer Center

