

第 54 回

東邦大学薬学部公開講座

＝薬と健康の知識＝

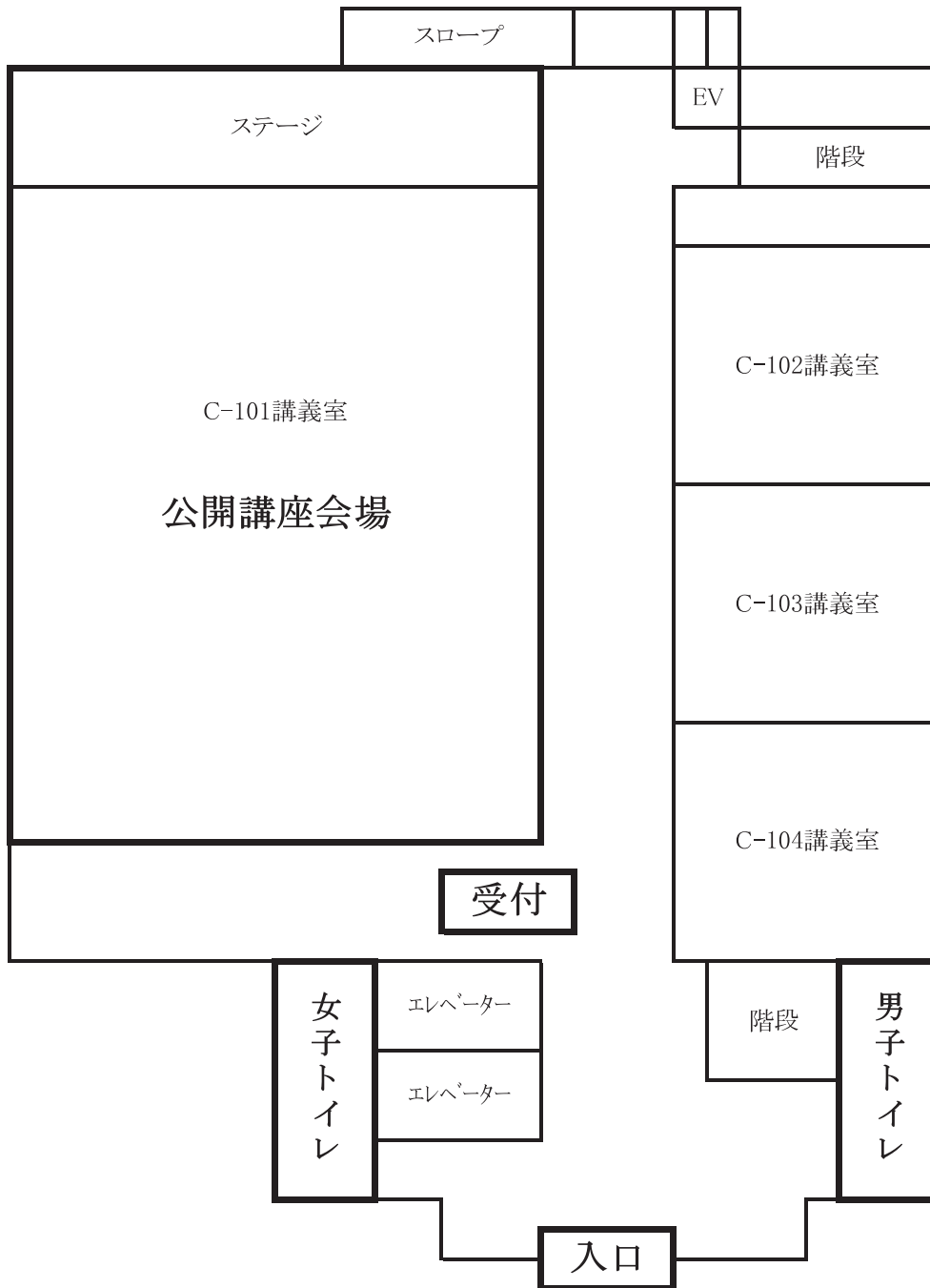
「がん薬物療法最前線」

講 演 要 旨

2012年10月20日(土) 13時30分より

主催 東邦大学薬学部
共催 東邦大学薬学部臨床薬学研修センター
東邦大学薬学部鶴風会(同窓会)
協賛 (社)日本薬学会
後援 船橋市教育委員会・習志野市教育委員会
市川市教育委員会・浦安市教育委員会
佐倉市教育委員会・八千代市
千葉県薬剤師会・千葉県病院薬剤師会
千葉県学校薬剤師会・(社)千葉県製薬協会

薬学部C館・1階フロア案内図



※トイレは2階にもあります。

第54回東邦大学薬学部公開講座プログラム
テーマ：『がん薬物療法最前線』

日 時：平成24年10月20日（土）
会 場：東邦大学習志野キャンパス
薬学部C館 C-101講義室

司会進行：桐生 道明（薬学部公開講座委員）

13：30～13：35 開会の挨拶 加藤 文男（東邦大学薬学部長）

13：35～13：50 講演 1

「標準がん薬物療法とは？」

演者：篠原 悦子

（東邦大学薬学部 臨床薬学研究室 准教授）

13：50～14：50 講演 2

「抗がん剤治療における支持療法とは？」

座長：石井 敏浩

（東邦大学薬学部 臨床薬学研修センター 教授）

演者：加藤 裕芳

（東邦大学医療センター大橋病院 薬剤部 副部長）

14：50～15：00 質疑応答

15：00～15：15 休憩（ドリンクサービス）

15：15～16：15 講演 3

「最新の大腸がん薬物療法」

座長：石井 敏浩

演者：吉野 孝之

（国立がん研究センター東病院 消化管内科 医長）

16：15～16：25 質疑応答

16：25～16：30 閉会の挨拶 福島 健（薬学部公開講座委員長）

標準がん薬物療法とは？

東邦大学薬学部臨床薬学研究室

篠原悦子

がんによって死亡する日本人は、2009年では年間約34万3,954人と総死亡の3割を占め、1980年から死因のトップを占めています。2005年にはがんによる死亡者数が32万5,885人で人口10万対死亡率は258.2、総死亡の30.1%となっており、2020年には死亡者数は45万～50万人に達すると推計されています。

現在、がんの治療では、治療成績を向上させるために、抗がん剤を用いた薬物療法に手術や放射線治療を組み合わせた集学的治療が行われています。これは最適ながん治療法を最適な治療時期に併用することにより、お互いの短所を補い治療効果の向上を目指した治療法です。手術、薬物療法、放射線療法は三大療法と呼ばれ、がんの種類や病期によって組み合わせて行われます。手術の前後に薬物療法を行う術前・術後補助化学療法、手術中に放射線を照射する術中放射線療法、抗がん剤と放射線を組み合わせる化学放射線療法などがあります。ただし、抗がん剤がよく効くがん（表1）、放射線療法がよく効くがんなど、がんの種類や病期によってその効果は異なります。

がん薬物療法は抗がん剤を用いてがん細胞の増殖を抑え、がん細胞を破壊する治療法です。三大療法のなかで手術と放射線療法は局所療法であり、局所にとどまっているがんを対象としたものです。一方、薬物療法は全身に散らばったがん細胞を可能な限り死滅させる全身療法で、抗がん剤が使用されます。近年は優れた抗がん剤が次々に開発されています。抗がん剤は大きく作用機序により細胞障害性抗がん剤と分子標的薬に分けられます。細胞障害性抗がん剤はDNAに直接作用してがん細胞の増殖を抑制する薬剤で、代謝拮抗剤、アルキル化剤、抗がん性抗生物質、微小管障害剤などがあります。分子標的薬はがん細胞が持つ特徴を分子レベルでとらえ、それを標的として開発された薬剤で、副作用が皆無ではありませんが従来の抗がん剤に比べて少ないのが特徴です。

がん薬物療法の標準的な治療法（標準療法）は、ある時点での、科学的根拠に基づいた最も安全で効果的で、多くの患者さんに行われる治療法です。各がん種に対して行われる国内外の臨床試験結果により確立されていきます。現在、標準がん薬物療法は、「診療ガイドライン」という形でがんの種類別に公表されています。表2に「診療ガイドライン」が掲載されているウェブサイトを示しましたので、参考にさせていただきたいと思います。しかし、国内の診療ガイドラインについてはおおむね3年間隔で改訂されるため、常に最新の標準療法を網羅しているものではないことを認識し、入手した際には最新版であるかど

うかの確認が必要です。実際の臨床現場では最新の標準がん薬物療法に関する情報は、主に海外のASCO (American Society of Clinical Oncology) ガイドラインやNCCN (National Comprehensive Cancer Network) ガイドラインなどから入手し、治療が行われています。また、「がん情報サービス」には、医療関係者向け情報の医学情報中に各種がんのエビデンスデータベースが掲載されており、信頼性の高いサイトとなっています。がん薬物療法は日進月歩で進化しています。現時点で標準とされる薬物療法が、今後報告される臨床試験結果により、大きく変わっていくことも予想されます。

今回は、国内において大腸がん治療の多くの臨床試験に関わられ、最先端で診療をされている医師より、分子標的薬の登場により大きく変化した最新の大腸がん薬物療法について講演していただきます。

また、がんの治療は、いくつかの治療法が組み合わせられることも多く、治療が複雑になり、いろいろな副作用も出現しています。このため、がんの治療では医師をはじめとして医療スタッフがチームを組み、それぞれが専門性を発揮する「チーム医療」が行われています。そのなかで、薬剤師はその治療継続のために、患者面談（服薬指導）と臨床検査値などの確認をとおして、副作用をチェックし、副作用の重篤化を防いでいます。さらに、副作用を和らげる支持療法でも新たな薬剤が加わり、がんの症状や患者さんのQOL (Quality of Life：生活の質) が改善しています。

本日の講演をとおして、分子標的薬の開発や支持療法の進歩により、がん薬物療法は大きく変化していることを知っていただきたいと思います。

表1. 各種がんに対するがん薬物療法の有効性

治癒が期待できる	急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（中高悪性度）、胚細胞腫瘍、絨毛がん
延命が期待できる	乳がん、卵巣がん、小細胞肺がん、大腸がん、多発性骨髄腫、慢性骨髄性白血病、非ホジキンリンパ腫（低悪性度）、骨肉腫
症状緩和が期待できる	頭頸部がん、食道がん、子宮がん、非小細胞肺がん、胃がん、腎がん、膀胱がん、前立腺がん、膵がん、肝がん、脳腫瘍、軟部組織腫瘍
がん薬物療法の期待が小さい	悪性黒色腫、甲状腺がん

がん診療レジデントマニュアル第5版 p21 医学書院より

表2. がんの治療に関するウェブサイト

国立がん研究センター・がん対策情報センターがん情報サービス	http://ganjoho.jp/
日本癌治療学会、がん診療ガイドライン（医療従事者向け）	http://www.jsco-cpg.jp/
医療情報サービス Minds	http://minds.jcqh.or.jp/

抗がん剤治療における支持療法とは？

東邦大学医療センター大橋病院薬剤部

加藤 裕 芳

1. はじめに

2011年7月、乳癌に対する新規の抗がん剤、エリブリンメシル酸塩（商品名ハラヴェン[®] 静注1mg）が承認されました。それは、再発乳がん患者を対象とした臨床試験において、従来の治療法と比較して生存期間を2.7カ月延長させるなど、再発乳がん患者の延命に新たな希望をもたらしました。その一方で副作用は、好中球減少（98.8%）、白血球減少（98.8%）、脱毛症（58.0%）、リンパ球減少（54.3%）、疲労（44.4%）、食欲減退（43.2%）、悪心（42.0%）、口内炎（38.3%）、味覚異常（33.3%）、ヘモグロビン減少（32.1%）、AST上昇（29.6%）、ALT上昇（27.2%）、CK上昇（25.9%）、発熱（24.7%）、末梢神経障害（24.7%）、 γ -GTP上昇（19.8%）、嘔吐（14.8%）、頭痛（14.8%）、下痢（13.6%）、血小板減少（11.1%）、倦怠感（11.1%）、発疹（11.1%）などが添付文書に記載されており、重篤で数多くの副作用が高い頻度で出現することが分かります。

なぜ、抗がん剤はこのように副作用が多いのでしょうか。その理由として、がん細胞に対する効果とヒトの正常細胞に対する作用が同一であること、副作用が現れても許容される範囲内でより高い抗腫瘍効果を得ることを目標にその用量が設定されているため、一般薬に比べて、治療域と副作用域が近接しているなどがあげられます（図1）。これら抗がん剤の副作用は、一般薬に比べて発現頻度が高く、患者さんにとっては耐えがたく、治療の継続にも高い影響を与えるため、いかに副作用対策を適切に講ずるかが抗がん剤治療の重要なポイントとなっています。

今回、抗がん剤治療で発生する主な副作用とそれを抑える支持療法について紹介するとともに、医療チームの中での薬剤師の役割についてお話いたします。

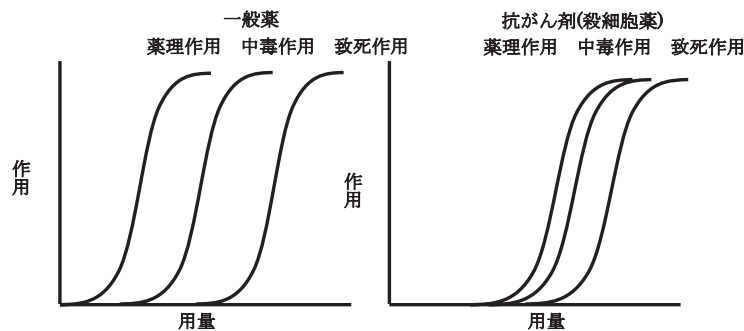


図1. 一般薬と抗がん剤の違い

2. 抗がん剤投与により減少した白血球（好中球）を増やすG-CSF薬

多くの抗がん剤は殺細胞薬（cytotoxic drug）と呼ばれ、がん細胞が分裂そして増殖する細胞周期の過程でその作用を発現します。そのため、ヒトの体においても細胞分裂を繰り返し増殖が活発な細胞、すなわち、消化管の上皮細胞や毛根細胞、骨髄細胞がより障害を受けることとなります。消化管の上皮細胞の障害では下痢、毛根細胞では脱毛、そして骨髄細胞では骨髄抑制により、白血球減少（好中球減少）、赤血球減少、血小板減少が出現します。白血球（好中球）が減少すると病原体に対する抵抗力が落ち感染症にかかりやすい状態に、赤血球が減少すると貧血に、血小板が減少すると出血傾向を起こしやすくなります。

抗がん剤を投与すると時間とともに白血球（好中球）、血小板、赤血球などがしだいに減少します。それぞれの働きが弱まって臨床症状が出現しますが軽度の場合は可逆的で、再び元の数に戻るため治療の対象にはならないことがほとんどです。ただし重篤な場合は致命的になりうるため、抗がん剤治療を開始する際は、臨床検査値の変化を見極めて治療を開始することが重要です。抗がん剤投与後の骨髄抑制では、特に好中球の減少が問題となります。好中球が減少している間の発熱は、総称して発熱性好中球減少症（febrileneutropenia:FN）と呼ばれ、抗菌薬療法や、顆粒球コロニー刺激因子G-CSF（granulocyte-colony stimulating factor）の投与が必要となる場合があります。G-CSFは糖タンパク質の造血因子で、骨髄中の顆粒球系前駆細胞（CFU-G）に働き、好中球への分化と増殖を促進させ、減少した好中球を短期間で増加させる作用があり、1990年代以降の抗がん剤治療の支持療法として重要な役割を果たしてきました。しかし、FNに対するG-CSF+抗菌剤投与に関する多くの臨床試験の解析からは、G-CSFの使用は全死亡率には影響は及ぼさなく、入院期間や好中球数回復までの期間を有意に減少させることが明らかになりました¹⁾。従って、重篤な感染症を合併するリスクが高いFN患者や予後不良因子を有する患者（表1）にはG-CSF製剤の投与を考慮するとされています。

表1. FNにおけるG-CSFの使用に関するASCOガイドライン（2006）

- | | |
|--|----------------------|
| 1) 10日を超える発熱かつ $100/\text{mm}^3$ 未満の好中球減少症が予測される | |
| 2) 65歳を超える | 3) 悪性腫瘍がコントロールされていない |
| 4) 肺炎 | 5) 低血圧や多臓器不全（敗血症） |
| 6) 侵襲性真菌症 | 7) 発熱時の入院 |
| などにおいてはG-CSFの投与を考慮してもよい。 | |

3. 抗がん剤投与による3つのタイプの悪心（吐き気）・嘔吐

抗がん剤治療においては、悪心・嘔吐が頻繁に発生し、食欲不振、脱水、低栄養、電解質異常などの症状を伴い、患者さんにとって最も辛い症状のひとつであり、がん化学療法の継続を困難にする場合もあります。それは、発生する時期により、抗がん剤の投与後1

～2時間くらいから始まり24時間以内に消失する急性嘔吐、投与後24～48時間とやや遅れて始まり数日間続く遅発性嘔吐、抗がん剤投与前に発生する予測性嘔吐に分けられます。それら3つの悪心・嘔吐の作用メカニズムは異なるため、それに対応する治療薬も異なります。

1) 急性の悪心・嘔吐

抗がん剤を投与してから1～2時間くらいから始まり24時間以内に消失する悪心・嘔吐のことを言います。その作用メカニズムは、投与された抗がん剤の刺激により回腸の腸クロム親和性細胞から生理活性アミンのひとつであるセロトニンが遊離し、上部消化管壁に存在する5-HT₃受容体に結合して、求心性線維を経て嘔吐中枢を刺激するため考えられています。前述のGCS-Fと同時期に、遊離したセロトニンが5-HT₃受容体に結合するのを阻害する5-HT₃受容体拮抗薬が登場して、急性の悪心・嘔吐は抑えられ、患者さんQOL（生活の質）は大きく改善されました。

2) 遅発性の悪心・嘔吐

抗がん剤投与開始後24時間以降に発生し1～7日間は継続する悪心・嘔吐のことを言います。作用メカニズムは詳細には解明されていませんが、抗がん剤により壊された細胞より放出したタキキニンのひとつであるサブスタンスPが嘔吐中枢に存在するNK-1受容体を刺激することにより発生すると考えられています。これら遅発性の悪心・嘔吐に対しては、長年、副腎皮質ホルモン剤のデキサメタゾン（商品名デカドロン®）とD₂受容体拮抗薬であるメトクロプラミド（商品名プリンペラン®）が使用されてきましたが十分な制吐効果は得られていませんでした。2009年サブスタンスPが嘔吐中枢にあるNK-1受容体への結合を阻害するNK-1受容体拮抗薬のアプレピタント（商品名イメンド®）が承認され、遅発性の悪心・嘔吐も大きく改善することになりました。その制吐効果は国内の臨床試験において、2～5日の嘔吐なしが従来の支持療法の51.7%から72.6%に改善されました²⁾。

3) 予測性の悪心・嘔吐

過去の抗がん剤治療で悪心・嘔吐のコントロールが十分に出来なかった患者さんにおいて、次の抗がん剤投与前に悪心・嘔吐が現れることを言います。過去の経験による不安などが精神的要因になり、大脳皮質から嘔吐中枢への刺激によるものと考えられています。ベンゾジアゼピン系の抗不安薬や、抗ヒスタミン薬などが制吐剤として使用されます。

4) 抗がん剤の種類により強さが異なる悪心・嘔吐

抗がん剤投与により嘔吐が発生する頻度は、抗がん剤により異なります。肺がんや胃がんなど多くの固形がんで使用されるシスプラチン（商品名ランダ®、プリプラチン®）では90%以上の患者さんで発生しますが、血液のがんなどに使用されるビンクリスチン（商品名オンコビン®）では10%以下と少なく使用する抗がん剤により大きく異なります。このため、抗がん剤の種類や投与量により嘔吐リスクが分類され、それぞれに相当する制吐剤の組み合わせがガイドライン（表2）に示されています。

表2. がん診療ガイドライン制吐療法（日本癌治療学会）

催吐分類	制吐剤	急性催吐		遅発性催吐		
		1日	2日	3日	4日	5日
高度(催吐性)リスク (催吐頻度>90%)	NK-1受容体拮抗薬 5HT ₃ 受容体拮抗薬 デキサメタゾン	125mg ○ 9.9mg(注射)	80mg 8mg(内服)	80mg 8mg(内服)	8mg(内服)	(8mg(内服))
中等度(催吐性)リスク (催吐頻度30~90%)	5HT ₃ 受容体拮抗薬 デキサメタゾン	○ 9.9mg(注射)	8mg(内服)	8mg(内服)	(8mg(内服))	
オプション(カルボプラチン、イホスファミド、メトトレキサートなど使用)	NK-1受容体拮抗薬 5HT ₃ 受容体拮抗薬 デキサメタゾン	125mg ○ 4.95mg(注射)	80mg ((4mg(内服))	80mg ((4mg(内服))	((4mg(内服))	
軽度(催吐性)リスク (催吐頻度10~30%)	デキサメタゾン	6.6mg(注射)				
最少度(催吐性)リスク (催吐頻度<10%)		通常、予防的な制吐療法は推奨されない				

4. 薬物治療では治せない口内炎

口内炎は抗がん剤治療の約40%程度に認められる副作用で、疼痛や経口摂取が出来なくなるなど患者さんのQOLを損なうだけではなく、二次感染のリスクも増大させます。発生メカニズムとしては、①抗がん剤による口腔粘膜に対する直接の破壊や生理的な粘膜再生障害、②白血球・好中球減少に伴う二次的な口腔内感染が考えられています。しかし、口内炎に対する治療薬ははまだ開発されておらず、口内炎がいったん発生すると治療には時間がかかることが多いため、予防が重要です。そのため、抗がん剤投与前に歯科治療を行うなど、医師、看護師、薬剤師に加えて歯科医師、歯科衛生士などと協働して口腔マネジメントを行うことが不可欠となっています。

5. 末梢神経障害

ニチニチソウから取れる抗がん剤として知られているビンカアルカロイド系抗がん剤や多くの固形癌に使用されているプラチナ系抗がん剤、また、タキサン系抗がん剤を投与すると手足の指先に「ジリジリ」や「ビリビリ」するような痛みやしびれを感じるいわゆる「末梢神経障害」と呼ばれる症状が発生して、患者さんのQOLを低下させています。これらは投与量に依存して発生頻度が高くなり、大腸がん治療のオキサリプラチン（商品名エルプラット®）では投与量680mg/m²で20%以上において中等度の症状が出現すると言われています。その対処法として神経障害性疼痛薬のプレガバリン（商品名リリカ®）³⁾や漢方薬の牛車腎気丸⁴⁾などが報告されていますが十分なエビデンスのある治療ではなく、原因となる抗がん剤の減量、中止が唯一の治療法となっています。

6. 新たに誕生した分子標的薬とその副作用

20世紀末ごろから新しいタイプの抗がん剤である分子標的薬が登場し、各種がん標準治療が大きく書き換えられています。分子標的薬は従来のがん細胞を殺すという作用とは異なり、がん細胞が増殖、転移する際にできる遺伝子産物の働きを抑えることで、がん細胞

の増殖を抑制します。このように分子標的薬は、がん細胞が持っている特定の分子をターゲットにするためにがん細胞に対する特異性が高く、骨髄抑制、脱毛、消化管の粘膜障害、口内炎などの重篤な副作用は減少しました。しかし、個々の薬剤で特徴的な副作用が新たに出現しそのマネジメントが求められています。例えば、大腸がん、肺がん、乳がんに対して使用されるベバシズマブ（商品名アバスタ®）では高血圧（14.6%）、鼻出血（10.0%）など従来の抗がん剤にはない副作用が報告されています。また、肺がんの治療薬であるゲフィチニブ（商品名イレッサ®）では急性肺障害・間質性肺炎（5.8%）、大腸がんの2次治療薬のセツキシマブ（商品名アービタックス®）ではご瘡（にきび）（87.2%）、乳がんのトラスツズマブ（商品名ハーセプチン®）では心障害（頻度不明）、肝細胞癌・腎癌の治療薬ソラフェニブ（商品名ネクサバル®）では手足症候群（55.2%）、高血圧（27.6%）など、個々の分子標的薬にはそれぞれ特徴的な副作用があり、個別の副作用対策が求められています。

7. おわりに

現在、医学・薬学における基礎研究、臨床研究の発展は目覚ましく、毎年、新規の抗がん剤が開発され、それとともに新たながん薬物治療が誕生しています。しかし、いかに優れた抗がん剤が開発されたとしても、支持療法の質的向上なくして患者さんのQOLを高めることはできず、十分な治療成績の向上は望めません。適切な抗がん剤治療を行うためには、患者さんが苦痛に感じる身体症状を取り除き、あるいは緩和し、抗がん治療を乗り越えられるように支持することが大切です。支持療法に限られたことではありませんが、標準治療を踏まえたうえで、患者さん個々の背景や薬物の薬理学的特性などを十分に把握し、最善の薬物療法を提供することが私たち薬剤師に求められています。

参考文献

- 1) Clark OAC et al. J Clin Oncol 2005; 23:4198-4214
- 2) 高橋利明ほか：Cancer Sci. 2010; 101:2455
- 3) Dworkin RH et al. Pain 2007; 132:237-251
- 4) Nishioka M, et al. Int J Clin Oncol 2011; 16:322-327
- 5) 勝俣範之他, がん診療レジデントマニュアル第5版, 医学書院, 2010
- 6) 遠藤一司, 改訂版がん化学療法レジメンハンドブック, 羊土社, 2011

最新の大腸がん薬物療法

国立がん研究センター東病院消化管内科

吉野孝之

はじめに

有効な治療が存在しなかった時代、切除不能・再発進行大腸がんの生存期間（overall survival; OS）中央値は6カ月程度であった。1980年代の5-FU/leucovorin（LV）、2000年以降のoxaliplatinを含むFOLFOX（5-FU/LV+oxaliplatin）療法、CapeOX（capecitabine+oxaliplatin）療法あるいはirinotecanを含むFOLFIRI（5-FU/LV+irinotecan）療法の登場により、OS中央値は20カ月を超えるようになった。抗VEGF（vascular endothelial growth factor）抗体であるbevacizumab、抗EGFR（epidermal growth factor receptor）抗体であるcetuximab、panitumumabなどの分子標的治療薬を始めとする新薬導入により、切除不能・再発進行大腸がんのOS中央値は24カ月に到達し、KRAS遺伝子変異検査による個別化治療も開始された。術後補助化学療法の適応はhigh-risk stage IIとstage III症例であり、標準治療はFOLFOXまたはCapeOX療法である。

1 切除不能・再発進行大腸がんの薬物療法

1) 薬物療法の概要

切除不能の進行再発大腸癌の予後、Best Supportive Care（BSC）のみであった時代から5-FU、irinotecan、oxaliplatinといった殺細胞薬、更にはbevacizumab、cetuximab、panitumumabといった分子標的治療薬の導入により改善されてきた。Bevacizumabは、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）に対するキメラ型ヒト化IgGモノクローナル抗体である。特にVEGF-Aに対する中和抗体であり、VEGF-Aに結合することにより受容体（VEGFR-1、-2）への結合を阻害しシグナル伝達を阻害する。Cetuximabは上皮成長因子受容体（EGFR）に対するIgG1サブクラスのキメラ化モノクローナル抗体である。CetuximabはヒトEGFRの細胞外領域に結合し、リガンド結合を競合的に阻害する。Panitumumabは、cetuximabと異なり完全ヒト型のEGFR抗体（IgG2）であり、infusion reactionの頻度が少ない。本邦の2010年度版の大腸癌治療ガイドラインは、NCCNのガイドライン¹とほぼ同様に複数の標準治療が記載され、個々の患者に即した治療選択が必要となっている²（図）。

大多数の大腸癌患者の治療の主な目的は、腫瘍の増殖を抑え、無増悪生存期間（progression-free survival; PFS）およびOSを延長することである。一方、切除不能であるが転移が限局している場合（特に肝転移）には奏効後に治癒切除が可能となることが報

告されている。また、奏効割合（response rate; RR）が高いほど治癒切除が可能となった割合が高いことも報告されており、限局例や有症状の症例に対しては腫瘍縮小を得るため奏効割合を参考に治療を選択することも考えられる。

2) 抗EGFR抗体薬の治療予測としてのKRAS 遺伝子検査

切除不能の進行再発大腸がんを用いられる抗悪性腫瘍剤のうち、治療前に効果が期待される症例を絞り込めるのは抗EGFR抗体薬のみである。EGFRの下流に位置するKRAS遺伝子変異例では異常蛋白により恒常的に下流の経路が亢進し、抗EGFR抗体薬の効果が期待できないことが複数の臨床試験の後解析の結果から示されており、現時点ではKRAS遺伝子変異を有しない症例に限定して抗EGFR抗体薬を使用すべきであることのコンセンサスが得られている。なお免疫染色によるEGFRの発現の効果予測因子としての意義は乏しい。

3) 一次治療

全身状態の保たれている症例に対する現在の標準治療は化学療法（FOLFOX/CapeOX/FOLFIRI療法）と分子標的治療薬（bevacizumabもしくは抗EGFR抗体薬）の併用療法が標準治療である（図）。FOLFOX療法やFOLFIRI療法はいずれも5-FU/LVのみよりも生存期間で優れており、またFOLFOXとFOLFIRI療法のいずれを先に用いても、ほぼ同様のOSが示されることがV308試験から示されている。またCapeOX療法のFOLFOX療法に対する非劣性もNO16966試験の結果より示されており、それぞれの治療に伴う有害事象やスケジューリングなどを患者に十分説明し治療を決定することが重要である。FOLFOX療法では特に末梢神経障害が、CapeOX療法では手足皮膚症候群と末梢神経障害が、FOLFIRI療法では脱毛・下痢・全身倦怠感などの症状がそれぞれ特徴的な毒性として問題となる。高度の臓器障害や毒性のためirinotecanやoxaliplatinに耐用性がないと考えられる症例では5-FU/LVやcapecitabine療法も選択される。

大腸癌に対する一次治療として分子標的治療薬を併用した主な臨床試験の結果を表1に示す。Bevacizumabの併用³により、PFSの延長が示されているが、oxaliplatinベースのNO16966試験では期待されたほどの結果ではなかった。本試験では、oxaliplatinの末梢神経障害発症時にbevacizumabや5-FUの投与も中止され、病勢の進行まで治療が継続されなかったことが一つの理由として考えられている。Oxaliplatinを神経障害で一旦休止した後は5-FU/LVにbevacizumabを併用し、その後増悪しても神経障害が回復していればoxaliplatinを再導入する治療が一次治療として比較的広く用いられている。

抗EGFR抗体薬を初回治療で使用した試験においても、KRAS野生型においてその上乗せ効果が示され、特に奏効割合の上乗せ効果はほぼ一貫している⁴（表1）。FOLFOXとCapeOXにCetuximabの上乗せ効果を検証した英国のCOIN試験においては、CapeOX群に

おける上乗せ効果を認めないことが示されており、CapeOX療法と抗EGFR抗体薬の使用は現時点では勧められていない。現在KRAS野生型の初回治療例を対象に化学療法に bevacizumabもしくはcetuximabを上乗せする大規模な第Ⅲ相試験（Fire-3、CALGB/SWOG 80405）が進行中であるが、現状では直接比較の試験結果がないため、いずれの分子標的治療薬を選択するのか議論の余地がある。Bevacizumabは蛋白尿、高血圧といった特徴的な毒性が比較的高い頻度で認められる。また、出血、消化管穿孔、血栓・塞栓症などの有害事象の頻度が化学療法単独よりも増加することが報告されており十分な注意が必要ではあるが、その頻度は少なく、治療期間が長くなる一次治療において併用しやすい薬剤である。抗EGFR抗体薬においては、高頻度で皮膚毒性が出現し、継続困難となるgrade 3以上の頻度も5-30%報告され、そのマネジメントが重要である。Bevacizumabに比較して抗EGFR抗体薬では後方治療においても有効性が認められているため、bevacizumabを一次治療で使用する戦略が現在の主流であると考えられる。一方、切除不能である転移巣（主に肝転移）を縮小させ、その後の治癒切除を目指す場合や腫瘍に伴う高度の早期の症状改善を目指すために腫瘍縮小を期待した場合には一次治療から抗EGFR抗体薬を使用することが選択肢となると考えられる。KRAS遺伝子変異例の場合は抗EGFR抗体薬の使用機会はなく、bevacizumabが選択肢となる。

4) 二次治療、三次治療

一次治療と異なるベースの化学療法が選択される(図)。二次治療における各種臨床試験の結果を示す⁵⁾(表2)。現在最も汎用されているFOLFOX/ CapeOX療法+bevacizumab併用が一次治療で行われた後には、KRAS野生型であればirinotecanベースの化学療法単独もしくは、抗EGFR抗体薬の併用が推奨されている。EPIC試験（irinotecan +/- cetuximab）においては、cetuximab併用群で有意なPFS延長とRRの改善を認めたものの、非併用群の半数近い症例の後治療でcetuximabが使用され、結果としてOSに差を認めなかった。FOLFIRI療法にpanitumumabの上乗せが検証された20050181試験においては、KRAS野生型においてPFSの有意な延長とRRの改善を認め、OSでは統計学的有意差はないものの併用群で良好な傾向であった。一方で、2012年米国臨床腫瘍学会学術集会で、bevacizumabを併用した一次治療に抵抗性になった後に二次治療としてもbevacizumabを継続使用した群（bevacizumab beyond PD, BBP）でbevacizumab非併用群よりOSが有意に良好なことが報告されていた（AIO0504試験）。bevacizumabを一次治療で使用するが主流であるため、二次治療としてbevacizumabを継続使用する治療戦略が標準化すると考える。

二次治療までに抗EGFR抗体薬を使用されていない場合には、三次治療として抗EGFR抗体薬を使用することによりOSが延長することがcetuximabやpanitumumabとplaceboを比較した比較試験より示されている。また、大規模なランダム化第Ⅱ相試験として、irinotecan不応の大腸がん329例に対して、cetuximab単独療法とcetuximab+irinotecan併

用療法が比較され、結果としてRR (22.9 vs. 10.8%) とPFS (4.1 vs. 1.5 ヶ月) のいずれにおいても抵抗性となったはずの薬剤であるirinotecanを併用した群で優れていた。よって、irinotecan、oxaliplatin、bevacizumab使用後の三次治療としては、抗EGFR抗体とirinotecanの併用が標準的と考えられる。

5) 期待される新薬

Afliberceptは、VEGF-AやVEGF-B、胎盤成長因子 (PlGF: Placental Growth Factor) に、通常受容体よりも強い親和力で結合する融合蛋白質である。Oxaliplatin治療歴のある進行再発大腸癌患者に対するphase III試験において、FOLFIRI療法とafliberceptの併用群はplacebo併用群と比較して、生存期間中央値は13.50カ月vs. 12.06カ月と統計学的に有意な延長が示された (HR 0.817, p=0.0032)。

Regorafenibは経口マルチキナーゼ阻害剤で、VEGF受容体と血管内皮細胞に特異的に発現するTIE 2受容体の両方を標的として血管新生阻害作用を発揮する。標準治療後に進行した転移性大腸癌に対するRegorafenibとplaceboを比較するglobal phase III試験において、中間解析の結果、全生存期間の延長が確認された。

他にも経口のヌクレオシド系抗悪性腫瘍剤TAS102の有望な結果が、ランダム化第II相試験から報告され、今後の臨床試験結果が期待される。

2 術後補助化学療法

欧米を中心とした臨床試験の結果 (MOSAIC試験⁶、C-07試験、NO16968試験) に基づき、stage IIIの結腸がんに対してはFOLFOX療法もしくはCapeOX療法が標準的と考えられている。本邦においても、術後補助療法としてのFOLFOX療法・CapeOX療法が承認されている。欧米では、直腸がんに対して術前化学放射線療法を行い、その後手術を行うことが標準的であるため、これらの臨床試験においては下部直腸がんが除外されているが、本邦においては術前の化学放射線療法が一般的ではなく、直腸がんに対しても結腸がんに準じた術後補助療法が行われることが多い。

近年の大腸がんに対する術後補助療法の臨床試験を表3に示す。1980年代後半以降、5-FU/levamisole療法や5-FU/LV療法において、術後補助薬物療法の手術単独群に対する有用性が示された。Intergroup (INT)-0089試験において、6か月間のweekly 5-FU/high dose LV療法が標準と考えられるようになった。また、投与期間を12か月間と延長する意義は認められず、以後の補助療法においては投与期間が6ヶ月と設定されている。また、5-FU/LVの投与方法として、bolus 5-FUよりもinfusionalの5-FUを主体とした投与方法 (de Gramont regimen, LV 5 FU 2) のほうが、効果と毒性の点で優れていることが示唆された。その後、Stage II、IIIの結腸がんを対象として、LV 5 FU 2にoxaliplatinを加えたFOLFOX 4療法とLV 5 FU 2療法を比較したMOSAIC試験では、5年の無病生存率

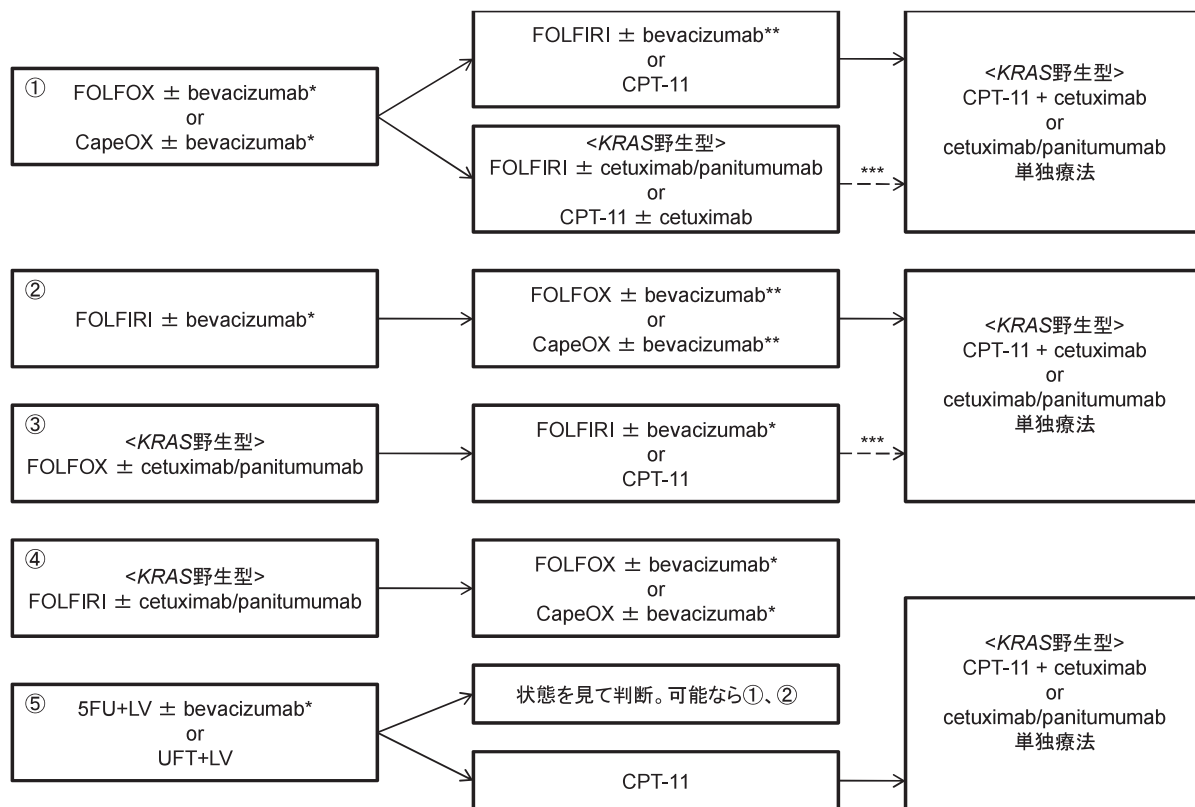
(disease free survival; DFS) において、FOLFOX群73.3%、LV 5FU 2群67.4%で有意にFOLFOXが有意に良好であることが示された。Stage別では、StageⅢの5年DFSは、FOLFOXが良好であったが(66.4% vs 59.9%)、stageⅡにおいては差が僅かであった(83.7 vs. 79.9%)。ただし、high-risk stageⅡに限ると5年DFSでFOLFOXが良好な傾向であった(82.3% vs 74.6%)。Oxaliplatinの併用により末梢神経障害が高率に出現し(grade 3が12.5%)、治療終了3年後にも約18%に認められていたものの、grade 3は0.6%と低下していた。さらに、stageⅢに対する術後補助療法として、CapeOX療法とbolus 5-FU/LVを比較したNO16968試験(XELOXA試験)においても、3年DFSが70.9% vs. 66.5%とCapeOX群で有意に良好であった。これらの臨床試験より、stageⅢ結腸がん補助化学療法における5-FU/LVへのoxaliplatinの上乗せ効果が証明され、標準治療と考えられている。StageⅡに関しては、high riskに限定し補助療法を考慮することが考えられるが、議論の余地がある。

一方irinotecanはCALGB C89803試験、PETACC-3試験、ACCORD-02試験、CPT-GMA-301試験において、術後補助療法として5-FU/LVへの上乗せ効果が示されず、術後補助療法として推奨されていない。同様にbevacizumab, cetuximab についてFOLFOX療法における上乗せ効果がNSABP C-08試験、AVANT試験、NCCTG N0147試験、PETACC-8試験において検証されたが上乗せ効果が示されなかった。

現在、FOLFOX療法またはCapeOX療法の3ヶ月対6ヶ月の比較試験が、ギリシャ、フランス、米国、イギリス、イタリア、日本で別々に行われ、さらにhigh-risk stageⅡとStageⅢを対象にそれぞれ2,000例、10,500万例の併合解析(IDEA: International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy)が予定される。FOLFOX療法またはCapeOX療法の3ヶ月を標準治療とする方向で検討がなされている。

参考文献

1. National Comprehensive Cancer Network: NCCN clinical practice guidelines in Oncology, Gastric Cancer V.2.2012.
(http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
2. 大腸癌研究会(編): 大腸癌治療ガイドライン、金原出版、東京、2010
3. Hurwitz H, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 350 : 2335-2342, 2004
4. Van Cutsem E, et al : Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 360 : 1408-1417, 2009
5. Jonker DJ, et al: Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med 357 : 2040-2048, 2007
6. Andre T, et al : Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 350 : 2343-2351, 2004



*: bevacizumabの投与が推奨されるが、投与の適応でないと判断した場合はその限りではない。

** : 一次治療においてbevacizumabを投与していない場合、および一次治療の効果が持続しているがCPT-11やL-OHPの毒性のために投与を中止した場合は、二次治療でbevacizumabの投与が推奨される。

***: 二次治療までに抗EGFR抗体薬を未使用の場合。

図 進行・再発大腸がんに対する化学療法のアプローチ
(2010 大腸がん治療ガイドラインより抜粋)

Study	Phase	Treatment	n	RR (%)	PFS (months)	OS (months)
AVF2107g	III	IFL+BV	402	44.8	10.6	20.3
		IFL	411	34.8	6.2	15.6
				<i>P=0.004</i>	<i>P<0.0001</i>	<i>P<0.001</i>
					<i>HR=0.54</i>	<i>HR=0.66</i>
AVF2192g	II	FL+BV	104	26	9.2	16.6
		FL	105	15.2	5.5	12.9
				<i>P=0.055</i>	<i>P=0.0002</i>	<i>P=0.16</i>
					<i>HR=0.50</i>	<i>HR=0.79</i>
NO16966	III	FOLFOX4/CapeOX+B\	699	38	9.4	21.3
		FOLFOX4/CapeOX	701	38	8	19.9
				<i>P=0.99</i>	<i>P=0.0023</i>	<i>P=0.0769</i>
					<i>HR=0.83</i>	<i>HR=0.89</i>
BICC-C	III	FOLFIRI+BV	57	57.9	11.2	28
		mIFL+BV	60	53.3	8.3	19.2
					<i>P=0.28</i>	<i>P=0.037</i>
						<i>HR=1.79</i>
CRYSTAL*	III	FOLFIRI+Cmab	172	59.3	9.9	24.9
		FOLFIRI	176	43.2	8.7	21
				<i>p=0.0025</i>	<i>p=0.017</i>	<i>p=0.22</i>
					<i>HR=0.68</i>	<i>HR=0.84</i>
OPUS*	II	FOLFOX+Cmab	82	57	8.3	18.5
		FOLFOX	97	34	7.2	22.8
				<i>p=0.0027</i>	<i>p=0.0064</i>	<i>p=0.39</i>
					<i>HR=0.567</i>	<i>HR=0.855</i>
COIN*	III	FOLFOX/XELOX+Cma	367	64	8.6	17
		FOLFOX/XELOX	362	57	8.6	17.9
				<i>p=0.049</i>	<i>p=0.60</i>	<i>p=0.67</i>
					<i>HR=0.96</i>	<i>HR=1.04</i>
PRIME*	III	FOLFOX4+Pmab	325	55	9.6	23.9
		FOLFOX4	331	48	8	19.7
				<i>P=0.07</i>	<i>P=0.02</i>	<i>P=0.072</i>
					<i>HR=0.80</i>	<i>HR=0.83</i>

* KRAS野生型のみ

表1 一次治療における主な臨床試験結果

Study	Phase	Line	Treatment	n	RR	PFS	OS
E3200	III	2nd (after irinotecan,5-FU)	FOLFOX+BV	286	22.7	7.3	12.9
			FOLFOX	291	8.6	4.7	10.8
					<i>P</i> <0.0001	<i>P</i> =0.61 HR=0.61	<i>P</i> =0.0011 HR=0.75
AIO0504	III	2nd (after BV containing chemotherapy)	BV	243	3.3	2.7	10.2
			chemotherapy+BV	409	5.4	5.7	11.2
			chemotherapy	411	3.9	4.1	9.8
				<i>P</i> =0.3113	<i>P</i> <0.0001 HR=0.68	<i>P</i> =0.0062 HR=0.81	
VELOUR	III	2nd (after oxaliplatin,5-FU)	FOLFIRI+afibercept	612	19.8	6.9	13.5
			FOLFIRI	614	11.1	4.7	12.1
					<i>P</i> =0.0001	<i>P</i> =0.00007 HR=0.76	<i>P</i> =0.0032 HR=0.82
EPIC	III	2nd (after oxaliplatin,5-FU)	Irinotecan+Cmab	648	16.4	4	10.7
			Irinotecan	650	4.2	2.6	10
					<i>P</i> <0.0001	<i>P</i> <0.0001 HR=0.692	<i>P</i> =0.71 HR=0.975
20050181*	III	2nd (after 5-FU with or without oxaliplatin)	FOLFIRI+Pmab	303	35	5.9	14.5
			FOLFIRI	294	10	3.9	12.5
					<i>P</i> <0.001	<i>P</i> =0.004 HR=0.73	<i>P</i> =0.12 HR=0.85
BOND-1	II	2nd or later (Refractory irinotecan 63% prior oxaliplatin)	Cmab+irinotecan	218	22.9	4.1	8.6
			Cmab	119	10.8	1.5	6.9
					<i>P</i> =0.007	<i>P</i> <0.001 HR=0.40	<i>P</i> =0.48 HR=0.55
CO-17*	III	3rd or later	Cmab	303	12.8	3.7	9.5
			Placebo	294	1.2	1.9	4.8
						<i>P</i> =0.004 HR=0.40	<i>P</i> <0.001 HR=0.55
2002408*	III	3rd or later	Pmab	124	17	12.3 weeks	8.1
			Placebo	119	0	7.3 weeks	7.8
			(including cross over)			<i>P</i> =0.004 HR=0.45	<i>P</i> <0.001 HR=0.99
TAS-102	II	3rd or later	TAS-102	112	0.9	2	9
			placebo	57	0	1	6.6
						<i>P</i> <0.0001 HR=0.41	<i>P</i> =0.0011 HR=0.56
CORRECT	III	3rd or later	Regorafenib	505	1	1.9	6.4
			Placebo	255	0.4	1.7	5
						<i>P</i> <0.000001 HR=0.49	<i>P</i> =0.0052 HR=0.77

* KRAS野生型のみ

表2 二次, 三次治療における主な臨床試験結果

Study	Stage	Treatment	n	OS (%)	DFS (%)	
NSABP C-06	II, III	5-FU/LV (RPMI)	803	78.7 (5Y)	68.3 (5Y)	
		UFT/LV	805	78.7 (5Y)	66.9 (5Y)	
				P=0.88	p=0.79	
X-ACT	III	5-FU/LV (Mayo)	983	77.6 (3Y)	60.6 (3Y)	
		capecitabine	1004	81.3 (3Y)	64.2 (3Y)	
				p=0.0706	p=0.0528	
N-SAS-CC-01	III Rectum	Surgery alone	136	81 (3Y)	60 (3Y)	
		UFT	140	91(3Y)	78 (3Y)	
				P=0.0048	P=0.0014	
MOSAIC	II, III	5FU/LV (de gramont)	1123	78.5(6Y)	73.3 (5Y)	
		FOLFOX4	1123	76 (6Y)	67.4 (5Y)	
					P=0.046	P=0.003
	II	5FU/LV	448	86.8 (6Y)	79.9 (5Y)	
		FOLFOX4	451	86.9 (6Y)	83.7 (5Y)	
					P=0.986	P=0.258
III	5FU/LV	675	68.7(6Y)	58.9 (5Y)		
	FOLFOX4	672	72.9 (6Y)	66.4 (5Y)		
				P=0.023	P=0.005	
NSABP C-07	II, III	5-FU/LV (RPMI)	1207	NR	71.8 (3Y)	
		FLOX	1200	NR	76.1 (3Y)	
					P=0005	
NO16968	III	5-FU/LV (Mayo)	942	74.2 (5Y)	66.5 (3Y)	
		XELOX	944	77.6 (5Y)	70.9 (3Y)	
				P=0.148	P=0005	

表3 近年の術後補助療法の主な臨床試験結果

第55回東邦大学薬学部公開講座予告

日 時 平成25年 5月18日(土) 13:30~16:30

会 場 東邦大学習志野キャンパス C101
(〒274-8510 千葉県船橋市三山2-2-1 TEL 047-472-0666)

参加費 無料(申込みは不要)

主 題 『薬と“ぶんせき”(仮題)』

その他 手話通訳あり

詳細につきましては決定次第、本学ホームページに掲載いたします。

東邦大学薬学部ホームページ <http://www.phar.toho-u.ac.jp/>

東邦大学薬学部公開講座

今までに取り上げたテーマ（第1回～第53回）

- 第1回 「薬の開発、使い方と副作用」
- 第2回 「花粉症、アレルギー」
- 第3回 「漢方と生薬」
- 第4回 「老化と成人病」
- 第5回 「食品添加物、食品汚物」
- 第6回 「糖尿病」
- 第7回 「病気と検査」
- 第8回 「薬が世にでるまで」
- 第9回 「痛み」
- 第10回 「身のまわりの毒」
- 第11回 「心臓病」
- 第12回 「肥満」
- 第13回 「皮膚と化粧品」
- 第14回 「ストレス」
- 第15回 「健康と食事」
- 第16回 「老年期痴呆」
- 第17回 「癌の予防と治療をめぐって」
- 第18回 「『水』 - 良い水 悪い水 -」
- 第19回 「腰痛と頭痛・肩こり」
- 第20回 「目の健康」
- 第21回 「アレルギー」
- 第22回 「胃の病気と薬」
- 第23回 「血管の老化」
- 第24回 「骨粗しょう症」
- 第25回 「血液の病気」
- 第26回 「心の病気」
- 第27回 「関節の病気」
- 第28回 「睡眠」
- 第29回 「感染症」
- 第30回 「がんを知る、がんを防ぐ、がんを治す」
- 第31回 「スギ花粉症」
- 第32回 「医療に於ける薬剤師の役割」
- 第33回 「薬剤師の活躍による薬害防止」
- 第34回 「薬物治療の基礎と応用（くすりの効き方・使い方）」
- 第35回 「臨床検査から何がわかるのか」
- 第36回 「感染症から身を守るために」
- 第37回 「薬剤師の理想像を目指す」
- 第38回 「サプリメント」
- 第39回 「ウイルスの病気」
- 第40回 「食と健康」
- 第41回 「薬に頼らない健康法」
- 第42回 「肌とビタミンA・EとコエンザイムQ」
- 第43回 「心臓の機能と病気」
- 第44回 「心の病気と生活習慣」
- 第45回 「香りの科学」
- 第46回 「薬の原点」
- 第47回 「クスリの“かたち”と“ききめ”」
- 第48回 「薬をもっとよく知ろう」
- 第49回 「真菌感染症」
- 第50回 「薬局を上手に利用していますか？」
- 第51回 「老化を防ぐ」
- 第52回 「薬剤師と共に考える医療安全」
- 第53回 「薬の開発物語」 - アルツハイマー病治療薬について -

公開講座などの案内はホームページ等をご利用ください。

お問い合わせ TEL 047-472-0666

ホームページ <http://www.phar.toho-u.ac.jp/>