

ESM-6

大腸がん薬物療法の進歩

吉野孝之

(国立がん研究センター東病院 消化管内科)

キーワード

切除不能・再発進行大腸がん, 術後補助化学療法, 分子標的薬, RAS 遺伝子変異検査

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, FOLFOXIRI 療法 (5-FU/LV + oxaliplatin + irinotecan) 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, ziv-aflibercept (本邦未承認), 抗 EGFR (epidermal growth factor receptor) 抗体である cetuximab, panitumumab, 経口マルチキナーゼ阻害剤である regorafenib などの分子標的治療薬の導入により, 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, All RAS 遺伝子変異検査が近い将来臨床導入されるであろう。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

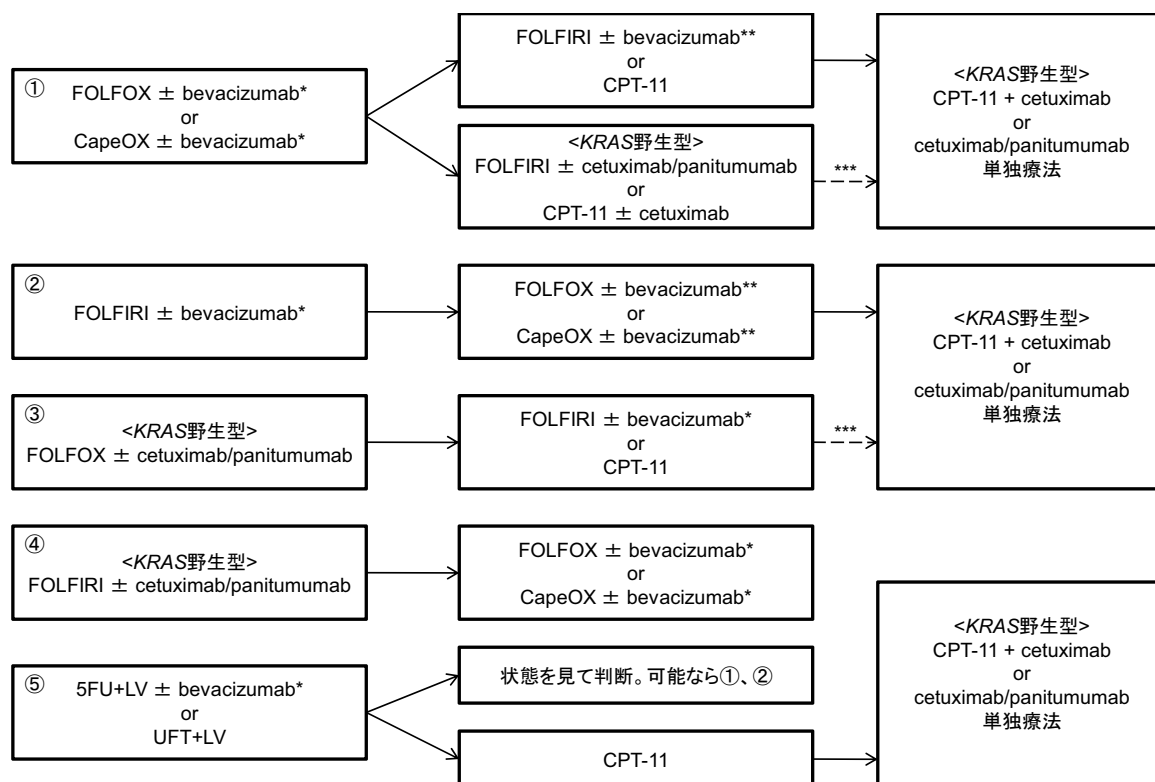
切除不能の進行再発大腸がんの予後, Best Supportive Care (BSC) のみであった時代から 5-FU, irinotecan, oxaliplatin といった殺細胞薬, 更には bevacizumab, ziv-aflibercept, cetuximab, panitumumab, regorafenib とした分子標的治療薬の導入により改善されてきた。Bevacizumab は, 血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) に対するキメラ型ヒト化 IgG モノクローナル抗体である。特に VEGF-A に対する中和抗体であり, VEGF-A に結合

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。Ziv-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。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。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 TIE2 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。本邦の 2010 年度版の大腸癌治療ガイドラインは, 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¹ (図)。本邦の新大腸癌治療ガイドラインは 2014 年 1 月に発刊予定であるが, NCCN のガイドライン² とほぼ同様の内容になると予想される。

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 All RAS 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 (exon2 の codon12 または codon13 の変異と定義) では異常蛋白により恒常的に下



*: 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ルゴリズム (2010 大腸がん治療ガイドラインより抜粋)

流の経路が充進し、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抗体薬を使用するべきであることのコンセンサスが得られている。近年、KRAS遺伝子 exon2 の codon12 または codon13 の変異以外の exon3, exon4, NRAS 遺伝子 exon2, exon3, exon4 も抗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、近い将来臨床導入されると思われる。

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ル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

表1 一次治療における主な臨床試験結果

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+BV	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+Cmab	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

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。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）において、主要評価項目である奏効率の有意な上乗せが無く、PFSは同等、OSはcetuximabを上乗せした方がbevacizumabより有意に良好という結果が報告された。もう一つのbevacizumabもしくはcetuximabを上乗せする大規模な第Ⅲ相試験であるCALGB/SWOG 80405試験のOSの再現性やall RAS野生型に限定したOSの差を確認するまで、いずれの分子標的治療薬（bevacizumab versus 抗EGFR抗体薬）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、そのマネー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。RAS 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, 四次治療

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、RAS 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 の上乘せが検証された 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ことが主流であるため、二次治療として bevacizumab を継続使用する治療戦略が本邦では汎用されている。

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。

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 TIE2 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。本邦にお

いても 2013 年 5 月より使用可能となり、三次・四次治療で使用されている。

5) 期待される新薬

Aflibercept は、VEGF-A, VEGF-B や PlGF 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)。その他、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 ヶ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, LV5FU2) 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、LV5FU2 に oxaliplatin を加えた FOLFOX4 療法と LV5FU2 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%, LV5FU2 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、Stage III の 5 年 DFS は、FOLFOX が良好であったが (66.4% vs 59.9%), stage II においては差が僅かであった (83.7 vs. 79.9%)。ただし、high-risk stage II に限

表2 二次, 三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 <i>HR</i> =0.61	<i>P</i> =0.0011 <i>HR</i> =0.75
		BV	243	3.3	2.7	10.2	
AIO0504	III	2nd (after BV containing chemotherapy)	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 <i>HR</i> =0.68	<i>P</i> =0.0062 <i>HR</i> =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 <i>HR</i> =0.76	<i>P</i> =0.0032 <i>HR</i> =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 <i>HR</i> =0.692	<i>P</i> =0.71 <i>HR</i> =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 <i>HR</i> =0.73	<i>P</i> =0.12 <i>HR</i> =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 <i>HR</i> =0.40	<i>P</i> =0.48 <i>HR</i> =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 <i>HR</i> =0.40	<i>P</i> <0.001 <i>HR</i> =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 <i>HR</i> =0.45	<i>P</i> <0.001 <i>HR</i> =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 <i>HR</i> =0.41	<i>P</i> =0.0011 <i>HR</i> =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 <i>HR</i> =0.49	<i>P</i> =0.0052 <i>HR</i> =0.77

* KRAS 野生型のみ

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, stage III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, stage III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

表3 近年の術後補助療法の主な臨床試験結果

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

治療と考えられている。Stage II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 stage II と Stage III を対象にそれぞれ2,000例、10,500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) 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
- 2) National Comprehensive Cancer Network: NCCN clinical practice guidelines in Oncology, Colon Cancer V.3.2013.
(http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
- 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