

2-1

『大腸癌治療ガイドライン医師用 2016年版』

改訂案の要旨

2016年7月1日 第85回大腸癌研究会

公聴会資料より

【全身化学療法本文の記載抜粋】

以下、青字の部分が追記箇所です。

日本の保険診療として、大腸癌に対する適応が認められている主な抗癌薬には以下のものがある。

経口薬：

5-FU, tegafur, tegafur-uracil(UFT), doxifluridine(5'-DFUR),
carmofur(HCFU), tegafur-gimeracil-oteracil potassium(S-1),
UFT+leucovorin(LV), capecitabine(Cape), regorafenib,
trifluridine-tipiracil hydrochloride(TAS-102)など

注射薬：

5-FU, mitomycin C, irinotecan(IRI), 5-FU+*I*-leucovorin(*I*-LV),
oxaliplatin(OX), bevacizumab(Bmab), ramucirumab(Rmab),
cetuximab(Cmab), panitumumab(Pmab)など

【全身化学療法本文の記載抜粋】

以下の記述内容が変更となっています。

・強力な治療が適応となる患者とは重篤な併存疾患がなく一次治療のOX, IRIや分子標的治療薬の併用療法に耐容性があると判断される患者である。強力な治療が適応となる患者であっても、腫瘍進行が緩徐と判断される症例または重篤な有害事象の発生を好まない患者などに対しては、一次治療として単剤療法(フツ化ピリミジン単独など)や二剤併用療法(フツ化ピリミジン+Bmabなど)も選択肢となり得る。

・強力な治療が適応とならない患者とは重篤な併存疾患があり一次治療のOX, IRIや分子標的治療薬の併用療法に耐容性がないと判断される患者である。強力な治療が適応とならない患者には一次治療として単剤療法(フツ化ピリミジン単独など)や二剤併用療法(フツ化ピリミジン+Bmabなど)を考慮する。

【全身化学療法本文の記載抜粋】

以下、青字の部分と文章が変更・追記箇所です。

- ・Cmab, PmabはRAS(KRAS/NRAS) 遺伝子野生型のみに適応される。
- ・(4) 主要臓器機能が保たれている(下記の1~3は投与の目安)。
 1. 骨髄:好中球 $> 1,500/mm^3$, 血小板 $\geq 100,000/mm^3$
- ・Rmabの有効性と安全性は, RAISE試験*に基づいて評価されたもので, 国内では5-FU, I-LV, IRIとの併用で承認されている。また, 添付文書にも記載されているように, 術後補助化学療法および一次治療における有効性と安全性は確立していない。また, PS 0またはPS 1のみで確認され, PS 2~PS 4の患者に対する有効性と安全性は第III相臨床試験において評価されていないことに留意する必要がある。
- ・RAISE試験は, 切除不能進行再発大腸癌を対象としてフツ化ピリミジン剤, OX, Bmab併用の一次治療後の病勢進行に対するFOLFIRI+Rmabの有効性と安全性をFOLFIRI+placeboと比較検討した国際共同第III相臨床試験である。

【全身化学療法本文の記載抜粋】

以下、青字を含めて追加された記述です。

・**TAS-102**の有効性と安全性は、**J-003試験*およびRECOURSE試験****に基づいて評価されたもので、添付文書にも記載されているように、一次治療および二次治療における有効性と安全性は確立していない。また、PS 0またはPS 1のみで確認され、PS 2～PS 4の患者に対する有効性と安全性は第III相臨床試験において評価されていないことに留意する必要がある。

・**J-003試験**は、切除不能進行再発大腸癌を対象として標準的な化学療法後〔フツ化ピリミジン剤, OX, IRI〕の病勢進行に対するTAS-102単剤投与の有効性と安全性をplaceboと比較検討した国内第II相臨床試験である。

・**RECOURSE試験**は、切除不能進行再発大腸癌を対象として標準的な化学療法後〔フツ化ピリミジン剤, OX, IRI, Bmab, Cmab/Pmab(*KRAS*遺伝子野生型のみ)〕の病勢進行に対するTAS-102単剤投与の有効性と安全性をplaceboと比較検討した国際共同第III相臨床試験である。

・**RAS(*KRAS*/*NRAS*)遺伝子変異**は切除不能大腸癌患者の約50%に認められ、これらの変異を有する症例に対してCmab, Pmabの効果が期待できないことが報告されている。従って切除不能進行再発大腸癌の全身化学療法前(一次治療前)にRAS(*KRAS*/*NRAS*)遺伝子検査を行うことが望ましいが、少なくとも抗EGFR抗体薬の投与を行う際には事前に同遺伝子検査を行い変異の有無を確認した上でCmab, Pmabの投与対象となり得るかどうか判断する必要がある。

2015年4月RAS(*KRAS*/*NRAS*)遺伝子検査が保険償還された。

【全身化学療法本文の記載抜粋】

以下、青字を含めて追加された記述です。

・欧米のデータによると、**BRAF^{V600E}遺伝子変異**は切除不能大腸癌患者の約10%に認められ、これらの変異を有する症例は化学療法の有効性が乏しく予後が極めて不良であることが報告されている。最近、**TRIBE試験***におけるサブグループ解析において、**BRAF^{V600E}遺伝子変異**を有する症例に対してFOLFOXIRI+Bmab療法の有効性が示唆されている。2016年2月時点、NCCNガイドラインでは**BRAF^{V600E}遺伝子変異**例に対しては抗EGFR抗体(Cmab, Pmab)の治療効果が期待できない可能性が高いため、切除不能大腸癌症例に対するRAS遺伝子検査と同様に**BRAF^{V600E}遺伝子検査**を実施することが推奨されているが、本邦では切除不能大腸癌患者に対する**BRAF^{V600E}遺伝子検査**は保険償還されていない。

TRIBE試験*は、切除不能進行再発大腸癌初回治療例を対象としてFOLFOXIRI+BmabとFOLFIRI+Bmabの有効性、安全性を比較検討した海外第III相臨床試験である。

・**MSI-high(マイクロサテライト不安定性陽性)**はMMR(ミスマッチ修復)遺伝子の生殖細胞系列変異を原因とするリンチ症候群の大腸癌や、**MLH1**遺伝子の後天的な異常メチル化を原因とする散発性大腸癌に認められ、欧米のデータによると切除不能大腸癌の約5%にMSI-highを認める。これらの遺伝子異常を有する切除不能進行再発例に限定した化学療法の有効性に関するエビデンスは確立されておらず、現状、散発性大腸癌に一般的に用いられるレジメンが適応となる。最近、MSI-highが切除不能進行再発例における予後不良因子である可能性や、これらの症例に対する抗PD-1抗体の有効性が報告されている。2016年2月時点NCCNガイドラインでは、リンチ症候群のスクリーニングとして70歳以下の大腸癌症例、および70歳を越える大腸癌でベセスダガイドラインに抵触する症例、Stage II結腸癌の予後良好因子、および術後補助5-FU単独療法の無効予測因子としてMMR遺伝子検査やMSI検査を実施することが推奨されている。本邦ではリンチ症候群が疑われる患者に対してのみMSI検査が保険償還されており、リンチ症候群の診断手順については遺伝性大腸癌診療ガイドライン2017年版に詳細が記載されている。

【補助化学療法本文の記載抜粋】

以下、赤字の部分が追記・修正された箇所です。

・適応の原則

(1) R0 切除が行われた Stage III大腸癌(結腸癌・直腸癌)。

(2) 主要臓器機能が保たれている。以下を目安とする。

・骨髄: 好中球 $\geq 1,500/mm^3$

・推奨される療法

・5-FU+ I-LV

・UFT+LV

・Cape

・FOLFOX

・CapeOX

・S-1

・直腸癌に対する術後補助化学療法に関するエビデンスは少ないが、より術後補助化学療法のエビデンスが多い結腸癌に準じて行う。

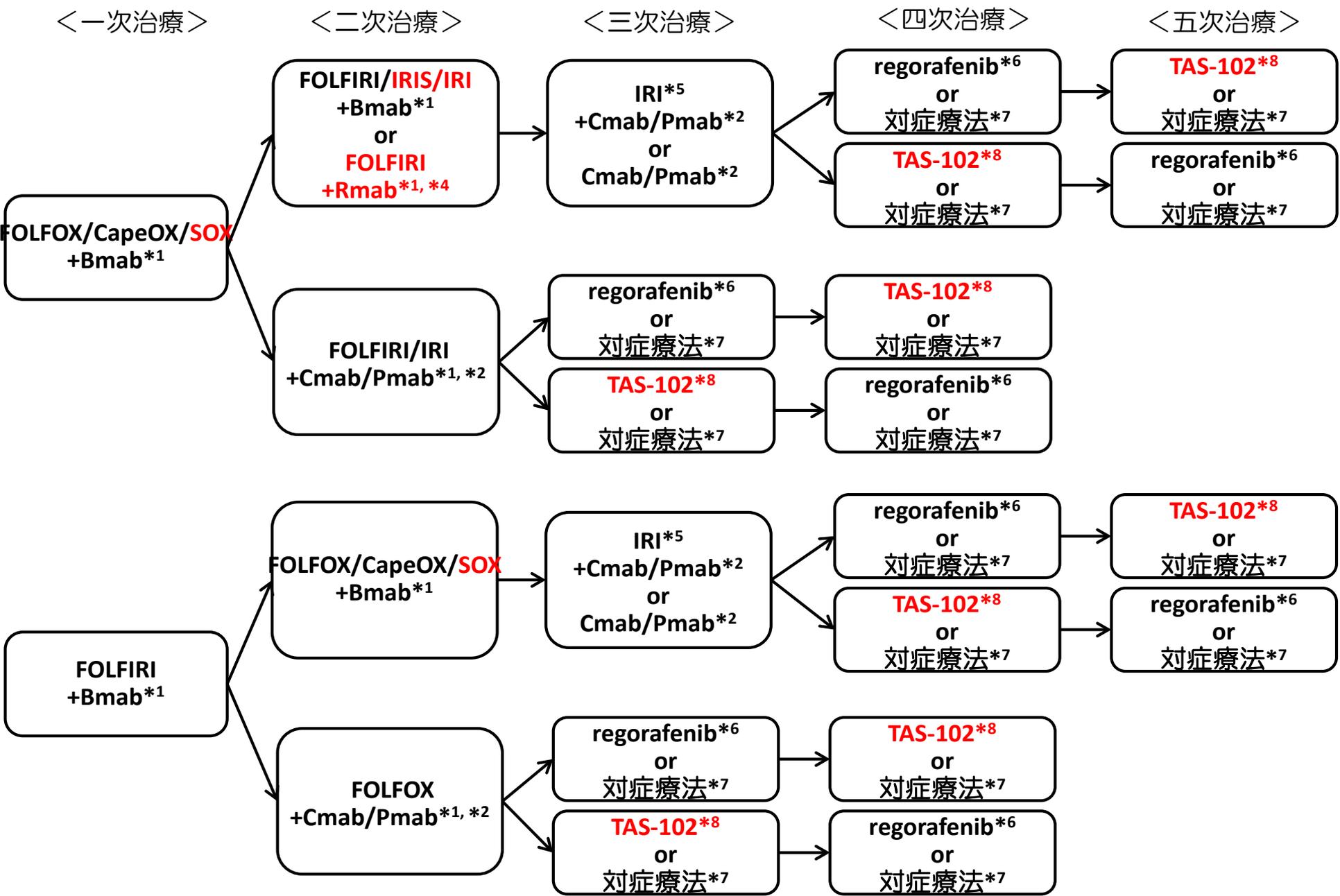
【補助化学療法本文の記載抜粋】

以下、赤字を含めた追加、修正された記述です。

- ・**Stage III結腸癌**に対する術後補助化学療法における、S-1のUFT+LVに対する非劣性が本邦の RCT (**ACTS-CC試験**)から報告されている²⁾。一方で、**Stage III結腸癌・直腸癌(Rbを除く)**に対する術後補助化学療法における、S-1のCapeに対する非劣性は、本邦の RCTにて証明できなかった(**JCOG 0910**)³⁾。
- ・**Stage II B/III結腸癌**に対する術後補助化学療法における、UFT+LVの投与期間が本邦の RCT にて比較され、18か月投与の6ヶ月投与に対する優越性は証明されなかった(**JFMC33-0502試験**)⁴⁾。
- ・日本人におけるOXを含む術後補助化学療法のデータとしては**JFMC41-1001-C2: JOIN**試験が報告されており、忍容性が確認されている⁵⁾。
- ・**Stage III 直腸癌(Pを含む)**に対する術後補助化学療法として、UFT 投与群は手術単独群よりも有意に再発抑制効果および生存期間延長効果が高いことが国内の RCT¹³²⁻¹³⁴⁾ (**NSAS-CC試験**)で示された。その後、**Stage II/ III 直腸癌(RSを除きPを含む)**に対する術後補助化学療法における、S-1(1年間)のUFT単独(1年間)に対する優越性が、本邦の RCTにて証明された(**ACTS-RC試験**)⁷⁾。

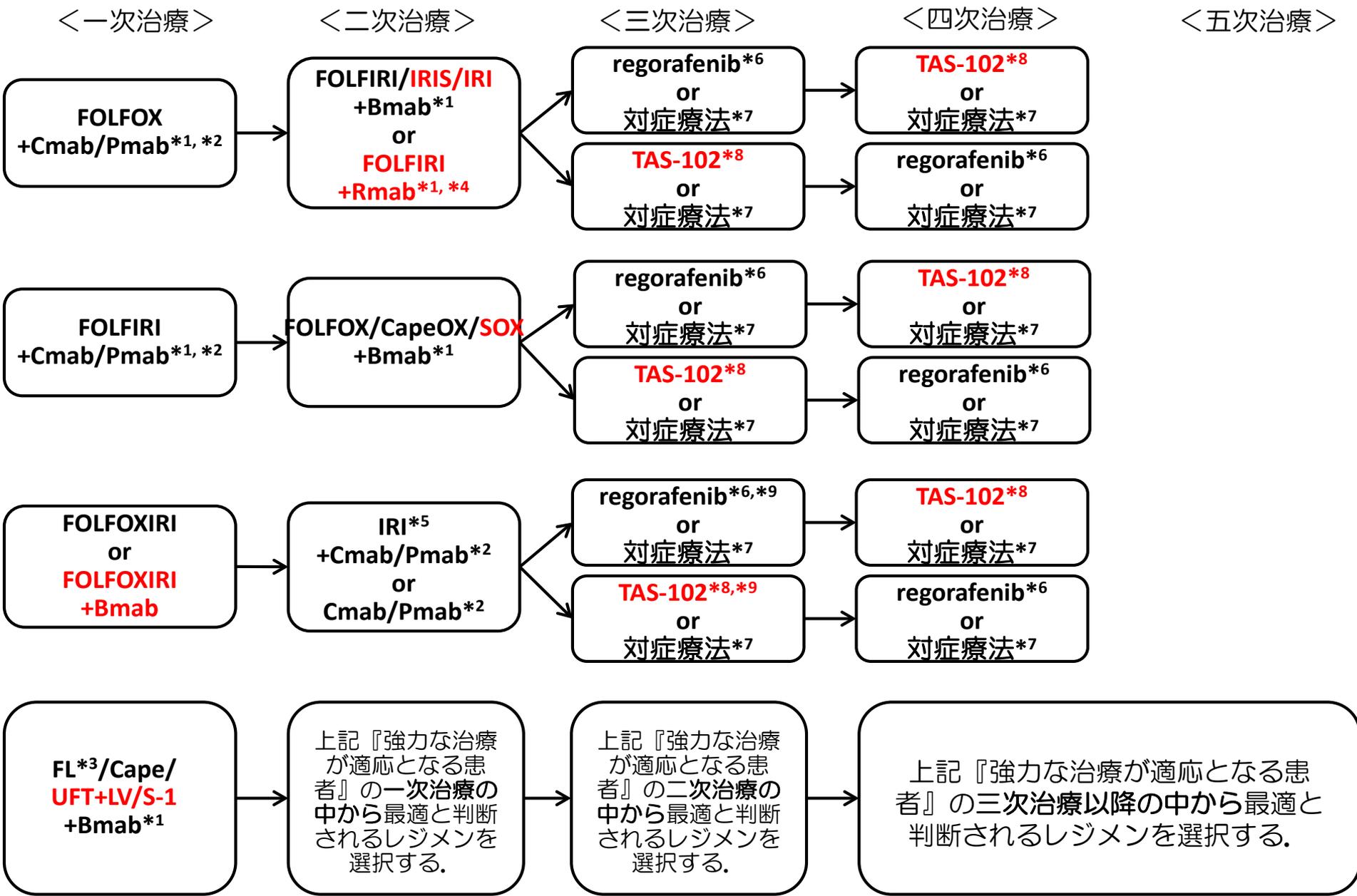
強力な治療が適応となる患者

以下、赤字が追加箇所です。



強力な治療が適応となる患者

以下、赤字が追加箇所です。



以下、赤字が追加箇所です。

強力な治療が適応とならない患者

<一次治療>

<二次治療以降>

FL*³/Cape/UFT+LV/S-1
+Bmab*¹

可能なら、最適と判断される
レジメンを考慮する
or
対症療法

*1：Bmab, Rmab, Cmab, Pmabなどの分子標的治療薬の併用が推奨されるが、適応とならない場合は化学療法単独を行う。

*2：RAS (KRAS/NRAS) 野生型のみに対応。

*3：Infusional 5-FU+LV

*4：コメント⑧参照。

*5：IRI不耐でなければ併用するのが望ましい。

*6：コメント⑨および注7を参照。

*7：PS2以上に適応される。

*8：コメント⑩および注8を参照。

注：“/（スラッシュ）”は列記したレジメンのいずれかを選択するという意味である。

【新CQ案】

以下が新CQです。赤字がガイドライン委員会で合意された推奨の強さとエビデンスのレベルです。

新CQ案①: 一次治療に分子標的治療薬の併用療法は推奨されるか？

A: 使用禁忌がなければ、Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumabのいずれかを併用することを推奨する。(推奨度・エビデンスレベル(1A案))

新CQ案②: 二次治療に分子標的治療薬の併用療法は推奨されるか？

A: 使用禁忌がなければ、二次治療において分子標的治療薬を併用することを推奨する。(推奨度・エビデンスレベル(Bmab: 一次治療のレジメンに関係無く(2B案)、抗EGFR抗体薬: 一次治療に抗EGFR抗体薬を含むレジメンでは(1D案: 推奨されない)、それ以外のレジメンでは(2C案))

新CQ案③: 三次治療以降において、Regorafenib、TAS-102の投与は推奨されるか？

A: 標準治療に不応・不耐となり、PS 0-1であれば、いずれの薬剤も推奨される治療である(推奨度・エビデンスレベル(1A案))