

大腸癌治療ガイドライン 2019 年版案に対するパブリックコメントと回答

大腸癌治療ガイドライン 2019 年版案について、2018 年 7 月 6 日の第 89 回大腸癌研究会において公聴会を開催し、その後パブリックコメントを求めました。

お寄せいただいたコメントは 41 件でした。

これらのコメントをガイドライン作成の参考とさせていただくとともに、すべてのコメントについて大腸癌治療ガイドライン作成委員会にて回答を作成し、9 月中に連絡先の明らかな先生には送付いたしました。

この度、大腸癌治療ガイドライン 2019 年版の発行にあたり、大腸癌研究会ホームページにパブリックコメントと回答の内容を掲載いたします。

なお、パブリックコメントに回答後、評価委員会からの意見によって改訂を加えたため、最終版が回答と異なる対応となっている場合があることをご了承ください。

2019 年 1 月 24 日

大腸癌治療ガイドライン作成委員会 委員長
橋口 陽二郎

1. 総論

1) エビデンスレベルと推奨度

コメント 1

エビデンスレベル C において、強く推奨することには違和感があります。

回答

GRADE を使って推奨の強さを決める場合、推奨はエビデンスレベルばかりでなく、益と害のバランス、推奨の強さに考慮すべきその他の要因（患者因子、コストや資源利用）等、複数の評価項目を勘案した上で、委員全員の投票によって決定されます。したがって、必ずしもエビデンスレベルが高ければ強い推奨となり、低ければ弱い推奨となるわけではないことをご理解ください。

コメント 2

膨大な CQ に対し、これだけのガイドラインを作成された委員の先生方に敬意を表します。全体として、GRADE システムに準じて作成されたものと思考いたします。自分も別のガイ

ドラインをGRADEシステムを使用して作成している一人として、その大変さは理解でき、全体として統一が難しいこともあると思いますが、気づいた点についてコメントいたします。

GRADEシステムに準じているので、強い推奨、はかなりの強制力があるものと判断され、エビデンスはB以上が必要と考えます。

回答

コメント1に対する回答と同じ

2. 薬物療法

1) 一次治療で推奨されるレジメン

コメント3

Vulnerable症例に対してRAS/BRAF検査を行った後、フッ化ピリミジン+BEVまたはCET or PANIを行うことが推奨される形となっています。この部分において、Fit症例と同じようにRAS/BRAF status および原発巣占拠部位を考慮した形に記載にする必要はないでしょうか？ もしくは、選び方に関する注釈は本文に付いているのでしょうか？

また、このvulnerableに対してフッ化ピリミジン+抗EGFR抗体薬レジメンは許容できるのではないかと思います。抗EGFR抗体薬単剤療法にフッ化ピリミジンレジメン(5-FU/LV)を併用しても毒性は有意には変わらないかと思えます。

回答

初回化学療法におけるフッ化ピリミジン+BEV療法と抗EGFR抗体単剤療法を直接比較したエビデンスはないため、fit症例と同様にRAS/BRAF status および原発巣占拠部位を考慮した形、さらには治療ゴールを配慮した記載にすることは困難です。

よってレジメンを選択するための考え方については、本文に記載はなく注釈もつけておらず、現場の臨床的な判断に委ねています。

また抗EGFR抗体とフッ化ピリミジンを併用した場合に抗EGFR抗体単剤療法と比べてどれくらいの上乗せ効果があるかのエビデンスが乏しいこと、抗EGFR抗体単剤と比較してフッ化ピリミジンを併用しますと皮膚障害や粘膜障害(口内炎、下痢)が増強しますのでvulnerable症例に使用した場合に有意にならないということも言えないと思われることから、ここで抗EGFR抗体とフッ化ピリミジンを併用したレジメンを推奨する根拠は乏しいと言わざるを得ないと思えます。

以上よりvulnerable症例に対する治療法の記載はこのままとさせていただきたいと思いません。

コメント4

切除不能進行再発大腸癌において、原発巣占居部位別に治療レジメンが推奨されているが、エビデンスとされているデータは6つの背景の異なる RCT の後ろ向きに解析されたサブグループ集団の統合データであり、これまでのガイドラインの記載ポリシーに矛盾が生じると考える。

また、原発巣占居部位別の薬剤推奨度は記載されていないものの、「一次治療で推奨されるレジメン」のアルゴリズムでは、明確に治療選択（左側に CET/PANI、右側に BEV）が記載されているため、強い推奨であるような印象を受ける。

アルゴリズムの上に、「推奨されるレジメン以外の治療を選択することも可能である。」と記載されているが、より明確に選択できるように、その説明文も同ページに追記が必要ではないかと考える。また、それに加えて、「コンセンサスベースで決められた治療選択の記載であること」、「強い推奨ではないこと」、「原発巣占居部位は他の因子と同様に治療選択を考慮する一つの因子であること」について記載を加えるべきではないかと考える。

回答

一次治療に関する CQ 解説文に「RAS/BRAF 野生型大腸癌には、原発巣占居部位が左側ではより抗 EGFR 抗体薬が、右側ではより BEV 併用が推奨される。ただし、分子標的治療薬の副作用プロファイルなどを考慮した選択も可能である。」との説明を記載しております。また、幅広い治療選択を呈示するというガイドラインの記載ポリシーを踏襲し、従来記載している「化学療法アルゴリズム」も併記しております。ご指摘の懸念についてしっかり対応できるように、CQ20 解説文に「RAS/BRAF 野生型では、副作用プロファイル、併用レジメン、患者の嗜好だけでなく、原発巣占居部位も考慮して BEV、抗 EGR 抗体薬のいずれを併用するかを決定する。」を追記しました。

2) 一次治療で推奨されるレジメン および CQ20

コメント5

「推奨されるレジメン以外の治療を選択することも可能である」と但し書きが小さく記載されているものの、本邦での大腸癌研究会のガイドラインの影響力は非常に大きいために、画一的な推奨レジメンを記載することには慎重であって頂きたいと思えます。RAS/BRAF 野生型での左右別にレジメンを強く推奨する根拠となった臨床試験は海外で行われたものです。また、左右別の治療法選別はサブグループ解析に基づくものです。特に左側で抗 EGFR 抗体のみを推奨しているところ、BRAF 変異に 3 剤併用+BV のみを推奨している点で、抵抗があります。公的保険にサポートされ、二次治療以降が行われる頻度が極めて高

いわが国に、そのままこの結果を外挿することは時期尚早でしょう。少なくとも PARADIGM 試験の結果と評価を待ってからレジメンを推奨すべきと思っています。P32,33,34 の記載のように（従来のガイドラインのように）、ガイドラインでは種々の薬剤を含むすべてのレジメンが列記され、患者の状態により化学療法単独を選択することも明記してあることも必要です（併用しなくてもよいという点で、シェーマは少しわかりにくい）。合併症のみならず、副作用の種類、患者の経済的、社会的状況、QOL、利便性など、実臨床では様々な因子を含めて、患者との shared decision making により、レジメンを選択しています（CQ20 の記載時にもご留意下さい）。このような点が治療方針決定の前の前提としてあることを、アルゴリズムの但し書きだけではなく、別項目として（アルゴリズム掲載部前にも）明記して頂きたいです（見落とししてはいたらすみません）。ガイドラインを盲信するような医師もあり、国内の診療の質を底上げするために日本のガイドラインでは臓器機能や合併症による薬の使い方の注意点などを記載してあげることも、臨床現場には必要な気がしています（投与量の変更など）。RAS/BRAF 変異に基づき治療を選択し、従来通り、医療現場での多様な治療法の実施可能性が高まるよう、幅広い記載を切に希望致します。MSI に対するペンブロリズマブの記載は、わが国での承認後であれば問題ありません。

回答

国民皆保険下で、科学的根拠に基づくレジメン選択において、実地診療の現場における自由度を奪うことがないようにガイドライン委員会として配慮することは大変重要なポイントであると考えます。その一方で、レジメンの羅列ではどのレジメンを選択してよいかかわかならぬというご意見も多数いただいています。今回の改訂において、従来通り全てのレジメンを横並びに記載するのみとするか、それとも何らかの推奨を付記するのか議論となりました。前回の改訂の際には、有効性に関して各レジメンを差別化できるようなデータがありませんでしたが、前回から今回の改訂までの間に、腫瘍占居部位が予後予測ならびに抗 EGFR 抗体の効果予測因子となり得ることが多くの前向き試験の追加解析で示されました。ご指摘のとおり、本結果は海外で実施された試験のサブグループ解析の結果ではありますが、これまでの臨床試験の結果から切除不能大腸癌に対する化学療法の成績に関しては、国内外の結果に大きな差異はなく外挿可能であること、多くの前向き試験で同様の結果であったことから、腫瘍占居部位は一次治療のレジメン選択に有用な因子と判断しました。このようなデータがある中で、従来通り全てのレジメンを横並びに記載するのみでは、逆にエビデンスを無視した不親切な記載であると考え「一次治療で推奨されるレジメン」の図を追加しております。実際、原発部位の左右別および RAS/BRAF 変異別の治療法選別に抵抗がある先生方が存在することは十分存じ上げております。一方で、Pan-Asian GL にあるように日本を含むアジアの大腸癌 Expert がこの選別に賛同していることも事実です。こちらはコンセンサスベースの推奨の域を超えませんが、ガイドライン委員会とし

てこの **evidence** を **CQ** にとどめるか、本文まで記載するか相当な議論を重ね、最終的にガイドライン委員会のコンセンサスとして本文として図の中、**CQ**に記載する方針といたしました。ただし、ご指摘のとおりレジメン選択には有効性のみならず、安全性、利便性、個々の患者さんの状態、希望など様々な要因が関わるため、「推奨されるレジメン以外の治療を選択することも可能である」と本文中の図の一番上に付記することとしました。図に記載されているレジメンを必ず選択してくださいということではなく、第一選択として考慮するものの、最終的には有効性以外の様々な要因を鑑み患者さんとともに治療方針を選択することを否定するものではありません。また、**BRAF** 変異例に対する **triplet+BEV** も同様な観点から記載しております。以上、ご理解いただければと存じます。"

3) Fit, Vulnerable, Frail に関して

コメント6

Fit, Vulnerable, Frail の判別は併存疾患や **PS** だけではないと思います。高齢者であれば **Geriatric assessment** も必要だと思いますし、施行時間の問題もあります。簡単に記載されてますが実際どうやって判断するのですか？

回答

勿論、**PS** や併存疾患のみで判別するものではありません。一方で、3つカテゴリーの線引きも簡単ではありません。今回は、2016年版のときに採用していた「強力な治療が適応となる」「強力な治療が適応とならない」の2つのカテゴリーから少し細かくしたものであり、患者側の要因における治療選択を幅広く考えて欲しいという観点で3つのカテゴリーに分けさせていたただきました。大まかな目安として考える判断材料にさせていただきたいと考えております。ガイドラインの性質上、細かい定義を記載することは必ずしも良いこととは考えておりません。

コメント7

Vulnerable 患者の定義として、全身状態や併存疾患などのため、一次治療の **OX**、**IRI** や分子標的治療薬の併用療法に対する忍容性に問題があると判断される患者、とあります。しかしながら、31頁の「一次治療で推奨されるレジメン」には **Vulnerable** 症例に対する推奨レジメンとして、フツ化ピリミジン+**BEV**、**CET or PANI** と記載されており、分子標的治療薬を含めた併用療法が推奨されています。**Vulnerable** の定義は、要するに **doublet** 以上の殺細胞性抗がん薬の併用レジメンに忍容性がない症例となるのかと思います。この定義の文面から「分子標的薬」の記載を抜いた方が良いのではないのでしょうか。現行の形では、定義と実際の推奨レジメンが矛盾した形になってしまうと思います。

回答

31 ページの図は、推奨されるレジメン (preferred regimen) となるレジメンを記載しております。一方、Vulnerable 患者の定義として記載している文章は、preferred regimen を含む選択可能なレジメン、つまりより広い意味で使用を推奨するレジメンを説明したものです。そこには化学療法のみ (単剤、併用療法を含む) のレジメンも包含しております。よって、定義 (文章) と推奨レジメン (図) は矛盾していないものと理解されます。

4) 切除不能進行再発大腸癌に対する薬物療法のアルゴリズム

コメント 8

二次治療に CAPIRI±BV を掲載頂いた根拠試験の一つとして AXEPT 試験があると思います。Web 上では、【大腸癌治療ガイドライン医師用 2016 年版の「切除不能進行再発大腸がんに対する化学療法」に追記すべき臨床試験の結果について (2018 年 5 月)】に取り上げられ、下記のように記載されています。

「本試験で採用された mXELIRI±ベバシズマブ療法は、わが国でも第 I/II 相試験 (BIX 試験) が実施され、その安全性が確認されているが 1)、BIX 試験では UGT1A1 ホモ型 (*6*6 または*28*28)、およびダブルヘテロ型 (*6*28) の患者は対象としていなかった。AXEPT 試験では、UGT1A1 野生型 (*1*1) もしくはシングルヘテロ型 (*1*6 または*1*28) の患者のみイリノテカン 200 mg/m² による mXELIRI±ベバシズマブ療法が行われ、UGT1A1 遺伝子多型がホモ型 (*6*6 または*28*28) もしくはダブルヘテロ型 (*6*28) の患者は、イリノテカンの初回投与量が 150 mg/m² に設定されていたことに留意が必要である。従って、実地臨床で本試験結果に基づき mXELIRI±ベバシズマブ療法を実施する場合は、治療開始前に UGT1A1 遺伝子検査を行い、遺伝子型も考慮してイリノテカンの初回投与量を設定することが推奨される。」

イリノテカンの過量投与が起きないように、新たなガイドラインの中でも上記同様、UGT1A1 遺伝子多型に基づくイリノテカン投与量の変更について、どこかへ明記して下さい。日本人では UGT1A1 酵素の働きの弱い方が 10%弱存在しますので (白人の 1%とは異なり)、是非、わが国のガイドラインでは注意喚起をお願い致します。念のため、コメントさせて頂きました。

回答

ご懸念されていることは、ガイドライン委員メンバーも皆同様に考えていることです。大腸癌治療ガイドラインでは新出のレジメンに関しては、本文中に投与量等の記載を必ずするようにしております。本件に関しても、新出であり、以下のように本文に記載し、注意喚起しております。

注2 CapeIRI

Cape 800mg/m²/回 1日2回内服 2週内服1週休薬; IRI 200mg/m² 3週毎に繰り返す
3週毎に繰り返す。ただし、UGT1A1 遺伝子多型がホモ型、*6/*28 のダブルヘテロ型では
IRI の投与量は 150mg/m² とする。

3. Clinical Questions

1) CQ1

コメント9

①で垂直断端陽性の場合、T1b の癌に対してぎりぎりの切除で切除断端陽性なのか、T2 以上の癌（術前診断が誤り）に切り込んで断端が陽性なのかによって、状況が変わるように思います。強く推奨できる根拠はあるのでしょうか。エビデンスレベル C であるため、追加切除は弱い推奨にせざるを得ないと思います。

回答

ご指摘のごとく論文のエビデンスレベルは C ですが、垂直断端が陽性の場合には、癌の局所遺残の問題や、切除標本による浸潤先進部の正確な病理組織診断ができないことから、経過観察と比べて害と益のバランスが大きいと考えられます。また、推奨はエビデンスレベルばかりでなく、pT1 (SM) 癌の治療の原則がリンパ節郭清を伴う腸切除も考慮した上で voting により決定されたことから、CQ1①は強い推奨が妥当と考えます。

コメント10

①エビデンスレベル C であるにも関わらず推奨度 A となっていますが、経験則に依るところが強いように感じます。強い推奨とするには、エビデンスレベル B が少なくとも必要だと思います。もしくは、エビデンスレベル C にもかかわらず経験的に推奨度 A とすることの justification が必要だと思います。

（以前から変わっていませんが）「外科的切除」の定義を明確に記載していただければと思います。CQ1②では「リンパ節郭清を伴う腸切除」と具体的に記載されていますが、こちらは漠然としている印象です。

回答

①コメント9に対する回答と同じ

②外科手術の定義について、「リンパ節郭清を伴う腸切除」に統一します。

コメント 1 1

①エビデンスレベル C であるため、質の高い観察研究で B になるまでは追加切除は弱い推奨にせざるを得ないと思います。

回答

コメント 9 に対する回答と同じ

2) CQ3

コメント 1 2

②で、局所再発リスクが高いのでサーベイランスを推奨する意義は理解できますが、「6 か月前後」を強く推奨できるのでしょうか。また、6 か月後には再発していなかった場合、6 か月後の次のサーベイランスはいつが良いのでしょうか。

回答

6 ヶ月前後というサーベイランス間隔については現段階で RCT 等のエビデンスはありませんが、後ろ向き観察研究で 3 ヶ月よりも優れており、かつ欧州、本邦の先行するガイドラインにおいては 6 ヶ月後が推奨されております。分割切除後は一括切除後よりもサーベイランス間隔を短縮するという点が重要であり、現段階での最適の間隔としての 6 ヶ月と合わせて Voting で強い推奨という結果になりました。6 ヶ月後の次に関してはさらにエビデンスが不足しており、1 回の経過観察でその後の局所再発のリスクは最小となるかどうか不明と考えます。再発の有無によっても変わります。そのため、本 CQ の守備範囲ではないと考え、コメントはしておりません。

3) CQ4

コメント 1 3

結腸癌については開腹と腹腔鏡ではほぼ同等の成績が示されていますが、「大腸癌」全体で弱い推奨にするより、分けて議論する方が良いのではないのでしょうか。結腸癌では、開腹手術・腹腔鏡手術ともに強い推奨で構わないと思います。横行結腸癌や直腸癌ではまだエビデンスが限られており、全体として考えた時に腹腔鏡が弱い推奨となることは理解できません。

回答

推奨度に関しては委員のなかでも意見が割れました。**Negative study**に終わった非劣性試験の試験治療群を「強く」推奨することは出来ないという考えもあり、**voting**にて「弱く推奨」が採用されました。エビデンスレベルに関しても、本邦唯一の RCT が **negative study** であり、**B**としました。

コメント 14

結腸癌(横行結腸癌以外)についてはオプションとしてはエビデンスレベル A であると考えますし、腹腔鏡の普及率から考えると弱い推奨は一般的な感覚からずれると考えます。

回答

コメント 13 に対する回答と同じ

コメント 15

腹腔鏡下手術の普及率に対して推奨度が低く一般的な感覚と乖離していると思います。結腸癌についてはオプションとしてはエビデンスレベルも A と判定してよいと思います(優越性があるわけではありません)。「オプションとして」「結腸癌に対しては」強い推奨でもよいと考えます。直腸癌についてまだ議論の余地があるのは理解できます。

回答

コメント 13 に対する回答と同じ

4) CQ5

コメント 16

①側方転移の基準が確立されていないのでは、**cLLN(+)**か**(-)**かを臨床的には明確に分けることも難しいので、実臨床に適応困難ではないでしょうか。また、側方郭清によって生存が延長するエビデンスレベルが低いのであれば、弱い推奨が妥当ではないでしょうか。また、側方郭清を選択すべきか、放射線化学療法を選択すべきかということも疑問にあります。

回答

(1) 側方転移の術前診断基準に施設間差があることは事実ですが、これは側方リンパ節に限ったことではなく、腸間膜のリンパ節においても同様です。そのような状況において

も、治療ガイドラインでは cN に基づいて標準治療（リンパ節郭清範囲）を記載してきており、本 CQ においても cLLN(+)と cLLN(-)に分けて記載することが本 CQ を扱う上で有益と結論いたしました。解説文に記載しております通り、cLLN(+)の診断基準は今後の重要な課題と考えております。

(2) 推奨の強さは『診療ガイドライン作成マニュアル』に基づき、「エビデンスの確実性」のみならず、「益と害のバランス」、「価値観や好み」、「コストや資源の利用」といった要素を検討し、委員の投票による評価で決定されています。

本 CQ の場合、cLLN(+)に対する側方郭清の益と害のバランスに鑑みて、側方郭清を行うことによる益はその害を大きく上回るとの判断より、全員一致の判断で「強い推奨」を採択しております。

(3) 本 CQ は直腸癌における治療選択肢の中でどれが最適かを問うたものではなく、側方郭清が推奨される治療選択肢であるかを問うものであるとの見解で推奨・解説文を作成しております。

コメント 17

側方郭清のエビデンスが C であれば強い推奨とするには違和感があります。

回答

コメント 16 (2) に対する回答と同じ

コメント 18

①側方郭清のエビデンスがまだ C なのであれば強い推奨は難しいと思います。側方転移症例についても、郭清を行うことで遠隔再発が増える可能性、局所再発をした時に追加治療が難しい可能性は否定できません。生存改善効果のエビデンスが B 以上にあげれば強い推奨も可能と考えます。

回答

コメント 16 (2) に対する回答と同じ

5) CQ7

コメント19

エビデンスレベルが C なので弱い推奨が適切かと思います。過大侵襲とはどの程度のものが想定されるのでしょうか。

回答

推奨度に関しては、エビデンスレベルだけではなく、益と害のバランス（過大侵襲にならないにもかかわらず播種を切除しない害）を鑑み、**voting**にて「強く推奨」となりました。過大侵襲の程度に線引きは出来ません。

コメント20

限局性播種（P1, P2）で過大侵襲とならない切除であれば、原発巣と同時に腹膜播種を切除することを強く推奨する。（推奨度 1・エビデンスレベル C）

これを支持する英文論文はこれまでほとんど発表されていません。ガイドライン 2016 年版の同じ CQ では 2 文献（文献 27）、文献 339）が引用されていますが、文献 27)邦文、文献 339)HIPEC 論文であり、本邦で行っている R0 切除に関する英文論文が全く引用されていません。

上記 CQ に対する臨床研究として、本年 2018 年当院から以下の 2 論文を **publish** しました。よろしければ、引用文献に付け加えることをご考慮ください。（注：質問者より提案された論文の詳細は個人情報保護のため省略しました。）

回答

今回の改訂で、大腸癌研究会プロジェクト研究から報告された本邦からの 3 論文を追加し、過去の文献も整理しました。論文をご紹介いただき、ありがとうございました。委員で検討いたします。

コメント21

エビデンスレベルが C なので弱い推奨が適切かと思います。

回答

推奨度に関しては、エビデンスレベルだけではなく、益と害のバランス（過大侵襲にならないにもかかわらず播種を切除しない害）を鑑み、**voting**にて「強く推奨」となりました。

6) CQ13

コメント 22

①熱凝固を行わないことを推奨するのは理解できます。エビデンスレベルが C であり、弱い推奨が妥当ではないでしょうか。

回答

御指摘の通り、論文のエビデンスレベルは C です。しかし、本 CQ のアウトカムは生存率であるという点で、害と益のバランスが大きいと考えられます。推奨度はエビデンスレベルのみでなく、害と益のバランス、益とコスト・資源のバランス、患者の希望なども考慮して決定されます。これらの項目を勘案した上で、**voting** では強い推奨として決定されています

コメント 23

① 熱凝固を行わないことを推奨するのは了解できますがエビデンスレベルが C であり、弱い推奨が妥当かと思います。

回答

コメント 22 に対する回答と同じ

7) CQ15

コメント 24

ステージⅢ結腸癌に対するオキサリプラチン併用療法が本邦においてはずっと個々の症例でよく考えて使用となっていたわけですが、その後はっきりしたエビデンスも出ていないのに、今回からオキサリを強く推奨ということに強い違和感を感じます。

回答

Stage III 結腸癌を対象とした術後補助化学療法において、OX 併用療法は、5-FU+I-LV に比べて再発・死亡の相対リスクを約 20%減少させることが、欧米で実施された 3 つの RCT で再現性をもって確認されています¹⁻⁵⁾。ただし、日本人低リスク患者に対する OX 併用の絶対リスク低下効果は明らかでなく、それは解説文において記載しています。CQ15 のタイトルは“Stage III”としたので、全体としての推奨度は 1 としました。

1) André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al; Multicenter International Study of

Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343—2351

2) Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al: Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2198-2204

3) André T, Boni C, Navarro M, et al: Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109-3116

4) Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al: Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3768-3774

5) Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al: Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1465-1471

コメント 25

stage III 結腸癌に対するオキサリプラチン併用療法とフッ化ピリミジン単独療法について、解説では実地臨床での総合的判断となっています。であるなら、CG で強く推奨と弱く推奨と差別するのではなく、同等の取り扱いとすべきではないでしょうか。

回答

コメント 24 に対する回答と同じ

コメント 26

Ox 併用に関して、以下のように考えます：

よって「強く推奨」は削除頂きたいと考えます。

あと、CAPOX 3M でよい、というのは、エビデンスレベル A なのでしょうか？

・ IDEA は興味深いですが、3M vs 6M の前に、そもそも Ox 併用がよいかもっと検討すべきだと思います（わずかな RFS 延長のために Ox 不要な多くの集団で神経毒性をおこし、少なからず治療後も遷延する）。

・ ACHIEVE 試験の、3y-DFS は、mFOLFOX で 6M: 72.3%、CapeOx で 6M: 79.7% (3M: 81.4%) であるが、JCOG0205 試験の 3y-DFS は 79%あり、ACHIEVE の成績にフッ化ピリミジンだけで匹敵している。よって、Stage III に Ox 併用するのではなく、Stage III の

なかの誰に Ox を併用すべきか考える必要があると考えます (Stage IIIA ではごく少数にし
かメリットなし)。

・ あと、fighter、fatalist の議論が出ているように、そもそも、補助化学療法の推奨は医
療者側からするものなのではないでしょうか？ (fighter か fatalist かは誰が決めるのか？) データ
を説明し、患者さんとそれを共有し、患者さんに選択してもらうべきものでなからうかと
考えます。私はそのようにして臨床を行っていますが、Ox 併用を希望されるかたはほとん
どおられません。ちなみに他の Dr の患者さんで Ox 併用補助化療を行われた患者さんの多
数が神経毒性残存で後悔の念を漏らされているようです (医師には言いません、看護師に
言います)。

・ そのほか、70 才以上では Ox 併用の効果がないかかえって OS に悪影響を与えるという
データも添付すべきではないでしょうか (jco 2011 29 3768、jco 2013 20 2600)

回答

日本人低リスク患者に対する OX 併用の絶対リスク低下効果は明らかでないことは解説文
において記載していますが、CQ15 のタイトルは"Stage III" としたので、全体としての推
奨度は 1 としました。また、OX 3 ヶ月とフッ化ピリミジン単独療法 6 ヶ月の効果の違いは
さらに不明であるため、推奨度は同じ 2 としました。

コメント 27

「直腸癌」に対する術後補助化学療法については、CQ15 の解説の中に記載されるよう
ですが、臨床現場の需要などから「直腸癌に対する術後補助化学療法」としての CQ があ
った方がよいのではないかと思います。結腸癌と直腸癌ではフッ化ピリミジン単剤のエビ
デンスも若干違いがありますし、臨床現場の理解を深めるためにも、直腸癌における CQ
がある方がよいのではないのでしょうか。

回答

直腸癌についての記載箇所については委員会の中でも検討しましたが、今回は、OX 併用
効果に結腸癌と同様の効果が見込まれることもあり (解説文参照)、結腸癌と同箇所に記
載することとしました。

コメント 28

① Stage III 結腸癌に対してオキサリプラチン併用療法を行うことを強く推奨する。
解説文「・日本人の Stage III 結腸癌を対象とした術後補助化学療法におけるフッ化ピ
リミジン単独療法の治療成績は、欧米と比較して良好である・・・OX 併用による再発・
死亡の相対リスク低下効果は、・・・絶対リスク低下効果 (ベネフィット) は IIIA<IIIB<IIIC

の順となることが想定される。

……結果、votingにより「OX療法を強く推奨する」となった

上記 CQ15 において、その回答の①とその後の解説文は、読んでいて無理を感じます。治療成績の良い本邦の Stage IIIA では効果が少ないであろう、でも Stage IIIA も含めてオキザリプラチン併用を推奨する、という論理展開は、理解しにくいです。実際に、本邦の大腸癌 Stage IIIA で、オキザリプラチンを併用することによる効果はどのくらいありますか？効果がはっきり示せない状況で、より toxic な治療をガイドラインで推奨するべきでは無いと考えます。

大腸癌治療ガイドラインの、当初からの一番の目標は、その初版の「序」でも記載されている通り、日本全国の「大腸癌治療の均てん化」です。今回のガイドライン改定が、ガイドラインの大前提となる日本全国の「大腸癌治療の均てん化」をやはり目標とするのであれば、フツ化ピリミジン単独療法に比べてより強力な治療であるオキサリプラチン併用療法を回答①に大きく記載するのに好ましくないと考えます。

また、社会のリーダーとして大腸癌研究会が果たすべき役割を考えたときに、「医療費削減」の観点でもガイドラインを作成していくことが必要です。「医療費削減」の観点からも、併用療法を安易に推奨すべきではないと思います。

ところで、Voting とは、ガイドライン作成委員の皆様（内科医だけではなく、Stage III を多数治療してきている外科医も含めて）が行ったのでしょうか？ガイドライン作成委員の皆様のご意見なのでしょうか？ある多施設共同研究グループでのこれまでのコンセンサス（「Stage IIIA はフツ化ピリミジン単独療法」と大きくかけはなれています。

以上の理由より、回答①の再考をお願いできればと思います。

回答

日本人低リスク患者に対する OX 併用の絶対リスク低下効果は明らかでないことは解説文において記載していますが、CQ15 のタイトルは「Stage III」としたので、全体としての推奨度は 1 としました。また、voting はガイドライン作成委員全員の投票結果です。

コメント 29

Stage III 結腸癌に対する術後補助化学療法が、2016 年版では FU 単剤とオキサリプラチン併用が横並びでしたが、今回の改訂では、①OX を強く推奨、②FU 単剤を弱く推奨となっています。つまり、ガイドラインとして Stage III 全体に FU 単剤よりもオキサリプラチン併用を推奨するに変更となっています。しかし、2016 年版のガイドラインから現在までに、上記に変更したほうが良いことを示すエビデンスは発表されておらず、今回、記載を変更するに至った根拠/理由が分かりませんでした。

本文抜粋中に記載がある通り、本邦の FU 単剤の治療成績は欧米と比較し良好であり、オキ

サリプラチンを併用することで得られるベネフィットは、欧米と比べ低い事は自明です。オキサリプラチンの上乘せ効果は、海外の第 III 相試験で再現性を持って認められており、日本でもオキサリプラチンを併用することで再発リスクは下がると考えます。よって、解説文抜粋にある『最も有効な治療選択肢』と記載されていることは異論ございません。ただし、リスクにみあったベネフィットが得られるかどうかとも考慮する必要があると考えます。

特に再発リスクの低い Stage IIIA (3年無再病生存割合は約 90%:JCOG0205/JCOG0910) では、20%の再発リスク低下が得られたとしても 3年無再発生存割合の改善見込みは 2%程度であり、得られるベネフィットは非常に低いと言わざるを得ません。このため、Stage III 全体に対してオキサリプラチン併用を第一に推奨することは反対です。

対案：術後補助化学療法の推奨は、2016年版の記載のまま (FU 単剤とオキサリプラチン併用の両者を推奨) しては如何でしょうか？ 再発リスクに応じた使い分けを示す図 1 は、非常に理解しやすい図ですので残したほうが良いですが、斜め線の始点 (左側) は、半分より上 (左右対称) としたほうが良いと考えます。御検討のほど何卒宜しく御願い申し上げます。

回答

日本人低リスク患者に対する OX 併用の絶対リスク低下効果は明らかでないことは解説文において記載していますが、CQ15 のタイトルは "Stage III" としたので、全体としての推奨度は 1 としました。また、図 1 の斜線の開始位置を明確に示すエビデンスは同様になく、OX 併用療法とフッカピリミジン単独療法の優越をつけられないことから真ん中としました。

コメント 30

術後補助化学療法におけるフッ化ピリミジン単独療法の推奨レジメンとして、Cape, 5-FU+I-LV, UFT+LV, S-1 が記載されているが、いずれも推奨度は設定されておらず並列となっている。

Clinical Questions 15 では、JCOG0910 試験の結果から「S-1 の Cape に対する非劣性は証明されなかった」、「レジメンにより有効性が異なる可能性は否定できない」と言及していることから、本邦で実施された第 III 相試験の結果に基づき、S-1 と Cape の推奨度に違いを付けるべきだと考える。

JCOG0910 試験の結果から S-1 が Cape に対して非劣性が認められなかったという有効性におけるデメリットを上回るほどの毒性や投与スケジュールにおけるメリットが S-1 にあるとは考えられないため、不適な不利益を患者に与えないように、その 2 剤の推奨度には差をつけるべきと考える。

回答

フッ化ピリミジン単独療法のレジメンにより有効性が異なる可能性は否定できませんが、各薬剤をすべての組み合わせで比較されたわけではなく、S-1については **negative** な結果と **positive** な結果が存在します。よって S-1 の推奨度を下げる決定的な理由に欠けるため、解説文の記載としました。

8) CQ15 および CQ16

コメント 31

CQ15において Stage III 結腸癌に対して、フッ化ピリミジン単独療法は「推奨度 2」と示されている。また、CQ16では、低リスクに対する CAPOX3 ヲ月療法も「推奨度 2」と同じ推奨レベルとされている。

CQ15の図や解説を見る限り、低リスクであっても OX 併用レジメンがより有効な治療選択であると解釈されるが、推奨度が同じであると治療選択の判断が難しくなるのではないかと考える。

もちろんベネフィットや有害事象、患者希望などを総合的に考慮して治療は決定すべきであることについては同意するが、推奨度に違いをつけるべきではないかと考える。

回答

日本人低リスク患者に対する OX 併用の絶対リスク低下効果は明らかでないことは解説文において記載しています。よって、OX 3ヶ月とフッ化ピリミジン単独療法 6ヶ月の効果の違いはさらに不明であり、推奨度に違いをつけることは不可能と考えられます。

ご指摘の通り、低リスクであっても OX 併用レジメンがより有効な治療選択である可能性が高い一方で、患者条件や希望、有害事象、ベネフィットなどを総合的に考慮する必要があります。現状では推奨度 1, 2以上の細分化は不要と考えました。

9) CQ17

コメント 32

70才以上の高齢者となっていますが、今の時代 70才を高齢者と定義するのは違和感を感じます。70才という年齢の記載は不要ではないでしょうか。実際臨床で判断に迷うのは 80才以上だと思います。

回答

国内外のエビデンスに関するシステマティックレビューを行ったところですが、高齢者に関する多くの臨床研究は70歳を区切りとしています。一般に、加齢に伴う身体・生理機能の低下は個人差が大きいため70歳以降で元気な方が少なくないのは事実ですが、一方で70歳以降に心肺機能や腎機能の低下が顕著となる方も少なくないという点を踏まえ、70歳以上を区切りとしている事情があります。我が国では「高齢者の医療の確保に関する法律」において、65～74歳までを前期高齢者、75歳以上を後期高齢者と規定しています。

ご指摘いただいたような、治療の意思決定に寄与するエビデンスが乏しい年齢層（たとえば、80歳以上）を「高齢者」とする考え方もあると思いますが、しかし、エビデンスのない集団に関するシステマティックレビューするのは困難です。高齢になるほど臨床研究のデータが少なくなり検討が難しくなりますし、実際、これまでの多くの高齢者研究においては70-74歳の占める割合が多かったという事情があります。最近の報告では、FDAが審査した肺癌領域の新薬治験において、75歳以上の患者が登録に占める割合はわずか10%程度でした(H. Singh, et al. ASCO2017 #10009)。大腸癌領域でも同様の状況と思われます。今後は75歳以上がデータのある年齢層になることが予想されますので、将来的にはガイドラインにおいてもご指摘いただいた点を検討することになるだろうと思われます。

コメント33

高齢者の定義について疑問があります。従来の高齢者は65歳以上でありますし、2017年に老年医学会から75歳以上を高齢者とするような提言がなされています。実地臨床で悩むのは80歳を超える年齢帯であり、なぜ70歳としたのか理由が不明です。

回答

コメント32に対する回答と同じ

10) CQ19

コメント34

肝転移切除後の補助化学療法の意義は確立されておらず本邦でも大規模なJCOG0603が行われているにもかかわらず、現時点で推奨を出すのはおかしいと思います。

回答

JCOG0603については、CQ解説文において説明を加えており、手術単独という選択肢も当然考えられる治療として記載させていただいております。また、本邦から術後UFT+LV

療法のエビデンスや FFCD 試験や統合解析の結果を加味しての推奨である点、ご理解いただきたいと思います。ガイドライン委員の一致した意見として、『推奨を出すのはおかしい』とは考えておりません。

11) CQ24

コメント35

肝動注療法のエビデンスが乏しいのであれば、全身化学療法に明確なエビデンスがあることから、全身化学療法が可能な場合には、全身化学療法を「強く推奨する」というのが妥当ではないでしょうか。「肝動注療法を行わないことを強く推奨する」というのは少し違和感があるように思いました。

回答

ご指摘の通り文章として少し違和感があると思いますが、「肝動注を推奨するか？」とのクエスチョンですので、本ガイドラインの統一した記述方針として、それに答える形の記述としています。

コメント36

エビデンスレベル C しかないのでしょうか？ B ぐらいでは？ C であれば弱い推奨になると思います。

回答

肝動注の効果に関するエビデンスレベルを C (低い) と判断しております。従いまして明確なエビデンスのある全身化学療法に先んじて肝動注を行わないことを「強く推奨する」と記述致しました。

コメント37

全身化学療法の進歩には著しいものがあります。
しかし、これまで肝動注療法の肝転移に対する治療効果はある程度あったように思われます。今回の改訂で、「肝動注療法を行わないことを強く推奨する。(推奨度 1・エビデンスレベル C)」と変更される点は主張がやや強いように思います。全身化学療法が可能な場合という前提条件がありますが、肝転移に限定した場合の治療効果は同等であるとの認識です。肝動注療法と全身化学療法の併用による治療成績で有効な治療であったとの報告もありま

す。(Ann Surg.2015,261(2):353-360)

肝動注療法の推奨度は変更すべきではないでしょうか。

委員の先生の Voting の結果で推奨度が決められたと思いますが、肝動注療法の治療経験のある先生方を含めた voting の結果であったのでしょうか。

私見では、「推奨なし」が適切ではないかと思います。ご検討いただければ、幸いです。

回答

ご指摘のとおり、確かに肝動注には一定の効果が期待でき、特に全身化学療法に不応になった場合の効果（後方視的検討）については解説文に記載しています。また全身化学療法との併用に関しても第 I/II 相試験の成績を解説文に記載しています。しかしながら最新の全身化学療法と肝動注との比較はないのが現状であり、肝動注に関する一定の治療経験がある者を含む委員の判断は、全身化学療法に先んじて肝動注を「行わないことを強く推奨する（推奨度 1）」でありました。

12) CQ 25

コメント 38

リンパ節転移が多いなどの再発高リスクの直腸癌に対する術前化学療法の効果は否定されていないのではないのでしょうか。すべてひっくるめて術前化学療法をしないことを推奨してしまうとできなくなります。

回答

ご指摘の通り、全身性再発のリスクが高い症例に対する有効性が期待されますが、第 III 相試験や長期成績のデータがなく、またいかなる症例群に対して有効性が期待できるかに関しても明確なデータはないと考えます。以上から改訂案のような記述となっております。

コメント 39

直腸癌に対する術前化学療法の効果が否定されたわけではなく、効果を示した小規模の報告もいくつかあるなかで、CQ で推奨しないとすると、今後選択肢として考えることができなくなります。今回の改定で強く否定されたのは違和感があります。

回答

第 III 相試験や長期成績のデータがないことから、術前化学療法の有効性は確立おらず推奨できないというのが委員会の判断です。記述法の統一から「行わないことを弱く推奨する」

としましたが、強く否定したものではありません。

13) CQ27

コメント40

②薬物療法の対象となる患者でも緊急的にステントを挿入し、待機的にストマを置いてから化学療法をすることがあります。これは危険ではないと思うので、行わないことを推奨というだけでは不十分と思います。

回答

手技的なリスク（穿孔・穿通）だけでなく、化学療法に先行してステント留置を行うことにより、血管新生阻害剤が使用できなくなり、患者の治療選択肢を減らし予後にマイナス影響を与える可能性があります。人工肛門造設を視野に入れているのであれば、ステント留置は行わず、当初より緊急で人工肛門造設による減圧を行えば、以降の治療選択肢を減らすことなく、患者に有益ではないかと思われます。

コメント41

②薬物療法の対象となる患者におけるステント治療に関しまして、現時点で明確なエビデンスはなく、European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) のガイドラインでは meta-analysis で perforation のリスクが増加するとされた血管新生阻害剤を除けば、選択肢になる可能性はあると記載されていると認識しております（下記）。

Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: ESGE Clinical Guideline より抜粋

Patients who have undergone palliative stenting can be safely treated with chemotherapy without antiangiogenic agents (strong recommendation, low quality evidence). Given the high risk of colonic perforation, it is not recommended to use SEMS as palliative decompression if a patient is being treated or considered for treatment with antiangiogenic therapy (e.g. bevacizumab) (strong recommendation, low quality evidence).

ただ、薬物治療の対象となる患者に対するステント治療の長期データは不足しており、ステント留置による血管新生阻害剤を使用できないことで長期予後を悪化させることへの懸念もあるため、同領域における研究を今後展開していく必要性を感じております。

以上より、今回の記載では、血管新生阻害への注意喚起を明確にし、薬物療法とステント治療の併用に関してはまだデータが不足していることを明らかとさせていただくことが重要

と考え、

②薬物療法の対象となる患者におけるステント治療は、

A 血管新生阻害剤併用による化学療法 →行わないことを弱く推奨する（推奨度 2・エビデンスレベル B）

B 血管新生阻害剤を併用しない化学療法→推奨度がつけられない（推奨度なし・エビデンスレベル C）

といった記載に変更するのはいかがでしょうか。

ご検討よろしくお願いたします。

なお、推奨度およびエビデンスレベルに関しましては、**Minds** 診療ガイドライン作成マニュアルに従って評価されているとのことですので、あくまで私一人の私見であることをご理解ください。

回答

ESGE のガイドラインや本邦で精力的に当該領域に取り組んでいるグループより公表されている見解等を踏まえたうえで、ガイドライン委員会内で検討を重ねました。その結果、今後積極的に薬物治療を行う方針の患者において、1) ステント留置により、重要な **Key drug** である血管新生阻害剤が使用できなくなることで、予後に与えるマイナスの影響が小さくないと考えられること、2) **RAS** 変異の有無も踏まえた全体の治療戦略を立案する前にステント留置を先行してしまうことは、治療選択肢を減らし、結果的に患者の不利益となる可能性があること、等の理由から、当座の症状緩和を優先した安易なステント留置を抑制する目的で、現案の記載といたしました。血管新生阻害剤以外の薬物療法や放射線療法でも穿孔・穿通のリスクはあり、かつその頻度は明らかでなく、症状緩和の方法として人工肛門造設というリスクの低い代替があることを鑑みると、現時点では薬剤の種類によって記載を分ける段階にはないと考えました。

以上