

# スマンクスの臨床評価

特集 がん治療とDDS

奥坂 拓志\*

## SMANCS: a clinical review

SMANCS-Lipiodol emulsion is selectively deposited within tumor and the SMANCS is gradually released from the trapped Lipiodol into tumor tissues. SMANCS, which was developed in Japan, is one of a few practically available tumor-targeting agents.

スマンクス(SMANCS)は、蛋白性抗腫瘍性抗生物質 neocarzinostatin(NCS)に脂溶性物質であるスチレン・マレイン酸交互共重合体(SMA)を化学結合させた、親油性の高分子抗がん剤である。油性造影剤リピドールに懸濁し肝動脈内に投与すると、肝細胞がんを選択的に集積しすぐれた抗腫瘍効果を発現する。スマンクスはDDS製剤としてわが国で開発され、臨床に供された数少ない薬剤の一つである。

Takaji Okusaka\*

key words : hepatocellular carcinoma, zinostatin stimalamer, Lipiodol, transcatheter arterial infusion, neocarzinostatin

## スマンクス開発の歴史

### 1. Neocarzinostatin(NCS)の発見

1957年、石田らは土壌より採取した放線菌の培養濾液が、“ハツカネズミのEhrlich腹水がん”に対し、再現性をもって治療効果を発揮することを発見した。この濾液中に含まれる有効因子の抽出法としては、酸性白土に酸性で吸着させ、中性の水で溶出するという方法が用いられ、溶出液の凍結乾燥品はメタノールに溶けない高分子分画とメタノール可溶の低分子分画とに分けられることから、これをcarzinostatin complexと名づけられた。

しかし、この物質は不安定で精製が困難であったため、より安定した有効物質を得るために検討を重ねた結果、Streptomyces carzinostaticus var. F-41の濾液中にcarzinostatinと類似の生物活性を有する有効因子を発見し、neocarzinostatin(NCS)と名づけられた。

Neocarzinostatinはクロモフォア部分と蛋白部分(アポプロテイン)に分けられ、クロモフォア部分に生物活性が存在することが明らかにされた<sup>1)</sup>。

### 2. Lipiodol 腫瘍内集積の発見

中熊らは、6例の進行肝がんの患者に対して、肝動脈結紮後結紮肝動脈肝臓側内へ油性造影剤であるLipiodolを注入し、肝の腫瘍部と非腫瘍部のLipiodolの停滞態度を検討した<sup>2)</sup>。Lipiodolの主成分はケシ油の脂肪酸エステル(ヨウ化油)であり、ヨウ素含量は約38%(w/w)とされている。肝動脈結紮術は、Markowitzが1952年転移性肝がん<sup>3)</sup>、葛西らが1962年原発性肝がん<sup>4)</sup>に対し施行し<sup>4)</sup>、その制がん効果を述べて以来この当時盛んに行われていたが、その効果は一時的であって持続性がないという本治療法の限界も指摘されていた。そこで中熊らは肝動脈結紮術の際に、油性制がん剤を投与すれば腫瘍内に制がん剤が長時間停滞し、治療効果が高まる可能性があると考え、その最初の段階として結紮肝動脈肝臓側内に投与されたoilがどのような停滞態度をとるかを検討するために、油性造影剤であるLipiodolを注入した。その結果、注入したLipiodolは、はじめは注入した全領域に、1週間後には腫瘍部にのみ停滞することが明らかとなった。

### 3. 親油性抗がん剤SMANCSの合成

前田らは、neocarzinostatin(NCS)にスチレン・マ

\* Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital 国立がんセンター中央病院肝胆腫瘍内科

レイン酸交互共重合体(SMA)を化学結合させ、親油性高分子抗がん剤を合成し、これをSMANCSと名づけ1979年に発表した<sup>5)</sup>。SMANCSはneocarzinostatinとは対照的に有機溶媒にも水にも可溶であり、neocarzinostatinにくらべ*in vitro*における化学的安定性と生物学的活性が増強していることを報告した。

#### 4. SMANCSの臨床応用

今野らは、原発性肝がんを診断された患者を対象に、Seldinger法によりSMANCSとLipiodolの懸濁液(SMANCSが1mg/dLとなるようLipiodolに超音波下に懸濁可溶化したもの)を動脈内投与し、その効果を検討した<sup>6)</sup>。SMANCSとLipiodolの懸濁液は1回投与当たり1~12mL、主として3~4mLを34例に対し75回投与された。投与直後の単純レントゲン写真では腫瘍血管以外にもLipiodolによる陰影を認めたが、24時間後の写真では腫瘍部にのみ選択的に停滞していた。

腫瘍の大きさの変化を観察できた20例のうち、縮小は19例(95%)、増大は1例(5%)に認められた。また、懸濁液投与後に肝切除が施行された例では、大部分の腫瘍が肉眼的に壊死に陥っており、病理組織学的には融解壊死の所見であった。すなわち、Lipiodolの選択的な腫瘍集積性によりSMANCSが腫瘍に選択的に集積し壊死させることが臨床的にも示され、DDS製剤としてのSMANCSの臨床応用が開始された。

#### 5. SMANCSの肝細胞がん以外への臨床応用

Konnoらは、転移性肝がん、肺がん、胆嚢がん、膵がんの24人の患者を対象に、動脈血管造影下にSMANCSとLipiodolの懸濁液を気管支動脈からは1.0~1.5mL、固有肝動脈からは3.0~4.0mL、腹腔動脈からは4.0~5.0mL注入し、治療効果を検討した<sup>7)</sup>。画像での評価が可能であった18例のうち13例で腫瘍の縮小が得られ、CEAが高値であった12例のうち11例で減少が認められた。発熱、腹痛、血痰などの有害事象が出現しているが、重篤な毒性はみられなかった。

また、Ohtsukaらは、転移リンパ節へのSMANCS/

Lipiodol懸濁液の注入を試みている<sup>8)</sup>。対象は大腸がん患者8例と胃がん患者1例で、懸濁液は6例の大腸がん患者には開腹下に栄養動脈へ、2例の大腸がん患者には開腹下に原発巣近傍の腸管壁へ、1例の胃がん患者には血管造影下に左胃動脈へ、それぞれ1.0~2.0mL、3.0mL、1.5mL注入した。その結果、懸濁液は血行性には良好にリンパ節へ到達したが、リンパ行性への到達は不良であった。

このように肝細胞がん以外のがん種に対してもSMANCSの投与が試みられてはいるが、広く臨床応用されるには至っていない。その理由としては、肝細胞がん以外の多くのがん種では動脈からの血流が乏しいこと、動脈注入という治療手技が煩雑なこと、各がん種における内科的局所療法の治療的意義が確立していないことなどがあげられる。

### SMANCSの作用機序

#### 1. EPR効果

SMANCSは親油性の高い分子量約15,000の高分子抗がん剤である。特に油性造影剤Lipiodolと懸濁することにより、腫瘍への集積性が高まることが明らかにされている。

固形腫瘍のEPR効果とは、enhanced permeability and retention effect of macromolecules and lipidsのことで、高分子薬剤、蛋白、油などを動注または静注後にこれらの物質が腫瘍部にのみ選択的に捕捉され、長時間にわたりその局所にとどまることをいう<sup>9,10)</sup>。多くの固形腫瘍の血管は構築上の欠陥があり、高分子物質でも腫瘍組織内に漏出しやすい。また、腫瘍の血管密度が正常よりも高いことや、血管透過性因子の産生なども漏出の亢進に寄与しているとされる。さらに高分子物質は血中やリンパ系への回収が乏しいため、これらの物質は長時間腫瘍部に停滞すると考えられている。

このような固形腫瘍のEPR効果の存在が、親油性高分子物質であるSMANCSの高い腫瘍集積性の発現の機序と考えられている。

#### 2. DNA合成阻害

SMANCSはneocarzinostatin分子内のエンジ

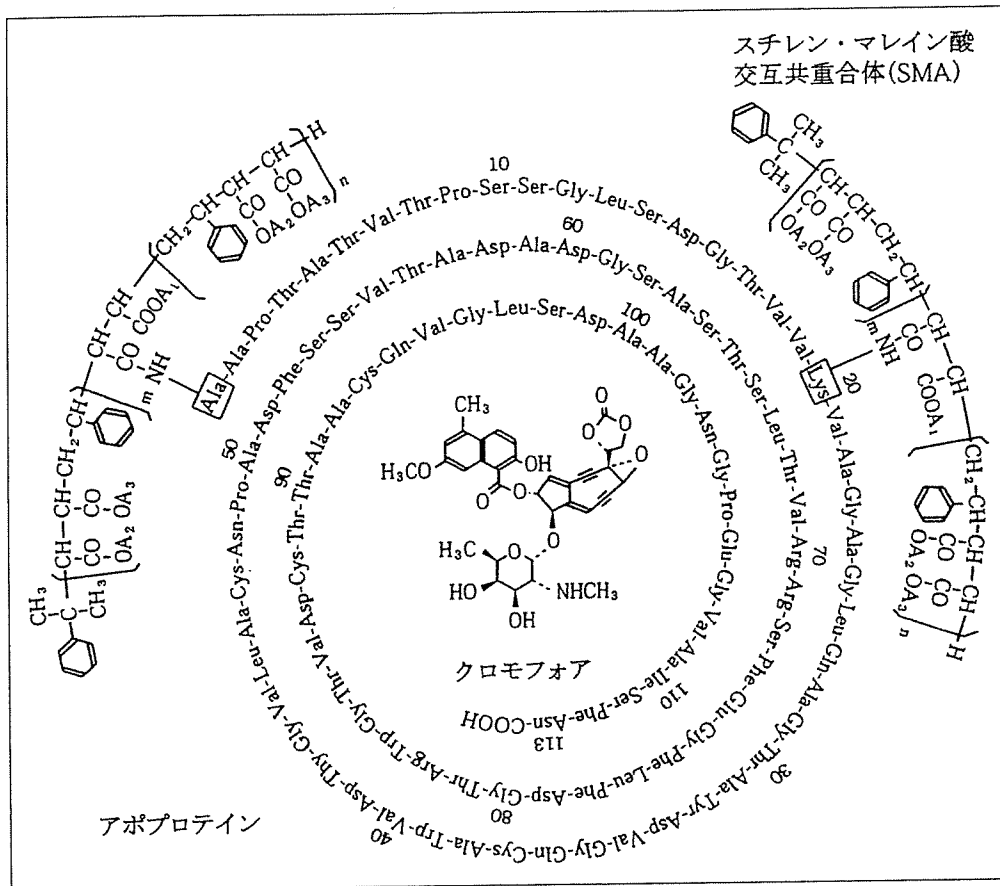


図 1 The chemical structure of SMANCS

イオン環に生じる遊離電子が、DNA との間いくつかの共有結合を形成し、DNA を切断し、生合成を阻害すると考えられている<sup>11)</sup>。そのほか、既存の腫瘍血管に対する毒性や微小血管の増殖阻害作用、マクロファージ、NK 細胞、T 細胞の活性化による抗腫瘍免疫能についても報告されている<sup>12)</sup>。

### SMANCS の治験(開発臨床試験)

#### 1. 第 I 相試験

上述のように今野、前田らは SMANCS を Lipiodol に懸濁させることにより、高い腫瘍集積性とすぐれた有効性を報告したが、これらの研究に用いた SMANCS は、スチレン・マレイン酸交互共重合体(SMA)の重合の程度により品質が一定していなかった。1985 年に、SMANCS(YM 881)の工業的合成が成功し、一定規格の製剤が製造可能となった(図 1)。木村らは、この新しい製剤を家兎 VX 2 実験

肝がんに対して用い抗腫瘍効果を検討し、過去の SMANCS の報告と同様の効果を報告した<sup>13)</sup>。

そこで、肝細胞がん患者を対象に、本製剤を肝動脈内投与したときの至適投与量を決めるために、臨床第 I 相試験が実施された<sup>14)</sup>。投与量は 2, 4, 6, 8 mg の四つのレベルが設定され、SMANCS は Lipiodol と懸濁したのち、Seldinger 法により肝細胞がん患者の肝動脈内に単回投与された。主な有害事象は、発熱、食欲不振、悪心・嘔吐、肝機能障害などであり、8 mg 投与群が 6 mg 以下の投与群にくらべ、有害事象の出現率および程度がともに増加する傾向であった。また、2 mg 投与群および 4 mg 投与群において各 1 例の 50%以上腫瘍縮小例を認めた。

以上の成績を受け、第 II 相試験においては 6 mg 以下の投与量が適当であるとの結論を示した。

#### 2. 第 II 相試験

SMANCS(YM 881)を肝動脈内投与する際の有

効性と安全性の検討を行うため、肝細胞がん患者を対象に第Ⅱ相試験が実施された<sup>15)</sup>。SMANCSの投与量は1回4mgまたは6mgとされ、原則として4週ごとに繰り返し投与された。登録例195例のうち、15例が不適格例、8例が脱落例、5例が観察不備例であり、残りの167例を対象に有効性の評価が行われている。その結果、CR1例、PR59例、MR25例、NC67例、PD15例、奏効率は35.9%とされた。また、Lipiodolの腫瘍内沈着率が100%の例では奏効率は48.5%(48/99)、50%以上の例では奏効率は25.5%(12/47)、それ以下の例では奏効例は得られず(0/21)、Lipiodolの沈着率と奏効率には相関関係が認められた。

主な有害事象としては、発熱が90.4%、食欲不振が61.6%、悪心・嘔吐が45.2%、血圧低下4.0%、悪寒・戦慄4.0%、全身倦怠感1.7%、胆嚢炎1.1%、腹水1.1%であり、血圧低下の1例(0.6%)は固形がん化学療法効果増強の判定基準でgrade4と判定されている。主な検査値異常は、総ビリルビン上昇11.9%、LDH上昇11.9%、GOT上昇10.2%、GPT上昇10.7%とされている。50%生存期間は407日、1年生存率は56.9%であった。この試験結果により、SMANCSの保険適応(薬価収載)が承認され、1994年に上市された。

## 肝細胞がんの治療体系と SMANCS動注療法の位置づけ

### 1. 肝細胞がんの治療法

19世紀末より肝切除術が試みられて以来、肝細胞がんの治療法としては外科的切除が中心的役割を演じてきた。1970年代腹部血管造影術が急速に進歩し、これを主に転移性肝がんの動注療法に応用する試みがなされてきた。1970年代後半に山田らをはじめ、血管造影下に肝細胞がんの栄養動脈を塞栓し肝細胞がんを壊死に陥らせることに成功し<sup>16)</sup>、以後この肝動脈塞栓療法は、主に切除不能例に対する中心的な治療法として位置づけられてきた。

1980年代に超音波映像下経皮的に肝細胞がんを細径針で穿刺し、エタノールを注入し、壊死を得る経皮的エタノール注入療法の有用性が報告され、小

さな腫瘍径の肝細胞がん(小肝細胞がん)に対する治療法として急速に普及した。経皮的局所療法はエタノール注入療法以外に、マイクロ波凝固療法、ラジオ波凝固療法などがその後開発され、小肝細胞がんに対して用いられている。

肝切除術、肝動脈塞栓療法、経皮的治療法は肝細胞がんの三大療法とよばれ、現在、いずれの治療法も肝細胞がんに対する中心的治療として位置づけられている。肝細胞がんの大部分の例では、慢性肝炎や肝硬変に伴う肝機能障害を有している。そのため、これらの治療法の選択には、腫瘍の大きさや数などががんの進行度(腫瘍側因子)に加えて、肝機能障害の程度(宿主側因子)の両者を考慮し決定される。肝動脈塞栓療法は肝切除術や経皮的局所療法にくらべ、一般的に局所制御能が劣るため、腫瘍側因子と宿主側因子から肝切除術や経皮的局所療法が不適である例や技術的に困難である例が主な対象となっている。

### 2. SMANCS動注療法の肝細胞がん治療法 における位置づけ

SMANCS動注療法は肝動脈塞栓療法と同様、血管造影下に経カテーテル的に薬剤を注入する局所療法であることや、肝動脈塞栓療法に匹敵する有効性が期待されたことなどから、その対象も肝動脈塞栓療法と同様、肝切除術や経皮的局所療法が適応とならない肝細胞がん症例を中心として開発が進められてきた。具体的には、以下の例が、主な適応と考えられている。

- ① 多発例(肝切除術や経皮的局所壊死療法の適応範囲を超えている)
- ② 腫瘍の存在部位は切除可能範囲内だが、肝機能不良、合併症、高齢などのため切除困難
- ③ 腫瘍の大きさや個数は経皮的局所療法の適応範囲内であるが、超音波で安定して描出することが困難、隣接臓器や脈管に侵襲が予想される、腫瘍の形態や病理所見などから治療後残存が予想されるなどの理由のため、経皮的局所療法が不適

ただし、高度の肝機能不良例や重篤な合併症を有する例は除外する必要がある。

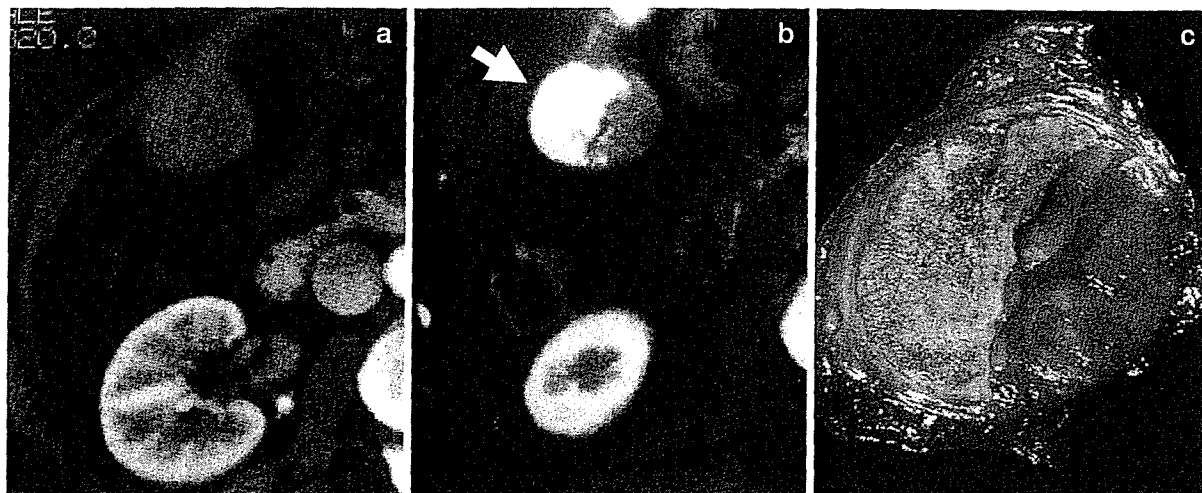


図 2

- a : Early contrast-enhanced CT scan before TAE showed a 40-mm-diameter, iso-density mass protrudent from the right posterior segment of the liver.
- b : Early contrast-enhanced CT scan after TAE showed both a high-density area (Lipiodol accumulation, arrow) and an iso-density area in the tumor. The tumor volume was unchanged. The rate of necrotic area in this cut-surface was estimated to be 50%.
- c : Resected specimen from nearly the same level as the CT scan. The area which exhibited Lipiodol accumulation on the CT scan showed necrosis. The remainder of the mass which showed iso-density on the CT scan was viable. The rate of necrotic area in this cut-surface was estimated to be 50%.

このように SMANCS 動注療法は、肝動脈塞栓療法とほぼ同様な症例を対象としてきたため、本来であれば両治療法の無作為化比較試験により治療的位置づけを明らかにすることが必要と考えられる。しかし、肝動脈塞栓療法の延命効果を証明する報告が乏しいため、肝動脈塞栓療法を標準的治療法と位置づけることに懐疑的な意見が海外の研究者を中心に根強く存在したことや、わが国の臨床試験体制の確立の遅れなどから、両治療法の成績を前向きに比較検討した臨床試験は行われていない。むしろ SMANCS を肝動脈塞栓療法と組み合わせて投与し、治療成績の向上を期待する機運が高まり、臨床研究が展開されることとなった。

#### Lipiodol を用いた経動脈的治療の効果判定

がん化学療法の効果判定は、腫瘍の縮小率をもって判定することが一般的であるが、肝動脈塞栓療法や経皮的エタノール注入療法では、腫瘍の縮小率に基づく治療効果判定基準が、実際には必ずしも当てはまらないことが臨床経験から指摘されていた。

肝動脈塞栓療法については、抗がん剤を Lipiodol とともに投与する方法が一般的となり、治療後 CT での Lipiodol の沈着部位が病理学的な腫瘍壊死部位と近似し、治療効果判定法としての有用であることが報告されている<sup>17,18)</sup>(図 2)。図 3 は SMANCS 動注療法後の CT での Lipiodol の腫瘍内沈着率と病理学的腫瘍壊死率との相関を検討したものである。Lipiodol の沈着率と壊死率の相関は良好(相関係数 0.967)であることがわかる。

このような背景から、日本肝癌研究会では腫瘍壊死効果と腫瘍縮小率とを組み合わせる総合評価を行う肝癌治療直接効果判定基準<sup>19)</sup>を作成し、Lipiodol を用いた肝動注化学療法、肝動脈塞栓療法の治療効果判定に広く用いられている。

#### 市販後の SMANCS の臨床試験

##### 1. SMANCS 動注療法の第 II 相試験

国立がんセンター中央病院では単施設で SMANCS 動注療法の第 II 相試験を実施した<sup>20)</sup>。対象は化学療法剤の投与歴がなく、測定可能病変を有

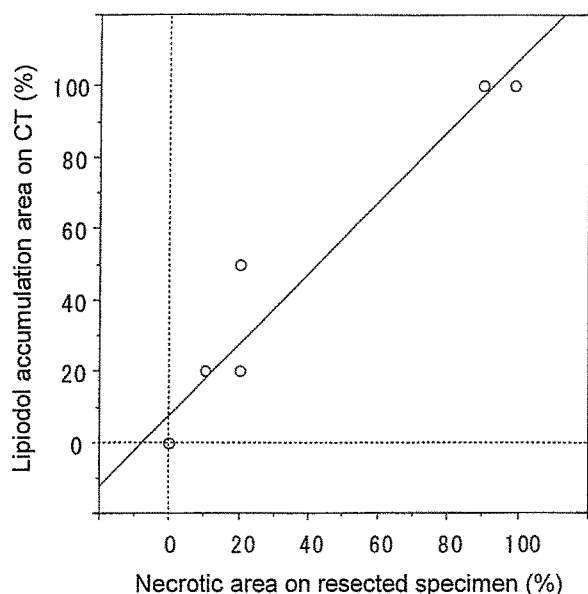


図3 Correlation between the rate of the area with Lipiodol retention to the tumor on the CT scan and the rate of the necrotic region to the tumor in the resected specimen ( $r=0.967$ ,  $p<0.001$ )

する肝細胞がん例とし、30例が登録された。SMANCSは4mgをLipiodolに懸濁し、栄養動脈より血管造影下に投与した。効果の評価は肝癌治療直接効果判定基準を用い、CR(100%壊死)27%、PR(50%以上壊死)13%、50%以上の腫瘍縮小を認めたのは3%であった。Grade 3(WHO基準)以上の有害事象はGOT上昇16%、GPT上昇26%、嘔気・嘔吐7%、腹痛7%、十二指腸潰瘍出血4%であった。

## 2. SMANCS併用肝動脈塞栓療法の第II相試験

SMANCSは動注製剤として保険適応を得たが、SMANCS動注療法に塞栓療法を加えることが効果増強や延命に寄与しうるので、発売当初より大きな関心を持たれていた。国立がんセンター中央病院で行われたSMANCS併用肝動脈塞栓療法の第II相試験ではCR(100%壊死)56%、PR(50%以上壊死)14%、50%以上の腫瘍縮小を認めたのは32%であった。Grade 3以上(WHO基準)の有害事象はGOT上昇40%、GPT上昇36%、嘔気・嘔吐6%、腹痛10%、血小板減少4%であった。血管造影を再施行した例のうち20%に動脈門脈短絡が、17%に動脈狭窄あるいは閉塞を認めた。

## 3. SMANCS動注療法とSMANCS併用肝動脈塞栓療法の無作為化比較試験(第III相試験)

切除不能進行肝細胞がん例を対象に生存期間を主要評価項目として、SMANCS動注療法とSMANCS併用肝動脈塞栓療法の無作為化比較試験が、国立がんセンター中央病院をはじめ全国10施設の多施設共同試験として進められている。試験は1999年10月に開始され、2003年6月に目標症例数の集積を終了し、現在追跡調査中である。

## 特徴的なSMANCSの有害反応 —最近の知見から

従来の抗がん剤とは異なるSMANCSに特徴的な合併症がいくつか報告されているが、その一つに治療後の血管障害があり、臨床上的問題点となっている(図4,5)。Ikedaらの報告によると、肝動脈の狭窄または閉塞は3.9%、動脈門脈短絡は9.4%、肝萎縮は3.1%、胆管炎またはbilomaが1.6%とされている。SMANCS投与後の肝動脈内や門脈内への薬剤の貯留がこれらの合併症の発現と強く関連していることが示された<sup>21)</sup>。坂口らの報告では、19%に肝動脈の完全閉塞が報告されているが、本検討症例の平均投与量は6.8mgと高用量の投与が行われている<sup>22)</sup>。

さらにアナフィラキシーショックについても報告があり、鈴木らによると、初回のSMANCS動注療法時にはショックの発生はなかったが、反復投与した10例中4例(40%)にショック症状が発現しており、本薬剤の抗原性に起因した変化と考察し、抗ヒスタミン薬の併用を推奨している<sup>23)</sup>。

高度の血管障害は経動脈的治療の継続を困難にする可能性があり、また治療後の肝機能不全を惹起する場合もある。また、アナフィラキシーショックも生命に直結する重篤な有害反応である。このような有害反応の存在が明らかになるにつれ、SMANCSの投与は従来にくらべ、より慎重に検討される傾向にある。

## 新しいDDS動注製剤の開発

SMANCSの開発以来20年間、肝細胞がんに対す



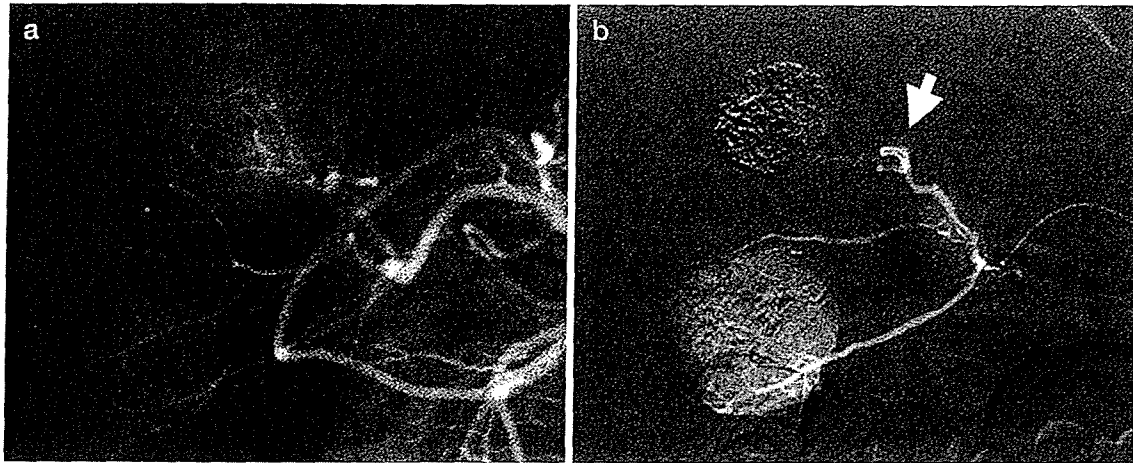


図 4

- a : Angiography before transcatheter arterial infusion chemotherapy using SMANCS showed two hypervascular tumor stains in the liver and their feeding arteries.
- b : Angiogram taken 3 months after the treatment showed the completely obstructed feeding artery of the upper tumor (arrow).

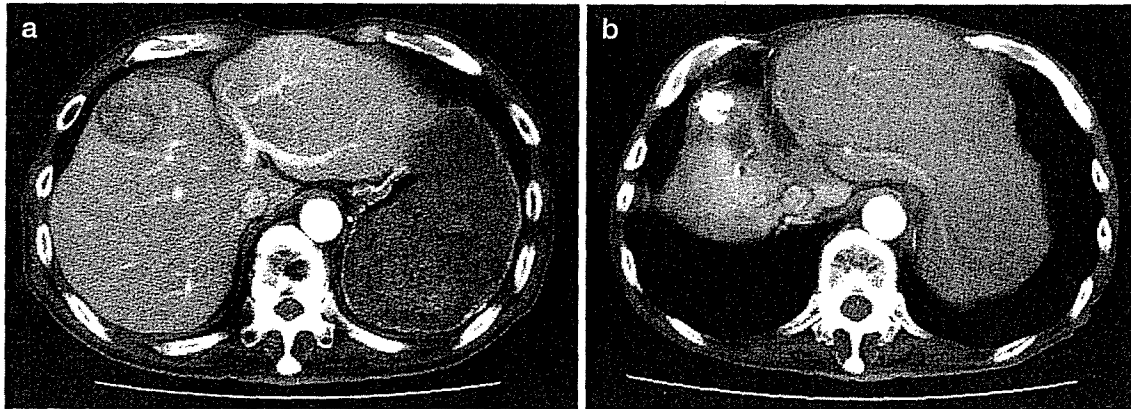


図 5

- a : CT scan before the SMANCS injection showed a hyperenhancing tumor (arrow) in the right lobe of the liver.
- b : CT scan taken 6 months after the treatment showed marked atrophy of the right lobe of the liver and compensating hypertrophy of the left lobe. The tumor with Lipiodol accumulation decreased in size.

る有効な新規 DDS 動注製剤は登場していない。現在、Lipiodol を担体とする動注用抗がん剤として SM-11355 の臨床試験が進められている。SM-11355 は、国立がんセンター研究所の前田らにより開発された白金錯体であり、Lipiodol に対する懸濁性がよく徐放的に活性体が放出されるように改良された cisplatin の誘導体である<sup>24)</sup>。Cisplatin も肝細胞がんに対し有効性が報告されているが<sup>25)</sup>、水溶性の化学療法剤であるため Lipiodol との懸濁性が不良で、

腫瘍への集積性がわるく、嘔気・嘔吐や腎機能障害などの他臓器への障害が問題となる。

ラット移植肝がんモデルへの肝動脈内投与試験において、SM-11355-Lipiodol 懸濁液は 0.1 mg/head で cisplatin 0.2 mg/head に相当する抗腫瘍効果を発揮し、肝機能には影響を認めなかったが、cisplatin-Lipiodol 懸濁液は 0.1 mg/head では抗腫瘍効果がみられず、肝機能への影響を認めた<sup>26)</sup>。前期第 II 相試験では第 I 相試験で定められた推奨用量(濃

度)である 20 mg/mL を用い、腫瘍の大きさに従って最大 6 mL まで投与された。評価は 2 回投与後に実施され、CR 率(100%壊死)は 56.3%(9/16)であった。Grade 3(日本癌治療学会薬物有害反応判定基準)の有害反応は、好中球減少(19%)、総ビリルビン上昇(19%)、GOT 上昇(44%)、GPT 上昇(19%)であり、grade 4 の有害反応や腎機能障害は認めなかった<sup>27)</sup>。現在、SMANCS を対照薬とした並行群間比較試験(後期第 II 相試験)が進行中である。

## 今後の課題

2002 年 Llovet らが doxorubicin 併用肝動脈塞栓療法<sup>28)</sup>、同年 Lo らが cisplatin 併用肝動脈塞栓療法<sup>29)</sup>の延命効果をあいついで報告し、肝動脈塞栓療法が進行肝細胞がんに対する標準的治療法として、より明確に位置づけられるようになった。

SMANCS は DDS 製剤として開発に成功した貴重な薬剤であるにもかかわらず、今日までその延命効果の有無や肝動脈塞栓療法との優劣については明確とはなっていない。わが国で開発された画期的な抗がん剤 SMANCS やそのアイデアを受け継いだ新しい治療法が、世界のがん医療の発展に貢献できるように、われわれのさらなる努力が必要である。

## 文 献

- 1) 今野俊光, 田代征記, 前田 浩, 岩井 賢, 緒方賢二・他: 肝がんに対する油性がん剤動注療法. 癌と化学療法 10(Part II): 351-357, 1983.
- 2) 中熊健一朗, 田代征記, 上村邦紀, 今野俊光, 田中道宣・他: 進行肝がんに対する肝動脈結紮術効果増強の試み—とくに結紮肝動脈内油性制がん剤注入について—. 日獨医報 24: 675-682, 1979.
- 3) Markowitz J: The hepatic artery. S. G. O. 95: 644, 1952.
- 4) 葛西洋一, 水戸迪郎: 原発性肝がんの外科的治療. 臨床外科 22: 1527-1534, 1967.
- 5) Maeda H, Takeshita J, Kanamaru R: A lipophilic derivative of neocarzinostatin. A polymer conjugation of an antitumor protein antibiotic. Int J Peptide Protein Res 14: 81-87, 1979.
- 6) 今野俊光, 前田 浩, 横山育三, 岩井 颯, 緒方賢治・他: 原発性肝がんの新治療法: 油性リンパ管造影剤リピドールと親油性高分子制がん剤スマンガスの肝動脈内投与とその臨床成績. 癌と化学療法 9: 2005-2015, 1982.
- 7) Konno T, Maeda H, Iwai K, Maki S, Tashiro S et al.: Selective targeting of anti-cancer drug and simultaneous image enhancement in solid tumors by arterially administered lipid contrast medium. Cancer 54: 2367-2374, 1984.
- 8) Ohtsuka N, Konno T, Miyauchi Y, Maeda H: Anticancer effects of arterial administration of the anticancer agent SMANCS with lipiodol on metastatic lymph nodes. Cancer 59: 1560-1565, 1987.
- 9) Matsumura Y, Maeda H: A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: Mechanism of tumor-tropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. Cancer Res 46: 6387-6392, 1986.
- 10) Maeda H, Matsumura Y: Tumor-tropic and lymphotropic principles of macromolecular drugs. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 6: 193-210, 1989.
- 11) Ohtsuki K, Ono Y: The biochemical mechanisms involved in the biological effects induced by Neocarzinostatin (NCS) and the NCS chromophore. Neocarzinostatin: The Past, Present, and Future of an Anticancer Drug. (eds. Maeda H, Edo K, Ishida N), Spring-Verlar, Tokyo, 1997, p 129-154.
- 12) 前田 浩: SMANCS 研究の最近のあゆみ. 癌と化学療法 25(suppl I): 1-9, 1998.
- 13) 木村正美, 今野俊光, 大塚憲雄, 水町涼治, 織田 勉・他: YM 881(SMANCS)の家兎 VX 2 実験肝がんに対する抗腫瘍効果. 癌と化学療法 16: 2183-2188, 1989.
- 14) 田口鐵男, 斉藤達雄, 太田 潤, 中尾 功, 大橋計彦・他: YM 881(ジノスタチン スチマラマー)懸濁液の肝動注における第 I 相試験. 癌と化学療法 18: 1657-1663, 1991.
- 15) 田口鐵男, 斉藤達雄, 太田 潤, 中尾 功, 大橋計彦・他: YM 881(ジノスタチン スチマラマー)油性懸濁液の肝動注における第 II 相試験. 癌と化学療法 18: 1665-1675, 1991.
- 16) 山田龍作, 小島 隆, 中野 護, 佐藤守男, 玉置紅一・他: 肝細胞癌に対する Transcatheter arterial embolization therapy—15 例の経験. 肝臓 20: 595-603, 1979.
- 17) Okusaka T, Okada S, Ueno H, Ikeda M, Yoshimori M et al.: Evaluation of the therapeutic effect of transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma. Oncology 58: 293-299, 2000.
- 18) Takayasu K, Arii S, Matsuo N, Yoshikawa M, Ryu M et al.: Comparison of CT findings with resected specimens after chemoembolization with iodized oil for hepatocellular carcinoma. Am J Roentgenol 175: 699-704, 2000.
- 19) 日本肝がん研究会 肝がん集学的治療効果判定基準作成委員会: 肝がん治療直接効果判定基準. 肝臓 35: 193-205, 1994.
- 20) Okusaka T, Okada S, Ishii H, Ikeda M, Nakasuka H et al.: Transarterial chemotherapy with zinostatin stimalamer for hepatocellular carcinoma. Oncology 55: 276-283, 1998.
- 21) Ikeda K, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki Y, Suzuki F et al.: Hepatic vascular side effects of styrene maleic acid neocarzinostatin in the treatment of hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol 35: 353-360, 2000.
- 22) 坂口達哉, 吉松俊治, 相良勝郎, 山下康行, 高橋睦正: 肝細胞がんに対する SMANCS 動注療法—当院で経験した副作用と合併症について—. 癌と化学療法 25(Suppl I): 64-69, 1998.
- 23) 鈴木正徳, 福原賢治, 海野倫明, 遠藤公人, 竹内丙午・他: 切除不能肝細胞がんに対する SMANCS/Lipiodol 動注療法の功罪. 癌と化学療法 25(Suppl I): 39-45, 1998.
- 24) Maeda M, Uchida NA, Sasaki T: Liposoluble platinum (II) complexes with antitumor activity. Jpn J Cancer Res 77: 523-525, 1986.
- 25) Shibata J, Fujiyama S, Sato T, Kishimoto S, Fukushima S et al.: Hepatic arterial injection chemotherapy with cisplatin suspended in an oily lymphographic agent for hepatocellular carcinoma. Cancer 64: 1586-1594, 1989.
- 26) Kishimoto S, Noguchi T, Yamaoka T, Fukushima S, Takeuchi Y: Antitumor effects of a novel lipophilic platinum complex(SM-11355) against a slowly-growing rat hepatic tumor after intra-hepatic arterial administra-



- tion. Biol Pharm Bull 23 : 344-348, 2000.
- 27) Okusaka T, Okada S, Nakanishi T, Fujiyama S, Kubo Y : Phase II trial of intra-arterial chemotherapy using a novel lipophilic platinum derivative (SM-11355) in patients with hepatocellular carcinoma. Invest New Drugs 22 : 169-176, 2004.
- 28) Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S et al. : Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : a randomised controlled trial. Lancet 359 : 1734-1739, 2002.
- 29) Lo CH, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM et al. : Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 35 : 1164-1171, 2002.

---

**“DDS”用語解説 No. 52**

### **スマンクス(SMANCS)**

スマンクス(SMANCS)は、蛋白性抗腫瘍性抗生物質 neocarzinostatin(NSC)に脂溶性物質であるステレン・マレイン酸交互共重合体(SMA)を化学結合させた、親油性の高分子抗がん剤(分子量約15,000)である。油性造影剤リピドールに懸濁し肝動脈内に投与すると、肝細胞がんを選択的に集積し抗腫瘍効果を発現する。高分子薬剤、蛋白、油などを動注または静注後にこれらの物質が腫瘍部にのみ選択的に捕捉され、長時間にわたりその局所にとどまることをEPR効果(enhanced permeability and retention effect of macromolecules and lipids)とよぶが、このような固形腫瘍のEPR効果の存在が親油性高分子物質であるスマンクスの高い腫瘍集積性の発現の機序と考えられている。肝細胞がんを適応症として薬価収載が承認され、1994年に上市された。

スマンクスはDDS製剤としてわが国で開発され、臨床に供された貴重な薬剤の一つである。

奥坂拓志(Takuji Okusaka)  
国立がんセンター中央病院肝胆膵内科

別刷

# 癌と化学療法

VOL.31(2004)

癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁無断転載・複写複製

## 化学療法

奥坂 拓志 上野 秀樹 池田 公史\*

[*Jpn J Cancer Chemother* 31(13):2122-2128, December, 2004]Chemotherapy: Takuji Okusaka, Hideki Ueno and Masafumi Ikeda (*Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital*)

## Summary

Patients with hepatocellular carcinoma (HCC) frequently show early recurrence even after hepatic resection and local ablation therapy. Moreover, many patients exhibit multiple HCC with or without distant metastasis at the time of initial diagnosis. Accordingly, to improve the overall survival of patients with HCC, effective systemic treatment, including chemotherapy, is needed. No agent has reproducibly documented a high response rate, and few chemotherapeutic regimens show meaningful impact on patient survival. Numerous clinical trials have been conducted to establish effective treatment for patients with HCC. Key words: Chemotherapy, Clinical trial, Target-based agents, Address request for reprints to: Dr. Takuji Okusaka, Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

要旨 肝細胞癌は肝切除術や経皮的局所壊死療法などの根治的な治療が行われた患者においても治療後早期に再発することが多い。また、診断時にすでにこれらの治療が困難な状態で発見される患者も少なくない。これらの患者の予後を改善するためには局所療法のみでは限界があり、化学療法をはじめとする全身的な治療法の発展が必要である。現在、肝細胞癌に対して確実な効果のある抗癌剤はなく、延命効果の明らかなレジメンは確立していない。治療効果の高いレジメンの開発を目指して、現在多くの臨床試験が行われている。

## はじめに

肝細胞癌患者の多くは慢性肝炎・肝硬変を合併しており、肝切除術や経皮的局所壊死療法が施行されても早期に再発を来し、その予後は今なお不良である。肝細胞癌に対し、確実な効果を有する抗癌剤やレジメンの開発を目指して、これまでに多くの臨床試験が行われてきた。本稿では、進行肝細胞癌に対する全身性化学療法を中心に述べる。

## I. 化学療法の位置付け

抗腫瘍効果や延命効果が確実な抗癌剤や化学療法のレジメンはこれまでのところ明らかではないため、肝細胞癌に対する化学療法は現在もなお臨床試験と位置付けられるべき治療法である。そのため、その対象は肝細胞癌に対する治療効果が確実である肝切除術、経皮的局所壊死療法(エタノール注入療法、ラジオ波熱凝固療法)、肝

動脈塞栓療法の適応とならない進行した患者や、これらの治療の効果が期待できない患者に対して行われる。すなわち、肝外転移を有する例、腫瘍濃染の乏しい多発例、門脈に腫瘍塞栓を有する例などが実際の対象となる。ただし、肝細胞癌の多くは慢性肝疾患を合併しているため治療開始後の肝機能障害や骨髄機能の抑制などの副作用が強く出現する傾向にあり、また高度に癌が進行した例ほど治療効果が得られにくい傾向にあるため、肝機能不良な高度進行癌症例への適応は不適である。肝切除術や経皮的局所壊死療法などの根治療法後の再発予防を目指した補助化学療法も臨床試験として行われている。

## II. 化学療法剤を中心とした臨床試験の成績

表1に最近報告された主な臨床第II相試験の成績を、表2に無作為化比較試験(無作為化比較臨床第II相試験、臨床第III相試験)の成績を示す。代謝拮抗剤である5-fluorouracil (5-FU)は肝細胞癌に対し古くから使われて

表1 主な臨床第II相試験の成績

| レジメン                                      | 奏効率*        | 報告者             | 報告年  | 文献  |
|---|-------------|-----------------|------|-----|
| 5-FU/leucovorin                           | 10% (3/29)  | Eeden           | 1992 | 3)  |
| 5-FU/ $\alpha$ -IFN                       | 0% (0/10)   | Stuart          | 1996 | 4)  |
|   | 14% (4/28)  | Patt            | 2003 | 5)  |
| 5-FU/cisplatin/doxorubicin/ $\alpha$ -IFN | 26% (13/50) | Leung           | 1999 | 32) |
| 5-FU/cisplatin/mitoxantrone               | 27% (14/51) | Ikeda           | 2004 | 33) |
| UFT/leucovorin                            | 0% (0/14)   | Mani            | 1999 | 7)  |
| Gemcitabine                               | 18% (5/28)  | Yang            | 2000 | 23) |
|   | 0% (0/30)   | Fuchs           | 2002 | 26) |
| Gemcitabine/doxorubicin                   | 12% (5/28)  | Yang            | 2002 | 27) |
| Gemcitabine/cisplatin                     | 21% (10/47) | Yang            | 2003 | 28) |
| Gemcitabine/docetaxel                     | 10% (2/21)  | Kim             | 2004 | 29) |
| Gemcitabine/oxaliplatin                   | 15% (4/26)  | Taieb           | 2004 | 30) |
| Doxorubicin/ $\alpha$ -IFN                | 3% (1/31)   | Kardinal        | 1993 | 10) |
| Doxorubicin/tamoxifen                     | 33% (12/36) | Cheng           | 1998 | 36) |
| Epirubicin/ $\alpha$ -IFN                 | 3% (1/30)   | Bokemeyer       | 1995 | 11) |
| Epirubicin/tamoxifen                      | 11% (1/9)   | Raderer         | 1996 | 37) |
| Vindesine                                 | 0% (0/14)   | Falkson         | 1995 | 12) |
| Etoposide                                 | 0% (0/15)   | Wierzbicki      | 1994 | 13) |
| Etoposide/tamoxifen                       | 24% (8/33)  | Cheng           | 1996 | 38) |
| Ifosfamide                                | 0% (0/15)   | Lin             | 1993 | 14) |
| Mitoxantrone                              | 23% (4/17)  | Colleoni        | 1992 | 20) |
| Mitoxantrone/ $\beta$ -IFN                | 24% (9/38)  | Colleoni        | 1993 | 47) |
| Cisplatin                                 | 15% (4/26)  | Okada           | 1993 | 21) |
| Paclitaxel                                | 0% (0/26)   | Chao            | 1998 | 15) |
| Irinotecan                                | 0% (0/25)   | Boige           | 2004 | 16) |
| Topotecan                                 | 14% (5/36)  | Wall            | 1997 | 17) |
| Topotecan/oxaliplatin                     | 8% (1/13)   | Alexandre       | 2002 | 67) |
| Tomudex                                   | 0% (0/26)   | Rougier         | 1997 | 68) |
| Thalidomide                               | 6% (4/63)   | Hsu             | 2003 | 48) |
| Thalidomide/capecitabine                  | 18% (2/11)  | Chun            | 2003 | 49) |
| Thalidomide/ $\alpha$ -IFN                | 0% (0/5)    | Rasila          | 2004 | 50) |
| Irofulven                                 | 9% (2/23)   | Stuart          | 2003 | 18) |
|   | 7% (2/29)   | Falcon-Lizaraso | 2004 | 19) |

5-FU: 5-fluorouracil, IFN: interferon, \*: (奏効例/症例数)

きた抗癌剤であるが、その奏効率は10%程度であり、単剤では十分な治療効果が得られない<sup>1,2)</sup>。biochemical modulationの効果を期待して、5-FUにleucovorin<sup>3)</sup>あるいはinterferon<sup>4,5)</sup>の併用が試みられているが、明らかな抗腫瘍効果の増強は得られていない。UFT投与群と無治療群との無作為化比較試験が実施され、UFT群の生存期間が有意に良好であることが報告されているが、少数例での検討である<sup>6)</sup>。UFTとleucovorinの併用療法<sup>7)</sup>では奏効率は得られていない。anthracycline系抗癌剤であるdoxorubicinやepirubicinは肝細胞癌に対し最も頻用されている抗癌剤である<sup>8,9)</sup>。doxorubicin投与群は無治療群と比較し生存期間の延長を示したが、心毒性や敗血症などの致死的な副作用が高頻度に発現したため、その有用性は否定されている<sup>9)</sup>。interferonとの併用が試みられているが、効果は不十分である<sup>10,11)</sup>。vindesine<sup>12)</sup>、etoposide(VP-16)<sup>13)</sup>、ifosfamide<sup>14)</sup>、paclitaxel<sup>15)</sup>、irinotecan<sup>16)</sup>、topotecan<sup>17)</sup>、irofulven<sup>18,19)</sup>などにつ

いても報告されているが、その成績は不良である。mitoxantrone<sup>20)</sup>については23% (4/17例)、cisplatin<sup>21)</sup>では15% (4/26例)の奏効率が報告されている。無作為化比較第II相試験での検討では、mitoxantrone投与群、cisplatin投与群の間の生存期間に差がなく、両薬剤とも奏効率は低値であった<sup>22)</sup>。新規抗癌剤の一つであるgemcitabineは、当初18% (5/28例)の奏効率が報告された<sup>23)</sup>が、その後の追試では奏効率は0~5%にとどまっている<sup>24-26)</sup>。gemcitabineと他剤の併用や、gemcitabineの投与方法の改良(定速静注法)が試みられているが、明らかな効果の増強は得られていない<sup>27-31)</sup>。

3剤以上の抗癌剤を組み合わせる多剤併用療法ではいずれも比較的高い奏効率が報告されている<sup>32,33)</sup>。しかし、doxorubicin投与群と多剤併用療法群とを比較する二つの無作為化比較試験では、多剤併用療法の延命効果は証明されていない<sup>34,35)</sup>。

表 2 主な無作為化比較第II相試験・第III相試験の成績

| レジメン   | 患者数 | 奏効率 (%) | 生存期間  |       | 報告年  | 文献  |
|--|-----|---------|-------|-------|------|-----|
|  |     |         | 中央値   | p 値   |      |     |
| 化学療法剤を中心とした試験  |     |         |       |       |      |     |
| Doxorubicin  | 28  | 28      | 4 週   |       |      |     |
| Etoposide  | 22  | 18      | 3 週   | ns    | 1983 | 69) |
| Doxorubicin  | 20  | 25      | 13 週  |       |      |     |
| 5-FU, methotrexate, cyclophosphamide, vincristine      | 19  | 0       | 7 週   | ns    | 1984 | 34) |
| Neocarzinostatin                                       | 58  | 8       | 11 週  |       |      |     |
| Amsacrine  | 59  | 0       | 13 週  |       |      |     |
| Doxorubicin  | 29  | 11      | 15 週  | ns    | 1984 | 70) |
| Mitoxantrone   | 34  | 0       | 14 週  |       |      |     |
| Cisplatin  | 35  | 6       | 14 週  | ns    | 1987 | 22) |
| Doxorubicin  | 60  | 3       | 11 週  |       |      |     |
| Best supportive care                                   | 46  |         | 8 週   | 0.04  | 1988 | 9)  |
| UFT  | 28  | 17.8    | 12 月  |       |      |     |
| Best supportive care                                   | 20  |         | 6 月   | <0.01 | 2001 | 6)  |
| Gemcitabine 標準投与法                                      | 25  | 2       | —     |       |      |     |
| Gemcitabine 定速静注法                                      | 23  | 0       | —     | ns    | 2003 | 31) |
| Doxorubicin  | 89  | 11      | 7 月   |       |      |     |
| Cisplatin, interferon $\alpha$ -2 b, doxorubicin, 5-FU | 91  | 20      | 8 月   | ns    | 2004 | 35) |
| ホルモン療法剤を中心とした試験  |     |         |       |       |      |     |
| Tamoxifen, doxorubicin                                 | 29  | 16      | 11 週  |       |      |     |
| Doxorubicin  | 30  | 11      | 9 週   | ns    | 1987 | 39) |
| Tamoxifen (30 mg/d)                                    | 16  | —       | 35%*  |       |      |     |
| Best supportive care                                   | 16  | —       | 0%*   | <0.01 | 1992 | 71) |
| Tamoxifen (60 mg/d)                                    | 11  | —       | 74 週  |       |      |     |
| Best supportive care                                   | 11  | —       | 52 週  | 0.04  | 1994 | 72) |
| Tamoxifen (10 mg/d)                                    | 20  | —       | 261 日 |       |      |     |
| Best supportive care                                   | 16  | —       | 172 日 | <0.05 | 1994 | 73) |
| Triptorelin, tamoxifen                                 | 33  | —       | 282 日 |       |      |     |
| Triptorelin, flutamide                                 | 23  | —       | 112 日 |       |      |     |
| Placebo  | 29  | —       | 127 日 | 0.02  | 1995 | 74) |
| Tamoxifen (20 mg/d)                                    | 58  | 0       | 51%*  |       |      |     |
| Placebo  | 62  | 0       | 43%*  | ns    | 1995 | 75) |
| Tamoxifen (40 mg/d)                                    | 40  | —       | 30%*  |       |      |     |
| Placebo  | 40  | —       | 38%*  | ns    | 1998 | 76) |
| Tamoxifen (40 mg/d)                                    | 240 | —       | 15 月  |       |      |     |
| Best supportive care                                   | 237 | —       | 16 月  | ns    | 1998 | 77) |
| Tamoxifen (30 mg/d)                                    | 61  | 0       | 44 日  |       |      |     |
| Placebo  | 58  | 0       | 41 日  | ns    | 2000 | 78) |
| Tamoxifen (120 mg/d)                                   | 120 | —       | 2.2 月 |       |      |     |
| Tamoxifen (60 mg/d)                                    | 74  | —       | 2.1 月 |       |      |     |
| Placebo  | 130 | —       | 2.7 月 | 0.01  | 2002 | 79) |
| Tamoxifen, octreotide                                  | 24  | 46      | 13 週  |       |      |     |
| 5-FU, mitomycin C                                      | 15  | 0       | 6 週   | 0.01  | 2003 | 80) |
| Octreotide   | 28  | —       | 13 月  |       |      |     |
| Best supportive care                                   | 30  | —       | 4 月   | <0.01 | 1998 | 40) |
| Octreotide   | 35  | 0       | 2 月   |       |      |     |
| Placebo  | 35  | 0       | 2 月   | ns    | 2002 | 41) |
| Antiandrogen, placebo                                  | 60  | 2       | 4 月   |       |      |     |
| LH-RH agonist, placebo                                 | 62  | 3       | 3 月   |       |      |     |
| Antiandrogen, LH-RH agonist                            | 62  | 2       | 4 月   |       |      |     |
| Placebo, placebo                                       | 60  | 0       | 6 月   | ns    | 1998 | 42) |
| インターフェロンを中心とした試験                                       |     |         |       |       |      |     |
| Interferon $\alpha$ -2 a                               | 50  | 10      | 8 週   |       |      |     |
| Doxorubicin  | 25  | 0       | 5 週   | ns    | 1989 | 44) |
| Interferon $\alpha$ -2 a                               | 35  | 31      | 15 週  |       |      |     |
| Best supportive care                                   | 36  | 0       | 8 週   | 0.047 | 1993 | 43) |
| Interferon $\beta$                                     | 31  | 0       | 11 週  |       |      |     |
| Menogaril  | 34  | 0       | 23 週  | ns    | 1995 | 46) |
| Interferon $\alpha$ -2 b                               | 30  | 7       | 58%*  |       |      |     |
| Best supportive care                                   | 28  | 0       | 36%*  | ns    | 2000 | 45) |

5-FU: 5-fluorouracil

\*: 1 年生存率

### III. ホルモン療法剤等を中心とした臨床試験の成績

肝細胞癌にはエストロゲン受容体の発現が知られており、エストロゲン受容体拮抗薬である tamoxifen の効果に期待が集まり、多数の臨床試験が実施されている。初

期の比較試験では tamoxifen の有用性が報告されたが、近年行われた多数例での検討では、いずれも tamoxifen 投与による延命効果は明らかではなく、現在は tamoxifen の進行肝細胞癌への効果は否定的と考えられている。肝細胞癌には多剤耐性に関与する p-糖蛋白質が高率

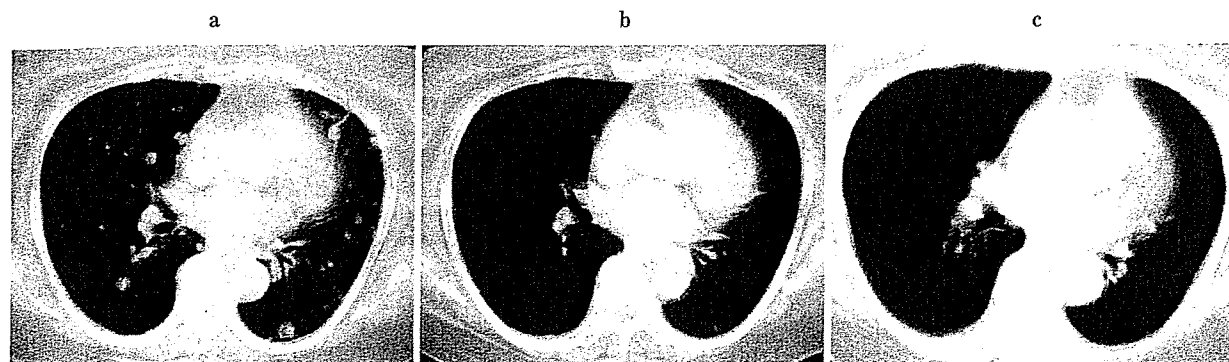


図1 5-fluorouracil, mitoxantrone, cisplatin 併用療法を施行した肝細胞癌肺転移例のCT像  
 a: 治療開始前  
 b: 治療1か月後  
 c: 治療4か月後

に発現しているため、その耐性克服を期待して、tamoxifenとdoxorubicin<sup>36)</sup>, epirubicin<sup>37)</sup>,あるいはetoposide<sup>38)</sup>との併用療法が試みられている。比較的良好な奏効率が報告されているが、その延命効果については明らかとなっていない<sup>39)</sup>。

ソマトスタチン受容体も肝細胞癌には高率に発現していることから、持続性ソマトスタチンアナログであるoctreotideを用いた検討も行われている。octreotide単剤と無治療またはplaceboと比較した2本の比較試験が実施されているが、その延命効果については一定の結論が得られていない<sup>40,41)</sup>。抗アンドロゲン療法の効果についても検討が加えられているが、有用性を示す結論は得られていない<sup>42)</sup>。

interferonは初期の比較試験では、無治療と比較し生存期間の延長が報告されている<sup>43)</sup>が、その後の無治療との比較試験あるいは他の抗癌剤治療との比較試験では、その有用性は明らかではない<sup>44-46)</sup>。前述のように5-FU, doxorubicin,あるいはmitoxantroneなどの各抗癌剤とinterferonとの併用療法においても抗腫瘍効果の改善はえられていない<sup>47)</sup>。

#### IV. 分子標的治療薬を中心とした新規抗癌剤の開発

最近の分子細胞生物学の急速な進歩に伴い、癌の増殖、浸潤、転移に関するメカニズムが明らかにされつつあり、これらを規定する分子を標的とした新しい抗癌剤の開発が進められており、肝細胞癌に対しても臨床試験が始まっている。

血管新生抑制剤として注目されているthalidomideは、海外ではすでにいくつかの報告が行われており、単剤での奏効率は低値であるが他の抗癌剤との併用で成績の向上が期待される<sup>48-50)</sup>。同じく血管新生抑制作用を有するVEGFに対するヒト化モノクローナル抗体bevacizumabは大腸癌での有用性が報告されているが、肝細胞

癌でも臨床試験が進められている<sup>51)</sup>。imatinibはc-Kitのチロシンキナーゼ阻害剤であり消化管間質腫瘍(GIST)や慢性骨髄性白血病での有効性が示されている。肝臓の幹細胞にもc-Kit発現が報告されているため、肝細胞癌でも効果が期待され検討が行われている<sup>52)</sup>。EGFRのチロシンキナーゼ阻害剤であるerlotinib(OSI-774)も肝細胞癌を含め複数の固形癌での臨床試験が進行中である<sup>53)</sup>。その他、COX-2阻害剤rofecoxib<sup>54)</sup>, Rafキナーゼ阻害剤BAY-43-9006<sup>55)</sup>, proteasome阻害剤bortezomib<sup>56)</sup>など、多くの薬剤の効果が期待され検討が進められている。

#### V. 補助化学療法

肝細胞癌は肝切除術や経皮的局所壊死療法などの根治的な治療が行われた患者においても治療後早期に再発することが多い。再発予防を目指して術後補助化学療法の臨床試験が行われてきたが、明らかな延命効果を有するレジメンは報告されていない<sup>57-59)</sup>。interferonについてはいずれも少数例での検討であるが、有用性が報告され期待されている<sup>60-63)</sup>。Acyclic retinoidの再発抑制および延命効果、vitamin K<sub>2</sub>の再発抑制効果が報告され、それぞれ追試が行われている<sup>64,65)</sup>。養子免疫療法も有意な再発抑制と生存率の改善傾向が報告されている<sup>66)</sup>。

#### おわりに

肝細胞癌に対する化学療法は標準的なレジメンが確立しておらず、今なお臨床試験の段階にある治療法である。しかし、従来の薬剤とは作用機序の異なる新しい抗癌剤の開発が進められており、その効果が期待されている。質の高い臨床試験をとおして、肝細胞癌患者の予後改善に寄与し得る治療法の確立が求められている。



## 文 献

- 1) Friedman MA: Primary hepatocellular cancer-present results and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9: 1841-1850, 1983.
- 2) Lin DY, Lin SM and Liaw YF: Non-surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 12: S 319-S 328, 1997.
- 3) van Eeden H, Falkson G, Burger W, et al: 5-fluorouracil and leucovorin in hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 3: 404-405, 1992.
- 4) Stuart K, Tessitore J and Huberman M: 5-fluorouracil and alpha-interferon in hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 19: 136-139, 1996.
- 5) Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al: Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon Alfa-2 b for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 21: 421-427, 2003.
- 6) Ishikawa T, Ichida T, Sugitani S, et al: Improved survival with oral administration of enteric-coated tegafur/uracil for advanced stage IV-A hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 16: 452-459, 2001.
- 7) Mani S, Schiano T, Garcia JC, et al: Phase II trial of uracil/tegafur (UFT) plus leucovorin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs* 16: 279-283, 1998-1999.
- 8) Friedman MA: Primary hepatocellular cancer-present results and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9: 1841-1850, 1983.
- 9) Lai CL, Wu PC, Chan GC, et al: Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 62: 479-483, 1988.
- 10) Kardinal CG, Moertel CG, Wieand HS, et al: Combined doxorubicin and alpha-interferon therapy of advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 71: 2187-2190, 1993.
- 11) Bokemeyer C, Kynast B, Harstrick A, et al: No synergistic activity of epirubicin and interferon-alpha 2 b in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 35: 334-338, 1995.
- 12) Falkson G and Burger W: A phase II trial of vindesine in hepatocellular cancer. *Oncology* 52: 86-87, 1995.
- 13) Wierzbicki R, Ezzat A, Abdel-Warith A, et al: Phase II trial of chronic daily VP-16 administration in unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol* 5: 466-471, 1994.
- 14) Lin J, Shiu W, Leung WT, et al: Phase II study of high-dose ifosfamide in hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 31: 338-339, 1993.
- 15) Chao Y, Chan WK, Birkhofer MJ, et al: Phase II and pharmacokinetic study of paclitaxel therapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients. *Br J Cancer* 78: 34-39, 1998.
- 16) Boige V, Taieb J, Hebbar M, et al: Final results of a multicenter phase II study of irinotecan (CPT-11) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstr* 22: 358-a, 2004.
- 17) Wall JG, Benedetti JK, O'Rourke MA, et al: Phase II trial to topotecan in hepatocellular carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *Invest New Drugs* 15: 257-260, 1997.
- 18) Stuart K, Eder JP, Proper J, et al: Phase II trial of irofulven in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Proc ASCO* 22: 276, 2003.
- 19) Falcon-Lizaraso S, Leon Chong J, Perazzo F, et al: Phase II trial of every 2 weeks dosing of irofulven (IROF) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): preliminary results. *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstr* 22: 334, 2004.
- 20) Colleoni M, Nole F, Di Bartolomeo M, et al: Mitoxantrone in patients affected by hepatocellular carcinoma with unfavorable prognostic factors. *Oncology* 49: 139-142, 1992.
- 21) Okada S, Okazaki N, Nose H, et al: A phase 2 study of cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 50: 22-26, 1993.
- 22) Falkson G, Ryan LM, Johnson LA, et al: A random phase II study of mitoxantrone and cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma. An ECOG study. *Cancer* 60: 2141-2145, 1987.
- 23) Yang TS, Lin YC, Chen JS, et al: Phase II study of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 89: 750-756, 2000.
- 24) Ulrich-Pur H, Kornek GV, Fiebigler W, et al: Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with biweekly high-dose gemcitabine. *Oncology* 60: 313-315, 2001.
- 25) Kubicka S, Rudolph KL, Tietze MK, et al: Phase II study of systemic gemcitabine chemotherapy for advanced unresectable hepatobiliary carcinomas. *Hepatogastroenterology* 48: 783-739, 2001.
- 26) Fuchs CS, Clark JW, Ryan DP, et al: A phase II trial of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 94: 3186-3191, 2002.
- 27) Yang TS, Wang CH, Hsieh RK, et al: Gemcitabine and doxorubicin for the treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a phase I-II trial. *Ann Oncol* 13: 1771-1778, 2002.
- 28) Yang TS, Chang WC, Lin YC, et al: A phase II study of gemcitabine and cisplatin for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Proc ASCO* 22: 336, 2003.
- 29) Kim GP, Alberts SR, Tschetter LK, et al: Gemcitabine and docetaxel in patients with measurable unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma (HCC), a North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) phase II trial. *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstr* 22: 380-b, 2004.
- 30) Taieb J, Mansourbakht T, Ducreux M, et al: Gemcitabine plus oxaliplatin in advanced hepatocellular carcinoma (AHCC): results of a phase II study. *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstr* 22: 334-c, 2004.
- 31) Guan Z, Wang Y, Maoleekoonpaibroj S, et al: Prospective randomised phase II study of gemcitabine at standard or fixed dose rate schedule in unresectable hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 89: 1865-1869, 2003.
- 32) Leung TW, Patt YZ, Lau WY, et al: Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 5: 1676-1681, 1999.
- 33) Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, et al: A phase II trial of continuous-infusion 5-fluorouracil, mitoxantrone and cisplatin for metastatic hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstr* 22: 333-b, 2004.
- 34) Choi TK, Lee NW and Wong J: Chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. Adriamycin versus quadruple chemotherapy. *Cancer* 53: 401-405, 1984.
- 35) Yeo W, Zee B, Leung, WT, et al: A phase III study of doxorubicin (A) versus cisplatin (P)/interferon-2 b (I)/doxorubicin (A)/fluorouracil (F) combination chemotherapy (PIAF) for inoperable hepatocellular carcinoma.

- cinoma (HCC). *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstr* 22: 320, 2004.
- 36) Cheng AL, Yeh KH, Fine RL, *et al*: Biochemical modulation of doxorubicin by high-dose tamoxifen in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 45: 1955-1960, 1998.
- 37) Raderer M, Pidlich J, Muller C, *et al*: A phase I/II trial of epirubicin and high dose tamoxifen as a potential modulator of multidrug resistance in advanced hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 32 A: 2366-2368, 1996.
- 38) Cheng AL, Chen YC, Yeh KH, *et al*: Chronic oral etoposide and tamoxifen in the treatment of far-advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 77: 872-877, 1996.
- 39) Melia WM, Johnson PJ and Williams R: Controlled clinical trial of doxorubicin and tamoxifen versus doxorubicin alone in hepatocellular carcinoma. *Cancer Treat Rep* 71: 1213-1216, 1987.
- 40) Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K, *et al*: Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomised controlled study. *Gut* 42: 442-447, 1998.
- 41) Yuen MF, Poon RT, Lai CL, *et al*: A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 36: 687-691, 2002
- 42) Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F, *et al*: Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. *J Clin Oncol* 16: 411-417, 1998
- 43) Lai CL, Lau JY, Wu PC, *et al*: Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology* 17: 389-394, 1993.
- 44) Lai CL, Wu PC, Lok AS, *et al*: Recombinant alpha 2 interferon is superior to doxorubicin for inoperable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Br J Cancer* 60: 928-933, 1989.
- 45) Llovet JM, Sala M, Castells L, *et al*: Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 31: 54-58, 2000.
- 46) Falkson G, Lipsitz S, Borden E, *et al*: Hepatocellular carcinoma. An ECOG randomized phase II study of beta-interferon and menogaril. *Am J Clin Oncol* 18: 287-292, 1995.
- 47) Colleoni M, Buzzoni R, Bajetta E, *et al*: A phase II study of mitoxantrone combined with beta-interferon in unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 72: 3196-3201, 1993.
- 48) Hsu C, Chen CN, Chen LT, *et al*: Low-dose thalidomide treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 65: 242-249, 2003.
- 49) Chun H. G, Waheed F, Iqbal A, *et al*: A combination of capecitabine and thalidomide in patients with unresectable, recurrent or metastatic hepatocellular carcinoma. *Proc ASCO* 22: 350, 2003.
- 50) Rasila K, Lee FC, Rabinowitz I, *et al*: A phase II trial of thalidomide, -interferon +/- octreotide in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstr* 22: 381, 2004.
- 51) Schwartz JD, Schwartz M, Goldman J, *et al*: Bevacizumab in hepatocellular carcinoma in patients without metastasis and without invasion of the portal vein. *J Clin Oncol ASCO Meeting, Abstr* 22: 335-a, 2004.
- 52) Ramadori G, Schleyer E, Armbrust T, *et al*: Safety of imatinib in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstr* 22: 374, 2004.
- 53) Philip PA, Geyer SM, Thomas JP, *et al*: Tolerability of OSI-774 (Tarceva) in locally advanced or metastatic hepatocellular (HCC) and biliary (BILI) carcinomas: An interim report. *Proc ASCO* 22: 364, 2003.
- 54) Treiber G, Heinrich U, Fostitsch P, *et al*: Palliative treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) using octreotide, rofecoxib, or both. *Proc ASCO* 22: 319, 2003.
- 55) Lee JT and McCubrey JA: BAY-43-9006 Bayer/Onyx. *Curr Opin Investig Drugs* 4: 757-763, 2003.
- 56) Hegewisch-Becker S, Sterneck M, Schubert U, *et al*: Phase I/II trial of bortezomib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstr* 22: 335-b, 2004.
- 57) Lai EC, Lo CM, Fan ST, *et al*: Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Arch Surg* 133: 183-188, 1998.
- 58) Ono T, Nagasue N, Kohno H, *et al*: Adjuvant chemotherapy with epirubicin and carmofer after radical resection of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized study. *Semin Oncol* 2(Suppl 6): S 6-18-S 6-25, 1997.
- 59) Yamamoto M, Arai S, Sugahara K, *et al*: Adjuvant oral chemotherapy to prevent recurrence after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 83: 336-340, 1996.
- 60) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, *et al*: Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor-A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology* 32: 228-232, 2000.
- 61) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, *et al*: Randomized clinical trial of long-term outcome after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma by postoperative interferon therapy. *Br J Surg* 89: 418-422, 2002.
- 62) Shiratori Y, Shiina S, Teratani T, *et al*: Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 138: 299-306, 2003.
- 63) Lin SM, Lin CJ, Hsu CW, *et al*: Prospective randomized controlled study of interferon-alpha in preventing hepatocellular carcinoma recurrence after medical ablation therapy for primary tumors. *Cancer* 100: 376-382, 2004.
- 64) Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, *et al*: Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *N Engl J Med* 334: 1561-1567, 1996.
- 65) 水田俊彦, 山本匡介: 肝臓癌の再発を抑えるビタミンK<sub>2</sub>剤. *治療* 85: 1554-1555, 2003.
- 66) Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, *et al*: Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 356: 802-807, 2000.
- 67) Alexandre J, Tigaud JM, Gross-Goupil M, *et al*: Combination of topotecan and oxaliplatin in inoperable hepatocellular cancer patients. *Am J Clin Oncol* 25: 198-203, 2002.
- 68) Rougier P, Ducreux M, Kerr D, *et al*: A phase II study of raltitrexed ("Tomudex") in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 8: 500-202, 1997.
- 69) Melia WM, Johnson PJ and Williams R: Induction of remission in hepatocellular carcinoma. A comparison

- of VP 16 with adriamycin. *Cancer* 51: 206-210, 1983.
- 70) Falkson G, MacIntyre JM, Schutt AJ, *et al*: Neocarzinostatin versus m-AMSA or doxorubicin in hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2: 581-584, 1984.
- 71) Farinati F, De Maria N, Fornasiero A, *et al*: Prospective controlled trial with antiestrogen drug tamoxifen in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 37: 659-662, 1992.
- 72) Elba S, Giannuzzi V, Misciagna G, *et al*: Randomized controlled trial of tamoxifen versus placebo in inoperable hepatocellular carcinoma. *Ital J Gastroenterol* 26: 66-68, 1994.
- 73) Martinez Cerezo FJ, Tomas A, Donoso L, *et al*: Controlled trial of tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 20: 702-706, 1994.
- 74) Manesis EK, Giannoulis G, Zoumboulis P, *et al*: Treatment of hepatocellular carcinoma with combined suppression and inhibition of sex hormones: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 21: 1535-542, 1995.
- 75) Castells A, Bruix J, Bru C, *et al*: Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen: a double-blind placebo-controlled trial in 120 patients. *Gastroenterology* 109: 917-922, 1995.
- 76) Riestra S, Rodriguez M, Delgado M, *et al*: Tamoxifen does not improve survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 28: 200-203, 1998.
- 77) Cancer of the Liver Italian Programme: Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. CLIP Group. *Lancet* 352: 17-20, 1998.
- 78) Liu CL, Fan ST, Ng IO, *et al*: Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with tamoxifen and the correlation with expression of hormone receptors: a prospective randomized study. *Am J Gastroenterol* 95: 218-222, 2000.
- 79) Chow PK, Tai BC, Tan CK, *et al*: High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: A multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 36: 1221-1226, 2002.
- 80) Pan DY, Qiao JG, Chen JW, *et al*: Tamoxifen combined with octreotide or regular chemotherapeutic agents in treatment of primary liver cancer: a randomized controlled trial. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2: 211-215, 2003.
-

# 膵癌に対する新しい化学療法

上野秀樹\*・奥坂拓志\*\*・池田公史\*

## abstract

現在でも多くの膵癌は切除不能な状態で発見され、進行膵癌患者の予後は不良である。これらの進行膵癌に対しては、海外で行われた臨床試験の結果、ゲムシタビンの有用性が明らかにされ、進行膵癌に対する第一選択薬として現在広く認識されている。わが国でも2001年4月に膵癌に対するゲムシタビンの保険適用が承認され、膵癌に対して化学療法を行う機会が増加している。しかし、ゲムシタビン単剤の効果には限界があり、さらに優れた治療法を求めてゲムシタビンを中心とした多剤併用療法や分子標的薬剤を含む新しい抗癌剤の開発などが積極的に行われている。本稿ではそれらの新しい化学療法について、最近報告された臨床試験の成績を中心に解説する。

## I はじめに

わが国において膵癌で死亡する患者は年々増加しており、2001年には約19,000人に達している。これは日本における癌の死因の6.4%にあたり、肺、胃、大腸、肝に次いで第5位である。膵癌と診断された患者のうち切除可能な例は20%前後にすぎず、画像診断が進歩した現在においても多くの患者が進行膵癌の状態で見られ、その予後は不良である。

進行膵癌は脈管への浸潤などのために切除不能な局所進行膵癌と遠隔転移を伴った膵癌に分けられ、局所進行膵癌に対しては放射線化学療法または化学療法が行われ、遠隔転移を伴った膵癌に対しては化学療法が一般に行われている。ただし、全身状態が不良な例、黄疸を伴う例、著しい腹水を認める例などに対しては化学療法の効果は期待できないことから、緩和ケアを中心とした治療が選択される。

膵癌に対する化学療法は、進行膵癌に対する化学療法と術前または術後の補助化学療法に大別されるが、本稿では前者について最近の話題を中心に述べる。

## II 単剤療法

### 1) ゲムシタビン

膵癌に対しては従来フルオロウラシル (5-FU) を中心とした化学療法が行われてきたが、その治療成績は満足できるものではなかった。1997年、米国とカナダにおいて膵癌の初回化学療法例を対象としたゲムシタビンと5-FUの無作為化比較試験が行われ、生存期間中央値はゲムシタビン群が5.7か月、5-FU群が4.4か月と有意な ( $p=0.0025$ ) 差を認めた<sup>1)</sup>。また疼痛などの症状を緩和する効果もゲムシタビン群のほうが明らかに優れていた (24% vs 5%,  $p=0.0022$ )。これらの結果に基づきゲムシタビンが進行膵癌に対する第一選択薬と現在考えられており、

\* 国立がんセンター中央病院肝胆膵内科

\*\* 同 医長

表1 進行膵癌に対するゲムシタピン単剤療法の治療成績

| 報告者        | 報告年  | 対象                | GEM投与量<br>(mg/m <sup>2</sup> ) | 症例数   | 奏効率<br>(%) | 症状緩和<br>効果(%) | 生存期間<br>中央値(月) | 1年生存率<br>(%) |
|------------|------|-------------------|--------------------------------|-------|------------|---------------|----------------|--------------|
| Casper     | 1994 | 初回化学療法例           | 800                            | 44    | 11         | NA            | 5.6            | 23           |
| Carmicheal | 1996 | 初回化学療法例           | 800                            | 34    | 6          | 29            | 6.3            | NA           |
| Rothenberg | 1996 | 5-FU無効例           | 1,000                          | 63    | 11         | 27            | 3.9            | 4            |
| Burris     | 1997 | 初回化学療法例           | 1,000                          | 63    | 5          | 24            | 5.7            | 18           |
| Crino      | 2001 | 初回化学療法例十他の化学療法無効例 | 1,000                          | 33    | 12         | NA            | 7.7            | NA           |
| Okada      | 2001 | 初回化学療法例           | 1,000                          | 11    | 18         | 29            | 6.4            | NA           |
| Stomiolo   | 1999 | 初回化学療法例十他の化学療法無効例 | 1,000                          | 3,023 | 12         | 18            | 4.8            | 15           |

NA : not available, GEM : gemcitabine

| 報告者        | 報告年  | 抗癌剤         | 症例数 | 奏効率<br>(%) | 生存期間<br>中央値(月) |
|------------|------|-------------|-----|------------|----------------|
| Gebbia     | 1996 | バクリタキセル     | 14  | 0          | 7.2            |
| Rougier    | 2000 | ドセタキセル      | 40  | 15         | 7.0            |
| Okada      | 1999 | ドセタキセル      | 21  | 0          | 3.9            |
| Lenzi      | 2002 | ドセタキセル      | 21  | 5          | 5.9            |
| O'Reilly   | 1996 | topotecan   | 27  | 0          | 4.1            |
| Scher      | 1996 | topotecan   | 35  | 10         | 4.4            |
| Sakata     | 1994 | イリノテカン      | 35  | 11         | NA             |
| Wagener    | 1995 | イリノテカン      | 34  | 9          | 5.2            |
| Pazdur     | 1996 | raltitrexed | 42  | 5          | NA             |
| Miller     | 2000 | pemetrexed  | 42  | 6          | 6.5            |
| Cartwright | 2002 | カベシタピン      | 42  | 10         | 6.1            |
| Okada      | 2002 | ティーエスワン®    | 19  | 21         | 5.6            |
| Cohen      | 2003 | R115777     | 20  | 0          | 4.6            |
| Bramhall   | 2001 | marimastat  | 102 | 3          | 4.2            |
| Moore      | 2003 | BAY12-9566  | 138 | 1          | 3.7            |

表2  
進行膵癌に対する単剤療法の治療成績 (ゲムシタピン以外)

NA : not available

日本でも2001年4月に膵癌に対する保険適用が承認された。ゲムシタピンは代謝拮抗剤に分類される抗癌剤であり、細胞内で三リン酸化合物に代謝され、DNAの合成を阻害する。用法・用量は1,000mg/m<sup>2</sup>を30分かけて点滴静注し、これを週1回3週続けて投与した後、1週休薬する方法が一般的である。治療は病状の明らかな進行や重篤な副作用を認めない限り継続する。主な副作用は、骨髄抑制と悪心、食欲不振、倦怠などであるが、比較的軽度のことが多く、通常外来での治療が可能である。膵癌に対するゲムシタピン単剤の奏効率は5~15%程度であり、生存期間中央値は5~6カ月前後の報告が多い。ゲムシタピン投与により20~30%の患者で疼痛などの症状改善が報告されている。表1に進行膵癌に対するゲムシタピン単剤療法の治療成績を示す。

## 2) ゲムシタピン定速静注法

ゲムシタピンは、細胞内でdeoxycytidine kinaseによってリン酸化されて抗腫瘍効果を発揮する。ゲムシタピンがdeoxycytidine kinaseによって効率よ

くリン酸化されるよう投与方法の検討がなされ、10mg/m<sup>2</sup>/分の速度での投与が最適であることが示唆された。この投与方法を定速静注法 (fixed dose rate infusion) とよび、米国における第I相試験の結果、ゲムシタピンの定速静注法の推奨用量は1,500mg/m<sup>2</sup>/150分であることが報告された。Temperoらは、定速静注法 (1,500mg/m<sup>2</sup>/150分、週1回、3週投与1週休薬) と30分の点滴静注法 (2,200mg/m<sup>2</sup>/30分、2週に1回投与) との無作為化比較第II相試験を行い、生存期間中央値および1年生存率において定速静注法のほうが優れていたことを報告した<sup>2)</sup>。さらに現在、この定速静注法がゲムシタピンの標準的な投与方法になりうるかについて、米国で第III相試験が行われている。

## 3) 新規抗癌剤

最近報告された進行膵癌に対するゲムシタピン以外の抗癌剤による単剤療法の成績を表2に示す。ドセタキセルは開発当初比較的良好な奏効率が報告され注目を集めたが、その後の追試では良好な成績は

表3 進行膵癌に対する多剤併用療法の治療成績 (第Ⅱ相試験)

| 報告者          | 報告年  | 治療法                                     | 症例数 | 奏効率 (%) | 生存期間<br>中央値(月) | 1年生存率 (%) |
|--------------|------|---|-----|---------|----------------|-----------|
| Berlin       | 2000 | GEM + 5-FU (bolus injection)            | 36  | 14      | 4.4            | 8.6       |
| Hidalgo      | 1999 | GEM + 5-FU (continuous infusion)        | 26  | 19      | 10.3           | 40        |
| Wein         | 2002 | GEM + 5-FU (high dose infusion)         | 23  | 9       | 8.3            | 30        |
| Colucci      | 1999 | GEM + シスプラチン                            | 52  | 31      | NA             | NA        |
| Heinemann    | 2000 | GEM + シスプラチン                            | 41  | 11      | 8.2            | 27        |
| Philip       | 2001 | GEM + シスプラチン                            | 42  | 26      | 7.1            | 19        |
| Cascinu      | 1999 | GEM + ドセタキセル                            | 18  | 6       | 5.4            | NA        |
| Ryan         | 2002 | GEM + ドセタキセル                            | 34  | 18      | 8.9            | 29        |
| Rocha Lima   | 2002 | GEM + イリノテカン                            | 45  | 20      | 5.7            | 27        |
| Stathopoulos | 2003 | GEM + イリノテカン                            | 60  | 25      | 7.0            | 23        |
| Louvet       | 2002 | GEM + oxaliplatin                       | 64  | 31      | 9.2            | 36        |
| Alberts      | 2003 | GEM + oxaliplatin                       | 47  | 11      | 6.2            | NA        |
| Neri         | 2002 | GEM + エピルピシン                            | 44  | 25      | 10.9           | 23        |
| Hess         | 2003 | GEM + カベシタビン                            | 27  | 19      | 6.4            | 33        |
| Scheithauer  | 2003 | GEM + カベシタビン                            | 41  | 17      | 9.5            | NA        |
| Kralidis     | 2003 | GEM + raltitrexed                       | 25  | 12      | 6.2            | 12        |
| Kindler      | 2002 | GEM + pemetrexed                        | 42  | 15      | 6.5            | 29        |
| Safran       | 2001 | GEM + トラスツズマブ                           | 21  | 22      | NA             | NA        |
| Abbruzzese   | 2001 | GEM + cetuximab                         | 41  | 12      | 6.8            | 33        |
| Kindler      | 2003 | GEM + bevacizumab                       | 21  | 38      | NA             | 54        |
| Hecht        | 2003 | GEM + ONYX-015 (intratumoral injection) | 21  | 10      | 7.5            | 29        |

NA : not available, GEM : gemcitabine

得られなかった。イリノテカンやtopotecanなどのtopoisomerase I 阻害剤も膵癌に対して試みられてきたが、有効性は明らかでない。最近注目されている抗癌剤のひとつに、経口フッ化ピリミジン系抗癌剤であるカベシタビンやティーエスワン®が挙げられる。カベシタビンは5-FUのプロドラッグで、現在欧米を中心に臨床試験が行われており、膵癌に対する奏効率は10%であったが、24%に症状の改善が認められた<sup>3)</sup>。ティーエスワン®はわが国で開発されたテガフルとギメラシル、オテラシルカリウムの配合剤で、進行膵癌を対象とした前期第Ⅱ相試験で21% (4/19) の奏効率が示され<sup>4)</sup>、後期第Ⅱ相試験がわが国で進行中である。分子標的薬剤は現在最も注目されている抗癌剤のひとつであり、最近さまざまな作用機序をもった薬剤が膵癌に対して試みられている。marimastatやBAY12-9566は、細胞外matrixを分解する酵素であるmatrix metalloproteinaseを阻害し、癌の発育を抑制することが期待されて開発された薬剤である。また、膵癌にK-rasの突然変異が高率にみられることに着目し、rasタンパクの機能発現に必要なfarnesyl化を抑制するfarnesyl transferase阻害剤 (R115777) を用いた治療が試み

られている。さらに、上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) のモノクローナル抗体であるcetuximabや選択的EGFRチロシンキナーゼ阻害剤のOSI-774などの分子標的薬剤についても臨床試験が進んでいる。これらのうち、marimastatとBAY12-9566は、それぞれゲムシタビン単剤との間で第Ⅲ相試験が行われたが、いずれの試験においてもゲムシタビン単剤を上回る成績は得られていない<sup>5), 6)</sup>。

### Ⅲ 多剤併用療法

単剤で良好な抗腫瘍効果を示したゲムシタビンは、他の抗癌剤との併用によりさらに治療成績が向上することが期待されており、現在多くの臨床試験が世界中で進行している (表3, 4)。併用する薬剤は、単剤でも膵癌に対してある程度の効果が認められている5-FUやシスプラチンなど既存の抗癌剤や、分子標的治療薬などの新規抗癌剤が中心となっている。

現在までに最も多く報告されている併用薬は5-FUであり、bolus injection; continuous infusion,