

表 1 膵癌の国際対がん連合(UICC)TNM分類第6版

T：原発腫瘍				
TX：原発腫瘍の評価が不可能				
T0：原発腫瘍を認めない				
Tis：上皮内癌				
T1：膵内に限局する，最大径が2 cm以下の腫瘍				
T2：膵内に限局する，最大径が2 cmをこえる腫瘍				
T3：膵外に進展するが，腹腔動脈または上腸間膜動脈に浸潤していない腫瘍				
T4：腹腔動脈または上腸間膜動脈に浸潤している腫瘍				
N：所属リンパ節				
NX：所属リンパ節転移の評価が不可能				
N0：所属リンパ節転移なし				
N1：所属リンパ節転移あり				
M：遠隔転移				
MX：遠隔転移の評価が不可能				
M0：遠隔転移なし				
M1：遠隔転移あり				

0期	Tis	N0	M0
I A期	T1	N0	M0
I B期	T2	N0	M0
II A期	T3	N0	M0
II B期	T1-3	N1	M0
III期	T4	AnyN	M0
IV期	AnyT	AnyN	M1

表 2 局所進行膵癌に対する第III相試験

研究グループ	治療法	患者数	MST(月)	P値
Mayo Clinic <sup>1)</sup>	体外照射(35-40Gy)	32	6.3*	<0.05
	体外照射(35-40Gy) + 5-FU	32	10.4*	
GITSG <sup>2)</sup>	体外照射(60Gy)	25	5.3	<0.01
	体外照射(40Gy) + 5-FU	28	9.7	
	体外照射(60Gy) + 5-FU	31	9.3	
GITSG <sup>3)</sup>	体外照射(60Gy) + 5-FU	73	8.5	>0.8
	体外照射(40Gy) + Doxorubicin	70	7.6	
GITSG <sup>4)</sup>	体外照射(54Gy) + 5-FU	22	9.7	<0.02
	Streptozocin + Mitomycin + 5-FU	21	7.4	
ECOG <sup>5)</sup>	体外照射(40Gy) + 5-FU	47	8.3	NS
	5-FU	44	8.2	

GITSG：Gastrointestinal Tumor Study Group, ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group, NS：Not significant, MST：生存期間中央値, \* 平均値

いる。これらの試験では5-FUは照射期間のごく一部に短時間の静脈注射で投与されていたが、われわれは効果と安全性を高めることを目的として5-FUを照射期間中持続的に投与する5-FU持続静注併用化学放射線療法を考案した。原発巣と所属リンパ節領域を含めた照射野に対して1.8GyのX線を週5回、総線量が50.4Gyに達するまで照射し、照射期間中に200mg/m<sup>2</sup>/dayの5-FUを持続静注する方法を用い(図1)、20人の局所進行膵癌患者に治療を行った結果、10.3か月の生存期間中央値と、41.8%の1年生存割合が得られた<sup>6)</sup>。この成績自体は従来の報告を上回るものではなかったが、重篤な副作用は認められず安全性が高い治療であることが確認された。以後、当院では5-FU持続静注併用化学放射線療法を局所進

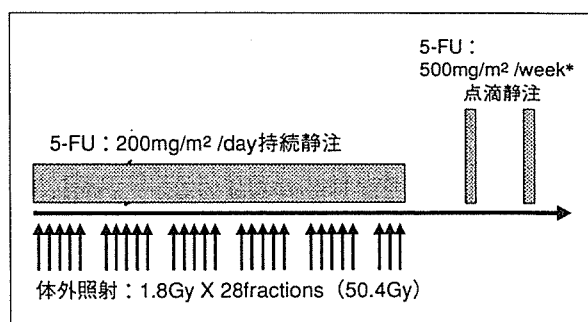


図 1 5-FU持続静注併用化学放射線療法(国立がんセンター中央病院)

\* 維持化学療法は2001年4月よりgemcitabine 1,000mg/m<sup>2</sup>/week(3投1休)に変更

行膵癌に対する標準治療として位置づけており、世界的にも化学放射線療法の際に5-FUを持続静注で用いる方法が普及している。

表3 局所進行膵癌に対する化学放射線療法の臨床試験(国立がんセンター中央病院)

治療法	相	患者数	MST (月)	1年生存 割合(%)	報告者
通常照射(50.4Gy) +5-FU(200mg/m <sup>2</sup> /day)	II	20	10.3	41.8	Ishii, et al <sup>6)</sup>
通常照射(50.4Gy) +Cisplatin(5 mg/m <sup>2</sup> /day)	II*	41	7.7	36	Okusaka, et al <sup>7)</sup>
通常照射(50.4Gy) +Gem(150-350mg/m <sup>2</sup> /week)	I	15	NA	NA	Ikeda, et al <sup>8)</sup>
通常照射(50.4Gy) +Gem(250mg/m <sup>2</sup> /week)	II	42	9.5	28	Okusaka, et al <sup>9)</sup>
多分割照射(45.6-64.8Gy) +5-FU(200mg/m <sup>2</sup> /day)	I	29	12.2	55.0	Ueno, et al <sup>10)</sup>
多分割照射(64.8Gy) +5-FU(200mg/m <sup>2</sup> /day)	II	40	13.2	55.3	Ikeda, et al <sup>11)</sup>

Gem : gemcitabine, MST : 生存期間中央値, NA : Not available, \* 多施設共同試験

## 2. 予後改善のための戦略

局所進行膵癌患者の予後を改善するためには局所制御の向上とともに全身治療の強化が必要であり、放射線と抗癌剤の両者に対する工夫が試みられてきた。表3に、5-FU持続静注併用化学放射線療法(以下、従来法)以降、より優れた治療を求めてわれわれが行ってきた臨床試験の成績を示す。最初に行ったのは、5-FUのかわりにcisplatinを少量(5 mg/m<sup>2</sup>)照射日に投与したcisplatin併用化学放射線療法である。Cisplatinの放射線に対する増感効果を期待して計画された治療であるが、従来法よりも骨髄抑制や悪心嘔吐などの副作用が強く、治療を受けた41人の生存期間中央値は7.7か月、1年生存割合は36%と低調な成績であった<sup>7)</sup>。つぎに、化学療法の分野で優れた効果を示したgemcitabineが化学放射線療法の領域でも注目され、安全性と推奨用量を調べるための第I相試験が行われた。われわれは、放射線療法を固定(1.8Gy×28回)し、gemcitabineの用量を徐々に増加していく方法を採用したが、予想以上に骨髄抑制や消化器毒性などの副作用が強く、gemcitabineの用量を通常の投与量の1/4である250mg/m<sup>2</sup>/weekまでしか上げることはできなかった<sup>8)</sup>。さらに、この用量のgemcitabineを採用した化学放射線療法の第II相試験を42人の患者に実施したが、従来法よりも副作用が強かったにもかかわらず、良好な成績を示すことができなかった(生存期間中央値9.5か月、1年生存割合28%)<sup>9)</sup>。Gemcitabineを用いた化学放射

線療法は現在も世界中で試みられているが、延命効果に関して一定の見解が得られておらず、副作用は強い傾向にある。その他、新規抗癌剤としてpaclitaxelやcapecitabine、さらにはbevacizumabなどの分子標的薬剤が放射線療法との併用で試みられているが、5-FU併用化学放射線療法を明らかに凌駕する成績はまだ報告されていない。最近では、化学放射線療法には従来どおり5-FUを使用し、その前後に強力な化学療法を行って予後を向上させようという試みも行われている。

一方、局所の制御も大切な問題であり、放射線療法に関してもさまざまな試みが行われてきた。周囲の臓器に対する線量を増加させずに原発巣に線量を集中させる方法としてもっとも多用されてきたのが、体外照射に術中照射を組み合わせた治療である。術中照射に関する試験の多くが良好な局所制御を報告しており、さらに一部では良好な生存期間が示されているが、術中照射が延命に寄与するかは結論が出ていない。また、最近では、周囲の正常組織への影響が少なく集中的に癌組織を照射することを目的に開発された3次元照射や強度変調放射線治療がさまざまな癌種で応用されており、膵癌に対する効果も期待されている。当院では放射線療法の強化を目的として、5-FUの持続静注に1日2回の体外照射を組み合わせた多分割照射による治療を1999年より試みている<sup>10)</sup>。40人の患者を対象とした第II相試験では、1回1.2Gy、1日2回、

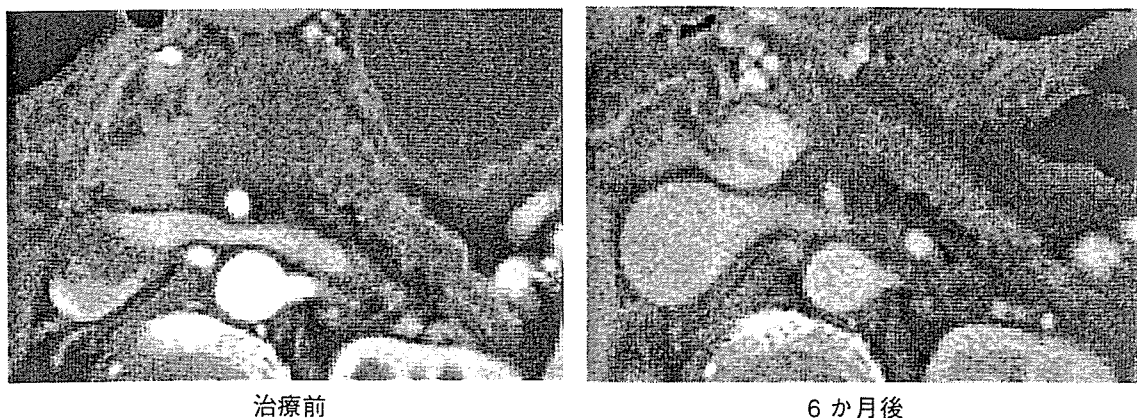


図2 5-FU持続静注併用多分割照射放射線療法が奏効した例

69歳女性。膵体部に腹腔動脈と上腸間膜動脈へ浸潤する局所進行膵癌を認め、5-FU持続静注併用多分割照射放射線療法を施行。治療後疼痛の軽減を認め、6か月後には腫瘍は著明に縮小した。

週10回、総線量64.8Gyの照射が行われ、消化器毒性は従来法より強い傾向にあったが許容範囲内であり、良好な局所制御と生存期間(生存期間中央値13.2か月、1年生存割合55.3%)が認められた<sup>11)</sup>。本治療が奏効した症例を呈示する(図2)。

最近では、局所進行膵癌に対して化学放射線療法を行わずにgemcitabineを中心とした化学療法を行っている施設も多い。化学放射線療法がgemcitabineを中心とした化学療法よりも優れているかどうかは明らかになっておらず、米国で局所進行膵癌を対象としたgemcitabine併用化学放射線療法とgemcitabine単剤の第Ⅲ相試験が現在行われている(ESOG-4201)。

以上、局所進行膵癌に対しては5-FU併用化学放射線療法が標準治療とされており、10~12か月の生存期間が見込まれる。治療成績を向上させるためにはより強力な化学療法と放射線療法の開発が重要な課題であり、また局所進行膵癌に対する化学療法単独の再評価も必要である。

## 遠隔転移を有する膵癌に対する治療戦略

### 1. 標準治療

遠隔転移膵癌に対しては、従来は5-FUを中心とした化学療法が試みられていたが、それらの結果は満足できるものではなかった。われわれも5FU+cisplatin, 5-FU+methotrexate, UFTなどの治療を臨床試験として行ったが、良好な結果は得られなかった<sup>12)~14)</sup>(表4)。1990年代後半になって、新しい代謝拮抗剤であるgemcitabine

が5-FUよりも優れた症状緩和効果と延命効果を有することが第Ⅲ相試験で明らかにされ<sup>23)</sup>(図3)、その後の臨床試験でも膵癌に対するgemcitabineの高い安全性と確実な効果が確認された。本邦でも膵癌に対するgemcitabineの第Ⅰ相試験が実施され<sup>15)</sup>、2001年4月から膵癌に対する保険適用が承認されている。進行膵癌に対するgemcitabine単剤の奏効率は10%前後と高くないが、疼痛が明らかに和らいで元気になったり、病状が悪化せずに外来通院が長期間可能であったりする患者が比較的高頻度で認められている。Gemcitabineの投与を受けた進行膵癌患者の生存期間中央値は6か月前後、1年生存割合は20%前後であることが多くの臨床試験で報告されている。これらの結果を受けて、gemcitabineは現在、進行膵癌に対する第一選択の抗癌剤として世界的に評価されている。

なお、遠隔転移を有する膵癌患者は容易に状態が悪化しやすいため、化学療法の適応は慎重にすべきである。化学療法を受けた遠隔転移患者103人の予後因子を解析した結果、performance status(PS)は重要な予後因子として検出され、PS不良(2以上)患者群の生存期間中央値は1.7か月に過ぎなかった<sup>24)</sup>。状態の悪い患者に対しては、無理をせず症状緩和を中心とした治療を検討することが大切である。

### 2. 予後改善のための戦略

Gemcitabineの登場は、それまで良い化学療法がなかった膵癌患者に福音をもたらしたが、

表 4 遠隔転移膵癌に対する化学療法の臨床試験(国立がんセンター中央病院)

治療法	相	患者数	奏効率(%)	MST(月)	報告者
5-FU+Cisplatin	II *	37**	8	5	Nose, et al <sup>12)</sup>
5-FU+Methotrexate	II	31	12.9	4.0	Ikeda, et al <sup>13)</sup>
UFT	II	21	0	4.2	Ueno, et al <sup>14)</sup>
Gemcitabine	I *	11**	18	6.3	Okada, et al <sup>15)</sup>
FDR-gemcitabine	I *	16**	7	7.3	Furuse, et al <sup>16)</sup>
Irinotecan	II *	37	27.0	7.3	Funakoshi, et al <sup>17)</sup>
S-1	II *	19	21.1	5.6	Ueno, et al <sup>18)</sup>
S-1	II *	40	37.5	8.8	Furuse, et al <sup>19)</sup>
Gemcitabine+5-FU	I/II *-	28**	25.0	7.1	石井ら <sup>20)</sup>
Gemcitabine+Cisplatin	II	38	26.3	7.0	松原ら <sup>21)</sup>
Gemcitabine+S-1	I *	18**	33	7.5	Ueno, et al <sup>22)</sup>

FDR-gemcitabine : gemcitabine定速静注法, MST : 生存期間中央値

\* 多施設共同試験, \*\* 局所進行膵癌患者を含む

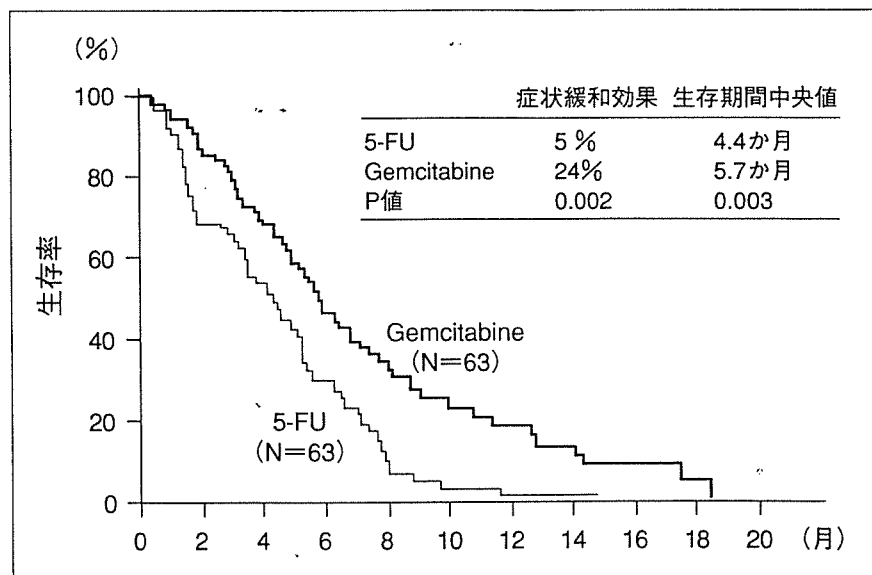


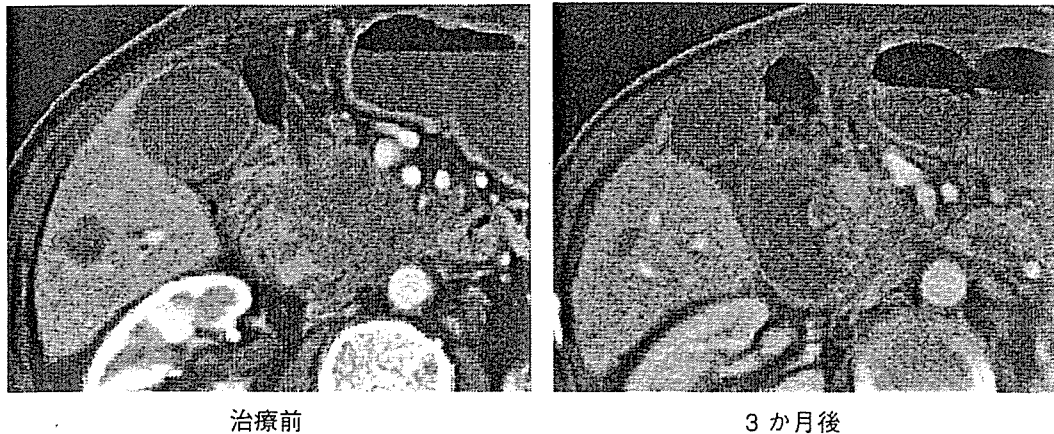
図 3 進行膵癌に対するgemcitabineと5-FUの第III相試験(文献<sup>23)</sup>より引用)

gemcitabine単剤の効果には限界があることも事実である。さらに優れた治療を開発するために、①gemcitabine投与方法の工夫、②新規薬剤の開発、③gemcitabineを中心とした併用療法の開発、などの試みが現在世界中で行われており、われわれもさまざまな臨床試験を行ってきた(表4)。

Gemcitabineは通常1,000mg/m<sup>2</sup>を週1回30分かけて点滴静注するが、gemcitabineが効率良くリン酸化されて抗腫瘍効果を発揮するためには、10mg/m<sup>2</sup>/minのゆっくりとしたスピードで投与する定速静注法のほうが適していることが報告された。Temperoらは、進行膵癌患者を対象に比較第II相試験を行い、定速静注法のほうが通常の投与方法よりも生存期間が優れていたことを

報告した<sup>25)</sup>。われわれも日本人における定速静注法でのgemcitabineの投与量を調べるために第I相試験を行い、1,200mg/m<sup>2</sup>/120minなら安全性が高いことを報告している<sup>16)</sup>。定速静注法に関しては、現在米国で通常投与方法との第III相試験が進行しており(ECOG-6201)、結果が待たれている。

新しい治療の開発に関しては、irinotecanやS-1など新規抗癌剤の評価を膵癌に対して行うとともに、gemcitabineと他の抗癌剤との併用療法も積極的に行ってきた。Irinotecanの臨床試験では、37人の遠隔転移を有する膵癌患者に対して100mg/m<sup>2</sup>のirinotecanが週1回、3投1休で投与され、奏効率27.0%、生存期間中央値7.3か月という比較的良好な結果が認められた<sup>17)</sup>。多くの患者で安全



治療前

3 か月後

図4 GemcitabineとS-1の併用療法が奏効した例

66歳男性、膵頭部癌と多発性の肝転移を認め、gemcitabineとS-1の併用化学療法を施行。4コース終了後、原発巣、転移巣ともに著明に縮小した。

に施行し得たが、骨髄抑制と下痢に起因する敗血症で1人死亡しており、状態が悪い患者への投与は注意が必要と考えられた。Irinotecanを含むtopoisomerase I阻害剤に関しては、gemcitabineとの併用療法の第Ⅲ相試験においてgemcitabine単剤を上回る成績が認められておらず、世界的な評価は定まっていない。

S-1はわが国で開発された経口のフッ化ピリミジン製剤であり、胃癌や大腸癌などの固形癌に対して広く使用されている。膵癌に対しても治療が現在進行中で、19人の遠隔転移患者を対象にした前期第Ⅱ相試験では21.1%の奏効率が認められた<sup>18)</sup>。さらに40人の患者を登録した後期第Ⅱ相試験では奏効率37.5%と生存期間中央値8.8か月という良好な成績が報告されており<sup>19)</sup>、膵癌に対する有望な抗癌剤として注目されている。われわれは現在、多施設共同でgemcitabineとS-1の併用療法の開発を行っている。Gemcitabineはday1とday8、S-1はday1～14まで投与し、3週サイクルで治療を繰り返す方法で第Ⅰ相試験を行った結果、骨髄抑制、消化器毒性、皮疹が主な副作用で、gemcitabineは1,000mg/m<sup>2</sup>、S-1は80mg/m<sup>2</sup>まで投与することが可能であった<sup>22)</sup>。本併用療法が奏効した症例を呈示する(図4)。第Ⅰ相試験では33%と良好な奏効割合が認められ、現在第Ⅱ相試験が進行中である。

世界的にも新規化学療法の開発、とくにgemcitabineを中心とした併用療法の開発が積極的に試みられており、最近では第Ⅲ相試験の結果も多数

報告されている。その中で、とくにoxaliplatin, capecitabine, 分子標的薬剤などがgemcitabineとの併用で良好な成績を示しており注目されている(表5)。新しいプラチナ製剤であるoxaliplatinは、定速静注のgemcitabineと併用して用いられ、gemcitabine単剤群よりも有意差はなかったものの良好な生存期間を示した(中央値:9.0か月対7.1か月,  $P=0.13$ )<sup>26)</sup>。本併用療法に関しては、現在米国でも第Ⅲ相試験も進行中であり(ECOG-6201)、結果が待たれている。経口のフッ化ピリミジン製剤であるcapecitabineは乳癌などに対する効果が認められており、膵癌に対しても欧米を中心に開発が進んでいる。スイスを中心に行われたgemcitabine+capecitabine併用療法の第Ⅲ相試験では全体の解析では有意差がなかったものの、全身状態が良好の患者のみを対象としたサブグループ解析では、生存期間中央値が併用群10.1か月、gemcitabine単剤群7.5か月で、併用群が有意に良好であった( $P=0.024$ )<sup>27)</sup>。さらに最近、英国で行われたgemcitabineとcapecitabine併用療法の第Ⅲ相試験の結果が欧州癌学会議(ECCO 13)で発表され、gemcitabineとcapecitabine併用群のほうがgemcitabine単剤群よりも有意に生存期間が優れていた(中央値, 7.4か月対6.0か月,  $P=0.026$ )ことが報告された<sup>28)</sup>。本併用療法が膵癌化学療法の標準治療になり得るのかに関して今後世界的な評価が注目される。分子標的薬剤に関しては、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤のerlotinibとgemcitabineの併用療法がgemcitabine

表5 最近報告された進行膵癌に対する第III相試験

治療法	患者数	奏効率(%)	MST(月)	P値	報告者
Gem+Oxaliplatin	157	26.8	9.1	0.13	Louvet, et al <sup>26)</sup>
Gem	156	17.3	7.1		
Gem+Capecitabine	160	10.1	8.4	0.31	Herrmann, et al <sup>27)</sup>
Gem	159	7.9	7.3		
Gem+Capecitabine	267	14	7.4	0.026	Cunningham, et al <sup>28)</sup>
Gem	266	7	6.0		
Gem+Erlotinib	285	8.6	6.4	0.025	Moore, et al <sup>29)</sup>
Gem	284	8.0	5.9		

MST: 生存期間中央値, Gem: gemcitabine

単剤療法よりも有意に生存期間を伸ばしたことが報告されたが, その差は小さく(中央値: 6.4か月対5.9か月,  $P=0.025$ ), 実用化するためには本療法に対する効果予知因子の解明が必要である<sup>29)</sup>. その他, cetuximabやbevacizumabなどの分子標的薬剤とgemcitabineの併用療法の臨床試験が現在進行中で, 報告が待たれている.

以上, 遠隔転移を有する膵癌に対しては, gemcitabineが現在第一選択の抗癌剤として使用されており, さらに優れた治療を求めてさまざまな臨床試験が行われている. 最近, gemcitabine単剤よりも成績が上回った治療もいくつか報告されており, 今後の展開が大いに注目されている.

## おわりに

近年, 進行膵癌にする治療は大きな変貌を遂げており, 効果的な治療が少なかった10年前とは隔世の感がある. とはいえ長期生存に関してはまだまだ現状は厳しく, 近い将来, 診断・治療の両面で飛躍的な進歩が達成されることを期待したい.

## 文 献

- 1) Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969 ; 2 : 865-7.
- 2) Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma : a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil : The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981 ; 48 : 1705-10.
- 3) Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy combined with Adriamycin or 5-fluorouracil for the treatment of locally unresectable pancreatic carcinoma. *Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer* 1985 ; 56 : 2563-8.
- 4) Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *Gastrointestinal Tumor Study Group. J Natl Cancer Inst* 1988 ; 80 : 751-5.
- 5) Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas : a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil-an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985 ; 3 : 373-8.
- 6) Ishii H, Okada S, Tokuuye K, et al. Protracted 5-fluorouracil infusion with concurrent radiotherapy as a treatment for locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 1997 ; 79 : 1516-20.
- 7) Okusaka T, Okada S, Tokuuye K, et al. Lack of effectiveness of radiotherapy combined with cisplatin in patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2001 ; 91 : 1384-9.
- 8) Ikeda M, Okada S, Tokuuye K, et al. A phase I trial of weekly gemcitabine and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2002 ; 86 : 1551-4.
- 9) Okusaka T, Ito Y, Ueno H, et al. Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally

- advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2004 ; 91 : 673-7.
- 10) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al. Phase I study of hyperfractionated radiation therapy with protracted 5-fluorouracil infusion in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Oncology* 2004 ; 67 : 215-21.
  - 11) Ikeda M, Ueno H, T Okusaka, et al. Phase II study of hyperfractionated radiotherapy with protracted 5-fluorouracil infusion in patients with locally advanced pancreatic cancer [abstract]. *Proc ASCO* 2005 ; 23 : 335s. # 4111
  - 12) Nose H, Okada S, Okusaka T, et al. 5-fluorouracil continuous infusion combined with cisplatin for advanced pancreatic cancer : a Japanese Cooperative Study. *Hepatogastroenterology* 1999 ; 46 : 3244-8.
  - 13) Ikeda M, Okada S, Ueno H, et al. A phase II study of sequential methotrexate and 5-fluorouracil in metastatic pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2000 ; 47 : 862-5.
  - 14) Ueno H, Okada S, Okusaka T, et al. Phase II study of uracil-tegafur in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology* 2002 ; 62 : 223-7.
  - 15) Okada S, Ueno H, Okusaka T, et al. Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2001 ; 31 : 7-12.
  - 16) Furuse J, Ishii H, Okusaka T, et al. Phase I study of fixed dose rate infusion of gemcitabine in patients with unresectable pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2005 ; 35 : 733-8.
  - 17) Funakoshi A, Okusaka T, Ishii H, et al. Phase II study of irinotecan (CPT-11) alone in Patients (pts) with metastatic pancreatic cancer [abstract]. *Proc ASCO* 2004 ; 22 : 338s. # 4102
  - 18) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al. An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology* 2005 ; 68 : 171-8.
  - 19) Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A, et al. A phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer [abstract]. *Proc ASCO* 2005 ; 23 : 333s. # 4104
  - 20) 石井 浩, 古瀬純司, 奥坂拓志, ほか. A combination chemotherapy with gemcitabine and 5-fluorouracil for advanced pancreatic cancer [会]. *日本癌治療学会誌* 2005 ; 40 : 82. OS43-2
  - 21) 松原淳一, 上野秀樹, 奥坂拓志, ほか. 遠隔転移を有する膵癌に対するゲムシタビンとシスプラチンの併用療法—臨床第2相試験— [会]. *日本癌治療学会誌* 2004 ; 39 : 559. PS21-2
  - 22) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al. A phase I study of combination chemotherapy with gemcitabine and oral S-1 for advanced pancreatic cancer. *Oncology* 2005 ; 69 : 421-7.
  - 23) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 2403-13.
  - 24) Ueno H, Okada S, Okusaka T, et al. Prognostic factors in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma receiving systemic chemotherapy. *Oncology* 2000 ; 59 : 296-301.
  - 25) Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine : thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 3402-8.
  - 26) Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer : results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 3509-16.
  - 27) Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer [abstract]. *Proc ASCO* 2005 ; 23 : 310s. # 4010
  - 28) Cunningham D, Chau I, Stocken D, et al. Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer [abstract]. *Proc ECCO* 2005. # PS11
  - 29) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer [abstract]. *Proc ASCO* 2005 ; 23 : 1s. # 1

# 膵癌治療における 経口フツ化ピリミジンの役割

—現状と今後の展望—

上野秀樹 (国立がんセンター中央病院肝胆膵内科)

## P o i n t

- 5-FUの高い安全性と“modest”と評される強力ではないが安定した効果は、良い抗癌剤の少ない膵癌においては今なお貴重な存在であり、現在も併用療法を中心に5-FUの使用は続いている。
- ゲムシタビンに5-FU、シスプラチン、エビルピシンを組み合わせた多剤併用療法に関しては、ゲムシタビンよりも有意に無増悪生存期間や生存期間を延長したことが示された。
- 5-FUは膵癌に対して一定の効果を有しており、もし5-FUの持続静注と同等、もしくはそれ以上の効果が得られる経口フツ化ピリミジン製剤が開発されれば膵癌治療の進歩に大きく寄与すると考えられる。
- S-1は、進行膵癌に対して行われた2つの治験で良好な効果を示したことから、現在膵癌に対する保険適用の申請が行われている。
- Cunninghamら英国のグループが行った第Ⅲ相試験では、ゲムシタビン+カベシタビン群の生存期間中央値が7.4ヵ月、ゲムシタビン群の生存期間中央値が6.0ヵ月で有意な差が認められた。

膵癌は早期に診断することが難しいため、多くの患者が切除困難な進行癌として発見され、命を落としている。また、例え切除を受けても高率に再発するため、膵癌患者全体の5年生存率は4%未満と非常に不良である。膵癌患者の予後

を改善するためには、早期診断技術の向上とともに化学療法を含めた非切除治療の進歩が必要不可欠であり、予後改善を目指してさまざまな試みが行われている。本稿では膵癌に対して近年注目されている治療の一つである経口のフツ



化ピリミジン製剤について、これまでの治療成績を中心に解説する。

## 膵癌化学療法の現状とフルオロウラシル(5-FU)の役割

経口フッ化ピリミジンについて解説する前に、膵癌に対する化学療法の現状とフルオロウラシル(5-FU)の役割について述べる。進行膵癌に対しては現在、代謝拮抗剤のゲムシタピンが標準的な抗癌剤として世界的に支持されている。その根拠となったのは1997年に北米のグループが報告した進行膵癌の第Ⅲ相試験であり、そのなかでゲムシタピンの投与を受けた患者群は5-FUの投与を受けた患者群よりも明らかに症状が改善し、生存期間も長いことが示された(生存期間中央値:ゲムシタピン群5.65ヵ月、5-FU群4.41ヵ月、 $p=0.0025$ )<sup>9)</sup>。膵癌に対するゲムシタピンの効果はその後も多くの臨床試験で確認されており、わが国でも2001年4月の承認以降、膵癌に対して広く使用されている。

一方5-FUに関しては、ゲムシタピン登場後、単剤をファーストラインで使用する機会はほとんどなくなっている。しかし、5-FUの高い安全性と“modest”と評される強力ではないが安定した効果は、良い抗癌剤の少ない膵癌においては今なお貴重な存在であり、現在も併用療法を中心に5-FUの使用は続いている。ゲムシタピンと5-FUあるいはゲムシタピンと5-FUとロイコポリンを組み合わせた併用療法とゲムシタピン単剤とを比較した第Ⅲ相試験では、5-FUを含む化学療法の明らかな延命効果を示すことはできなかったが<sup>2,3)</sup>、ゲムシタピンに5-FU、シスプラチン、エビルピシンを組み合わせた多剤併用療法に関しては、ゲムシタピンよりも有意に無増悪生存期間や生存期間を延長したことが示された<sup>4)</sup>。ゲムシタピン不応例に対するセカンドライン治療

に関しても、5-FUにロイコポリンとオキサリプラチンを合わせた3剤併用療法が有意に膵癌患者の生存期間を延長したことが最近学会で報告されている<sup>5)</sup>。また、膵癌に対して化学放射線療法を行う際は、安全性および効果の面で、現在も5-FUが併用薬剤として広く使用されており、術後の補助療法に関しては、5-FUとロイコポリンの併用療法が生存期間の延長に寄与することが最近報告されている<sup>6)</sup>。このようにゲムシタピンが登場した現在でも、5-FUは膵癌に対する有用な抗癌剤として重要な役割を担っている。

## 膵癌に対する経口フッ化ピリミジンの成績

5-FUはスケジュール依存的な抗癌剤であり、持続的な投与の方が短時間の投与より抗腫瘍効果が高いことが知られている。膵癌に関しては、5-FUの持続的な投与が短時間の投与よりも明らかに優れているという証明はないが、進行膵癌患者を対象にファーストラインの治療として5-FUの持続静注を107人の患者に行ったMaiseyらの研究では、8.4%の奏効率と5.1ヵ月の生存期間中央値というゲムシタピン単剤に類似した成績が報告されている<sup>7)</sup>。

経口フッ化ピリミジン製剤は、5-FUの持続静注投与よりも簡便かつ安全に、そしてより効果的に5-FUを提供することを目標に開発された抗癌剤である。5-FUは膵癌に対して一定の効果をもっており、もし5-FUの持続静注と同等、もしくはそれ以上の効果が得られる経口フッ化ピリミジン製剤が開発されれば膵癌治療の進歩に大きく寄与すると考えられる。特に予後が限られた進行膵癌患者に対しては、QOLを損なわずに外来投与ができる経口剤を開発する意義は高い。膵癌に対するフッ化ピリミジン製剤に関しては、古くからはUFTが、最近ではS-1とカベシタピン

治療	患者数	奏効率 (%)	OS (月)	P値	報告者 (文献)
<b>第 I, II 相試験</b>					
UFT	22	0	4.2		Ueno, et al <sup>9)</sup>
UFT+leucovorin	14	0	3.4		Mani, et al <sup>10)</sup>
Capecitabine	42	7.3	6.0		Cartwright, et al <sup>16)</sup>
S-1	19	21.1	5.6		Ueno, et al <sup>12)</sup>
S-1	40	37.5	8.8		Fueuse, et al <sup>13)</sup>
Gem+S-1	21	48	9.3		Nakamura, et al <sup>14)</sup>
Gem+S-1	18	33	7.5		Ueno, et al <sup>15)</sup>
<b>第 III 相試験</b>					
Gem+capecitabine	160	10.1	8.4	0.314	Herrmann, et al <sup>17)</sup>
Gem	159	7.9	7.3		
Gem+capecitabine	267	14.2	7.4	0.026	Cunningham, et al <sup>18)</sup>
Gem	266	7.1	6.0		

表1 ● 進行膵癌に対する経口フッ化ピリミジンの成績

が試みられており、特にS-1とカベシタビンに関しては良好な成績が報告され、注目されている(表1)。以下、それぞれの現状と展望を述べる。

### 1. UFT

UFTは経口フッ化ピリミジン製剤のなかで、わが国での膵癌に対する保険適用が唯一承認されている抗癌剤である。承認の根拠となったのは1980年代に他の消化器癌と一緒に行われた第II相試験であり、膵癌に対しては25% (4/16)の奏効率が報告されている<sup>9)</sup>。しかしその後現在に至るまで、膵癌に対するUFTの延命効果は明らかにされていない。われわれは遠隔転移を有する膵癌患者22人を対象に、ファーストラインの治療としてUFTの連日投与 (360mg/m<sup>2</sup>/日)を試みたが、奏効 (CR+PR) は1人も認められず、生存期間中央値も4.2ヵ月と不良であった<sup>9)</sup>。また、結腸・直腸癌などの疾患で有効性が報告されているUFT+ロイコボリン療法に関しても、14人の進行膵癌患者を対象にManiらが行った第II相試験では、1人も奏効は認められなかった<sup>10)</sup>。UFTは現在もゲムシタビンとの併用療法などで膵癌に対して試みられているが<sup>11)</sup>、膵癌に対する

単剤での効果には限界があり、また後述するように新しいフッ化ピリミジン製剤への期待が高まっている現在では、今後の治療はそれらの薬剤へ移行していくものと考えられる。

### 2. S-1

S-1は5-FUの効果を高め、消化器毒性を軽減することを目的に開発された経口の抗癌剤である。胃癌や頭頸部癌などさまざまな癌種に対する効果が知られており、現在臨床の場で広く使用されている。膵癌に対してもその効果は注目されており、わが国では治験 (前期第II相試験、後期第II相試験) が遠隔転移を有する膵癌の初回化学療法例を対象に行われた。前期第II相試験では19人中4人にPRが認められ (奏効率21%)、生存期間中央値は5.6ヵ月であった<sup>12)</sup>。S-1の主な副作用は悪心、食欲不振などの消化器毒性と骨髄抑制であるが、多くは一過性で外来での治療が可能であった。また、薬物動態の解析が一部の患者で行われ、他の癌種と相違がないことが確認された。これらの結果を受けて後期第II相試験が多施設共同で行われ、前期第II相試験を上回る37.5% (15/40)の奏効率が認められた<sup>13)</sup>。図1

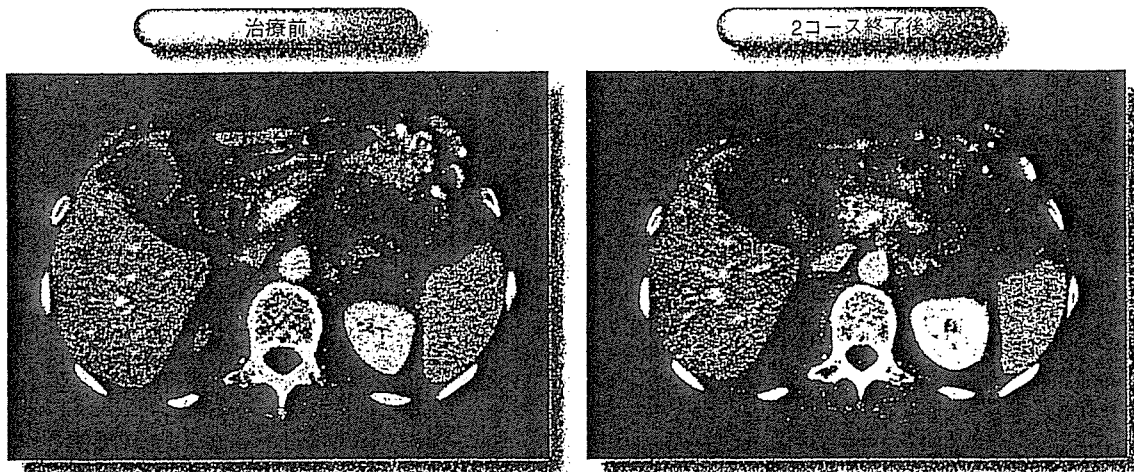


図1 S-1が奏効した例

膵体尾部癌と多発性の肝転移を認め、S-1単剤による化学療法を施行。2コース終了後、原発巣、転移巣ともに著明に縮小した。

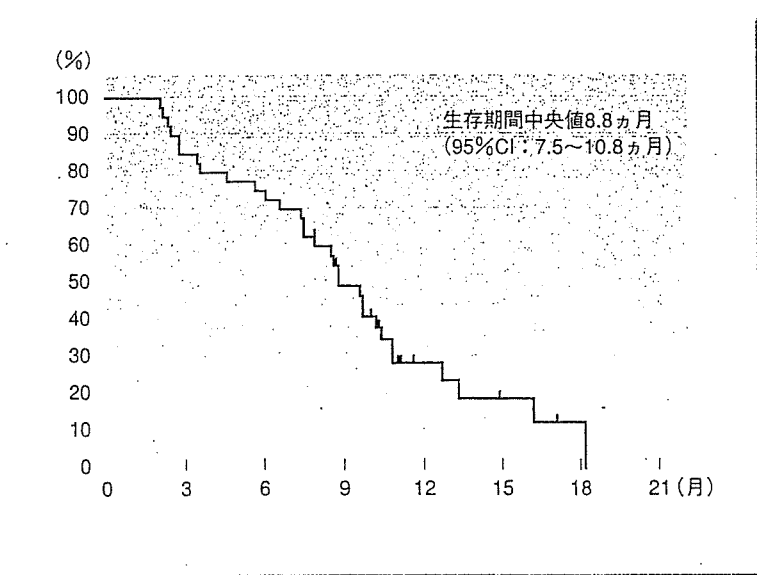


図2 S-1の投与を受けた膵癌患者40人の生存曲線 (文献13より引用)

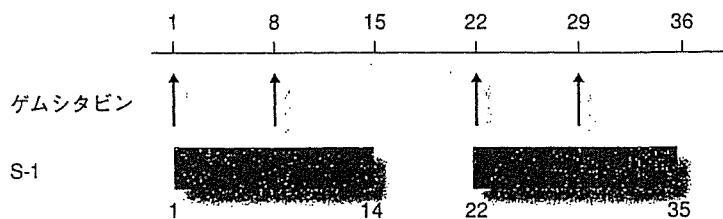
にS-1が奏効した1例を示す。また、症状緩和効果は対象の40% (4/10) に認められ、生存期間中央値は8.8ヵ月と良好であった (図2)。以上、進行膵癌に対して行われた2つの治験でS-1は良好な効果を示したことから、現在膵癌に対する保険適

用の申請が行われている。

S-1は単剤で有効性と安全性を示したことから他の抗癌剤との併用にも期待が高まっており、中村らはゲムシタビンとS-1を併用した治療の第I相試験を行い、48% (10/21) の高い奏効率を報

図3●ゲムシタビン+S-1併用療法の投与スケジュール

ゲムシタビンはday1、8に30分間の点滴静注にて投与、S-1は1日量を2分割してday1からday14まで経口投与する。以上を1コースとして、病態の明らかな悪化や、治療継続困難な有害事象が認められない限り、3週間ごとに繰り返す。



告している<sup>14)</sup>。われわれもゲムシタビンをday1、8に、S-1をday1~14に投与し、21日を1コースとして繰り返す方法(図3)を用いて第I相試験を行った結果、33%(6/18)にPRが認められた<sup>15)</sup>。本併用療法では骨髄抑制と消化器毒性のほか、比較的高頻度の皮疹が認められたが、それらの多くは一過性であった。現在、多施設共同による本併用療法の第II相試験が進行中であり、その結果が期待されている。

欧米でも現在肺癌に対するS-1の臨床試験が開始されているが、まだ探索的な段階である。わが国で行われた2つの治験の結果は、S-1が進行肺癌に対する標準治療になる可能性を秘めた抗癌剤であることを示唆している。わが国では現在、S-1のファーストライン治療としての有用性を検証するために、進行肺癌に対するS-1 vs ゲムシタビンの第III相試験が計画されている。また、進行中のゲムシタビン+S-1併用療法に関しても第II相試験で有望な結果が得られた場合は、前述の第III相試験に組み込むか、あるいは独立した試験としてその有用性を検証する予定である。これらの臨床試験では多数の肺癌患者の登録を必要とすることから、わが国でも大規模な試験を迅速に行えるように多施設の協力体制が重要になっている。

### 3. カベシタビン

カベシタビンは5-FUのプロドラッグであり、現在欧米を中心に開発が行われている。Cartwrightらは進行肺癌に対するカベシタビン単剤の第II相試験を行い、奏効率は7.3%(3/41)と高くなかったが、24%に症状の緩和がみられたことを報告している<sup>16)</sup>。最近ではゲムシタビンとカベシタビンを併用した治療の第III相試験が欧州から相次いで報告されており、Herrmannらスイスを中心としたグループの報告では、併用療法の延命効果は示されなかったが、KPS90以上を対象としたサブグループ解析ではゲムシタビン単剤よりも優れた生存期間が認められた<sup>17)</sup>。また、Cunninghamら英国のグループが行った試験では、ゲムシタビン+カベシタビン群の生存期間中央値が7.4ヵ月、ゲムシタビン群の生存期間中央値が6.0ヵ月で有意な差が認められた( $p=0.026$ )<sup>18)</sup>。本併用療法の位置付けに関して、今後世界でどのような評価が下されていくのか注目されている。

### おわりに

進行肺癌に対してはここ数年ゲムシタビン単剤が標準治療として君臨してきたが、近年ゲム

シタピン単剤の治療成績を上回る新しい治療が相次いで報告されており、進行膵癌の化学療法が新たな局面に入ったことを感じさせている。

本稿で取り上げた経口のフッ化ピリミジン製剤も膵癌に対して有望な抗癌剤であり、今後研究がさらに進展することを期待したい。

## 文 献

- 1) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-13.
- 2) Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3270-5.
- 3) Riess H, Helm A, Niedergethmann M, et al. A randomized, prospective, multicenter, phase III trial of gemcitabine, 5-fluorouracil (5-FU), folinic acid vs. gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2005; 23 ASCO Annual Meeting Proceedings: 310s.
- 4) Reni M, Cordio S, Milandri C, et al. Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 369-76.
- 5) Oettle H, Pelzer U, Stillel J, et al. Oxaliplatin/folinic acid/5-fluorouracil [24h] (OFF) plus best supportive care versus best supportive care alone (BSC) in second-line therapy of gemcitabine refractory advanced pancreatic cancer (CONKO 003) [abstract]. *J Clin Oncol* 2005; 23 ASCO Annual Meeting Proceedings: 315s.
- 6) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 18: 1200-10.
- 7) Maisey N, Chau I, Cunningham D, et al. Multicenter randomized phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin in inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3130-6.
- 8) Ota K, Taguchi T, Kimura K. Report on nationwide pooled data and cohort investigation in UFT phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988; 22: 333-8.
- 9) Ueno H, Okada S, Okusaka T, et al. Phase II study of uracil-tegafur in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology* 2002; 62: 223-7.
- 10) Mani S, Kugler JW, Sciortino DF, et al. Phase II trial of uracil/tegafur (UFT) plus leucovorin in patients with advanced pancreatic carcinoma: A University of Chigao phase II consortium study. *Ann Oncol* 1998; 9: 1035-7.
- 11) Lee J, Park JO, Kim WS, et al. Phase II study of gemcitabine combined with uracil-tegafur in metastatic pancreatic cancer. *Oncology* 2004; 66: 32-7.
- 12) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al. An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology* 2005; 68: 171-8.
- 13) Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A, et al. A phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2005; 23 ASCO Annual Meeting Proceedings: 333s.
- 14) Nakamura K, Yamaguchi T, Ishihara T, et al. Phase I trial of oral S-1 combined with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 2134-9.
- 15) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al. A phase I study of combination chemotherapy with gemcitabine and oral S-1 for advanced pancreatic cancer. *Oncology* 2005; 69: 421-7.
- 16) Cartwright TH, Cohn A, Varkey JA, et al. Phase II study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 160-4.
- 17) Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 ASCO Annual Meeting Proceedings: 315s.
- 18) Cunningham D, Chau I, Stocken D, et al. Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer [abstract]. *Proc ECCO* 2005: #PS11.



## 解説

# 切除不能膵がんの化学療法の現状と今後の課題\*

上野秀樹\*\* 奥坂拓志\*\*

Key Words : pancreatic cancer, chemotherapy, gemcitabine, clinical trial

### はじめに

膵がんは早期診断が難しいため、画像診断が進歩した現在でも8割近い患者が切除不能な進行がんの状態で見られている。また、たとえ切除を受けてもその多くが再発するため、膵がん患者の予後はきわめて不良である。膵がん患者の予後を改善するためには、早期診断技術の向上とともに化学療法を含めた非切除治療の進歩が必要不可欠であり、予後改善を目指してさまざまな試みが行われている。本稿では、進行膵がんに対するそれらの試みについて最新の知見を交えて解説する。

### 標準治療

進行膵がんに対しては現在、代謝拮抗剤のgemcitabine(以下GEMと略す)が標準的な抗がん剤として認識されており、世界中で使用されている。その根拠となったのは1997年に北米のグループから報告された第Ⅲ相試験であり、その中でGEMの投与を受けた進行膵がん患者群はfluorouracil(以下5-FU)の投与を受けた患者群よりも症状緩和効果、生存期間ともに有意に優れていたことが報告された(生存期間中央値:GEM群5.7か月, 5-FU群4.4か月,  $p=0.0025$ )<sup>1)</sup>(図1)。進行膵がんに対するGEMの効果はその後多くの研究で認められており、わが国でも膵がんに対するGEMの保険適用が認められた2001年4月以降、

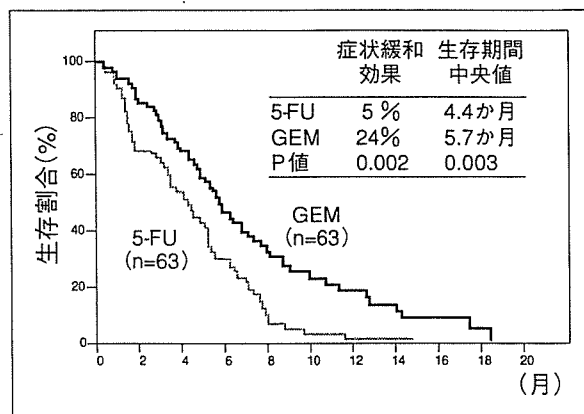


図1 GEM vs. 5-FU(文献<sup>1)</sup>より引用)

膵がんに対するGEMの使用は急速に広まっている。図2にGEMの標準的な使用方法を示す。

### 新しい治療

GEMの登場により、進行膵がん患者でも積極的に治療を受けることによって症状の改善や延命が期待できるようになった。GEMの主な副作用は骨髄抑制や消化器症状などであるが一般に軽度であり、予後の短い膵がん患者にとってQOLを損わずに外来で治療ができるGEMのメリットは大きい。しかし、GEM単剤の効果には限界があるのも事実であり(奏効割合は一般に10%前後、生存期間中央値は6か月前後)、より優れた治療の開発が求められている。近年、新しい治療の開発が世界中で活発に行われており、GEM単剤をコントロールアームにした第Ⅲ相試験が次々

\* Systemic chemotherapy for advanced pancreatic cancer : present and future.

\*\* Hideki UENO, M.D., Ph.D. & Takuji OKUSAKA, M.D., Ph.D.: 国立がんセンター中央病院肝胆膵内科(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1); Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, JAPAN

と報告されている(表 1). 今回は, それらの中から注目を集めた, あるいは現在注目されている試験について述べる.

### 1. ゲムシタビン定速静注法

血中に投与されたGEMはデオキシシチジンキナーゼなどの酵素によりリン酸化されGEM三リン酸となり, 生体内のデオキシシチジン三リン酸と競合してDNAに取り込まれて細胞死をひき起こす(図 3). GEMを効率よくリン酸化するためには, 通常の投与方法(GEM 1,000mg/m<sup>2</sup>を30分かけて点滴静注)よりも, GEMを10mg/m<sup>2</sup>/minのゆっくりとした速度で投与する方が優れていることが基礎実験で示されており, これを定速静注法(fixed-dose rate infusion)と呼ぶ. Temperoらは, 進行肺がん患者を対象にGEMの30分の投与方法と定速静注法とを比較したランダム化第II相試験を行い, 定速静注法の方が生存期間が優れていたことを報告した<sup>2)</sup>. これを受けて, われわれは日本人の肺がん患者を対象としたGEM定速静注法の第I相試験を行い, 1,200mg/m<sup>2</sup>/120minであれば日本人でも安全に投与できる可能性が高いことを報告している<sup>3)</sup>. 2006年度にはEastern Cooperative Oncology Group(ECOG)がGEM通常投与方法 vs. GEM定速静注法 vs. GEM定

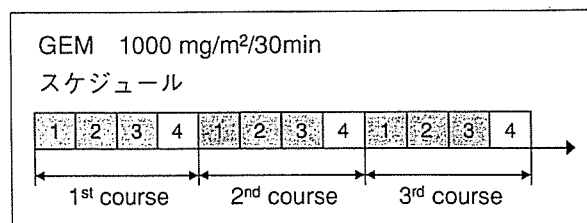


図 2 GEMの投与方法

体表面積 1 m<sup>2</sup>あたり1,000mgのGEMを30分かけて点滴静注する. 週 1 回, 3 週間連続投与後 1 週休薬(3 投 1 休)を 1 コースとして, 明らかな病態の悪化や重篤な副作用を認めないかぎり継続する. 投与当日の白血球数が2,000/mm<sup>3</sup>未満または血小板数が70,000/mm<sup>3</sup>未満の場合は, 骨髓機能が回復するまで投与を延期する.

速静注法+oxaliplatinの3群を比較した大規模な第III相試験の結果を米国臨床腫瘍学会(ASCO)で報告し, 大いに注目を集めたが, GEM定速静注法は通常投与方法よりも生存期間がやや長い傾向にあったものの(生存期間中央値: 6.0か月 vs. 4.9か月), 残念ながら有意差は認められなかった<sup>4)</sup>(図 4).

### 2. ゲムシタビン+フッ化ピリミジン系抗がん剤

5-FUは古くから肺がんに対して使用されてきた抗がん剤であり, 副作用も軽度であることからGEMとの併用が積極的に試みられてきた. し

表 1 進行肺がんに対する化学療法の第III相試験

	Year	MST	p value
GEM vs. 5-FU	1997	5.7 vs. 4.4	0.025
GEM vs. Marimastat(25mg)	2001	5.6 vs. 4.2	0.78
GEM vs. BAY12-9566	2003	6.6 vs. 3.7	<0.01
GEM vs. Exatecan	2004	6.6 vs. 5.0	0.09
GEM vs. FDR GEM	2006	4.9 vs. 6.0	0.05
GEM vs. GEM+5-FU	2002	5.4 vs. 6.7	0.09
GEM vs. GEM+5-FU+LV	2005	6.2 vs. 5.9	0.68
GEM vs. GEM+Capecitabine <sup>a</sup>	2005	7.3 vs. 8.4	0.31
GEM vs. GEM+Capecitabine <sup>b</sup>	2005	6.0 vs. 7.4	0.026
GEM vs. GEM+Pemetrexed	2004	6.3 vs. 6.2	0.85
GEM vs. GEM+Irinotecan	2004	6.6 vs. 6.3	0.79
GEM vs. GEM+Exatecan	2004	6.2 vs. 6.7	0.52
GEM vs. GEM+Cisplatin	2002	6.0 vs. 7.6	0.12
GEM vs. FDR GEM+Oxaliplatin <sup>c</sup>	2004	7.1 vs. 9.0	0.13
GEM vs. FDR GEM+Oxaliplatin <sup>d</sup>	2006	4.9 vs. 5.9	0.16
GEM vs. GEM+Marimastat	2002	5.5 vs. 5.5	0.95
GEM vs. GEM+Tipifarnib	2004	6.1 vs. 6.4	0.75
GEM vs. GEM+Erlotinib	2005	5.9 vs. 6.4	0.025

<sup>a</sup>: Herrmannら, <sup>b</sup>: Cunninghamら, <sup>c</sup>: Louvetら, <sup>d</sup>: Poplinら, MST: median survival time(生存期間中央値), FDR: fixed-dose rate(定速静注), LV: leucovorin

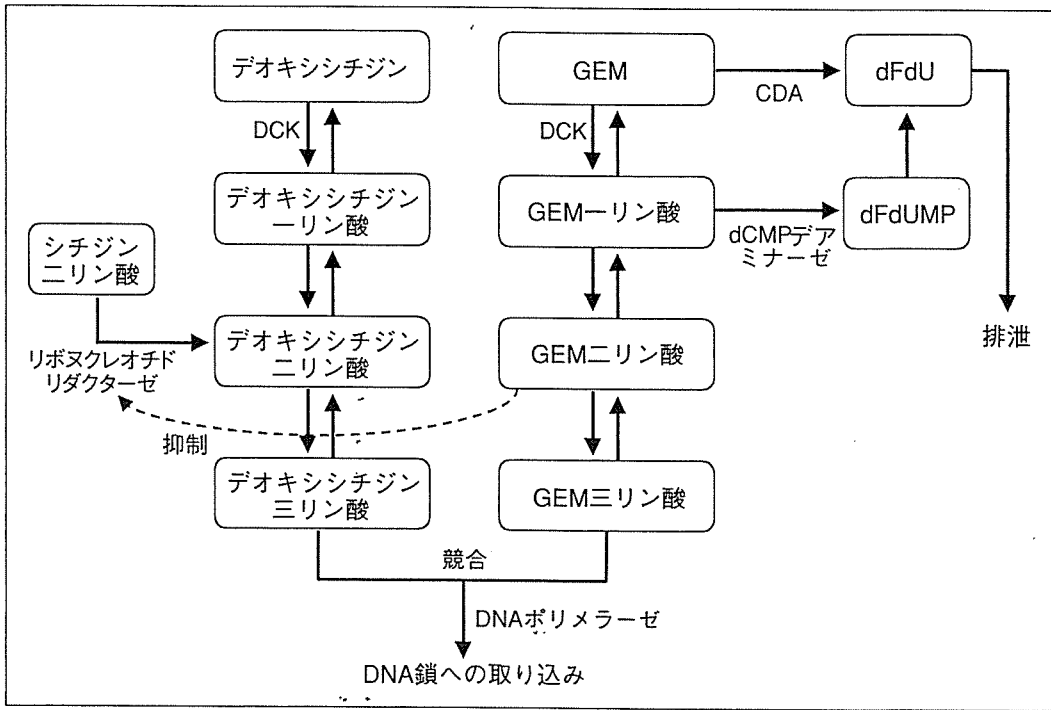


図3 GEMの代謝経路

DCK：デオキシシチジinkinナーゼ，CDA：シチジンデアミナーゼ，dCMP：デオキシシチジン-リン酸，dFdU：ゲムシタピンウラシル体，dFdUMP：ゲムシタピンウラシル体-リン酸

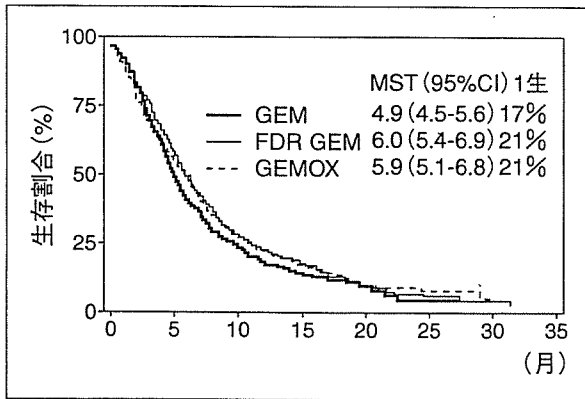


図4 GEM vs. FDR GEM vs. GEMOX

FDR：fixed-dose rate (定速静注)，GEMOX：FDR GEM + oxaliplatin，MST：生存期間中央値，1生：1年生存割合 (文献<sup>4)</sup>より引用)

しかし第II相試験では比較的良好な成績が示されたものの、GEMとbolus infusionの5-FUを併用したBerlinらの第III相試験ではGEM単剤を上回る成績は得られなかった<sup>5)</sup>。また、GEMにcontinuous infusionの5-FUとleucovorinを併用したレジメンに関しても、第III相試験でGEM単剤群に対するsurvival benefitを示すことはできなかった<sup>6)</sup>。

一方、5-FUは時間依存性の抗がん剤であることから、血中に長時間持続的に5-FUを放出する

ことができるcapecitabineやS-1などの経口フッ化ピリミジン製剤の効果が最近注目されている。CapecitabineとGEMとの併用療法に関しては、現在までに2つの第III相試験が報告されており、Herrmannらスイスを中心としたグループが行った試験では、全身状態の良好な例(KPS90以上)のみを対象としたサブグループ解析では併用群の方がGEM単剤群よりも優れた生存期間を示したものの(生存期間中央値：10.5か月 vs. 7.5か月， $p=0.024$ )、全体を対象とした解析では有意差は認められなかった<sup>7)</sup>。一方、Cunninghamら英国のグループが行った試験では、有意差をもってGEM+capecitabine群の方が優れていたことが示された(生存期間中央値：7.4か月 vs. 6.0か月， $p=0.026$ )<sup>8)</sup>(図5)。GEM+capecitabine併用療法が、今後進行膵がんに対する標準治療として世界的に受け入れられるためには、さらなる研究の蓄積が必要と考えられるが、今後の進展が期待されている。

S-1は5-FUのプロドラッグであるtegafurに効果と安全性を高めることを目的としてCDHPとOxoを組み合わせた配合剤であり、わが国では胃がんや頭頸部がんなどに広く使用されている。膵



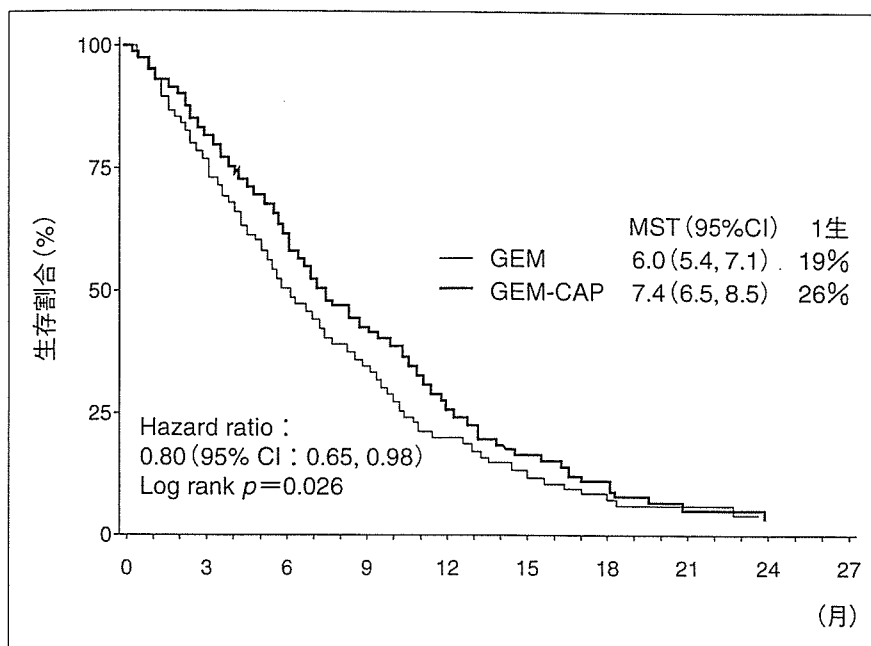


図5 GEM+Capecitabine vs: GEM  
MST: 生存期間中央値, 1生: 1年生存割合(文献<sup>8)</sup>より引用)

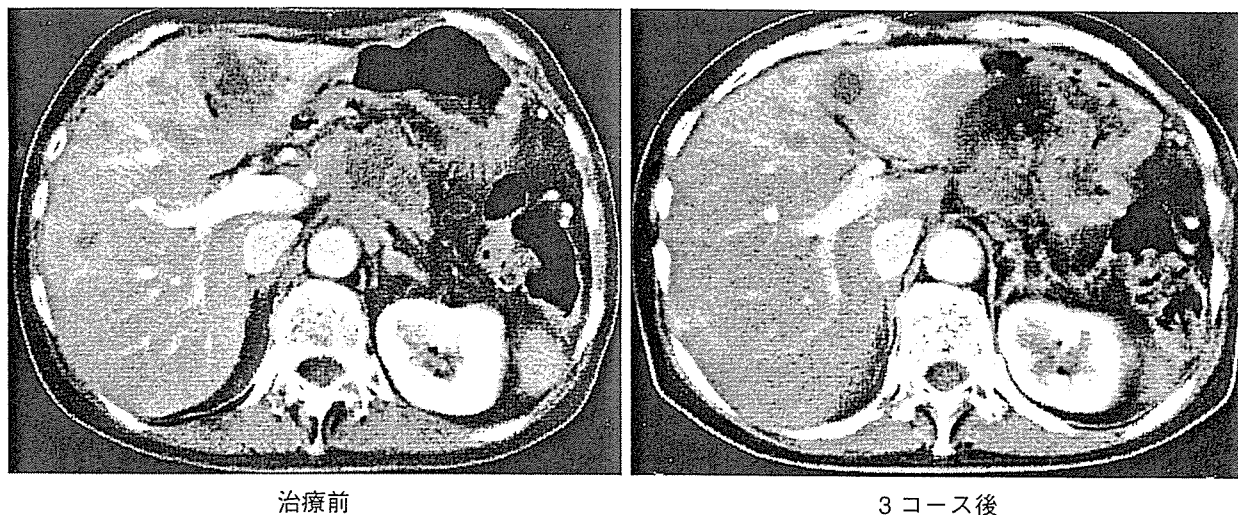


図6 S-1が奏効した症例  
S-1による治療を3コース施行後, 膵原発, 肝転移ともに著明に縮小し, 臨床症状の改善を認めた.

がんに対しては最近治験が行われ, 国立がんセンター中央病院で行われた前期第II相試験では19人の膵がん患者中4人にPRが認められた<sup>9)</sup>. 図6にS-1が奏効した一例を示す. さらに, 多施設で行われた後期第II相試験では奏効割合37.5%, 生存期間中央値8.8か月という良好な結果が示されたため<sup>10)</sup>, 2006年8月に膵がんに対するS-1の保険適用が承認された. GEMとの併用療法にも期待が高まっており, われわれはGEMをday1, 8, S-1をday1~14に投与し21日を1コースとして繰り返す方法を用いた第I相試験を膵がん患

者に対して行い33%の奏効割合を報告している<sup>11)</sup>. 現在, このスケジュールを用いた第II相試験が多施設共同で行われており, その結果が期待されている. GEMとS-1の併用療法に関しては, 中村らも異なったスケジュールを用いて第II相試験を行っており, 高い奏効割合(48%)と良好な生存期間中央値(12.5か月)を報告している<sup>12)</sup>.

### 3. ゲムシタビン+プラチナ系抗がん剤

CisplatinはGEMと併用すると相乗効果があることが知られており, 非小細胞肺癌ではGEMとcisplatinの併用療法は標準治療の一つになって

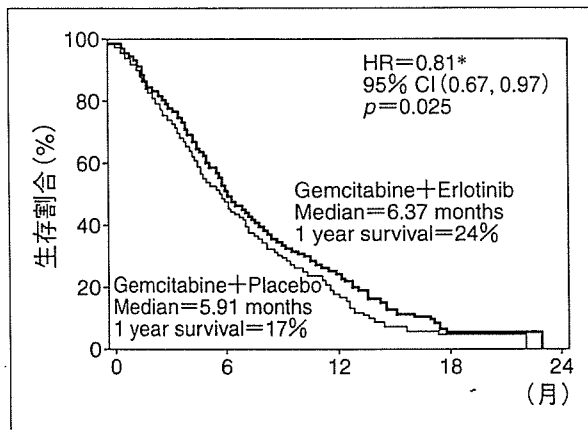


図7 GEM+Erilotinib vs. GEM

\* Adjusted for PS, pain and disease extent at randomization (文献<sup>15)</sup>より引用)

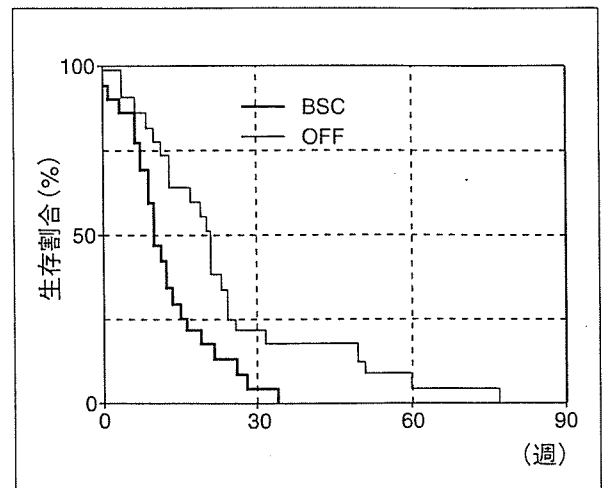


図8 セカンドライン化学療法：OFF vs. BSC

OFF：oxaliplatin+5-FU+leucovorin, BSC：best supportive care (文献<sup>19)</sup>より引用)

いる。膵がんにおいてもGEMとcisplatinの併用療法はいくつかの第Ⅱ相試験で良好な結果が報告されたが、第Ⅲ相試験ではGEM単剤よりも明らかに優れた生存期間を示すことはできなかった<sup>13)</sup>。新しいプラチナ系抗がん剤のoxaliplatinも定速静注のGEMと併用した第Ⅱ相試験で良好な結果が示され注目されたが、Louvetらが行った第Ⅲ相試験では併用群の方が奏効割合および無増悪生存期間は有意に優れていたものの生存期間に関しては有意差を示すことができなかった(生存期間中央値：9.0か月 vs. 7.1か月,  $p=0.13$ )<sup>14)</sup>。さらに、大規模な人数を集めて行われたECOGの第Ⅲ相試験でも、GEM定速静注法+oxaliplatinはGEM通常投与に対して明らかなsurvival benefitを示すことはできなかった<sup>4)</sup>(図4)。

#### 4. ゲムシタピン+分子標的薬剤

分子標的薬剤は現在膵がんに対してもっとも注目されている薬剤の一つである。2005年には上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor；EGFR) tyrosine kinase阻害剤のerlotinibがGEMと併用することにより、GEM単剤よりも有意に生存期間を延長することが報告され、注目を集めた(中央値：6.4か月 vs. 5.9か月,  $p=0.025$ )<sup>15)</sup>(図7)。GEM+erlotinibは進行膵がんに対する一つの選択肢として米国では承認されたものの、その差がわずかであったこと、併用群では下痢や皮疹などの副作用が認められたこと、併用療法が効くと思われる患者群を予測する方

法がないことなどの理由よりGEM単剤に取って代わる治療という位置づけには至っていない。そのほか、抗EGFR抗体のcetuximabはGEMとの併用で12.2%の奏効割合と7.1か月の生存期間中央値を示しており<sup>16)</sup>、現在第Ⅲ相試験が進行中である。血管内皮細胞成長因子(vascular endothelial growth factor；VEGF)阻害剤のbevacizumabもGEMと併用した第Ⅱ相試験で奏効割合21%、生存期間中央値8.8か月の結果を示し期待されていたが<sup>17)</sup>、開発元であるGenentech社は最近同社のホームページで第Ⅲ相試験の中間解析結果を公表し、GEM+bevacizumabはGEM単剤の生存期間を有意に上回ることができなかったことを報告している<sup>18)</sup>。

#### 5. セカンドライン化学療法

GEM登場後、膵がんに対して化学療法が積極的に行われるようになり、GEM不応例に対する二次治療の問題がクローズアップされるようになった。CPT-11, oxaliplatin, capecitabineなどさまざまな抗がん剤が試みられているが、今のところコンセンサスが得られた二次治療は存在していない。2005年にはoxaliplatinと5-FUとleucovorinの併用療法を二次治療に受けた患者群の方がbest supportive careを受けた患者群よりも有意に生存期間が長かったことが報告されたが(生存期間中央値：21週 vs. 10週,  $p=0.0077$ )<sup>19)</sup>(図8)、症例数が少なく確証は得られていない。われわれがGEM不応例20例に対してS-1による二

次治療を行った結果では、奏効割合は15%、生存期間中央値は4.5か月であった<sup>20)</sup>。膵がんに対する二次治療の開発は今後さらに活発化すると思われる。

### おわりに

症状緩和効果と延命効果を有するGEMの登場は、進行膵がん患者に対する治療を大きく前進させた。とはいえ長期生存に関してはまだまだ現状は厳しく、さらに有効な一次治療や二次治療の開発が期待されている。

### 文 献

- 1) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 2403.
- 2) Tempero M, Plunkett W, Van Haperen VR, et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine : thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 3402.
- 3) Furuse J, Ishii H, Okusaka T, et al. Phase I study of fixed dose rate infusion of gemcitabine in patients with unresectable pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2005 ; 35 : 733.
- 4) Poplin E, Levy DE, Berlin J, et al. Phase III trial of gemcitabine (30-minute infusion) versus gemcitabine (fixed-dose-rate infusion) versus gemcitabine + oxaliplatin in patients with advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006 ; 25 : abstr 4004.
- 5) Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma : Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 3270.
- 6) Riess H, Helm A, Niedergethmann M, et al. A randomized, prospective, multicenter, phase III trial of gemcitabine, 5-fluorouracil (5-FU), folinic acid vs. gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 ; 24 : abstr 4009.
- 7) Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer. A randomized phase III study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and the Central European Cooperative Oncology Group (CECGOG). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 ; 24 : abstr 4010.
- 8) Cunningham D, Chau I, Stocken D, et al. Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. Presented at 13th European Cancer Conference (ECCO) 2005 : abstr 617.
- 9) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al. An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology* 2005 ; 68 : 171.
- 10) Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A, et al. A phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 ; 24 : abstr 4104.
- 11) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al. A phase I study of combination chemotherapy with gemcitabine and oral S-1 for advanced pancreatic cancer. *Oncology* 2005 ; 69 : 421.
- 12) Nakamura K, Yamaguchi T, Ishihara T, et al. Phase II trial of oral S-1 combined with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2006 ; 94 : 1575.
- 13) Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al. A phase III trial comparing gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003 ; 22 : abstr 1003.
- 14) Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer : results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 3509.
- 15) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone

- in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG]. Proc Am Soc Clin Oncol 2005 ; 24 : abstr 1.
- 16) Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A, et al. Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer : a multicenter phase II Trial. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 2610.
- 17) Kindler HL, Friberg G, Singh DA, et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 2005 ; 23 : 8033.
- 18) Genentech : Press Releases-News Release June 26, 2006. Available from URL : <http://www.gene.com/gene/news/press-releases/display.do?method=detail&id=9867>.
- 19) Oettle H, Pelzer U, Stieler J, et al. Oxaliplatin/folinic acid/5-fluorouracil [24h] (OFF) plus best supportive care versus best supportive care alone (BSC) in second-line therapy of gemcitabine refractory advanced pancreatic cancer (CONKO 003). Proc Am Soc Clin Oncol 2005 ; 24 : abstr 4031.
- 20) Morizane C, Okusaka T, Furuse J, et al. A phase II study of S-1 in gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2006 ; 25 : abstr 4115.

\* \* \*