

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. ゲムシタピン定速静注法

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/m²を30分かけて点滴静注)よりも, GEMを10mg/m²/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, 進行膵がん患者を対象に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²⁾. これを受けて, われわれは日本人の膵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/m²/120min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³⁾. 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

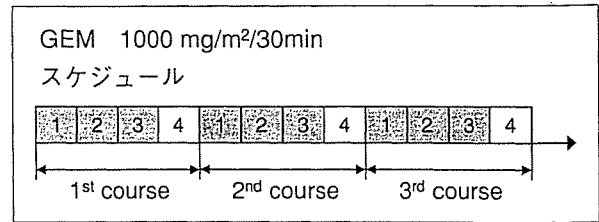


図 2 GEMの投与方法

体表面積 1 m²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/mm³未満または血小板数が70,000/mm³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⁴⁾(図 4).

2. ゲムシタピン+フッ化ピリミジン系抗がん剤

5-FUは古くから膵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 進行膵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 ^a	2005	7.3 vs. 8.4	0.31
GEM vs. GEM+Capecitabine ^b	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 ^c	2004	7.1 vs. 9.0	0.13
GEM vs. FDR GEM+Oxaliplatin ^d	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

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

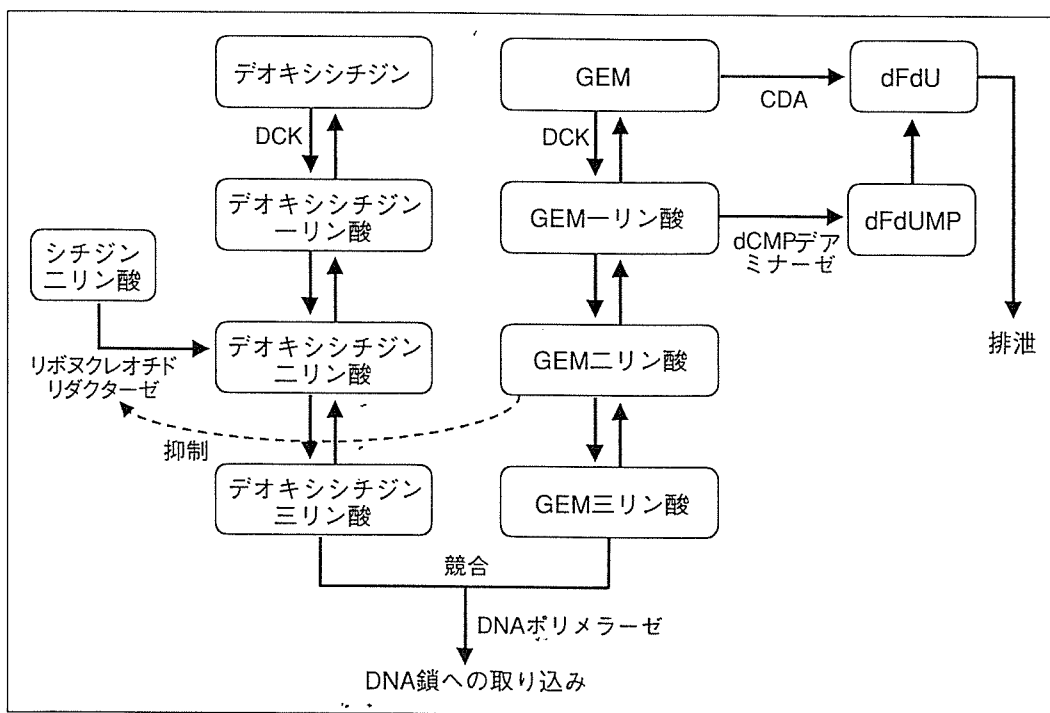


図3 GEMの代謝経路

DCK: デオキシシチジンキナーゼ, CDA: シチジンデアミナーゼ, dCMP: デオキシシチジン一リン酸, dFdU: ゲムシタピンウラシル体, dFdUMP: ゲムシタピンウラシル体一リン酸

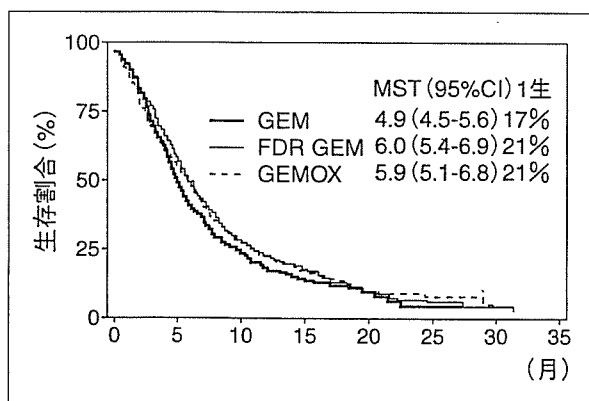


図4 GEM vs. FDR GEM vs. GEMOX

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⁴⁾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⁵⁾。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⁶⁾。

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⁷⁾。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, $p=0.026$)⁸⁾(図5)。GEM+capecitabine併用療法が、今後進行臓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。臍

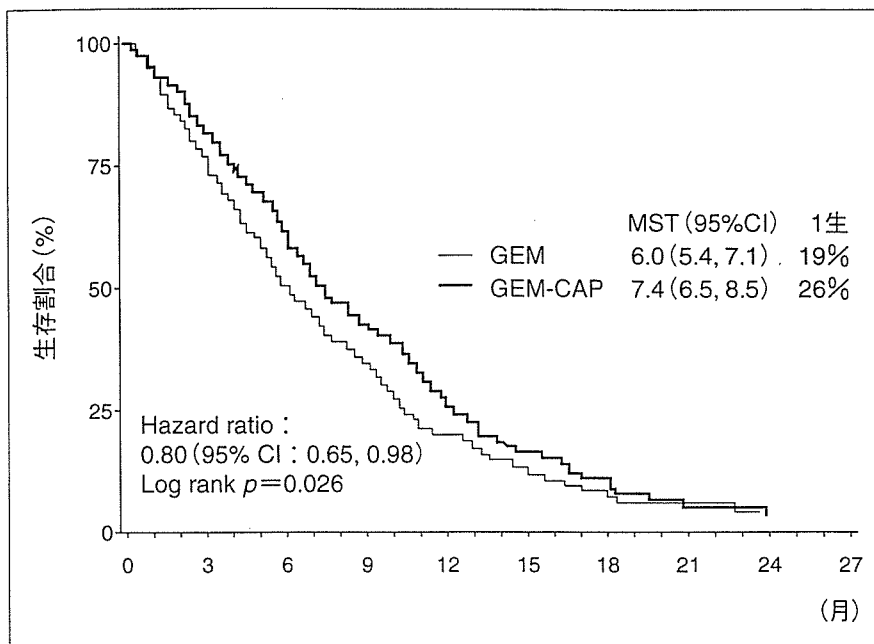


図5 GEM+Capecitabine vs. GEM
MST: 生存期間中央値, 1生: 1年生存割合(文献⁹⁾より引用)

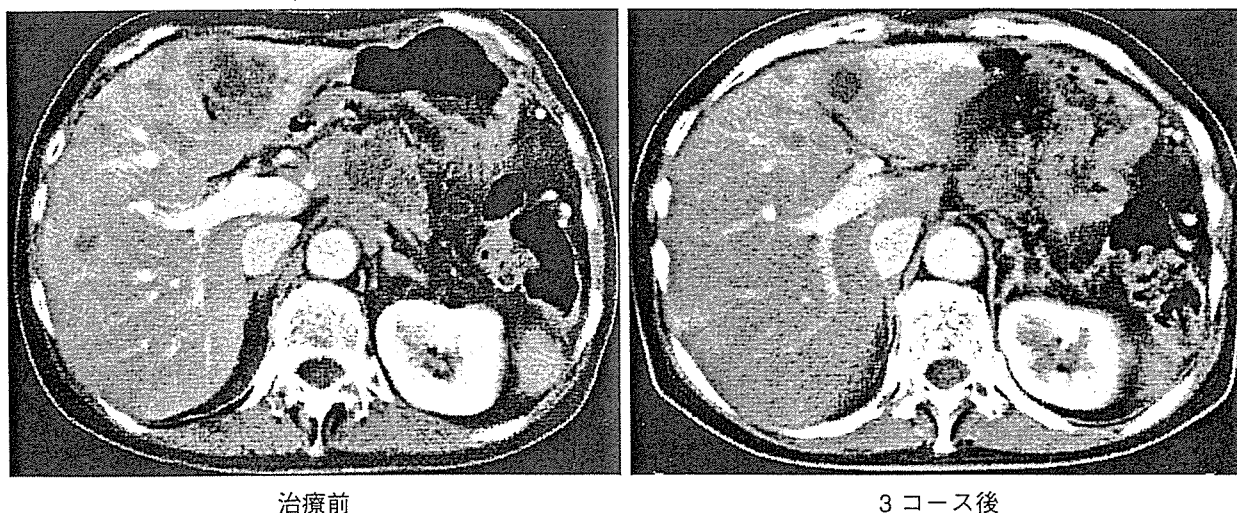


図6 S-1が奏効した症例

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⁹⁾。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¹⁰⁾、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¹¹⁾。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¹²⁾。

3. ゲムシタピン+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、非小細胞肺がんではGEMとcisplatinの併用療法は標準治療の一つになって

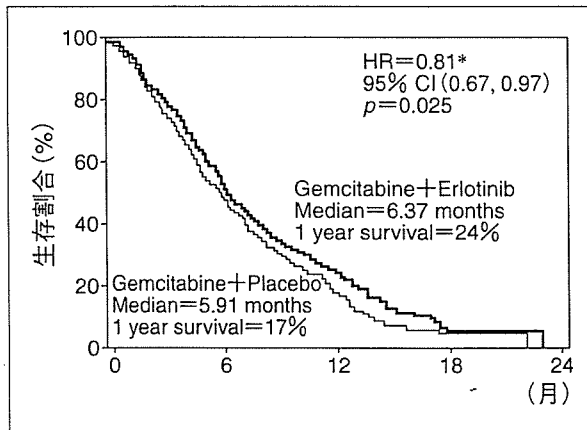


図7 GEM+Erlotinib vs. GEM

* Adjusted for PS, pain and disease extent at randomization (文献¹⁵⁾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¹³⁾。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, $p=0.13$)¹⁴⁾。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⁴⁾(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, $p=0.025$)¹⁵⁾(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

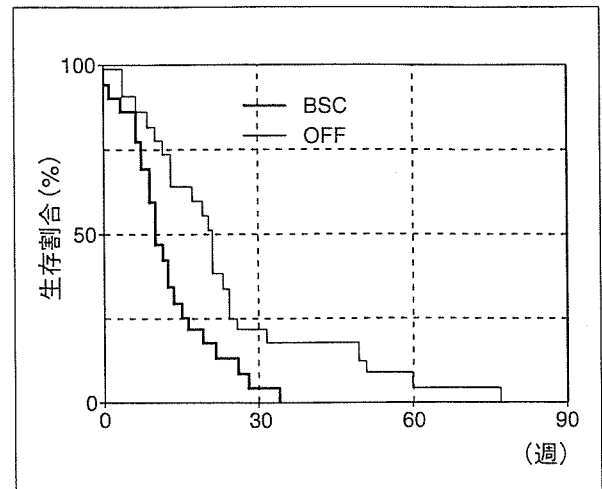


図8 セカンドライン化学療法：OFF vs. BSC

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

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¹⁶⁾、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¹⁷⁾、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¹⁸⁾。

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, $p=0.0077$)¹⁹⁾(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²⁰⁾。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 (CECOG). *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, Stielor 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.

*

*

*

内科の立場から

奥坂拓志 上野秀樹 池田公史
森実千種¹⁾

要旨：膵癌患者の予後の改善のためには、より有効な非手術療法の確立が必須である。症状緩和効果と延命効果を有し、毒性の比較的軽微な gemcitabine の登場以来、膵癌の治療開発に対する関心は急速に高まっている。現在、膵癌の病態に基づく新しい薬剤の基礎的研究や臨床試験が国内外で精力的に行われている。最近 gemcitabine 単独治療を上回る併用療法の大規模比較試験成績も発表されており、今後膵癌の非手術療法は急速に変化していくことが予想される。

索引用語：切除不能膵癌、化学療法、gemcitabine、無作為化比較試験、2次治療

はじめに

わが国の膵癌による死亡数は年々増加傾向にあり、2004年(平成16年)には22260人と肺癌、胃癌、大腸癌、肝癌について第5位となっている。膵癌は最も難治な疾患の1つであるが、その主な原因は多くの患者が診断時にすでに切除不能な進行例であることや、切除例であっても高率に早期再発をきたすためである。膵癌患者の予後の改善には、これらの切除不能例や術後再発例に対する有効な非手術療法の確立が必須である。膵癌に対する非手術療法の開発は現在国内外で精力的に進められており、臨床、基礎研究をはじめさまざまな領域からの関心が急速に高まっている分野である。本稿では切除不能膵癌に対する治療の現状と最近の臨床試験成績を紹介し、今後の展望についても触れたい。

1 切除不能膵癌に対する標準治療

1. 局所進行膵癌に対する標準治療

画像上明らかな遠隔転移は認めないが、腹腔動脈、上腸間膜動脈などの重要血管への浸潤のため切除が困難な局所進行例に対しては、海外での臨

床試験の結果、化学放射線療法が化学療法単独あるいは放射線療法単独に比べ生存期間が有意に良好であるとされ、標準治療と位置づけられている¹⁾⁻³⁾。化学放射線療法の放射線は50~60GyのX線を体外より分割照射し、化学療法剤は5-FUが用いられている。これらの比較試験では5-FUはボラスで投与されているが、現在はその作用機作などを考慮し持続静注にて投与する方法が主流となっている⁴⁾。

化学放射線療法の延命効果を示した比較試験は1969年から1988年に報告された比較的古い臨床試験である。Gemcitabineはこれらの試験の後に登場し、これまでに化学放射線療法とgemcitabineとの比較試験は報告されていない。そのためgemcitabineを用いた化学療法を局所進行膵癌に対する標準治療とするにはエビデンスが不十分ではあるが、gemcitabineによる化学療法単独治療を局所進行例に対する治療選択肢の1つとしている施設もある。その根拠としては、局所進行例と遠隔転移例の両者を対象として含む臨床試験のサブグループ解析において、局所進行例に対し

1) 国立がんセンター中央病院肝胆膵内科

Non-surgical treatment for pancreatic cancer

Takuji OKUSAKA, Hideki UENO, Masafumi IKEDA and Chigusa MORIZANE¹⁾

1) Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital

gemcitabineを用いた化学療法が10カ月前後の生存期間中央値を示しており、化学放射線療法に匹敵する効果が期待されていることや、gemcitabineによる化学療法は化学放射線療法に比べて、重篤な副作用が比較的少なく外来治療が可能であることなどがあげられる。

2. 遠隔転移例に対する標準治療

米国とカナダで実施された比較試験においてgemcitabineが5-FUに比べ生存期間、症状緩和効果を有意に凌駕したことが1997年に報告された⁷⁾。その後、分子標的治療薬であるmarimastatとの比較試験⁸⁾、BAY12-9566との比較試験⁹⁾のいずれの試験においてもgemcitabineは有意に良好な遠隔成績を示している。

Gemcitabineは2001年にわが国でも肺癌に対する適応拡大が認められ、本邦においても遠隔転移例に対する標準治療薬として広く用いられている¹⁰⁾。Gemcitabineは好中球減少にともなう敗血症や間質性肺炎などの重篤な副作用も報告されているがその頻度は極めて少なく、一般的に副作用は軽微で外来での治療が可能である。化学療法を受けながら自宅での生活や仕事の継続が可能である点も、gemcitabineがもつ優れた特徴の1つであり、本剤が広く普及した一因と考えられる。

2005年に発表された2つの無作為化比較試験においてgemcitabine+erlotinib、gemcitabine+capecitabineの2つの併用療法がgemcitabine単独療法より有意に良好な生存期間を示したことが報告された¹¹⁾¹²⁾。Erlotinibは2005年11月に米国FDAにより承認され、わが国でも承認に向け臨床試験が実施されると予測されるが、gemcitabine+erlotinib併用療法とgemcitabine単独療法の生存期間中央値は0.5カ月とわずかであった。またgemcitabine+capecitabine併用療法とgemcitabine単独療法の生存期間中央値の差は1.4カ月であったが、別グループによる類似の比較試験ではgemcitabine+capecitabine併用療法とgemcitabine単独療法の両群の生存期間には有意差がなかった¹³⁾。現段階ではこれらの併用療法を標準治療と位置づけるかどうかについては議論があり、これらの治療法の位置づけは現在進行中の臨

床試験の結果にも影響を受けることが予想され、今後徐々に確定していくものと考えられる。

II 最近の臨床試験成績と今後の展開

1. 第III相試験の成績

1997年のgemcitabineと5-FUの比較試験が報告されて以来、新しい化学療法レジメンの有用性を検証することを目的にgemcitabineを対照群として無作為化比較試験が数多く実施されてきた(Table 1)。

これらの試験において検討された新しい化学療法レジメンのうち単剤による化学療法としては前述の5-FU⁷⁾以外にマトリックス分解酵素(matrix metalloproteinase)阻害剤であるmarimastat⁸⁾およびBAY12-9566⁹⁾、トポイソメラーゼI阻害剤であるexatecan¹⁴⁾の3剤である。このうち、marimastatとBAY12-9566の2つの試験では、対照群であるgemcitabine群の方が生存期間は有意に良好であった。またexatecanの試験においてもgemcitabine群の生存期間はexatecan群より良好な傾向を示しており、結果的にこの3つの比較試験はgemcitabineの有用性を再確認することとなった。このようにこれまでのところ肺癌に対してgemcitabineを凌駕する抗癌剤は明らかにされていない。

次に併用療法であるが、これまでにgemcitabine単独治療を対象として実施された第III相試験ではすべてgemcitabineと他の抗癌剤を組み合わせた併用療法が新治療レジメンとして検討されている(Table 2)。Gemcitabineと併用された抗癌剤のうちフルオロピリミジン系の薬剤は、5-FU¹⁵⁾、5-FU+leucovorin¹⁶⁾、capecitabine¹²⁾¹³⁾が、またチミジル酸シンターゼ(thymidylate synthase)阻害剤ではpemetrexed¹⁷⁾がgemcitabineと併用され比較試験が実施された。このうちcapecitabineとの併用療法を検討した1試験において有意な生存期間の差が示されたが、その他の試験ではいずれも統計的有意差は得られていない。トポイソメラーゼI阻害剤であるirinotecan⁵⁾、exatecan¹⁸⁾、白金製剤であるcisplatin¹⁹⁾²⁰⁾、oxaliplatin²¹⁾もgemcitabineと併用され検討もされているが、いずれの試験においても有用性を示すことが出来なかった。しか

Table 1. Gemcitabine と他の薬剤（単剤）との無作為化比較試験

報告者 報告年	治療法	症例数	生存期間中央値 (月)	P
Burris ⁷⁾ 1997	Gem	63	5.7	0.0025
	5-FU	63	4.4	
Moore ⁹⁾ 2003	Gem	139	6.6	0.0001
	BAY12-9566	138	3.7	
Bramhall ⁸⁾ 2001	Gem	103	5.6	0.163
	Marimastat 5mg	104	3.7	
	Marimastat 10mg	105	3.5	
	Marimastat 25mg	102	4.2	
Cheverton ¹⁴⁾ 2004	Gem	170	6.6	0.09
	Exatecan	169	5.0	

5-FU : fluorouracil, Gem : gemcitabine

し、白金製剤は他の抗癌剤に比べ生存期間中央値の差が比較的大きく、また2次治療薬としても期待されている。Gemcitabine + oxaliplatin 併用療法の有用性を検証するための新たな第 III 相試験が現在進行中であり、その結果が注目されている。

分子標的治療薬としてはマトリックス分解酵素阻害剤である marimastat²²⁾、ファルネシル基転移酵素 (farnesyl transferase) 阻害剤の tipifarnib⁶⁾、そして上皮成長因子受容体 (EGFR : epidermal growth factor receptor) チロシンキナーゼ阻害剤である erlotinib¹¹⁾ が gemcitabine への上乗せ効果について検討された。このうち tipifarnib は膵癌に k-ras の突然変異が高率にみられることに着目し、ras 蛋白の機能発現に必要なファルネシル化を抑制する薬剤として、その効果が非常に期待されたが、生存期間に有意な差を示すことは出来なかった。前述したように gemcitabine と erlotinib の併用療法は gemcitabine 単独療法に比べ有意に良好な遠隔成績を示したが両治療法の生存期間中央値の差はわずかであり、本併用療法が標準的治療法として位置付けられるのか、今後の動向が注目される。

Gemcitabine + epirubicin + 5-FU + cisplatin の 4 剤併用療法と gemcitabine 単独療法の比較試験も実施されており、併用療法が有意に良好な生存期間を示したと報告されている²³⁾。しかし、両群の生存期間中央値にはほとんど差がなく、また併用療

法群は重篤な副作用が高頻度であったため、本療法が標準治療として受け入れられる可能性はないと考えられる。

2. 現在進行中の臨床試験

現在海外では大規模な比較試験がいくつか進行しており、その結果が待たれている。第 II 相試験の良好な成績からもっとも期待されているレジメンの 1 つに、gemcitabine と血管新生阻害剤 bevacizumab との併用療法があげられる。第 II 相試験では本併用療法の奏効割合は 21%、生存期間中央値は 9 カ月と報告されている²⁴⁾。消化管出血や腸管穿孔などの治療関連死も報告されており、第 III 相試験では有用性の有無とともに毒性の程度についても注目される。

上皮成長因子受容体 (EGFR) 抗体である cetuximab も gemcitabine と併用され比較試験が進行中である。第 II 相試験における本療法の奏効割合は 12.2%、生存期間中央値は 7.1 カ月、治療関連死はなかったが、多くの例で瘡様の皮疹が出現し、その程度が強いほど、生存期間が良好であることが報告されている²⁵⁾。

前項で紹介した gemcitabine + oxaliplatin 併用療法の有用性の有無を再度検討する試験も行われている。この試験では、gemcitabine + oxaliplatin 併用療法群、gemcitabine 単独療法群のほか、gemcitabine の低速静注 (fixed dose rate infusion) 療法群を加えて 3 群で比較が行われている。Gemcit-

Table 2. Gemcitabine 単独療法と多剤併用療法との無作為化比較試験

報告者 報告年	治療法	症例数	生存期間中央値 (月)	P
Berlin ¹⁵⁾ 2002	Gem	162	5.4	0.09
	Gem, 5-FU	160	6.7	
Riess ¹⁶⁾ 2005	Gem	238	6.2	0.68
	Gem, 5-FU, folinic acid	235	5.9	
Herrmann ¹³⁾ 2005	Gem	159	7.3	0.31
	Gem, Capecitabine	160	8.4	
Cunningham ¹²⁾ 2005	Gem	266	6.0	0.03
	Gem, Capecitabine	267	7.4	
Oettle ¹⁷⁾ 2005	Gem	282	6.3	0.72
	Gem, Pemetrexed	283	6.2	
Colucci ¹⁹⁾ 2002	Gem	54	5.0	0.43
	Gem, CDDP	53	7.5	
Heinemann ²⁰⁾ 2003	Gem	100	6.0	0.12
	Gem, CDDP	98	7.6	
Louvet ²¹⁾ 2004	Gem	156	7.1	0.13
	Gem, Oxaliplatin	157	9.0	
Rocha Lima ⁵⁾ 2004	Gem	180	6.6	0.79
	Gem, CPT-11	180	6.3	
O' Reilly ¹⁸⁾ 2004	Gem	174	6.2	0.52
	Gem, Exatecan	175	6.7	
Bramhall ²²⁾ 2002	Gem	119	5.5	0.99
	Gem, Marimasat	120	5.5	
Van Cutsem ⁶⁾ 2004	Gem	347	6.1	0.75
	Gem, Tipifarnib	341	6.4	
Moore ¹¹⁾ 2005	Gem	284	5.9	0.03
	Gem, Erlotinib	285	6.4	

5-FU : fluorouracil, CDDP : cisplatin, CPT-11 : irinotecan, Gem : gemcitabine

abine の低速静注療法は、gemcitabine を通常より低速 (10mg/m²/min) で投与することにより、細胞内での活性化 (リン酸化) が効率よく行われ、高い効果が得られることを目指した治療法である。低速静注法と通常法との無作為化第 II 相試験²⁶⁾では、低速静注法の生存期間が良好となる傾向があり、第 III 相試験の結果が待たれている。

Orathecin は内服のトポイソメラーゼ I 阻害剤で、gemcitabine が有効とされる膵癌、卵巣癌、乳癌、尿管癌のほか、gemcitabine 耐性腫瘍での抗腫瘍活性が示唆されている。膵癌初回化学療法例を対象に、gemcitabine との併用療法と gemcitabine

単独療法とを比較する試験が行われている。

細胞障害性抗癌剤以外にもユニークな薬剤の第 III 相試験も進行中である。Dalteparin は低分子ヘパリンであり、抗凝固療法を実施することにより進行癌患者の合併症の一つである血栓塞栓症を予防することや、癌の発育そのものを抑制することが示唆されている。膵癌患者を対象に dalteparin を gemcitabine と併用しその上乘せ効果が検討されている。免疫活性剤 virulizin はマクロファージや単球を刺激し、NK 細胞の活性を高めることにより抗腫瘍効果を発揮することが報告されている。膵癌患者を対象とした virulizin の第 I/II 相試

験では、historical control に比べ良好な生存期間を示したことから、現在 gemcitabine との併用療法が試みられている。

3. gemcitabine 治療後の2次治療

Gemcitabine を投与しても癌が進行したり、一時的に奏効しても再び増悪した場合に有用な治療法は明らかではなく、gemcitabine 治療後の2次治療は現在大きな臨床的課題となっている。

Gemcitabine 治療後の2次治療は臨床試験がこれまでに数本実施されている。そのうち oxaliplatin を使用したレジメンが比較的良い成績を示しており、期待されている。Gemcitabine と oxaliplatin の併用療法は gemcitabine 耐性となった患者に対しても奏効割合が23%、症状緩和効果が55%と比較的良好であり、生存期間中央値は6カ月と報告されている²⁷⁾。また、oxaliplatin, 5-FU, folinic acid 併用療法は best supportive care との比較試験が行われている。試験は残念ながら途中で中止されているが、登録された少数例の解析では本併用療法群の生存期間中央値が有意に良好であったと報告されている²⁸⁾。

Irinotecan もその効果が期待され、数種類のレジメンが検討されている。チミジル酸シンターゼ (thymidylate synthase) 阻害剤である raltitrexed と irinotecan の併用療法と raltitrexed 単独療法との比較第II相試験が行われており、奏効割合、生存期間とも併用群で良好な傾向を示している²⁹⁾。irinotecan と oxaliplatin との併用では、奏効割合は10%、生存期間中央値は5.9カ月であった³⁰⁾。

前項で紹介した orathecin は2次治療においても2つの大規模比較試験により検討されている。1つ目は orathecin と physician's choice (医師の選択する治療) とを比較する試験であるが、両群の生存期間には有意差は認められなかった³¹⁾。もう1つは orathecin と 5-FU を比較する試験であり、登録についてはすでに終了しているが、試験成績は明らかとはなっていない。

Glufosfamide はアルキル化剤活性化合物とグルコースが結合した低分子化合物である。腫瘍細胞におけるグルコースの必要性は正常細胞に比べ

て高くなっていることから、構造上糖鎖を有する本剤が腫瘍細胞に選択的に移行することが期待される。現在、遠隔転移例に対する2次治療として本剤による治療と緩和療法とを比較する第III相試験が進行中である。初回化学療法例を対象に glufosfamide と gemcitabine との併用による第I/II相試験も海外で進行しており、また本邦でも本剤の臨床試験が開始される予定である。

4. 本邦で膀胱癌に対して承認申請中の薬剤

海外で優れた成績を示した gemcitabine は本邦でも遠隔転移例を対象とした臨床試験が1998年より実施され、膀胱癌に対する適応拡大が2001年に承認された。その後、いくつかの薬剤の臨床試験が実施されたが、保険適応申請に至った薬剤は S-1 と irinotecan の2剤のみである。

S-1 は胃癌、大腸癌、非小細胞肺癌、頭頸部癌など、他の癌腫において高い奏効率が報告されており、膀胱癌実験動物モデルにおいて良好な効果を示していたため、膀胱癌に対しても臨床試験が開始された。前期第II相試験では、19例の遠隔転移例が登録され、奏効率は21% (4/21)、生存期間中央値は5.6カ月であった³²⁾。後期第II相試験は40例の遠隔転移例が評価され、奏効率は38% (15/40)、生存期間中央値は8.8カ月、10例のうち4例において症状緩和効果が認められた³³⁾。前期試験、後期試験とも治療関連死はなく、副作用は比較的軽微であった。現在 S-1 と gemcitabine 併用療法の第II相試験が多施設共同で実施されており、第III相試験についても計画が進んでいる³⁴⁾。中村らの報告によると、遠隔転移例を対象とした両薬剤の併用療法では、奏効率50%、生存期間中央値12カ月と良好な成績が示されている³⁵⁾。さらに gemcitabine 治療後の2次治療薬としても本邦および米国において臨床試験が進められている。

Irinotecan は大腸癌をはじめ種々の癌腫で有効性が示されており、膀胱癌に対しても開発が進められた。本邦では遠隔転移例を対象に第II相試験が実施されており、奏効率27% (10/37)、生存期間中央値7.3カ月と良好な成績が報告されている³⁶⁾。海外での irinotecan と gemcitabine の併用療法と gemcitabine 単独療法との比較試験では有用性を

示すことが出来なかったが、前述のように2次治療薬として役割が期待されている薬剤である。

おわりに

症状緩和効果と延命効果を有し、毒性の比較的軽微な gemcitabine の登場は、膵癌化学療法に大きな変化をもたらした。しかし、膵癌患者の予後はいまだ不良であり、その克服に向けて分子標的治療薬などの新規抗癌剤や新たな併用療法の開発が進められている。さらに遺伝子や蛋白質の解析技術を応用した個別化治療開発への取り組みもはじまっている。今後、これらの研究を効率的に進めることによって、有効性と安全性の高いすぐれた治療法が確立するものと期待されている。

文 献

- 1) Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ, et al: Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 2; 865-867: 1969
- 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* 48; 1705-1710: 1981
- 3) Gastrointestinal Tumor Study Group: Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: Comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 80; 751-755: 1988
- 4) Ishii H, Okada S, Tokuyue K, et al: Protracted 5-fluorouracil infusion with concurrent radiotherapy as a treatment for locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 79; 1516-1520: 1997
- 5) Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, et al: Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 22; 3776-3783: 2004
- 6) Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, et al: Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 22; 1430-1438: 2004
- 7) 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* 15; 2403-2413: 1997
- 8) Bramhall SR, Rosemurgy A, Brown PD, et al: Marimastat Pancreatic Cancer Study Group. Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 19; 3447-3455: 2001
- 9) Moore MJ, Hamm J, Dancey J, et al: Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 21; 3296-3302: 2003
- 10) Okada S, Ueno H, Okusaka T, et al: Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jap J Clin Oncol* 31; 7-12: 2001
- 11) 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. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 23; 1: 2005
- 12) Cunningham D, Chmi I, Stocken D, et al: Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer Supplements (Meeting Abstracts)* 3; PS 11: 2005
- 13) 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 (CECOG). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 23; 4010: 2005
- 14) Cheverton P, Friess H, Andras C, et al: Phase III results of exatecan (DX-8951f) versus gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 22; 4005: 2004
- 15) 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* 20; 3270-3275: 2002
- 16) Riess H, Helm A, Niedergethmann M, et al: A randomised, prospective, multicenter, phase III trial of gemcitabine, 5-fluorouracil (5-FU), folinic acid vs. gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol (Meeting*

- Abstracts) 23 ; 4009 : 2005
- 17) Oettle H, Richards D, Ramanathan RK, et al : A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 16 ; 1639-1645 : 2005
 - 18) O' Reilly EM, Abou-Alfa GK, Letourneau R, et al : A randomized phase III trial of DX-8951f (Exatecan Mesylate) and Gemcitabine vs. Gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 22 ; 4006 : 2004
 - 19) Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, et al : Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma : a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell' Italia Meridionale. *Cancer* 94 ; 902-910 : 2002
 - 20) Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al : A phase III trial comparing gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 21 ; 1003 : 2003
 - 21) Louvet C, Labianca L, Hammel P, et al : GemOx (gemcitabine + oxaliplatin) versus Gem (gemcitabine) in non resectable pancreatic adenocarcinoma : Final results of the GERCOR/GISCAD Intergroup Phase III, *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 22 ; 4008 : 2004
 - 22) Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, et al : A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 87 ; 161-167 : 2002
 - 23) 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* 6 ; 369-376 : 2005
 - 24) Kindler HL, Friberg G, Stadler WM, et al : Bevacizumab (B) plus gemcitabine (G) in patient (pts) with advanced pancreatic cancer (PC) : Updated results of a multi-center phase II trial. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 22 ; 4009 : 2004
 - 25) 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* 22 ; 2610-2616 : 2004
 - 26) 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* 21 ; 3402-3408 : 2003
 - 27) Demols A, Peeters M, Polus M, et al : Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic adenocarcinoma : a phase II study. *Br J Cancer* (advance online publication 24 January 2006)
 - 28) 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). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 23 ; 4031 : 2005
 - 29) Ulrich-Pur H, Raderer M, Verena Kornek G, et al : Irinotecan plus raltitrexed vs raltitrexed alone in patients with gemcitabine-pretreated advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 88 ; 1180-1184 : 2003
 - 30) Cantore M, Rabbi C, Fiorentini G, et al : Combined irinotecan and oxaliplatin in patients with advanced pre-treated pancreatic cancer. *Oncology* 67 ; 93-97 : 2004
 - 31) Jacobs AD, Burris HA, Rivkin S, et al : A randomized phase III study of rubitecan (ORA) vs. best choice (BC) in 409 patients with refractory pancreatic cancer report from a North-American multi-center study. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 22 ; 4013 : 2004
 - 32) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al : An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology* 68 ; 171-178 : 2005
 - 33) Furuşu J, Okusaka T, Funakoshi A, et al : A phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 23 ; 4104 : 2005
 - 34) 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* 69 ; 421-427 : 2005
 - 35) Nakamura K, Yamaguchi T, Ishihara T, et al : A phase I/II study of gemcitabine (GEM) with oral S-1 in metastatic pancreatic carcinoma. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 22 ; 4134 : 2004
 - 36) Funakoshi A, Okusaka T, Ishii H, et al : Phase II study of irinotecan (CPT-11) alone in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 22 ; 4102 : 2004

〔 論文受領, 平成 18 年 2 月 6 日
受理, 平成 18 年 3 月 1 日 〕

S-1の基礎と臨床

将来展望

膵癌 S-1 単剤治療について

奥坂 拓志 上野 秀樹 池田 公史 森実 千種*

〔*Jpn J Cancer Chemother* 33(Suppl I): 207-212, June, 2006〕

S-1 Monotherapy for Pancreatic Cancer: Takuji Okusaka, Hideki Ueno, Masafumi Ikeda and Chigusa Morizane (Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital)

Summary

Early and late phase II studies of S-1 were conducted for the treatment of metastatic pancreatic cancer. In both trials, S-1 was administered at a dose of 80 mg/m²/day. One course consisted of consecutive administration of S-1 for 28 days, followed by 14 days of rest. This regimen was repeated every 6 weeks until the occurrence of progressive disease or unacceptable toxicities. The early phase II study demonstrated a response rate of 21.1% with a median survival time of 5.6 months in 19 patients. The major drug-related adverse events were gastrointestinal toxicities like nausea, and anorexia, though most of them were tolerable and reversible. Other treatment-related adverse events, like ileus, colitis, and abdominal distension, were less frequent. The late phase II study confirmed favorable responses with a mild toxicity profile in 40 evaluable patients. S-1 is active and well tolerated in patients with metastatic pancreatic cancer. Randomized trials are warranted to determine the effectiveness of S-1 for the treatment of pancreatic cancer. Key words: S-1, Pancreatic cancer, Chemotherapy, Corresponding author: Takuji Okusaka, Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

要旨 遠隔転移を有する膵癌例を対象に、S-1 単剤を用いた前期臨床第II相試験および後期臨床第II相試験の二つの臨床試験が実施された。いずれの試験においても、S-1 の投与方法は体表面積に合わせ規定の投与量(1.25 m²未満: 40 mg/回, 1.25 m²以上 1.5 m²未満: 50 mg/回, 1.5 m²以上: 60 mg/回)を朝夕食後の1日2回, 28日間連日経口投与し、その後14日間休業し、これを1コースとして、明らかな病態の進行が認められないかぎり継続することとした。前期試験には19例が登録され、PRは4例(奏効率21.1%)が得られ、生存期間の中央値は5.6か月であった。高頻度に見られた副作用は悪心と食欲不振であり、多くは比較的軽度でほとんどの例で外来治療が可能であった。その他、イレウス、腸炎、腹部膨満感などもみられた。後期試験には40例が登録され、高い奏効率を得られた。副作用も比較的軽度で、忍容性は良好であった。現在、S-1は膵癌への適応拡大を申請しており、膵癌治療の一翼を担うことが期待されている。今後比較試験によりその有用性を明らかにしていく必要がある。

はじめに

膵癌で死亡する患者は最近20年間におよそ2.5倍と急速に増加しており、2004年の死亡数は22,260人と肺癌、胃癌、大腸癌、肝癌に次いで第5位である。膵癌は最も難治な癌の一つであり、膵癌患者全体の5年生存率は2~3%と推定されており、発生数は死亡数とほぼ同様と考えられる。膵癌が予後不良である原因は、多くの症例が進行癌の状態で見られていることや、手術が行わ

れた症例でも術後早期に再発することが多いためと考えられる。したがって膵癌に対する有効な非手術療法を確立することが膵癌の予後を改善するためには極めて重要であり、現在多くの研究が進められている。

I. 進行膵癌に対する化学療法

gemcitabine (GEM) が登場する以前は、5-fluorouracil (5-FU) が膵癌に対するkey drugと位置付けられ、5-FUを中心とする多剤併用療法が試みられた

が、標準療法とされるレジメンは登場しなかった。GEMと5-FUの無作為化比較試験¹⁾が北米で実施され、GEMが5-FUに比べ生存期間(中央値5.65か月対4.41か月)、症状緩和効果(23.8%対4.8%)において有意に良好な成績を示したことが1997年に報告され、GEMが進行膵癌に対する第一選択薬として位置付けられた。わが国でも遠隔転移例を対象に臨床試験²⁾が行われ(生存期間中央値6.3か月、奏効率18%、症状緩和効果29%)、膵癌に対するGEMの適応拡大が2001年に承認された。

現在、GEMは進行膵癌に対して全世界において広く用いられている薬剤であるが、さらなる治療成績の向上をめざして、GEMと他の抗癌剤との併用療法の開発が進められ、多くの無作為化比較試験が実施されている。併用された抗癌剤としてはフッ化ピリミジン系抗癌剤である5-FU³⁾やcapecitabine^{4,5)}、あるいは5-FU+leucovorin⁶⁾、葉酸拮抗剤であるpemetrexed⁷⁾、topoisomerase I inhibitorであるirinotecan⁸⁾やexatecan⁹⁾、白金誘導体であるcisplatin^{10,11)}やoxaliplatin¹²⁾、また分子標的治療薬であるmarimastat¹³⁾やtipifarnib¹⁴⁾、erlotinib¹⁵⁾などである。また、marimastat¹⁶⁾やBAY 12-9566¹⁷⁾、exatecan¹⁸⁾はそれぞれ単剤でGEMとの無作為化比較試験が実施されている。これらのうち多くの比較試験では生存期間においてGEM単独療法を有意に凌駕するレジメンを示すことができなかったが、GEM+erlotinib¹⁵⁾、GEM+capecitabine⁴⁾の二つのレジメンにおいて有意に生存期間の延長が示され2005年に発表された。erlotinibはすでに米国FDAにより承認が得られており、またcapecitabineは欧州において承認申請に進むものと思われる。現在進行中の大規模比較試験の結果も踏まえて、これらの併用療法の位置付けが確定されていくものと考えられる。

II. 膵癌に対するS-1の開発

S-1は胃癌、大腸癌、非小細胞肺癌、頭頸部癌など、他の癌腫において高い奏効率が報告されていること、毒性が軽微であり、外来治療可能であること、ヌードマウス膵癌株BxPC-3に対してS-1が高い腫瘍増殖抑制率を示したことなどから、膵癌患者に対しても高い有用性が期待された。各種固形癌を対象としたS-1の臨床第I相試験において登録された膵癌1例(1回50 mg/body, 1日2回投与)では、抗腫瘍効果はMRと判定されている。

III. 進行膵癌患者を対象とした前期臨床第II相試験¹⁹⁾

進行膵癌患者を対象としてS-1の有効性、安全性、薬物動態を評価することを目的として前期臨床第II相試験が実施された。

1. 選択基準とS-1投与方法

被験者の主な選択基準は、測定可能な転移巣を有すること、画像所見および病理所見で膵管癌であることが確認されていること、Karnofsky performance statusが80~100%であること、年齢が20~74歳であること、十分な骨髄・腎・肝機能を有すること、前治療に化学療法が実施されていないこと、文書による同意がなされていることなどである。また、除外基準として、他の治療薬・phenytoin, warfarin potassium, flucytosine を使用中でないこと、活動性の感染症・重篤な合併症・多量の胸水・腹水・脳転移・水様便・活動性重複癌がないこと、妊娠の可能性のある女性・妊婦または授乳婦・子供をもうける意思のある男性ではないことなどの条件が設定された。

S-1の投与方法は他の癌腫と同様、体表面積に合わせ規定の投与量(1.25 m²未満: 40 mg/回, 1.25 m²以上1.5 m²未満: 50 mg/回, 1.5 m²以上: 60 mg/回)を朝夕食後の1日2回, 28日間連日経口投与し、その後14日間休薬し、安全性に問題がない場合は7日間まで休薬を短縮可能とした。これを1コースとして、明らかな病態の進行が認められないかぎり継続することとした。抗腫瘍効果の判定は日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」に準じて判定し、有害事象の判定は「National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC Version 2.0)」に従い判定した。

2. 患者背景

患者は2000年6月から2001年1月まで19例が登録された。男性13例、女性6例、年齢の中央値(範囲)は61(45~73)歳であった。主な転移臓器は肝臓15例(78.9%)、肺3例(15.8%)、リンパ節3例(15.8%)、腹膜1例(5.3%)、Karnofsky performance statusは100% 2例(10.5%)、90% 16例(84.2%)、80% 1例(5.3%)であった。

3. 有効性

抗腫瘍効果の判定は登録された19例全例で可能であった。PR 4例(21.1%)、NC 10例(52.6%)、PD 5例(26.3%)であり、奏効率は21.1%(4/19)であった。生存期間の中央値は169日(5.6か月)、1年生存率は15.8%であった。症状緩和効果は、評価該当症例3例中、有効1例(有効期間27週)、不変1例、無効1例であった。またCA 19-9値が治療後に半分以下(カットオフ値100 U/ml)になったのは16例中7例(43.8%)であった。

4. 安全性

19例全例において安全性の評価を行った(Table 1)。高頻度に見られた副作用は悪心68.4%、食欲不振57.9%であったが、多くは比較的軽度で一過性であり、または

Table 1 Treatment-related adverse events (n=19) in the early phase II study: worst grade reported during treatment period

Toxicity	grade				grade 1-4 (%)	grade 3-4 (%)
	1	2	3	4		
Hematological						
Leukopenia	1	1	0	0	10.5	0
Neutropenia	1	1	1	0	15.8	5.3
Hemoglobin	1	5	1	0	36.8	5.3
Thrombocytopenia	6	0	0	0	31.6	0
Non-hematological						
Nausea	10	0	3	0	68.4	15.8
Vomiting	4	1	1	0	31.6	5.3
Anorexia	6	2	2	1	57.9	15.8
Stomatitis	5	0	0	0	26.3	0
Diarrhea	2	1	1	0	21.1	5.3
Abdominal distension	3	0	2	0	26.3	10.5
Ileus	0	0	3	0	15.8	15.8
Colitis	0	0	2	0	10.5	10.5
Fatigue	3	1	1	0	26.3	5.3
Skin rash	2	1	0	0	15.8	0
Pigmentation	2	2	0	0	21.1	0

Table 2 Pharmacokinetic parameters of FT, 5-FU, CDHP, and Oxo after administration of S-1

	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng · h/ml)	T _{1/2} (h)
FT	1,705±383	2.9±1.2	23,846±9,848	8.9±2.4
5-FU	125.7±46.8	4.0±1.1	680.5±252.1	1.9±0.3
CDHP	217.3±100.6	3.0±1.1	1,139.3±335.7	2.9±0.4
Oxo	48.7±51.1	2.4±1.1	253.3±277.6	2.4±0.8

Parameters are represented as mean±SD (n=8)

とんどの例で外来治療が可能であった。grade 3以上の副作用は血液学的毒性では、好中球数減少、ヘモグロビン減少が各1例(5.3%)にみられた。非血液学的毒性では、食欲不振、悪心、イレウスが各3例(15.8%)、腹部膨満、腸炎が各2例(10.5%)、嘔吐、下痢、疲労(倦怠感も含む)が各1例(5.3%)に認められた。イレウスを生じた3例において入院または入院期間の延長を要したが、いずれもS-1中止により改善した。3例中2例がモルヒネを使用しており、便秘傾向であったことから、このような例では十分な注意が必要と考えられた。

5. 薬物動態学的検討

同意の得られた8例において薬物動態学的検討を実施した(Table 2)。採血は第1コースのS-1初回投与(朝食後投与)の投与前、投与後1, 2, 4, 6, 8, 10, 12時間とした。その結果、tegafurは投与2.9時間後にC_{max}, 1,705 ng/mlを示し、8.9時間の半減期で消失、AUC_{0-∞}は23,846 ng · h/mlであった。5-FUは投与4.0時間後にC_{max}, 125.7 ng/mlを示し、1.9時間の半減期で消失、

AUC_{0-∞}は680.5 ng · h/mlであった。gimeracilは投与3.0時間後にC_{max}, 217.3 ng/mlを示し、2.9時間の半減期で消失、AUC_{0-∞}は1,139.3 ng · h/mlであった。oteracilは投与2.4時間後にC_{max}, 48.7 ng/mlを示し、2.4時間の半減期で消失、AUC_{0-∞}は253.3 ng · h/mlであった。

活性代謝物である5-FUの薬物動態学的パラメータ、C_{max}, T_{max}, AUC_{0-∞}およびT_{1/2}は、胃癌、乳癌および結腸・直腸癌患者におけるS-1単回経口投与の体内動態試験の文献値²⁰⁾と同様な値を示し、また、tegafur, gimeracil, oteracilについても大きな差はみられず、S-1を進行肺癌患者に投与した場合の体内動態は他の癌腫患者の場合と大きな差異はないものと考えられた。

IV. 進行肺癌患者を対象とした後期臨床第II相試験²¹⁾

前期臨床第II相試験において、21.1%という良好な奏効率と比較的高い安全性が報告されたことから、前期臨床第II相試験の結果を確認するための試験として後期臨

Table 3 Treatment-related adverse events (n=40) in the late phase II study: worst grade reported during treatment period

Toxicity	grade				grade 1-4 (%)	grade 3-4 (%)
	1	2	3	4		
Hematological						
Leukopenia	12	5	0	0	42.5	0
Neutropenia	4	6	3	0	32.5	7.5
Hemoglobin	9	12	1	1	57.5	5.0
Thrombocytopenia	12	1	1	0	35.0	2.5
Non-hematological						
Nausea	11	6	3	0	50.0	7.5
Vomiting	7	6	2	0	37.5	5.0
Anorexia	10	10	4	1	62.5	12.5
Stomatitis	9	1	0	0	25.0	0
Diarrhea	12	3	3	0	45.0	7.5
Fatigue	14	9	0	0	57.5	0
Skin rash	6	4	0	0	25.0	0
Colitis	0	0	1	0	2.5	2.5
Hypotension	0	0	1	0	2.5	2.5
DIC*	0	0	2	0	5.0	5.0
T-bilirubin elevation	4	8	1	1	32.5	2.5
Prothrombin time	0	0	1	0	2.5	2.5
AST elevation	4	3	1	0	20.0	2.5
ALT elevation	3	3	1	0	17.5	2.5
γ -GTP elevation	0	0	1	0	2.5	2.5

*: Disseminated intravascular coagulation

床第II相試験が計画された。試験は進行肺癌に対するS-1の有効性と安全性を確認することを目的として全国7施設が参加して実施された。本稿ではプロトコールに従い本試験の4コースまでの評価を総括した。

1. 選択基準とS-1投与方法

本試験においても測定可能な遠隔転移を有する例を対象として、前期臨床第II相試験とほぼ同様の選択基準と除外基準を設定して行われた。またS-1の投与方法も前期臨床第II相試験同様、体表面積に合わせ規定された投与量(1.25 m²未満: 40 mg/回, 1.25 m²以上1.5 m²未満: 50 mg/回, 1.5 m²以上: 60 mg/回)を朝夕食後の1日2回, 28日間連日経口投与し, その後14日間休薬し, 安全性に問題がない場合は休薬を7日間まで短縮可能とした。これを1コースとして, 明らかな病態の進行が認められないかぎり継続することとした。日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」, 「NCI-CTC Version 2.0」に従い抗腫瘍効果と有害事象の判定を行った。

2. 患者背景

患者は2003年1月から2004年4月まで41例が登録され, 全例が適格例であったが, 1例が登録後内服困難となり未投与例となったため, 40例において評価した。男性21例, 女性19例, 年齢の中央値(範囲)は59.5(41~74)歳であった。主な転移臓器は肝臓36例(90%), リ

ンパ節11例(27.5%), 肺4例(10%), Karnofsky performance statusは100% 18例(45%), 90% 21例(52.5%), 80% 1例(2.5%)であった。

3. 有効性

抗腫瘍効果の判定は登録された40例のうち, PR 15例(37.5%), NC 11例(27.5%), PD 13例(32.5%), 評価不能(1コース中に副作用中止)1例であり, 奏効率は37.5%(15/40)であった。奏効期間の中央値は149日(4.9か月), 全奏効期間の中央値は211日(6.9か月)であった。生存期間の中央値は269日(8.8か月), time to progressionの中央値は113日(3.7か月)であった。症状緩和効果は, 評価該当症例10例中, 有効4例(有効期間11~22週), 不変3例, 無効3例であった。またCA 19-9値が治療後に半分以下になったのは(カットオフ値100 U/ml) 31例中15例(48.4%)で治療後に50%以上の低下を認めた。

4. 安全性

40例全例において安全性の評価を行った(Table 3)。高頻度に見られた副作用は貧血(赤血球数減少67.5%, ヘマトクリット減少60.0%, ヘモグロビン減少57.5%), 食欲不振62.5%, 疲労57.5%, 悪心50.0%であったが, 多くは比較的軽度であり, 外来治療が可能であった。grade 3以上の副作用は血液学的毒性では, 好中球数減

少3例(7.5%), ヘモグロビン減少2例(5%), リンパ球数減少, ヘマトクリット減少, 血小板数減少が各1例(2.5%)にみられた。非血液学的毒性では, 消化器障害に関するものとして食欲不振5例(12.5%), 悪心, 下痢が各3例(7.5%), 嘔吐が各2例(5.0%), 腸炎1例(2.5%)であった。肝機能異常に関する事象は血中ビリルビン増加2例(5.0%), AST増加, ALT増加, γ -GTP増加が各1例(2.5%), その他の事象として播種性血管内凝固2例(5.0%), 低血圧, プロトロンビン時間延長が各1例(2.5%)であった。治療期間中に死亡した例はなく, grade 3以上の副作用の発現頻度も低率であったことから, 進行膵癌患者においてもS-1は忍容性がある薬剤と考えられた。

V. 今後の展望

前期臨床第II相試験において奏効率21.1%, 生存期間中央値5.6か月, 後期臨床第II相試験において奏効率37.5%, 生存期間中央値8.8か月と進行膵癌に対して良好な成績を示したS-1は現在, 膵癌への適応拡大を申請中であり, 間もなく承認が得られるものと期待されている。これまでの試験はいずれも比較対照を伴わない単群での研究であり, 今後は無作為化比較試験により本剤の膵癌治療における位置付けを明らかにする必要がある。

S-1の膵癌治療における主な位置付けを考える場合, ①進行膵癌に対する一次治療として使用, ②進行膵癌に対する二次治療として使用, ③術後補助療法として使用の三つの状況が候補としてあげられる。①の一次治療としてS-1を使用する場合のレジメンとしては, S-1単独療法とGEMとの併用をはじめとする多剤併用療法との二つが考えられる。これまでのS-1の臨床試験, 特に承認申請のための治験ではS-1は単剤療法として評価されており, この流れを引き継ぎ臨床第III相試験においてもS-1単独療法の有用性(延命効果)を明らかにしていくことが一つの戦略として考えられる。一方, 海外においてはGEM単独療法を超える多剤併用療法が明らかにされつつあり, S-1が膵癌の一次治療として生き残るためにはこれらの多剤併用療法と同等あるいはそれ以上の有用性をもつことが必要である。したがってS-1を用いた有用性の高い多剤併用療法を開発することが, S-1が膵癌一次治療薬として生き残るための重要な鍵と考えられる。

GEM投与後の病状増悪時にも全身状態が良好で化学療法の適応が可能な患者が少なくないため, 有効な二次治療の確立が切実な問題として求められている。一次治療薬として高い奏効率と安全性を示したS-1は二次治療薬としても有用性を示す可能性があり, 現在臨床第II

相試験が進行中である。標準的な二次治療法は確立していないため, 無作為化比較試験を考慮する際は対照群として何を設定するべきかが, 将来の課題となるであろう。

膵癌の術後補助療法はこれまで標準療法が確立していなかったが, 2002年に欧州のESPACにより5-FU+leucovorinの有用性が示され, また2005年のASCOではドイツよりGEMの有用性が示唆(中間解析)された。これらの補助療法レジメンはいずれも抗癌剤の静注が必要であり, 経口薬であるS-1により患者の負担を軽減する可能性があることを考慮すると, 補助療法におけるS-1の有用性も今後明らかにすべき重要な課題といえよう。

以上, 膵癌治療におけるS-1のこれまでの臨床試験の成績と今後の展望について述べてきた。膵癌においても有効な化学療法が開発され, 患者の予後は改善しつつあるが, その生存期間は今なお非常に短期間である。膵癌患者に化学療法が実施できる時間は限られており, この短い間に患者に優しくしかも効果の確実な治療を施す必要がある。このような条件を兼ね備えた治療の一角をS-1が担う可能性があり, 質の高い臨床試験によってS-1の有用性を明らかにすることが今後の重要な課題である。

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* 15(6): 2403-2413, 1997.
- 2) Okada S, Ueno H, Okusaka T, *et al*: Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 31(1): 7-12, 2001.
- 3) 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 E 2297. *J Clin Oncol* 20(15): 3270-3275, 2002.
- 4) Cunningham D, Chmi I, Stockcn D, *et al*: Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer (Suppl)* (Meeting Abstracts) 3(4): PS 11, 2005.
- 5) 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 (CECOG). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 23(16s): 4010, 2005.
- 6) Riess H, Helm A, Niedergethmann M, *et al*: A randomised, prospective, multicenter, phase III trial of gemcitabine, 5-fluorouracil (5-FU), folinic acid vs. gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 23(16s): 4009, 2005.
- 7) Oettle H, Richards D, Ramanathan RK, *et al*: A phase

- III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 16(10):1639-1645, 2005.
- 8) Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, *et al*: Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 22(18): 3776-3783, 2004.
 - 9) O'Reilly EM, Abou-Alfa GK, Letourneau R, *et al*: A randomized phase III trial of DX-8951 f (Exatecan Mesylate) and Gemcitabine vs. Gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 22(14 s): 4006, 2004.
 - 10) Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, *et al*: Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 94(4): 902-910, 2002.
 - 11) Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, *et al*: A phase III trial comparing gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 21: 1003, 2003.
 - 12) Louvet C, Labianca L, Hammel P, *et al*: GemOx (gemcitabine+oxaliplatin) versus Gem (gemcitabine) in non resectable pancreatic adenocarcinoma: Final results of the GERCOR/GISCAD Intergroup Phase III. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 22(14 s): 4008, 2004.
 - 13) Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, *et al*: A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 87(2): 161-167, 2002.
 - 14) Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, *et al*: Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 22(8): 1430-1438, 2004.
 - 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. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 23(16 s): 1, 2005.
 - 16) Bramhall SR, Rosemurgy A, Brown PD, *et al*: Marimastat Pancreatic Cancer Study Group. Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 19(15): 3447-3455, 2001.
 - 17) Moore MJ, Hamm J, Dancey J, *et al*: Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 21(17): 3296-3302, 2003.
 - 18) Cheverton P, Friess H, Andras C, *et al*: Phase III results of exatecan (DX-8951 f) versus gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 22(14 s): 4005, 2004.
 - 19) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, *et al*: An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology* 68(2-3): 171-178, 2005.
 - 20) Hirata K, Horikoshi N, Aiba K, *et al*: Pharmacokinetic study of S-1, a novel oral fluorouracil antitumor drug. *Clin Cancer Res* 5(8): 2000-2005, 1999.
 - 21) Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A, *et al*: A phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 23(16 s): 4104, 2005.