

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 orathecine 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 orathecine 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 orathecine 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 4000 rads (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, 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 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) 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 ; 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日間休薬し、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、高い奏効率が得られた。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を中心とする多種類の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、他の治験薬・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)。高頻度にみ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、またほ

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
Prothorombin 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, 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 (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.
-

ゲムマシリンとS-1の併用療法

国立がんセンター 奥坂拓志



肺癌の現状と化学療法
わが国では肺癌で死亡する患者が毎年20年間増加してきている...

や、手術が行われた症例でも術後早期に再発する者が最近20年間増加してきている...

現在、GEMは進行肺癌に対して全世界に広範囲に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目指して、GEMと他の抗腫瘍剤との併用療法の開発が進められている...

Table 1: Hematological toxicity (Grade 4) comparison of GEM monotherapy, S-1 monotherapy, and GEM+S-1 combination therapy.

Table 2: Non-hematological toxicity (Grade 3-4) comparison of GEM monotherapy, S-1 monotherapy, and GEM+S-1 combination therapy.

中央値の差は2週間後、患者は別グループにも同様な試験では有意差が認められなかったこと、標準治療として十分なトクセンサスが確立して小規模な生存期間延長効果は認められなかった...

肺癌に対するS-1の開発

S-1は、5-FUのプロドラッグであるテガフルール、モシユレタド、およびペリタリウムを配合した複合抗腫瘍剤である...

ても有用性が期待され、臨床試験が開始された。遠隔転移を有する肺癌患者を対象とした第II相試験が行われた...

患者19例に対し、国立がんセンター中央病院で前期第II相試験が行われた。GEMは1日1回、S-1は1日1回から14日間連続投与する...

投与終了後、S-1の併用療法は、遠隔転移を有する肺癌患者を対象とした第II相試験が実施された...

海外では、GEMとモシユレタド、GEMとペリタリウムとの併用療法が、それぞれGEM単独療法との無作為比較試験により、有用性の検討が進められている...

今後の展開
海外では、GEMとモシユレタド、GEMとペリタリウムとの併用療法が、それぞれGEM単独療法との無作為比較試験により、有用性の検討が進められている...

期待されるGEMとS-1の併用療法(GS療法)

GEMとS-1の併用療法の安全性や投与スケジュールは未確定である...

併用療法は、遠隔転移を有する肺癌患者を対象とした第II相試験が実施された...

今後の展開
海外では、GEMとモシユレタド、GEMとペリタリウムとの併用療法が、それぞれGEM単独療法との無作為比較試験により、有用性の検討が進められている...

肺がん、非小細胞肺癌、頭頸部癌など、他の癌種においても高い抗癌効果を期待されている...

併用療法は、遠隔転移を有する肺癌患者を対象とした第II相試験が実施された...

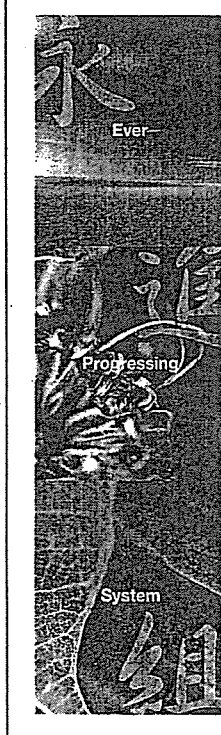
併用療法は、遠隔転移を有する肺癌患者を対象とした第II相試験が実施された...

併用療法は、遠隔転移を有する肺癌患者を対象とした第II相試験が実施された...

併用療法は、遠隔転移を有する肺癌患者を対象とした第II相試験が実施された...

併用療法は、遠隔転移を有する肺癌患者を対象とした第II相試験が実施された...

Ever Progressing System advertisement with logo and text: グローバル化が急速に進み、多国間試験の推進が必須となってきています。世界同時開発に中国を新たに加えることで、臨床試験のスピードアップ及びコスト抑制を実現します。



日々前進する仕組み ~EPS~
www.eps.co.jp
TEL/03-6884-7797(代) 03-6884-7828(社員線) E-mail/info@eps.co.jp

6.

切除不能膵癌の治療

(3) 化学療法

国立がんセンター中央病院肝胆膵内科

上野 秀樹 / 奥坂 拓志

Hideki Ueno / Takuji Okusaka

はじめに

わが国では膵癌患者の数は年々増加傾向にあり、2003年には約21,000人が膵癌のために亡くなっている。画像診断が進歩した現在でも多くの患者は切除不能な状態で発見されており、たとえ切除されても大半が再発をきたす。したがって、膵癌患者の予後を改善するためには、切除以外の治療成績の向上が必要である。

本稿では、膵癌に対する非切除治療の中心的役割を担っている化学療法について、2005年度現在のコンセンサスと展望を述べる。

コンセンサスが得られている治療

進行膵癌に対して化学療法を行うさいに、第一選択の抗癌剤として世界的に認められているのはgemcitabine(商品名:ジェムザール)である。Gemcitabineはara-Cに類似したデオキシシチジンの誘導体であり、細胞内でリン酸化された後、デオキシシチジンのリン酸化物と競合してDNAに取り込まれ細胞死を引き起こす。Ara-Cよりも抗腫瘍作用スペクトルが広く、非小細胞肺癌をはじめとする固形癌に対しても有効である。進行膵癌に

対しては、米国とヨーロッパで行われた第II相試験にてそれぞれ、11%、6.3%の奏効率が報告され、さらに米国とカナダで行われた第III相試験では、fluorouracil(5-FU)を受けた患者群よりもgemcitabineを受けた患者群のほうが、明らかに症状緩和効果が高く(23.8% vs 4.8%, $p=0.0022$)、生存期間も優れていた(中央値:5.65カ月 vs 4.41カ月, $p=0.0025$)¹⁾。

米国では1996年より膵癌に対するgemcitabineの使用が承認されており、わが国でも進行膵癌に対するgemcitabineの第I相試験が行われ、2001年4月より膵癌に対する保険適応が承認された。体表面積 1m^2 あたり $1,000\text{mg}$ のgemcitabineを30分かけて週1回点滴静注する方法が一般的であり、3週間投与1週休薬を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限り継続する。

Gemcitabineの主な副作用は、骨髓機能抑制、悪心、食欲不振、倦怠感、肝機能障害などであるが通常は軽度であり、 $1,000/\text{mm}^3$ 未満の好中球数減少、 $50,000/\text{mm}^3$ 未満の血小板数減少が発現する頻度はそれぞれ20~25%、5~10%程度である。治療期間中は血液学的検査と診察を定期的に行い、異常の程度によっては、gemcitabineの減量、休薬などの対処を行う。投与当日の好中球数が

$1,000/\text{mm}^3$ 未満または血小板数が $70,000/\text{mm}^3$ 未満の場合は、骨髓機能が回復するまで投与を延期する。また、まれではあるが、gemcitabineに起因する間質性肺炎や溶血性尿毒症症候群が報告されており、治療中に呼吸器症状や腎機能障害を認めた場合は注意が必要である。

治療成績に関しては、今までに多数の報告がされており、進行膵癌に対する奏効率は10%前後、生存期間中央値は5~6カ月前後と考えられる。また、gemcitabineの利点の一つとされる症状緩和効果に関しては、20~30%程度の患者に有効性が報告されている。

現在期待されている治療

Gemcitabineの登場が、それまでよい化学療法がなかった膵癌患者に福音をもたらしたことは間違いない。しかしgemcitabine単剤の効果には限界があることも事実であり、さらに優れた治療を開発するために、新規抗癌剤や多剤併用療法の開発が現在世界中で行われている。今のところgemcitabineより明らかに優れていると世界中でコンセンサスが得られている治療は存在しないが、いくつかの新規抗癌剤や併用療法では有望な結果が報告されており、今後の進展が注目されている。今回はそれらの

表1 進行膵癌に対するプラチナ系抗癌剤の第Ⅱ・Ⅲ相試験

治療	患者数	奏効率 (%)	MST (月)	p 値	報告者/文献
第Ⅱ相試験					
Gem + cisplatin	42	26	7.1		Philip, et al/Cancer 2001
Gem + oxaliplatin	64	30.6	9.2		Louvet, et al/J Clin Oncol 2005
第Ⅲ相試験					
Gem + cisplatin	53	26.4	6.9	0.43	Colucci, et al/Cancer 2002
Gem	54	9.2	4.6		
Gem + cisplatin	98	10.2	7.6	0.12	Heinemann, et al/ASCO 2003
Gem	100	8.0	6.0		
Gem + oxaliplatin	157	26.8	9.0	0.13	Louvet, et al/J Clin Oncol 2005
Gem	156	17.3	7.1		

(MST: 生存期間中央値, Gem: gemcitabine)

表2 進行膵癌に対するフッ化ピリミジン系抗癌剤の第Ⅱ・Ⅲ相試験

治療	患者数	奏効率 (%)	MST (月)	p 値	報告者/文献
第Ⅱ相試験					
capecitabine	42	9.5	6.0		Cartwright, et al/J Clin Oncol 2002
S-1	19	21.1	5.6		Ueno, et al/Oncology 2005
S-1	40	37.5	8.8		Furuse, et al/ASCO 2005
第Ⅲ相試験					
Gem + 5-FU	160	6.9	6.7	0.09	Berlin, et al/J Clin Oncol 2002
Gem	162	5.6	5.4		
Gem + 5-FU + FA	235	4.8	5.9	0.68	Riess, et al/ASCO 2005
Gem	238	7.2	6.2		
Gem + capecitabine	160	10.1	8.4	0.31	Herrmann, et al/ASCO 2005
Gem	159	7.9	7.3		

(MST: 生存期間中央値, Gem: gemcitabine, FA: folinic acid)

中で現在期待されている治療を紹介する。

A. プラチナ系抗癌剤(表1)

Cisplatinはgemcitabine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gemcitabineとcisplatinの併用療法は標準治療の一つになっている。膵癌でもgemcitabineとcisplatinの併用は注目され、第Ⅱ相試験では良好な奏効率と生存期間が報告されたが、第Ⅲ相試験ではgemcitabine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。

Oxaliplatinは結腸直腸癌などに対する有効性が示されている新しいプラチナ系抗癌剤であり、膵癌に対してもその効果が期待されている。

Gemcitabineとoxaliplatinを併用した

第Ⅱ相試験では、30.6%の奏効率と9.2カ月の生存期間中央値が示された。これを受けて第Ⅲ相試験がヨーロッパで行われた結果、gemcitabineとoxaliplatinの併用群はgemcitabine単剤群と比較して、奏効率および無増悪生存期間が有意に優れていたことが報告された。しかし、生存期間に関しては、併用群のほうが長い傾向にあったものの有意差は認められなかった(中央値:9.0カ月 vs 7.1カ月, $p=0.13$)²⁾。Gemcitabineとoxaliplatinに関しては、現在米国でも比較試験が進行中であり(ECOG 6201)、結果が注目されている。

B. フッ化ピリミジン系抗癌剤(表2)

5-FUは古くから膵癌に対して使用されている抗癌剤であるが、単剤での効果には限界がある。Gemcitabine

登場以降5-FUを併用した治療が多数試みられてきたが、gemcitabine単剤を凌ぐ成績は得られなかった。最近では、経口のフッ化ピリミジン製剤であるcapecitabineやS-1が膵癌に対して注目されている。

Capecitabineは5-FUのプロドラッグでヨーロッパを中心に研究が進んでおり、わが国でも乳癌に対して保険適応が得られている。膵癌に対しては、単剤での奏効率は9.5%と低かったが、24%に症状の改善が認められた。Gemcitabineとの併用療法は2005年の米国腫瘍学会(ASCO)で比較試験の結果が報告されており、全身状態が良好な(KPS 90-100)群では生存期間中央値が併用群10.1カ月、gemcitabine単剤群7.5カ月と有意差($p=0.024$)を認めたものの、KPS60-80の患者も含めた全



図1 S-1が奏効した例
S-1投与後、原発巣、肝転移巣ともに著明に縮小した

表3 進行膵癌に対するトポイソメラーゼI阻害剤の第II・III相試験

治療	患者数	奏効率 (%)	MST (月)	P値	報告者/文獻
第II相試験					
irinotecan	37	27.0	7.3		Funakoshi, et al/ASCO 2004
rubitecan	19	28.6	4.8		Konstadoulakis, et al/Cancer Chemother Pharmacol 2001
第III相試験					
Gem + irinotecan	180	16.1	6.3	0.79	Rocha Lima, et al/J Clin Oncol 2004
Gem	180	4.4	6.6		
exatecan	169	0.6	5.0	0.099	Cheverton, et al/ASCO 2004
Gem	170	7.6	6.5		
Gem + exatecan	175	8.2	6.7	0.52	O'Reilly, et al/ASCO 2004
Gem	174	7.1	6.2		

(MST: 生存期間中央値, Gem: gemcitabine)

例での解析では有意差は認められなかった。

S-1は5-FUのプロドラッグである tegafur にモジュレーターを併用した配合剤で、わが国を中心に開発が進められており、膵癌に対しても現在治験が進行中である。19人の進行膵癌患者を対象とした前期第II相試験では4人に部分奏効(PR)が認められ、21.1%の奏効率が報告された³⁾。さらに多施設共同で行われた後期第II相試験では40人中15人にPRが認められ(奏効率37.5%)、生存期間中央値も8.8カ月と良好であった。S-1が奏効した症例を提示する(図1)。

S-1とgemcitabineの併用療法も現在試みられており、われわれが行った第I相試験では33%の奏効率が認められ、現在第II相試験が多施設共同で進行中である。

C. トポイソメラーゼI阻害剤(表3)

Irinotecanは肺癌や結腸直腸癌などに対して効果が認められているトポイソメラーゼI阻害剤である。最近わが国で進行膵癌を対象に治験が行われ、27.0%(10/37)の奏効率と7.3カ月の生存期間中央値という比較的良好的な結果が報告された。しかし海外で行われたgemcitabineとirinotecanの併用療法の比較試験に関しては、gemcitabine単剤の成績を上回ることができず、gemcitabineとの併用の意義は否定的となっている。

また、新しいトポイソメラーゼ阻害剤のexatecanに関しても、単剤、gemcitabineとの併用のどちらもgemcitabine単剤より優れた生存期間を示すことができず、膵癌に対する効果は証明されていない。

D. 3剤以上併用療法

3剤以上の抗癌剤を併用した治療も試みられている。最近gemcitabineにcisplatin, epirubicin, 5-FUを併用した4剤併用療法とgemcitabine単剤の比較試験が行われ、治療開始後4カ月の時点で病状が悪化せず生存していた患者の割合が併用群60%、単剤28%と併用群で有意に優れていたことが報告された⁴⁾。多剤併用療法は副作用が強い傾向にあるため、全身状態のよい患者を対象とした戦略が今後も展開されると思われる。

E. 分子標的薬剤(表4)

分子標的薬剤は膵癌に対して現在もっとも注目されている薬剤の一つである。Matrix metalloproteinase阻害剤やfarnesyl transferase阻害剤では良好な結果が得られなかった

表4 進行膵癌に対する分子標的薬剤の第Ⅱ・Ⅲ相試験

治療	患者数	奏効率(%)	MST(月)	p値	報告者/文献
第Ⅱ相試験					
Gem + bevacizumab	52	19	8.7		Kindler, et al/ASCO 2004
Gem + cetuximab	41	12.2	7.1		Henry, et al/J Clin Oncol 2004
Gem + trastuzumab	34	6	7		Safran, et al/Cancer invest 2004
第Ⅲ相試験					
Gem + marimastat	120	11	5.4	0.95	Bramhall, et al/Br J Cancer 2002
Gem	119	16	5.4		
Gem + tipifamib	341	6	6.3	0.75	Van Cutsem, et al/J Clin Oncol 2004
Gem	347	8	6.0		
Gem + erlotinib	285	8.6	6.4	0.025	Moore, et al/ASCO 2005
Gem	284	8.0	5.9		

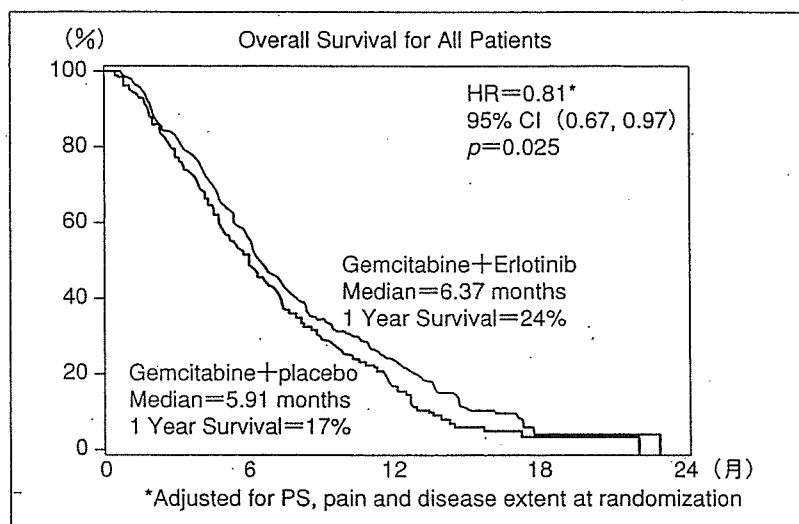
(MST: 生存期間中央値, Gem: gemcitabine)

が、2005年のASCOで、上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor: EGFR) tyrosine kinase阻害剤のerlotinibがgemcitabineと併用することにより、gemcitabine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カ月 vs 5.9カ月, $p=0.025$) (図2)⁵⁾。しかしその差がわずかであったことから、この結果をもってgemcitabineとerlotinibを今後膵癌に対する標準治療としてよいという結論には至っていない。

その他、抗EGFR抗体のcetuximabや血管内皮細胞成長因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)阻害剤のbevacizumabなどの比較試験が現在進行中である。

おわりに

進行膵癌に対する第一選択の抗癌剤としてコンセンサスが得られているのは、今なおgemcitabine単剤による治療である。Gemcitabine登場以降、化学療法の恩恵を受ける膵癌患者は明らかに増加しているが、現在の成績は満足できるものではない。今後さらに優れた治療が開発されることを期待したい。



【文献5)より引用】

図2 Gemcitabine + erlotinib と gemcitabine の比較試験

●文献

- 1) Burris HA III, 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: 2403~13, 1997.
- 2) Louvet C, 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* 23: 3509~16, 2005.
- 3) Ueno H, et al: An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology* 68: 171~8, 2005.
- 4) Reni M, et al: Gemcitabine versus

cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: A randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 6: 369~76, 2005.

- 5) Moore MJ, et al: Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer [abstract]. *Proc ASCO*, 2005.

●レビュー文献

- 1) Okusaka T, et al: New approaches for pancreatic cancer in Japan. *Cancer Chemother Pharmacol* 54: 78~82, 2004.
- 2) 上野秀樹, 他: 進行膵癌の化学療法; 現状と将来. *消化器画像* 7: 667~72, 2005.

特集I

進行消化器癌の予後改善を目指す治療戦略

進行膵癌の予後改善を 目指す治療戦略*

上野 秀樹**
奥坂 拓志**

Key Words : pancreatic cancer, chemotherapy, chemoradiotherapy, clinical study, treatment strategy

はじめに

難治性の癌が多い消化器癌の中でも膵癌は悪性度の高い腫瘍として知られている。本邦では膵癌が原因で年間約2万人が亡くなっており、これは癌による死因の第5位を占めている。膵癌には、胃癌に対する上部内視鏡検査のような早期発見の手段がなく、また肝細胞癌のように高リスク群を特定することも困難であるため、今なお患者の大半は切除困難な進行癌として発見されている。また、たとえ切除を受けても多くの患者で再発が起るため、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。このようにとかく悲観的な話の多い膵癌であるが、最近では化学療法を含む非切除治療の進歩によって、以前では考えられなかったような症状緩和効果や延命効果をもたらされる患者が増えている。本稿では、進行膵癌患者の予後を改善するためにわれわれが行ってきた試みについて、世界の情勢を交えながら述べてみたい。

進行膵癌の分類

進行膵癌はその進行度から、局所進行膵癌と

遠隔転移を有する膵癌(以下、遠隔転移膵癌)に分けられる。局所進行膵癌とは、明らかな転移は認めないが局所の浸潤のために切除が困難な膵癌のことで、国際対がん連合(UICC)のTNM分類第6版のⅢ期に相当する(表1)。一方、画像診断や開腹所見にて明らかな転移が認められた場合は遠隔転移膵癌としてⅣ期に分類される。2003年に治療目的で当院に入院した膵癌患者214人の24%が切除可能膵癌、24%が局所進行膵癌、残る52%が遠隔転移膵癌であった。局所進行膵癌と遠隔転移膵癌では予後が異なり(無治療の場合、局所進行膵癌の予後は約6か月、遠隔転移膵癌では3~4か月程度とされる)、治療方針も異なるため、以下それぞれを分けて記載する。

局所進行膵癌に対する治療戦略

1. 標準治療

局所進行膵癌に対しては、1980年代を中心に欧米で5つの第Ⅲ相試験が行われた(表2)^{1)~5)}。その結果ECOGを除く4つの試験で、総線量40~50Gy程度の体外照射にfluorouracil(5-FU)を併用した化学放射線療法が、体外照射単独、化学療法単独、あるいは体外照射にdoxorubicinを併用した化学放射線療法よりも効果や安全性の面で優れていたことが報告された。この結果を受けて現在、5-FUを併用した化学放射線療法が局所進行膵癌に対する標準治療として認識されて

* Treatment strategy to improve the prognosis of patients with advanced pancreatic cancer.

** Hideki UENO, M.D. & Takuji OKUSAKA, M.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

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
ⅠA期	T1	N0	M0
ⅠB期	T2	N0	M0
ⅡA期	T3	N0	M0
ⅡB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 ¹⁾	体外照射 (35-40Gy)	32	6.3*	<0.05
	体外照射 (35-40Gy) + 5-FU	32	10.4*	
GITSG ²⁾	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 ³⁾	体外照射 (60Gy) + 5-FU	73	8.5	>0.8
	体外照射 (40Gy) + Doxorubicin	70	7.6	
GITSG ⁴⁾	体外照射 (54Gy) + 5-FU	22	9.7	<0.02
	Streptozocin + Mitomycin + 5-FU	21	7.4	
ECOG ⁵⁾	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/m²/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⁶⁾。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

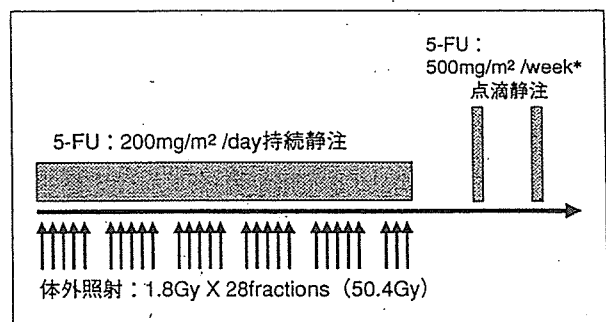


図 1 5-FU持続静注併用化学放射線療法(国立がんセンター中央病院)
* 維持化学療法は2001年4月よりgemcitabine 1,000mg/m²/week(3投1休)に変更

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 ² /day)	II	20	10.3	41.8	Ishii, et al ⁶⁾
通常照射(50.4Gy) +Cisplatin(5 mg/m ² /day)	II*	41	7.7	36	Okusaka, et al ⁷⁾
通常照射(50.4Gy) +Gem(150-350mg/m ² /week)	I	15	NA	NA	Ikeda, et al ⁸⁾
通常照射(50.4Gy) +Gem(250mg/m ² /week)	II	42	9.5	28	Okusaka, et al ⁹⁾
多分割照射(45.6-64.8Gy) +5-FU(200mg/m ² /day)	I	29	12.2	55.0	Ueno, et al ¹⁰⁾
多分割照射(64.8Gy) +5-FU(200mg/m ² /day)	II	40	13.2	55.3	Ikeda, et al ¹¹⁾

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/m²)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⁷⁾。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/m²/weekまでしか上げることができなかった⁸⁾。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%)⁹⁾。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¹⁰⁾。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、

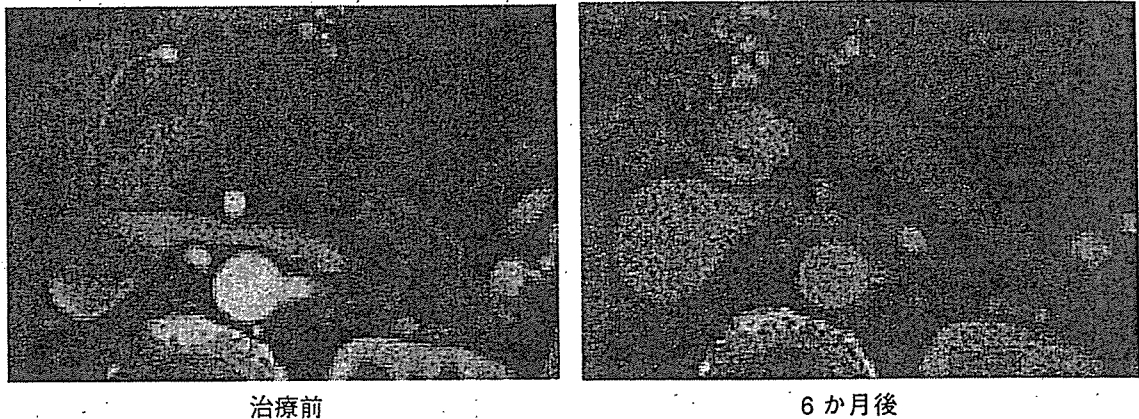


図2 5-FU持続静注併用多分割照射放射線療法が奏効した例

69歳女性、臍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¹¹⁾。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(EOG-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^{12)~14)}(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²³⁾(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¹⁵⁾、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²⁴⁾。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 ¹²⁾
5-FU+Methotrexate	II	31	12.9	4.0	Ikeda, et al ¹³⁾
UFT	II	21	0	4.2	Ueno, et al ¹⁴⁾
Gemcitabine	I*	11**	18	6.3	Okada, et al ¹⁵⁾
FDR-gemcitabine	I*	16**	7	7.3	Furuse, et al ¹⁶⁾
Irinotecan	II*	37	27.0	7.3	Funakoshi, et al ¹⁷⁾
S-1	II*	19	21.1	5.6	Ueno, et al ¹⁸⁾
S-1	II*	40	37.5	8.8	Furuse, et al ¹⁹⁾
Gemcitabine+5-FU	I/II*	28**	25.0	7.1	石井ら ²⁰⁾
Gemcitabine+Cisplatin	II	38	26.3	7.0	松原ら ²¹⁾
Gemcitabine+S-1	I*	18**	33	7.5	Ueno, et al ²²⁾

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

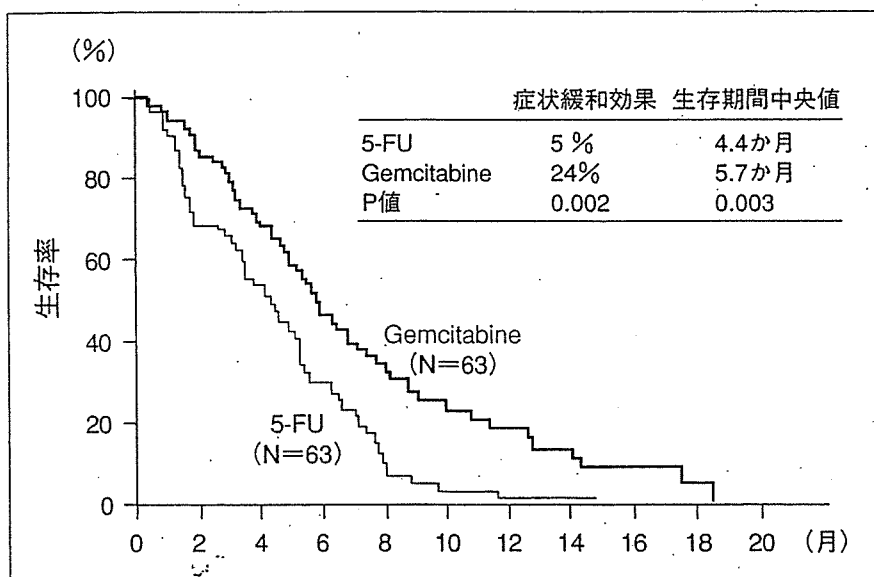


図3 進行膵癌に対するgemcitabineと5-FUの第III相試験(文献²³⁾より引用)

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/m²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/m²/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²⁵⁾。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/m²/120minなら安全性が高いことを報告している¹⁶⁾。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/m²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¹⁷⁾。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¹⁸⁾。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¹⁹⁾、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/m²、S-1は80mg/m²まで投与することが可能であった²²⁾。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, $P=0.13$)²⁶⁾。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、膵癌に関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($P=0.024$)²⁷⁾。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²⁸⁾。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