

(Ile1324Ile) are commonly found in Korean populations (frequency 0.14-0.25) [8] and Caucasians (0.14-0.17) [10, 14, 21]. The functional importance of the tagging SNP in the \*1C group, -24C>T, has been reported by several researchers; *e.g.*, reduced promoter activity [8, 11], reduced mRNA expression in the kidney [11], association with chemical-induced hepatitis (hepatocellular type) [8], and influence on irinotecan-pharmacokinetics and pharmacodynamics [12, 16]. For other SNPs in the \*1C group, functional alterations *in vitro* have not been shown; no change in promoter activity by -1549G>A, no influence of IVS3-49C>T on splicing, and no change induced by 3972C>T (Ile1324Ile) on MRP2 expression or transporter activity [8]. Although -24C>T caused reduced promoter activity in the absence of the bile acid CDCA [8, 11], enhanced promoter activity of -24C>T under induction by CDCA has been demonstrated [8]. Therefore the function of this SNP might depend on cholestatic status.

Our data demonstrated that -1019A>G was closely associated with the other \*1C SNPs (complete linkage with -1549G>A). The close linkage between -1019A>G and -1549G>A was also observed in Caucasians, but their linkages with -24C>T and 3972C>T were relatively weak [14]. In contrast, another study on Caucasians reported that -1019A>G was exclusive to -1549G>A, -24C>T and 3972C>T [10]. Although the reasons for these discrepancies are not clear, some ethnic differences might exist in the 5'-flanking region.

The \*1G group harbors 3972C>T (Ile1324Ile) but not -24C>T. Caucasians have haplotypes bearing 3972C>T (Ile1324Ile) without -24C>T at frequencies of 0.15-0.20 [10, 21]. In contrast, the frequency of the corresponding haplotype group in our study (\*1G) was much lower (0.044). Although no *in vitro* effect of 3972C>T(Ile1324Ile) was shown [8], its *in vivo* association with increased area under the concentration-time curve of irinotecan and its metabolites was reported in Caucasians [13].

The \*1H group (\*1h and \*1s) harbors a synonymous substitution of 2934G>A (Ser978Ser) (0.03 frequency). No influence of 2934G>A (Ser978Ser) on MRP2 expression or transport activity has been shown [8].

As for haplotypes with nonsynonymous substitutions, eight haplotype groups (\*2 to \*9) were identified. The \*2 [including 1249G>A (Val417Ile)] was the most frequent among them, and its frequency (0.093) was similar to those for Asians (0.10-0.13) [8, 12, 20] and slightly lower than those for Caucasians (0.13-0.22) [9, 10, 14, 15, 21]. The haplotype frequencies of \*3 [harboring 1457C>T (Thr486Ile)] and \*4 [2366C>T (Ser789Phe)] were 0.019 and 0.008. Other rare haplotypes with novel nonsynonymous variation, \*5 [2801G>A (Arg934Gln)], \*6 [3320T>G (Leu1107Arg)], \*7 [1177C>T (Arg393Trp)], \*8 [1202A>G (Tyr401Cys)], and \*9 [2358C>A (Asp786Glu)] were found each in only one subject as heterozygote at a 0.002 frequency. No functional significance of the marker SNP [1249G>A (Val417Ile)] of \*2 has been shown *in vitro* [8, 23], but its *in vivo* associations with lower MRP2 expression in the placenta [24] and chemical-induced renal toxicity [25] have been reported. The variation 2366C>T (Ser789Phe) (\*4) has been shown to cause reduced MRP2 expression and alter localization *in vitro* [23], but clinical data are limited. Functional changes in \*3 [1457C>T (Thr486Ile)] and \*5 to \*9 (novel nonsynonymous variations) are currently unknown. Possible effects of these amino acid substitutions were speculated using PolyPhen analysis (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph>); its prediction is based on the analysis of substitution site [e.g., a substitution in transmembrane domain is assessed by the predicted hydrophobic and transmembrane (PHAT) matrix score], likelihood of the substitution assessed by the position-specific independent count (PSIC) profile scores, and protein 3D structures. This analysis predicted a possible functional change of Leu1107Arg (\*6) due to substitution in the transmembrane region (PHAT matrix element difference = -6), and probable functional effects of Arg393Trp (\*7) (PSIC score difference = 3.053), Tyr401Cys (\*8) (3.382) and Asp786Glu (\*9) (2.277), but no functional effects of \*3 (1.446) and \*5 (0.326).

In conclusion, the current study provided detailed information on *ABCC2* variations and haplotype structures in Japanese and also suggested a large ethnic difference in the frequencies of 3972C>T(Ile1324Ile) and 1446C>G (Thr482Thr) and their related haplotypes between Asians and Caucasians. This information would be useful for studies investigating the clinical significance of

*ABCC2* alleles and haplotypes.

### **Acknowledgements**

The authors thank Ms. Chie Sudo for her secretarial assistance.

## References

- 1) Jedlitschky, G., Hoffmann, U. and Kroemer, H.K.: Structure and function of the MRP2 (ABCC2) protein and its role in drug disposition. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, **2**: 351-66 (2006).
- 2) Wada, M.: Single nucleotide polymorphisms in ABCC2 and ABCB1 genes and their clinical impact in physiology and drug response. *Cancer Lett.*, **234**: 40-50 (2006).
- 3) Huang, Y.: Pharmacogenetics/genomics of membrane transporters in cancer chemotherapy. *Cancer Metastasis Rev.*, **26**: 183-201 (2007).
- 4) Taniguchi, K., Wada, M., Kohno, K., Nakamura, T., Kawabe, T., Kawakami, M., Kagotani, K., Okumura, K., Akiyama, S. and Kuwano, M.: A human canalicular multispecific organic anion transporter (cMOAT) gene is overexpressed in cisplatin-resistant human cancer cell lines with decreased drug accumulation. *Cancer Res.*, **56**: 4124-4129 (1996).
- 5) Hinoshita, E., Uchiumi, T., Taguchi, K., Kinukawa, N., Tsuneyoshi, M., Maehara, Y., Sugimachi, K. and Kuwano, M.: Increased expression of an ATP-binding cassette superfamily transporter, multidrug resistance protein 2, in human colorectal carcinomas. *Clin. Cancer Res.*, **6**: 2401-2407 (2000).
- 6) Cui, Y., Konig, J., Buchholz, J.K., Spring, H., Leier, I. and Keppler, D.: Drug resistance and ATP-dependent conjugate transport mediated by the apical multidrug resistance protein, MRP2, permanently expressed in human and canine cells. *Mol. Pharmacol.*, **55**: 929-937 (1999).
- 7) Wada, M., Toh, S., Taniguchi, K., Nakamura, T., Uchiumi, T., Kohno, K., Yoshida, I., Kimura, A., Sakisaka, S., Adachi, Y. and Kuwano, M.: Mutations in the canalicular multispecific organic anion transporter (cMOAT) gene, a novel ABC transporter, in patients with hyperbilirubinemia II/Dubin-Johnson syndrome. *Hum. Mol. Genet.*, **7**: 203-207 (1998).
- 8) Choi, J.H., Ahn, B.M., Yi, J., Lee, J.H., Lee, J.H., Nam, S.W., Chon, C.Y., Han, K.H., Ahn, S.H., Jang, I.J., Cho, J.Y., Suh, Y., Cho, M.O., Lee, J.E., Kim, K.H. and Lee, M.G.: MRP2 haplotypes confer differential susceptibility to toxic liver injury. *Pharmacogenet. Genomics*, **17**: 403-415 (2007).

- 9) Daly, A.K., Aithal, G.P., Leathart, J.B., Swainsbury, R.A., Dang, T.S. and Day, C.P.: Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABCC2 genotypes. *Gastroenterology*, **132**: 272-281 (2007).
- 10) de Jong, F.A., Scott-Horton, T.J., Kroetz, D.L., McLeod, H.L., Friberg, L.E., Mathijssen, R.H., Verweij, J., Marsh, S. and Sparreboom, A.: Irinotecan-induced diarrhea: functional significance of the polymorphic ABCC2 transporter protein. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **81**: 42-49 (2007).
- 11) Haenisch, S., Zimmermann, U., Dazert, E., Wruck, C.J., Dazert, P., Siegmund, S., Kroemer, H.K., Warzok, R.W. and Cascorbi, I.: Influence of polymorphisms of ABCB1 and ABCC2 on mRNA and protein expression in normal and cancerous kidney cortex. *Pharmacogenomics J.*, **7**: 56-65 (2007).
- 12) Han, J.Y., Lim, H.S., Yoo, Y.K., Shin, E.S., Park, Y.H., Lee, S.Y., Lee, J.E., Lee, D.H., Kim, H.T. and Lee, J.S.: Associations of ABCB1, ABCC2, and ABCG2 polymorphisms with irinotecan-pharmacokinetics and clinical outcome in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer*, **110**: 138-147 (2007).
- 13) Innocenti, F., Undevia, S.D., Chen, P.X., Das, S., Ramirez, J., Dolan, M.E., Relling, M.V., Kroetz, D.L. and Ratain, M.J.: Pharmacogenetic analysis of interindividual irinotecan (CPT-11) pharmacokinetic (PK) variability: Evidence for a functional variant of ABCC2. *2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: Abstract No: 2010
- 14) Naesens, M., Kuypers, D.R., Verbeke, K. and Vanrenterghem, Y.: Multidrug resistance protein 2 genetic polymorphisms influence mycophenolic acid exposure in renal allograft recipients. *Transplantation*, **82**: 1074-1084 (2006).
- 15) Rau, T., Erney, B., Gores, R., Eschenhagen, T., Beck, J., Langer, T.: High-dose methotrexate in pediatric acute lymphoblastic leukemia: impact of ABCC2 polymorphisms on plasma concentrations. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **80**: 468-476 (2006).

- 16) Zhou, Q., Sparreboom, A., Tan, E.H., Cheung, Y.B., Lee, A., Poon, D., Lee, E.J. and Chowbay, B.: Pharmacogenetic profiling across the irinotecan pathway in Asian patients with cancer. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **59**: 415-424 (2005).
- 17) Niemi, M, Arnold, K.A., Backman, J.T., Pasanen, M.K., Godtel-Armbrust, U., Wojnowski, L., Zanger, U.M., Neuvonen, P.J., Eichelbaum, M., Kivisto, K.T. and Lang, T.: Association of genetic polymorphism in ABCC2 with hepatic multidrug resistance-associated protein 2 expression and pravastatin pharmacokinetics. *Pharmacogenet. Genomics.*, **16**: :801-808 (2006).
- 18) Itoda, M., Saito, Y., Soyama, A., Saeki, M., Murayama, N., Ishida, S., Sai, K., Nagano, M., Suzuki, H., Sugiyama, Y., Ozawa, S. and Sawada, J.: Polymorphisms in the ABCC2 (cMOAT/MRP2) gene found in 72 established cell lines derived from Japanese individuals: an association between single nucleotide polymorphisms in the 5'-untranslated region and exon 28. *Drug Metab. Dispos.*, **30**: 363-364 (2002).
- 19) Kitamura, Y., Moriguchi, M., Kaneko, H., Morisaki, H., Morisaki, T., Toyama, K. and Kamatani, N.: Determination of probability distribution of diplotype configuration (diplotype distribution) for each subject from genotypic data using the EM algorithm. *Ann. Hum. Genet.*, **66**: 183-193 (2002).
- 20) Ito, S., Ieiri, I., Tanabe, M., Suzuki, A., Higuchi, S. and Ohtsubo, K.. Polymorphism of the ABC transporter genes, MDR1, MRP1 and MRP2/cMOAT, in healthy Japanese subjects. *Pharmacogenetics*, **11**: 175-184 (2001).
- 21) Bosch, T.M., Doodeman, V.D., Smits, P.H., Meijerman, I., Schellens, J.H. and Beijnen, J.H.: Pharmacogenetic screening for polymorphisms in drug-metabolizing enzymes and drug transporters in a Dutch population. *Mol. Diagn. Ther.*, **10**: 175-185 (2006).
- 22) Nebert, D.W.: Suggestions for the nomenclature of human alleles: relevance to ecogenetics, pharmacogenetics and molecular epidemiology. *Pharmacogenetics*, **10**: 279-290 (2000).
- 23) Hirouchi, M., Suzuki, H., Itoda, M., Ozawa, S., Sawada, J., Ieiri, I., Ohtsubo, K. and Sugiyama, Y.: Characterization of the cellular localization, expression level, and function of SNP variants of

MRP2/ABCC2. *Pharm. Res.*, **21**: 742-748 (2004).

- 24) Meyer zu Schwabedissen, H.E., Jedlitschky, G., Gratz, M., Haenisch, S., Linnemann, K., Fusch, C., Cascorbi, I. and Kroemer, H.K.: Variable expression of MRP2 (ABCC2) in human placenta: influence of gestational age and cellular differentiation. *Drug Metab. Dispos.*, **33**: 896-904 (2005).
- 25) Izzedine, H., Hulot, J.S., Villard, E., Goyenvalle, C., Dominguez, S., Ghosn, J., Valantin, M.A., Lechat, P. and Deray, A.G.: Association between ABCC2 gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy. *J. Infect. Dis.*, **194**: 1481-1491 (2006).
- 26) Saito, S., Iida, A., Sekine, A., Miura, Y., Ogawa, C., Kawauchi, S., Higuchi, S. and Nakamura, Y.: Identification of 779 genetic variations in eight genes encoding members of the ATP-binding cassette, subfamily C (ABCC/MRP/CFTR). *J. Hum. Genet.*, **47**: 147-171 (2002).

Figure legends

Figure 1. Linkage disequilibrium (LD) analysis of *ABCC2*. Pairwise LD ( $r^2$  values and  $|D'|$ ) of polymorphisms detected in no less than 3% of allele frequencies is shown as a 10-graded blue color.

Figure 2. *ABCC2* haplotypes in 236 Japanese subjects. The \*1 groups (without nonsynonymous substitutions) were classified into \*1A (harboring -1774delG), \*1C (harboring -24C>T), \*1G [harboring 3972C>T (Ile1324Ile) without -24C>T], \*1H [harboring 2934G>A (Ser978Ser)] and \*1B [without the common variations]. Marker SNPs for \*2 to \*9 are indicated by numbers. Rare and ambiguous haplotypes (n = 1) are shown with “?” or grouped into “others”.

Table 1. Primer sequences used in this study

PCR	Amplified or sequenced region	Forward primer (5' to 3')	Reverse primer (5' to 3')	Amplified region <sup>a</sup>
(Ex-taq)				
5'-Flanking (for -1.9k to -1.7k)		CCACCAGTGCCAAAGAGAAAGTAT	CACAAAGTCATCTGGAAAACACA	20289134-20289443
5'-Flanking (for -1.7k to -950)		ATGAGGTGGTATCTAACTGTGG	AAATGTTTTCTGTAGGGACGGG	20289392-20290182
1st PCR (Z-taq)				
5'-Flanking (for -1.2k) to exon 6		ATACTGCATGGGTGGTTATG	AACCTGCCTCCAAAATTTTTTC	20289942-20303347
Exons 7 to 11		GGAGAAATCACTTGAAGCCG	CTAGCAAAGTGTGAGGGGTGT	20304874-20314079
Exons 12 to 19		TCTGTGAATGTGGCAAACCT	GGATCTACCAAAGAATTTAGC	20315189-20328004
Exons 20 to 25		GATGAGCATTTCAATTTAC	TCAGTTCAACCCAGCACTTAT	20338211-20344941
Exons 26 to 32		GAGCAAAGACCTGTCTCATA	CCATGGATGAATCTCAGATA	20349821-20360334
2nd PCR (Ex-taq)				
5'-Flanking (for -880 to -130)		GGAAAGATCGCTTGAACCCAT	TCATCCCAACCACTTTAATCG	20290245-20290994
Exon 1		TTGTTGGCCAGCTCTGTG	TTCTGGTTCTTGTGGTGAC	20290810-20291254
Exon 2		GGGTAAGGCTGGATATGGAT	CTGGCTCTACCTGAGACAAT	20292767-20293194
Exon 3		CACCGAAACCAATCTGTTC	TTTGCCCTCACTATGGATCCC	20300442-20300773
Exon 4		GCCAGATTAGTCACGACAGT	CCAAAGGAAGTCTACATGGCC	20301708-20302134
Exon 5		CAGGTAAGGAAAAAAGAGTGG	CCTTGTCAATAAATGGTCTG	20301966-20302418
Exon 6		TATGCCAGAAAAATCTGATTA	AGGTGGAACATGAGCTTGAGT	20302499-20303070
Exon 7		GGTGAGATAGCCTCTGACC	TGCACTGAGAAGTATGAAGTGC	20305320-20305728
Exon 8		CCTGTACAGAGAAAGCCACG	TGGGCTTCATGAACACAA	20307385-20307816
Exon 9		GGCTTTGGACAAATCTGGTC	TCCACCCATGTCTGTGAAC	20308539-20309038
Exon 10		AGGCAAGAAAGTCACAGTGCC	TTGCCCAAACCTCCCATTAAG	20312158-20312650
Exon 11		ACAGTCAGGCAAGGGCTATG	GACAGGGACATGAAACAA	20313420-20313873
Exon 12		GATTTCTATCCCCACATTT	GAGCTGGGGGTATGGTACAA	20315554-20315983
Exon 13		GTGACCTTGGAGAAAGATAT	CTCTTGAAGTTTACCAGCA	20316189-20316623
Exon 14		TTGCTCAAGGACTGAAATAG	CCTGCTTATCCTCAGAAAG	20318223-20318732
Exon 15		GGTCTCATGGTCTCATTCTA	GGGTTTATCCTGCAC TAGTA	20319650-20320025
Exon 16		AGAAAGCACTTGGGGTCTTGTGTA	GCTGAAATGGGAAGGAGAAATC	20321144-20321581
Exon 17		GCTGAAAAACGATAGTCCAA	TCAAACCTAGATTACCCCTGTGT	20325354-20325863
Exons 18 and 19		TCACAGGGTGACAAAGCAAC	TTGAAATCTCTGGGTAGTTTG	20326820-20327678
Exon 20		GAAACCAGCAAGATCAGAGGA	TCACCTCAGCTGGCATCAAAG	20338493-20338929
Exon 21		TGACTGTGACATCTGCTTC	GGACAGAGGCATATTGCTCC	20338927-20339248
Exons 22 and 23		GCATTGTATTCAGCATTTGT	ACAGTGTGTCTAGGGGGAC	20339701-20340506
Exon 24		GAAACACAGAAATCCAACAGA	TCACCTCAGCTTCAGACAGT	20342562-20343001
Exon 25		TCTCATTTGGTCTCCTCTCG	AAITTCACACCCACTAGCCAT	20344186-20344672
Exon 26		GAGGCATTGCTTAAGAGTGC	AAAGATGGAGCCAGGGTTTG	20350122-20350523
Exons 27 and 28		GGCAAGGATGTCTTTCTTA	CGACAGCTCGGTAAAGTCTG	20351928-20352954
Exon 29		AGAGTGGAGTAGCCAGTCCAG	CAGCCACAAATGCATATTACC	20353790-20354262
Exon 30		GAAAGCTCAACCAAAACCAG	GCTCGACCAGTTTCAAAGAG	20355106-20355610
Exon 31		GCAAAGGTACAGCTAGTTGAA	GCCTGATGTAAAATTTTGGC	20358730-20359248
Exon 32		GCTGTGGTCAATTGATTTTC	AAGGTGATAAAACAGAAATG	20359651-20360213

(Table 1 continued)

Sequencing	
5'-Flanking (for -1.7k)	
(for -1.7k to -1.3k)	CCACAGTGCCAAAGAGAAGTAT
(for -1.5k to -950)	GGTATCTAACTGTGGTTTTG
(for -880 to -400)	TCCCACACTGAATGCTGCCITTT
(for -570 to -130)	GGAAAGTCGCTTGAACCCAT <sup>b</sup>
Exon 1	CATATAGGCTCACACTGGAT
Exon 2	TGTTCCCTTTATGATGGC
Exon 3	AAAGCAGTGGGATGTGGTG
Exon 4	CACCGAAACCATCTGTTC <sup>b</sup>
Exon 5	CCTCCTTCTTCCCATGTTTC
Exon 6	TGGGGCAACCTCTAACTCATA
Exon 7	TTAGGGTCTCCAAATAACA
Exon 8	GGTGGAGTAGCCTCTGACC <sup>b</sup>
Exon 9	CCTGTACAGAGAAGCCACG <sup>b</sup>
Exon 10	GGCTTTGGACAATTCTGGTC <sup>b</sup>
Exon 11	GTGCCTTGAGAAAGCTGTGT
Exon 12	TCACTGGGCACCTCAAAGTTC
Exon 13	ACATTTGGGGACTATATCT
Exon 14	GGAGGCTGGATGATCCTTAAG
Exon 15	CATCTGTCTATGGTGGGATA
Exon 16	GATTTCAATCACCTCCTGTIT
Exon 17	CCAACTTTGAGGGGAAATCT
Exon 18	GTGGAATAACTACAAGCAGC
Exon 19	GCTGACAAAGCAACAAAACATA
Exon 20	GATGCTCATGTAGGAAACA
Exon 21	GGCTTCTCTCCTTGTTC
Exon 22	TGACTGTGACATCTGCTTGC <sup>b</sup>
Exon 23	GCAATTGATTTTCAGCATTGT <sup>b</sup>
Exon 24	GAACTGTCTGGACCCCTGTA
Exon 25	ACACACAGAAATCCAACAGAT
Exon 26	GGAGCCTCTCATCATTTCTGC
Exon 27	CCGATCAAAGTCAAACCCCTCT
Exon 28	TTTCCCTACTCCCTTGTAGA
Exon 29	CTGCTACCCCTTCTCCTGTTTC
Exon 30	TACCTCCTGTGACTGTGAAT
Exon 31	GCCAGTCTATCCACCATCT
Exon 32	GATCTGGAAACATGAAAATGG
	GCCTCATGATTTTCACTGCT

<sup>a</sup>The reference sequence is NT\_030059.12.

<sup>b</sup>The same primer that was used for the 2nd PCR.

Table 2. Summary of *ABCC2* variations detected in this study

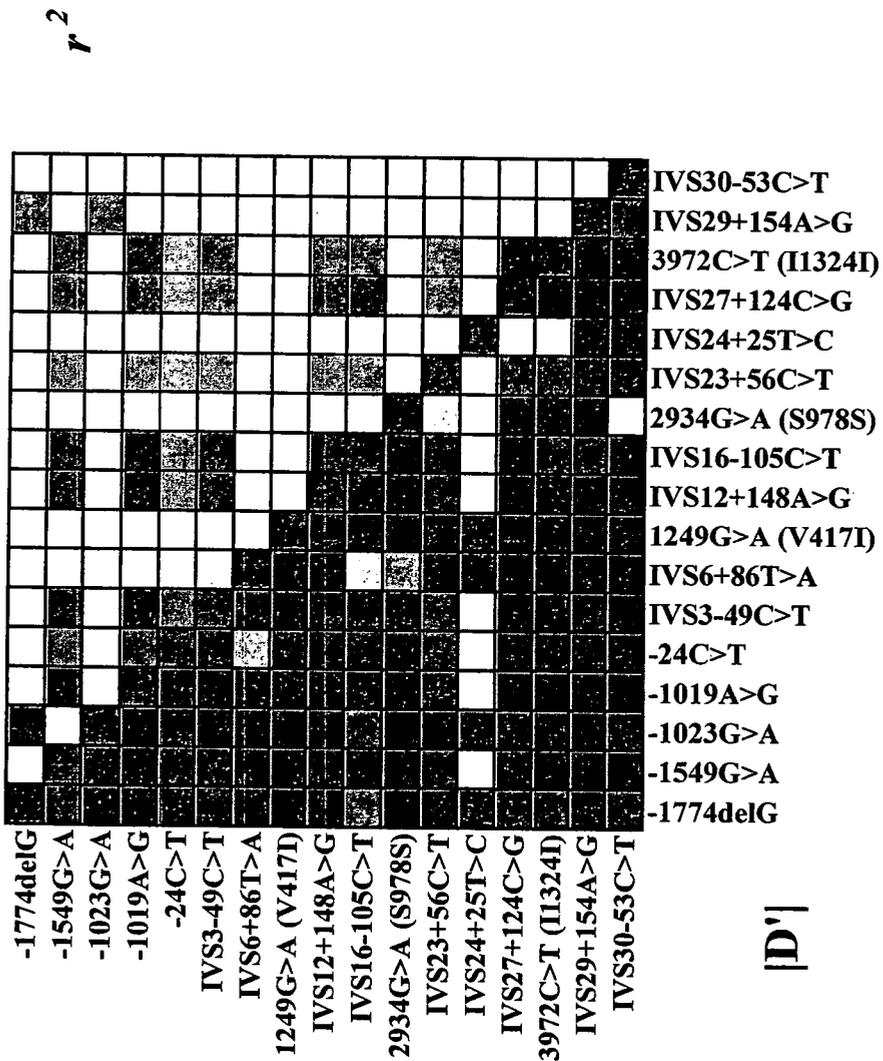
This Study	dbSNP (NCBI)	JSNP	Reference	Location	Position		Nucleotide change	Amino acid change	Frequency (total = 472)
					NT_030059.12	From the translational initiation site or from the end of the nearest exon			
MPJ6_AC 2082			8	5'-Flanking	20289354	-1774	actatctgttG/-tttttttttt		0.343
MPJ6_AC 2078 <sup>a</sup>				5'-Flanking	20289538	-1590	ttaatttittaG/Atgtagtttgc		0.002
MPJ6_AC 2079	rs1885301		8, 10, 17	5'-Flanking	20289579	-1549	tcctatagatG/Atgttgatatta		0.203
MPJ6_AC 2080	rs7910642		9, 17	5'-Flanking	20290105	-1023	tgggagcccaagG/Acagaaggattgt		0.343
MPJ6_AC 2081	rs2804402		10, 17	5'-Flanking	20290109	-1019	aggc-caaggcagA/Gaggattgtgaa		0.203
MPJ6_AC 2028 <sup>a</sup>				5'-Flanking	20290395	-733	acagttctagcG/Tactgatgccacc		0.004
MPJ6_AC 2029	ss12580206			5'-Flanking	20290395	-733	acagttctagcG/Aactgatgccacc		0.002
MPJ6_AC 2030 <sup>a</sup>				5'-Flanking	20290715	-413	tigcagcagaagC/Tgaacigcacat		0.002
MPJ6_AC 2003	rs717620		9, 12, 15-18, 20, 26	Exon 1	20291104	-24	tagaagagtcttC/Tgtccagacgca		0.174
MPJ6_AC 2004	rs17216156		18	Exon 1	20291105	-23	agaagagcttcG/Atccagacgcag		0.006
MPJ6_AC 2031	rs2804400		17, 26	Intron 3	20301785	IVS3 -49	ctccctcagtcC/Tcggttatggc		0.203
MPJ6_AC 2032 <sup>a</sup>				Intron 6	20302837	IVS6 +86	tattttattT/Attttttagat		0.076
MPJ6_AC 2033 <sup>a</sup>				Exon 7	20305479	732	caagtttgaacG/Acaatgaagaga	Thr244Thr	0.002
MPJ6_AC 2066 <sup>a</sup>				Intron 7	20307421	IVS7 -69	tcacagctgacC/Gacctggagctg		0.002
MPJ6_AC 2067 <sup>a</sup>				Intron 7	20307423	IVS7 -67	acagctgaccaC/Acctggagctgct		0.002
MPJ6_AC 2035 <sup>a</sup>				Exon 9	20308814	1177	gggttaaaagtaC/Tggacagctatca	Arg393Trp	0.002
MPJ6_AC 2068 <sup>a</sup>				Exon 9	20308839	1202	tggcttctgtaA/Gtaagaaggtaag	Tyr401Cys	0.002
MPJ6_AC 2036 <sup>a</sup>				Intron 9	20308859	IVS9 +13	gtaagcagaataC/Tggcaggtatcac		0.002
MPJ6_AC 2037 <sup>a</sup>				Exon 10	20312319	1227	gacctatccaaC/Ttggccagggaag	Asn409Asn	0.002
MPJ6_AC 2009	rs2273697		17, 18, 20, 23-26	Exon 10	20312341	1249	aaggagttacaccG/Atggagaaacag	Val417Ile	0.097
MPJ6_AC 2010	ss12580180		18	Exon 10	20312549	1457	ccaagagtaagaC/Tcattcaggtaaa	Thr486Ile	0.019
MPJ6_AC 2069 <sup>a</sup>				Intron 11	20315600	IVS11 -67	taaacatgggtG/Agatcagatacac		0.002
MPJ6_AC 2038	rs2073337		26	Intron 12	20315952	IVS12 +148	ccgccccatgccA/Gcttttctcct		0.210
MPJ6_AC 2039 <sup>a</sup>				Intron 13	20318344	IVS13 -73	tcatggactaacG/Acaaaagcaaaa		0.002
MPJ6_AC 2070 <sup>a</sup>				Intron 14	20318515	IVS14 +14	taaataaatttgG/Taagttgctccc		0.002
MPJ6_AC 2040 <sup>a</sup>				Intron 14	20318521	IVS14 +20	aatttggagtt(del/ins) <sup>b</sup> cagcaactiga		0.002
MPJ6_AC 2071 <sup>a</sup>				Intron 14	20318594	IVS14 +93	agcaaacctgagcG/T agagttggaga		0.002
MPJ6_AC 2041 <sup>a</sup>				Intron 14	20319757	IVS14 -62	cgggagagagacaC/Tgtgaggcagac		0.002
MPJ6_AC 2042 <sup>a</sup>				Intron 14	20319758	IVS14 -61	ggagagagacacG/Atgaggggcagaca		0.006

(Table 2 continued)

MPJ6_AC 2043	<u>rs3740074</u>	ssj0000393	26	Intron 15	20320054	IVS15 +169	aaagaaaggtT/Ctagccctcc	0.210
MPJ6_AC 2044 <sup>a</sup>				Intron 15	20321170	IVS15 -131	gtctgtatcC/Gaaggcaatttt	0.004
MPJ6_AC 2045 <sup>a</sup>				Intron 16	20325422	IVS16 -169	ttagtccgagA/Tgfgaatacta	0.004
MPJ6_AC 2046	<u>rs3740073</u>	ssj0000396	17	Intron 16	20325486	IVS16 -105	tgacagttattC/Taaattaaagctc	0.214
MPJ6_AC 2072 <sup>a</sup>				Exon 18	20327159	2358	tctctagatgaC/Accctgctgca	0.002
MPJ6_AC 2012			18, 20, 23	Exon 18	20327167	2366	atgacccccctgC/Tgacggttagtc	0.008
MPJ6_AC 2073 <sup>a</sup>				Intron 19	20327555	IVS19 +3	gaagcacaggA/Gtgaagaagat	0.002
MPJ6_AC 2047 <sup>a</sup>				Intron 19	20327645	IVS19 +93	agatccagtagA/Tctagattggaa	0.002
MPJ6_AC 2048	<u>ss12580235</u>			Intron 20	20338745	IVS20 +29	gctgagccctC/Agtcagctciata	0.002
MPJ6_AC 2049 <sup>a</sup>				Exon 21	20339052	2801	ccctgaaactcG/Agaaatgigaatg	0.002
MPJ6_AC 2015	<u>rs3740070</u>	ssj0000398	8, 18, 26	Exon 22	20339944	2934	aggattgtttcG/Atattctcatc	0.040
MPJ6_AC 2050 <sup>a</sup>				Exon 22	20340061	3051	cgactatcagcA/Gtcicagagggac	0.002
MPJ6_AC 2051 <sup>a</sup>				Exon 23	20340337	3181	cacaagaactcG/Tgaacaataacc	0.002
MPJ6_AC 2052	<u>rs4148396</u>	ssj0000399	17, 26	Intron 23	20340470	IVS23 +56	ggatcttctgaC/Taggaggaatta	0.002
MPJ6_AC 2074 <sup>a</sup>				Exon 24	20342724	3320	ttaatgcttccT/Gggggataatcag	0.222
MPJ6_AC 2053	<u>rs3740069</u>			Intron 24	20342843	IVS24 +25	atggctaaagcaT/Ccctctctctc	0.030
MPJ6_AC 2075 <sup>a</sup>				Intron 24	20342880	IVS24 +62	agccagcctctT/Ctctgagaatct	0.002
MPJ6_AC 2054	<u>rs3740068</u>			Intron 24	20342926	IVS24 +108	cactcactctcC/Tcctcagcagctt	0.023
MPJ6_AC 2055 <sup>a</sup>				Intron 24	20344318	IVS24 -56	agaaaggaggaaG/Aaggtgtagtccc	0.002
MPJ6_AC 2056 <sup>a</sup>				Intron 26	20352061	IVS26 -21	atgatgatttcA/Ggtctctggttt	0.002
MPJ6_AC 2057 <sup>a</sup>				Intron 27	20352227	IVS27 +44	ggcaaaaaaacA/Gtcaactcctc	0.008
MPJ6_AC 2058	<u>rs3740067</u>	ssj0000404	17, 26	Intron 27	20352307	IVS27 +124	aaagtttctttC/Gctcaactcaaa	0.222
MPJ6_AC 2076	<u>rs4148401</u>		26	Exon 28	20352688	3927	ccaagtcgggaC/Tgaccctgagctg	0.002
MPJ6_AC 2022	<u>rs3740066</u>	ssj0000407	8, 12, 13, 17, 18, 20, 26	Exon 28	20352733	3972	cactctgacatC/Tggtagcatggag	0.216
MPJ6_AC 2059 <sup>a</sup>				Intron 28	20352920	IVS28 +172	agggaaggatagC/Tagccaggatca	0.004
MPJ6_AC 2060 <sup>a</sup>				Intron 29	20354201	IVS29 +136	ctfgagctagtC/Tcctaggtaggac	0.002
MPJ6_AC 2061	<u>rs3740065</u>	ssj0000408	26	Intron 29	20354219	IVS29 +154	gatggacagcA/Gtttccagaactt	0.367
MPJ6_AC 2062	<u>rs3740064</u>	IMS-JST090926	17	Intron 29	20355209	IVS29 -35	cttttctgcatG/Agcccccaacagc	0.015
MPJ6_AC 2063 <sup>a</sup>				Intron 30	20358793	IVS30 -92	ggggggtttgaA/Gagctctatcgg	0.008
MPJ6_AC 2064	<u>rs3824610</u>	IMS-JST185750		Intron 30	20358832	IVS30 -53	ccccctgccccgC/Tgcttctctgg	0.051
MPJ6_AC 2077 <sup>a</sup>				3'-UTR	20359975	*61 <sup>c</sup>	taattttatttt/Gtataaaatacag	0.002
MPJ6_AC 2065 <sup>a</sup>				3'-Flanking	20360190	*193+83 <sup>c</sup>	tattctcttgcC/Gtttcaattctgt	0.002

<sup>a</sup>Novel genetic variation<sup>b</sup>delGCTCCCAACTTATTCGCAGTACTGGTGCCAGAAATTTGATAATACAAAGAGCTTAGTAG/insTATTTACCT<sup>c</sup>Numbered from the termination codon.

Fig. 1





## 胃癌治療の新しいエビデンスを求めて—臨床試験の取り組み—

# HGCSG(北海道消化器癌化学療法研究会)での 取り組みと現状

*Hokkaido Gastrointestinal Cancer Study Group (HGCSG) - Activity and current status -*

小松 嘉人\* 結城 敏志 浅香 正博\*\*  
KOMATSU Yoshito YUKI Satoshi ASAKA Masahiro

われわれは2000年にHGCSGなる、手術不能・再発消化器癌に対する癌治療研究グループを旗揚げした。グループ内での化学療法を標準化し、北海道発のエビデンスの確立を目指すという高い目標を掲げた。現在、胃癌では5-FU耐性胃癌に対するIrinotecanとPscitaxel併用のPhase II studyと高齢者胃癌に対するDocetaxelとS-1の併用療法のPhase II studyが動いている。

われわれは2000年1月20日、北海道・札幌において北海道消化器癌化学療法研究会(Hokkaido Gastrointestinal Cancer Study Group : HGCSG)なる、手術不能・再発消化器癌に対する癌治療研究グループを旗揚げした。それまで北海道内では、消化器癌化学療法に対する関心が高いとは言えず、施設ごとに違った治療が無秩序に行われている状況であった。これを標準化・統一化することによって治療の質をあげ、グループ間の連携をとり、データをまとめて報告することにより、北海道発の消化器化学療法治療のエビデンスの確立を目指すという高い目標を掲げて誕生した。

HGCSGは北海道大学病院・消化器内科(第三内科)<sup>1)</sup>に事務局を置き、同科 浅香正博 教授を会長、筆者を代表とし、研究会事務局(といっても当時は筆者のみ)が、施設と連絡をとり、参加をお願いし臨床試験実施可能と判断した当科関連病院にのみ参加して頂いていた。当初はクロ-

ズな研究会として設立されたが、現在ではオープン化し、当会の理念に協賛する施設には、大学等の派閥を越えて入会し、活動して頂いている。必ずしも全臨床試験すべてに参加する義務もなく、参加可能なプロトコルのみ協力するというような柔軟な参加も可能にしている。現在、法人格はないがNPO設立にむけ準備中である。したがって、現時点では活動財源は特別なものはなく、第3内科への寄付金、受諾研究費、委任経理金の一部を活動にあてている。各施設への研究分担金などはなく、各施設の努力と熱意に頼っている状況である。プロトコルの立案からIRBの通過、試験の開始まではおよそ3~4ヵ月を要している。登録方法はプロトコルごとに異なるが、FAX登録が主で、一部web登録も実施している。CRFの記入は各施設の医師が努力して記入して下さっている。CRFは紙媒体への記載が中心であるので、事務局より発送し、臨床医自身で

北海道大学病院第3内科 \*講師(地域医療連携センター 副センター長/HGCSG代表) \*\*教授

**Key words** : 北海道/HGCSG/臨床試験



## 札幌市

北海道大学病院 第三内科/腫瘍内科  
 札幌北楡病院 消化器科  
 市立札幌病院 消化器科  
 北海道消化器科病院 内科  
 愛育病院 消化器科  
 NTT東日本札幌病院 消化器内科  
 西札幌病院 消化器科  
 札幌社会保険総合病院 消化器科  
 札幌通信病院 第一内科  
 札幌清田病院  
 恵佑会札幌病院

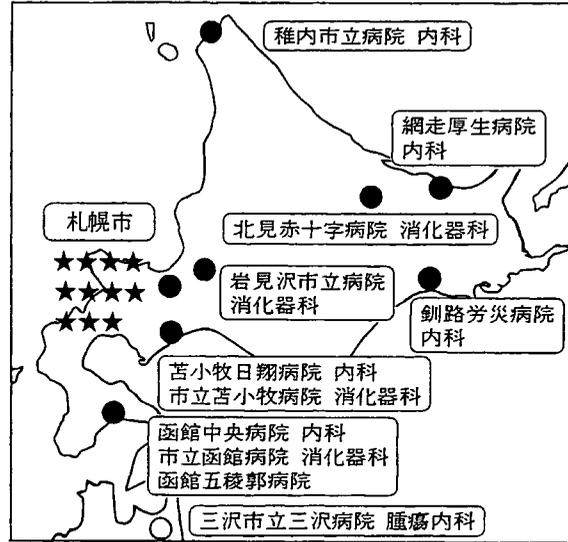


図1 参加協力施設について

記載の上返送して頂いている。内容の不備や空欄などは、事務局でデータマネージャーがチェックし、事務局医師との協議確認の上、事務局から訂正依頼の再送をし、適宜メールや電話等で催促をした上で、再提出して頂いている。一部はWeb上での登録を開始しており、こちらは専門の会社と契約の上、すべてインターネット上で症例の登録やCRF記載が可能となっている。施設の訪問や監査については、その必要性は十分に感じているものの、マンパワーや費用の問題もあり完全実施はできていない。厳密な意味でのAudit・Monitoringはないが、事務局から不定期に施設を訪問し、プロトコル説明、CRF記載チェック、簡易監査等を実施している。Dataの集計・解析には、独自のデータセンター・解析センターを有していないため、各方面の解析担当者に相談しながら事務局で解析したり、大学の医療情報学分野の統計担当者をお願いして解析をして頂くことにしている。しかし、こちらも自前での解析ができるよう準備をはじめている。効果安全性委員会は、第三者の組織として独立して組織しており、studyに直接参加しない科、あるいは病院の医師に依頼して、必要時に開催して審議頂いている。事務局のスタッフであるが、医師は代表である筆者を含め5人が病院業務と兼任している。医師以

外ではがん集学的治療研究財団認定マネージャーが医局秘書兼任で1名、認定を目指すマネージャーが1名と最近では少しずつ充実してきている。参加施設については、設立当初は札幌市内の2~3施設だけであったが、現在では図1の如く、北海道内の各地方の基幹となる病院の内科・消化器内科に参加して頂くことができるようになってきた。HGCSGの会合としては年に2~3回の定期総会と必要に応じて、臨時の教育講演会や、事務局が出向く形でプロトコル説明会や検討会を実施している。各定期総会時には事務局から各臨床試験の進捗状況や、国内外でのメジャーな学会へのグループからの発表演題についての報告をし、グループに所属する医師に最新の情報を提供し、知識を共有できるよう努めている。また事務局メンバーは癌治療関連の国内外でのメジャー学会には必ず出席をし、興味深い最新の報告については、いち早くメンバーに伝えることができるよう努めている。同時に総会の後半では著名な各方面の講師をお招きして、1時間の特別講演をお願いしており、一線で活躍する先生の講演を聴き、ディスカッションすることでグループメンバーの知識や実力の向上となるよう努めている。

HGCSGは、当初は2000年に初めて計画した胃癌に対するIRINOTECAN+S-1併用療法(IRIS

表1 HGCSGでPRSに登録中の臨床試験

**ClinicalTrials.gov** Linking patients to medical research  
Developed by the National Library of Medicine

A service of the U.S. National Institutes of Health

Home Search Listings Resources Help What's New About

Search results for HGCSG [ALL-FIELDS] are shown below.

Include trials that are no longer recruiting patients. [Search-Within-Results](#) [Query Details](#) [Map of locations](#)

7 studies were found.

- Recruiting [Phase III Study of Oral S-1 Plus Gemcitabine in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer](#)  
Condition: Pancreatic Cancer
- Recruiting [Phase III Study of Paclitaxel Plus CPT-11 in Pts. With 2nd Line Chemotherapy of Inoperable or Recurrent GC.](#)  
Condition: Gastric Cancer
- Recruiting [Phase III Study of Oral S-1 Plus Docetaxel in Elderly Patients With Advanced Gastric Cancer.](#)  
Condition: Gastric Cancer
- Recruiting [IRIS Followed by mFOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer](#)  
Condition: Metastatic Colorectal Cancer
- Recruiting [Randomized Phase III Adjuvant Study for Stage III Colorectal Cancer](#)  
Condition: Colorectal Cancer
- Recruiting [Phase III Study of TPF as First-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Esophageal Cancer.](#)  
Condition: Esophageal Cancer
- Recruiting [Phase III Study of Taxotere, CDDP and 5-FU \(TPF\) in Pre-Treated Pts With Metastatic Esophageal Cancer.](#)  
Condition: Esophageal Cancer

[Display Selected Studies](#)

---

U.S. National Library of Medicine, Contact NLM Customer Service  
National Institutes of Health, Department of Health & Human Services, USA.gov  
Copyright, Privacy, Accessibility, Freedom of Information Act

療法)の第I/II相臨床試験の登録に参加して頂くことで活動を開始した。このstudyはわがグループにとって初めての臨床試験でもあり、その症例の登録には時間を要したが何とか終了することができた。初めてのstudyであったにも関わらず、2001年ECCO、2002年ASCOにおいて、その結果がアクセプトされるという幸運に恵まれたため、事務局、参加施設の志気も高まり、グループへの協力施設数の増加にも繋がった<sup>2)3)</sup>。現在では、その対象癌腫は胃癌のみではなく、消化器悪性腫瘍全般であり食道癌、胃癌、大腸癌、膵癌、胆嚢癌、消化管間質腫瘍(GIST)の手術不能症例などに広がっている。今まではPhase I、IIが中心の臨床試験が主であったが最近では進行大腸癌の第一次治療と大腸癌術後補助化学療法においてPhase IIIを計画・登録開始をすることができた。現在、終了したのものも含めて、胃癌が4件、食道癌は2件、膵癌が1件、大腸癌が3件となっている。主な臨床試験は米国FDAのClinical Trial Governmentの臨床試験事前登録システムであるProtocol Registration system<sup>4)</sup>へ登録し、実施することを心がけている。その画面を表1へ記した。なかでも、現在わがグループが最も力を入れている二つのphase III studyを以下に簡単に

紹介したい。

一つめは治癒切除不能進行再発結腸・直腸癌に対するIRIS(CPT-11+S-1)療法とmFOLFOX6(L-OHP+I-LV+5-FU)療法のSequential試験、通称IFOX Studyとわれわれが呼んでいるものである<sup>5)</sup>。この試験は経口剤イリノテカンとS-1の併用というわがグループオリジナルのregimenである進行大腸癌に対するIRIS療法<sup>6)7)</sup>と、世界の標準的治療の一つであるmFOLFOX6<sup>8)</sup>を比較する非劣性試験である。この試験はフランスで行われた著名な試験であるTurnigund study<sup>9)</sup>を参考にデザインしたものである。IRISとmFOLFOX6との非劣性を何とか証明し、IRISが世界標準の一つに仲間入りできることを夢みて計画した。Phase IIIの実施のためには、上述のオリジナルメンバーだけでは症例登録がまったく間に合わないため、このstudyに御賛同戴けた、東北、新潟地区の新しい仲間の先生方にも協力して頂いている。またシステムの工夫として、web登録、CRFのインターネット記載など新しい試みも加えながら実施中の現在進行系のstudyである。

もう一つは、大腸癌補助化学療法Phase III試験である。こちらは、大腸癌術後補助化学療法としての経口抗癌剤療法の有用性と免疫賦活剤クレ

スチン(PSK)の上乗せ効果を比較する多施設での第三相試験(HGCSG-CAD STUDY)でありそのレジメン間の比較をするものである<sup>10)</sup>。320例という多数例での比較試験であり、とてもHGCSGオリジナルメンバーだけでは実現不可能な症例数であるため、北大腫瘍外科<sup>11)</sup>の先生の全面的な御協力を得て、その道内での多数の関連施設と力をあわせることにより共同研究として実施している。このStudyは将来の大腸癌補助化学療法としての経口抗癌剤による簡便かつ有効な標準的治療の開発という目的に加え、これからの癌診療において外科と内科が連携を強めて、いかにうまく協力して診療していくのかという意義も加わった重要な試験であると考えている。本稿の主目的である胃癌治療への取り組みとしては、当グループでは前述した胃癌IRIS療法の第I/II相試験が一番最初に計画されたものである<sup>12)</sup>。ASCO 2002にアクセプトされた後に、後期第II相試験も計画されたが、企業主導で同じようなレジメンのIrinotecanとS-1の併用療法の第三相試験が動き出したこと、JCOG 9912も追い込みに入ってきたこと等も考慮し、同様のレジメンの乱立を避ける意味からも、この二つの試験の結果を待つこととなりこの第II相試験の実施は中止された。それ以外に現在動いている臨床試験としては、5-FU耐性胃癌に対するIrinotecanとPaclitaxelの併用療法の第I/II試験が進行中であるが近年中に報告の予定である(表1)。また75歳以上の高齢者胃癌に対する1st lineとしてのDocetaxelとS-1の併用療法の第I/II試験(表1)が進行中であり、来たるべく高齢者社会にて増えるであろう年齢層にターゲットを絞ったユニークな臨床試験であると考えている。こちらも早急に登録を終了させるべく努力している。しかし、いずれも2nd

lineでの登録、高齢者の登録ということで、なかなか登録スピードが上がらず大変苦労している。現在のわがグループの問題点は、胃癌STUDYに限らず、症例の登録スピードが遅いことであると思われる。各施設における主治医先生の臨床試験の必要性に対する感覚をさらに高めて頂くことや、各施設への登録システムの簡素化、CRF記入に関する工夫やお手伝いなど事務局として努力できるところを工夫して改善に努めたいと思っている。

今回、この企画への投稿を依頼され、わがグループの成り立ちから現況までを紹介させて頂くこととなり、改めてわがグループについて鑑みることができた。反省点が多く、果たしてこの企画で紹介させて頂いて良いものなのか心配するところではある。しかし、わがグループは、新しい手術不能消化器癌の標準的治療を確立しようとする意欲のあるグループであることだけは間違いのないことであるので、その思いが伝われば幸いである。その思いを現実にするために今後もシステムの充実に努め、参加施設との相互関係を強めて、有益な報告をができるようにしていきたいと考えている。この項目をお読み頂き共同臨床研究に参加ご希望下さる方がいらっしゃれば、御連絡頂き、可能ならばぜひ一緒に活動して頂きたいと考えている。

最後になりますが、HGCSG協力参加施設の先生方、Phase IIIで御協力頂いている新規協力施設先生、当グループを支えてくれている事務スタッフの皆様そして、当グループアドバイザーを努めて頂いている市立三沢病院院長坂田 優先生に感謝申し上げたい。また皆様にはさらなる御協力を改めて御願いたい。

## 文 献

- 1) <http://halo.med.hokudai.ac.jp/~ge/>
- 2) Komatsu Y, Asaka M, Sakata Y, et al: Phase I/II clinical trial on the combination chemotherapy with CPT-11 and the new oral anticancer drug S-1 for advanced gastric cancer (AGC). *European Journal of Cancer* 37(Supplement 6): S288, 2001.
- 3) Komatsu Y, Asaka M, Sakata Y, et al: A phase I and PK study of S-1 and irinotecan(CPT-11) in patients with advanced gastric cancer(AGC). 2002 ASCO Annual Meeting Abstract No: 683.
- 4) <http://clinicaltrials.gov/ct>
- 5) <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00316745>
- 6) Komatsu Y, Yuki S, Asaka M, et al: Phase II clinical study of

- combination therapy with irinotecan and S-1 (IRIS) for inoperable recurrent advanced colorectal cancer: Hokkaido Gastrointestinal Cancer Study Group study HGCSG-0302). 2006 ASCO Annual Meeting Abstract No: 3589.
- 7) Komatsu Y, Yuki S, Asaka M, et al: Phase II study of oral S-1 plus irinotecan in patients with advanced colorectal cancer: Hokkaido Gastrointestinal Cancer Study Group HGCSG0302. *Jpn J Clin Oncol* 35(2): 88-89, 2005.
  - 8) Braun MS, Adab F, Seymour MT, et al: Modified de Gramont with oxaliplatin in the first-line treatment of advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 89(7): 1155-1158, 2003.
  - 9) Tournigand, et al: FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. *J Clin Oncol* 22: 229-237, 2004.
  - 10) <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00209742>
  - 11) <http://www.med.hokudai.ac.jp/~surg-2w/>
  - 12) Komatsu Y, Yuki S, Miyagishima T, Asaka M: Irinotecan plus oral S-1 in patients with advanced gastric cancer-biweekly IRIS regimen *Gan To Kagaku Ryoho* 33(Suppl 1): 75-78, 2006.

Current Organ Topics:	Lower G. I./Colon and Rectum 大腸癌
	IV. 大腸癌薬物療法の進歩 小松 嘉人 (北海道大学病院・第3内科・地域医療連携センター)

[Jpn J Cancer Chemother 34(11):1771-1776, November, 2007]

はじめに

国立がんセンター・がん情報サービスの最新がん統計のページ<sup>1)</sup>では、本邦の2004年の大腸癌がん死亡数は、男性では第4位、女性では第1位と報告されており、増加傾向にあるとされている。大腸癌の治療は、外科切除が基本だが、その30~40%は遠隔転移を有し、その多くが切除不能であり全身化学療法の適応となる。最近の大腸癌化学療法の進歩はめざましく、従来からのkey drugであるirinotecan, oxaliplatinを含んだレジメンの報告が増えたことに加え、いくつもの新規分子標的薬が開発され、様々な新レジメンが次々に報告されるようになってきている。本邦でも2007年6月にbevacizumabの保険承認がなされ、使用が可能となったため、やっとう欧米と同様のレジメンによる治療が実施できるようになってきた。

1. FOLFOX, FOLFIRI 療法

現在、大腸癌の薬物療法では、表1のごとく様々な薬剤を使用することができる。標準的治療の完成はこれらの薬剤を用いて、数々の臨床試験が繰り返し実施された結果に他ならない。図1はNational Comprehensive Cancer Networkのホームページ<sup>2)</sup>からダウンロードした米国での標準的治療のガイドラインである。PSが良好な患者に対しては図1のinitial therapyが推奨されており、現在では分子標的薬剤の併用が標準治療として認識されている。大腸癌の薬物療法は長い間、Leucovorin (LV)と5-fluorouracil (5-FU)の併用療法が世界の標準療法として実施されていたが、irinotecan, oxaliplatinの登場によりFOLFOX療法またはFOLFIRI療法を1st lineとするのが標準治療となった。FOLFOX療法はoxaliplatin, LV, 5-FUの併用療法でFOLFOX1~7の報告があるが、中でもFOLFOX4が、米国で行われたN9741試験<sup>3)</sup>において、従来の標準的治療であったIFL<sup>4)</sup>に対して奏効率(RR) (45% vs 31%), 無増悪生存期間(PFS) (8.7 M vs. 6.9 M), 生存期間(OS) (19.5 M vs. 15.0 M)のすべてにおいて優越性が証明されたことで一躍世界の標準的治療と認識された。また同時期に欧州ではFOLFIRI療法 (irinotecan+LV+5-FU)の臨床試験が

表1 大腸癌のkey drug  
標準的治療法の変遷

治療薬	米国	日本
5-FU	1962	1967
LV (+5-FU)	1991	1999
Irinotecan	1996	1995
Capecitabine	2001	未承認
UFT/LV	未承認	2003
S-1	未承認	2003
Bevacizumab	2004	2007
Cetuximab	2004	未承認
Panitumumab	2006	未承認

