

効率を示した<sup>9)</sup>。FOLFOX6はFOLFOX4と比して2日目の5FU静注がなく簡便であるため、当院ではFOLFOX6療法を用いている。筆者らは日本人51例に対してFOLFOX6を行い、有害事象に関して欧米の報告と同等であったと報告した<sup>10)</sup>。

FOLFOXを行うにあたり注意すべき点は、寒冷刺激により惹起される末梢の感覚障害を85~95%の高率にきたす点である<sup>11)</sup>。N9741試験では、総投与量が $800\text{mg}/\text{m}^2$ を超えると、約30%にG2/3の神経障害をきたすと報告されている。多くは可逆的であるが、1/4の症例では回復しないため、繰り返し投与する場合には、患者のQOLを考慮して休薬などの判断を行う必要がある。Maindrault-Goebelらは、FOLFOX7療法6コースでinfusional 5FUへ変更(stop)し、その後再びFOLFOX7を行う(go)、OPTIMOX試験を行った<sup>12)</sup>。FOLFOX7をstop and goした群では、FOLFOX4を継続した場合と同等の生存期間で、G3以上の神経毒性を軽減できるとしている。また、Gamelinらはオキサリプラチンを含むレジメを受けた161名の患者をレトロスペクティブに解析し、オキサリプラチンの投与前後にカルシウム/マグネシウムの点滴を受けた96名と、受けなかった65名を比較したところ、神経障害の発生頻度(3% vs 31%)と有意に前者で低く、抗腫瘍効果は同等であったと報告した<sup>13)</sup>。現在FOLFOXにマグネシウム/カルシウムを使用する群と、しない群での比較試験(CONCEPT試験)が行われており、その結果が待たれている。

また、FOLFOXのinfusional 5FU/LVの部分を経口フツ化ピリミジン製剤へ置き換える試みがなされており、

カベシタピンへ置き換えたXELOX(CapeOx)療法や、CAPOX療法、UFT/LVに置き換えたTEGAFOX療法などが検討されている。

## II. 術後補助化学療法

Andreらは、Stage II, IIIの大腸癌患者に対し、infusional 5FU/LV 12コースと、それにオキサリプラチンをオンした形であるFOLFOX4 12コースとを比較した<sup>14)</sup>。いわゆるMOSAIC試験であるが、3年無増悪生存割合は5FU/LV群で72.9%、FOLFOX4群で78.2%と有意にFOLFOX4で優れていた。2005年ASCO(米国臨床腫瘍学会)発表でも4年無増悪生存割合69.8% vs 76.4%とさらにその差は広がっていると報告された。またNSABP C-07試験ではbolus 5FU/LV(RPMI)療法に対するオキサリプラチンの上乗せ効果についての検証が行われ、Stage II, IIIの大腸癌患者に対する術後化学療法として、bolus 5FU/LVとそれにオキサリプラチンをオンしたFLOX療法を比較した<sup>15)</sup>。3年無増悪生存割合は71.6%と76.5%と有意にFLOX療法群で高かった。これにより、オキサリプラチンが術後補助化学療法において、有用な薬であることが再確認された。

## III. アバステン™ (ベバシズマブ)

ベバシズマブは、抗VEGF-A(血管内皮細胞増殖因子)抗体であり、血液中のVEGF-Aに結合することで、受容体への結合をブロックし、それ以下のシグナルを遮断する働きがある。血中VEGFの増加はさまざまな癌において

予後や転移に相関するといわれ、VEGF受容体-1欠損マウスでは、腫瘍の増殖、転移が抑制される。また、ベバシズマブの投与により、無秩序な血管がより正常に近い状態となり、抗癌薬の局所へのデリバリーが改善されるともいわれている<sup>16)</sup>。

ベバシズマブはさまざまな癌で開発が行われているが、大腸癌では、Hurwitzらが、IFL療法+placebo群と、IFL療法にベバシズマブ5mg/kgを隔週併用投与した群、そして5FU/LVにベバシズマブ5mg/kgを併用群の3群にて比較試験(AVF2107g)を行い、それぞれ生存期間中央値(IFL群15.6ヵ月 vs IFL+ベバシズマブ群20.3ヵ月 vs 5FU/LV+ベバシズマブ群18.3ヵ月)とベバシズマブの上乗せにより生存期間の延長が示された<sup>17)</sup>。また、有害事象としては、高血圧がplacebo群で8.3%であったのに対し、ベバシズマブ群で22.4%と有意に高かった。これ以外にも出血や蛋白尿など、従来の抗癌剤とは毒性のプロファイルが異なるということが示唆されたが、特に注意すべき点はベバシズマブ併用群で消化管穿孔が数例に認められたことで、今後実際にベバシズマブが臨床の場で使用されるにあたり、慎重な対応が必要である。

また、イリノテカン不応症例に対する二次治療としてFOLFOX4単独群と、FOLFOX4+ベバシズマブ10mg/kg群で行われたECOG3200試験では、生存期間中央値(10.8ヵ月 vs 12.9ヵ月)と、ベバシズマブ併用群で有意な生存期間の延長が認められ、ベバシズマブが大腸癌の化学療法のkey drugの1つであるという認識を確固たるものにした<sup>18)</sup>。これを受けて、進行中であった

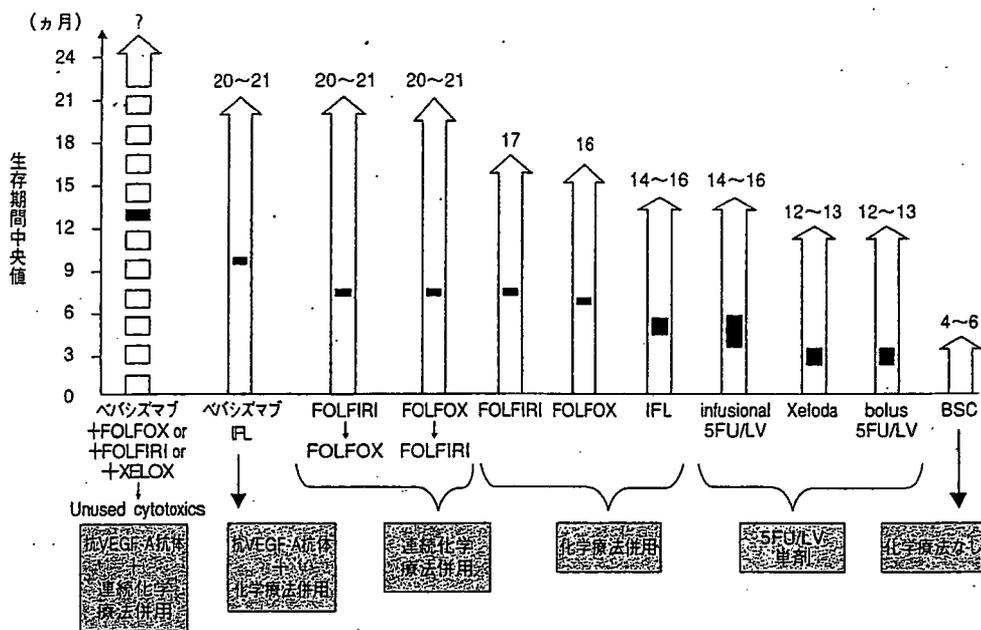


図2. 大腸癌に対する治療と生存期間の進歩  
■：無増悪生存期間

(文献<sup>20)</sup>より引用改変)

SWOG0303などベバシズマブなしの armをもつ臨床試験が、エントリーが少なくなり中止になった。Hochsterらは初回治療例に対して、mFOLFOX6療法と、bFOL療法と、XELOX (CapeOx)療法の3群をランダム化第II相試験を行い比較検討した (TREE-1)。またそれぞれの群にベバシズマブを併用した同様のランダム化第II相試験も行った (TREE-2)<sup>19)</sup>。プライマリーエンドポイントは毒性であり、G3/4の毒性については、各群で許容できるとの結論であった。しかし、ベバシズマブ群では2.8~4.2%の消化管穿孔が認められ、創傷治癒遅延なども特徴的な毒性としてあげられた。有効性については、奏効率はそれぞれ TREE-1 (mFOLFOX6 40.8% vs bFOL 20.0% vs CapeOx 27.1%), TREE-2 (mFOLFOX6 + ベバシズマブ 52.1% vs bFOL + ベバシズマブ 34.3% vs

CapeOx + ベバシズマブ 45.8%)とベバシズマブの上乗せ効果が示唆された。現在初回治療例に対してFOLFOX4 or XELOX ± ベバシズマブの2 × 2の比較試験 (NO16996)が行われており、結果が待たれている。

### おわりに

大腸癌は、オキサリプラチン、ベバシズマブの導入により、生存期間中央値が20ヵ月以上という時代に突入した (図2)<sup>20)</sup>。これら以外にも、セツキシマブや、PTK/ZKなど新たな薬が検討されている。効果的な治療の速やかな導入は、社会的な要求でもあるが、イリノテカン、オキサリプラチン不応となった症例に対しては、ベバシズマブによる治療を行うべきでないという勧告が2005年10月にFDAよりなされたように、新薬であれば、使えばよいと

いうわけではない。使うべき適応をしっかりと見きわめて、効果的な治療を行わなければならないし、出血や消化管穿孔など、それぞれの薬特有の副作用に対して常に注意を払いながら導入すべきである。

### 文 献

- 1) Kidani Y, Noji M, Tashiro T : Antitumor activity of platinum (II) complexes of 1,2-diamino -cyclohexane isomers. *Gann* 71 : 637-643, 1980
- 2) Becouarn Y, Ychou M, Ducreux M, et al : Phase II trial of oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. *Digestive Group of French Federation of Cancer Centers. J Clin Oncol* 16 : 2739 - 2744, 1998
- 3) Machover D, Diaz-Rubio E, de Gramont A, et al : Two consecutive phase II studies of oxaliplatin (L-OHP) for treatment of patients with

- advanced colorectal carcinoma who were resistant to previous treatment with fluoropyrimidines. *Ann Oncol* 7 : 95-98, 1996
- 4) De Gramont A, Figer A, Seymour M, et al : Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18 : 2938 - 2947, 2000
  - 5) Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al : A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22 : 23-30, 2004
  - 6) Rougier P, Lepille D, Marre A, et al : Antitumor activity of three second-line treatment combinations in patients with metastatic colorectal cancer after optimal 5FU regimen failure : a randomized, multicentre phase II study. *Ann Oncol* 13 : 1558-1567, 2002
  - 7) Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, et al : Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin : interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 21 : 2059-2206, 2003
  - 8) Maindrault-Goebel F, Louvet C, André T, et al : Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). *Eur J Cancer* 35 : 1338-1342, 1999
  - 9) Tournigand C, Andre T, Achille E, 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) 加藤 健, 濱口哲弥, 白尾国昭, 他 : 前化学療法歴を有する切除不能進行・再発大腸癌患者を対象とした, フルオロウラシル/ロイコポリンとオキサリプラチン併用療法 (FOLFOX6) の臨床第II相試験 第43回日本癌治療学会抄録集, S8-7, 2005
  - 11) Extra JM, et al : Phase I study of oxaliplatin in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 25 : 299-293, 1990
  - 12) Maindrault-Goebel F, Tournigand C, Andre T, et al : Oxaliplatin reintroduction in patients previously treated with leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 15 : 1210-1214, 2004
  - 13) Gamelin L, et al : Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions : a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 10(12 Pt 1) : 4055-4061, 2004
  - 14) Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al : Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 350 : 2342-2351, 2004
  - 15) Wolmark N, Wieand S, Kuebler JP, et al : A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon : Results of NSABP Protocol C-07. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 23 : LBA3500, 2005
  - 16) Hicklin DJ, Ellis LM, et al : Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 23 : 1011-1027, 2005
  - 17) Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al : Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin : an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 23 : 3502-3508, 2005
  - 18) Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al : High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer : Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 23 : 2, 2005
  - 19) Hochster HS, Welles L, Hart L, et al : Safety and efficacy of bevacizumab (Bev) when added to oxaliplatin/fluoropyrimidine (O/F) regimens as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) : TREE 1 & 2 Studies. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 23 : 3515, 2005
  - 20) Venook A : Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 10 : 250 - 261, 2005

# 6

## テガフル・ギメラシル・オテラ シルカリウム配合カプセル剤

■商品名：ティーエスワン カプセル (20 mg, 25 mg)

### a. 特徴と作用

TS-1 は本邦において開発された5-フルオロウラシル (5-FU) のバイオケミカルモジュレーションを利用した新規経口抗癌剤である。本剤は5-FUのプロドラックであるテガフル (tegafur: FT) と、5-FUの分解酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) を強力に拮抗阻害するギメスタット (gimostat: CDHP), さらに消化管での5-FUのリン酸化を阻害し消化管毒性を軽減するオタスタットカリウム (otastat potassium) を、それぞれ、モヒ比 1:0.4:1 に配合したものである。5-FUは各種固形癌、特に胃癌化学療法における key drug のひとつであるが、本剤は5-FUの有効血中濃度を長時間維持することにより抗腫瘍効果を高め、付随して増大する消化器毒性を軽減することを可能にした。これまでのところ、第Ⅱ相臨床試験の結果までしか報告されていないが、現在TS-1単剤またはTS-1の併用療法を試験治療とするいくつかの大規模第Ⅲ相試験が進行中であり、その結果が期待されるところである。

### b. 適応

胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌

### c. 投与方法

TS-1単剤療法と比較的多用されているTS-1 + CDDP併用療法の投与方法を示す。

#### a) TS-1単剤療法

体表面積により表F-3の基準量にて投与を行う。

表F-3の基準量を朝夕食後の1日2回、28日間連日経口投与し、14日間休薬する。これを1クールとして投薬を繰り返す。

表 F-3 TS-1 の投与基準量

体表面積	初回基準量 (テガフル相当量)
1.25 m <sup>2</sup> 未満	40 mg/回
1.25 m <sup>2</sup> 以上～1.5 m <sup>2</sup> 未満	50 mg/回
1.5 m <sup>2</sup> 以上	60 mg/回

## b) TS-1 + CDDP 併用療法 (CDDP 投与時のみ短期入院治療とする)

投与量 S-1 80 mg/m<sup>2</sup>/日 (S-1 単独療法に同じ)

CDDP 60 mg/m<sup>2</sup>/日 120 分点滴静注

投与日 S-1 21 日間連日内服, 14 日間休止

CDDP 第 8 日のみ

これを 1 クールとして 5 週間ごとに繰り返す

## d. 効果および副作用

手術不能または再発胃癌 (初回化学療法例) を対象に TS-1 単剤療法の 2 つに第 II 相臨床試験が行われた。2 つの試験をあわせた奏効率は 44.6 % (45 例/101 例) であり, 生存期間の中央値は 244 日 (1 年生存率 36.6 %) であった。

第 II 相臨床試験でみられた主な副作用を表 F-4 に示す。本剤の投与制限毒性 (DLT) は骨髄抑制 (特に白血球減少) であり, その他, 消化器毒性 (特に下痢) に対する注意が必要である。その他の臨床試験も含め, 好中球減少, 食欲不振, 発疹などが認められている。なお, 重大な副作用として, 肝障害, 溶血性貧血などが報告されているので注意が必要である。

## e. 注意点

治療を開始するにあたって, 胃癌の化学療法における一般的考え方として, 全身状態が比較的良好 (performance status: 2 または 3 以上), 各臓器機能が保たれており (肝, 腎, 心, 肺, 骨髄機能など), 重篤な合併症がない症例が治療の対象であることを認識しておく必要がある。TS-1 投与中は, 少なくとも 2 週間に 1 回以上の血液検査および診察を行う。副作用が発現した場合はその重症度により, 休薬, 減量を行う。

他のフッ化ピリミジン系抗癌剤との併用や, 抗真菌剤フルシトシンとの併用は

## F. 代表的な薬剤

表 F-4 TS-1 の副作用 (第II相試験の結果より)

n=101	Grade				≥ Gr. 3
	1	2	3	4	
白血球減少	28	15	2	0	2%
貧血	12	16	5	0	5%
血小板減少	5	2	0	0	0%
口内炎	10	0	0	0	0%
下痢	7	1	2	0	2%
皮疹	8	4	0	0	0%
色素沈着	20	0	0		0%
悪心・嘔吐	8	0	0		0%
倦怠感	9	1	1	0	1%

(NCI-CTC ver. 2.0 より)

重篤な骨髄抑制や消化器毒性をきたす危険があるため、併用禁忌である。フェニトイン、ワルファリンカリウムとの併用は、各薬剤の作用増強をきたすおそれがあり注意を要する。また、放射線療法との併用でも毒性増強の可能性があり、同じく注意を要する。重篤な腎障害を有する患者では、CDHPの腎排泄が著しく低下し、血中フルオロウラシル濃度が上昇し、骨髄抑制などの副作用が強くあらわれるおそれがあるのでこれも注意が必要である。

〈新井達広 白尾國昭〉

## 5. 胃 癌

### a. 切除不能または再発胃癌に対する標準化学療法

画像診断や手術手技の進歩により、我が国の胃癌に対する治療成績は全体的に向上したが、切除不能または術後再発胃癌の予後は依然として不良である。これら切除不能または術後再発胃癌に対しては化学療法が適応となるが、世界的にみてもいまだ標準治療が定まっていないのが現状である。本稿では、胃癌化学療法の現状について概説し、ついで治療の実際について述べる。

切除不能・術後再発胃癌を対象に抗癌剤施行群と抗癌剤治療を行わず症状緩和のみを行った best supportive care (BSC) 群の比較を行った4つの無作為化比較試験により、化学療法群での有意な生存期間延長が確認されている<sup>1)</sup>。生存期間の中央値は、概ね化学療法群9～12カ月、BSC群3～4カ月である。これらの試験で用いられた治療法は同じではないが、5-FUをkey drugとしたレジメンで生存期間の延長が認められており、現在行われている実践的治療の根拠となっている。

胃癌に対して有効性が確認されている抗癌剤についてみると、各単剤での奏効率は、概ね20%前後である(表G-9)。近年、S-1、CPT-11、Taxane系薬剤が

表 G-9 胃癌に対する各単剤での効果

薬剤	評価可能症例数	奏効率 (%)	95%信頼区間 (%)
5-FU	416	21	17～25
MMC	211	30	24～36
doxorubicin	141	17	11～23
CDDP	139	19	12～25
Epi-doxorubicin	80	19	10～27
UFT	188	28	22～34
CPT-11	76	18	9～27
paclitaxel	60	23	13～34
docetaxel	129	17	11～25
S-1	101	45	35～54

ど胃癌に対して効果を認める新規抗癌剤がいくつか登場した。特に S-1 は単剤で、奏効率 45 % と良好な結果が得られている。現在のところ 5-FU 単剤持続静注療法, FP (5-FU + CDDP), FAMTX (5-FU + ADR + MTX)<sup>2)</sup>, ECF (Epi-ADR + CDDP + 5-FU)<sup>3)</sup>, ELF (VP-16 + 5-FU + LV)<sup>4)</sup> などが, 第Ⅲ相試験によってエビデンスが得られた標準治療に準ずる治療法として認識されている (表 G-10)。これらのうち, 我が国では初回治療例を対象にした 5-FU 持続静注 vs CDDP + 5-FU vs UFT + MMC の第Ⅲ相試験が行われた (JCOG: Japana Clinical Oncology Group)。本試験において, 5-FU 単剤持続静注群に比べ, 他の併用療法群での生存期間の延長は認められず, 5-FU 持続静注群の毒性が最も少ないという結果が得られたため, 5-FU 単剤持続静注療法が今後の比較試験の control arm であると結論された<sup>5)</sup>。他の試験においても, 現時点では 5-FU 単剤を生存期間で上回る治療法は存在していない。

現在, 新たな治療法開発のため新規薬剤を含むいくつかの併用療法の検討が行われてる。CPT-11 は CDDP との併用により, 初回治療例において奏効率 58.6 %, 生存期間中央値 (MST) 322 日とこれまでにない良好な成績が報告されたため<sup>6)</sup>, TS-1 単独療法とともに, 現在進行中の JCOG 第Ⅲ相試験に組み込まれて

表 G-10 胃癌に対する併用療法の第Ⅲ相試験

治療法	報告年	研究 グループ	症例数	奏効率 (%)	生存期間 (中央値)
FAM/FAMTX	1991	EORTC	103/105	9/41*	29/42 週*
FAMTX/EAP	1992	MSKCC	30/30	33/20	7.3/6.1 カ月
EFP/FEM	1992	Spain	49/49	30/13*	4.2/7.9 カ月
5-FU/FAM/FP	1993	Korea	94/98/103	26/25/51*	31/29/37 週
5-FU/FAP/ FAMe/FAMe + TZT	1994	NCCTG	69/51/53/79	NA	6.1/-/6.1/7.7 カ月
FAM/PELF	1994	Italy	52/85	15/43*	5.6/8.1 カ月
FAMTX/ECF	1997	England	130/126	21/45*	6.1/8.7 カ月*
FAMTX/ELF/ FP	2000	EORTC	133/132/134	12/9/20	6.7/7.2/7.2 カ月
5-FU/FP/UFT + MMC	2003	JCOG	105/105/70	11/34*/9	7.1/7.3/6.0 カ月

\*; p&lt;0.05

## G. 疾患別標準治療

いる。この試験は、5-FU 持続静注療法を対照とした 3 arm の比較試験である。さらに、TS-1 + CDDP の併用療法第 I / II 相試験において、至適投与量が決定され、奏効率も 76 % と期待できる結果が得られたため<sup>7)</sup>、現在 TS-1 単独療法との比較試験が行われている。その他、TS-1 vs 5-FU + l-LV 療法、TS-1 vs TS-1 + CPT-11 併用療法、5-FU + CDDP vs 5-FU/LV + CPT-11、5-FU + CDDP vs 5-FU + CDDP + Taxotere (DCF) などの大規模比較試験が内外で検討されており、最近これらの結果が続々と発表されつつある。

一方、胃癌における特殊な転移形式として、腹膜播種があげられる。腹膜播種は腹水貯留、消化管狭窄、水腎症などをきたし、患者の QOL に大きな影響を及ぼす病態であるため、患者の全身状態が不良であることが多く、従来は積極的な化学療法の対象となり難いと認識されていた。しかし、癌性腹膜炎による腹水症例を対象とした、MTX + 5-FU 時間差療法の第 II 相試験が行われ、腹水に対する奏効率（明らかな腹水の減少）が 35 % と良好であったことより<sup>9)</sup>、腹膜転移例を対象に、現在、JCOG で MTX + 5-FU vs 5-FU 持続静注療法の比較試験が行われている。さらに、腹膜転移例に対する 2 次治療として、Taxol 単独療法の第 II 相試験も開始された。しかし、全身状態が不良な（PS 2 または 3 以下）腹膜転移例では、重篤な副作用が起こることがあり、慎重な適応決定と有害事象管理が必要である。

### b. 化学療法の実際—方法および留意点—

胃癌化学療法においては、上記の通り 1 次治療による生存期間延長が認められている。対象は手術不能な進行がんまたは術後再発胃癌である。術後の補助化学療法による延命効果はいまだ明確でなく、通常、実践治療においては行わない。適応は全身状態が良好であること [PS 2 (または 3) 以上]、骨髄・心・肺・肝・腎機能が保たれており、重篤な合併症がみられないことなどである。治療法は第 III 相試験で有用性が認められた治療法を選択することになるが、胃癌領域ではまだ標準治療が定まっていないこともあり、混乱の原因にもなっている。本稿では、過去の第 III 相試験でエビデンスが得られている治療法、および我々が現在行っている第 III 相試験に組み込まれている 3 つの治療法（5-FU 持続静注療法、TS-1 単独療法、CPT-11 + CDDP 療法）の処方例および留意点について下記に記す。その他、5-FU/LV + CPT-11、5-FU + CDDP + Taxotere (DCF)、TS-

1 + CDDP, TS-1 + CPT-11なども、第Ⅲ相試験で検討中であるが、その詳細に関しては他書に譲る。また、腹水、腸管狭窄などを認める腹膜転移を主体とする症例に対する治療法として、我々が行っている試験治療2つを紹介する(5-FU持続静注療法, MTX + 5-FU時間差療法)。治療法が決定されたら、これを原病の増悪がみられるまで長期継続することが重要であり、これが延命効果につながると思われる。長期継続するためにも、CDDP投与以外は基本的に外来治療となる。CDDP投与のための入院は短期間とする。外来治療または短期入院の繰り返しなどの場合、外来での副作用管理(患者への副作用情報の提供と対策法, 緊急外来, 入院の受け入れなど)が重要であり、病院としての体制を整えておく必要がある。1次治療に不応となった場合、前治療で使用されていない薬剤を用いた2次治療が行われることが多いが、2次治療による明らかな延命効果は確認されていない。

a) 5-FU持続静注療法(短期の入院を繰り返す)

投与量 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/日

投与日 5日間持続点滴静注

以上4週間ごとに繰り返す

[治療における留意点]

- ・毒性は比較的軽度であるが、粘膜・皮膚毒性(口内炎, 下痢, 手足症候群, 色素沈着など)に対する予防, 治療を要することがある。

(例)

5-FU \_\_\_\_\_ mg + ソリタ T3G 1,500 ml (24時間持続点滴)

通常, 予防的な制吐剤投与は不要である。

〈嘔気時〉

プリンペラン 3A + 生食 50 ml またはナウゼリン坐薬 60 mg

セレネース 1/2 A + 生食 50 ml

〈水様下痢時〉

ロペミン 2 cap/回 (消退するまで, 1日3~4回を目安に継続)

〈口内炎時〉

ハチアズレ含嗽, デキササルチン軟膏などのステロイド製剤外用

〈手足症候群〉

デルモベート軟膏などのステロイド製剤外用

G. 疾患別標準治療

b) S-1 単独療法 (外来治療)

投与量 S-1 80 mg/m <sup>2</sup> /日 (下表 G-11 参照) 内服 1 日 2 回朝夕食後 投与日 28 日間連日内服, 14 日間休止 以上 6 週間ごとに繰り返す
--

(例) 表 G-11:

体表面積	初回基準量
1.25 m <sup>2</sup> 未満	40 mg/回
1.25 m <sup>2</sup> 以上~1.5 m <sup>2</sup> 未満	50 mg/回
1.5 m <sup>2</sup> 以上	60 mg/回

通常, 予防的な制吐剤投与は不要であるが, 頓服使用ができるように処方しておく。

〈嘔気時〉

ナウゼリン坐薬 60 mg

セレネース内服

〈水様下痢時〉

ロペミン 2 cap/回 (消退するまで, 1 日 3~4 回を目安に継続)

〈口内炎時〉

ハチアズレ含嗽, デキサルチン軟膏などのステロイド製剤外用

[治療における留意点]

- ・本剤の DLT は骨髄抑制であり, 投与においては, 少なくとも 2 週間に  
回以上の血液検査を含む, 十分な状態観察を行う。
- ・腎機能障害を伴う場合, 血液毒性は高度となることが報告されており, ク  
レアチニンクリアランス, 血清クレアチニンの評価を行う。

c) CPT-11 + CDDP 療法 (短期入院および外来治療を繰り返す)

投与量 CPT-11 70 mg/m <sup>2</sup> /日 90 分点滴静注 CDDP 80 mg/m <sup>2</sup> /日 120 分点滴静注 投与日 CPT-11 第 1 日と第 15 日 CDDP 第 1 日のみ 以上 4 週間ごとに繰り返す
--

# オキサリプラチン

国立がんセンター中央病院内科

津田南都子 Naitsuko TSUDA

白尾 国昭 Kuniaki SHIRAO

## 医薬品情報

オキサリプラチン (エルプラット®) は1バイアル100 mgのオキサリプラチンを含む白色粉末状の製剤で、乳糖が添加物として用いられている。適用は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん、レポホリナートおよびフルオロウラシルの静脈内持続投与法との併用において85mg/m<sup>2</sup>のオキサリプラチンを1日1回2時間で点滴投与し、少なくとも13日間の休薬をおいて反復投与する。

## 開発の経緯

1969年に第一の白金製剤であるシスプラチンの抗腫瘍効果が発見されたが、シスプラチンは激しい悪心・嘔吐、腎毒性、神経障害などの重篤な副作用を認めるため、その副作用を改善するため多数の類縁体の開発が試みられた。シスプラチンのアミンラジカルを1,2-diaminocyclohexane (以下、DACH) ラジカルに置換することによって、シスプラチンと交差耐性のない良好な抗腫瘍効果をもつ安定な錯体が得られたが、その化合物はほとんど水には溶けなかった。水溶性を高めるためいくつかのDACH誘導体が塩素イオンと他のアニオン脱離基の置換によって合成された。DACH錯体は2つの幾何異性体に分けられ、trans異性体は2つの光学異性体trans-dとtrans-lに分けられた。このようにして各種のtrans-l-DACH白金化合物のうち、良好な水溶性とL1210マウス白血病細胞株に対する効果を有するオキサリプラチンが発見された<sup>1)</sup> (図1)。

オキサリプラチンはフランスで第I相臨床試験が実施され、130mg/m<sup>2</sup>の3週間に1回の静脈内投与が推奨用量とされた。その後1997年7月、はじめて大腸がんのsecond lineの治療薬として5FU+LVとの併用によりヨーロッパで承認された。日本でも承認が期待されていたが、2005年4月に治癒切除不能の進行・再発結腸・直腸がんに対し5FU+LVとの併用で承認された。

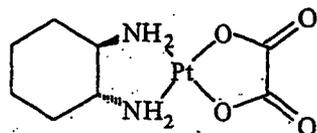


図1 オキサリプラチン構造式

ヨーロッパで承認された。日本でも承認が期待されていたが、2005年4月に治癒切除不能の進行・再発結腸・直腸がんに対し5FU+LVとの併用で承認された。

## オキサリプラチンの作用機序

オキサリプラチンはシスプラチンを代表とする白金誘導体の一員であり、両者の反応メカニズムは類似していると推測されている。オキサリプラチンは生体内変換 (biotransformation) により monochloro DACH platin, dichloro DACH platin, diaquo DACH platin になり、これら白金誘導体はDNAに結合する。オキサリプラチンとシスプラチンはDNA鎖内の同じ部位に結合して白金DNA付加体を形成しクロスリンクを形成する<sup>2)</sup>。白金DNA付加体によってゆがめられた2本鎖DNAには、構造変化を認識し修復タンパク質の結合を妨げるタンパク質 (HMG1, HMG2など) が結合し、がん細胞は細胞周期停止からアポトーシスへと誘導される<sup>3)</sup>。また白金DNA付加体はDNA損傷修復機能の1つであるミスマッチ修復系によって認識される。ミスマッチ修復に関与する遺伝子群は遺伝性非腺腫性大腸がん (hereditary non polyposis colorectal cancer: HNPCC) の原因遺伝子として同定されているが、その遺伝子 (hMLH1, hMSH2) を欠損した細胞株はシスプラチンに対しては耐性を示すが、オキサリプラチンには耐性を示さず、ミスマッチ修復遺伝子に異常を生じたがん細胞に対してもオキサリプラチンは作用する可能性がある。

米国NCIにおける抗悪性腫瘍剤の抗腫瘍活性の検討では、オキサリプラチンは大腸がん細胞株に対して特に強い活性を示し、またオキサリプラチンとシスプラチンは相乗的な効果を示した。また、種々の白金化合物の活性プロフィールを検討したところ、オキサリプラチンはシスプラチンやカルボプラチンとは異なる白金誘導体に分類された<sup>4)</sup>。

## オキサリプラチンの薬物動態

オキサリプラチンは投与後5時間で85~88%が血漿蛋白と共有結合し、主な血漿結合蛋白はアルブミンとγグ

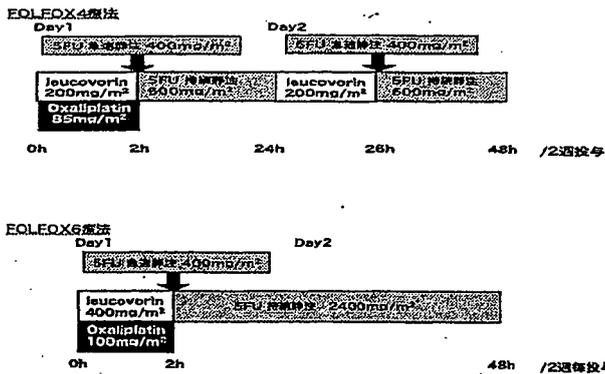


図2 FOLFOX4とFOLFOX6の投与方法

ロプリンである。オキサリプラチン単剤の静脈内投与では、血漿中白金濃度は2相性、限外過血漿中白金濃度は3相性に減少し、投与後24時間の尿中排泄は約30%である。限外過血漿中の白金のクリアランスはクレアチンクリアランスと相関しており、腎機能低下患者では消失が遅くなる可能性がある。腎機能の正常な患者と低下している患者での単回投与試験では、腎機能が低下している患者でクリアランスが有意に減少していたが副作用発現における差異は認められていない<sup>5)</sup>。ただし、腎機能低下患者での安全性は十分検討されていないため、投与には十分な注意が必要である。

### オキサリプラチンの薬物相互作用

オキサリプラチンはアルカリ性の薬物溶液や溶媒と混ぜたり、塩化ナトリウム溶液で溶解したり、アルミニウム製の器具等を用いて希釈、投与すると分解するため、ブドウ糖液での溶解が必要である。また塩基性溶液との混和、同じ点滴ラインでの同時投与も避ける必要がある。

### 大腸がんに対するオキサリプラチンの治療成績

#### 1. 切除不能・再発進行大腸がんに対する治療成績

切除不能および再発大腸がんに対して、オキサリプラチン130mg/m<sup>2</sup>を3週ごとに単剤投与を行ったいくつかの第II相試験では、初回投与例で奏効率8~24.3%、生存期間中央値(以下、MST)13.5~14.5ヵ月であり、二次治療例では奏効率10.4~11.3%、MST約8ヵ月であった。その後、de Gramontらにより5FU/LVとの併用療法が検討された。de GramontらはLVの点滴静注を行い、5FU急速静注の後に22時間の持続静注を併用(day1~2)するLV5FU2レジメンと第1日目にオキサリプラチンを併用するFOLFOX4レジメン(図2)の効果を検討しており、5FU/LV療法で増悪を来した切除不能大腸がんに対する第II相試験では、FOLFOX4レジメンの奏効率は23%、MSTは11.1ヵ月であった<sup>6)</sup>。この後、de Gramont

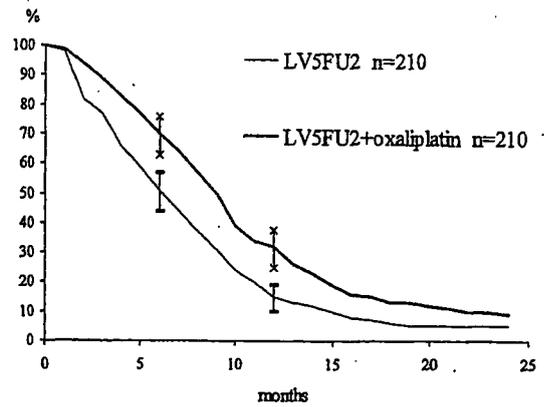


図3-1 LV5FU2とFOLFOX4の第III相試験での無再発生存率

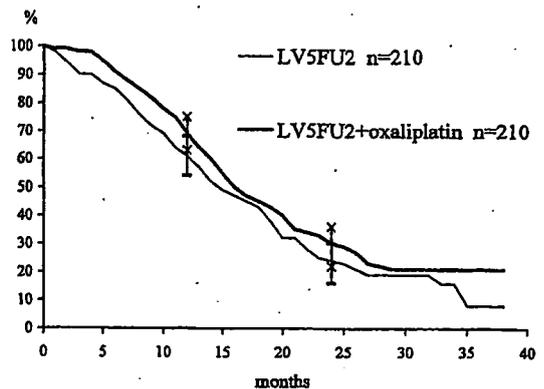


図3-2 LV5FU2とFOLFOX4の第III相試験での全生存期間

らは進行結腸・直腸がん患者の初回治療例に対してFOLFOX4とLV5FU2の無作為化比較試験を行った<sup>7)</sup>。奏効率はLV5FU2群で21.9%、FOLFOX4群では50.0%と、有意にFOLFOX4群で良好であり、progression free survivalの中央値もLV5FU2群で6.0ヵ月、FOLFOX4群で8.2ヵ月と有意に延長していた。生存期間中央値はLV5FU2群で14.7ヵ月、FOLFOX4群で16.2ヵ月と有意な差は認められなかったが、FOLFOX4群のsecond lineにおける有用性を報告した(図3)。

一方、進行大腸がんに対する化学療法では、すでに2000年に5FU/LVに対してCPT-11を併用したレジメンが奏効率、無増悪生存期間中央値、生存期間中央値のいずれにおいても優れていると報告されており、CPT-11+5FU/LVが切除不能進行・再発大腸がんの1st lineの標準治療となっていた。そのような状況の中、2002年ASCOでオキサリプラチン+5FU/LV(FOLFOX4)とCPT-11+5FU/LV(IFL)、オキサリプラチン+CPT-11(IROX)を比較したN9741試験の結果が発表され<sup>8)</sup>、FOLFOX4が奏効率45%、無増悪生存期間8.7%、生存期間中央値19.5ヵ月と、他の2治療に比べ有意に良好であることが示された。なお、IFLは5FUを急速静注する方法であり、

この時点で5FUの持続静注+急速静注を用いた5FU+LV+CPT-11併用療法 (FOLFIRI療法) との優劣は不明であった。

FOLFOX4の有用性は示されたが、day1にオキサリプラチンの点滴静注、day1とday2にLVの点滴静注と5FUの急速静注、引き続き5FUの22時間持続静注という複雑な投与方法で、外来治療としては困難なため、Maindault-GoebelらはFOLFOX4を改良し、day1にオキサリプラチンとLVの点滴静注後5FUの急速静注を行い、引き続き46時間の5FU持続静注を行うFOLFOX6レジメンを開発した。このFOLFOX6とCPT-11+LV5FU2であるFOLFIRIレジメンを使って各治療で増悪を認めた場合に逆の治療を行った試験では、FOLFOX→FOLFIRI群、FOLFIRI→FOLFOX群の各生存期間中央値は21.5ヵ月と20.4ヵ月で有意差がなく<sup>9)</sup>、現時点ではFOLFOXとFOLFIRIの2つのレジメンをfirst lineまたはsecond lineとして用いるのが、進行大腸がんに対する標準治療と位置付けられた。ただし、second lineとしてのFOLFIRIについてはCPT単剤と比べて明らかな有効性は示されておらず、first lineとしてFOLFOXを選択した場合には、second lineとしてCPT-11単剤を用いることが推奨されている。さらに、海外では分子標的治療薬であるBevacizumabやCetuximabのエビデンスが次々報告され、標準治療の中に組み込まれるようになった。残念ながらこれらの薬剤は、現在日本では治験中である。

## 2. 大腸がん術後補助化学療法としての治療成績

Stage II/III結腸がんに対しての術後補助化学療法の無作為化比較試験としてAndreらによりMOSAIC試験が行われており、LV5FU2に対しFOLFOX4が無再発3年生存率で72.9%対78.2%と有意に良好であった<sup>10)</sup>。それに対しCPT-11+LV5FU2 (FOLFIRI) レジメンとLV5FU2を比較したPETACC-3試験では、FOLFIRIレジメンは無再発3年生存率62.9%と不良であった。同様にIFL療法での結果も否定的であったため、大腸がんに対する補助化学療法としてCPT-11の有用性はみられず、今後は5FU/LVに代わってFOLFOXが標準治療となるものと思われる。日本では術後補助化学療法例に対するオキサリプラチンの使用は承認されておらず、今後の課題である。

## 主な有害事象

### 1. 神経毒性 (末梢感覚神経障害)

オキサリプラチンは他の白金系にはみられない特徴的な神経障害が出現し、用量制限毒性となる。85~95%の患者で出現し、主に四肢末梢に起きる安静時または接触

時のしびれ感、感覚異常が主症状で、時に痙攣、筋攣縮、筋強直を伴うことがある。点滴投与中から終了後数時間に出現し、一般的には一過性で数時間から数日で回復するが、投与回数が増すと持続時間が延長し、進行すると機能障害が出現する。総投与量が750~850mg/m<sup>2</sup>では持続するしびれ感や感覚異常が10~18%でみられ、持続感覚障害発現までの期間の中央値は約5ヵ月で、休業により軽減、消失する。寒冷刺激により誘発、増悪するため、投与後数日は冷たい飲み物を避けたり、手袋をするなどの患者教育が必要である。また、1~2%の症例で急性の咽頭異常感覚症候群 (呼吸困難感、嚥下困難) が出現し、オキサリプラチンの点滴時間を2時間から6時間に延長することにより症状が軽減することが知られている。神経症状の軽減を目的としてカルシウム、マグネシウムの併用や、Carbamazepineの併用が検討されている。

### 2. 血液毒性

オキサリプラチンの単独投与ではgrade 3, 4の血液毒性はごくわずかしかなかった。5FU/LVと併用した第3相試験では85%の症例で好中球減少が認められ、grade 3の好中球減少が30%、grade 4の好中球減少が12%で認められた。血小板減少は76%で認められたが、grade 3, 4は2%と少なかった。貧血のほとんどはgrade 1, 2であった。

### 3. 消化器毒性

消化器毒性はオキサリプラチン+5FU/LV療法施行患者の約半数で認められ、悪心・嘔吐、下痢、食欲不振、口内炎などが主症状である。オキサリプラチン投与前の制吐剤の使用や、含嗽薬にてほとんどの場合対処可能である。また、46%の患者で肝機能異常が認められ、grade 3, 4のものは12%認められており、肝機能の定期的な経過観察が必要である。

### 4. その他

アナフィラキシー様反応が、オキサリプラチンの投与を受けた患者の0.5%で報告されており、他の白金製剤に対してアレルギー反応の既往をもつ患者に対しては注意を払う必要がある。軽度の皮疹ではステロイドや抗アレルギー剤の併用により副作用発現が抑えられる可能性がある。腎機能障害は全患者の約3%で認められている。また、オキサリプラチンの局所刺激性に関しては軽度から中等度の炎症が報告されており、血管外漏出が認められた場合は投与を中止し、局所症状に対する治療を行う必要がある。

## 患者指導上の注意点

オキサリプラチンの神経障害を予防するために、投与

後数日間は冷たい飲み物を避けたり、手袋をつけたりするなど寒冷刺激を避ける必要がある。また、持続時間により投与間隔の調整等が必要な場合があり、DEB-NTC (neurotoxicity criteria of debiopharm) による神経障害の評価が用いられることが多い。また各コースごとに血液検査を実施の上、好中球数や血小板数が基準を満たしているかの確認が必要となるが、外来治療中に発熱等が出現した場合は、原則的には連絡・来院を指示し、場合によっては抗生剤内服などを指導する。また、FOLFOX レジメンは5FU持続静注を含み、中心静脈ポート (CVポート) を挿入の上、携帯用持続静注ポンプで投与されることが多いため、ポンプの管理やポート穿刺針の抜去に関する指導が必要である。

#### 引用文献

- 1) Kidani Y, Noji M, Tashiro T: Antitumor activity of platinum (II) complexes of 1,2-diaminocyclohexane isomers, *Gann* 1980, 71, 637-643 (1980).
- 2) Woynarowski JM, Chapman WG, Napier C *et al.*: Sequence- and region-specificity of oxaliplatin adducts in naked and cellular DNA, *Mol Pharmacol*, 54, 770-777 (1998).
- 3) Ohndorf UM, Rould MA, He Q *et al.*: Basis for recognition of cisplatin-modified DNA by high-mobility-group protein, *Nature*, 399, 708-712 (1999).
- 4) Rixe O, Ortuzar W, Alvarez M *et al.*: Oxaliplatin, tetraplatin, cisplatin, and carboplatin: spectrum of activity in drug-resistant cell lines and in the cell lines of the National Cancer Institute's Anticancer Drug Screen panel, *Biochem Pharmacol*, 52, 1855-1865 (1996).
- 5) Bastian G *et al.*: Report on the pharmacokinetics of oxaliplatin in patients with normal and impaired renal function, Debiopharm Internal Report, sep (1994).
- 6) de Gramont A.: Multicenter phase II study of a Combination of 5-fluorouracil-folinic acid -oxaliplatin in colorectal cancer resistant to 5-fluorouracil in combination with folinic acid (FOLFOX3-4 study), Debiopharm Internal Report, Aug (1997).
- 7) de Gramont A, Figer A, Seymour M *et al.*: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer, *J. Clin. Oncol.*, 18, 2938-2947 (2000).
- 8) Goldberg R.M., Sargent D.J., Morton R.F. *et al.*: A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer, *J Clin Oncol*, 22, 23-30 (2004).
- 9) Tournigand C, Andre T, Achille E *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) Andre T, Boni C, Boudiaf L.M. *et al.*: Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer, *N. Engl. J. Med.*, 350, 2343-2351 (2004).

ORIGINAL ARTICLE

Yasuhiro Sato · Hitoshi Kondo · Kana Honda  
Daisuke Takahari · Tetsuya Sumiyoshi · Yasushi Tsuji  
Naohito Yoshizaki · Yoshiro Niitsu

## A phase I/II study of S-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric cancer: 2-week S-1 administration regimen

Received: May 26, 2004 / Accepted: September 13, 2004

### Abstract

**Background.** The combination of a new oral dihydropyrimidine dehydrogenase-inhibitory fluoropyrimidine (S-1) and cisplatin (CDDP) is one of the most active chemotherapy regimens for gastric cancer. However, the optimum schedule for this combination has not yet been determined. This study was conducted to establish the maximum tolerated dose (MTD) and the recommended dose of CDDP when combined with 2-week S-1 administration, and to observe the safety and efficacy of the regimen as treatment for patients with advanced gastric cancer.

**Methods.** S-1 was administered orally at a dose of 80 mg/m<sup>2</sup> per day for 2 weeks, followed by a 2-week rest. CDDP was administered intravenously on day 8 of each course; the initial dose of CDDP was 60 mg/m<sup>2</sup> and it was increased in 10-mg/m<sup>2</sup> increments. Treatment was repeated every 4 weeks unless disease progression was observed.

**Results.** Eleven patients were enrolled. The main toxicities were leucopenia, neutropenia, nausea, and anorexia. These toxicities were not severe, and were reversible and manageable. The MTD for CDDP was established as 80 mg/m<sup>2</sup>, as 2 of 5 (40%) patients developed dose-limiting toxicity (DLT) at this level. Therefore, the recommended dose of CDDP was determined to be 70 mg/m<sup>2</sup>. All 11 patients were evaluable for a response: 8 achieved a partial response and 1 had stable disease. The overall response rate was 73%.

**Conclusion.** This regimen is considered to be generally well-tolerated and has substantial antitumor activity.

**Key words** Chemotherapy · Cisplatin · Gastric cancer · S-1

### Introduction

Early detection and curative surgery have led to remarkable improvements in the survival rates of patients with gastric cancer. However, patients with unresectable, advanced, and recurrent gastric cancer still have a poor prognosis, with 5-year survival rates of less than 5%.<sup>1</sup> Several randomized trials have reported that fluorouracil (FU)-based combination regimens provide superior survival rates in patients with advanced gastric cancer compared with the best supportive care.<sup>2–4</sup> The response rates of various single agents such as 5-FU, cisplatin (CDDP), doxorubicin, and mitomycin-C are all less than 20%.<sup>5–7</sup> Therefore, with no standard regimen as yet established, there is a real and immediate need to develop new agents with improved anti-tumor effect, which could be added to the chemotherapy armamentarium for gastric cancers.

S-1 is a novel oral fluoropyrimidine derivative consisting of tegafur (FT), a prodrug of 5-FU,<sup>8</sup> and two modulators, 5-chloro-2,4-dihydroxypyridine (CDHP), and potassium oxonate (Oxo).<sup>9</sup> CDHP is a reversible competitive inhibitor of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPDase; EC 1.3.1.2), an enzyme involved in 5-FU degradation.<sup>10</sup> Oxo is a reversible competitive inhibitor of orotate phosphoribosyltransferase (EC 2.4.2.10), an enzyme for 5-FU phosphoribosylation in the gastrointestinal mucosa. Because the combination of CDHP with FT, in the drug S-1, yields high and sustained intracellular concentrations of 5-FU in plasma and tumor tissue, there is increased exposure to 5-FU and therefore increased antitumor activity. The addition of the other modulator, Oxo, helps limit the systemic toxic gastrointestinal effects commonly seen with 5-FU-based regimens.

Phase I and early phase II studies of S-1 as a single agent established a dosing regimen of 80 mg/m<sup>2</sup> per day, given orally over 28 consecutive days, followed by a 2-week rest, as the tentative recommended dose.<sup>11,12</sup> Two late phase II studies of S-1 for advanced gastric cancer, which used similar dosing regimens, showed high response rates, of 49% (25/51 patients) and 44% (19/43 patients), respectively.<sup>13,14</sup>

Y. Sato · H. Kondo · K. Honda · D. Takahari · T. Sumiyoshi ·  
Y. Tsuji · N. Yoshizaki  
Gastroenterology Center, Tonan Hospital, Sapporo, Japan

Y. Sato (✉) · Y. Niitsu  
Fourth Department of Internal Medicine, Sapporo Medical  
University School of Medicine, South-1, West-16, Chuo-ku, Sapporo  
060-8543, Japan  
Tel. +81-11-611-2111; Fax +81-11-612-7987,  
e-mail: yasato@sapmed.ac.jp

These results suggest that S-1 is one of the most effective single agents for advanced gastric cancer.

Although CDDP on its own has a moderate response rate of only 17%, when it is given in combination with 5-FU and 5-FU derivatives, superior antitumor effects have been reported.<sup>15,16</sup> Koizumi et al.<sup>17</sup> conducted a phase I/II study with S-1 and CDDP combination chemotherapy. S-1 was administered for 3 weeks, followed by a 2-week rest, and the recommended dose of CDDP (60 mg/m<sup>2</sup>) was given on day 8. The overall response rate of all eligible patients was 76%. The incidence of severe (grades 3 and 4) neutropenia and anemia was 16%, and nonhematological toxicities (grades 1-4) were frequently observed; for example, anorexia, nausea, and vomiting, which were reported in 95%, 68% and 37% of patients, respectively.

However, post-marketing surveillance of S-1 in Japan revealed that 55% of the patients who had received S-1 were unable to complete one or two courses of the drug when given in this single administration schedule, and that most toxicities occurred during the third week of administration. The present study was, therefore, designed to determine the maximum tolerated dose (MTD) and recommended dose of CDDP when combined with S-1 and administered over 2 weeks.

---

## Patients and methods

### Patient eligibility

All patients had histologically proven unresectable or recurrent gastric cancer, and had not received prior chemotherapy, although adjuvant chemotherapy was allowed if it had been completed more than 30 days prior to entry. Other eligibility criteria included the following: 20-75 years of age, Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) of at least 2; measurable disease; white blood cell count, 4000/ml or more; absolute neutrophil count, more than 2000/ml; hemoglobin level, more than 9.0 g/dl; platelet count, more than 100 000/ml; serum bilirubin level, less than 1.5 mg/dl, aspartate transaminase and alanine transaminase levels, within three times the upper limit; serum blood urea nitrogen, less than 25 mg/dl; creatinine, less than 1.5 mg/dl; creatinine clearance, less than 50 ml/min. All patients gave their written informed consent; the institutional review board of Tonan hospital approved this study.

### Treatment protocol

The initial dose of S-1, based on the patient's body surface area (BSA), was 40 mg (BSA < 1.25 m<sup>2</sup>); 50 mg (BSA 1.25-1.5 m<sup>2</sup>); or 60 mg (BSA ≥ 1.5 m<sup>2</sup>). Patients received their assigned dose of S-1, orally, twice a day. One course of therapy consisted of S-1 administered for 14 days, followed by a 14-day period with no treatment.

CDDP was administered on day 8 of the course, for 2 h, with 500 ml of 0.9% sodium chloride solution. Patients were given intravenous hydration with 2500 ml of normal saline.

A 3-mg dose of a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist and 8 mg of dexamethasone in 100 ml of 0.9% sodium chloride solution were given before the administration of CDDP (as prophylactic antiemetics). Three incremental dose levels were planned for CDDP, with a starting dose of 60 mg/m<sup>2</sup>. At least three patients were treated at each dose level. If one of three patients at a given dose developed any dose-limiting toxicity (DLT), another three patients were to be entered at that same dose. Before proceeding to the next dose level, all previously treated patients had to have completed at least one course.

### Evaluation

The National Cancer Institute common toxicity criteria (NCI-CTC Version 2, January 30, 1998) were used to evaluate the grade of toxicity. A DLT was defined as: non-hematological toxicities of grade 3-4; or hematological toxicities of grade 4 platelet count, grade 3 platelet count with bleeding tendency, grade 4 leucopenia, grade 4 neutropenia lasting at least 3 days, and grade 3 or 4 febrile neutropenia. A delay of the second course by at least 14 days was also included in the definition of DLT. The MTD was defined as the dose at which 33% or more patients experienced DLTs during the first course.

Response to treatment was assessed according to the Japanese response criteria proposed by the Japanese Research Society for Gastric Cancer. A complete response (CR) was defined as the disappearance of all evidence of cancer for at least 4 weeks, and a partial response (PR) was defined as less than complete, but more than 50% reduction of tumor volume for at least 4 weeks without any evidence of new lesions or progression. No change (NC) was defined as less than a 50% reduction or less than a 25% increase without any new lesion. Progressive disease (PD) was defined as more than a 25% increase in a solitary lesion or the appearance of new lesions.

---

## Results

### Patient characteristics

Eleven patients (seven men, four women) were enrolled between August 2001 and July 2003 (Table 1); they had a median age of 57 years (range, 29-74 years). Five patients had undergone a prior gastrectomy and 2 patients had received adjuvant chemotherapy with S-1 alone before entering the study. Histological evaluation revealed that 8 patients had diffuse-type adenocarcinoma and 3 had intestinal type.

### Toxicities

Toxicities that occurred during the first course are summarized in Table 2. The incidence of hematological toxicities was low, and grade 3 or 4 neutropenia, leucopenia,

thrombocytopenia, and anemia were not observed at CDDP dose levels 1 or 2. The main nonhematological toxicities were nausea anorexia, and malaise. Grade 1-2 nausea and/or anorexia were frequently observed during the period from the administration of CDDP to the end of S-1 administration.

The DLT of grade 4 neutropenia, which lasted for 3 days, was observed in one patient at CDDP dose level 3 (80mg/m<sup>2</sup>); the patient also had grade 4 anorexia. In another patient at level 3, the start of the second course was delayed for more than 14 days because of grade 3 anorexia and nausea.

Because DLT was observed in two of the five patients entered at dose level 3, according to the protocol, the recommended dose of CDDP in this combination chemotherapy was determined as 70mg/m<sup>2</sup>.

Table 1. Patient characteristics

No. of patients	11
Sex	
Male	7
Female	4
Median age, years (range)	57 (29-74)
Performance status	
0	2
1	7
2	2
Histology	
Intestinal	3
Diffuse	8
Prior gastrectomy	5
Adjuvant chemotherapy	2
Metastatic site	
Abdominal lymph nodes	7
Liver	3
Ascites	7

Table 2. Toxicities in the first course

CDDP	Level 1; 60mg/m <sup>2</sup> (n = 3)		Level 2; 70mg/m <sup>2</sup> (n = 3)		Level 3; 80mg/m <sup>2</sup> (n = 5)	
	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4
<b>Hematological</b>						
Leukopenia	1	0	0	0	0	1
Neutropenia	1	0	0	0	0	1
Thrombocytopenia	0	0	0	0	2	0
Anemia	1	0	0	0	2	0
<b>Nonhematological</b>						
Nausea	2	0	3	0	4	1
Anorexia	2	0	2	0	1	2
Malaise	2	0	1	0	3	0
Diarrhea	0	0	2	0	0	0
Stomatitis	0	0	1	0	0	0

n, number of patients

Table 3. Duration of administration

CDDP	Level 1; 60mg/m <sup>2</sup> (n = 3)	Level 2; 70mg/m <sup>2</sup> (n = 3)	Level 3; 80mg/m <sup>2</sup> (n = 5)
<b>Number of courses administered</b>			
Total	11	14	14
Median (range)	4 (2-5)	5 (4-5)	2 (1-6)

## Response

The median numbers (and ranges) of courses administered are shown in Table 3. All patients were evaluable for response. The overall response rate was 73%. The response rates at CDDP dose levels 1, 2, and 3 were: 100% (3/3 patients), 100% (3/3 patients), and 40% (2/5 patients) (Table 4).

The response rate was 67% (4/6 patients) for the primary lesion, 100% (3/3 patients) for liver metastasis, 57% (4/7 patients) for lymph node metastasis, and 43% (3/7 patients) for ascites. The response rate according to tissue type of gastric adenocarcinoma was 100% (3/3 patients) for the intestinal type and 63% (5/8 patients) for the diffuse type.

## Discussion

In this study, we chose a 2-week administration regimen for S-1 for the following two reasons. Firstly, it was shown in post-marketing surveillance that most toxicities increased during the third week of standard S-1 administration, and that 55% of patients were not able to complete a standard 4-week administration regimen of S-1 as a single agent when it was given in two courses. Secondly, in order to maximize the potential efficacy of CDDP, it is preferable to administer CDDP at least once every 4 weeks.<sup>16,18,19</sup> Because of this, and despite the fact that the duration of S-1 administration was limited, an augmented effect of CDDP could be anticipated. The results of this present study are promising and confirm the good response in advanced gastric cancer reported in previous studies with a combination of S-1 plus CDDP.

Table 4. Objective tumor response

CDDP	Level 1; 60mg/m <sup>2</sup> (n = 3)	Level 2; 70mg/m <sup>2</sup> (n = 3)	Level 3; 80mg/m <sup>2</sup> (n = 5)	Total no. of patients 11
PR	3	3	2	8
NC	0	0	1	1
PD	0	0	2	2
Response rate (%)	100	100	40	73

In Japan, two late phase II studies of S-1 in patients with advanced gastric cancer have been conducted,<sup>13,14</sup> there were high response rates to S-1 in these studies, of 49% (25/51 patients) and 44% (19/43 patients), respectively, and no serious, unexpected toxicity. This suggested that the antitumor efficacy of S-1 was comparable to that of multiple-drug chemotherapy and higher than that of monotherapy with conventional agents. The authors of these two studies<sup>13,14</sup> therefore concluded that S-1 may become a state-of-the-art drug as first-line therapy for unresectable, advanced gastric cancer. Indeed, S-1 has already been included as one of the treatment arms in an ongoing phase III study being conducted by the Japan Clinical Oncology Group. Furthermore, clinical trials of combination chemotherapy containing S-1 have already started in several institutions. As combinations of CDDP and 5-FU derivatives have been widely used and have been associated with a good response, without severe toxicities, we selected CDDP as the agent to be combined with S-1 for the study reported here.

Koizumi et al.<sup>17</sup> conducted a phase I/II study with combination chemotherapy of S-1 and CDDP. S-1 was administered for 3 weeks, followed by a 2-week rest. They reported response an overall rate of 76% (19/25 patients). The response rate achieved in our study was 73%, which was very similar.

The main toxicities in our study were leucopenia, neutropenia, nausea, and anorexia. However, the frequencies of hematological toxicities were much lower than those in the previous phase I/II study,<sup>17</sup> where incidences of hematological toxicities (grades 1-4) in the first course were: leucopenia (67%), neutropenia (83%), thrombocytopenia (33%), and anemia (50%). The corresponding incidences (grades 1-4) in the first course in the present study were: 18% (2/11 patients), 18% (2/11 patients), 18% (2/11 patients), and 27% (3/11 patients), respectively. Grade 3-4 severe hematological toxicities in our study were neutropenia and leucopenia, and these were observed in only 1 patient (9.1%), at the highest CDDP dose level. Grade 3-4 anemia and thrombocytopenia were not observed at any CDDP dose level. These results suggest that the incidence and severity of hematological toxicities are related to the duration of S-1 administration.

Gastrointestinal toxicities, nausea and anorexia, increased in severity in the period after the start of CDDP administration, on day 8 of the course, until the end of S-1 administration. Despite the fact that antiemetic drugs (5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists and steroids, etc.) were used, these toxicities were frequently observed, and their frequency was almost the same as that previously reported for

the same S-1 combination regimen when it was given as a 3-week regimen. However, the frequency of diarrhea or stomatitis was not so high.

In the previous study, of Koizumi et al.,<sup>17</sup> the median number of courses administered was four, compared with the present study, where the median number of courses was five at the recommended dose. In this present study, only 2 out of 11 (18%) patients had PS 0, whereas in the previous study, 9 out of 12 (75%) patients had PS 0. If this is taken into consideration, this regimen may be able to be continued still longer in patients with a good PS.

In addition to the phase I/II studies of a 3-week S-1 administration regimen discussed above, another phase I study of the combination of S-1 and CDDP for gastric cancer has been reported.<sup>20</sup> In that study, CDDP was infused weekly on days 1 and 8, while S-1 was administered at 70mg/m<sup>2</sup> per day for 2 weeks, followed by a 1-week rest. The recommended dose of CDDP was reported to be 20mg/m<sup>2</sup>. The overall response rate was 61% (11/18 patients) and the response rate of patients with no prior chemotherapy was 78%. This low-dose CDDP regimen was not considered to require a hospital stay because the requirement for hydration was minimal. However, the incidence of hematological toxicity during the first course was slightly higher than that in our study.

In conclusion, the present study showed that combination therapy of 2-week S-1 administration and CDDP could be administered safely as repeat courses. To evaluate its clinical usefulness and adverse effects, this regimen is currently the subject of a phase II study.

## References

1. Parker SL, Tong T, Bolden S, et al. (1996) Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 46:5-27
2. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, et al. (1993) Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 72:37-41
3. Glimelius B, Hoffman K, Haglund U, et al. (1994) Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 5:189-190
4. Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al. (1995) Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 71:587-591
5. Moertel CG, Lavin PT (1979) Phase II-III chemotherapy studies in advanced gastric cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer Treat Rep* 63:1863-1869
6. Leichman L, McDonald B, Dindogru A, et al. (1984) Cisplatin. An active drug in the treatment of disseminated gastric cancer. *Cancer* 53:18-22

7. Levi JA, Fox RM, Tattersall MH, et al. (1986) Analysis of a prospectively randomized comparison of doxorubicin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and BCNU in advanced gastric cancer: implications for future studies. *J Clin Oncol* 4:1348-1355
8. Giller SA, Zhuk R, Lidak MY (1967) Analogs of pyrimidine nucleosides I. N1-( $\alpha$ -tetrahydrofuryl) derivatives of natural pyrimidine bases and their antimetabolites (in Russian). *Dokl Akad Nauk SSSR* 176:332-335
9. Shirasaka T, Ohshimo H, Yamaguchi M, et al. (1996) Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two modulators. *Anticancer Drugs* 7:548-557
10. Tatsumi K, Shirasaka T, Fujii S (1987) Inhibitory effects of pyrimidine, barbituric acid and pyridine derivatives on 5-fluorouracil degradation in rat liver extracts. *Jpn J Cancer Res* 78:748-755
11. Taguchi T, Inuyama Y, Kanamaru R, et al. (1997) Phase I study of S-1. S-1 Study Group (in Japanese). *Gan to Kagaku Ryoho (Jpn J Cancer Chemother)* 24:2253-2264
12. Sugimachi K, Maehara Y, Horikoshi N, et al. (1999) An early phase II study of oral S-1, a newly developed 5-fluorouracil derivative for advanced and recurrent gastrointestinal cancers. The S-1 Gastrointestinal Cancer Study Group. *Oncology* 57:202-210
13. Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, et al. (1998) Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1M tegafur-0.4M gimestat-1M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 34:1715-1720
14. Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, et al. (2000) Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. *Oncology* 58:191-197
15. Rougier P, Ducreux M, Mahjoubi M, et al. (1994) Efficacy of combined 5-fluorouracil and cisplatin in advanced gastric carcinomas. A phase II trial with prognostic factor analysis. *Eur J Cancer* 30A:1263-1269
16. Suga S, Iwase H, Shimada M, et al. (1996) Neoadjuvant chemotherapy in scirrhous cancer of the stomach using uracil and tegafur and cisplatin. *Intern Med* 35:930-936
17. Koizumi W, Tanabe S, Saigenji K, et al. (2003) Phase I/II study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 89:2207-2212
18. Aabo K, Pedersen H, Rorth M (1985) Cisplatin in the treatment of advanced gastric carcinoma: a phase II study. *Cancer Treat Rep* 69:449-450
19. Jacobs C, Bertino JR, Goffinet DR, et al. (1978) 24-Hour infusion of cis-platinum in head and neck cancers. *Cancer* 42:2135-2140
20. Hyodo I, Nishina T, Moriwaki T, et al. (2003) A phase I study of S-1 combined with weekly cisplatin for metastatic gastric cancer in an outpatient setting. *Eur J Cancer* 39:2328-2333