

試験では神経毒性が強く出現する前に oxaliplatin を休業し、一定期間の後に再導入するという“stop and go strategy”による毒性の減少が示された²²⁾。これに引き続き2006年、2007年のASCOではOPTIMOX2試験の結果が発表され、FOLFOX7 (FOLFOX6のoxaliplatinを130mg/m²に増量したregimen)を6サイクル施行後にsLV5FU2 (FOLFOXからoxaliplatinを除いたregimen)を行うべきか、sLV5FU7による維持療法を行わずに休業するchemotherapy free interval (CFI)をおくことが可能かについて検討がなされた²³⁾。primary endpointであるDDC (duration of disease control)は同等であったが、無増悪生存期間はCFI群で有意に短かった。全生存期間も有意差はないもののCFI群で短く、FOLFOX再導入後のRRおよびPFSは差がなかった。この結果は完全なCFIをおくことは勧められず、維持療法の必要性を示すものだと報告された。また、neuromodulatory agentsとして神経毒性を回避する目的でxaliprodenやCa/Mgなどいくつかの薬剤について臨床試験が行われているが、現在まで明らかな有効性を示したものはない。

2. 分子標的治療薬

a. bevacizumab

bevacizumab (avastin; 以下BV) 剤は、血管内皮細胞増殖因子VEGF (vascular endothelial growth factor) に対するヒト化単クローン抗体である。IFL (irinotecan + 5-FU/LV) を対照群、IFL + BV併用を試験群として初回化学療法例での比較検討 (AVF2107g試験) が行われ、血管新生阻害剤として初めて生存期間を延長するという事実を示した²⁴⁾。続いて現在の標準治療の1つであるFOLFOX4とBVの併用療法の有用性が二次治療症例を対象としたランダム化第III相試験 (E3200試験)²⁵⁾で示された。この結果を受け、現在FOLFOX + BVまたはFOLFIRI + BV併用療

法が初回治療に対する標準治療と認識されている。有害事象は併用群において出血、血小板減少、蛋白尿、高血圧などの頻度が高く認められ、また、消化管穿孔が低頻度であるが併用群で多く認められている。

NO16966試験は前述のとおり、当初はXELOXのFOLFOX4に対する非劣性を検証する目的で開始されたが、AVF2107g試験の結果を受けてXELOXまたはFOLFOX4へのBV併用効果の検証も目的として2×2のfactorial designに変更、実施された2000人規模の大規模臨床試験である。PFSはBVなしvsあり=8.0 vs 9.4カ月 (p=0.0023)とBVの上乗せ効果が検証された。しかし有害事象の検討では、消化管穿孔の頻度には差がなかったがGrade 3以上の高血圧はBV群で高く、有害事象による中止もBV群で高かった²¹⁾。

b. cetuximab

上皮細胞増殖因子受容体EGFR (epidermal growth factor receptor) に対するマウス-ヒトキメラ単クローン抗体であるcetuximab (erbitux; 以下C225) も、2003年のASCOにおいてirinotecan不応大腸癌に対してC225単独とC225 + irinotecan併用群を比較した成績 (BOND試験)²⁶⁾が報告され、奏効率や無増悪期間での優位性が検証された。主な有害事象は、キメラ抗体であるためinfusion reactionが認められること、にきび様の皮疹、爪の変形、肺臓炎などが報告されており、皮疹は効果と正の相関が認められている。

その後、主に二次治療以降で検討されていたC225の初回治療における有効性が第II相試験で報告され、なかでもFOLFOX4とC225の併用療法であるACROBAT試験では、奏効率81%、無増悪生存期間12.3カ月、また当初切除不能であった転移巣の切除が9例で可能となるなど非常に良好な成績が報告された²⁷⁾。また、FOLFIRI ± C225およびFOLFOX ± C225の2×2の比較試

験の中間発表が2006年のASCOでなされ、C225あり：なしで奏効率は52%：32%とC225ありが有意に優れていた²⁸⁾。さらに2007年のASCO, AACR (American Association for Cancer Research; 米国癌研究会)において一次治療として、CRYSTAL試験 (FOLFIRI±C225) が、二次治療としてFOLFOX 抵抗例に対するEPIC試験 (CPT-11±C225) が、また5FU, CPT-11およびoxaliplatinすべてに不応な症例に対してNCIC-CO. 17試験 (best supportive care vs C225) が報告された。CRYSTAL試験は登録数1000人規模の大規模第III相比較試験で、primary endpointはPFS, secondary endpointはORR, disease control rate (CR+PR+SD: DCR), OS, QOL (EORTC-QLQ-C30), 安全性である。PFSはFOLFIRI/+C225群8.9カ月, FOLFIRI群8.0カ月であり, IIR 0.851 [95%CI 0.726~0.998] と有意差を認めた (p=0.0479)。ORRはFOLFIRI/+C225群46.9%, FOLFIRI群38.7%で, DCRはFOLFIRI/C225群85.5%, FOLFIRI群84.3%といずれも併用群で優れた結果であった²⁹⁾。EPIC試験ではクロスオーバーデザインのためOSに差は認めなかったが、ORRとPFSは有意差をもって改善が認められた³⁰⁾。NCIC-CO. 17試験³¹⁾では、OS, PFS, ORR全てにおいてC225群が有意に優れていた (表4)。いずれの試験においても併用群ではグレード3/4の下痢がや

や多くみられ、皮疹の増加がみられた。しかし、皮疹は予想された範囲内であった。また、皮疹のグレード別にPFSをみると皮疹のグレードとPFSには正の相関がみられた。以上の結果より一次治療、二次治療、refractoryいずれにおいてもC225の上乗せ効果が認められたといえる。さらに、C225/BVの併用療法も報告されてきている。Saltzらはirinotecan不応性の切除不能再発結腸直腸癌74例を対象に、C225+BV±irinotecan併用療法を実施した (BOND2試験)³²⁾。C225+BV (CB) 群およびC225+BV+CPT-11 (CBI) 群の奏効率はそれぞれ、23%, 38%という結果で、同様にirinotecan不応例に対しC225単独とC225+irinotecan併用群を比較したBOND1試験³³⁾における奏効率 (11%vs. 23%) を上回る結果が得られた。これにより、BVはirinotecan不応例に対し、C225単剤またはC225/irinotecan併用群の有効性をさらに高める可能性が示唆された。さらに現在BV不応例に対し、CB/CBI群の有用性の検討がなされている (BOND3試験)。

c. panitumumab (ABX-EGF)

完全ヒト型抗EGFR抗体であるpanitumumab (ABX-EGF) は、キメラ抗体であるC225に比べ、infusion reactionなどの有害事象の頻度が少ないと考えられている。irinotecanおよびoxaliplatinに不応となり有効な治療法がない大腸癌患

表4 cetuximabの海外第III相臨床試験の結果 (文献28, 29, 30より改変)

Study No.	Regimen	N	RR	p	PFS	p	OS	p
CRYSTAL	FOLFIRI±	599	38.7		8.0	0.851	-	
	cetuximab	599	46.9	0.0038	8.9	0.0479	-	
EPIC	CPT-11±	650	4.2		2.6	0.692	9.99	0.975
	cetuximab	648	16.4	<0.0001	4.0	<0.0001	10.71	0.7115
NCIC-Co. 17	BSC±	285	0		1.8	0.68	4.6	0.77
	cetuximab	287	6.6	<0.0001	1.9	<0.0001	6.1	0.0046

cetuximab: 400mg/m² Initial dose week 1 of cycle1 followed by 250mg/m² weekly starting week 2
 FOLFIRI: Iri 180mg/m² + 5FU (400mg/m² bolus + 2400mg/m² 46hrs continuous infusion + FA) q2wks
 Irinotecan: 350mg/m² q3wks

者を対象にABX-EGF単剤とBSCとの比較試験が行われ、無再発生存期間においてABX-EGF群が優れていたことが報告された³⁴⁾。現在、同剤とFOLFOXやFOLFIRI、BVなどとの併用療法の検討も行われている。

3. 現在の治療体系

現在NCI (National Cancer Institute: 米国国立癌研究所) やNCCN (National Comprehensive Cancer Network: 全米癌総合ネットワーク) などにおいてこれらの臨床試験の結果に基づいた治療法選択のガイドラインが公表されており^{35,36)}、腫瘍専門医がこの情報をもとに治療法を選択するようになっている。それによると、一次治療としてFOLFOX (またはCapeOx) + BVを行った場合、二次治療はFOLFIRIもしくはirinotecan単剤±C225、そして三次治療でC225±irinotecan (二次治療でC225を用いなかった場合) あるいはABX-EGFとなっている。または、一次治療でFOLFIRI + BVを選択した場合は、二次治療、三次治療でFOLFOX (またはCapeOx) もしくはC225±irinotecanあるいはABX-EGFを用いることが推奨されている。

むすび

胃癌領域においては2007年、本邦より標準治療を決定づけるような重要な臨床試験の結果が報告された。今後も世界をリードし続けるようなqualityの高い試験を継続し情報を発信していくことが求められる。大腸癌領域においては、欧米との格差ははまだ歴然としているが、global試験への参加などを通じて、積極的に世界へアピールしていくことが肝要であろう。

combination chemotherapyの有用性の検証や分子標的治療薬の登場で消化器癌の化学療法は治療法選択の幅がさらに広がりつつあるが、分子標的治療薬では今までの殺細胞性薬剤にみられな

かった毒性の発現も認められており、QOIを考慮した上での適切な薬剤選択と治療継続の判断を行うことがますます重要となっている。国際的標準治療の変化を常にフォローしながら、最善の治療法を患者に提供することができる臨床能力が個々の腫瘍専門医に求められている。

文献

- 1) Hermans J, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol.* 1983; 11: 1441-7.
- 2) Nakajima T, et al. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy trials for gastric cancer at the Cancer Institute Hospital. Tokyo: Springer Verlag; 1999. p. 27-31.
- 3) Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Cancer.* 1999; 35: 1059-64.
- 4) Oba K, Morita S, Tsuburaya A, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy using oral fluorinated pyrimidines for curatively resected gastric cancer: A meta-analysis of centrally randomized controlled trials in Japan. *J Chemother.* 2006; 18: 311-8.
- 5) Nakajima T, Nashimoto A, Kitamura M, et al. Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomised trial. *Lancet.* 1999; 354: 273-7.
- 6) Nashimoto A, Nakajima T, Furukawa H, et al. Randomized trial of adjuvant chemotherapy with mitomycin, fluorouracil, and cytosin arabinoside followed by oral fluorouracil in serosa-negative gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group 9206-1. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 2282-7.
- 7) Miyashiro H, Furukawa M, Sasako M, et al. No survival benefit with adjuvant chemotherapy for serosa-positive gastric cancer: Randomized trial of adjuvant chemotherapy with cisplatin followed by oral fluorouracil in serosa-positive gastric cancer. Japan Clinical Oncology Group 9206-2. *Gastrointestinal Cancers Symposium Abs 4.*

- 2005.
- 8) Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, et al. Randomized phase III trial comparing S-1 monotherapy versus surgery alone for stage II/III gastric cancer patients (pts) after curative D2 gastrectomy (ACTS-GC study). *Gastrointestinal Cancers Symposium Abs.* 2007; 8.
 - 9) Kim NK, Park YS, Heo DS, et al. A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer*. 1993; 71: 3813-8.
 - 10) Boku N, Ohtsu A, Shimada Y, et al. Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 319-23.
 - 11) Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol*. 1997; 15: 261-7.
 - 12) Moiseyenko V, Van Cutsem E, Tjulandin S, et al. Docetaxel-cisplatin-5-FU (DCF) versus cisplatin-5-FU (CF) as first line therapy for gastric cancer: interim analysis results on efficacy and safety in a multicenter randomized phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002; 21: (abstr 587)
 - 13) Maehara Y. S-1 in gastric cancer: a comprehensive review. *Gastric Cancer*. 2003; 6 (Suppl 1): 2-8.
 - 14) Koizumi W, Tanabe S, Saigenji K, et al. Phase I/II study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer*. 2003; 89: 2207-12.
 - 15) Takiuchi H, Narahara H, Tsujinaka T, et al. Phase I study of S-1 combined with irinotecan (CPT-11) in patients with advanced gastric cancer (OGSG 0002). *Jpn J Clin Oncol*. 2005; 35: 520-5.
 - 16) Fujitani K, Narahara H, Takiuchi H, et al. Phase I and pharmacokinetic study of S1 combined with weekly paclitaxel in patients with advanced gastric cancer. *Oncology*. 2005; 69: 414-20.
 - 17) Yoshida K, Ninomiya M, Takakura N, et al. Phase II study of docetaxel and S-1 combination therapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Clin Cancer Res*. 2006; 12: 3402-7.
 - 18) Boku N, Yamamoto S, Shirao K, et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) alone versus combination of irinotecan and cisplatin (CP) versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG9912). *Journal of Clinical Oncology*. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: LBA4513.
 - 19) Narahara H, Koizumi W, Hara T, et al. Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1 + cisplatin in the treatment for advanced gastric cancer (The SPIRITS trial) SPIRITS: S-1 plus cisplatin vs S-1 in RCT in the treatment for stomach cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 4514.
 - 20) Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 1209-14.
 - 21) Cassidy J, et al. First efficacy and safety results from XELOX-1/NO16966, a randomised 2x2 factorial phase III trial of XELOX vs. FOLFOX + bevacizumab or placebo in first-line metastatic colorectal cancer. *Annals Oncol*. 2006; 17 suppl 9 (abst#LBA30).
 - 22) De Gramont A, Cervantes A, Andre T, et al. OPTIMOX study: FOLFOX7/LV5FU2 compared to FOLFOX4 in patients with advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004; 23: 251s (abstr 3525).
 - 23) Maindrault-Goebel F, Lledo G, Chibaudel B, et al. Final results of OPTIMOX2, a large randomized phase II study of maintenance therapy or chemotherapy-free intervals (CFI) after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer (MRC): A GERCOR study. *Proc ASCO*. 2007; 25: 18S (abst#4013).
 - 24) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2335-42.
 - 25) 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. Proc ASCO. 2005; 23: 1S (abst#2).
- 26) Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004; 351: 337-45.
- 27) Diaz Rubio E, Tabernero J, van Cutsem E, et al. Cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer: An international phase II study. Proc Am Soc Clin Oncol. 2005; 23: 3535.
- 28) Venook A, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Phase III study of irinotecan/5FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/LV (FOLFOX) ± cetuximab for patients (pts) with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC): CALGB 80203 preliminary results. Proc ASCO. 2006; 24: 18S (abst#3509).
- 29) Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. Proc ASCO. 2007; 25: 18S (abst#4000).
- 30) Eng C, Maurel J, Scheithauer W, et al. Impact on quality of life of adding cetuximab to irinotecan in patients who have failed prior oxaliplatin-based therapy: The EPIC trial. Proc ASCO. 2007; 25: 18S (abst#4003).
- 31) Au H, Karapetis C, Jonker D, et al. Quality of life in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab: Results of the NCIC CTG and AGITG CO. 17 trial. Proc ASCO. 2007; 25: 18S (abst#4002).
- 32) Saltz LB, Lenz HJ, Hochster H, et al. Randomized Phase II Trial of cetuximab/bevacizumab/irinotecan (CB) versus cetuximab/bevacizumab (CB) in irinotecan-refractory colorectal cancer. Proc ASCO. 2005; 23: 16S (abst#3508).
- 33) Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004; 351: 337-45.
- 34) Berlin J, Neubauer M, Swanson P, et al. Panitumumab antitumor activity in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) expressing > 10% epidermal growth factor receptor (EGFR). Proc ASCO. 2006; 24: 18S (abst#3548).
- 35) NCI homepage: <http://www.nci.nih.gov/cancerinfo/pdq/treatment/colon/health-professional/>
- 36) NCCN Practice Guidelines in Colon Cancer: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/



胃がん化学療法の進歩

大分大学医学部臨床腫瘍医学講座 渡邊浩一郎・白尾國昭

はじめに

疫学

2005年人口動態統計（厚生労働省大臣官房統計情報部）によると、胃がんは部位別死亡率が男性では2位、女性では1位である。胃がんの罹患率と死亡率は男性のほうが女性より高く、高齢者ほど死亡率は高くなる。死亡率を年齢別にみると40歳未満では男女差は小さく、40歳以降にその差が開く（図1）。罹患率の国際比較では、アメリカ白人では低く、東アジアで高い。日本は東アジアの中では罹患率の高い地域である。また、アメリカの日系、韓国系、中国系移民の罹患率は、それぞれの国の本国在住者より低い傾向にある。一方、日本国内では、東北地方の日本海側で高く、南九州、沖縄で低い、いわゆる“東高西低”型を示す。人種や地域差による違いは、塩分の摂取量などの食生活の違い、*Helicobacter*

*pylori*の罹患率や菌の病原性の違いが寄与していると考えられている。

診断

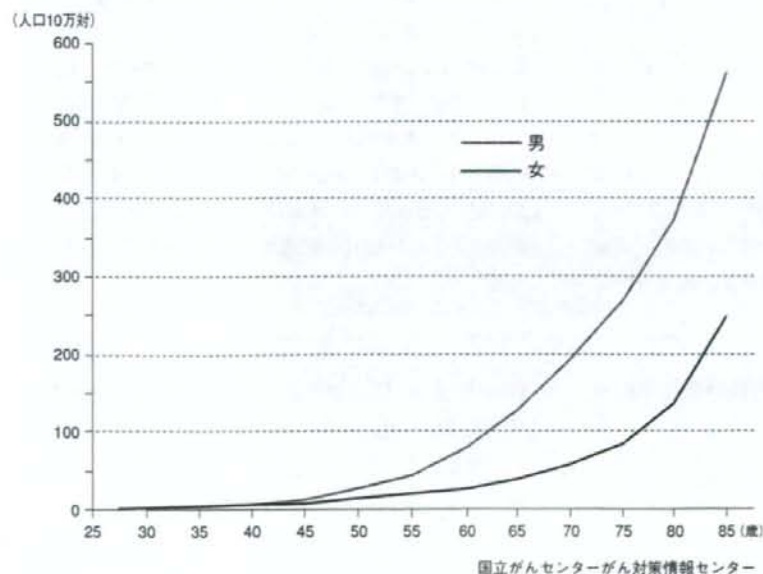
早期胃がんの場合、ほとんどが無症候性であり、検診時のバリウム検査や内視鏡検査で見つかることも少なくない。がん病変の進行に伴い、体重減少、食思不振、易疲労感、心窩部不快感などの症状がみられることがある。病巣の占拠部位によって、通過障害を伴うこともあり、病巣の進展によっては腹部腫瘍として触知することもある。進行がんの場合には、肝転移などの転移性病変が最初に見つかり、主病変の診断に至ることもある。

胃がんは、血清学的診断が困難ながんのひとつである。CEAやCA19-9などの血清腫瘍マーカー値が

上昇することがあるが、胃がんにとり特徴的という訳ではない。また、疫学的調査より血清ペプシノーゲンI/IIと胃がん罹患との相関が報告され、集団検診の一次スクリーニングとして用いられているものの、診断の確定には不十分である。

診断の確定は、一般的には内視鏡下生検による病理組織診によって行われることが多い。がんの深達度や広がりなどは造影剤を用いた上部消化管X線検査などを組み合わせ

図1 年齢階級別死亡率²⁾



せて総合的に診断される。また、CT、MRI、シンチ、PETなどは、転移の診断に有用である。

治療（化学療法を中心に）

原則的に、切除可能な症例は、外科的もしくは内視鏡的な切除が行われる。それ以外の切除不能進行・再発がんが化学療法の適応となる。切除不能の進行・再発がん症例を対象とした抗がん剤を用いない対症療法（best supportive care: BSC）群と化学療法群との比較試験が1980年代より行われ、化学療法群に生存期間の延長が示されたことから、その有用性が認められている。最近では、化学療法の進歩に伴い高い抗腫瘍効果を有する内服薬や点滴薬が登場し、治療成績の向上が図られている。一方で、悪心・嘔吐、骨髄抑制に伴う血球減少、下痢、脱毛など有害事象を常に伴うことより、これら有害事象を上回る患者への利益をふまえて化学療法による治療が行われるべきである。そのため、診断の確定や十分なインフォームドコンセントが必要だけでなく、患者の全身状態、主要臓器機能の状態、合併症の有無が化学療法導入を決める上で重要になる。

化学療法は、前述の手術不能進行・再発がん症例に対する延命、症状緩和目的に行われる以外に、下記の2つがあり、本邦での大規模試験において術後補助化学療法により死亡リスクが軽減することが報告された（p.4 解説参照）。

adjuvant chemotherapy：治療切除後に、微小遺残病変による再発予防目的で行う術後補助化学療法

neoadjuvant chemotherapy：化学療法により腫瘍縮小や微小転移の消滅をはかった後に、病変を切除する術前化学療法

術前化学療法に関しては、JCOG（Japan Clinical Oncology Group）外科グループにおいて、巨大3型および4型進行胃がんを対象としたS-1（ティーエスワン）+CDDP（シスプラチン）併用術前化学療法の第Ⅱ相試験（JCOG0210）や高度リンパ節転移を伴う胃がんを対象としたS-1+CDDP併用術前化学療法の第Ⅱ相試験（JCOG0405）等のさまざまな試みがなされているものの結果が出るまでには至っておらず、現在のところ、胃がんに対する術前化学療法は原則として臨床研究としてのみ行われるべきであると考えられる。

処方・症例提示

症例1 肝転移を伴う切除不能進行胃がん

〈処方例〉

S-1	80mg/m ² /日	3週内服2週休薬	5週毎
CDDP	60mg/m ²	第8日目点滴静注	

患者プロフィール：52歳、男性。

2007年8月に嘔吐を生じ近医を受診した際に、上部消化管内視鏡検査にて幽門部進行胃がんと診断された。同院の腹部CTにて、肝両葉に肝転移を認めた。切除不能進行胃がんと考えられ、通過障害改善の目的に

て胃空腸吻合のみが行われた。

検査所見：腹部CTにて幽門部に5cm大の腫瘤、肝両葉に多発性腫瘤影を認めた。

治療経過：化学療法目的にて当科入院となり、S-1+CDDPの投与を開始した。2コース終了時の腹部CTでは、肝転移巢の50%以上の縮小を認めた。4コース目を施行中、T-BIL 2.1mg/dL、ALT 120 IU/L、AST 188 IU/Lと上昇し、腹部CTにて肝転移の増悪を認めたため、S-1+CDDP無効と判断し、継続投与を断念した。

症例2 切除可能進行胃がんの術後補助化学療法

〈処方例〉

S-1	80mg/m ² /日	6週内服2週休薬	8週毎
-----	------------------------	----------	-----

患者プロフィール：65歳、男性。

2007年11月に心窩部痛が生じ、近医にて上部消化管内

視鏡検査を施行し、進行胃がんStageⅢと診断された。

検査所見：上部消化管内視鏡検査にて体部に2型の胃がんを認めた。

治療経過：胃全摘およびD2リンパ節郭清を行った。同年12月より、S-1による術後補助化学療法を開始し、現在再発なく経過している。

症例3 消化管の通過障害を伴う進行胃がん

〈処方例〉

パクリタキセル 80mg/m²

第1、8、21日目に点滴静注 4週毎

患者プロフィール：72歳、女性。

2007年10月に嘔吐、腹満感の精査目的にて上部消化管内視鏡検査を施行し、体部に進行胃がん（印環細胞がん）を認めた。腹部CTにて、中等量の腹水貯留とS状結腸の壁肥厚および周囲に結節影を認めた。ダグラス窩穿刺にて印環細胞がんを認め、胃がんの腹膜転移と診断した。注腸では、S状結腸の狭窄と進展不良を認めた。S状結腸の狭窄症状により経口剤の投与が困難であり、メトトレキサート（MTX）と5-FUによる治療を開始した。

検査所見：S状結腸周囲の結節影の増大、腹部大動脈

周囲のリンパ節の急速な腫大を認めた。

治療経過：Progressive Disease (PD；進行)と判断し、パクリタキセル80mg/m²の点滴を開始した。2クール終了し、腹水の減少を認めたが、NCI-CTC（有害事象の評価基準、詳しくはJCOGのホームページ <http://www.jcog.jp>参照）grade 4の白血球減少（表1）を認めたため休薬を行った。白血球数の回復を確認した後、パクリタキセル60mg/m²と減量して再開した。

表1 NCI-CTCによる白血球（総白血球）数のgrade

grade	白血球（総白血球）数
0	（施設）基準値範囲内
1	<（施設）基準値下限～3,000/mm ³
2	≥2,000～<3,000/mm ³
3	≥1,000～<2,000/mm ³
4	<1,000/mm ³

解 説

切除不能進行・再発胃がんに対する標準化学療法

切除不能進行・再発胃がんに対する国際的コンセンサスを得た標準的化学療法は現時点では確立していない。しかしながら、それに準じるレベルの治療法として、フッ化ピリミジン系抗がん剤（5-FUなど）、CDDP、CPT-11、タキサン系薬剤などの単剤もしくは併用療法が行われている。

1990年代前半には、欧米ではFAMTX（5-FU+ADM+MTX）が奏効率と生存期間においてFAM（5-FU+ADM+MMC）よりも優れており、また無増悪生存期間や安全性においてEAP（ETP+ADM+CDDP）よりも優れていたことから、FAMTXを標準治療とする考えがあった。しかしながら、本邦では、毒性が強く、治療関連死の報告をふまえて、標準治療として推奨されるに至らなかった。薬剤の耐容量は、人種や医療環境の違いも影響するため、欧米におけるレジメンをそのまま導入することには慎重でなくてはならない。

表2 略号

ADM	: アドリアマイシン
CDDP	: シスプラチン
CPT-11	: イリノテカン
DTX	: ドセタキセル
ETP	: エトボシド
MMC	: マイトマイシンC
MTX	: メトトレキサート
PTX	: パクリタキセル
S-1	: テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム
UFT	: テガフル・ウラシル

そこで、本邦では40年来の抗がん剤である5-FU単剤を対照として、UFT+MMC（UFTM）と5-FU+CDDP（FP）の第Ⅲ相試験JCOG9205が行われたが、当時の新規抗がん剤であるUFTやCDDPとの併用が5-FU単剤を生存期間で上回ることができなかった⁴⁾。

S-1は、5-FUの血中濃度をあげて抗腫瘍効果を高めながら、付随して増加する消化器毒性を軽減する目的で、バイオケミカルモジュレーションの理論に基

* 印環細胞：胃がんの細胞の形を表す用語。細胞質の中に粘液が充満していることによって特徴づけられる。印環細胞が間質（線維質）を伴って、胃の壁にびまん性に浸潤し、結果として硬くなり、スキルス胃がん（硬がん）に進展することが多い。悪性度が高いので、腹膜への転移、リンパ節への転移、骨などへの血行性の転移を起こしやすいといわれている。

づきデザインされた新規経口抗がん剤である。S-1の進行胃がんに対する臨床試験は、既治療例を含む前期臨床第Ⅱ相試験および未治療例のみを対象とした後期臨床第Ⅱ相試験が独立して実施され、奏効率はそれぞれ49.0%、40.0%と高く、単独投与でおおむね20%前後の奏効率である他の既承認薬剤に比べて高く、これまでに報告されている代表的な併用療法の効果にも匹敵するものと考えられる。また、S-1が5-FUに非劣性を示したJCOG9912の結果、およびS-1をコントロールアームとする進行胃がんを対象とした第Ⅲ相試験SPIRITSにおいて、S-1+CDDPがS-1単剤よりもエンドポイントである生存期間において優越性を示したことは〈図2〉、本邦での進行胃がんの標準治療を考えるうえで特筆に値する。SPIRITS試験においてS-1の奏効率と生存期間中央値 (mean survival time: MST) がそれぞれ31%、11か月に対して、S-1+CDDPはそれぞれ54%、13か月と良好な結果を示した。今後、S-1+CDDPが本邦での進行胃がんの標準治療となっていくと考えられる。その他、S-1を対照とするS-1対5-FU+ロイコボリン、S-1対S-1+CPT-11、S-1対S-1+DTX等の臨床試験が進行中である。

D2リンパ節郭清を受けたStageⅡおよびⅢの胃がん患者に術後1年間 S-1を投与した場合と術後補助療法なしの場合を比較した日本の医療機関109施設が参加した大規模試験ACTS-GCの結果、S-1投与群で3年時の死亡が32%、再発が38%減少することが明らかになり、胃がんの術後S-1投与は生存率を高め再発を抑制することが示された²⁾。

今後、S-1は胃がん標準治療の基本薬剤のひとつとなると考えられ、外来での処方頻度とともに薬剤師による内服管理なども重要になってくると思われる。本稿では、S-1の薬理作用、処方上の注意事項を中心に解説を

加えたいと思う。また、S-1と並んで日本で使用頻度が高いと考えられるPTX (パクリタキセル) についても簡単に解説する。

S-1について

薬理作用: S-1は、5-FUのプロドラッグであるテガフル (FT) に2つのモジュレーター、ギメラシル (CDHP) とオテラシルカリウム (Oxo) を配合することにより、5-FUの効果を高め、副作用を軽減することを目的として開発された経口抗悪性腫瘍剤である〈p.6、図3〉。FTは、5-FUのプロドラッグであり、主として肝ミクロゾームP450 (CYP2A6) により徐々に5-FUに変換される。CDHPは、主として肝に多く分布する5-FUの異化代謝酵素のジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (dihydro pyrimidine dehydrogenase: DPD) を選択的に阻害 (可逆的) することによって、FTより派生する5-FU濃度を上昇させる。この生体内5-FU濃度の上昇に伴って、腫瘍内では5-FUのリン酸化代謝物である5-フルオロヌクレオチド (5-fluorouridine-5'-monophosphate: FUMP等) が高濃度持続し、抗腫瘍効果が増強する。さらに、Oxoが主として消化管組織に分布してオロテートホスホリボシルトランスフェラーゼ (orotate phosphoribosyltransferase: OPRT) を選択的に阻害し、5-FUからFUMPへの生成を選択的に抑制する

図2 SPIRITS試験における全生存率³⁾

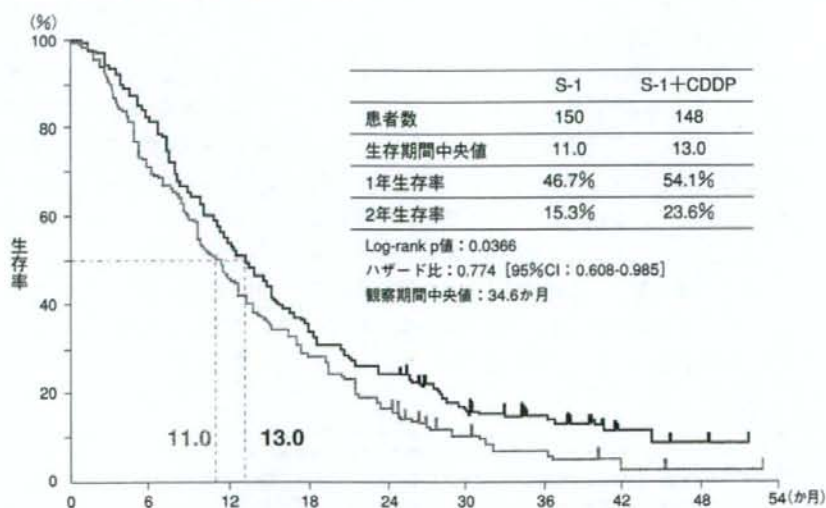
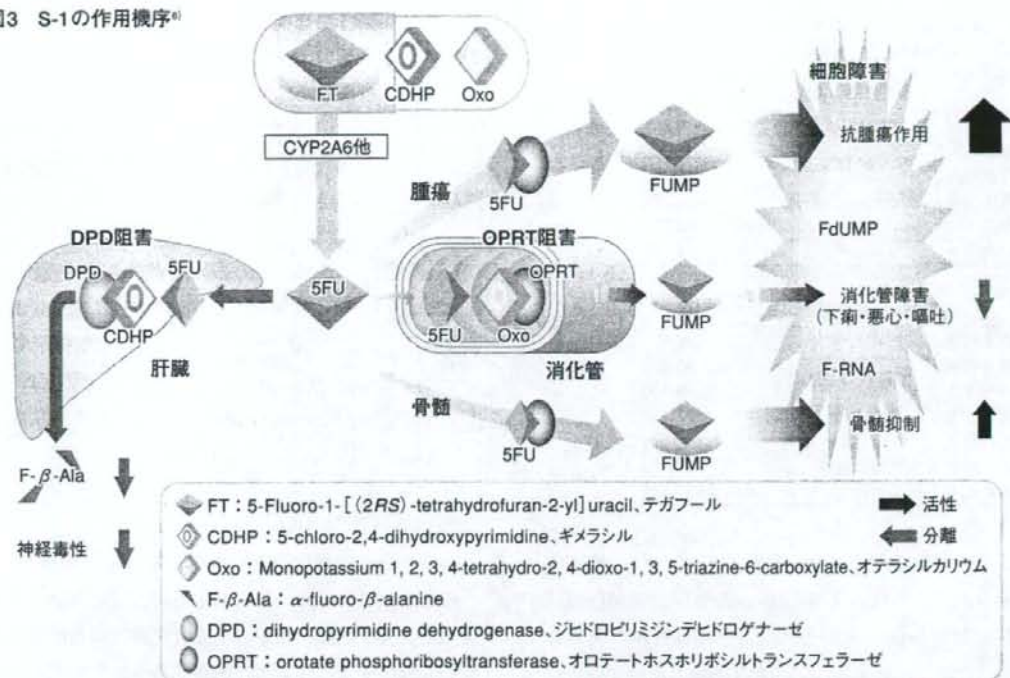


図3 S-1の作用機序^{a)}



ことによって、5-FUの強い抗腫瘍効果を損なうことなく、消化管障害が軽減されると考えられている。Oxoは、小腸および大腸に高濃度に分布するが、血清および主要組織への分布は非常に低濃度であることが分かっている。

用法・用量：通常、成人には体表面積に合わせて、1.25 m²未満の場合40mg/回、1.25 m²以上～1.5 m²未満では50mg/回、1.5 m²以上の場合60mg/回を初回投与量（1回量）とする。

S-1単剤：朝食後および夕食後の1日2回、28日間連日経口投与し、その後14日間休薬を1コースとする。

S-1・CDDP併用：朝食後および夕食後の1日2回、21日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。第8日目に、CDDP 60mg/m²を点滴投与する。以上5週間を1コースとする。

なお、患者の状態により適宜減量する。S-1の減量の段階は、60mg、50mg、40mg/回とする。原則として腫瘍の増悪が認められるまで投与を継続する。重篤な有害事象が出現した場合には、休薬または中止し、次コースの減量を考慮する。

処方上の注意と副作用：他のフッ化ピリミジン系抗

悪性腫瘍剤（経口剤、肝動注を含む注射剤、坐剤）、これらの薬剤との併用療法あるいは抗真菌剤のフルシトシンと併用した場合、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇し、早期に重篤な血液障害等が発現し、致命的となるおそれがあるので使用禁忌である。したがってS-1投与直前に上記薬剤が投与されていないかを確認することが必要である。治療を変更する場合には、薬剤の影響を考慮し、最低で1週間の休薬期間が必要である。S-1投与中の自覚症状を把握する以外に、注意すべき副作用のひとつとして白血球減少などの骨髄抑制があげられる。最低2週間に一度は血液検査にて肝機能障害等を確認し、安全の確保ができるようにする必要がある。以下に、主な副作用と頻度（表3）とその時期（図4）を示す。

バクリタキセルについて

薬理作用：微小管タンパク重合を促進することにより微小管の安定化・過剰形成を引き起こし、紡錘体の機能を障害することにより細胞分裂を阻害して抗腫瘍活性を発揮する。また、バクリタキセル処理培養がん細胞（HeLa細胞）を用いて染色体の動態を検討した

表3 S-1単独投与時の副作用の発現頻度 (grade1以上)⁷⁾

自覚症状として現れるもの	
食欲不振	33.7%
悪心	22.3%
倦怠感	22.3%
色素沈着	21.3%
下痢	18.7%
口内炎	17.1%
自覚症状のないもの	
白血球減少	45.8%
好中球減少	43.9%
ヘマトクリット減少	44.1%
ヘモグロビン減少	38.1%
血小板減少	10.9%
血中乳酸脱水素酵素増加	13.7%
血中ビリルビン増加	12.1%

ところ、経時的に G2+M期細胞の増加と G1期細胞の減少が認められ、薬剤添加 18および27時間後にはほとんどの細胞が G2+M期であり、4倍体の染色体を示した。この結果より、バクリタキセルは細胞周期を G2+M期でブロックすると考えられた。

用量・用法: 通常、成人にはバクリタキセルとして、1日1回 210mg/m² (体表面積) を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、症状により適宜減量する。

進行乳がんに対して、バクリタキセルを1日1回 80mg/m² を毎週1回3週連続で投与し、1週間休薬する用法が2007年12月に承認された。進行胃がんに対しても、乳がん治療と同様、副作用を軽減でき、3週1回のスケジュールと比して胃がんに対する抗腫瘍効果はほぼ同等であると報告されており、現在承認申請中である。

処方上の注意と副作用: 同じタキサン系抗がん剤にタキソール® (バクリタキセル)、タキソテール® (ドセタキセル) という類似商品名称の薬剤が存在することから、処方間違え等による事故がたびたび報告されており注意が必要である。特にタキソール® (投与量上限が210mg/m²) を投与するところでタキソテール® (同70mg/m²) を投与してしまうと、タキソテール® が通常の3倍量投与される事となり致命的な結果を招く恐れがあり、実際死亡に至った事例もある。

図4 S-1単独投与時の副作用の発現時期⁸⁾

飲みはじめ→1週目→2週目→3週目→4週目				
自分でわかりやすい	吐きけ	食欲不振	下痢	
		口内炎	色素沈着	
		発疹	貧血	
自分でわかりにくい	骨髄機能の抑制	白血球減少	血小板減少	
			ヘモグロビン減少	
	肝機能の障害	AST (GOT) 上昇		ビリルビン 上昇
		ALT (GPT) 上昇		

以下に比較的頻度の高い副作用を示す(表4)。

臨床試験において、ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等の前投薬を実施しなかった患者で高度の過敏反応に起因したと考えられる死亡例が認められている。過敏反応に対しては、前投薬が必要である。前投薬としてはバクリタキセル投与約12~14時間前および約6~7時間前の2回、もしくは本剤投与約30分前の1回リン酸デキサメタゾンナトリウム注射液 (デキサメタゾンとして20mg) を静脈内投与、本剤投与約30分前に塩酸ジフェンヒドラミン錠 (塩酸ジフェンヒドラミンとして50mg) を経口投与、本剤投与約30分前に塩酸ラニチジン注射液 (ラニチジンとして50mg) または注射用ファモチジン (ファモチジンとして20mg) を静脈内投与することが推奨される。水に難溶性なバ

表4 バクリタキセル投与時の副作用 (grade1以上)

自覚症状として現れるもの	
末梢神経障害	35.7%
脱毛	28.2%
関節痛	21.4%
悪心	19.3%
筋肉痛	16.8%
発熱	10.5%
自覚症状のないもの	
白血球減少	46.6%
好中球減少	41.8%
ヘモグロビン減少	13.9%
血小板減少	8.6%

バクリタキセル注射液 使用ガイドより抜粋

クリタキセルを水溶性にするため、アルコールを基にした溶媒が使用され、薬物による副作用に加えて、これら溶媒による副作用にも十分な注意が必要である。また、骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例（敗血症、脳出血）の報告もあり、定期的な血液検査モニタリングを行うなど、十分な管理が必要である。

今回誌面の都合上、S-1およびバクリタキセルについて述べたが、それ以外にCDDP、CPT-11、ドセタキセルを含め、これらの薬剤は、患者のQOLの面からも胃癌治療に大きく貢献できる抗がん剤である。今後、現在進行中の臨床試験の成績から、国内における標準治療のさらなる発展が期待される。

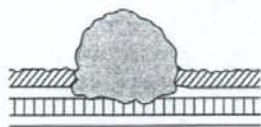
参考資料

- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345(11):784-789.
- 国立がんセンターがん対策情報センター がん情報サービス <http://ganjoho.ncc.go.jp/pro/statistics/gdball.html?4%2%1>
- Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K; ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007 Nov 1;357(18):1810-20.
- Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, Boku N, Hyodo I, Saito H, Yamamichi N, Miyata Y, Ikeda N, Yamamoto S, Fukuda H, Yoshida S; Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol* 2003 Jan 1;21(1):54-9.
- Hiroyuki Narahara, et al.: Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1 + cisplatin in the treatment for advanced gastric cancer (The SPIRITS trial) SPIRITS: S-1 plus cisplatin vs S-1 in RCT in the treatment for stomach cancer. http://www.gi-cancer.net/gi/greport/asco/asco2007/report/6_3/4514/index.html
- ティーエスワン総合情報サイト 作用メカニズム <http://ts-1.taiho.co.jp/outline/cnt02.html>
- ティーエスワン総合情報サイト 副作用発現状況 http://ts-1.taiho.co.jp/se/cnt05_02a.html
- ティーエスワン総合情報サイト 患者さんへの事前の説明：副作用について http://ts-1.taiho.co.jp/se/cnt05_05a.html
[参考資料2、5、6、7、8は2008年1月21日アクセス]

胃癌の肉眼的分類（胃癌取り扱い規約より）

0型 表在型

病変の肉眼的形態が、軽度な隆起や陥凹を示すにすぎないもの。



1型 腫瘍型

明らかに隆起した形態を示し、周囲粘膜との境界が明瞭なもの。



2型 潰瘍限局型

潰瘍を形成し、潰瘍をとりまく胃壁が肥厚し周堤を形成する。周堤の周囲粘膜との境界が比較的明瞭なもの。



3型 潰瘍浸潤型

潰瘍を形成し、潰瘍をとりまく胃壁が肥厚し周堤を形成するが、周堤と周囲粘膜との境界が不明瞭なもの。



4型 びまん浸潤型

著明な潰瘍形成も周堤もなく、胃壁の肥厚・硬化を特徴とし、病巣と周囲粘膜との境界が不明瞭なもの。



5型 分類不能

上記0～4型のいずれにも分類し難いもの。

進行中の大規模臨床試験の概要

日本

JCOG0106 study (5-FU vs 5-FU+MTX)

平島詳典¹ 白尾国昭²

Key words : 胃癌, 腹膜転移, 化学療法

1. 背景

我が国における胃癌の年齢調整死亡率は減少傾向 (1990年: 男性49.5人, 女性21.6人, 2002年: 男性35.3人, 女性13.8人, 2005年: 男性32.7人, 女性12.5人, (すべて人口10万対)) であるが, 高齢者の増加により死亡数についてはほぼ横ばい (1990年: 38.7人, 2002年: 39.1人, 2005年: 39.9人 (男女総計, 人口10万対)) であり, いまだ悪性腫瘍における死因の第2位である¹⁾.

胃癌において, 腹膜は腹腔内リンパ節, 肝とともに頻度の高い転移部位であり, 手術不能・再発進行胃癌の約半数を占めている. 一般的に化学療法を行った場合の転移性胃癌の生存期間中央値(MST)は1年前後であるが, 腹膜転移を伴う場合は腸管閉塞, 腹水貯留, 尿管閉塞による水腎症(腎不全)などの重篤な合併症を生じるため, 更にそれよりも短いと考えられている. しかし, 腹膜転移に対する標準的治療は現在のところなく, その開発が是非必要と考えられる.

手術不能または術後再発胃癌を対象にしたbest supportive care (BSC) と化学療法との比較試験で化学療法の有用性が相次いで報告され(BSCのMST: 3-5カ月 vs FAMTX(5-FU+

ADR+MTX), ELF(etoposide+5-FU+LV)などのMST: 10-12カ月)²⁻⁵⁾, 化学療法が生存の延長をもたらすことについての合意は得られるようになった. 標準治療の確立をめざし, これまで国内外において様々な臨床試験が行われてきた. FAMTX⁶⁻⁸⁾, FP(5-FU+CDDP)⁸⁾, ELF⁴⁾, ECF(epirubicin+CDDP+5-FU)^{9,10)}, DCF(Docetaxel+CDDP+5-FU)¹¹⁾あるいは5-FU単独¹²⁻¹⁴⁾などが効果および毒性の面から標準的治療の候補と考えられているが, 2007年のAmerican Society of Clinical Oncology (ASCO)にてJapan Clinical Oncology Group (JCOG) 9912 (切除不能または再発胃癌に対する5-FU持続静注(5-FUci)療法/CPT-11+CDDP併用療法/S-1単独療法による第III相試験)¹⁵⁾, S-1 alone versus S-1+cisplatin in the treatment for advanced gastric cancer (SPIRITS)試験¹⁶⁾の結果が報告され, 我が国での現時点の第一選択治療はS-1+cisplatinと考えられる(表1).

しかし, このような結論に達するために行われる臨床研究では, 症状を有するほどの腹膜転移例は除外される場合が多く, その検討は不十分と言わざるを得ない. また, 腹膜転移例に対し抗癌剤の腹腔内投与が検討されているが, 現在のところその有用性は確立されておらず, 腹

¹Yoshinori Hirashima: Gastrointestinal Oncology Division, National Cancer Center Hospital 国立がんセンター中央病院 消化器内科 ²Kuniaki Shirao: Department of Clinical Oncology, Faculty of Medicine, Oita University 大分大学医学部 臨床腫瘍医学講座

表1 胃癌における第III相試験の比較

治療法	症例数	奏効率	50% 生存期間(月)
FAMTX	45	20	7
ELF	42	31	8
5-FU+CDDP	44	27	8
5-FU+CDDP	103	51	9
FAM	98	25	7
5-FU	94	26	7.5
ECF	121	46	8.7
FAMTX	116	21	6.1
5-FU	105	11	7.2
5-FU+CDDP	105	34	7.4
UFT+MMC	70	9	5.9
5-FU+CDDP	221	25	8.6
DCF	224	37	9.2
5-FU	234	9	10.8
S-1	234	28	11.4
CPT-11+CDDP	236	38	12.3
S-1	150	31	11
S-1+CDDP	148	54	13



図1 スタディシエーマ

膜転移を主体とする手術不能または術後再発胃癌の標準的治療は確立されていないと結論づけられる。

2. JCOG0106 試験の概要

JCOG0106 試験はこうした腹膜転移を伴う進行胃癌(腹膜転移を伴う術後再発胃癌を含む)に対して MTX+5-FU(MF)時間差療法の有用性を検討するため、手術不能進行胃癌の治療法の一つである 5-FUci 療法とのランダム化比較試

験である。

概要の模式図を図1に示す。

a. エンドポイント

Primary endpoint は全生存期間で、secondary endpoint は登録時経口摂取可能例が経口摂取不能となるまでの期間(経口摂取可能生存期間)、登録時経口摂取不能例における経口摂取改善割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合である。

5-FU, 800 mg/m²/day, 5 日間(120 時間)持続静注(第 1 日～第 5 日)
4 週ごとに繰り返す

5 日間持続静注/4 週を 1 コースとする

図 2 5-FU 持続静注療法(5-FUci)

MTX, 100 mg/m²/day, 急速静注(第 1 日)
5-FU, 600 mg/m²/day, 急速静注(第 1 日, MTX 投与 3 時間後)
leucovorin, 10 mg/m²×6, 静注または経口(第 2 日～第 3 日)
(MTX 投与 24 時間後より開始, 6 時間ごとに 6 回投与)
以上, 1 週ごとに繰り返す

1 回投与/1 週を 1 コースとする

図 3 MTX + 5-FU 時間差療法(MF)

b. 試験治療

1) 5-FUci 療法(図 2)

JCOG9205(切除不能進行胃癌に対する 5-FU 持続静注療法/5-FU+CDDP 療法/UFT+MMC 療法による第 III 相試験)において, 奏効率は 5-FUci 療法が 11%(12/105), 5-FU+CDDP 療法が 34%(36/105), UFT+MMC 療法が 9%(6/70) であり, 5-FU+CDDP 療法の奏効率が最も高かった¹⁰。しかし, MST は 5-FUci 療法が 216 日, 5-FU+CDDP 療法が 223 日, UFT+MMC 療法が 176 日, 1 年生存率は 5-FUci 療法が 28%, 5-FU+CDDP 療法が 29%, UFT+MMC 療法が 16% であり, 5-FUci 療法と 5-FU+CDDP 療法に差はみられなかった。更に毒性に関しても, 3 つの治療法の中では 5-FUci 療法が最も軽度であった(grade 3 以上の白血球減少 1%, 貧血 7%, 血小板減少 2%, grade 2 以上の非血液毒性は, 悪心・嘔吐 15%, 口内炎 11%, 下痢 1%) ことより, JCOG 消化器がん内科グループでは, 現時点における手術不能進行胃癌に対するリファレンスアームは 5-FUci 療法であるとの合意を得た。

その他, 欧米においても FAME(5-FU+ADR+methyl CCNU) vs FAME-TZT(FAME+triazinate) vs FAP(5-FU+ADR+CDDP) vs 5-FU 単独の比較試験および FP vs FAM(5-FU+ADR+MMC) vs 5-FU 単独持続静注の比較試

験が行われているが, 5-FU 単独と比較して有意な生存期間の延長はみられていない^{12,13}。また, 5-FUci 療法とほぼ同等の効果をもつと考えられているその他の併用療法(FAMTX, ELF, ECF)に比べても, 5-FUci 療法は最も毒性が少なく, 安全性の高いものと考えられる。

以上より本試験の対象である, 腹膜転移が主体である手術不能進行胃癌の治療としては有効性ととともに安全性の確保が重要であるとの観点から, 上述の 5-FUci 療法が対照群として最も適切であると判断した。

2) MF 療法(図 3)

本治療法は, biochemical modulation を利用した治療の一つであり, 前投与された MTX のプリン合成阻害作用により増加した細胞内の PRPP(phosphoribosyl pyrophosphate)が 5-FU の代謝を促進し, 抗腫瘍効果を増強させるという考えに基づいている。MF 療法は転移性大腸癌を中心に世界中で検討されてきており, 5-FU 単独療法 vs MF 療法の meta-analysis によりその有用性は確認されている¹⁷。我が国では, 主に手術不能進行胃癌に対しての検討が進み, その奏効率は 20-40%, MST は約 8 カ月と報告されている。

JCOG9207 における MF 療法の奏効率は 9%(5/56)と低いものであったが, 対象 56 例中 12 例が腹膜転移を伴っており, 更に全例が既治療

表 2-a 5-FU 持続静注療法

コース 週	登録前	1				治療前	2			
		1	2	3	4		5	6	7	8
全身状態	○		○		□	○		○		□
臨床検査	○		○		□	○		○		□
放射線検査	○									○
経口摂取に関する検査	○		○		□	○		○		□
毒性評価	○		○		□	○		○		□
治療 5-FUci		○						○		

表 2-b MTX+5-FU 時間差療法

コース 週	登録前	1	2		3	4		
		1	治療前	2	治療前	3	治療前	4
全身状態	○	□	○	□	○	□	○	□
臨床検査	○	□	○	□	○	□	○	□
放射線検査	○							
経口摂取に関する検査	○	□	○	□	○	□	○	□
毒性評価	○	□	○	□	○	□	○	□
治療 MF		○		○		○		○

○: 必須

□: 1週間に最低1回行われていれば、次治療開始前で代用してもよい。

例であったにもかかわらず、MSTは8カ月(腹膜転移10例のMSTは6カ月)と比較的良好であり、毒性は軽度であった¹⁹⁾。

また、中等量の癌性腹水を有する切除不能・再発進行胃癌に対するMF療法の検討(JCOG 9603)では、37例中13例(35.1%)に明らかな腹水の減少を認めた(うち4例は完全消失)¹⁹⁾。Grade 3以上の有害反応は、白血球減少16%(6/37)、好中球減少27%(10/37)、貧血24%(9/37)、血小板減少3%(1/37)、T-Bill上昇24%(9/37)、Cr上昇5%(2/37)、下痢5%(2/37)であり、治療最終日より30日以内の死亡が5例に認められた(うち2例、5%は治療関連死)。

以上、腹水(腹膜転移)に対するMF療法の有効性は示唆されたが、中等量の腹水を有する場合には、十分な注意が必要と考えられた。

国立がんセンター中央病院で行った腹膜転移を主体とする胃癌93例に対するMF療法のretrospectiveな検討では(すべて初回治療例、PS 0-2: 75例、3-4: 18例、腹水を有する症例:

65例)、腹水の明らかな減少率は37%(24/65)、経口摂取不良例の明らかな改善率は29%(22/76)、測定可能病変の奏効率は26%(13/51)であった²⁰⁾。全93例のMSTは7カ月であった(PS: 0-2, 75例のMSTは9.3カ月)。Grade 3以上の有害反応は、白血球減少13%、貧血19%、血小板減少5%、Cr上昇8%、下痢10%であり、明らかな治療関連死は1例であった。以上、PS 3, 4も含めたretrospectiveな解析ではあるが、腹膜転移に対するMF療法の有効性が示唆された。また安全性に関しても十分な注意が必要ではあるが、認容できるものと考えられた。

以上より、腹膜転移を有する胃癌に対してMF療法が現在最も効果が期待できる治療法と判断し、第III相試験の試験アームとした。

c. 安全性および再発の評価スケジュール

安全性および再発の評価スケジュールを表2に示す。

d. 登録状況

2002年10月から登録が開始された。当初の

予定登録症例数であった160例の登録ベースは56.5例/年であったが、ほぼ予定どおりの集積ベースで順調に登録が進んだため、予定登録症例数の追加が十分に実現可能であること、この対象に関する臨床的最小有意差は3カ月と考えていたものの、試験治療は標準治療に比べて経口摂取量の改善効果が期待できるため、たとえ3カ月よりも短い期間であっても生存期間が延長することを証明できれば重要な知見となりうることから、サンプルサイズの変更を行った。現在、予定症例236人の登録を終了し追跡中である。

3. 腹膜転移の試験を行うときの問題点 (新しい試み)

(1)本試験の対象となる腹膜転移症例を以下のように定義した。

①注腸/小腸造影にて明らかな癌性腸管狭窄または腸管壁の変形所見を有する、または腹部CTにて明らかな腹膜腫瘍または腹水の存在が確認できること。

②手術中の肉眼診断/病理診断のみの腹膜転移は除く。

③CTにて骨盤腔からこれを越えて上腹部方向へ連続的に腹水が存在する症例、症状軽減のために腹水の排泄を行った症例、臨床的に完全な腸管閉塞を認めるといった高度な腹膜播種を認める症例は除く。

(2)本試験には測定不能病変のみを有する患者および有症状患者が多数登録されることが予

想されるが、その場合画像でPDの判定が難しい。そのため、増悪の判定は侵襲的検査ではなく、症状および身体所見を重視することとした。以下に増悪の判定の指標を示す。

①腫瘍の明らかな増悪。腹水に関しては、腹部CTで骨盤腔を越えて、上腹部方向へ連続的に存在するようになったら増悪と判定する。

②症状(食物摂取不良、腹痛、悪心、嘔吐など腸管閉塞症状)、身体所見の明らかな悪化。

(3)腹膜転移の主症状である食物摂取に関する評価をsecondary endpointにおいた。

これらの試みは実際にこれまで経験的に日常診療で行っていたことを参考に、JCOGでコンセンサスを得たものである。試験の結果にもよるが、現時点における腹膜転移症例の管理の参考になるとと思われる。

おわりに

JCOG0106は、薬剤の感受性からではなく毒性の観点から通常の臓器転移を有する胃癌とは別枠で腹膜転移例の治療開発を行うべきであるという考えで行った試験である。したがって、一定以上の毒性が予想される腹膜転移例に対しての治療開発であり、抗癌剤の毒性が問題視されない軽度の腹膜転移症例であれば、通常のintensive therapyが推奨される。現在のところ胃癌腹膜転移症例に対する治療方針および標準的化学療法は国内外含めて存在せず、JCOG0106の結果が今後の腹膜転移の指針となることを期待する。

■ 文 献

- 1) がんの統計編集委員会：がんの統計'07。
- 2) Murad AM, et al: Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 72: 37-41, 1993.
- 3) Glimelius B, et al: Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 5: 189-190, 1994.
- 4) Pyrhonen S, et al: Randomized comparison of fluorouracil, epirubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 71: 587-591, 1995.
- 5) Scheithauer W, et al: Palliative chemotherapy versus supportive care in patients with metastatic gastric cancer: a randomized trial (Abstract). Second International Conference on Biology; Prevention and Treatment of GI Malignancy, p68, Köln, Germany, 1995.
- 6) Wils JA, et al: Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin:

- a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 9: 827-831, 1991.
- 7) Kelsen D, et al: FAMTX (fluorouracil, methotrexate, adriamycin) versus etoposide, adriamycin and cisplatin: a randomized trial in gastric cancer. *J Clin Oncol* 10: 541-548, 1992.
 - 8) Wilke H, et al: Preliminary analysis of a randomized phase III trial of FAMTX versus ELF versus cisplatin/FU in advanced gastric cancer. A trial of the EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group and the AIO (Arbeitsge-Meinschaft Internistische Onkologie). *Proc Am Soc Clin Oncol* 14: 206, 1995.
 - 9) Webb A, et al: Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 15: 261-267, 1997.
 - 10) Waters JS, et al: Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br J Cancer* 80: 269, 1999.
 - 11) Ajani JA, et al: Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *J Clin Oncol* 25: 3205-3209, 2007.
 - 12) Cullinan SA, et al: Controlled evaluation of three drug combination regimen versus fluorouracil alone in the therapy of advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 12: 412-416, 1994.
 - 13) Kim NK, et al: A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer* 71: 3813-3818, 1993.
 - 14) Ohtsu A, et al: Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: the Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol* 21(1): 54-59, 2003.
 - 15) Boku N, et al: Randomized phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) alone versus combination of irinotecan and cisplatin (CP) versus S-1 alone in advanced gastric cancer: JCOG study 9912. *Proc ASCO* 25: 200, #4513, 2007.
 - 16) Nakahara H, et al: Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1+cisplatin in the treatment for advanced gastric cancer: The SPIRITS trial. *Proc ASCO* 25: 200, #4514, 2007.
 - 17) Meta-analysis of randomized trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate in metastatic colorectal cancer. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. *J Clin Oncol* 12: 960-969, 1994.
 - 18) 山道 昇ほか: 切除不能進行胃がんに対する MTX+5-FU 時間差療法の第二相試験—JCOG Trial—, 第 33 回日本癌治療学会総会抄録号 30: 1317, 1995.
 - 19) Muro K, et al: A phase II study of sequential methotrexate and 5-fluorouracil for advanced gastric cancer with malignant ascites: JCOG 9603. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 132, 2001 (Abstr).
 - 20) Tanimoto T, et al: 5-Fluorouracil/methotrexate sequential chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 132, 2001 (Abstr).

連載 分子標的治療

企画・構成：兵頭 一之介(Hyodo, Ichinosuke) 筑波大学大学院人間総合科学研究科消化器内科教授

第2回

分子標的治療薬の 臨床試験の現状と課題

大津 智(Otsu, Satoshi)*¹, 白尾 国昭(Shirao, Kuniaki)*²

*¹ 大分大学医学部臨床腫瘍医学講座・腫瘍内科, *² 同教授

分子標的治療薬について

分子標的治療薬は、癌の分子生物学とともに発展してきた。既存の cytotoxic agents も広義では標的となる分子が存在する。しかしながら、昨今の分子標的治療薬は、あらかじめしほりこんだ分子を標的として開発が行われるところが異なる点である。つまり腫瘍に対して、分子生物学を駆使しあらかじめ戦略を練ることが可能となってきたといえる。

分子標的治療薬は主に、細胞内シグナル伝達を阻害する低分子化合物、モノクローナル抗体およびエビジェネティクスを標的とする薬剤に分類することができる。消化器の悪性腫瘍に関しては、GIST (消化管間質腫瘍) に対する imatinib が最初に成功を取めた分子標的治療薬として知られているが、これは細胞内シグナル伝達を阻害するチロシンキナーゼ阻害薬(低分子化合物)である。

消化器癌の分野で開発または臨床応用されている分子標的治療薬は、モノクローナル抗体および前述の低分子化合物(チロシンキナーゼ阻害薬な

ど)が主であり、その概略を示す。

1. モノクローナル抗体

分子標的治療薬として開発されてきたモノクローナル抗体は、細胞増殖因子、受容体型キナーゼ、細胞表面抗原などに対する抗体であった。大腸癌においては細胞増殖因子に含まれる抗 VEGF 抗体、bevacizumab (avastin[®]) が cytotoxic agents との併用で標準治療として用いられるようになってきた。米国では抗 EGFR 抗体である cetuximab (erbitax[®]) も臨床応用されており、わが国でも承認が待たれている状況である。

1) VEGF に対するモノクローナル抗体

VEGF (vascular endothelial growth factor : 血管内皮増殖因子) は、VEGF リガンドファミリーであり、VEGF-A および VPF (vascular permeability factor : 血管透過性因子) としても知られている。VEGF リガンドファミリーには、6つのリガンド(VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, PlGF (placental growth factor : 胎盤増殖因子)) が同定されており、

VEGF-Aが血管新生および血管維持に最も重要な因子と考えられている¹¹⁾。

VEGFのレセプターは、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3の3種類が同定されており、VEGF-Aの生物学的活性は、チロシンキナーゼ活性の最も強いVEGFR-2との結合を介して発揮される(図1)。

抗VEGF抗体であるbevacizumab (avastin[®])は、VEGF-Aに対するキメラ型のモノクローナル抗体であり、腫瘍の血管新生を阻害(腫瘍に対する兵糧攻め)する(図2)。また、既存の腫瘍血管の正常化作用があり、これにより併用する抗癌剤の薬剤到達の向上などによる効果増強も考えられている。

2) HER family に対するモノクローナル抗体

EGFR (ErbB 1)は、human epidermal growth factor receptor (HER) family に属する受容体型

チロシンキナーゼである。HER family には、HER 2 (ErbB 2)、HER 3 (ErbB 3)、HER 4 (ErbB 4)などが含まれる。EGFRはすべての上皮細胞に発現しているが、胃癌、大腸癌などの癌細胞にも発現していることが知られている。

リガンドはEGFやTGF- α などであり、このリガンドとレセプターとが結合し(図3①)、レセプターの二量体が形成される(図3②)ことによりチロシンキナーゼ活性化、ATPによるリン酸化が起こる(図3③)。さらに細胞内シグナル伝達(Ras/MAPK 分化経路、PI 3 K 経路、STAT 経路)が開始され(図3④)、最終的に細胞の増殖、浸潤、アポトーシス抑制、および腫瘍血管新生などの調節が行われる¹²⁾。

cetuximab (erbitax[®])はこのEGFRに対するキメラ型抗体である。EGFRの細胞外領域に結合し、リガンドとEGFRの結合を競合的に阻害することにより、その下流にある細胞内シグナル伝達を

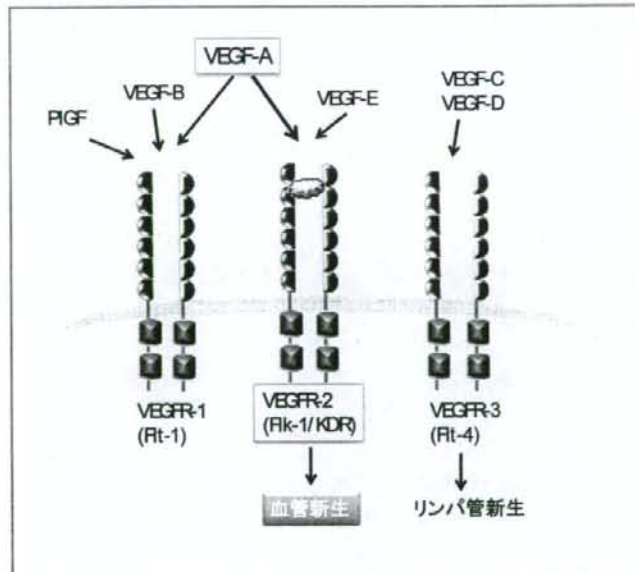


図1 VEGFとVEGFレセプターの関係

(Understanding VEGF and anti-angiogenesis : 中外製薬 より引用改変)