

表 1 GEM 単独と併用療法（殺細胞薬）の比較

報告年	報告者	治療法	n	RR (%)	TTP/PFS (month)	p	MST (month)
2002	Berlin ¹⁴⁾	GEM+bolus 5-FU	160	6.9	3.4	0.022	6.7
		GEM	162	5.6	2.2		5.4
2005	Di Costanzo ¹⁵⁾	GEM+CI 5-FU	45	11	18weeks	NA	31weeks
		GEM	49	8	14weeks		30weeks
2005	Riess ¹⁶⁾	GEM+5-FU+LV	230	4.8	3.5	NS	5.85
		GEM	236	7.2	3.5		6.2
2003	Scheithauer ¹⁷⁾	GEM+capecitabine	41	17.1	5.1	NA	9.5
		high-dose GEM	42	14.3	4		8.2
2007	Herrmann ¹⁸⁾	GEM+capecitabine	160	10	4.3	NS	8.4
		GEM	159	8	3.9		7.2
2009	Cunningham ¹⁹⁾	GEM+capecitabine	267	19.1	5.3	0.004	7.1
		GEM	263	12.4	3.8		6.2
GEM+fluoropyrimidine : meta-analysis ³²⁾					HR 0.90 (95% CI 0.81, 0.99)		
2002	Colucci ²⁷⁾	GEM+CDDP	53	26.4	20weeks	0.048	30weeks
		GEM	54	9.2	8weeks		20weeks
2004	Viret ²⁸⁾	GEM+CDDP	42	7	65days	NS	241days
		GEM	41	5	76days		201days
2006	Heinemann ²⁹⁾	GEM+CDDP	98	11.5	5.3	NS	7.5
		GEM	97	9	3.1		6
2010	Colucci ³⁰⁾	GEM+CDDP	199	10.1	3.9	NS	8.3
		GEM	201	12.9	3.8		7.2
2005	Louvet ³¹⁾	FDR-GEM+oxaliplatin	157	26.8	5.8	0.04	9
		GEM	156	17.3	3.7		7.1
2009	Poplin ¹²⁾	FDR-GEM+oxaliplatin	272	9	2.7	NS	5.7
		FDR-GEM	277	10	3.5		6.2
		GEM	275	6	2.6		4.9
GEM+platinum : meta-analysis ³²⁾					HR 0.85 (95% CI 0.76, 0.96)		
2004	Rocha Lima ³³⁾	GEM+irinotecan	180	16.4	3.5	NS	6.3
		GEM	180	4.4	3		6.6
2006	Stathopoulos ³⁴⁾	GEM+irinotecan	60	15	2.8	NS	6.4
		GEM	70	10	2.9		6.5
2006	Abou-Alfa ³⁵⁾	GEM+exatecan	175	6.9	3.7	NS	6.7
		GEM	174	5.2	3.8		6.2
2005	Oettle ³⁶⁾	GEM+pemetrexed	283	14.8	3.9	NS	6.2
		GEM	282	7.1	3.3		6.3
2005	Reni ³⁷⁾	GEM+CDDP+EPI+5-FU	52	38.5	5.4	0.0033	
		GEM	47	8.5	3.3		

RR : response rate, TTP : time to progression, PFS : progression free survival, MST : median survival time, NS : not significant, NA : not available

はなかったが、生存期間中央値はそれぞれ5.0カ月と8.0カ月でFDR-GEM群が有意に良好であった。しかしその後行われた第Ⅲ相試験（E6201試験）ではGEM 1,000mg/m²の30分投与法と生存期間の優越性は確認できなかった¹²⁾。

GEM と他の殺細胞薬の併用

GEM に他の抗癌剤を併用することで効果の向上得られるか検証すべく、現在まで臨床試験が数多くわれてきた（表1）。近年は分子標的治療薬との併用が主として試みられており、唯一 GEM との併用

表2 GEM単独とGEMを使用しない治療法の比較

報告年	報告者	治療法	n	RR (%)	TTP/PFS (month)	p	MST (month)	p
1997	Burris ¹⁰⁾	5-FU	63	0	0.92	0.0002	4.41	0.0025
		GEM	63	5.4	2.33		5.65	
2001	Bramhall ⁴⁰⁾	marimastat 5mg bid	104	2.8	56days	0.0001	110days	NS
		marimastat 10mg bid	105	2.8	59days		105days	0.045
		marimastat 25mg bid	102	2.8	57days		125days	NS
		GEM	103	26	115days		167days	
2003	Smith ⁴²⁾	ZD9331	30	3	2.3	NA	5	NA
		GEM	25	8	1.9		3.6	
2003	Moore ⁴¹⁾	BAY 12-9566	138	0.9	1.68	<0.001	3.74	<0.001
		GEM	139	5.2	5.2		6.59	
2004	Cheverton ⁴³⁾	exatecan	169	0.5	85days	NA	151days	NS
		GEM	170	7.6	132days		197days	
2009	Ychou ⁴⁴⁾	5-FU+LV+CDDP	102	NA	3.4	NS	6.6	NS
		GEM	100	NA	3.5		8	
2010	Conroy ⁴⁸⁾	5-FU+LV+irinotecan+oxaliplatin	171	31	6.4	<0.0001	11.1	<0.0001
		GEM	171	9.4	3.3		6.8	

RR : response rate, TTP : time to progression, PFS : progression free survival, MST : median survival time, NS : not significant, NA : not available

GEM単独と比較しわずかではあるが有意な延命効果を認めた erlotinib の報告¹³⁾もあるが、分子標的治療薬について詳細は他項に譲り、ここでは殺細胞薬との併用について述べる。

1. GEM+フッ化ピリミジン誘導体

フッ化ピリミジン誘導体として経静脈的 (bolus¹⁴⁾, continuous infusion¹⁵⁾) な5-FU との併用が試みられたが延命効果は示されなかった。leucovorin も併用しての試験 (CONKO-002試験) も実施されたが結果は negative であった¹⁶⁾。

経口剤として capecitabine との併用による比較試験が3報^{17)~19)}あり、うち Cunningham ら英国のグループによる第Ⅲ相試験では中間解析の段階で生存期間の有意な延長を示し期待されたが、最終解析では残念ながら有意差は認められなかった¹⁹⁾。しかし capecitabine 併用群では生存期間が延長される傾向にあり、同じ論文内で3報でのメタ解析が実施され capecitabine 併用療法の延命効果を確認したと報告されている。

本邦で開発されたフッ化ピリミジン製剤である S-1 (TS-1) は、5-FU のプロドラッグである tegafur にモジュレーターである gimeracil と oteracil を配合することにより5-FU の効果を高めつつ副作用を軽減することを目的とした経口抗癌剤である。膀胱癌に対して

前期・後期の第Ⅱ相試験²⁰⁾²¹⁾が行われ、奏効率21.1~37.5%、無増悪期間中央値2.6~3.7カ月、生存期間中央値5.6~9.2カ月という成績を示し、2006年8月より保険収載された。またさらに効果を高めるべく GEM と TS-1 の併用療法も試みられ、奏効率32~48%、無増悪 (生存) 期間中央値4.92~5.9カ月、生存期間中央値7.89~12.5カ月と良好な成績が報告されている^{22)~25)}。

以上から、GEM と S-1 による比較臨床試験が本邦で計画された。1つは東京大学などのグループによる GEM 単剤と GEM+TS-1 (GS) 療法の多施設第Ⅲ相試験 (GEMSAP study) である。ここでの GS 療法は GEM を day 1 と day 15 に30分で投与し、S-1 は day 1~14 に内服し、4週間で1コースという方法が設定された。2006~2009年にかけて106例が登録され、2010年の米国臨床腫瘍学会で中間解析の報告がなされた²⁶⁾。無増悪生存期間中央値はそれぞれ3.6カ月、5.4カ月と有意に GS 群で良好であった ($p=0.036$)。生存期間を含めた最終解析の結果が期待される。

もう1つは GEM 単剤に対する S-1 単剤の非劣性、GS の優越性を検証すべく計画された多施設共同の第Ⅲ相試験 (gemcitabine and TS-1 trial; GEST) である。ここでの GS 療法では、S-1 は day 1~14 に内服し、GEM を day 1, day 8 に投与、3週間を1コースとする治療法が本邦で行われた第Ⅱ相試験²²⁾²³⁾から

設定された。本邦と台湾から2007年7月～2009年10月まで登録が行われた。目標症例数は750例であったが、最終的には834例が登録された。早ければ2011年度には最終解析が報告される予定であり、結果が待たれている。

以上2つの臨床試験結果により経口で利便性に富むS-1が初回治療薬としてGEMの代替となり得るか、またはGS療法がGEMに代わる第一選択薬となり得るかが明らかにされる予定であり、わが国からの新たなevidenceが発信されることが期待される。

2. GEM+白金製剤

白金製剤との併用も積極的に試みられ、cisplatin^{27)~30)}やoxaliplatin¹²⁾³¹⁾との併用がいくつか報告されている。白金製剤併用群で生存期間が長い傾向はあるものの個々の第Ⅲ相試験では統計学的に有意な延命効果は認められなかった。ただし、メタ解析³²⁾では生存期間延長効果が示されており、全身状態が良好な症例では検討し得ると考察されている。また、oxaliplatinについてはGEMを含まないregimenでfirst-line, second-lineとしての臨床試験がいくつか行われており後述する。

3. GEM+その他の殺細胞薬

トポイソメラーゼI阻害薬としてirinotecan³³⁾³⁴⁾あるいはexatecan³⁵⁾とGEMの併用が報告されたが、GEM単剤と比較して延命効果は示されていない。また、葉酸拮抗薬としてpemetrexedとの併用がGEM単剤と比較されたが、negativeな結果であった³⁶⁾。

GEMを含めた多剤併用療法も臨床試験が行われた。GEMにcisplatin, epirubicinおよび5-FU持続静注を加えた4剤(PEFG)とGEM単剤の比較を行った第Ⅲ相試験³⁷⁾では、奏効率がそれぞれ38.5%, 8.5% ($p=0.0008$), 無増悪生存期間が5.4カ月, 3.3カ月 ($p=0.003$)と有意にPEFG群で良好であった。ただし、この第Ⅲ相試験はsalvage therapyの影響を排除するという理由で主要評価項目が4カ月無増悪生存率となっており、それぞれ60%, 28%とPEFG群で有意に高かった。治療後増悪してから死亡するまでの期間は両群で同等であったことから、無増悪生存率の優越性を生存期間に反映させてもよいのではないかとこの考察がなされたが、生存期間を論じるにはsample sizeが小さく、また実際解析されていないため、直接的な延命効果については不明である。また毒性も高く、

一般的な治療法として受け入れられていない。

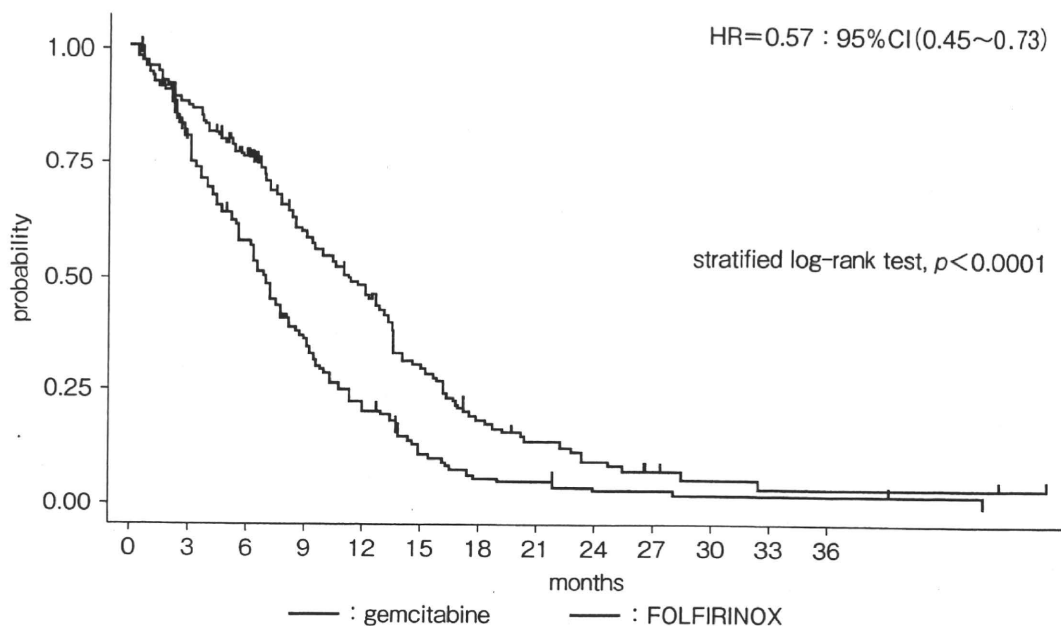
現在検討されている薬剤の1つにnab-paclitaxelがある。腺癌細胞とその周囲の間質はSPARC (secreted protein acid rich in cysteine) を過剰発現していることが知られており、治療効果との関連が示唆されている³⁸⁾。nab-paclitaxelはアルブミンを結合させたナノ粒子 (nanoparticle albumin-bound) にpaclitaxelを封入した製剤で、SPARCとアルブミンの結合により通常のpaclitaxelより高濃度の薬剤を腫瘍に集積させることが可能となる。nab-paclitaxelとGEMの併用療法の第Ⅰ/Ⅱ相試験が行われた³⁹⁾。GEM 1,000mg/m²とnab-paclitaxel 100~150mg/m²を週1回3週間投与し4週間毎に治療を行った。nab-paclitaxelは125mg/m²がMTDとされ、もっとも多かったgrade 3/4有害事象は好中球減少であった。49例の評価では1例の著効を含む26.5%の奏効率を認めた。SPARC高発現群では低発現群と比べ有意に奏効率が高かった (75% vs. 26%, $p=0.03$)。現在第Ⅲ相試験が検討されている他、nab-paclitaxelと分子標的治療薬も含めた他の薬剤との併用、GEM不応例に対する二次治療などの試験も行われている。

GEMを用いない治療法

GEMと5-FUとの比較¹⁰⁾でGEMが優越性を認めて以降、GEM単剤とGEMを使用しない他の抗癌剤との比較試験もいくつか実施された (表2)。

単剤治療としてはmatrix metalloproteinase inhibitorであるmarimastat⁴⁰⁾が投与量を変えGEMとの比較が行われたが劣性であり、筋骨格系の有害事象も多く認められた。また同じmatrix metalloproteinase inhibitorであるBAY 12-9566⁴¹⁾もGEMに比べ劣性で、試験登録も途中で中止された。葉酸代謝拮抗薬であるZD9331⁴²⁾もGEMとの比較が行われたが効果なく、関連死が2例認められ試験中止となった。トポイソメラーゼI阻害薬であるexatecan⁴³⁾も単剤で比較試験が行われたが、negative studyであった。

前述のようにGEMを基本とした化学療法がよい結果を生んでいないこともあり、GEMを含まない多剤併用療法の試みも行われている。フッ化ピリミジン誘導体と白金製剤の併用がいくつか検討された。5-FUとleucovorin, cisplatinの併用 (LV5FU2-P)⁴⁴⁾、大腸癌で使用されている5-FU, leucovorin, oxaliplatinの併用であるFOLFOX⁴⁵⁾、5-FU, leucovorin,



〔文献48) (学会報告) より引用・改変〕

図1 GEM 対 FOLFIRINOX 第三相試験の生存曲線

irinotecan の併用である FOLFIRI⁴⁶⁾などがあげられる。

LV5FU2-P と GEM 単剤との間で first-line, second-line として第三相比較交差試験が行われた (FFCD0301 試験)。LV5FU2-P は leucovorin 200mg/m² を day 1 に投与した後 5-FU 400mg/m² を bolus で、その後 2,400mg/m² を 46 時間持続静注、cisplatin 50mg/m² を day 1, 2 に投与するもので 2 週間毎に治療を行う。生存期間中央値はそれぞれ 6.6 カ月、8.0 カ月で有意差はなかった ($p=0.85$)。LV5FU2-P 群 102 例、GEM 群 100 例のうちそれぞれ 69 例、55 例が regimen を入れ替え二次治療が実施された。GEM は二次治療として使用した場合有害事象が有意に高く出ることが示され、GEM を一次治療薬として用いるという方針を変えるまでには至らなかった⁴⁴⁾。

FOLFOX は oxaliplatin 100mg/m² と leucovorin 400mg/m² を day 1 に投与した後 5-FU 400mg/m² を bolus で、その後 3,000mg/m² を 46 時間かけて投与する FOLFOX6 が第二相試験で用いられた。1 コースは 2 週間であった。30 例が登録され、奏効率 27.6%、無増悪期間中央値 4.0 カ月、生存期間中央値 7.5 カ月であった⁴⁵⁾。FOLFIRI は irinotecan 90mg/m² と leucovorin 400mg/m² を day 1 に投与した後、5-FU 2,000mg/m² を 46 時間かけて投与、5-FU 終了時に irinotecan 90mg/m² を追加投与する FOLFIRI 3 が第二相試験で用いられた。1 コースは 2 週間で 40 例が

登録され、奏効率 37.5%、無増悪期間中央値 5.6 カ月、生存期間中央値 12.1 カ月と良好な成績を示した⁴⁶⁾。

さらに 5-FU, leucovorin, irinotecan, oxaliplatin の 4 剤を併用した第二相試験⁴⁷⁾もフランスのグループから発表された。FOLFIRINOX と名付けられた治療法は oxaliplatin 85mg/m², irinotecan 180mg/m², leucovorin 400mg/m² を day 1 に投与した後、5-FU 400mg/m² を bolus で、その後 2,400mg/m² を 46 時間かけて投与する方法で 2 週間ごとに繰り返された。46 例が登録され奏効率 26%、無増悪期間中央値 8.2 カ月、生存期間中央値 10.2 カ月であった。この第二相試験は第三相試験 (PRODIGE 4/ACCORD 11 trial) へ移行して施行され、最終解析結果が今回 2010 年の米国臨床腫瘍学会で報告がなされた。第三相試験では performance status 0 または 1 の遠隔転移を伴う腺癌が対象とされ、GEM 単剤群と FOLFIRINOX 群にそれぞれの群に 171 例ずつ登録された。主要評価項目である生存期間中央値は、GEM 単剤群 6.8 カ月、FOLFIRINOX 群 11.1 カ月と有意差をもって FOLFIRINOX の延命効果が示された (HR=0.57; 95% CI 0.45~0.73, $p<0.0001$) (図 1)⁴⁸⁾。奏効率もそれぞれ 9.4%、31%、無増悪生存期間も 3.3 カ月、6.4 カ月と FOLFIRINOX が有意に良好であった。

GEM に対しこれだけ明瞭な差で生存期間の延長を認めたことは腺癌領域では初であり、驚くべき結果である。しかしこの試験結果のみで FOLFIRINOX を

GEM 無効例に対する二次化学療法

GEM 不応例に対する化学療法の比較試験がいくつか実施されている。

Ulrich-Pur らは raltitrexed 単剤と raltitrexed と irinotecan の併用を比較し、生存期間中央値でそれぞれ4.3か月、6.5か月と報告した⁵⁹⁾。またトポソメラーゼ I 阻害薬である rubitecan による比較試験 (対照は physician's best choice) では目立った効果は得られていない⁶⁰⁾。FOLFOX と FOLFIRI の比較試験も韓国で実施され、効果、毒性とも明らかな差はなかったと報告された⁶¹⁾。

ドイツのグループは FOLFOX とは異なる方法で oxaliplatin と 5-FU, leucovorin を用いた OFF 療法を検討している (CONKO-003 試験)。OFF は leucovorin 200mg/m² を 30 分で投与、5-FU 2g/m², 24 時間持続投与とともに day 1, 8, 15 に実施し、oxaliplatin 85mg/m² は day 8 と 22 に投与する方法である。当初 best supportive care との比較第 III 相試験で開始され、中間解析で OFF 群に有意な生存期間延長効果が示された (21 週 vs. 10 週, $p=0.0077$)⁶²⁾。続いて対象群を 5-FU と leucovorin 併用 (FF) に変更し OFF との比較第 III 相試験が実施され、生存期間中央値が OFF 群で 26 週、FF 群で 13 週と有意に OFF 群が良好であり、GEM 不応例への二次治療として推奨された ($p=0.014$)⁶³⁾。

しかし本邦では oxaliplatin や leucovorin は膵癌に対し承認されておらず、一般診療では GEM 無効例に対し S-1 を選択することが多い。GEM 無効例に対する S-1 の第 II 相試験では奏効率 9.5~15% (disease control rate 52~57.5%), S-1 治療からの無増悪生存期間中央値は 2.0~4.1 か月、生存期間中央値は 4.5~6.3 か月という結果が報告されている⁶⁴⁾⁶⁵⁾。

現在 GEM 無効例に対する二次治療において S-1 と oxaliplatin の併用 (SOX) と S-1 単独の比較試験が実施されている。結腸・直腸癌、胃癌の第 I~II 相試験から、S-1 は 80~120mg/m² を day 1~15 まで、oxaliplatin は 100mg/m² を day 1 に投与し、3 週間が 1 コースとなる設定がなされた。目標症例数は計 240 例で進行中である。また一方で、irinotecan と S-1 の併用 (IRIS) と S-1 単独の比較試験も実施されている。S-1 は 80mg/m² を day 1~14 まで、irinotecan は 100mg/m² を day 1 と 15 に投与し、4 週間おきに繰り返

す方法がとられている。目標症例数は 120 例となっており、こちらも現在進行中である。今後これらの試験結果で本邦での二次治療の方向性が確立されていくことが期待される。

おわりに

現在切除不能あるいは再発性の進行膵癌に対する標準治療は GEM である。しかしその効果は十分に満足できるものではない。効果向上を図るべく多くの研究がなされ、ことごとくよい結果が出てこなかった中で、今回 FOLFIRINOX が明らかな延命効果を示した。FOLFIRINOX には前述のようにいくつか問題点があるものの、膵癌化学療法において GEM とこれだけ明瞭な差がついたものはなく、特筆すべき報告であったことは間違いない。今後これを機会にさらに研究が進み、進行膵癌患者の予後改善につながることを期待したい。

文 献

- 1) Kovach, J. S., Moertel, C. G., Schutt, A. J., Hahn, R. G. and Reitemeier, R. J.: A controlled study of combined 1,3-bis-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea and 5-fluorouracil therapy for advanced gastric and pancreatic cancer. *Cancer*, 33: 563~567, 1974.
- 2) Mallinson, C. N., Rake, M. O., Cocking, J. B., Fox, C. A., Cwynarski, M. T., Diffey, B. L., Jackson, G. A., Hanley, J. and Wass, V. J.: Chemotherapy in pancreatic cancer: Results of a controlled, prospective, randomised, multicentre trial. *Br. Med. J.*, 281: 1589~1591, 1980.
- 3) Frey, C., Twomey, P., Keehn, R., Elliott, D. and Higgins, G.: Randomized study of 5-FU and CCNU in pancreatic cancer: Report of the veterans administration surgical adjuvant cancer chemotherapy study group. *Cancer*, 47: 27~31, 1981.
- 4) Andersen, J. R., Friis-Møller, A., Hancke, S., Röder, O., Steen, J. and Baden, H.: A controlled trial of combination chemotherapy with 5-FU and BCNU in pancreatic cancer. *Scand. J. Gastroenterol.*, 16: 973~975, 1981.
- 5) Palmer, K. R., Kerr, M., Knowles, G., Cull, A., Carter, D. C. and Leonard, R. C.: Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br. J. Surg.*, 81: 882~885, 1994.
- 6) Glimelius, B., Hoffman, K., Sjöden, P. O., Jacobsson, G., Sellström, H., Enander, L. K., Linné, T. and Svensson, C.: Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann. Oncol.*, 7: 593~600, 1996.

GEMに代わる標準治療であると位置づけるにはいくつかの問題が残る。1つ目は患者背景で、膵頭部癌の症例の割合が両群とも35%程度と少ない。今回この試験ではビリルビン値が正常上限の1.5倍以下と設定されており、選ばれた症例であるといえる。閉塞性黄疸に対する胆道ドレナージ症例への言及が今回の学会報告にはなかったため、そのような患者でも安全に施行できるのか、さらなる情報が望まれる。また毒性の面では先のFOLFOX, FOLFIRIの第Ⅱ相試験でも同様であるが、grade 3/4の血液毒性、とくに好中球減少が多く認められる。FOLFIRINOX群では45%にgrade 3/4の好中球減少が認められ、7.2%に発熱性好中球減少症を認めた。また倦怠感や消化器症状などの非血液毒性もFOLFIRINOX群で有意に多く認められ、これら有害事象の対応には十分な注意が必要となる。このようにFOLFIRINOXは強いインパクトを示したが、毒性が強く、保険適用となっていない薬剤を複数含むことなどから現時点では世界的な標準治療とはみなされていない。安全性と有効性が再現されるのか、今後の研究の進展に期待したい。

局所進行膵癌

切除不能な局所進行膵癌に対しては1960~1980年代に行われた臨床試験^{49)~52)}から5-FUを併用した化学放射線療法(CRT)が標準治療として受け入れられてきた。

放射線治療(RT)についての詳細は他項に譲るが、近年はCRTの領域でもGEM関連の試験がいくつか報告されている。GEMとRTの併用として、本邦での第Ⅰ相試験⁵³⁾ではGEM 250mg/m²が採択され、第Ⅱ相試験⁵⁴⁾での奏効率は21%、無増悪生存期間中央値4.4カ月、生存期間中央値9.5カ月という成績であった。

ランダム化比較試験では台湾のLiら⁵⁵⁾が5-FU+RT(50.4~61.2Gy)群とGEM+RT群にそれぞれ16例、18例の局所進行膵癌患者を割り付け(双方CRT後維持療法としてGEM単独治療継続)比較検討し、GEM+RTの優越性を報告している(無増悪期間中央値2.7カ月:7.1カ月、 $p=0.019$ 、生存期間中央値6.7カ月:14.5カ月、 $p=0.027$)。ただし少数例での検討であり結果の解釈には注意が必要である。一方、ECOGが施行した試験(E4201)ではGEM単独療法とGEM+RT(50.4Gy)との比較が行われた⁵⁶⁾。予定症例数に達せず試験終了となったため

power不足ではあるが、GEM単独に比しGEM+RTで延命効果が示唆された(生存期間中央値9.2カ月:11.0カ月、 $p=0.044$)。なお、これら2つの比較試験ではGEM+RT群のGEM投与量は600mg/m²が採用されている。また、最近では照射野を絞り込んだ放射線照射に通常投与量(1,000mg/m²)のGEMを併用したCRTも試みられており、良好な成績が報告されている⁵⁷⁾。

以上のように5-FUあるいはGEMによるCRTは局所進行膵癌に対する有効な治療であることが示唆されるが、CRTでは副作用が化学療法のみの場合と比較し、強い傾向があることに注意すべきである。実際E4201試験ではGEM+RT群で有意に消化器毒性、血液毒性の出現が多い。また、CRTの延命効果に否定的な結果もランダム化比較試験で報告されている。Chauffertら⁵⁸⁾は2000-01 FFCD/SFRO試験で5-FUとcisplatinを併用したCRTとGEM単独との比較第Ⅲ相試験を実施したが、GEM単独群のほうで有意に生存期間が長かった(8.6カ月:13.0カ月、 $p=0.03$)。grade 3/4の有害事象がCRT群で有意に高く、それに伴い予定CRT75%以上実施できたものは42.4%にとどまった。またCRT後のGEM維持投与でも有害事象がGEM単独群よりも有意に多かった。ただしこの研究では、通常用いられない5-FUとcisplatinの併用療法がCRTに使用されており、解釈を難しくしている。また本研究もE4201と同様に予定症例数に到達せずに試験が終了しており、信頼性が高いとはいえない。

以上より、局所進行膵癌に対しては従来CRTが標準治療とされていたが、GEMが登場してからは信頼性の高いランダム化比較試験が行われておらず、CRTとGEMのいずれが最適な治療であるかに関してはコンセンサスが得られていない。局所進行膵癌に対するGEMの治療成績に関しては、既述したGEM対CRTの2つのランダム化比較試験の他に表1に示したような化学療法の第Ⅲ相試験から局所進行膵癌のみを抽出してサブグループ解析した結果がいくつか報告されているが、それらの多くは生存期間中央値10カ月前後とCRTと遜色ない結果である。GEMはCRTと比較して副作用やコスト面での患者の負担が少なく、放射線照射装置も必要としないことから、現在一般臨床で広く行われている。

- 7) Takada, T., Nimura, Y., Katoh, H., Nagakawa, T., Nakayama, T., Matsushiro, T., Amano, H. and Wada, K. : Prospective randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for non-resectable pancreatic and biliary carcinoma : Multicenter randomized trial. *Hepatogastroenterology*, 45 : 2020~2026, 1998.
- 8) Huguier, M., Barrier, A., Valinas, R., Flahault, A., Adloff, M., Pezet, D., Jaeck, D. and Millat, B. : Randomized trial of 5-fluorouracil, leucovorin and cisplatin in advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*, 48 : 875~878, 2001.
- 9) Fung, M. C., Takayama, S., Ishiguro, H., Sakata, T., Adachi, S. and Morizane, T. : Chemotherapy for advanced or metastatic pancreatic cancer : Analysis of 43 randomized trials in 3 decades. *Jpn. J. Cancer Chemother.*, 30 : 1101~1111, 2003.
- 10) Burris, H. A. 3rd, Moore, M. J., Andersen, J., Green, M. R., Rothenberg, M. L., Modiano, M. R., Cripps, M. C., Portenoy, R. K., Storniolo, A. M., Tarassoff, P., Nelson, R., Dorr, F. A., Stephens, C. D. and Von Hoff, D. D. : Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : A randomized trial. *J. Clin. Oncol.*, 15 : 2403~2413, 1997.
- 11) Tempero, M., Plunkett, W., Ruiz, Van Haperen, V., Hainsworth, J., Hochster, H., Lenzi, R. and Abbruzzese, J. : Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine : Thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 21 : 3402~3408, 2003.
- 12) Poplin, E., Feng, Y., Berlin, J., Rothenberg, M. L., Hochster, H., Mitchell, E., Alberts, S., O'Dwyer, P., Haller, D., Catalano, P., Cella, D. and Benson, A. B., 3rd : Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201 : A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J. Clin. Oncol.*, 27 : 3778~3785, 2009.
- 13) Moore, M. J., Goldstein, D., Hamm, J., Figer, A., Hecht, J. R., Gallinger, S., Au, H. J., Murawa, P., Walde, D., Wolff, R. A., Campos, D., Lim, R., Ding, K., Clark, G., Voskoglou-Nomikos, T., Ptasynski, M. and Parulekar, W. : Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer : A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.*, 25 : 1960~1966, 2007.
- 14) Berlin, J. D., Catalano, P., Thomas, J. P., Kugler, J. W., Haller, D. G. and Benson, A. B., 3rd : Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma : Eastern Cooperative Oncology Group trial E2297. *J. Clin. Oncol.*, 20 : 3270~3275, 2002.
- 15) Di Costanzo, F., Carlini, P., Doni, L., Massidda, B., Mattioli, R., Iop, A., Barletta, E., Moscetti, L., Recchia, F., Tralongo, P. and Gasperoni, S. : Gemcitabine with or without continuous infusion 5-FU in advanced pancreatic cancer : A randomised phase II trial of the Italian oncology group for clinical research (GOIRC). *Br. J. Cancer*, 93 : 185~189, 2005.
- 16) Riess, H., Helm, A., Niedergethmann, M., Schmidt-Wolf, I., Moik, M., Hammer, C., Zippel, K., Weigang-Köhler, K., Stauch, M. and Oettle, H. : A randomised, prospective, multicenter, phase III trial of gemcitabine, 5-fluorouracil (5-FU), folinic acid vs. gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 23 : 16S (abstract 4009), 2005.
- 17) Scheithauer, W., Schüll, B., Ulrich-Pur, H., Schmid, K., Raderer, M., Haider, K., Kwasny, W., Depisch, D., Schneeweiss, B., Lang, F. and Kornek, G. V. : Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma : A randomized phase II trial. *Ann. Oncol.*, 14 : 97~104, 2003.
- 18) Herrmann, R., Bodoky, G., Ruhstaller, T., Glimelius, B., Bajetta, E., Schüller, J., Saletti, P., Bauer, J., Figer, A., Pestalozzi, B., Köhne, C. H., Mingrone, W., Stemmer, S. M., Tamas, K., Kornek, G. V., Koeberle, D., Cina, S., Bernhard, J., Dietrich, D. and Scheithauer, W. : Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer : A randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J. Clin. Oncol.*, 25 : 2212~2217, 2007.
- 19) Cunningham, D., Chau, I., Stocken, D. D., Valle, J. W., Smith, D., Steward, W., Harper, P. G., Dunn, J., Tudur-Smith, C., West, J., Falk, S., Crellin, A., Adab, F., Thompson, J., Leonard, P., Ostrowski, J., Eatock, M., Scheithauer, W., Herrmann, R. and Neoptolemos, J. P. : Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.*, 27 : 5513~5518, 2009.
- 20) Ueno, H., Okusaka, T., Ikeda, M., Takezako, Y. and Morizane, C. : An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology*, 68 : 171~178, 2005.
- 21) Okusaka, T., Funakoshi, A., Furuse, J., Boku, N., Yamao, K., Ohkawa, S. and Saito, H. : A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 61 : 615~621, 2008.
- 22) Nakamura, K., Yamaguchi, T., Ishihara, T., Sudo, K., Kato, H. and Saisho, H. : Phase II trial of oral S-1 combined with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. *Br. J. Cancer*, 94 : 1575~1579, 2006.
- 23) Ueno, H., Okusaka, T., Furuse, J., Yamao, K., Funakoshi, A., Boku, N., Ohkawa, S., Makimoto, A. and Sato, T. : A multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy (GS therapy) in patients

- with metastatic pancreatic cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 25 : 18S (abstract 4550), 2007.
- 24) Lee, G. W., Kim, H. J., Ju, J. H., Kim, S. H., Kim, H. G., Kim, T. H., Kim, H. J., Jeong, C. Y. and Kang, J. H. : Phase II trial of S-1 in combination with gemcitabine for chemo-naïve patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 64 : 707~713, 2009.
- 25) Oh, D. Y., Cha, Y., Choi, I. S., Yoon, S. Y., Choi, I. K., Kim, J. H., Oh, S. C., Kim, C. D., Kim, J. S., Bang, Y. J. and Kim, Y. H. : A multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination chemotherapy in patients with unresectable pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 65 : 527~536, 2010.
- 26) Nakai, Y., Isayama, H., Sasaki, T., Sasahira, N., Hirano, K., Tsujino, T., Tada, M., Omata, M. and Koike, K. : A multicenter randomized controlled trial of gemcitabine (G) alone versus gemcitabine and S-1 combination therapy (GS) in patients with unresectable advanced pancreatic cancer (PC) : GEMSAP study. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 28 : 15S (abstract 4037), 2010.
- 27) Colucci, G., Giuliani, F., Gebbia, V., Biglietto, M., Rabbitti, P., Uomo, G., Cigolari, S., Testa, A., Maiello, E. and Lopez, M. : Gemcitabine alone or with cisplatin for treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma. *Cancer*, 94 : 902~910, 2002.
- 28) Viret, F., Ychou, M., Lepille, D., Mineur, L., Navarro, F., Topart, D., Fonck, M., Goineau, J., Madroszyk-Flandin, A. and Chouaki, N. : Gemcitabine in combination with cisplatin (GP) versus gemcitabine (G) alone in the treatment of locally advanced or metastatic pancreatic cancer : Final results of a multicenter randomized phase II study. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 22 : 14S (abstract 4118), 2004.
- 29) Heinemann, V., Quietzsch, D., Gieseler, F., Gonnermann, M., Schönekeß, H., Rost, A., Neuhaus, H., Haag, C., Clemens, M., Heinrich, B., Vehling-Kaiser, U., Fuchs, M., Fleckenstein, D., Gesierich, W., Uthgenannt, D., Einsele, H., Holstege, A., Hinke, A., Schalhorn, A. and Wilkowski, R. : Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.*, 24 : 3946~3952, 2006.
- 30) Colucci, G., Labianca, R., Di Costanzo, F., Gebbia, V., Carteni, G., Massidda, B., Dapretto, E., Manzione, L., Piazza, E., Sannicolò, M., Ciaparrone, M., Cavanna, L., Giuliani, F., Maiello, E., Testa, A., Pederzoli, P., Falconi, M., Gallo, C., Di Maio, M. and Perrone, F. : Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer : The GIP-1 study. *J. Clin. Oncol.*, 28 : 1645~1651, 2010.
- 31) Louvet, C., Labianca, R., Hammel, P., Lledo, G., Zampino, M. G., Andre, T., Zaniboni, A., Ducreux, M., Aitini, E., Taieb, J., Faroux, R., Lepere, C. and de Gramont, A. : Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer : Result of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J. Clin. Oncol.*, 23 : 3509~3516, 2005.
- 32) Heinemann, V., Boeck, S., Hinke, A., Labianca, R. and Louvet, C. : Meta-analysis randomized trials : Evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *B. M. C. Cancer*, 8 : 82, 2008.
- 33) Rocha Lima, C. M., Green, M. R., Rotche, R., Miller, W. H., Jr., Jeffrey, G. M., Cisar, L. A., Morganti, A., Orlando, N., Gruia, G. and Miller, L. L. : Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J. Clin. Oncol.*, 22 : 3776~3783, 2004.
- 34) Stathopoulos, G. P., Syrigos, K., Aravantinos, G., Polyzos, A., Papakotoulas, P., Fountzilas, G., Potamianou, A., Ziras, N., Boukovinas, J., Varthalitis, J., Androulakis, N., Kotsakis, A., Samonis, G. and Georgoulas, V. : A multicenter phase III trial comparing irinotecan-gemcitabine (IG) with gemcitabine (G) monotherapy as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Br. J. Cancer*, 95 : 587~592, 2006.
- 35) Abou-Alfa, G. K., Letourneau, R., Harker, G., Modiano, M., Hurwitz, H., Tchekmedyan, N. S., Feit, K., Ackerman, J., De Jager, R. L., Eckhardt, S. G. and O'Reilly, E. M. : Randomized phase III study of exatecan and gemcitabine compared with gemcitabine alone in untreated advanced pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.*, 24 : 4441~4447, 2006.
- 36) Oettle, H., Richards, D., Ramanathan, R. K., van Laethem, J. L., Peeters, M., Fuchs, M., Zimmermann, A., John, W., Von Hoff, D., Arning, M. and Kindler, H. L. : A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer. *Ann. Oncol.*, 16 : 1639~1645, 2005.
- 37) Reni, M., Cordio, S., Milandri, C., Passoni, P., Bonetto, E., Oliani, C., Luppi, G., Nicoletti, R., Galli, L., Bordonaro, R., Passardi, A., Zerbi, A., Balzano, G., Aldrighetti, L., Staudacher, C., Villa, E. and Di Carlo, V. : Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer : A randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.*, 6 : 369~376, 2005.
- 38) Infante, J. R., Matsubayashi, H., Sato, N., Tonascia, J., Klein, A. P., Riall, T. A., Yeo, C., Iacobuzio-Donahue, C. and Goggins, M. : Peritumoral fibroblast SPARC expression and patient outcome with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 25 : 319~325, 2007.

- 39) Von Hoff, D. D., Ramanathan, R., Borad, M., Laheru, D., Smith, L., Wood, T., Korn, R., Desai, N., Iglesias, J. and Hidalgo, M. : SPARC correlation with response to gemcitabine (G) plus nab-paclitaxel (nab-P) in patients with advanced metastatic pancreatic cancer : A phase I/II study. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 27 : 15S (abstract 4525), 2009.
- 40) Bramhall, S. R., Rosemurgy, A., Brown, P. D., Bowry, C. and Buckels, J. A. : Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.*, 19 : 3447~3455, 2001.
- 41) Moore, M. J., Hamm, J., Dancy, J., Eisenberg, P. D., Dagenais, M., Fields, A., Hagan, K., Greenberg, B., Colwell, B., Zee, B., Tu, D., Ottaway, J., Humphrey, R. and Seymour, L. : Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas : A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.*, 21 : 3296~3302, 2003.
- 42) Smith, D. and Gallagher, N. : A phase II/III study comparing intravenous ZD9331 with gemcitabine in patients with pancreatic cancer. *Eur. J. Cancer*, 39 : 1377~1383, 2003.
- 43) Cheverton, P., Friess, H., Andras, C., Salek, T., Geddes, C., Bodoky, G., Valle, J. and Humblet, Y. : Phase III result of exatecan (DX-8951F) versus gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced pancreatic cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 22 : 14S (abstract 4005), 2004.
- 44) Ychou, M., Dahan, L., Mitry, E., Bonnetain, F., Gasmı, M., Raoul, J., Mariette, C., Phelip, J., Bedenne, L. and Seitz, J. : LV5FU2-cisplatin followed by gemcitabine or the reverse sequence in metastatic pancreatic cancer : Definitive results of a randomized phase III trial (FFCD, 0301). *Gastrointestinal Cancer Symposium 2009* (abstract 180).
- 45) Ghosn, M., Farhat, F., Kattan, J., Younes, F., Moukadem, W., Nasr, F. and Chahine, G. : FOLFOX-6 combination as the first-line treatment of locally advanced and/or metastatic pancreatic cancer. *Am. J. Clin. Oncol.*, 30 : 15~20, 2007.
- 46) Taïeb, J., Lecomte, T., Aparicio, T., Asnacios, A., Mansourbakht, T., Artru, P., Fallik, D., Spano, J. P., Landi, B., Lledo, G. and Desrame, J. : FOLFIRI 3, a new regimen combining 5-fluorouracil, folinic acid and irinotecan, for advanced pancreatic cancer : Results of an Association des Gastro-Enterologues Oncologues (Gastroenterologist Oncologist Association) multicenter phase II study. *Ann. Oncol.*, 18 : 498~503, 2007.
- 47) Conroy, T., Paillot, B., François, E., Bugat, R., Jacob, J. H., Stein, U., Nasca, S., Metges, J. P., Rixe, O., Michel, P., Magherini, E., Hua, A. and Deplanque, G. : Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer : A Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study. *J. Clin. Oncol.*, 23 : 1228~1236, 2005.
- 48) Conroy, T., Desseigne, F., Ychou, M., Ducreux, M., Bouche, O., Guimbaud, R., Becouarn, Y., Montoto-Grillot, C., Gourgou-Bourgade, S. and Adenis, A. : Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F : 5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA) : Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 28 : 15S (abstract 4010), 2010.
- 49) Moertel, C. G., Childs, D. S., Jr., Reitemeier, R. J., Colby, M. Y., Jr. and Holbrook, M. A. : Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet*, 25 : 865~867, 1969.
- 50) Moertel, C. G., Frytak, S., Hahn, R. G., O'Connell, M. J., Reitemeier, R. J., Rubin, J., Schutt, A. J., Weiland, L. H., Childs, D. S., Holbrook, M. A., Lavin, P. T., Livstone, E., Spiro, H., Knowlton, A., Kalser, M., Barkin, J., Lessner, H., Mann-Kaplan, R., Ramming, K., Douglas, H. O. Jr., Thomas, P., Nave, H., Bateman, J., Lokich, J., Brooks, J., Chaffey, J., Corson, J. M., Zamcheck, N. and Novak, J. W. : Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma : A randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads+5-fluorouracil), and high dose radiation+5-fluorouracil : The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer*, 15 : 1705~1710, 1981.
- 51) Klaassen, D. J., MacIntyre, J. M., Catton, G. E., Engstrom, P. F. and Moertel, C. G. : Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas : A randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil : An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.*, 3 : 373~378, 1985.
- 52) Gastrointestinal Tumor Study Group : Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas : Comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone : Gastrointestinal Tumor Study Group. *J. Natl. Cancer Inst.*, 80 : 751~755, 1988.
- 53) Ikeda, M., Okada, S., Tokuyue, K., Ueno, H. and Okusaka, T. : A phase I trial of weekly gemcitabine and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Br. J. Cancer*, 86 : 1551~1554, 2002.
- 54) Okusaka, T., Ito, Y., Ueno, H., Ikeda, M., Takezako, Y., Morizane, C., Kagami, Y. and Ikeda, H. : Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Br. J. Cancer*, 91 : 673~677, 2004.
- 55) Li, C. P., Chao, Y., Chi, K. H., Chan, W. K., Teng, H. C., Lee, R. C., Chang, F. Y., Lee, S. D. and Yen, S. H. : Con-

- current chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer : Gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 57 : 98~104, 2003.
- 56) Loehrer, P. J., Powell, M. E., Cardenes, H. R., Wagner, L., Brell, J. M., Ramanathan, R. K., Crane, C. H., Alberts, S. R. and Benson, A. B. : A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer : E4201. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 26 : 15S (abstract 4506), 2008.
- 57) Ioka, T., Takakura, R., Nakaizumi, A., Tanaka, S., Ishii, H., Nakamura, S., Nishiyama, K., Oohigashi, H., Ishikawa, O., Watanabe, A. and Mukai, S. : A multicenter randomized phase II study of full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy comparing gemcitabine alone for the unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 27 : 15S (abstract e15512), 2009.
- 58) Chauffert, B., Mornex, F., Bonnetain, F., Rougier, P., Mariette, C., Bouché, O., Bosset, J. F., Aparicio, T., Mineur, L., Azzedine, A., Hammel, P., Butel, J., Stremsdoerfer, N., Maingon, P. and Bedenne, L. : Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer : Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann. Oncol.*, 19 : 1592~1599, 2008.
- 59) Ulrich-Pur, H., Raderer, M., Verena, Kornek, G., Schüll, B., Schmid, K., Haider, K., Kwasny, W., Depisch, D., Schneeweiss, B., Lang, F. and Scheithauer, W. : Irinotecan plus raltitrexed vs raltitrexed alone in patients with gemcitabine-pretreated advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br. J. Cancer*, 88 : 1180~1184, 2003.
- 60) Jacobs, A. D., Burris, H. A., Rivkin, S., Ritch, P. S., Eisenberg, P. D. and Mettinger, K. L. : A randomized phase III study of rubitecan (ORA) vs. best choice (BC) in 409 patients with refractory pancreatic cancer report from a North-American multi-center study. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 22 : 14S (abstract 4013), 2004.
- 61) Yoo, C., Hwang, J. Y., Kim, J. E., Kim, T. W., Lee, J. S., Park, D. H., Lee, S. S., Seo, D. W., Lee, S. K., Kim, M. H., Han, D. J., Kim, S. C. and Lee, J. L. : A randomised phase II study of modified FOLFIRI 3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *Br. J. Cancer*, 101 : 1658~1663, 2009.
- 62) Oettle, H., Pelzer, U., Stieler, J., Hilbig, A., Roll, L., Schwaner, I., Adler, M., Detken, S., Dörken, B. and Riess, H. : Oxaliplatin/folinic acid/5-fluorouracil [24h] (OFF) plus best supportive care versus best supportive care alone (BSC) in second-line therapy of gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer (CONKO 003). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 23 : 16S (abstract 4031), 2005.
- 63) Pelzer, U., Kubica, K., Stieler, J., Schwaner, I., Heil, G., Görner, M., Mölle, M., Hilbig, A., Dörken, B., Riess, H. and Oettle, H. : A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer : Final results of the CONKO 003 study. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 26 : 15S (abstract 4508), 2008.
- 64) Morizane, C., Okusaka, T., Furuse, J., Ishii, H., Ueno, H., Ikeda, M., Nakachi, K., Najima, M., Ogura, T. and Suzuki, E. : A phase II study of S-1 in gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 63 : 313~319, 2009.
- 65) Sudo, K., Yamaguchi, T., Nakamura, K., Denda, T., Hara, T., Ishihara, T. and Yokosuka, O. : Phase II study of S-1 in patients with gemcitabine-resistant advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 2010 [Epub ahead of print].

消化器外科

2010年

7

月号

好評発売中!

定価2,520円(税込)

特集・食道癌に対する集学的治療；最近の動向

膵・胆道癌における分子標的治療の動向

膵癌における分子標的治療の臨床試験と最近の動向*

萩原 淳司¹⁾・上野 秀樹¹⁾

要旨：分子標的薬は、肝細胞癌、リンパ腫、乳癌、大腸癌、肺癌など多くの癌腫において有効性が示され実臨床で使用されている。しかしながら、膵癌に対してはゲムシタビン（以下 GEM）との併用でエルロチニブが有意差はあるものの僅かな延命効果を示すのみである。今後、有効な分子標的薬の開発が待たれる。

Key words : pancreatic cancer, EGFR, erlotinib, gemcitabine

はじめに

癌の増殖メカニズムが明らかになるにつれ、その増殖機構を選択的に阻害または修飾することにより、癌治療を行おうとする試みは盛んに行われている。肝細胞癌に対するソラフェニブ、リンパ腫に対するリツキシマブ、乳癌に対するトラツズマブ、大腸癌に対するベバシズマブやセツキシマブ、肺癌に対するゲフィチニブやエルロチニブなどは標準治療に組み込まれ、実臨床で積極的に使用されている。しかしながら、膵癌に対しては GEM との併用でエルロチニブが有意差はあるもののごくわずかな延命効果を示すのみである。

切除不能進行膵癌の化学療法は、GEM が 5FU との無作為化比較試験の結果から標準治療と位置付けられている。しかし、その生存期間の中央値は 7.8 ヶ月であり決して満足できる状況ではない。GEM が標準治療と認識されてから約 10 数年が経過し、GEM 併用化学療法や新規の化学療法が試されてきたが、GEM 単独療法を明らかに凌駕する治療方法は確立していない。他の癌腫と同様に膵癌でも分子標的薬を併用することで予後の改善が期待される。

まず、GEM との併用で GEM 単独に比べ有意な生存期間の延長が得られた分子標的薬であるエルロチニブから説明する。

I. エルロチニブ

上皮成長因子受容体 (EGFR) は、HER1, ErbB1 と呼ばれ、上皮系、間葉系、神経系起源の正常の多様な細胞に発現し、ErbB2 (HER2), ErbB3, ErbB4 と共に ErbB receptor に属するチロシンキナーゼ受容体である。EGFR は、細胞膜を貫通して存在しているが、細胞外のリガンド結合ドメイン、膜貫通部、細胞内チロシンキナーゼ領域を含む細胞質ドメインからなる分子量 170 kDa の糖タンパクである。細胞膜上のリガンド結合ドメインに EGF や transforming growth factor- α (TGF- α) のリガンドが結合すると、それまで単量体として存在していた EGFR は他の EGFR と二量体を形成する。それに続いて、EGFR の細胞内チロシンキナーゼが活性化され、リン酸化が起こる。その結果、Ras/Raf/MAPK, PI3-K/AKT, STAT などのシグナル伝達経路を介して細胞の分化、増殖がコントロールされる。EGFR のシグナル伝達は正常組織における細胞の分化、発達、増殖、維持の調節に重要な役割を演じているが、EGFR の過剰な発現、遺伝子増幅や遺伝子変異、構造変化が起きると、発癌や癌の増殖、浸潤、転移などに関与するとされている。EGFR は、多くの癌において過剰発現していることが知られており、膵癌においても EGFR の過剰発現が認められており、癌の増殖や予後との関連が報告されている。またヒト膵癌の動物モデルにおいて、EGFR のチロシンキナーゼ伝達を阻害することによりその増殖や転移が抑制されることが知られている。

* Molecular Target Drugs for Pancreatic Cancer

1) 国立がんセンター中央病院肝胆膵内科 (〒104-0045 中央区築地 5-1-1)

EGFR 阻害剤は、細胞内チロシンキナーゼの自己リン酸化を阻害する薬剤 (EGFR チロシンキナーゼ阻害剤) と細胞外で EGFR へのリガンドの結合を阻害する競合的拮抗薬 (抗 EGFR 抗体薬) とに分けられる。EGFR チロシンキナーゼ (EGFR-TKI) 阻害剤としてはゲフィチニブとエルロチニブが開発されており、わが国では既に非小細胞肺癌に保険適用が承認されている。肺癌では GEM+エルロチニブ併用と GEM 単独療法との第Ⅲ相試験 (PA3 trial) が行われ、GEM 単独療法に対してわずかではあるが統計学的有意差のある延命効果を示している¹⁾。また、日本人の切徐不能の肺癌患者における第Ⅱ相試験で、エルロチニブと GEM の併用療法は、有効性と安全性の面で PA3 trial と同様であることが 2009 年 1 月の第 15 回欧州癌学会 (ECCO)・第 34 回欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) で報告された²⁾。

1. GEM+エルロチニブ併用と GEM 単独療法との第Ⅲ相試験 (PA3 trial)

GEM+エルロチニブ併用と GEM 単独療法との第Ⅲ相試験 (PA3 trial)¹⁾では、主要評価項目として全生存期間 (OS) が設定され、両群間における生存期間のハザード比 0.75 を検出力 80%、有意差水準 (両側検定) 5% で検定するために 450 例が予定登録数とされ、569 例が、GEM+エルロチニブ群と GEM+偽薬群に 1 対 1 でランダムに割付けされた。主な患者選択規準は、組織あるいは細胞学的に診断された、局所進行あるいは転移を有する腺癌、評価病変を有する、ECOG PS 0-2、十分な骨髄、腎、肝機能を有するなどであった。GEM は、1,000 mg/m²、30 分で静脈内点滴、7 週連続投与、1 週休薬 (1 サイクル目)、その後 3 週連続投与、1 週休薬 (2 サイクル以降) により投与され、エルロチニブは 100 mg/day または 150 mg/day を経口投与された。全生存期間 (OS) は GEM+偽薬群に比べ GEM+エルロチニブ群で良好であり、ハザード比 0.82 (95% CI: 0.69~0.99; p=0.038) と統計学的有意差が得られた (図 1)。毒性については、皮疹、下痢、感染、口内炎が GEM+エルロチニブ群で高頻度に認められたが、両群とも忍容性が得られたとされている。しかし、GEM+エルロチニブ群で 6 例の治療関連死が認められ、その内訳は間質性肺炎 2 例、敗血症 2 例、脳神経血管障害 1 例、好中球減少性敗血症 1 例であった。治療関連と考えられる間質性肺炎類似症候群は 8 例に認められ、内 7 例が GEM+エルロチニブ群、1 例が GEM+偽薬群とエルロチニブ併用群で高頻度であった。

エルロチニブの上乗せ効果の期待できる対象患者の

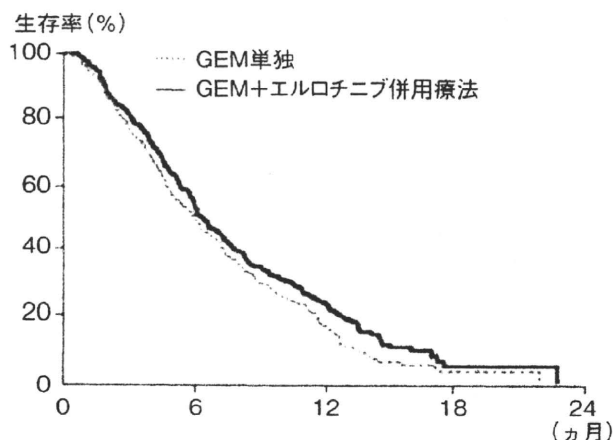


図 1 GEM+エルロチニブ併用療法と GEM 単独の生存曲線

検索として、本試験ではエルロチニブの効果と EGFR の発現との関係が解析されているが、EGFR 陽性 53% と陰性 47% について EGFR の状態と奏効率、SD 率との関連は認められず、EGFR 陽性群と陰性群においていずれもハザード比は GEM+エルロチニブ群で良好であり、EGFR の発現とエルロチニブの効果に関連は認められていなかった。一方、皮疹の程度と治療成績の間に関連が認められている。エルロチニブを投与された 282 例中皮疹なし 79 例、Grade 1 102 例、Grade 2 以上 101 例であり、Grade 0、Grade 1、Grade 2 以上の患者の OS 中央値と 1 年生存率はそれぞれ、5.3 ヶ月、5.8 ヶ月、10.5 ヶ月および 16%、9%、43% と、Grade 2 以上の皮疹を認めた患者で有意に予後良好であったと報告されている (p<0.001)。つまり GEM+エルロチニブ併用療法に特徴的な皮疹と生存期間に強い関連がみられ、皮疹の程度は効果の予測となりうることが示唆されている。

2. 日本人の切徐不能の肺癌患者におけるエルロチニブと GEM の併用療法第Ⅱ相試験

日本人の切徐不能の肺癌患者における第Ⅱ相試験で、エルロチニブと GEM の併用療法は、有効性と安全性の面で PA3 trial と同様であることが 2009 年 1 月の第 15 回欧州癌学会 (ECCO) 第 34 回欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) で報告された。

対象は切徐不能の肺癌患者 106 人。局所進行性 17%、転移性 83% であった。エルロチニブは 100 mg/H を経口で連日投与し、GEM は 1,000 mg/m² を 1、8、15 日に静注し、1 サイクルを 28 日として、8 サイクルまでの実施とした。エルロチニブと GEM の併用について 1 サイクルの用量制限毒性を評価した第 1 段階では、グレード 3 の下痢が 1 人に発生したのみであり、試験は第 2 段階に進められた。最も頻度が高かつ

た有害事象は発疹で93.4%に観察されたが、グレード3以上の発疹は5.7%だった。治療関連死亡として、消化管出血で1人が死亡した。治療関連の間質性肺疾患は9人(8.5%)に発生したが、グレード4以上は発生せず、いずれの症例も回復または改善が可能であった。その他に多く観察された有害事象は食欲不振(75.5%)、白血球数減少(80.2%)、血小板数減少(72.6%)、ヘモグロビン値低下(71.7%)などだった。有害事象によるエルロチニブの減量は14.2%、エルロチニブの中断は59.4%で、7日を超える中断は33.0%、14日を超える中断は14.2%だった。全生存期間の中央値は9.23ヵ月、1年生存率は33%、PFSの中央値は3.48ヵ月であった。

これまでGEMとさまざまな薬剤との併用療法が数多く試みられてきたが、ほとんどで有意な生存期間の改善を示せておらず、わが国における切除不能進行肺癌の標準化学療法はいまだにGEM単独治療であり、それを越える治療法が期待されている。GEM+エルロチニブ併用療法はGEM単独に比べ有意な生存期間の延長が得られた唯一の併用療法であり、その差は僅かではあるものの意義は大きい。エルロチニブの上乗せ効果の期待できる対象患者が明らかになれば、肺癌治療においてのエルロチニブの存在意義があるものと考えられる。エルロチニブの効果予測因子を明らかにすることが今後必要と思われる。

II. その他の分子標的薬

次にこれまで肺癌に試みられてきた分子標的薬について開発経過を順に説明する。

1. アキシチニブ

血管内皮細胞増殖因子(VEGF)は脈管形成および血管新生に関与する糖蛋白で、主に血管内皮細胞表面にある血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)に結合し、細胞分裂や遊走、分化を刺激したり、微小血管の血管透過性を亢進させたりする働きをもっている。正常な体の血管新生に関わる他、腫瘍の血管形成や転移など、悪性化の過程にも関与している。VEGFの過剰発現は腫瘍の血管増生や転移と関連することが、大腸癌、胃癌、肺癌などさまざまな癌で報告されている。VEGFにはVEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-LD、VEGF-E、PlGF(placental growth factor)-1、PlGF-2の7種類があり、これらはまとめて「VEGFファミリー」と呼ばれている。これら内皮細胞表面の受容体にVEGFが結合すると、受容体のチロシンキナーゼが活性化して細胞内にシグナルが伝達

され、最終的に細胞の機能や構造に変化を与える。

アキシチニブはVEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3およびPDGFR- β とKITを阻害する薬剤である。アキシチニブ単独投与による第I相試験では36例の固形腫瘍の患者が1回あたり5mg~30mgを1日2回内服するスケジュールで投与を受けた。用量制限毒性として高血圧、喀血、胃炎であり、これらは高用量で認められる傾向にあったが、最大耐用量は10mg/日が推奨された。進行肺癌に対するGEMとの併用による第I相試験は、前治療がない患者を対象に行われ、GEMは本邦で承認されている用量(1,000mg/m²を30分投与で3週連続投与し1週休薬)、アキシチニブは推奨用量(1回5mgを2回、合計10mg/日)の連日投与で行われた。重篤な血液毒性は貧血、血小板減少および好中球減少であり、重篤な非血液毒性は掻痒、腹痛、心窩部、下血、無力症であったが、認容性が高いと判断された。2006年に103例の切除不能肺癌を対象として無作為化第II相試験が行われた。標準治療であるGEM単独治療群とGEMとアキシチニブ併用療法群に1:2に割りつけるデザインで、生存期間を主要評価として検討した。単独群と併用群における生存期間の中央値はそれぞれ、5.6ヵ月(5%CI 3.9~8.8):6.9ヵ月(95%CI 5.3~10.1)であり、両側のハザード比は0.71であった。両群の生存曲線に対して統計学的な有意差は得られなかったものの、併用群の生存曲線は単独群を上回っており、併用による効果が期待される結果であった。一方、安全性に関しては、併用群とGEM単独群で、ほぼ類似していた。この結果をうけて、アキシチニブの有効性を確認する目的で、GEM+アキシチニブ併用療法とGEM単独治療との多国間多施設共同無作為化第III相試験が行われた。しかし、2009年1月30日、中間解析の結果、データ安全性モニタリング委員会(DSMB)が、主要評価項目である生存に改善がみられないと判断したため試験が中止となった³⁾。

2. アフリバーセプト(VEGF-Trap)

アフリバーセプト(VEGF-Trap)は、血管内皮成長因子(VEGF)を標的とする強力な血管新生阻害剤で、モノクローナル抗体よりも強力にVEGF-Aに結合する。また、腫瘍における血管新生を担うとされる胎盤成長因子(PlGF)も阻害する。VEGF-Trapの半減期は相対的に長い。しかし、GEM+アフリバーセプト(VEGF Trap)の併用とGEM単独療法と比較する無作為化第III相試験(VANILLA study)は、2009年9月17日、独立データモニタリング委員会(IDMC: Independent Data Monitoring Committee)の勧告に基づき中止された。主要評価項目である全生存期間に

関し、GEM単独群と比較して統計的有意な改善は得られないと判断したためであった³⁾。

3. ベバシズマブ

ベバシズマブはVEGFに対するモノクローナル抗体であり、VEGFと結合し阻害する。大腸癌などで有効性が示されており、膀胱癌においてもGEMとの併用の第Ⅱ相試験において52名がに参加し、11例(21%)にPR、24例(46%)にSDを認めた。無増悪生存期間の中央値は5.4ヵ月で、全生存期間の中央値は8.8ヵ月と良好な成績であった。この結果をうけて、切除不能膀胱癌に対するGEM+ベバシズマブ併用とGEM単独療法を比較した多施設共同無作為化第Ⅲ相試験(CALGB 80303試験)が計画された⁴⁾。しかし、本試験は2006年6月に早期中止の勧告を受け中止となった。中間解析の結果、ベバシズマブの安全性については問題なかったが、試験群の全生存期間がGEM単独治療群と比較して優位に延長する可能性がきわめて低いと考えられると判断されたためである。

また、第Ⅲ相試験で有効性が示されたGEM+エルロチニブの併用療法にベバシズマブの上乗せ効果を期待して、進行膀胱癌に対してGEM+エルロチニブ+ベバシズマブの3剤併用とGEM+エルロチニブ+偽薬を併用を比較する無作為化第Ⅲ相試験(AViTA試験)が施行された。2008年のASCOでの報告ではGEM+エルロチニブ+ベバシズマブの3剤併用群は、無増悪期間(PFS)に関し、偽薬群の3.6ヵ月に比し、4.6ヵ月と有意($p=0.0002$)に延長を示したものの主要評価項目である全生存期間(OS)に関しては3剤併用することでの改善はなかった⁵⁾。ただし、Grade 3/4の有害事象の発生頻度を比較した場合でも両群に差は認められなかった。

4. セツキシマブ

セツキシマブはマウス抗ヒトEGFRモノクローナル抗体の可変部とヒトIgG1定常部からなるヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体である。EGFやTGF- α などよりEGFRに対する高い親和性をもつことから、EGFRシグナル伝達が阻害され、その結果として増殖抑制、アポトーシス誘導、血管新生抑制、転移が阻害される。これまで大腸癌患者に対しセツキシマブ単独あるいはイリノテカンとの併用で有用性が確認され、保険承認されている。膀胱癌ではEGFR陽性の切除不能膀胱癌患者においてGEMとの併用による第Ⅱ相試験が行われ、全生存期間(OS)中央値7.1ヵ月、1年生存率31.7%と良好な成績が得られた⁶⁾。しかし、引き続いて行われた第Ⅲ相試験(SWOG S0205 study)では、無増悪期間(PFS)、全生存期間(OS)ともセツキシマ

ブ併用群で良好であったが、いずれも有意な差は認めなかった⁷⁾。

5. ゲフィチニブ

ゲフィチニブは、EGFRチロシンキナーゼ(EGFR-TKI)のATP結合部位でATPと競合阻害する経口薬で、わが国では非小細胞肺癌に保険適応が承認されている。切除不能膀胱癌患者においてGEMとの併用による第Ⅱ試験が行われた⁸⁾。ゲフィチニブは250mgを連日投与された。その結果、全生存期間(OS)中央値7.3ヵ月、1年生存率27%であったが、骨髄抑制が92%に認められた。

6. マリマスタット

マリマスタットはマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤である。切除不能膀胱癌患者414例に対してマリマスタット投与各群(5mg/回、10mg/回、25mg/回の3群)とGEM投与群(1,000mg/m²)のランダム化比較試験が施行された。マリマスタット5mg、10mg、25mg各投与群とGEM投与群の全生存期間(OS)は、それぞれ3.7ヵ月、3.5ヵ月、4.2ヵ月、5.6ヵ月とマリマスタット投与群ではGEM投与群より不良であった⁹⁾。また、進行膀胱癌239例に対してGEM+マリマスタットの併用とGEM単独療法を比較する無作為化臨床試験が施行されたが、全生存期間(OS)は、それぞれ165.5日と164日($P=0.95$)で有意差を認めなかった¹⁰⁾。

7. マシチニブ

マシチニブはc-Kit、PDGFR、FGFR3を阻害するチロシンキナーゼ経口阻害剤である。

切除不能膀胱癌患者22例に対してGEMとの併用による第Ⅱ相試験が行われた。

GEMは、1,000mg/m²、30分で静脈内点滴、3週連続投与、1週休薬を1サイクルとして繰り返して投与された。マシチニブは9mg/kg/日を連日投与された。その結果、全生存期間(OS)中央値7.1ヵ月であった。9%にGrade4の好中球減少とビリルビン増加を認められた¹¹⁾。

8. マツズマブ

マツズマブは、ヒト化抗上皮増殖因子受容体(EGFR)モノクローナル抗体である。マツズマブとGEM併用の安全性および有用性について評価する第Ⅰ相試験が計画された¹²⁾。進行膀胱癌の患者17例を3群に分け、マツズマブ(400mg/週、800mg/2週、800mg/週)およびGEM(1,000mg/m²/週を3週連続投与、1週休薬で1サイクル)を投与した。重篤な副作用は、グレード3の好中球減少(3例)および白血球減少(1例)であった。評価した12名の患者のうち、

8名で部分奏効 (PR) または無変化であった。マツズマブは、生物学的に有効な量を投与した場合、標準量のGEMと併用しても十分な忍容性を持つと思われた。

9. ニモツズマブ

ニモツズマブは、抗上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) 抗体製剤である。ニモツズマブをGEMと併用する第I相試験において、1,000 mg/m²のGEMとの併用で毎週400 mgのニモツズマブ投与が推奨された¹³⁾。現在、第II/III相試験が計画されている。

10. パニツムマブ

パニツムマブはEGFRに対する完全ヒト化抗体である。大腸癌での有用性が示唆され、切除不能腺癌に対してもGEMと併用する多施設共同第II相試験が計画されている¹⁴⁾。GEMは、1,000 mg/m²、30分で静脈内点滴、7週連続投与、1週休薬、その後3週連続投与、1週休薬を1サイクルとして繰り返し投与され、パニツムマブは6 mg/kgを隔週投与される。結果が期待される。

11. ソラフェニブ

Ras 遺伝子下流のRaf キナーゼを阻害する薬剤として開発されたが、VEGFRなども阻害するマルチキナーゼ阻害薬である。腎癌および肝細胞癌について有効性が示され保険適応となっている。腺癌に対しては、GEMとの併用の第II相試験において1例の奏効例も認めず有効性を示せなかった¹⁵⁾。

12. タノマスタット

タノマスタットはマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤である。切除不能腺癌患者750例に対してタノマスタット投与群とGEM投与群 (1,000 mg/m²) のランダム化比較試験が計画された。しかし、243例登録時点で、全生存期間において、タノマスタット投与群がGEM投与群に比べて3.74ヵ月対6.59ヵ月 (p<0.001) と有意に不良であることが判明し試験中止となった¹⁶⁾。

13. チビファルニブ

チビファルニブは、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である。

切除不能腺癌患者688症例に対してGEM+チビファルニブ併用とGEM単独との無作為化第III相試験が行われた。チビファルニブは200 mgを連日投与された。その結果、全生存期間 (OS) 中央値は6.4ヵ月対6.1ヵ月 (p=0.75) で有意差を認めなかった¹⁷⁾。

14. トラツズマブ

乳癌、胃癌などに対して効果を上げているが、腺癌については目立った有効性は示されていない。

15. バンデタニブ

バンデタニブは、VEGFR-2、VEGFR-3、RET、EGFRに阻害活性を有し、腺癌の動物モデルにおいて抗血管新生作用を示した¹⁸⁾。

16. バタラニブ

バタラニブはVEGFRチロシンキナーゼ阻害薬であり、PDGFRとKITチロシンキナーゼも阻害することが知られている¹⁹⁾。切除不能腺癌に対してGEMと併用する第I/II相試験が施行された。GEMは、850 mg/m²で静脈内点滴、3週連続投与、1週休薬を1サイクルとして繰り返し投与され、バタラニブは500 mgを1日2回の連日投与が推奨量された。登録患者は全体で26例、第I相部分に16例、第II相部分に10例が参加した。26例中3例で有効、16例で不変であった。今後の開発が期待される。

おわりに

腺癌は予後不良の癌の一つである。GEMが標準治療となっているが、その効果は決して満足できるものではない。エルロチニブとの併用は対費用効果を考えると標準治療とは言えず、今後、新たな分子標的薬の開発が待たれる。

参考文献

- 1) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al.: Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* **25**: 1960-1966, 2007.
- 2) Nakachi K, Okusaka T, Funakoshi A, et al.: A phase II study of erlotinib plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable pancreatic cancer. *ECCO 15, 34th ESMO Abst 6590*, 2009.
- 3) O'Reilly EM: Pancreatic adenocarcinoma: new strategies for success. *Gastrointest Cancer Res* **3**: S11-15, 2009.
- 4) Saif MW: Pancreatic cancer: is this bleak landscape finally changing? Highlights from the '43rd ASCO Annual Meeting'. Chicago, IL, USA, June 1-5, 2007. *Jop* **8**: 365-373, 2007.
- 5) Vervenne W, Bennouna J, Humblet Y, et al.: A randomized, double-blind, placebo (P) controlled, multicenter phase III trial to evaluate the efficacy and safety of adding bevacizumab (B) to erlotinib (E) and gemcitabine (G) in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* **26**: Abst 4507, 2008.
- 6) Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A, et al.: Cetux-

- imab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer : a multicenter phase II Trial. *J Clin Oncol* **22** : 2610-2616. 2004.
- 7) Philip P, Benedetti J, Fenoglio-Priser C : Phase III study of gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma : SWOG S0205 study. *J Clin Oncol* **25** : abst 4509, 2007.
 - 8) Fountzilias G, Bobos M, Kalogera-Fountzila A, et al. : Gemcitabine combined with gefitinib in patients with inoperable or metastatic pancreatic cancer : a phase II Study of the Hellenic Cooperative Oncology Group with biomarker evaluation. *Cancer Invest* **26** : 784-793, 2008.
 - 9) Bramhall SR, Rosemurgy A, Brown PD, et al. : Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* **19** : 3447-3455, 2001.
 - 10) Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, et al. : A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* **87** : 161-167, 2002.
 - 11) Hammel P, Mornex F, Deplanque G, et al. : Oral tyrosine kinase inhibitor masitinib in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer : A multicenter phase II study. *J Clin Oncol* **27** : Abst 4617, 2009.
 - 12) Graeven U, Kremer B, Sudhoff T, et al. : Phase I study of the humanised anti-EGFR monoclonal antibody matuzumab (EMD 72000) combined with gemcitabine in advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* **94** : 1293-1299, 2006.
 - 13) Spicer J : Technology evaluation : nimotuzumab, the Center of Molecular Immunology/ YM BioSciences/ Oncoscience. *Curr Opin Mol Ther* **7** : 182-191, 2005.
 - 14) Rocha-Lima CM, Soares HP, Raez LE, and Singal, R. EGFR targeting of solid tumors. *Cancer Control* **14** : 295-304, 2007.
 - 15) Siu LL, Awada A, Takimoto CH, et al. : Phase I trial of sorafenib and gemcitabine in advanced solid tumors with an expanded cohort in advanced pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* **12** : 144-151, 2006.
 - 16) Bloomston M, Zervos EE, Rosemurgy AS : 2nd Matrix metalloproteinases and their role in pancreatic cancer : a review of preclinical studies and clinical trials. *Ann Surg Oncol* **9** : 668-674, 2002.
 - 17) Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, et al. : Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* **22** : 1430-1438, 2004.
 - 18) Conrad C, Ischenko I, Kohl G, et al. : Antiangiogenic and antitumor activity of a novel vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase inhibitor ZD6474 in a metastatic human pancreatic tumor model. *Anticancer Drugs* **18** : 569-579, 2007.
 - 19) Baker CH, Kedar D, McCarty MF, et al. : Blockade of epidermal growth factor receptor signaling on tumor cells and tumor-associated endothelial cells for therapy of human carcinomas. *Am J Pathol* **161** : 929-938, 2002.

* * *

Frontiers in Gastroenterology

別刷

株)メヂカルレビュー社

〒113-0034 東京都文京区湯島 3-19-11 湯島ファーストビル
TEL (03)3835-3062

企画・構成：小俣 政男 (Omata, Masao) 地方独立行政法人山梨県立病院機構理事長

膵癌に対する外科的治療

—門脈浸潤を伴う進行膵頭部癌に対する
non-touch isolation technique 下の膵頭十二指腸切除術—山村 和生 (Yamamura, Kazuo)^{*1}, 藤井 努 (Fujii, Tsutomu)^{*2}, 中尾 昭公 (Nakao, Akimasa)^{*3}^{*1} 名古屋大学大学院医学系研究科消化器外科学, ^{*2} 同助教, ^{*3} 同教授

はじめに

各種診断法の進歩や新規抗癌剤の開発にもかかわらず、膵癌は依然予後不良な疾患である。外科的切除のみが唯一長期生存が期待できる治療とされており、膵癌診療ガイドライン¹⁾においても Stage IV a までの膵癌には根治を目指した手術切除療法を勧めている。しかし膵癌、殊に膵頭部癌においては解剖学的特徴より門脈系血管にしばしば浸潤を来し、そのような局所進行膵癌に対する外科的切除は一般に困難とされ、その適応には施設間、個人間で差があるのが現状である。われわれは門脈カテーテルバイパス法²⁾⁻⁵⁾の開発以来、本法を用いて門脈系血管合併切除を積極的に施行してきた。本法により門脈切除と再建は安全に施行可能となり、non-touch isolation technique による門脈合併膵頭十二指腸切除術が可能となった⁶⁾⁻⁸⁾。本稿では膵頭部癌に対するわれわれの手術成績を示し、門脈系血管合併切除の適応と意義について述べ、われわれの行っている門脈カテー

テルバイパス法、さらに Mesenteric approach による non-touch isolation technique を用いた門脈合併膵頭十二指腸切除術について紹介する。

門脈系血管切除・再建を伴う膵頭部癌の手術成績

1981～2008年12月の間に施行した浸潤性膵管癌398切除例のうち、門脈系血管合併切除を伴う膵切除術を265例(66.6%)に施行した。その切除術式と門脈系血管の切除範囲を図1に示す⁹⁾。このうち膵頭部癌に対する309切除例について画像所見による門脈系血管への浸潤度別に生存率を比較すると、その浸潤度が高度になるほど生存率は低下する⁸⁾⁻¹⁰⁾(図2)。

われわれの門脈系血管合併切除の適応

309例の切除膵頭部癌について門脈系血管への病理学的浸潤(pPV)および膵周囲剥離面への病理学的浸潤(pDPM)の有無別の生存率を検討した。その結果を図3に示す⁹⁾。pPVの有無に関わらず、

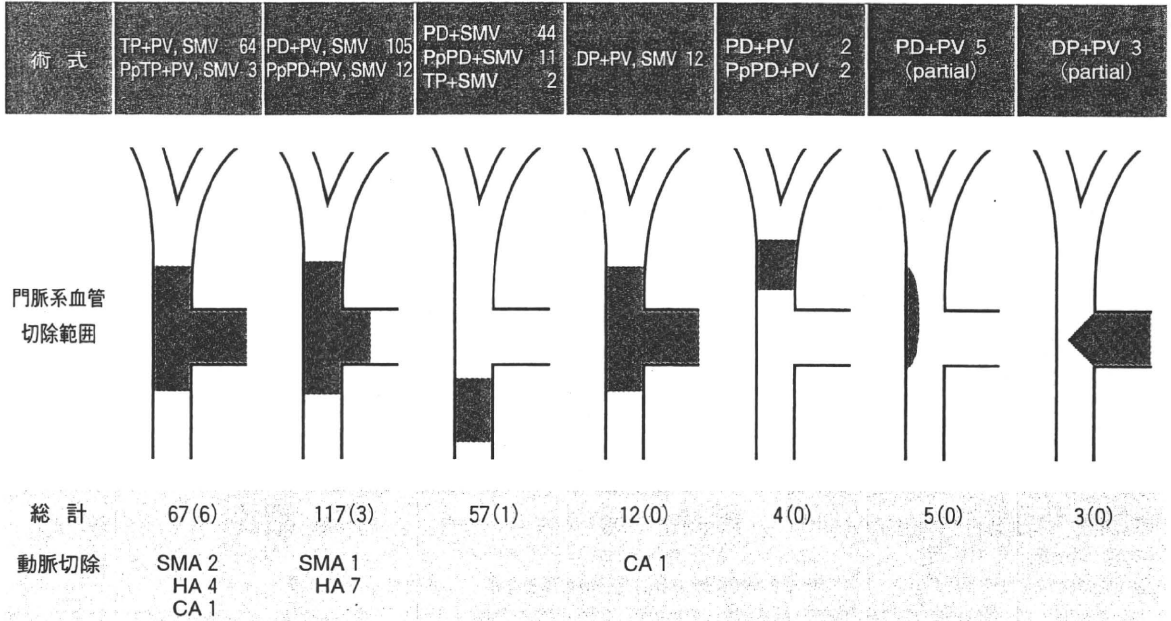


図1 血管合併切除を伴う膵切除例の手術術式と門脈系血管切除範囲

TP：膵全摘術，PV：門脈，SMV：上腸間膜静脈，PpTP：全胃幽門輪温存膵全摘術，PD：膵頭十二指腸切除術，PpPD：全胃幽門輪温存膵頭十二指腸切除術，DP：膵体尾部切除術，SMA：上腸間膜動脈，HA：肝動脈，CA：腹腔動脈
()内の数字は30日以内死亡者数。

(文献9より引用)

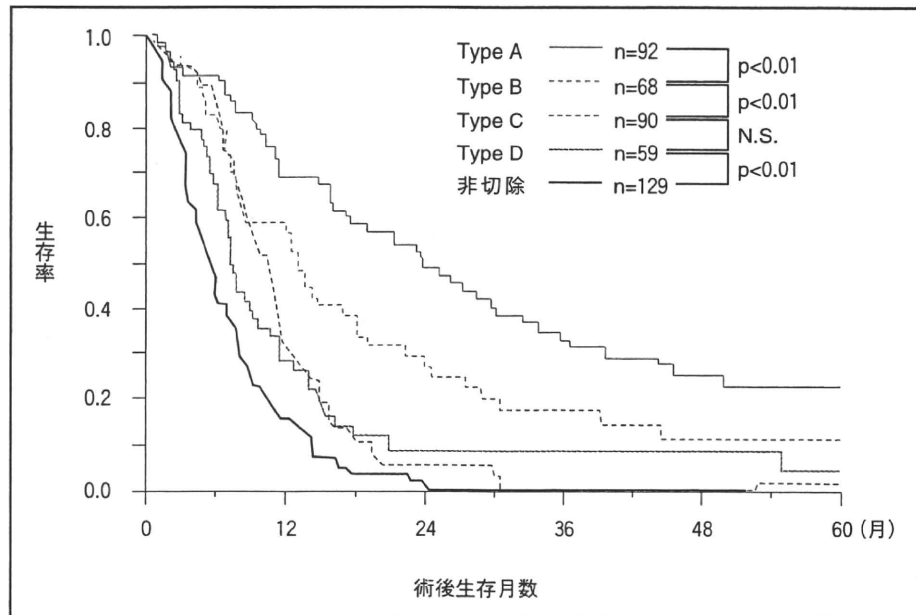


図2 膵頭部癌における画像所見による門脈浸潤度別生存曲線⁹⁾

TypeA：所見なし，TypeB：片側性狭窄，TypeC：両側性狭窄，TypeD：側副血行を伴った閉塞¹⁰⁾

(文献9, 10より引用)

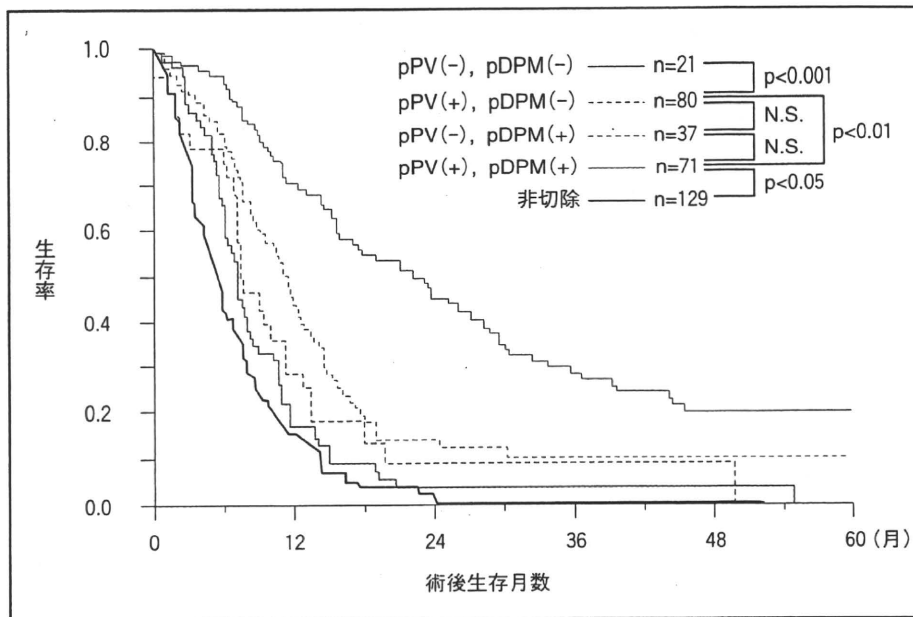


図3 膵頭部癌における pPV, pDPM 別生存曲線⁹⁾
 pPV : 組織学的門脈系浸潤, pDPM : 組織学的膵周囲剥離面

(文献9より引用)

pDPM(-)群には1年以上の生存例を認めるが、pDPM(+)群は門脈系血管切除の有無に関わらず予後は不良であった。しかし、門脈系血管切除施行群のうち pPV(+)かつ pDPM(-)群は pPV(+)かつ pDPM(+)群よりも予後は有意に良好であった。よって、われわれは pDPM を陰性にできると判断した場合は積極的に門脈系血管の合併切除を施行し、予後の改善に努めている¹¹⁾(図4)。術前画像診断で門脈系血管への癌浸潤の有無を評価し、癌浸潤が疑われるような症例では、さらに術中門脈血管内超音波検査(intraportal endovascular ultrasonography : IPEUS)を施行し、癌の門脈系浸潤や動脈系浸潤、膵後方組織や膵外神経叢への浸潤などを評価している¹²⁾¹³⁾。門脈系血管合併切除によっても pDPM を陰性にできないと判断された症例は切除の適応としていない¹⁴⁾。

門脈カテーテルバイパス法

抗血栓性門脈バイパス用カテーテル(アンスロ

ン[®]:東レ)を用いて、術中、腸間膜静脈血を体循環にバイパスさせて門脈遮断に伴う門脈血鬱血を予防する方法(図5-A)、肝円索中の臍静脈を再開通させて腸間膜静脈血を肝内門脈へバイパスさせ、門脈遮断と肝動脈同時遮断に伴う門脈鬱血と肝阻血を同時に予防する方法(図5-B, C)とがある⁵⁾。これらのバイパス法を症例に応じて選択する。ときとして門脈や肝動脈再建にグラフト採取が必要とされ、門脈や肝動脈遮断が長時間に及んでも、本カテーテルバイパス法を施行していれば時間的制約から解放され、門脈や肝動脈の切除・再建は安全に施行可能である。

Mesenteric approach による
 non-touch isolation technique
 を用いた門脈合併膵頭十二指腸切除術
 (isolated pancreatoduodenectomy : isolated PD)

癌の根治手術において、non-touch isolation technique を用いた en bloc 手術は重要な手術手技として確立されてきた。その目的は、手術操作