

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Kodera Y</u> , Imano M, Yoshikawa Y, Takahashi N, Tsuburaya A, Miyashita Y, <u>Morita S</u> , Nakao A, Sakamoto J, Sasako M.	A Randomized Phase II Trial to Test the Efficacy of Intra-peritoneal Paclitaxel for Gastric Cancer with High Risk for the Peritoneal Metastasis (INPACT Trial)	Japanese Journal of clinical oncology	41(2)	283-286	2011
小寺泰弘、大橋紀文、中山吾郎、小池聖彦、藤原道隆、坂本純一、中尾昭公	胃切除後の化学療法における課題	消化器内科	52(1)	48-54	2011
<u>小寺泰弘</u>	腹膜播種陽性胃癌に対する化学療法	癌と化学療法	38(9)	1433-1437	2011
Namikawa T, Fukudome I, Kitagawa H, Okabayashi T, <u>Kobayashi M</u> , Hanazaki K	Plasma diamine oxidase activity is a useful biomarker for evaluating gastrointestinal tract toxicities during chemotherapy with oral fluorouracil anti-cancer drugs in patients with gastric cancer	Oncology	82(3)	147-152	2012
福留惟行、駄場中研、岡本 健、並川 努、 <u>小林道也</u> 、花崎和弘	腹腔内に発生した Ewing 肉腫 / peripheral primitive neuroectodermal tumor の2例	日本臨床外科学会雑誌	72(9)	2410-2414	2011
Nishioka M, <u>Shimada M</u> , Kurita N, Iwata T, Morimoto S, Yoshikawa K, Higashijima J, Miyatani T, <u>Kono T</u> .	The Kampo medicine, Goshajinkigan, prevents neuropathy in patients treated by FOLFOX regimen.	Int J Clin Oncol	16(4)	322-7	2011
Nishioka M, <u>Shimada M</u> , Kurita N, Iwata T, Morimoto S, Yoshikawa K, Higashijima J, Miyatani T.	Gene expression profile can predict pathological response to preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer.	Cancer Genomics&Proteomics	8(2)	87-92	2011
Kurita N, <u>Shimada M</u> , Iwata T, Nishioka M, Morimoto S, Yoshikawa K, Higashijima J, Miyatani T, Nakao T.	Intraperitoneal infusion of paclitaxel with S-1 for peritoneal metastasis of advanced gastric cancer: phase I study.	J Med Invest	58 (1-2)	134-139	2011
Iwahashi S, <u>Shimada M</u> , Utsunomiya T, Morine Y, Imura S, Ikemoto T, Mori H, Hanaoka J, Saito Y.	Histone deacetylase inhibitor enhances the anti-tumor effect of gemcitabine: A special reference to gene-expression microarray analysis.	Oncol Rep	26	1057-1062	2011
Iwahashi S, Ishibashi H, Utsunomiya T, Morine Y, Ochir TL, Hanaoka J, Mori H, Ikemoto T, Imura S, <u>Shimada M</u> .	Effect of histone deacetylase inhibitor in combination with 5-fluorouracil on pancreas cancer and cholangiocarcinoma cell lines.	J Med Invest	58 (1-2)	106-109	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
岩田 貴, 栗田信浩, 西岡将規, 森本慎也, 吉川幸造, 宮谷知彦, 柏原秀也, 三上千絵, 島田光男.	根治切除不能進行胃癌に対す るTS-1+Paclitaxel腹腔内投 与	消化器内科	52(1)	26-32	2011
西岡将規, 島田光男, 栗田信浩, 岩田 貴, 森本慎也, 吉川幸造, 東島 潤, 宮谷知彦, 柏原秀也, 三上千絵, 三宅秀則.	医療費の削減と副作用の軽減 を目指したmodified OP TIMOX療法	臨床外科	66(1)	40-44	2011
川下陽一郎, 島田光男, 宇都宮徹, 居村 暁, 森根裕二, 池本哲也, 森 大樹, 花岡 潤.	胆嚢癌術後再発に対する化学 療法中、標準制吐療法では制 御困難であった悪心・嘔吐に 対しアプレピタントが奏効し た1症例	癌と化学療法	38(5)	861-864	2011
森根裕二, 島田光男, 宇都宮徹, 居村 暁, 池本哲也, 森 大樹, 花岡 潤, 金本真美, 斎藤 裕.	非切除胆道癌に対する GFP 療法	肝胆膵	62(6)	1153-1161	2011
宇都宮徹, 島田光男, 居村 暁, 森根裕二, 池本哲也, 森 大樹, 花岡 潤, 金本真美, 石橋衆一, 斎藤 裕, 浅野間理仁, 山田眞太郎.	切除不能大腸癌肝転移に対 する強力な新規抗癌剤・分子 標的剤の試み	癌の臨床	56(11)	811-818	2011
居村 暁, 花岡 潤, 金本真美, 森 大樹, 池本哲也, 森根裕二, 宇都宮徹, 島田光男.	肉眼的門脈侵襲陽性肝癌切 除後の Systemic IFN+Low dose FP の有用性—理論的根 拠と臨床的効果	四国医学雑誌	67 (3,4)	147-154	2011
Ueno T, Tsukuda K, Toyooka S, Ando M, Takaoka M, Soh J, Asano H, Maki Y, Muraoka T, Tanaka N, Shien K, Furukawa M, Yamatsuji T, Kiura K, Naomoto Y, Miyoshi S.	Strong anti-tumor effect of NVP-AUY922, a novel Hsp90 inhibitor, on non-small cell lung cancer.	Lung Cancer	76(1)	26-31	2012 (Epub 2011 Oct 11)
Ohara T, Takaoka M, Toyooka S, Tomono Y, Nishikawa T, Shirakawa Y, Yamatsuji T, Tanaka N, Fujiwara T, Naomoto Y.	Inhibition of mTOR by temsirolimus contributes to prolonged survival of mice with pleural dissemination of non-small-cell lung cancer cells.	Cancer Sci.	102(7)	1344-1349	2011
Kato T, kuro K, Yamaguchi K, Bando H, Hazaama S, Amagai K, Baba H, Denda T, Shi X, Sakamoto J, Mishima H	Cediranib in combination with mFOLFOX6 in Japanese patients with metastatic colorectal cancer: Results from the randomized Phase II part of a Phase I/II study	Ann Oncol		ID: 21828378	2011
Takamori H, Kanemitsu K, Hirota M, Ikeda O, Tanaka H, Beppu T, Yamashita Y, Oya N, Baba H.	Perioperative intra-arterial and systemic chemotherapy for pancreatic cancer.	Ann Surg Oncol	18(4)	1110-1115	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Watanabe M</u> , Nagai Y, Kinoshita K, Saito S, Kurashige J, Karashima R, Hirashima K, Sato N, Imamura Y, Hiyoshi Y, Baba Y, Iwagami S, Miyamoto Y, Iwatsuki M, Hayashi N, <u>Baba H</u>	Induction chemotherapy with docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil for patients with node-positive esophageal cancer.	Digestion	83(3)	146-152	2011
Yamada Y, Ikuta Y, Nosaka K, Miyanari N, Hayashi N, Mitsuya H, <u>Baba H</u> .	Successful Treatment of Cisplatin Overdose with Plasma Exchange.	Case RepMed		ID: 802312	2011
Sawayama H, Hayashi N, <u>Watanabe M</u> , Takamori H, Beppu T, <u>Baba H</u> .	The central vein access port and catheter in outpatient chemotherapy for colorectal cancer. A retrospective study of 101 patients.	Surg Today	42 (1)	29-34	2012
Nishikawa K, <u>Morita S</u> , Matui T, Miyashita Y, Tsuburaya A, Sakamoto J, Kakeji Y, <u>Baba H</u> .	A randomised phase-II trial comparing sequential and concurrent Paclitaxel with oral or parenteral fluorinated pyrimidines for advanced or metastatic gastric cancer.	Gastric Cancer			2012 Jan 26. [Epub ahead of print]
Kochi M, Ichikawa W, Meguro E, Shibata H, Fukui T, Nagase M, Hoshino Y, <u>Takeuchi M</u> , <u>Fujii M</u> , Nakajima T.	Phase II study of FOLFOX4 with "wait and go" strategy as first-line treatment for metastatic colorectal cancer	Cancer Chemother Pharmacol	68(5)	1215-1222	2011
Kochi M, <u>Fujii M</u> , Kanamori N, Kaiga T, Okubo R, Mihara Y, Takayama T	Pharmacokinetics of oxaliplatin in gastrointestinal cancer patients with malignant ascites	Journal of Chemotherapy	23(1)	23-31	2011
Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, Nashimoto A, <u>Fujii M</u> , Nakajima T, Ohashi Y.	Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer	J Clin Oncol	29(33)	4387-4393	2011
三原良明、東風 貢、藤井雅志、金森規朗、海賀照夫、萩原 謙、舟田知也、田部井英憲、渡辺 愛、高山忠利	切除不能stage IV進行胃癌に対する化学療法後の手術成績	癌の臨床	56(4)	311-315	2011
Takayama Y, Kochi M, <u>Fujii M</u> , Kanamori N, Kaiga T, Mihara Y, Miyazaki T, Tamegai H, <u>Watanabe M</u> , Takayama T	A case of complete response to S-1 plus CDDP in early-stage mucosal esophageal cancer	Anticancer Res	31(3)	1019-1022	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoshida N, Kochi M, Fujii M, Kanamori N, Kaiga T, Mihara Y, Funada T, Tamegai H, Watanabe M, Takayama T	Complete response to chemotherapy in a patients with synchronous double gastric cancer and esophageal cancer	Anticancer Res	31(6)	2339-2342	2011
岡庭明日生、村山 公、 渡邊善広、林 一郎、 長谷川哲夫、笠倉雄一、 絹川典子、根本則道、 藤井雅志	S-1単独療法が著効し組織学的CRが得られた高度進行残胃癌の1例	癌と化学療法	38(7)	1191-1195	2011
Nagano H., Wada H., Kobayashi S., Marubashi S., Eguchi H., Tanemura M., Tomimaru Y., Osuga K., Umeshita K., Doki Y., Mori M.	Long-Term Outcome of Combined Interferon-α and 5-Fluorouracil Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinome with Major Portal Vein Thrombosis	Oncology	80 (1-2)	63-69	2011
Miyata H., Yamasaki M., Takiguchi S., Nakajima K., Fujiwara Y., Konishi K, Morii E., Mori M., Doki Y.	Prognostic Value of Endoscopic Biopsy Findings After Induction Chemoradiotherapy With and Without Surgery for Esophageal Cncer.	Ann Surg	253(2)	279-284	2011
Kobayashi S., Miyamoto A., Shimizu J., Kashiwazaki M., Takeda Y., Ueshima S., Kim YK., Kitagawa T., Dono K., Mori M., Doki Y., Nagano H.	Comparison of 4-weekly vs. 3-weekly gemcitabine as adjuvant chemotherapy following curative resection for biliary tract cancer: A prospective randomized controlled trial.	Journal of Cancer Therapy	2	703-709	2011
Yamasaki M., Miyata H., Tanaka K., Shiraishi O., Motoori M., Peng YF., Yasuda T., Yano M., Shiozaki H., Mori M., Doki Y.	Multicenter phase I/II study of docetaxel, cisplatin and fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the esophagus.	Oncology	80 (5-6)	307-313	2011
Murakami M., Kobayashi S., Marubashi S., Tomimaru Y., Noda T., Wada H., Eguchi H., Takeda Y., Tanemura M., Umeshita K., Doki Y., Mori M., Nagano H.	Tyrosine Kinase Inhibitor PTK/ZK Enhances the Antitumor Effects of Interferon-α/5-Fluorouracil Therapy for Hepatocellular Carcinoma Cells.	Ann Surg Oncol	18(2)	589-596	2011
Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N, Osada S, Takahashi T, Tanaka Y, Tanabe K, Suzuki T.	The Roles of Surgical Oncologists in the New Era.Minimally Invasive Surgery for Early Gastric Cancer and Adjuvant Surgery for Metastatic Gastric Cancer.	Pathobiology	78(6)	343-352	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanaka Y, <u>Yoshida K</u> , Osada S, Yamaguchi K, Takahashi T.	Docetaxel, Nedaplatin, and S-1(DGS)chemotherapy for advanced esophageal carcinoma:A phase I dose-escalation Study.	Anti-cancer Research.	31(12)	4589-4598	2011
Fujii H, Iihara H, Yasuda K, Matsuura K, Takahashi T, <u>Yoshida K</u> , Itoh Y.	Evaluation of efficacy and safety of generic levofolinate in patients who receive colorectal cancer chemotherapy.	Med Oncol.	28(2)	488-493	2011
Iihara H, Ishihara M, Matsuura K, Kurahashi S, Takahashi T, Kawaguchi Y, <u>Yoshida K</u> , Itoh Y.	Pharmacists contribute to the improved efficiency of medical practices in the outpatient cancer chemotherapy clinic.	J Eval Clin Pract.			2011 Mar 18 [Epub ahead of print]
吉田和弘, 山口和也, 高橋孝夫.	消化管がんの術前・術後補助 化学療法の新展開.	日本医師会雑誌	140(8)	1691-1695	2011
吉田和弘, 山口和也, 奥村直樹, 田中善宏, 高橋孝夫, 長田真二.	転移・再発 GIST に対する外 科的介入の意義.	消化器外科	34(2)	201-208	2011
高橋孝夫, 吉田和弘, 山口和也, 奥村直樹.	胃癌における バイオマーカー	消化器外科	34(13)	1897-1903	2011
<u>吉田和弘</u> .	START 試験—Review on Recent Clinical Trials—進行 胃癌に対して S-1 単剤とドタ キセル+S-1 併用療法を比較 したランダム化第Ⅲ相比較 試験.	胃がん perspective.	4(2)	131-136	2011
山口和也, <u>吉田和弘</u> , 奥村直樹.	消化管がん薬物療法 1)術前 化学療法へのアプローチ.	臨床腫瘍プラクテ イス	7(1)	47-53	2011
Mathew P, Wen S, <u>Morita S</u> , Thall PF.	Placental Growth Factor and Soluble c-Kit Receptor Dynamics Characterize the Cytokine Signature of Imatinib in Prostate Cancer and Bone Metastases	J Interferon Cytokine Res	31(7)	539-544	2011
<u>Morita S</u> .	Application of the continual reassessment method to a phase I dose-finding trial in Japanese patients: East meets West	Stat Med	30	2090-2097	2011
<u>Mori Moto M</u> , Numata K, Kondo M, Hidaka H, Takada J, Shibuya A, Kobayashi S, Ohkawa S, Okuse C, <u>Morita S</u> , Taguri M, Tanaka K.	Higher discontinuation and lower survival rates are likely in elderly Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving sorafenib	Hepatol Res	41	296-302	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Morizane C, Okusaka T, <u>Morita S</u> , Tanaka K, Ueno H, Kondo S, Ikeda M, Nakachi K, Mitsunaga S.	Construction and validation of a prognostic index for patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma	Pancreas Journal	40(3)	415-421	2011
<u>Ikeguchi M</u> . Yamamoto M. Arai Y, Maeta Y, Ashida K, Katano K, Miki Y, Kimura T.	Fucoidan reduces the toxicities of chemotherapy for patients with unresectable advanced or recurrent colorectal cancer.	ONCOLOGY LETTERS	2	319-322	2011
<u>Ikeguchi M</u> , Arai Y, Maeta Y, Ashida K, Katano K, Wakatsuki T.	Topoisomerase I expression in tumors as a biological marker for CPT-11 chemosensitivity in patients with colorectal cancer.	Surg Today	41	1196-1199	2011
<u>Ikeguchi M</u> , Saito H, Tatebe S, Wakatsuki T.	Outcome of Treatment of Liver Metastasis after Curative Surgery for Gastric Cancer.	Am Surg	77(9)	1274-1276	2011
<u>Takiuchi H</u> .	Second-line chemotherapy for gastric cancer: a new issue lies ahead in global trials.	Gastric Cancer	14(3)	206-211	2011
Kobayashi T, Hirose J, Sano K, Kato R, Ijiri Y, <u>Takiuchi H</u> , Tanaka K, Goto E, Tamai H, Nakano T.	Application of electrolysis for detoxification of an antineoplastic in urine.	Ecotoxicol Environ Saf.	78	123-127	2011
Hamaguchi T, Shirao K, Ohtsu A, Hyodo I, Arai Y, <u>Takiuchi H</u> , Fujii H, Yoshida M, Saito H, Denda T, Koizumi W, Iwase H, Boku N	A phase II study of biweekly mitomycin C and irinotecan combination therapy in patients with fluoropyrimidine-resistant advanced gastric cancer: a report from the Gastrointestinal Oncology Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0109-DI Trial)	Gastric Cancer	14-3	226-233	2011
Inoue K, Nakane Y, Kogire M, Fujitani K, Kimura Y, Imamura H, Tamura S, Okano S, Kwon AH, Kurokawa Y, Shimokawa T, <u>Takiuchi H</u> , Tsujinaka T, Furukawa H.	Phase II trial of preoperative S-1 plus cisplatin followed by surgery for initially unresectable locally advanced gastric cancer.	Eur J Surg Oncol.	38-2	143-149	2012
Sawaki A, Ohashi Y, Omuro Y, Satoh T, Hamamoto Y, Boku N, Miyata Y, <u>Takiuchi H</u> , Yamaguchi K, Sasaki Y, Nishina T, Satoh A, Baba E, Tamura T, Abe T, Hatake K, Ohtsu A.	Efficacy of trastuzumab in Japanese patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a subgroup analysis of the Trastuzumab for Gastric Cancer (ToGA) study.	Gastric Cancer			2011 Dec 17. [Epub ahead of print]

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hyodo I, Igarashi M, <u>Ishida H</u> , Ishiguro M, Kanemitsu Y, Kokudo N, <u>Muro K</u> , Ochiai A, Oguchi M, Ohkura Y, Saito Y, <u>Sakai Y</u> , Ueno H, Yoshino T, Fujimori T, Koinuma N, <u>Morita T</u> , <u>Nishimura G</u> , Sakata Y, Takahashi K, <u>Takiuchi H</u> , Tsuruta O, Yamaguchi T, Yoshida M, Yamaguchi N, Kotake K, Sugihara K	Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer.	Int J Clin Oncol.	17-1	1-29	2011
Okita NT, Esaki T, Baba E, Sakai D, Tokunaga S, <u>Takiuchi H</u> , Mizunuma N, Nagashima K, <u>Kato K</u> .	A multicenter phase II study of the stop-and-go modified FOLFOX6 with bevacizumab for first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer.	Invest New Drugs.			2011 Dec 10. [Epub ahead of print]
Doi T, <u>Takiuchi H</u> , Ohtsu A, Fuse N, Goto M, Yoshida M, Dote N, Kuze Y, Jinno F, Fujimoto M, Takubo T, Nakayama N, Tsutsumi R.	Phase I first-in-human study of TAK-285, a novel investigational dual HER2/EGFR inhibitor, in cancer patients.	Br J Cancer	106	666-672	2012
<u>室 圭</u>	食道癌 —基礎・臨床研究の進歩—Ⅷ. 食道癌の治療 化学療法	日本臨床	69 増刊号 6	342-347	2011
<u>室 圭</u>	特集 頭頸部癌における集学的治療 他科領域の癌にみる 集学的治療 食道癌	JOHNS	27(4)	601-604	2011
<u>室 圭</u>	特集 新規分子標的治療薬 mTOR阻害薬	癌と化学療法	38(1)	7-11	2011
<u>室 圭</u>	大腸癌治療ガイドラインの功罪—コメント—	大腸癌 Frontier	4(2)	44-45	2011
<u>室 圭</u>	特集 1. 「生活習慣病時代」におけるがんの予防と治療 がん薬物療法の現状と今後の展望—大腸がん、胃がんに関して—	成人癌と生活習慣病	41(5)	499-504	2011
Sato T, Yamada Y, <u>Muro K</u> , Hayashi H, Shimada Y, Takahari D, Taku K, Nakajima ET, Shi X, Brown K, Boku N.	Phase I study of cediranib in combination with cisplatin plus fluoropyrimidines (S-1 or capecitabine) in Japanese patients with previously untreated advanced gastric cancer.	Cancer Chemother Pharmacol.	69	439-446	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ykota T, Hatooka S, Ura T, Abe T, Takahari D, Shitara K, Nomura M, Kondo C, Mizota A, Takabe Y, Shinoda M, <u>Muro K.</u>	Docetaxel plus 5-Fluorouracil and Cisplatin(DCF) Induction Chemotherapy for Locally Advanced Borderline-resectable T4 Esophageal Cancer	ANTICANCER RESERCH	31	3535-3542	2011
Yokota T, Ura T, Shibata N, Takahari D, Shitara K, Nomura M, Kondo C, Mizota A, Utsunomiya S, <u>Muro K.</u> , Yatabe Y.	BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer	British journal of cancer	104	856-862	2011
Shitara K, Matsuo K, Oze I, Mizota A, Kondo C, Nomura M, Yokota T, Takahari D, Ura T, <u>Muro K.</u>	Meta-analysis of neutropenia or leukopenia as a prognostic factor in patients with malignant disease undergoing chemotherapy	Cancer Chemother Pharmacol	68	301-307	2011
Shitara K, Mizota A, Matsuo K, Sato Y, Kondo C, Takahari D, Ura T, Tajika M, <u>Muro K</u>	Fluoropyrimidine plus cisplatin for patients with advanced or recurrent gastric cancer with peritoneal metastasis	Gastic Cancer			2012 (Epub ahead of print)
Shitara K, Ikada J, Kondo C, Takahari D, Ura T, <u>Muro K.</u> , Matsuo K	Reporting patient characteristic and stratification factors in randomized trials of systemic chemotherapy for advanced gastric cancer	Gastic Cancer	15(2)	137-43	2012 (Epub 2011 Aug 13.)
Shitara K, <u>Muro K.</u> , Matsuo K, Ura T, Takahari D, Yokota T, Sawai A, Kawai H, Ito S, Munakata M, Sakata Y	Chemotherapy for Patients With Advanced Gastric Cancer With Performance Status 2	Gastrointestinal Cancer Reserch	3(6)	220-224	2012 (Epub 2011 Aug 13.)
Shitara k, Matsu K, Yokota T, Takahari D, Shibata T, Ura, Inaba Y, Yamaura H, Sato Y, Najima M, <u>Muro K.</u>	Prognostic Factors for Metastatic Colorectal Cancer Patients Undergoing Irinotecan-Based Second-Line Chemotherapy	Gastrointestinal Cancer Reserch	4(5-6)	168-172	2011
佐藤由美子、立松三千子、石川和宏、岡本浩一、室圭、野間秀一	進行・再発大腸がん患者の mFOLFOX6及びFOLFIRI 療法における悪心・嘔吐発現状況に関する後ろ向き調査	YAKUGAKU ZASSHI	131 (11)	1661-1666	2011
Mizota A, Shitara K, Kondo C, Nomura M, Yokota T, Takahari D, Ura T, <u>Muro K.</u>	A case of heavily pretreated rectal cancer with disseminated intravascular coagulation that improved following reintroduction of FOLFOX plus bevacizumab	Int J Clin Oncol	16	766-769	2011
Mizota A, Shitara K, Kondo C, Nomura M, Yokota T, Takahari D, Ura T, Inaba Y, Yamaura H, Sato Y, Kato M <u>Muro K.</u>	Retrospective analysis of cetuximab monotherapy for patients with irinotecan-intolerant metastatic colorectal cancer	Int J Clin Oncol	16	416-420	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Kato K</u> , <u>Muro K</u> , Minashi K, Ohtsu A, Ishikura S, Boku N, <u>Takiuchi H</u> , Komatsu Y, Miyata Y, FukudaH,	PHASE II STUDY OF CHEMORADIOOTHERAPY WITH 5-FLUOROURACIL AND CISPLATIN FOR STAGE II–III ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA: JCOG TRIAL(JCOG 9906)	Int J Radiation Oncology Biol. Phys	81(3)	684-690	2011
Shitara K, YukiS, Yoshida M, Takahari D, Utsunomiya S, Yokota T, Sato Y, Inaba Y, Tajika M, Kawai H, Yamaura H, Kato M, Yamazaki K, Komatsu Y <u>Muro K</u> .	Phase II study of combination chemotherapy with biweekly cetuximab and irinotecan for wild-type KRAS metastatic colorectal cancer refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines	Invest New Drugs	30	787-793	2012
Tanai C, Nakajima T, Nagashima K, <u>Kato K</u> , Hamaguchi T, Yamada Y, <u>Muro K</u> , Shirao K, Shimada Y.	Characteristics and Outcomes of Patients With Advanced Gastric Cancer Who Declined to Participate in a Randomized Clinical Chemotherapy Trial.	Journal of Oncology Practice	7(3)	148-154	2011
Mishima H, Oba K, Sakamoto J, <u>Muro K</u> , Yoshino T, Hyodo I	FOLFIRI Plus Bevacizumab 5 mg/kg Versus 10 mg/kg as Second-line Therapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Who Have Failed First-line Bevacizumab Plus Oxaliplatin-based Therapy: A Randomized Phase III Study (EAGLE Study)	Jpn Clin Oncol	42(2)	134-138	2012
<u>Kato T</u> , <u>Muro K</u> , Yamaguchi K, Bando H, Hazama S, Amagai K, <u>Baba H</u> , Denda T, Shi X, Fukase K, Sakamoto J, Mishima H.	Cediranib in combination with mFOLFOX6 in Japanese patients with metastatic colorectal cancer: results from the randomised phase II part of a phase I/II study	Ann Oncol	23(4)	399-941	2012 (Epub 2011 Aug 9)
<u>Kato T</u> , Nagata N, <u>Fujii M</u> , Takemoto H, Kondo K, Okuyama Y, Tominaga H, Sakamoto J, Mishima H.	Multi-center phase II study of FLOX for advanced colorectal cancer patients in Japan: SWIFT 3 study	Anticancer Research	31(12)	4657-64	2011
Murakami H, <u>Ogata Y</u> , Akagi Y, Ishibashi N, Shirouzu K.	Circulationg endothelial progenitor cells in metronomic chemotherapy using irinotecan and/or bevacizumab for colon carcinoma: Study of their clinical significance.	Exp Ther Med	2(4)	595-600	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ogata Y, Tokunaga S, Emi Y, Oki E, Saeki H, Shirabe K, Hasegawa H, Sadanaga N, Samura H, Fujita F, Tanaka T, Kitazono M, Yamamoto M, Morikita T, Inomata M, Kakeji Y, Shirouzu K, Maehara Y.	Kyushu Study Group of Clinical Cancer: A multicenter phase II clinical study of oxaliplatin, folinic acid, and 5-fluorouracil combination chemotherapy as second-line treatment for advanced colorectal cancer Japanese experience	Surg Today	41(1)	84-90	2011
緒方 裕	消化器がんの副作用対策としてのエレンタールの効用	消化と吸収	33(3)	346-351	2011
緒方 裕, 竹内 正昭, 竹内 正昭, 笹富 輝男, 白水 和雄.	進行・再発大腸癌の治療 7. 原発巣の切除不能を可能にする方法と意義	コンセサス癌治療	10	31-33	2011
緒方 裕	大腸癌に対するMetronomic Chemotherapy	久留米医学会雑誌,	74 (6.7)	187-191	2011
山口圭三, 緒方 裕, 五反田幸人, 笹富輝男, 大地貴史, 内田信治, 村上直隆, 白水和雄.	悪性疾患における皮下埋め込み型中心静脈カテーテルポートの耐用期間についての検討ー静脈栄養とカテーテル感染の関連ー	外科と代謝・栄養	45(6)	185-191	2011
浜中美衣, 山野智基, 野田雅史, 塚本 潔, 久野隆史, 山岸大介, 馬場谷彰仁, 松原長秀, 上紺屋憲彦, 富田尚裕	術前化学放射線療法が著効した進行直腸癌の1例	癌と化学療法	38(12)	2253-2255	2011
富田尚裕, 野田雅史	腹膜播種の分類と治療戦略	コンセンサス癌治療 2011winter	10(1)	21-24	2011
古畑智久, 沖田憲司, 西舘敏彦, 山口洋志, 伊東竜哉, 平田公一	外科と化学療法 大腸癌肝転移の治療	北海道外科雑誌	56(1)	20-25	2011
平田公一, 古畑智久, 沖田憲司, 原田敬介, 川本雅樹, 森井由香, 山谷依子, 信岡隆幸	がん診療における漢方の役割	日本薬剤師会雑誌	63(10)	1185-1189	2011
坂本義之, 村田暁彦, 小山 基, 諸橋 一, 堤 伸二, 米内山真之介, 森田隆幸, 袴田健一	UFT/LV内服療法にて長期CRが得られている大腸癌術後多発肺転移の1例	癌と化学療法	38(12)	2520-2522	2011
Ishido K, Toyoki Y, Kudo D, Kimura N, Yamana D, Miura T, Muroya T, Yoshikawa T, Ogasawara H, Yonaiyama S, Narumi S, Hakamada K..	Effects of S-1 as a second-line chemotherapy for patients with relapsed pancreatic cancer	Oncology Letters	2(6)	1313-1317	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Goi T, Sawai K, Koneri K, Katayama K, <u>Yamaguchi A.</u>	Results of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy in Patients with Unresectable Liver Metastases.	Viszeralmedizin	27(5)	397-401	2011
Murakami M, Katayama K, <u>Yamaguchi A.</u> , Iida A, Goi T, Hirono Y, Nagano H, Koneri K.	¹⁸ F-fluorodeoxyglucose Positron Tomography is Useful in Evaluating the Efficacy of Multidisciplinary Treatments for So-called Borderline Unresectable Pancreatic Head Cancers	Thermal Med	27(4)	89-98	2011
Satoi S, Yanagimoto H, Toyokawa H, Yamamoto T, Hirooka S, Yui R, Yamaki S, Matsui Y, Kitade H, Tanigawa N, Takai S, <u>Kwon AH.</u>	Long-term results of surgical resection after preoperative chemoradiation in patients with pancreatic cancer.	Pancreas	41(2)	333-5	2012
Kaibori M, Tanigawa N, Kariya S, Ikeda H, Nakahashi Y, Hirohara J, Koreeda C, Seki T, Sawada S, Okazaki K, <u>Kwon AH.</u>	A prospective randomized controlled trial of preoperative whole-liver chemolipiodolization for hepatocellular carcinoma.	Dig Dis Sci	57(5)	1404-12	2012 (Epub 2012 Jan 24.)
Satoi S, Toyokawa H, Yanagimoto H, Yamamoto T, Kamata M, Ohe C, Sakaida N, Uemura Y, Kitade H, Tanigawa N, Inoue K, Matsui Y, <u>Kwon AH.</u>	Neo-adjuvant chemoradiation therapy using S-1 followed by surgical resection in patients with pancreatic cancer.	J Gastrointest Surg.	16(4)	784-92	2012 (Epub 2012 Jan 24.)
Inoue K, Nakane Y, Kogire M, Fujitani K, Kimura Y, Imamura H, Tamura S, Okano S, <u>Kwon AH.</u> , Kurokawa Y, Shimokawa T, Takiuchi H, Tsujinaka T, Furukawa H.	Phase II trial of preoperative S-1 plus cisplatin followed by surgery for initially unresectable locally advanced gastric cancer.	Eur J Surg Oncol.	38(2)	143-9.	2012
<u>Matsui K.</u> , Ozaki T, Oishi M, Tanaka Y, Kaibori M, Nishizawa M, Okumura T, <u>Kwon AH.</u>	Active hexose correlated compound inhibits the expression of proinflammatory biomarker iNOS in hepatocytes.	Eur Surg Res	47(4)	274-83	2011
Matsuura T, Kaibori M, Araki Y, Matsumiya M, Yamamoto Y, Ikeya Y, Nishizawa M, Okumura T, <u>Kwon AH.</u>	Japanese herbal medicine, inchinkoto, inhibits inducible nitric oxide synthase induction in interleukin-1 β -stimulated hepatocytes.	Hepatol Res.	42(1)	76-90	2012
石橋敬一郎, 岡田典倫, 田島雄介, 石畝 亨, 桑原公亀, 大澤智徳, 隈元謙介, 辻美隆, 芳賀紀裕, 岩間毅夫, 石田秀行, 小野内常子, 屋嘉比康治.	原発巣mRNA発現からみた切除不能大腸癌肝転移に対するmFOLFOX6療法の効果予測	癌と化学療法	38(12)	2220-2223	2011
隈元謙介, 石橋敬一郎, <u>石田秀行.</u>	大腸癌における分子標的治療 a)切除不能大腸癌における分子標的治療	外科	73(3)	243-251	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
隈元謙介, 石橋敬一郎, 石田秀行.	大腸癌-最新の研究動向- VIII 大腸癌の治療戦略 化 学療法 FOLFOX療法の治療 効果予後因子の検索 (TS,ERCC1など)	日本臨床	69(3)	494-499	2011
桑原公亀, 熊本謙介, 石橋敬一郎, 岡田典倫, 石畝 亨, 大澤智徳, 芳賀紀裕, 三浦一郎, 石田秀行.	切除不能進行再発大腸癌に対 するmFOLFOX6療法の治療 効果とTS, DPD, TP, ERCC-1蛋白発現の検討	癌と化学療法	38(12)	2224-2227	2011
近谷賢一, 石橋敬一郎, 田島雄介, 幡野 哲, 天野邦彦, 石畝 亨, 桑原公亀, 傍島 潤, 大澤智徳, 岡田典倫, 隈元謙介, 芳賀紀裕, 岩間毅夫, 石田秀幸	切除不能大腸癌同時性肝転移 に対するmFOLFOX6療法の 効果	癌と化学療法	38(12)	2211-2213	2011
Inoue N, <u>Ishida H</u> , Sano M, Kishino T, Okada N, Kumamoto K, Ishibashi K.	Discrepancy between the NCI-CTCAE and DEB-NTC scales in the evaluation of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with metastatic colorectal cancer	Int J Clin Oncol			2012 (2011 Aug 11. [Epub ahead of print])
Shitara K, <u>Morita S</u> , Fujitani K, Kadowaki S, <u>Takiguchi N</u> , Hirabayashi N, Takahashi M, Takagi M, Tokunaga Y, Fukushima R, Munakata Y, Nishikawa K, Takagane A, Tanaka T, Sekishita Y, Sakamoto J, Tsuburaya A.	Combination chemotherapy with S-1 plus cisplatin for gastric cancer that recurs after adjuvant chemotherapy with S-1: multi-institutional retrospective analysis	Gastric Cancer			13 Oct 2011[Epub ahead of print]
滝口伸浩、永田松夫、 鍋谷圭宏、池田 篤、 貝沼 修、早田浩明、 趙 明浩、太田拓巳、 朴 成進、岩瀬俊明、 柳橋浩男、有光秀仁、 山本 宏	S-1 +CDDP による胃癌 Neoadjuvant chemotherapy の治療意義 --- 1 コース施行群と 2 コース 以上施行群の比較 ---	癌の臨床	57(1)	13-17	2011
Shimomura M, <u>Okajima M</u> , <u>Hinoi T</u> , Egi H, Takakura Y, Kawaguchi Y, Tokunaga M, Adachi T, Tashiro H, Ohdan H.	Identification of patients likely to benefit from metastasectomy in stage IV colorectal cancer.	Int J Colorectal Dis.			2012 Mar 10. [Epub ahead of print]

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sato T, Ozawa H, Hatate K, Onosato W, Naito M, Nakamura T, Ihara A, Koizumi W, Hayakawa K, Okayasu I, Yamashita K, <u>Watanabe M.</u>	A Phase II Trial of Neoadjuvant Preoperative Chemoradiotherapy With S-1 Plus Irinotecan and Radiation in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: Clinical Feasibility and Response Rate.	Int J Radiat Oncol Biol Phys.	79(3)	677-683	2011
<u>Saeki H, Morita M,</u> Nakashima Y, Sonoda H, Hashimoto K, Egashira A, <u>Oki E,</u> Ohga T, <u>Kakeji Y,</u> <u>Maehara Y.</u>	Neoadjuvant chemoradiotherapy for clinical Stage II-III esophageal squamous cell carcinoma.	Anticancer Res	31	3073-3078	2011

消化器疾患 最新の治療

編集

菅野健太郎 自治医科大学

上西 紀夫 公立昭和病院

井廻 道夫 昭和大学

2011
|
2012

ト巻頭トピックス

1. 消化管吸収制御薬・代謝機能活性薬・抗肥満薬
2. IBDに対する生物学的製剤
3. 消化器癌に対する分子標的治療薬
4. 新しい胃癌取扱い規約,胃癌治療ガイドラインのポイント
5. 新しい大腸癌治療ガイドラインのポイント
6. C型慢性肝炎に対する新しい治療法
7. 宿主遺伝子多型とC型肝炎治療抵抗性
8. 自己免疫性胆膵疾患
9. NOTES

南江堂

消化器癌に対する分子標的治療薬

3

高橋 孝夫・吉田 和弘

消化器癌に対する化学療法がますます進歩し、とくに切除不能・進行再発大腸癌に対しては生存期間中央値が2年を超えるようになってきた。この理由は新規抗悪性腫瘍薬と分子標的治療薬の登場と考える。近年、分子生物学およびトランスレーショナルリサーチの発展に伴い、分子標的治療薬の開発・臨床応用が進んでいる。欧米では肺癌・乳癌・大腸癌に始まり、頭頸部癌、肝細胞癌、膵癌、腎細胞癌に、そして悪性リンパ腫、慢性骨髄性白血病に対し分子標的治療薬が使用されている。消化器癌の中では大腸癌がもっとも進んでおり、国内においてもベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブが使用可能となった。欧米では肝癌・膵癌に対してソラフェニブトシル酸塩、エルロチニブ塩酸塩が使用されている。また胃癌・食道癌に対しトラスツズマブ、ベバシズマブなどの分子標的治療薬の臨床試験が進んでいる。ようやくわが国においても分子標的治療薬が認可されつつあるが、まだ欧米とのドラッグラグがあると言わざるを得ない。しかしながら、大腸癌においては世界水準の治療が可能となった。

分子標的治療薬とは

A

分子生物学的手法が急速に発達し、癌細胞特異的な分子が多数同定されてきた。これら癌細胞特異的な分子を標的として抗腫瘍効果を発揮する治療薬である。

分子標的治療薬には分子量によりモノクローナル抗体と低分子化合物のカテゴリーに分類される。モノクローナル抗体はキメラ型・ヒト化型・完全ヒト型に分けられる。

細胞増殖に関わるシグナル伝達系の始まりである受容体キナーゼを標的にした阻害薬として、HER（ヒト上皮増殖因子受容体）ファミリーやPDGFR（血小板由来成長因子受容体）ファミリーに対する薬剤が開発された。細胞内のシグナル伝

達系を阻害する薬剤は、現在のところ低分子化合物に限定される。PI3K 経路においてPI3K 阻害薬・AKT 阻害薬・mTOR 阻害薬があり、MAPキナーゼ経路においてはRAF キナーゼ阻害薬・MEK 阻害薬・ABL 阻害薬・Src 阻害薬がある。血管新生を促進する因子であるVEGF（血管内皮細胞増殖因子）は血管内皮やリンパ管内皮に発現するVEGFR（血管内皮細胞増殖因子受容体）と結合し、血管内皮細胞の増殖・伸長・管腔形成と血管新生のプロセスが進む。このVEGF/VEGFRを標的とした薬剤が開発されてきている。またマルチキナーゼ阻害薬の中には、新生血管と癌細胞の双方を標的とする薬剤も臨床応用されつつある。その他、細胞周期阻害薬、表面抗原を標的とした薬剤などあらゆる部位を標的とした薬剤の開発・臨床応用がなされている。これら標的別に分子標的治療薬を表1にまとめた¹⁾。また消化器癌に対し海外・国内で使用されている分子標的治療薬を下記にまとめ、特徴と有害事象を述べる（表2）。

a. ベバシズマブ (bevacizumab)

VEGFは血管新生に重要な役割を果たし、細胞が癌化していく過程や、癌細胞の増殖・進展・転移の過程に重要と考える。血管新生を阻害する薬剤の開発で、ベバシズマブはIgG1に属する遺伝子組み換えヒト化モノクローナル抗体である。特有の有害事象：①高血圧症、②蛋白尿、③動脈・静脈血栓症、④創傷治癒遅延、⑤腫瘍関連出血

b. セツキシマブ (cetuximab)

上皮成長受容体（EGFR）の細胞外ドメインと特異的に結合し、上皮成長因子（EGF）やトランスフォーミング成長因子など他のリガンドとの結合を競合的に抑制し阻害する、組み換え型ヒト・マウスキメラIgG1モノクローナル抗体である。特有の有害事象：①infusion reaction、②痤瘡様皮疹、③爪周囲炎、④低マグネシウム血症

種 類		一 般 名		標 的
血管新生阻害薬	VEGF 受容体以外にも標的を持つ多標的薬	抗体	ベバシズマブ	VEGF
		低分子化合物	ソラフェニブトシル酸塩	VEGFR2, (PDGFR, c-KIT, FLT3, RAF-1)
			スニチニブリンゴ酸塩	VEGFR1-3, (PDGFR, c-KIT, FLT3, CSF-1)
受容体キナーゼ阻害薬	HER ファミリーを標的にした薬剤	抗体	セツキシマブ	EGFR
			パニツムマブ	EGFR
			トラスツズマブ	HER2
		低分子化合物	ゲフィチニブ	EGFR
			エルロチニブ塩酸塩	EGFR
			ラパチニブトシル酸塩水和物	EGFR, HER2
	PDGFR ファミリーを標的にした薬剤	低分子化合物	イマチニブ	PDGFR, c-KIT, (ABL)
			ソラフェニブトシル酸塩	PDGFR, c-KIT, FLT3, (RAF-1, VEGFR2)
			スニチニブリンゴ酸塩	PDGFR, c-KIT, FLT3, CSF-1, (VEGFR1-3)
細胞内シグナル伝達阻害薬	PI3K 経路	低分子化合物	エベロリムス	mTOR
	MAP キナーゼ経路	低分子化合物	ソラフェニブトシル酸塩	RAF-1, (PDGFR, c-KIT, FLT3, VEGFR2)
	抗 CD 抗体	抗体	リツキシマブ	CD20

表 1 分子標的薬の種類と標的分子

[山本祥之ほか：Mebio 26: 56-65, 2009 より引用]

癌 腫	薬剤一般名	標 的	主なレジメン	国内承認
大腸癌	ベバシズマブ	VEGF (ヒト化抗体)	① FOLFOX/FOLFIRI+ベバシズマブ ② XELOX+ベバシズマブ	承認
	セツキシマブ	EGFR (キメラ抗体)	① セツキシマブ±CPT-11 ② FOLFOX/FOLFIRI+セツキシマブ	承認 2010年4月より一次治療から使用可
	パニツムマブ	EGFR (完全ヒト化抗体)	① パニツムマブ単独 ② FOLFOX/FOLFIRI+パニツムマブ	2010年4月承認
肝細胞癌	ソラフェニブトシル酸塩	RAF キナーゼ(RAF キナーゼ阻害薬)	単独	承認
膵 癌	エルロチニブ塩酸塩	EGFR (チロシンキナーゼ阻害薬)	ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩	未承認

表 2 各消化器癌に使用可能な分子標的薬

c. パニツムマブ (panitumumab)

EGFR を標的とする IgG2 完全ヒト型モノクローナル抗体であり，infusion reaction の危険性が少ない．作用機序はセツキシマブと同様に EGFR に結合する増殖因子と競合阻害することであるが，EGFR との親和性はより高いとされる．特有の有害事象：①皮疹，②下痢，③低マグネシウム血症

d. エルロチニブ塩酸塩 (erlotinib)

EGFR を標的とする低分子化合物で，EGFR の ATP 結合を競合阻害することで作用を発揮する EGFR チロシンキナーゼ阻害薬である．EGFR のリン酸化阻害と，それに引き続く RAS-RAF-MEK-ERK 経路・PI3K-Akt 経路に代表される下流シグナル伝達系の抑制である．

特有の有害事象：①皮疹，②下痢，③間質性肺炎

e. ソラフェニブトシル酸塩 (sorafenib)

セリン/スレオニンキナーゼである RAF はシグナル伝達系で RAS のすぐ下流に位置し、つまり EGFR の下流でもある。RAF キナーゼと血管内皮の増殖、血管の壁細胞や平滑筋細胞の誘導など血管新生に関係する VEGFR-1-3, PDGFR を標的とするマルチキナーゼ阻害薬である。

特有の有害事象：①手足症候群、②高血圧症

分子標的治療薬を用いた最新の治療（最近のエビデンス）

B

① 大腸癌

フルオロウラシル (5-FU), イリノテカン塩酸塩水和物 (CPT-11), オキサリプラチン (L-OHP) の3剤を key drug として進歩してきた切除不能進行・再発大腸癌の化学療法に、近年登場したベバシズマブ, セツキシマブ, パニツムマブなどの分子標的治療薬が標準治療として組み込まれつつある。

a. ベバシズマブ (BV) : VEGF に対するヒト化モノクローナル抗体

切除不能・再発大腸癌に対する分子標的治療薬として、まず BV のエビデンスが構築された。分子標的治療薬の登場以前には FOLFOX (5-FU + ロイコボリン + L-OHP), FOLFIRI (5-FU + ロイコボリン + CPT-11) がすでに標準治療となっていた。一次治療としては当時米国で標準治療であった IFL (CPT-11 + ロイコボリン + 5-FU 急速静注) に対する BV の追加効果を示す第Ⅲ相臨床試験が施行され、BV の上乗せ効果が示された。FOLFOX に関しては、CPT-11 や 5-FU を含む化学療法後進行・増悪 (PD) となった進行再発大腸癌に対し、二次治療として FOLFOX4 の BV の上乗せ効果を検証するランダム化比較第Ⅲ相臨床試験 (E3200 試験) で BV の有効性が示された。L-OHP ベース (FOLFOX など) の一次治療としては、NO16966 試験において FOLFOX/XELOX に BV を追加する群と追加しない群で比較が行われ、BV を追加した方が有意に無増悪生存期間 (PFS) を延ばしたため、BV 追加の有用性が一次治療で認められた。しかしながら、BV 追加治療は三次治療では有用にはならない。TREE 試験にて L-OHP ベース [mFOLFOX6,

bFOL, CapeOX (XELOX)] に BV を追加する群と追加しない群での比較試験が行われ、BV を加えることによる忍容性はよく、全生存期間 (OS) は延長したことが示された。また BRiTE 試験のサブ解析で、PD 後の BV 治療を施行した群と BV 非治療群とで比較したところ、生存期間において PD 後にも BV を使用した方が有意に延長したことが報告された²⁾。他の試験では BEAT 試験でも BV 追加による PFS 中央値は 10.8 ヶ月、OS 中央値は 22.7 ヶ月と BV の安全性と有効性が示されたと報告している。これら臨床試験の結果より FOLFOX, あるいは FOLFIRI に BV を追加した方が良いことはわが国のガイドラインにも示されている。

2009 年欧州臨床腫瘍学会議 (ESMO) で、Ducrescex らは切除不能進行再発大腸癌に対する一次治療に対し XELIRI (カペシタビン + CPT-11) + BV と FOLFIRI + BV のランダム化比較第Ⅱ相試験 (FNCLCC ACCORD 13/0503) を実施し、その結果を報告した。XELIRI + BV と FOLFIRI + BV の治療成績は PFS 中央値、生存期間中央値 (MST) とともに変わりなく、有害事象も変わりなく、忍容可能であった。

b. セツキシマブ (Cmab) : EGFR に対する組み換え型ヒト・マウスキメラ IgG1 モノクローナル抗体

分子標的治療薬の中で次に EGFR のヒト・マウスキメラモノクローナル抗体であるセツキシマブが登場した。まず EGFR 陽性進行再発大腸癌に対し L-OHP・CPT-11・5-FU を含む化学療法後 (三次治療) に、Cmab 単独群と best support care (BSC) 群を比較する第Ⅲ相臨床試験 (NCI CTG CO.17 試験) で Cmab 単独群が統計学に有意に生存期間を延長し、この試験により Cmab ははじめて三次治療以降の標準治療となった。切除不能進行再発大腸癌の一次治療に対する Cmab の併用効果については、FOLFIRI 療法への第Ⅲ相試験として CRYSTAL 試験、FOLFOX 療法への第Ⅱ相試験として OPUS 試験が行われた。CRYSTAL 試験では PFS の延長が示された³⁾。OPUS 試験では、FOLFOX4 + Cmab と FOLF-FOX4 の奏効率はそれぞれ 46%, 36% で併用群は高かった。K-RAS 野生型か変異型かで比較検討したところ、K-RAS 野生型では有意に FOLF-

OX4+Cmab が FOLFOX4 より PFS が延長した。また、FOLFOX4+Cmab を施行した症例中、K-RAS 野生型が変異型より有意に PFS が延長した⁴⁾。これらより Cmab は三次治療から始まり、二次治療でも有効性が示されていたが、これらの試験では、一次治療において FOLFOX、FOLFIRI のどちらにも、K-RAS 野生型においては Cmab 併用効果が示された。しかし、切除不能進行再発大腸癌の一次治療における L-OHP ベースの化学療法 (XELOX 療法または FOLFOX 療法) に対する Cmab の併用効果を検討した他のランダム化比較第Ⅲ相試験である COIN 試験の結果が ESMO2009 で報告され、K-RAS 野生型に対する L-OHP ベースの化学療法への Cmab の併用において、OS および PFS の延長効果は認めなかったと報告された。この結果により、L-OHP ベースに対する Cmab の上乗せ効果については検討の余地があると考ええる。

世界では切除不能進行再発大腸癌の一次治療において XELOX+BV が標準治療の 1 つとされているが、これをコントロールアームに置き、XELOX+BV に Cmab を追加する効果を検討したが、Cmab 追加群の方が、PFS 中央値が有意に低く、QOL も低いという結果が報告された。K-RAS の変異型はバイオマーカーとなり得ると結論づけている。この CAIRO2 試験により、XELOX+BV に Cmab を追加することは有用ではないと考えられる。つまり、現時点では分子標的治療薬 BV と Cmab を併用して使用しても相乗効果はないようである。大腸癌肝転移に対し、抗悪性腫瘍薬治療後肝切除を行う adjuvant surgery (conversion therapy) がトピックスとなっている。CELIM ランダム化比較第Ⅱ相試験は FOLFOX+Cmab と FOLFIRI+Cmab で、肝切除を検討したものである。FOLFOX+Cmab と FOLFIRI+Cmab の奏効率はそれぞれ 68% と 57% で、R0 切除率はそれぞれ 38% と 30% であった⁵⁾。

c. パニツムマブ (Pmab):EGFR に対する完全ヒト型 IgG1 モノクローナル抗体

まず、L-OHP・CPT-11・5-FU を含む化学療法後 (三次治療) に、EGFR 陽性の進行再発大腸癌に対し、Pmab 単独群と BSC 群を比較する第Ⅲ相臨床試験で Pmab 単独群が統計学に有意に生存期間を延長し、Pmab もセツキシマブ同様三

次治療以降の標準治療となった。EGFR の完全ヒト化モノクローナル抗体 Pmab の一次治療、および二次治療における有効性に関する結果が ESMO2009 で報告された⁶⁾。わが国でも 2010 年 4 月承認され、使用可能となった。

EGFR に関する分子標的治療薬セツキシマブ、Pmab においてはバイオマーカーが重要である。K-RAS に関してはすでに検証され、さらに BRAF、PTEN が重要なバイオマーカーとなる論文が 2009 年には散見される⁷⁾。わが国においてもようやく 2010 年 4 月から K-RAS 測定が保険適用となった。

胃 癌

胃癌に対する化学療法も進歩し、今後は分子標的治療薬治療に期待がかかる。わが国ではこれまでに進行・再発胃癌に対しゲフィチニブ、matuzumab、パニツムマブである EGFR に対する分子標的治療薬の臨床試験が行われている。ゲフィチニブは EGFR のチロシンキナーゼ阻害薬で、matuzumab、パニツムマブは EGFR に対するモノクローナル抗体である。ゲフィチニブ、matuzumab、パニツムマブは単剤では有効性を示さなかった。

2009 年米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で注目されたのは HER2 陽性胃癌に対し、化学療法への分子標的治療薬トラスツズマブ (Tmab) の上乗せ効果を検討した国際共同第Ⅲ相試験 (ToGA 試験) の結果が報告されたことである⁷⁾。HER2 陽性適格を Tmab 併用群 [フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬 (カペシタビンまたは 5-FU) + CDDP + Tmab] と化学療法単独群 (フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬 + CDDP) に割り付けられた。OS は Tmab 併用群で有意に延長した (Tmab 併用群・非併用群の MST はそれぞれ 13.8 ヶ月・11.1 ヶ月、また PFS 中央値はそれぞれ 6.7 ヶ月・5.5 ヶ月、奏効率はそれぞれ 47.3%・34.5%)。HER2 強陽性例では Tmab 併用群 16 ヶ月、非併用群は 11.8 ヶ月で、その差は 4.2 ヶ月とさらに大きなものになり、Tmab の有意な上乗せ効果が示されている。この治療の忍容性も高く、HER2 陽性胃癌に対し新しい治療選択肢になり得ると考えられた。

肝 癌

進行肝細胞癌を対象に、ソラフェニブトシル酸塩とプラセボを比較するランダム化比較第Ⅲ相試験（SHARP 試験）が行われた。ソラフェニブトシル酸塩群はプラセボ群と比較し、有意に OS を延長した（10.7 カ月 vs. 7.9 カ月, $p<0.001$ ）。この結果より、ソラフェニブトシル酸塩は進行肝細胞癌の標準的治療法の 1 つであると考えられた。また、もう 1 つのアジアを中心に行われた Asian-Pacific 試験においても、進行肝細胞癌を対象に、ソラフェニブトシル酸塩とプラセボを比較するランダム化比較第Ⅲ相試験が行われ、無増悪生存期間に関し、ソラフェニブトシル酸塩群はプラセボ群と比較し有意に延長した（2.8 カ月 vs. 1.4 カ月, $p<0.014$ ）。また、ソラフェニブトシル酸塩群はプラセボ群と比較し、有意に OS を延長した（6.5 カ月 vs. 4.2 カ月, $p<0.014$ ）。

膵 癌

切除不能の局所進行または転移性膵癌を対象とし、ゲムシタビン塩酸塩にエルロチニブ塩酸塩を併用する群とゲムシタビン塩酸塩＋プラセボ群を比較したランダム化比較第Ⅲ相試験（PA3 試験）が行われた。OS はエルロチニブ塩酸塩併用群で有意に延長した（MST: 6.2 カ月 vs. 5.9 カ月, $p=0.038$ ）。エルロチニブ塩酸塩併用群が 1 年生存率も有意に高く（23% vs. 17%, $p=0.023$ ）、無増悪生存期間も有意に長かった（3.75 カ月 vs. 3.55

カ月, $p=0.004$ ）。この臨床試験の結果より、進行膵癌の標準治療としてゲムシタビン塩酸塩との併用においてエルロチニブ塩酸塩が承認された（国内未承認）。

文 献

- 1) 山本祥之ほか：大腸がん化学療法における分子標的治療薬治療薬の役割. *Mebio* 26: 56-65, 2009
- 2) Grothey A et al: Bevacizumab beyond first presson is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 26: 5326-5334, 2009
- 3) Van Cutsem E et al: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360: 1408-1417, 2009
- 4) Bokemeyer C et al: Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27: 663-671, 2009
- 5) Folprecht G et al: Tumor response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol* 11: 38-47, 2010
- 6) Hecht JR et al: A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27: 672-680, 2009
- 7) Laurent-Puig et al: Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 27: 5924-5930, 2009
- 8) Thuss-Patience et al: Irinotecan versus best supportive care (BSC) as 2nd-line therapy in gastric cancer: a randomized phase III study of AIO Proc ASCO (Abstr#4540), 2009

消化器疾患最新の治療 2011-2012

2011 年 2 月 25 日 発行

編集者 菅野健太郎, 上西紀夫, 井廻道夫

発行者 小立鉦彦

発行所 株式会社 南 江 堂

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42番6号

☎(出版) 03-3811-7236 (営業) 03-3811-7239

ホームページ <http://www.nankodo.co.jp/>

振替口座 00120-1-149

印刷・製本 小宮山印刷工業

© Nankodo Co., Ltd., 2011

定価は表紙に表示してあります。
落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。

Printed and Bound in Japan
ISBN978-4-524-26381-3

本書の無断複写を禁じます。

JCOPY (社) 出版者著作権管理機構委託出版物

本書の無断複写は、著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社) 出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。