# 遺伝子変異，遺伝子多型による癌化学療法の効果予測

- 近年，薬物療法はターゲットを明確にし，それをもつ治療対象を選択したうえで高い奏効率を目指す方向にある．

- 一方で抗癌剤の効果は有害事象と効果の複雑な全身複合系として決定され，腫瘍要因，宿主要因，薬物代謝が重要な要素である．

- 表1，2 に現在報告されている抗癌剤と効果予測因子を列挙した．

表1　腫瘍要因における効果予測因子

| 抗癌剤 | 効果予測因子 | 働き |
|---|---|---|
| フッ化ピリミジン系抗癌剤 | dihydropyrimidine dehydrogenase（DPD） | 5-FU分解酵素 |
| | thymidylate synthase（TS） | DNA合成酵素 |
| | thymidine phosphorylase（TP） | 5'-DFURを腫瘍組織で5-FUに変換する |
| シスプラチン（CDDP） | MRP2：ABC輸送体 | 薬物排出 |
| イリノテカン塩酸塩（CPT-11） | BCRP：ABC輸送体 | 薬物排出 |

表2　遺伝子多型（宿主因子・薬物代謝）における効果予測因子

| 抗癌剤 | 効果予測因子 | 働き | 遺伝子多型の種類 |
|---|---|---|---|
| フッ化ピリミジン系抗癌剤 | dihydropyrimidine dehydrogenase（DPD） | 5-FU分解酵素 | SNPs |
| イリノテカン塩酸塩（CPT-11） | BCRP：ABCトランスポーター | 薬物排出 | SNPs |
| | UGT1A1：グルクロン酸転移酵素 | 薬物代謝 | SNPs，マイクロサテライト多型 |
| 抗癌剤一般 | チトクロムP450，グルクロン酸抱合酵素 | 薬物代謝 | SNPs |

## フッ化ピリミジン系抗癌剤効果予測の現状

- フッ化ピリミジン系抗癌剤（p.14～）は作用機序，代謝経路が明らかになっており効果予測が試みられている．

- 5-FUの効果を左右する因子として下記がある．
  ① 5-FU分解酵素であるdihydropyrimidine dehydrogenase（DPD）
  ② 5-FUの標的酵素であるチミジル酸合成酵素（thymidylate synthase；TS）
  ③ 5'-DFURを腫瘍組織で5-FUに変換するthymidine phosphorylase（TP）

- 5-FUのプロドラッグである5'-DFUR，カペシタビンの効果は，腫瘍組織内のTPが高発現，DPDとTSが低発現の患者で期待できる[1]．

## side MEMO 遺伝子多型（図1）

ヒトゲノムの塩基配列中に個人間で異なった配列（variation；置換，欠損，挿入，組み換えなど）が存在し，その出現頻度が1%以上のものを遺伝子多型と呼ぶ．ヒトゲノムは99.9%は個々人の間で差がなく，残りの0.1%に遺伝子多型が存在すると考えられている．

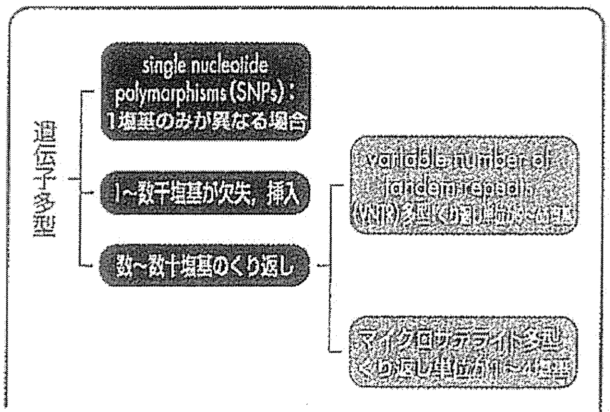



図1　遺伝子多型の分類
以上の個人間で異なった配列の出現頻度が1%以上のものを遺伝子多型と呼ぶ．

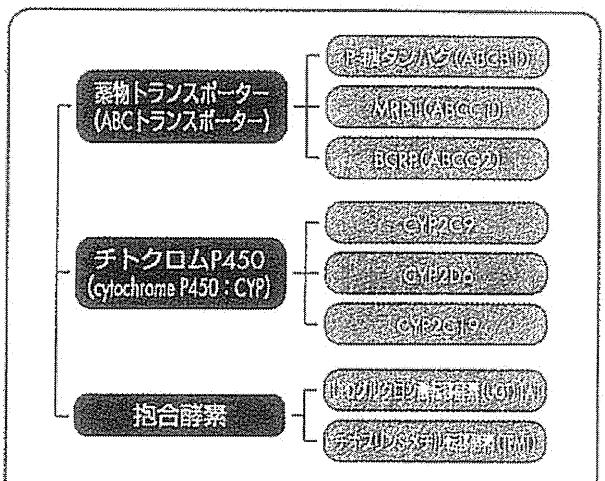



図2　薬物動態・薬物代謝に関連する遺伝子多型

# 遺伝子多型と化学療法効果予測

- 個人のゲノムの多様性ともいえる遺伝子多型の中で，薬剤の効果・副作用の発現と密接な関わりを持つものが明らかとなってきた（表2）．
- 薬物トランスポーターや薬物代謝酵素などの活性低下，発現低下に関係するSNPsは抗癌剤の体内動態の個人差の原因となり，薬物の効果・副作用と直結する（図2）．
- ABCトランスポーターは，抗癌剤を細胞外に排出する薬物排出トランスポーターであり，癌細胞の抗癌剤耐性獲得と強く関連する．
- 正常組織における薬物排出トランスポーター活性の低下は，抗癌剤の排出を阻害して抗癌剤の血中濃度，組織内濃度を上昇させる．
- 多くの抗癌剤がチトクロムP450，抱合酵素に代表される薬物代謝酵素によって代謝される．
- チトクロムP450は，薬物代謝酵素の中心的役割を担っており，発現調節領域にいくつかの

## side MEMO 一塩基多型（single nucleotide polymorphisms；SNPs）

遺伝子多型の85%を占めるといわれ，注目を集め解析が進められている．最大の特徴は数の多さであり，ヒトゲノムでは数百～千塩基に1個の割合で比較的均等に存在し全体では300万を超えると推測されている．特に翻訳領域のSNPsでアミノ酸置換を生じさせるものは，タンパクの活性や安定性を変化させ，機能低下を引き起こすことが多い．

SNPsが報告され，転写活性を著しく低下させるものも存在する[2]．

● 多くの抗癌剤における代謝活性の差は，グルクロン酸や硫酸などの抱合反応によって薬物を修飾し不活性化する役割を担う抱合酵素の活性に起因することが多い．

## 遺伝子変異と化学療法効果予測の現状

### 1 遺伝子変異とフッ化ピリミジン系抗癌剤効果予測

● フッ化ピリミジン系抗癌剤の効果を左右するDPDやTSの酵素活性に影響を及ぼすいくつかの遺伝子変異が同定されている[3]．

### 2 EGFRを標的とした化学療法

● EGFRは細胞膜を貫通する受容体型チロシンキナーゼである．

● EGFRにリガンドが結合すると，チロシンキナーゼ部位にATPが結合し自己リン酸化が起こり，シグナル伝達系が活性化する．

● EGFRチロシンキナーゼの活性化は細胞の増殖，分化，アポトーシスの誘導，転移能の獲得など，癌細胞の特性に関与している．EGFRを標的とした薬剤（ゲフィチニブ，セツキシマブなど）が実用化されている．

● ゲフィチニブ（gefitinib；イレッサ®）はATPと競合作用を有し，チロシンキナーゼの自己リン酸化を抑制することによりチロシンキナーゼ活性を抑制，結果として，EGFRのもつシグナル伝達経路を遮断し抗癌作用を発現する分子標的治療薬である（図3）．

● セツキシマブ・パニツムマブはEGFRを標的とするモノクロナール抗体である．セツキシマブはマウスとヒトのキメラ型（ヒト95%，マウス5%），パニツムマブはヒト型であり，ヒトEGFRの細胞外ドメインにそれぞれEGFRの5倍，60倍以上の親和性で特異的に結合し内因性の増殖因子であるEGFやTGF-$\beta$を競合阻害する．EGFRは抗体と結合すると細胞内に取り込まれ（internalization）ライソゾームにより分解され細胞内への増殖シグナルを遮断する．

### 3 非小細胞肺癌*EGFR*遺伝子変異とゲフィチニブ

● 分子標的薬であるゲフィチニブは，非小細胞肺癌に対して使用されている．

● 2004年，*EGFR*遺伝子変異を認める非小細胞肺癌症例にゲフィチニブの劇的な奏効が期待できることが明らかになった[4,5]．

● ゲフィチニブは，アジア人，女性，肺腺癌，喫煙歴のない患者に高い有効性が確認されており，奏効率と*EGFR*遺伝子変異の割合は相関する．

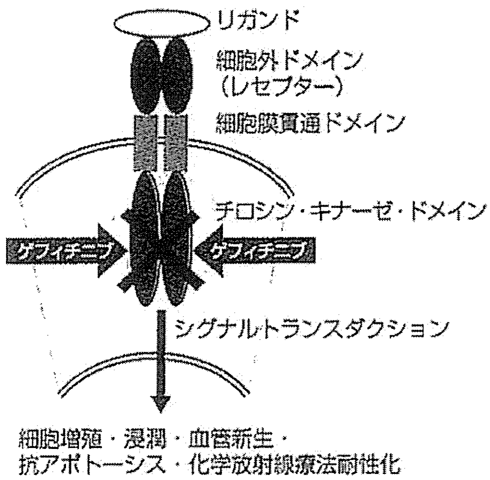



図3 EGFRとゲフィチニブ作用

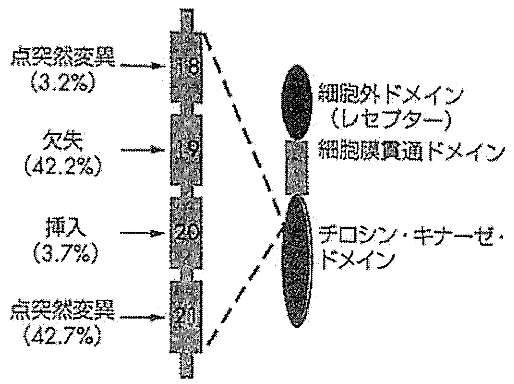



図4 非小細胞肺癌における*EGFR*遺伝子変異の分布と頻度

- 発見された*EGFR*遺伝子変異は，EGFRのチロシンキナーゼドメインのATP結合部位（エクソン19～20の領域）に位置する点突然変異，挿入，欠失であり，アミノ酸の置換や一部欠損をもたらす（図4）.

- これらの変異は恒常的なチロシンキナーゼ活性の増強をもたらすactivating mutationであり，EGFRを介するシグナルが異常に亢進し，細胞の増殖をはじめとする癌の悪性度に関与していると推測される.

- すなわち，これらの遺伝子変異を起こしている癌細胞において，チロシンキナーゼドメインのATP結合部位が構造変化し，チロシンキナーゼ活性が増強し，ATPおよびゲフィチニブとの親和結合性も増強する.

- 結果として，ATPとの結合親和性よりゲフィチニブとの結合親和性が高度に増強し，圧倒的なゲフィチニブの奏効をもたらすものと推測される.

## 4 消化器癌における*EGFR*遺伝子変異

- われわれは，大腸癌・胃癌・食道癌・膵臓癌において*EGFR*の遺伝子変異を検索した.

- 大腸癌の4例において，ゲフィチニブの奏効に関係するEGFRのチロシンキナーゼドメインのATP結合部位の構成源となるエクソン19，20にアミノ酸置換を生じさせる遺伝子変異を認め，大腸癌に対するゲフィチニブの効果の可能性が示唆された[6].

- 食道癌で1例，エクソン18にアミノ酸置換を生じる点突然変異を認めた.

- 胃癌，膵臓癌で非翻訳領域のsilent mutationを認めた（表3，4）.

表3　消化器癌におけるEGFR遺伝子変異の頻度

| 癌　腫 | 癌細胞株 | 臨床サンプル |
|---|---|---|
| 大腸癌 | 0/11種類（0.0%）<br>※silent mutationは9/11（81.8%） | 4/33例（12.2%）<br>※silent mutationは6/33（18.2%） |
| 胃　癌 | 0/5種類（0.0%） | 2/39例（5.1%）<br>※すべてsilent mutation |
| 食道癌 | 3/19種類（15.8%）<br>※すべてsilent mutation | 1/50例（0.2%） |
| 膵臓癌 | 1/5種類（20.0%）<br>※すべてsilent mutation | － |

表4　EGFR遺伝子変異症例の詳細

| 症　例 | 変異の種類 | 変異の位置 |
|---|---|---|
| 大腸癌1 | 点突然変異 | エクソン19，2245G>A，E749K |
| 大腸癌2 | 点突然変異 | エクソン19，2245G>A，E749K |
| 大腸癌3 | 点突然変異 | エクソン20，2285A>G，E762G |
| 大腸癌4 | 点突然変異 | エクソン20，2299G>A，A767T |
| 食道癌1 | 点突然変異 | エクソン18，2156G>A，G719A |

## 5 大腸癌*KRAS*遺伝子変異とセツキシマブ・パニツムマブ

- セツキシマブ（p.166）・パニツムマブ（p.172）は，治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する有効性が認められた分子標的薬である[7]．

- セツキシマブ・パニツムマブに対する腫瘍の反応性はEGFRのチロシンキナーゼドメインの変異やEGFRの発現強度とは相関しない．

- 最近の研究から*KRAS*遺伝子変異の有無が治療効果の予測因子として重要であることが明らかになった．

- 進行・再発の結腸・直腸癌患者の約40％を占める腫瘍内*KRAS*遺伝子変異を有する患者ではセツキシマブ・パニツムマブは無効であることが示唆されている[8]．

本稿では，癌細胞の遺伝子変異と個人間の遺伝子多型が，消化器癌化学療法において薬効もしくは毒性にどのような影響を及ぼすか概説した．個々の薬物に対する反応性や副作用の発現を遺伝子変異や遺伝子多型などの遺伝情報により事前に予測できれば，有効かつ安全な薬物投与が可能となる．今後さらなる解析が進められることによって，個人を対象とするテーラーメイド医療の具現化が可能となることを期待する．

（水島恒和／森　正樹）

## ■参考文献


1) Popats S, et al : Thymidylate synthase expression and prognosis in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol, 22: 529-536, 2004.

2) 樋口　駿, 家入一郎 : 日本人におけるCYP2C9遺伝子上の新規変異点 (SNPs) および機能評価. 臨床薬理の進歩, 22: 9, 2002.

3) Morganti M, et al : Relationships between promoter polymorphisms in the thymidylate synthase gene and mRNA levels in colorectal cancers. Eur J Cancer, 41: 2176-2183, 2005.

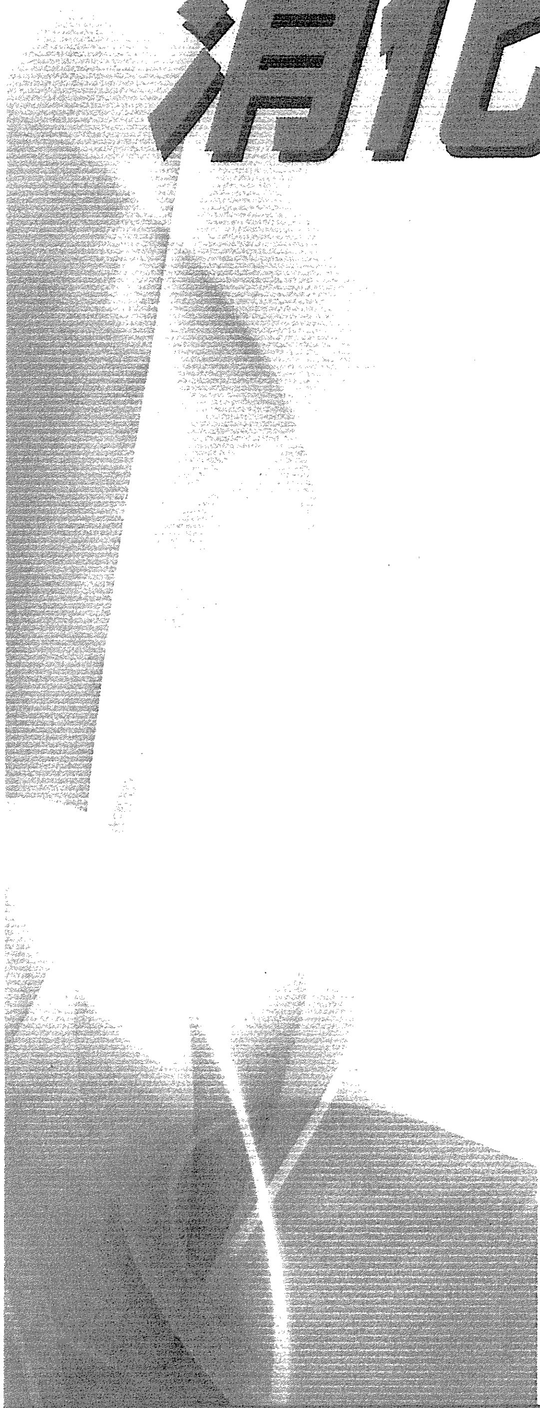
4) Lynch TJ, et al : Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med, 350: 2129-2139, 2004.

5) Paez JG, et al : EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science, 340: 1458-1461, 2004.

6) Nagahara H, et al : Somatic mutations of epidermal growth factor receptor in colorectal carcinoma. Clin Cancer Res, 11: 1368-1371, 2005.

7) Cunningham D, et al : Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med, 351: 337-345, 2004.

8) Karapetis CS, et al : K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med, 359: 1757-1765, 2008.



# 消化器外科学レビュー

## 最新主要文献と解説

# 2011


監修　渡邊昌彦
國土典宏
土岐祐一郎



総合医学社

# 3. 抗癌剤【消化管】

高橋孝夫，吉田和弘
岐阜大学医学部 腫瘍外科

## 最近の動向

胃癌に関しては術後補助療法としてS-1が標準化され，その後新たなエビデンスが出ていない．しかし，切除不能進行胃癌に対してはフッ化ピリミジン系抗癌剤＋CDDPが標準治療とされるようになったが，新たなSOX（S-1＋oxaliplatin）療法における第Ⅲ層試験の結果が待たれる．またS-1+タキサン系薬剤（paclitaxelやdocetaxel）も期待される．分子標的薬Bevacizumabに関しては優位な結果が得られなかったが，HER2陽性胃癌に対してTrastuzumab併用療法が標準治療となりうる．

大腸癌に関しては術後補助化学療法として，オキサリプラチンベースの化学療法が標準化され，分子標的薬のBevacizumabやCetuximabの併用効果が期待されたが，有用性は示せなかった．切除不能・進行再発大腸癌においてはCetuximabのオキサリプラチンベースレジメンへの上乗せ効果が混沌とし，他の新たな分子標的薬に関してもnegative studyが目立つ年であった．

食道癌に関しては放射線化学療法後根治術が標準化されつつあるが，その時用いられるベストレジメンの化学療法が検討されている．

## 胃癌

### 1．術後補助化学療法

ACTS-GC試験ではTS1を1年間投与することで3年overall survival(OS)，relapse free survival（RFS）が有意に改善することが2007年に報告されてから（N Engl J Med 357：1810-1820, 2007），特に新しい知見は得られていなかったが，ESMO2010にてACTS-GCの5年間追跡結果が報告された[1]．5年OS，5年RFSはそれぞれTS1群で71.7%，65.4%，手術単独群で61.1%，53.1%と有意にTS1群で生存期間を延長させた．ACTS-GC試験登録後5年の追跡結果にて，D2リンパ節廓清を伴う胃切除後のStage Ⅱ／Ⅲ胃癌患者に対するTS1の1年間投与は標準レジメンとなりうることを再確認した．

### 2．切除不能・進行再発胃癌における化学療法

切除不能進行再発胃癌に対しては，5FUベースの抗癌剤として5FU, S-1，そしてCDDPあるいはCPT-11がキードラッグとして用いられているが，白

1) Sasako M, Kinoshita T, Furukawa H et al：Five-year results of the randomized phase Ⅲ trial comparing S-1 monotherapy versus surgery alone for stage Ⅱ/Ⅲ gastric cancer patients after curative D2 gastrectomy（ACTS-GC study). Proc ESMO（Abstr#709PD), 2010


1884-8508/11/¥100/頁/JCOPY

金製剤の一種で大腸癌に対し積極的に使用されているoxaliplatin（L-OHP）を用いたSOX（S-1+oxaliplatin）療法の効果と安全性を検討する第Ⅱ相試験の結果が，日本から論文報告された（G-SOX study）[2)]．L-OHPは100 mg/$m^2$で，S-1 80 mg/$m^2$/day 14日投与7日休薬で3週間ごとの投与である．51例が効果判定され，奏効率は59%，病勢制御率は84%であった．PFS中央値は6.5ヵ月，1年生存率は71%，MSTは16.5ヵ月であった．主なGrade 3/4の有害事象は好中球減少22%，血小板減少13%，貧血9%，食欲不振6%，全身倦怠感6%，末梢神経障害4%であった．進行胃癌に対しSOXは効果と安全性を認めたと報告され[2)]，今後期待される新たな治療方法と考えられ，標準治療になりうるかどうか，現在施行されている第III相試験の結果が待たれる．ASCO 2009で注目されていた進行胃癌の一次治療におけるCDDP/5FU（CF）とS-1+CDDP（CS）併用療法とを比較した多施設国際無作為化第Ⅲ相試験（FLAGS試験）の結果が論文報告された．CS療法のOSは8.6ヵ月，CF療法のOSは7.9ヵ月と生存期間は同程度で，CS療法はCF療法と比較し，有意に良好な安全性プロファイルをもたらしたと報告された[3)]．これらの結果から，世界的にも進行胃癌に対する一次治療としてS-1 + CDDP併用療法が標準治療の一つとなったが，この試験のPrimary endpointであったS-1 + CDDP併用療法のCDDP/5FUに対する優越性は示すことができなかった．他に，進行再発胃癌に対しS-1+CPT-11 vs S-1+パクリタキセル療法の無作為化第Ⅱ相試験（OSGS 0402）の結果が，ASCO 2010で報告された[4)]．Primary endpointは抗腫瘍効果，Secondary endpointはPFS, OS, 安全性であった．S-1+CPT-11群とS-1+パクリタキセル群の奏効率，PFS, OSはそれぞれ33.3%，31.4%：173日，141日：379日，364日と若干S-1+CPT-11群が良好な傾向があったが，有意差はなく，両レジメンとも耐容性が示され，治療成績は同等と結論づけられている．またSTART（S-1 and Taxotere for Advanced gastric cancer Randomized phase Ⅲ Trial）としてS-1療法とS-1+Docetaxel併用療法の比較第Ⅲ相試験が，我が国と韓国との共同研究として行われ，この結果はたいへん注目されているが，ASCO-GI 2011で報告される予定である．

次に，進行胃癌に対する分子標的薬の臨床試験結果について述べる．Bevacizumab（BV）は進行大腸癌に用いられる抗VEGFヒト化モノクローナル抗体であるが，胃癌治療における分子標的薬の使用に関しての報告が行われた．進行再発胃癌に対し一次治療としてBV併用療法の有用性を検討する第Ⅲ相試験（AVAGAST試験）が実施され，対象は切除不能進行・再発胃癌に対するCapecitabine + CDDP+プラセボ群とCapecitabine + CDDP+BV群に無作為に割り付けられた．Primary endpointは全生存期間，Secondary endpointはPFS，抗腫瘍効果，安全性であった．MSTはプラセボ群で10.1ヵ月，BV併用群で12.1ヵ月と，有意な差は認めなかった（p=0.1002）．一方，プラセボ

2) Koizumi W, Takiuchi H, Yamada Y et al : Phase II study of oxaloplatin plus S-1 as first-line treatment for advanced gastric cancer (G-SOX study). Ann Oncol 21 : 1001-1005, 2010

3) Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G et al : Multicenter Phase III Corparison of Cisplatin/S-1 With Cisplatin/ Infusional Fluorouracil in Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma Study : The FLAGS Trial. J Clin Oncol 28 : 1547-1553, 2010

4) Kishimoto T et al : Randomized phase II trial of S-1 plus irinotecan versus S-1 plus paclitaxel as first-line treatment for advanced gastric cancer (OGSG0402). Proc ASCO (Abstr#4015), 2010

群とBV併用群におけるPFS中央値はそれぞれ5.3ヵ月 vs 6.7ヵ月（p=0.0037），奏効率はそれぞれ37% vs 46%（p=0.0315）で，BV併用群において有意に良好であった．しかし，endpointである全生存期間においてBV上乗せによる有意な延長は認めなかった[5]．サブ解析からは地域別の有効性に差を認め，PFS，奏効率は有意にBV併用群が良好であったことから，BVの上乗せ効果はあるとコメントされていた．

ASCO 2009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薬Trastuzumab（Tmab）の上乗せ効果を検討した国際共同第Ⅲ相試験（ToGA試験）の結果が論文報告されたことである[6]．HER2陽性適格をTmab併用群：フッ化ピリミジン（CapecitabineまたはFU）+CDDP+Tmabと化学療法単独群：フッ化ピリミジン＋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ヵ月，11.1ヵ月，またPFS中央値はそれぞれ6.7ヵ月，5.5ヵ月，奏効率はそれぞれ47.3%，34.5%）．HER2強陽性例では併用群16ヵ月，非併用群は11.8ヵ月で，その差は4.2ヵ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うると考えられた．

## 大腸癌

### 1．術後補助化学療法

StageⅢ結腸癌に対する術後補助化学療法として，MOSAIC試験[7]，NSABP-07試験[8]，NO16968試験[9]の結果から，oxaliplatinベースの化学療法が標準とされてきている．MOSAIC試験のサブグループ解析で2つの報告がASCO 2010で報告された．一つは70歳以上の高齢者を対象としてDFSやRFSなどの生存期間，合併症，重篤な有害事象を解析し，70歳以上であってもFOLFOXはDFS･RFSの改善をもたらし，安全に施行可能という報告であった[10]．もう一つは高リスクstageⅡ（T4，検索リンパ節個数12個未満）においてもDFSはFOLFOX群で良好な傾向にあり，RFSはFOLFOX群で有意に良好であった．低リスク群ではDFS，RFSにおいてFOLFOX群の優越性は示せず，結腸癌術後補助化学療法としてのFOLFOX療法は高リスクstageⅡの治療選択肢の一つとなると報告された[11]．以上より，高齢者やstageⅢのみならず，高リスクstageⅡ症例に対し，FOLFOX療法が有効であることが示された．

さらなる治療成績向上を目指して分子標的薬の併用が検討された．mFOLFOX 6 ± BV療法を検討した第Ⅲ相試験（NSABP C-08）では，BV併用による3年DFSは有意な改善は認められなかった[12]．また術後補助化学療法としてmFOLFOX 6へのCetuximab（Cmab）併用の有用性について検討さ


5) Kang YK et al : AVAGAST : a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin+bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). Proc ASCO (Abstr#LBA4007), 2010

6) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al : Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA) : a phase 3, open-label, randomized controlled trial Lancet 28 : 687-697, 2010

7) Andre T, Boni C, Navarro M et al : Improved Overall Survival with Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial J Clin Oncol 27 : 3109-3116, 2009

8) Kuebler JP, HS, O'Connell MJ et al : combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer : results from NSABP C-07. J Clin Oncol 25 : 2198-2204, 2007

9) Schmoll HJ et al : NO16968 : XELOXA adjuvant treatment with capecitabine and oxaliplatin (XELOX) in stage III colon cancer. Proc ESMO (Abstr#5LBA), 2009

10) Tournigand C et al : FOLFOX4 as adjuvant therapy in elderly patients with colon cancer : subgroup analysis of the MOSAIC trial. Proc ASCO (Abstr#3522), 2010

11) Teixeira L et al : Efficacy of FOLFOX4 as adjuvant therapy in stage II colon cancer : A new analysis of the MOSAIC trial according to risk factors. Proc ASCO (Abstr#3522), 2010

12) Wolmark N et al : A Phase III trial assessing bevacizumab in stage II/III carcinoma of the colon : Results of NSABP Protocol C-08, Proc ASCO (Abstr# LBA4), 2009

れた第III相試験（NO147試験）の結果が報告された．対象はStage Ⅲ結腸癌治癒切除例で，mFOLFOX6（Cmab非併用群）とmFOLFOX6+Cmab（Cmab併用群）に無作為に割り付けられた．しかし，CmabはKRAS変異型には効果が認められないという報告を受けて，KRAS野生型のみを無作為に割り付ける試験デザインに変更された．3年DFS率はCmab非併用群で75.8%，Cmab併用群で72.3%と，Cmab併用の上乗せ効果を示さなかった．むしろ，Cmab併用群のPFSは不良であった．Grade 3以上の有害事象はCmab併用群で痤瘡様皮疹，下痢の発現が高く，治癒完遂率はCmab併用群と比較し，Cmab非併用群が高く，有害事象による治療中止割合はCmab併用群で高齢な症例ほど高値であった．以上より，KRAS野生型stage Ⅲ結腸癌に対する術後補助化学療法としてmFOLFOX6へのCmabの上乗せは認めなかったとコメントされた[13]．**これらの結果から，現時点では大腸癌術後補助化学療法として分子標的薬は有効ではないと考えられている．**

**2．切除不能・進行再発大腸癌における化学療法**

FOLFOXは既に切除不能・進行再発大腸癌における標準レジメンとされているが，末梢神経障害の有害事象にて治療継続が困難となる場合があるため，末梢神経障害を予防し，治療継続を行うための臨床試験が施行され，その結果が論文報告された．GECOR OPTIMOX2試験がStop and goに基づいて施行され，その最終結果が報告された[14]．FOLFOX 7を6サイクル施行し，腫瘍が増悪するまでsLV5FU2で化学療法を維持する群（維持群）とそれまで化学療法freeとする群（chemotherapy-free interval：CFI）で比較された．DDC（duration of disease control），PFS，OSは維持群とCFI群はそれぞれ13.1ヵ月：9.2ヵ月，8.6ヵ月：6.6ヵ月，23.8ヵ月：19.5ヵ月であった．Stop and goを行う場合はsLV5FU2で維持をしたほうが良いことが判明した．また，日本からFOLFOX治療時牛車腎気丸が末梢神経障害の予防に有用かどうかの二重盲検試験第II相試験（GONE Study）が行われ，プロトコールデザインが報告され[15]，その結果報告が待たれる．oxaliplatinによる末梢神経症状の発現予測因子を解明することは，oxaliplatinベースの化学療法を行ううえで重要な課題の一つである．oxaliplatinによる蓄積性末梢神経症状の発現予測因子を同定するために，全ゲノム関連解析が行われた．対象は結腸癌に対し術後補助化学療法としてFOLFOXが施行された中で治療中止や減量を必要とした末梢神経障害の発現とSNPの関連が解析された．その結果，9個のSNPで重篤な末梢神経障害との関連性が認められたことが報告された[16]．遺伝子レベルで有害事象発現の予測が可能となれば，個別化治療が可能となる．

分子標的薬抗VEGF抗体であるBVについて述べる．海外にてN016966試験によりFOLFOX ± BVに対しXELOX ± BVの非劣性が証明されているため，NCCNのガイドラインおよび日本の2010年大腸癌治療ガイドラインでは

13) Alberts SR et al：A Phase III clinical trial of FOLFOX with or without cetuximab in resected K-ras wild type stage 3 colon cancer：Cooperative group trial NO147. Proc ASCO（Abstr#CRA3507），2010

14) Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G et al：Can Chemotherapy Be Discontinued in Unresectable Metastatic Colorectal Cancer? The GECOR OPTIMOX2. J Clin Oncol 27：5727-5733, 2009

15) Kono T, Mishima H, Shimada M et al：Preventive Effect of Goshajinkigan on Peripheral Neurotoxicity of FOLFOX Therapy：A Placebo-controlled Double-blind Randomized Phase II Study (the GONE Study). JJCO 39：847-849, 2009

16) Lee SY et al：Genetic polymorphism associated with chronic neurotoxicity and recurrence in curatively-resected colon cancer. Proc ASCO（Abstr#3583），2010

XELOX ± BV が一次治療から適応となった．XELOX + BV における日本人のデータが初めて報告された．58 例が登録され，奏効率は 72%，PFS は 11.0 カ月，OS は 27.4 カ月で，14%が手術に持ち込め，Grade 3/4 の有害事象は神経毒性が 17%で，好中球減少は 16%で，たいへん良好な結果であった[17]．XELOX + BV は切除不能大腸癌の一次治療としての標準治療の一つであるが，至適投与期間や維持療法としての妥当性についてコンセンサスは得られていない．XELOX + BV 療法施行後の維持療法としての XELOX + BV 継続投与に対する BV 単剤投与の非劣性を検証する第Ⅲ相試験（MACRO 試験）の結果が，ASCO 2010 で報告された．PFS 中央値は XELOX + BV 継続群が 10.4 カ月，BV 単剤群は 9.7 カ月で非劣性は示されなかった．MST は XELOX + BV 継続群が 23.4 カ月，BV 単剤群は 21.7 カ月と，XELOX + BV 継続群で延長傾向を示したが，抗腫瘍効果に関して奏効率はそれぞれ 46%，49%と同等であった[18]．

切除不能進行・再発大腸癌に対する irinotecan ベースにおける BV 追加レジメンで，注射薬と経口薬である XELIRI + BV 併用療法と FOLFIRI + BV 併用療法の比較が ASCO 2010 で報告された．これらの報告はともに XELIRI+BV と FOLFIRI + BV とで奏効率, PFS など有効性に関し同等であり，安全性プロファイルが異なると結論づけている[19, 20]．oxaliplatin ベースの XELOX + BV と同様 irinotecan ベースの XELIRI + BV というような経口抗癌剤併用療法は，QOL の面からも期待される．

Cediranib は VEGFR-1, -2, -3 を阻害する経口チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）であり，進行再発大腸癌に対し FOLFOX の併用療法が検討された．Cediranib の有用性を検討する 2 つの第Ⅲ相臨床試験（HORIZON II, HORIZON Ⅲ）の結果報告が ESMO 2010 で行われた．FOLFOX/XELOX+ プラセボと FOLFOX/XELOX + cediranib を比較した HORIZON Ⅱでは，わずかではあるが cediranib 併用群に PFS の延長を示した[21]．また，FOLFOX + cediranib における現在の標準治療である mFOLFOX6 + BV との直接比較である HORIZON Ⅲでは BV の併用に対し優越性，非劣性も示すことができなかった[22]．これらの試験や他の VEGF-TKI 製剤における試験が行われているが negative な結果が多く，厳しい状況である．

次に分子標的薬抗 EGFR 抗体について述べる．切除不能進行再発大腸癌に対し，一次治療への抗 EGFR 抗体 Cmab の併用が検討されている．Nordic Ⅶ試験は Nordic FLOX への Cmab 上乗せ効果をみた試験であるが，PFS の延長は認めず，KRAS 遺伝子変異の有無で治療成績に差を認めずと報告された[23]．MRC COIN 試験の最終結果は ASCO 2010 で報告され[24]，この結果においても KRAS 野生型に対し OS において Cmab の上乗せ効果を認めなかった．以前の FOLFOX + Cmab の OPUS 試験では，有意に Cmab 併用効果を認めたが，

17) Doi T, Boku N, Kato K et al : Phase I/II Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin (XELOX) Plus Bevacizumab As First-line Therapy in Japanese Patients with Metastatic Colorectal Cancer. JJCO 40 : 1-8, 2010
18) Tabernero J et al : Phase III study of first-line XELOX plus bevacizumab (BEV) for 6 cycles followed by XELOX plus BEV or single agent BEV as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) : the MACRO trial. Proc ASCO (Abstr#3501), 2010
19) Pectasides D et al : XELIRI-bevacizumab vs FOLFIRI- bevacizumab as 1st-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer : A randomized phase III trial of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). Proc ASCO (Abstr#3541), 2010
20) Ziras N et al : CAPIRI-bevacizumab vs FOLFIRI- bevacizumab for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. Proc ASCO (Abstr#3542), 2010
21) Hoff PM et al : Cediranib plus FOLFOX/XELOX versus FOLFOX/XELOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer : a randomized, double-blind, phase III study (HORIZON II). Proc ESMO (#LBA 19), 2010
22) Schmoll HJ et al : mFOLFOX6+cediranib versus mFOLFOX6+bevacizumab in previously untreated metastatic colorectal cancer : a randomized, double-blind, phase II/III study (HORIZON III). Proc ESMO(#580O), 2010
23) Tveit K et al : Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folinate/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first-line treatment of metastatic colorectal cancer : The Nordic VII study (NCT 00145314). Proc ESMO (#LBA20), 2010
24) Maughan TS et al : Identification of potentially responsive subsets when cetuximab is added to oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy (CT) in first line advanced colorectal cancer (aCRC) : mature results of the MRC COIN trial. Proc ASCO (Abstr#3502), 2010

oxaliplatin ベースレジメンへの Cmab 併用効果は，これらの臨床試験の結果より混沌としてきている．KRAS 野生型二次治療の FOLFIRI+Cmab 療法の第Ⅱ相臨床試験（FLIER 試験）が日本で実施され，抗腫瘍効果は奏効率 31.7%，病勢制御率 85.0%，PFS は 9 ヵ月であり，良好な成績であった[25]．これは，二次治療の FOLFIRI+Panitumumab（Pmab）(20050181 試験) とほぼ同等であった．

もう一つの EGFR 抗体に関する Pmab についてであるが，切除不能進行・再発大腸癌に対し Pmab の併用効果を検討した第Ⅲ相試験には，一次治療として FOLFOX ± Pmab 療法を検討した PRIME 試験，二次治療として FOLFIRI ± Pmab 療法を検討した 20050181 試験がある．いずれの試験も KRAS 野生型においては PFS を有意に延長するものであった．皮膚症状は Pmab を含む EGFR 阻害薬に特徴的な有害事象であるが，以前 Pmab 単剤投与の第Ⅲ相試験では，grade2 以上の皮膚症状発現例では grade1 の発現例と比較し，PFS および OS が延長したことが報告されたが，上記の 2 つの Pmab に関する臨床試験においても，KRAS 遺伝子変異の有無にかかわらず grade 2 以上の皮膚症状発現例では PFS および OS が延長したことが報告された[26, 27]．

大腸癌肝転移に関する肝切除に関する臨床試験について述べる．切除不能大腸癌に対する化学療法は上記のごとく進歩し，奏効率や生存期間延長に寄与している．今後さらに care から cure を目指すには，Adjuvant Surgery（Conversion therapy，または OncoSurgery）が注目されている．**切除不能大腸癌肝転移が R0 肝切除可能となる症例が散見され，臨床試験でも大腸癌肝転移切除についての報告が増加している．CELIM ランダム化第Ⅱ相試験は FOLFOX ＋ Cmab と FOLFIRI ＋ Cmab とで，肝切除率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%，57%で，R0 切除率はそれぞれ 38%，30%であった[28]．今後は Adjuvant Surgery にどのような症例が持ち込めるのか，どのようなレジメンが良いのか，臨床試験で検討される必要がある．**

## 食道癌

進行食道癌に対し術前放射線化学療法を施行した後根治術が優れていると考えられ，化学療法は CDDP+5FU（FP）が基本とされている．切除不能・局所進行食道癌（扁平上皮癌）に対し CDDP をベースとした放射線化学療法が標準治療とされているが，至適レジメンは確率されていない．標準量 CDDP による放射線化学療法と日本で広く使用されている低用量 CDDP による放射線化学療法を比較検討した第Ⅲ相ランダム化試験が行われ（JCOG 0303），その結果が ASCO 2010 で報告された[29]．OS 中央値は標準量，低容量でそれぞれ 13.0 ヵ月と 13.6 ヵ月で，1 年 OS，3 年 OS についても有意差は認めなかった．有害事象においても両群に有意な差は認めず，この試験は優越性試験であった

25) Kato T et al : Multicenter phase II study of Second-line FOLFIRI+cetuximab with KRAS wild type gene in metastatic CRC (FLIER). Proc ESMO (#600P), 2010

26) Douillard JY et al : Randomized, open-label, phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 vs FOLFOX alone as 1-st line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC) : efficacy by skin toxicity. Proc ASCO (Abstr#3501), 2010

27) Price TJ et al : Randomized, open-label, phase 3 study of panitumumab with FOLFIRI vs FOLFIRI alone as 2-nd line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC) : efficacy by skin toxicity. Proc ASCO (Abstr#3501), 2010

28) Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO 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

29) Shinoda M et al : A multicenter randomized phase II/III study comparing concurrent chemoradiotherapy (CRT) with low-dose cisplatin plus continuous infusion of 5-fluorouracil (LDPF) and standard-dose PF (SDPF) for locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG0303). Proc ASCO (Abstr#4053), 2010

ため，従来の標準量が標準とされた．また切除可能な食道および食道胃接合部癌（T2-3，N0-1，M0）に対しCRT（化学療法はpaclitaxel 50 mg/m$^2$ + carboplatin AUC=2/weekを5サイクル）を行った後6週間以内に手術 vs 手術単独群に分けて比較された第II相試験の結果が，ASCO 2010で報告された[30)]．R0手術はCRT+手術群で92.3%，手術単独群は67%，CRT後の原発巣のpCR率は32%であった．またMST，1年生存率，2年生存率，3年生存率はCRT+手術群と手術単独群でそれぞれ，49ヵ月：26ヵ月，82%：70%，67%：52%，59%：48%であり，CRT+手術群が有意に良好であった．術後合併症や死亡率は変わらず，CRTの有害事象も忍容性があった．さらに局所進行食道癌に対し，放射線化学療法に用いる化学療法としてFOLFOX（オキサリプラチン＋LV+5FU）＋Cmabの結果がASCO-GI 2011に報告される予定である．今後，放射線化学療法に用いる化学療法レジメンはどれが良いのか，よく検討する必要がある．

30) Der Gaast AT et al : Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric junction cancer ; Results from a multicenter randomized phase III study. Proc ASCO (Abstr#4004), 2010

Oncology Clinical Guide
オンコロジークリニカルガイド

# 消化器癌化学療法

**改訂3版**

編集
大村　健二　山中温泉医療センター センター長
瀧内比呂也　大阪医科大学附属病院化学療法センター 教授

南山堂

消化器癌化学療法の Key Drugs—4

# タキサン

## 作用機序・適応（図1，2）

- タキサン（taxane）はイチイ属（Taxus）の植物から発見された抗癌剤であり，現在，乳癌，卵巣癌，非小細胞肺癌，子宮体癌，胃癌，食道癌，前立腺癌に適応がある．

- 主な作用機序は，微小管の脱重合阻害による細胞増殖の抑制で，細胞分裂の際に形成される分裂装置の主体である微小管に結合・脱重合してチューブリンに戻ることの阻害により細胞周期をG2/M期で停止させるものである．

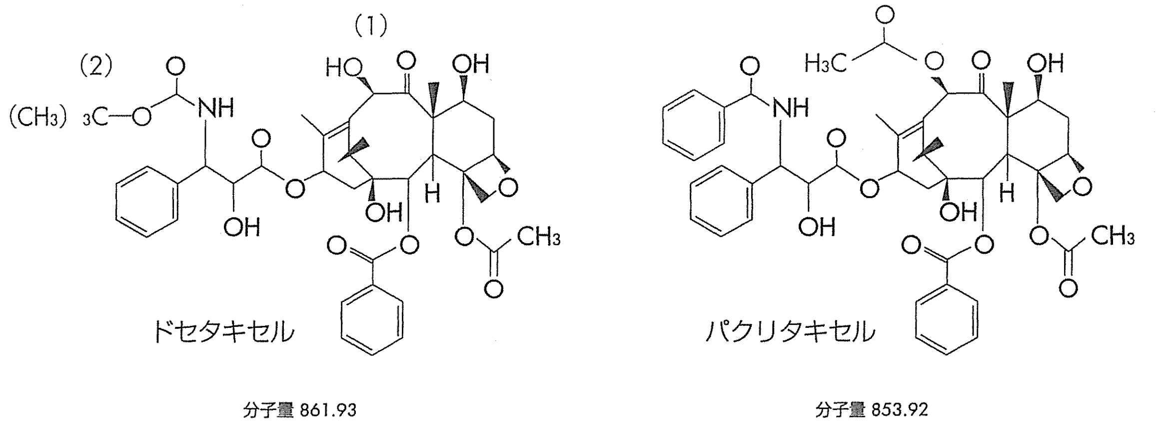



図1　ドセタキセルとパクリタキセルの構造

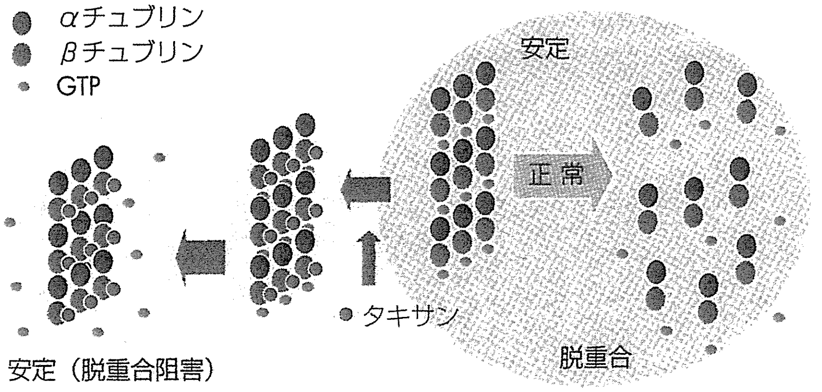



図2　タキサンの作用機序（重合促進・脱重合阻害）

● 消化器癌に適応があるのは2種類で，ドセタキセル（docetaxel：DOC，タキソテール®）が食道癌，胃癌，パクリタキセル（paclitaxel：タキソール®）が胃癌に使用されている．

# 胃癌に対するタキサン系抗癌剤

## 1 位置付け

● 胃癌の薬物治療は，術後補助化学療法とStageⅣ進行胃癌や再発胃癌に対する治療の2つに大きく分けられる．

● R0手術が行われた術後補助化学療法については，ACTS-GC試験[1]によりStageⅡ・Ⅲ症例で術後1年間のS-1内服が推奨された．

● したがって，術後補助化学療法にタキサン系薬剤が使用されることは現時点ではない．

● StageⅣ進行胃癌・再発胃癌に対する治療にはS-1，タキサン系，CPT-11（イリノテカン），CDDP（シスプラチン）の4つのKey drugs，一次治療ではSPIRITS試験[2]の結果からS-1/CDDPが標準治療となっている．タキサン系薬剤は二次治療以降で使用されるKey drugとして認識されているのが現状であるが，ドセタキセル/CDDP/S-1（DCS）の3剤併用療法が開発され第Ⅱ相試験の結果[3~5]が報告されており，一次治療の選択肢の1つとしても期待されている．

## 2 臨床試験

● **一次治療におけるタキサン（表1）**

・日本臨床腫瘍グループ（JCOG）で行われた第Ⅲ相試験であるJCOG9205（5-FU，FP，UFTMの3群比較）[6]，JCOG9912（5-FU，CPT-11/CDDP，S-1の3群比較）[7]を経て，S-1単剤治療とS-1/CDDP併用療法を比較したSPIRITS試験により，MST 13ヵ月の結果をもって進行再発胃癌の標準治療となったのはS-1/CDDPである．

・その後，併用療法でOS（overall survival）が上回ることが期待されていたS-1/CPT-11（GC0301/TOP-002試験）[8]，S-1/DOC（START試験）[9]は，いずれもnegative studyとなった．

**表1　タキサンに関連した臨床試験（一次治療）**

| | レジメン | Phase | MST（月） | PFS（月） | Response rate（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| START | S-1＋DOC | Ⅲ | 13.0 | 5.4 | 30.3 |
| | S-1 | | 11.1 | 4.2 | 18.4 |
| V325 | DCF | Ⅲ | 9.2 | 5.6 | 37 |
| | CF | | 8.6 | 3.7 | 25 |
| KDOG0601 | DCS | Ⅱ | — | — | 81.3 |
| Sapporo | DCS | Ⅱ | 19.2 | 7.4 | 87.1 |
| Kanazawa | DCS | Ⅱ | — | — | 77.8 |
| Narahara | S-1＋パクリタキセル | Ⅱ | 13.9 | — | 48.3 |
| Inada | S-1＋パクリタキセル | Ⅰ/Ⅱ | 9.4 | 4.7（TTF） | 54.5 |
| Ueda | S-1＋パクリタキセル | Ⅱ | 14.3 | 6.0 | 46.3 |
| Ishigami | S-1＋パクリタキセル iv/ip | Ⅱ | 22.5 | — | 56 |

・しかし，日韓合同で行われたSTART試験でのsubset analysisにおいて，標的病変のない症例での比較（MST：524日 vs 350日）で有意にS-1/DOCのOSが良好であった.
・症例によってはタキサン系薬剤であるDOCの併用療法が一次治療の選択肢としてあげられる可能性を残したといえる.
・第Ⅱ相試験では，S-1療法とWeeklyパクリタキセルを組み合わせたレジメンが報告されている.
・PFSが6ヵ月，MSTが14.3ヵ月で，血液毒性や消化器毒性についても十分受け入れられるレジメン[10]であり，第Ⅲ相試験が望まれる.
・特殊なものとして，パクリタキセルの腹腔内投与と経静脈内投与をweeklyに行う治療法とS-1療法を組み合わせたものがあり，1年生存率が78%，2年生存率が46%，MSTが22.5ヵ月との報告[11]もあり，同様に第Ⅲ相試験の結果が待たれる.
・また，3剤併用療法について国内で3つの第Ⅰ/Ⅱ相試験[12~14]が報告されており，いずれもDOC/CDDP/S-1（DCS）である.
・レジメン内容は異なるものの奏効率はそれぞれ87.1%，81.3%，77.8%であり，札幌レジメン[12]ではMSTが19.2ヵ月（575日），PFSが7.4ヵ月（221日）と報告されている.
・これらには非常に切れのよい効果が期待できるが，血液毒性についてグレード3/4のneutropeniaが51.6%，72.8%，febrile neutropeniaが13.5%，消化器毒性もグレード3/4が観察され，Adverse eventsに対する細心の注意と適切な対応が必要となる.
・レジメンを確立したうえで，現在の標準治療であるS-1/CDDPとの第Ⅲ相試験が行われるべきである.
・海外で行われたタキサンが含まれる主な第Ⅲ相試験にV325試験がある[15].
・DOC/CDDP/5-FU（DCF）の3剤併用療法とCDDP/5-FU（CF）の2剤併用療法との比較試験で，Primary endpointであるTTP（time to progression，5.6ヵ月 vs 3.7ヵ月），Secondary endpointであるOS（9.2ヵ月 vs 8.6ヵ月）やOverall response rate（37% vs 25%）において，DCFが有意に良好であったと報告されている.
・しかし，DCFにおいてグレード3/4のneutropeniaが82%，febrile neutropeniaが29%であったことや，OSの差が1ヵ月に満たないことを考慮すると標準治療としては認容性に欠ける.
・以上から一次治療におけるタキサンは，3剤併用療法の選択肢の1つとして，今後行われるであろう第Ⅲ相試験に期待されるkey drugになると考えられる.
・また，S-1/DOCは，START試験のsubset analysisの成績から標的病変のない症例に対する選択肢の1つとして残されたと思われる.
・2011年3月に分子標的薬であるトラスツズマブが胃癌に対して保険適応となったが，バイオマーカーの研究とともにさまざまな分子標的薬が開発されれば，個別化治療として3剤併用療法に上乗せするという検討が計画されると思われる.

### ● 二次治療以降におけるタキサン

・胃癌に対する一次治療の標準レジメンがS-1/CDDPであることもあり，二次治療以降はタキサン系薬剤，CPT-11をベースとしたレジメンとなる.
・具体的には，Weeklyパクリタキセル，CPT-11/CDDP，CPT-11単剤などがあり，タキサンに関連したレジメンの代表はWeeklyパクリタキセルと思われ，community standardとして岐阜大学腫瘍外科（以下，当科）でも使用している.
・JCOG9912[7]，GC0301/TOP-002試験[8]，START試験[9]のように，Overall response rateの有意性やTTPの延長がPrimary endpointであるOSに反映せず，negative studyとなっているこ

とは，二次治療以降の重要性を物語っているといえる．

- 二次治療以降の効果がOSに大きな影響を及ぼすことが望まれ，4つの柱を効率よく使用できることが予後延長に寄与すると考えられている．
- したがって第Ⅲ相無作為化臨床試験を行うにあたり，OSをPrimary endpointとすることは選択された一次治療を厳密に評価することにつながらない可能性があり，TTPの比較・評価と二次治療の臨床試験が必要と思われる．
- 実際，第Ⅲ相臨床試験における二次治療の検討において，GC0301/TOP-002試験[8]ではS-1/CPT-11群で82.6％，S-1群で70％の患者に二次治療が行われており，それぞれ40.6％，26.9％にタキサンが選択されていた．
- SPIRITS試験[2]でも同様にS-1/CDDP群の74％，S-1群の75％に二次治療が行われており，それぞれ51％，40％にタキサンが使用されていた．
- JCOG9912[7]ではフルオロウラシル群で83％，CP群（CPT-11/CDDP）で78％，S-1群で74％に二次治療が導入されていた（表2）．
- MST－PFSの検討[16]では，JCOG9912以降二次治療への移行率が向上したことにより7ヵ月を超えるようになったと報告しており（表3），一次治療におけるTTPの向上，MST－PFSがより延長できる二次治療の開発がMSTの成績を上げることにつながる．
- 胃癌における二次治療の臨床試験（表4，5）は，タキサン，CPT-11を含めたレジメンでいくつかの臨床試験グループによって行われているが，まだ結果は報告されていない．主なものとして，①S-1単独あるいはS-1＋α療法後の二次治療でS-1/CPT-11とCPT-11単剤を比較した第Ⅱ/Ⅲ相試験（JACRRO GC-05，登録終了），②S-1単剤治療後の二次治療でCPT-11/CDDP

**表2　臨床試験における二次治療**

| | レジメン | 移行率（%） | タキサン（%） |
|---|---|---|---|
| JCOG9912 | 5-FU | 83 | — |
| | CPT-11/CDDP | 78 | — |
| | S-1 | 74 | — |
| GC0301/TOP002 | S-1 | 70 | 26.9 |
| | S-1/CPT-11 | 82.6 | 40.6 |
| SPIRITS | S-1 | 75 | 40 |
| | S-1/CDDP | 74 | 51 |
| START | S-1 | 76 | 30.7 |
| | S-1/DOC | 69.7 | 16.8 |

**表3　臨床試験におけるMST-PFS**

| | レジメン | MST（月） | PFS（月） | MST-PFS |
|---|---|---|---|---|
| JCOG9912 | 5-FU | 10.8 | 2.9 | 7.9 |
| | CPT-11/CDDP | 12.3 | 4.8 | 7.5 |
| | S-1 | 11.4 | 4.2 | 7.2 |
| GC0301/TOP002 | S-1 | 10.5 | 3.6（TTF） | 6.9 |
| | S-1/CPT-11 | 12.8 | 4.5（TTF） | 8.3 |
| SPIRITS | S-1 | 11.0 | 4.0 | 7.0 |
| | S-1/CDDP | 13.0 | 6.0 | 7.0 |
| START | S-1 | 11.1 | 4.2 | 6.9 |
| | S-1/DOC | 13.0 | 5.4 | 7.6 |
| ToGA[17] | FP（or XP） | 11.1 | 5.5 | 5.6 |
| | FP（or XP）＋トラスツズマブ | 13.8 | 6.7 | 7.1 |
| AVAGAST[18] | XP | 10.1 | 5.3 | 4.8 |
| | XP＋ベバシズマブ | 12.1 | 6.7 | 5.4 |

表4 タキサンに関連した臨床試験（二次治療以降）

| | レジメン | Phase | MST（月） | PFS（月） | Response rate（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| OGSG0302 | Doxifluridine＋パクリタキセル | Ⅱ | 10.7 | 4.0 | 18.2 |
| JCOG0407 | Best available 5-FU | Ⅱ | 7.7 | 2.4 | — |
| | Weekly パクリタキセル | | 7.7 | 3.7 | — |
| WJOG4007 | CPT-11 | Ⅲ | — | — | — |
| | Weekly パクリタキセル | | — | — | — |
| TCOG GC-0501 | Biweekly パクリタキセル | Ⅱ | 8.5 | 3.7 | 17.5 |
| OGSG0701 | CPT-11 | Ⅱ | — | — | — |
| | Weekly パクリタキセル | | — | — | — |
| | CPT-11/S-1 | | — | — | — |
| | Weekly パクリタキセル＋S-1 | | — | — | — |
| OGSG0602（三次治療） | Weekly パクリタキセル | Ⅱ | 9.8 | 2.8 | 26.3 |

表5 タキサンに関連しない臨床試験（二次治療）

| | レジメン | Phase | MST（月） | PFS（月） | Response rate（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| TRICS | CPT-11/CDDP | Ⅲ | — | — | — |
| | CPT-11 | | — | — | — |
| JACCRO GC-05 | S-1/CPT-11 | Ⅲ | — | — | — |
| | CPT-11 | | — | — | — |
| OGSG0504 | CPT-11/CDDP | Ⅱ | 13.0 | 5.5 | 28.6 |

とCPT-11単剤療法を比較した第Ⅲ相試験（TRICS），③S-1単剤あるいはS-1/プラチナ製剤治療後の二次治療でCPT-11単剤とパクリタキセル単独とそれぞれのS-1併用療法（4群）の無作為化第Ⅱ相試験（OGSG），④フルオロウラシル系薬剤とプラチナ系薬剤併用治療後の二次治療でCPT-11単剤とWeeklyパクリタキセル療法との第Ⅲ相試験（WJOG）がある．

・二次治療以降に選択される薬剤に限りがあることから，これらの結果によって選択すべきレジメンの順序がみえてくると思われる．

## 3 治療戦略

● StageⅣ胃癌の治療戦略を検討するにあたり，薬物療法のみでは治癒に導くことができないことを念頭に置かざるを得ない．

・今後，分子標的薬などさらに新規抗癌剤が開発されていくと思われるが，選択する治療薬に限りがあることも同様である．

・手術適応のない未治療のStageⅣ胃癌の患者の治療方針を検討する際，PS，経口摂取，胸腹水貯留などの状況を踏まえて，一次治療のみならず積極的な抗癌剤治療を断念するまでの二次治療，三次治療のレジメンを想定しなければならない．

・いくつかの治療ラインにおけるタキサンのポジションとして，以下のポイントがあると考えられる．

① **併用療法**：2剤・3剤併用療法におけるKey drug（主にドセタキセル）

・強力な一次治療の選択肢の1つとしてあげられ，今後は3剤併用療法（DCS）＋分子標的薬が検討されると思われる．

② **単独療法**：Weeklyパクリタキセル療法

・消化器毒性が他の薬剤より軽微であることから，経口摂取や胸腹水の状況に比較的左右さ