

- domized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350 : 1200-1210, 2004
- 5) Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, et al : Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 92 : 1372-1381, 2005
 - 6) Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al : Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma : a randomized controlled trial. *JAMA* 299 : 1019-1026, 2008
 - 7) Berlin J, Catalano PJ, Feng Y, et al : ECOG2204 : An intergroup randomized phase II study of cetuximab (Ce), or bevacizumab (B) in combination with gemcitabine (G) and in combination with capecitabine (Ca) and radiation (XRT) as adjuvant therapy (Adj Tx) for patients (pts) with completely resected pancreatic adenocarcinoma (PC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 28 : 15S (abstract 4034), 2010
 - 8) Picozzi VJ, Kozarek RA, Traverso LW : Interferon-based adjuvant chemoradiation therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 185 : 476-480, 2003
 - 9) Picozzi VJ, Abrams RA, Decker PA, et al : Multicenter phase II trial of adjuvant therapy for resected pancreatic cancer using cisplatin, 5-fluorouracil, and interferon- α -2b-based chemoradiation : ACOSOG Trial Z05031. *Ann Oncol* 2010 Aug 9. [Epub ahead of print]
 - 10) Bakkevold KE, Arnesjø B, Dahl O, et al : Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater--results of a controlled, prospective, randomised multicentre study. *Eur J Cancer* 29A : 698-703, 1993
 - 11) Takada T, Amano H, Yasuda H, et al : Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 95 : 1685-1695, 2002
 - 12) Kosuge T, Kiuchi T, Mukai K, et al : A multicenter randomized controlled trial to evaluate the effect of adjuvant cisplatin and 5-fluorouracil therapy after curative resection in cases of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 36 : 159-165, 2006
 - 13) Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al : Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer : a randomized controlled trial. *JAMA* 297 : 267-277, 2007
 - 14) Neuhaus P, Riess H, Post K, et al : CONKO-001 : Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 26 : 15S (abstract LBA4504), 2008
 - 15) Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al : A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer : Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* 101 : 908-915, 2009
 - 16) Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al : Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection : a randomized controlled trial. *JAMA* 304 : 1073-1081, 2010
 - 17) 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
 - 18) Yoshitomi H, Togawa A, Kimura F, et al : A randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with uracil/tegafur and gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with resected pancreatic cancer. *Cancer* 113 : 2448-2456, 2008
 - 19) Ishii H, Ueno H, Kosuge T, et al : A phase I/II trial of gemcitabine and S-1 therapy in patients with resected pancreatic cancer : Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer (JSAP-03). *Proc Am Soc Clin Oncol* 28 : 15S (abstract e14625), 2010
 - 20) Reni M, Cordio S, Milandri C, et al : Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer : a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 6 : 369-376, 2005
 - 21) Reni M, Cereda S, Aprile G, et al : A randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with cisplatin, epirubicin, 5-fluorouracil, gemcitabine (PEFG regimen) or gemcitabine alone after curative resection for pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 27 : 15S (abstract 4608), 2009
 - 22) Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F, et al : Adjuvant Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine-Based Chemoradiotherapy After Curative Resection for Pancreatic Cancer : A Randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR Phase II Study. *J Clin Oncol* 28 : 4450-4556, 2010
 - 23) Marten A, Schmidt J, Debus J, et al : CapRI : Final results of the open-label, multicenter, randomized phase III trial of adjuvant chemoradiation plus interferon- α 2b (CRI) versus 5-FU alone for patients with resected pancreatic adenocarcinoma (PAC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 28 : 15S (abstract LBA4012), 2010

特集 肺癌 up-to-date

15

進行肺癌に対する分子標的治療・ ワクチン療法

大塚 大河* 上野 秀樹*
奥坂 拓志*

Key words: 進行肺癌, 分子標的治療薬, ワクチン療法

要旨

進行肺癌に対する標準治療は現在ゲムシタピン単独療法であるが、その成績は必ずしも満足のものではなく、効果向上のためさまざまな治療が試みられている。分子標的治療薬についての臨床試験が近年数多く実施され、そのなかでエルロチニブとゲムシタピンの併用療法がゲムシタピン単独療法と比べわずかではあるが有意な延命効果を示した。ワクチン療法の領域でも開発が進んでおり、いくつかのランダム化比較試験も実施されているが、ゲムシタピンを凌駕する結果はまだ得られていない。今後殺細胞薬だけでなく、あらゆる方面からの研究のなかで肺癌の予後改善に繋がることが期待される。

まで数多くの薬剤が試されてきた。今回ここでは殺細胞薬以外の新規治療として、分子標的治療薬とワクチン療法について臨床試験の結果を中心に概説する。これらのおもな比較試験を表に示す。

I. 分子標的治療薬

この項のポイント

- 進行肺癌に対する分子標的治療薬の臨床研究は近年数多く実施されている。
- 現在 GEM と比較し延命効果が認められたものは GEM+エルロチニブ併用療法のみである。

はじめに

肺癌は非常に難治な疾患であり、唯一切除が根治を期待できる治療法であるが、約 80% の症例が診断時には切除不能な状態である。そのような進行肺癌患者に対して現在はゲムシタピン (GEM) が第一選択薬となっている。しかし、その成績は満足のものではなく、効果向上のためおもに GEM との併用療法という形で現在

1. EGFR (epidermal growth factor receptor) 阻害薬

1) エルロチニブ

EGFR の過剰発現は予後不良因子の一つとの指摘がなされている。GEM と HER1/EGFR チロシンキナーゼ阻害薬であるエルロチニブの併用療法が第Ⅲ相試験 (NCIC-CTG PA 3 study) でわずかではあるが GEM 単独に比べ延命効果を示し (GEM+エルロチニブ群 6.24 カ月: GEM 群 5.91 カ月, $p=0.038$)、進行肺癌に対する化学療法のランダム化比較試験において初めて GEM 単剤に対する優越性を認めた¹⁾。予

*国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科
(〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1)

表 おもな比較試験

年	報告者	治療法	n	TTP/PFS	p	MST	p
2001	Bramhall	Marimastat 5 mg bid	104	56 days	0.0001	110 days	NS
		Marimastat 10 mg bid	105	59 days		105 days	
		Marimastat 25 mg bid	102	57 days		125 days	
		GEM	103	115 days		167 days	
2002	Bramhall	GEM + Marimastat	120	92.5 days	NS	165.5 days	NS
		GEM	119	96 days		164 days	
2003	Moore	BAY 12-9566	138	1.68 months	<0.001	3.74 months	<0.001
		GEM	139	5.2 months		6.59 months	
2004	Van Cutsem	GEM + Tipifarnib	341	3.7 months	NS	6.3 months	NS
		GEM	347	3.6 months		6 months	
2005	Alberts	GEM + Bortezomib	43	2.4 months	NA	4.8 months	NA
		GEM	44	1.2 months		2.5 months	
2006	Friess	GEM + Cilengitide	46	3.6 months	NA	6.7 months	NA
		GEM	43	3.8 months		7.7 months	
2006	Richards	GEM + CI-994	86	92 days	NS	194 days	NS
		GEM	88	103 days		214 days	
2007	Moore	GEM + Erlotinib	285	3.75 months	0.004	6.24 months	0.038
		GEM	284	3.55 months		5.91 months	
2007	Kindler	GEM + Bevacizumab	302	4.9 months	NS	5.8 months	NS
		GEM	300	4.7 months		6.1 months	
2009	Van Cutsem	GEM + Erlotinib + Bevacizumab	301	4.6 months	0.0002	7.1 months	NS
		GEM + Erlotinib	306	3.6 months		6.0 months	
2008	Spano	GEM + Axitinib	69	4.2 months	NS	6.9 months	NS
		GEM	34	3.7 months		5.6 months	
2008	Cascinu	GEM + Cisplatin + Cetuximab	42	3.4 months	NS	7.5 months	NS
		GEM + Cisplatin	42	4.2 months		7.8 months	
2009	Saif	GEM + LY293111	68	3.7 months	NS	7.4 months	NS
		GEM	67	3.4 months		7.5 months	
2010	Philip	GEM + Cetuximab	366	3.5 months	NS	6.5 months	NS
		GEM	369	3 months		6 months	
2010	Boeck	GEM + Erlotinib → Capecitabine	147	*3.4/4.2 months	*0.0036/0.43	6.6 months	0.78
		Capecitabine + Erlotinib → GEM	132	*2.4/4.4 months		6.9 months	
2010	Kindler	GEM + Conatumumab	41	3.9 months	NS	7.5 months	NS
		GEM + AMG479	42	5.1 months	NS	8.7 months	NS
		GEM	42	2.1 months		5.9 months	
2004	Gilliam	G17DT	79	NA		152 days	0.03
		Placebo	75	NA		82 days	
2005	Shapiro	GEM + G17DT	199	3.9 months	NS	5.9 months	NS
		GEM	184	3.9 month		6.6 months	
2009	Buanes	GEM + GV1001	183	1.9 months	†	5.9 months	†
		GEM	182	3.7 months		7.3 months	

TTP : time to progression, PFS : progression free survival, MST : median survival time

* : Time to treatment failure (TTF) of 1st-line therapy/TTF of 2nd-line therapy

† : HR 0.5, 95% CI 0.4~0.7, ‡ : HR 0.8, 95% CI 0.6~1.0

後についての解析で grade 2 以上の皮疹出現症例では非出現例に比べ有意に良好であった。KRAS 遺伝子変異の有無と治療効果についても報告されたが、サンプルサイズが小さいうえに wild-type の割合が 21% と少ないこともあり相関関係は示されなかった²⁾。

一方、GEM+エルロチニブもしくはカペシタピン+エルロチニブを一次治療に行い、二次治療ではそれぞれを交差する(カペシタピンもしくは GEM) 第Ⅲ相試験が実施された³⁾。主要評価項目は一次と二次治療の time to treatment failure (TTF) の和 (TTF2) が設定された。279 例のうち二次治療まで実施可能であったのは 141 例 (51%) であった。TTF2 と全生存期間は両群差がなかったが、一次治療の TTF は有意に GEM+エルロチニブ群で長かった。この試験でも KRAS 遺伝子変異の有無と生存期間との関連について組織が得られた 204 例で検討され、こちらでは wild-type 群は mutation 群と比較し有意な生存期間延長が認められた (8.0 カ月 : 6.6 カ月, $p=0.011$)。現在、局所進行膵癌に対し GEM, カペシタピンとともに放射線治療との併用の第Ⅲ相試験が進行中である。

2) tipifarnib

KRAS 遺伝子変異は約 90% の膵癌症例で認められ、Ras 蛋白質の恒常的な活性化に繋がるとされる。これら Ras を含む細胞内蛋白質の活性化に関わるファルネシル基転移酵素を阻害することで KRAS 遺伝子機能を抑制する試みがなされた。第Ⅲ相試験としてファルネシル基転移酵素阻害薬である tipifarnib と GEM の併用群と GEM 単剤群の比較が行われたが、生存期間、無増悪生存期間、奏効率いずれも有意差が認められなかった⁴⁾。考察では、すでに進行した膵癌では KRAS 遺伝子変異の関与が弱くなっている可能性を一つ挙げている。

3) セツキシマブ

EGFR に対するキメラ型モノクローナル抗体であるセツキシマブと GEM の併用も第Ⅲ相比較試験 (S0205 study) が行われたが GEM 単剤に対する優越性は示されなかった (GEM+セツキシマブ群 6.3 カ月 : GEM 群 5.9 カ月)⁵⁾。GEM+シスプラチン (CDDP) にセツキシマブを加える効果をみたランダム化第Ⅱ相比較試験も実施されているが、主要評価項目である奏効率でも相乗効果は確認されなかった (GEM+CDDP+セツキシマブ群奏効率 17.5%, 生存期間中央値 7.5 カ月 : GEM+CDDP 群 12.2%, 7.8 カ月)⁶⁾。

2. 血管新生阻害薬

1) MMP 阻害薬

マトロプロテアーゼは活性中心に金属イオンを含有する蛋白分解酵素で、その一群であるマトリックスマトロプロテアーゼ (MMP) には亜鉛イオンが含まれ、細胞外マトリックスの分解だけでなくさまざまな生理現象への関与が指摘されている。この過剰発現は膵癌を含むいくつかの固形癌で認められ、細胞外マトリックスの破壊、血管新生、腫瘍浸潤、転移を促進する可能性がある。MMP 阻害薬である marimastat を使用した比較試験がまず実施され 2001 年、2002 年に報告された。一つは marimastat 対 GEM の第Ⅲ相比較試験で marimastat は投与量によって 3 群設定された。しかし結果は GEM より劣性で、さらに筋骨格系の有害事象が多く認められた⁷⁾。もう一つは GEM と marimastat の併用群と GEM 単剤群の比較第Ⅲ相試験であったが上乘せ効果は認められなかった⁸⁾。MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-13 を特異的に阻害する BAY 12-9566 も GEM との比較試験が実施されたが劣性で試験登録も途中で中止された⁹⁾。

2) VEGF 阻害薬

VEGF (vascular endothelial growth factor) やその受容体である VEGFR (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) の過剰発現は肺癌においても転移の促進や予後の悪化との関連が指摘されている。VEGF に対する抗体薬であるペバシズマブと GEM の併用療法について第Ⅲ相試験 (CALGB80303 study) が実施されたが、GEM 単剤に対し延命効果は認められなかった (GEM + ペバシズマブ群 5.8 カ月 : GEM 群 5.9 カ月)¹⁰⁾。

また前述の GEM + エルロチニブにペバシズマブを追加し効果向上をはかった試験も行われた (AVITA study)¹¹⁾。GEM + エルロチニブにペバシズマブあるいは placebo を組み合わせた第Ⅲ相比較試験で、ペバシズマブ群が placebo 群に比べ有意に無再発生存期間が良好であったものの (4.6 カ月 : 3.6 カ月, $p=0.0002$), 生存期間に差はなかった (7.1 カ月 : 6.0 カ月, $p=0.2087$)。

VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 に対する特異的な阻害薬である axitinib は GEM との併用で GEM 単剤と比較するランダム化第Ⅱ相試験が実施された¹²⁾。主要評価項目である生存期間は併用群で 6.9 カ月と GEM 単剤群の 5.6 カ月と比べよい傾向が認められたため第Ⅲ相試験へ移行した。しかし第Ⅲ相試験は中間解析の結果、延命効果は示されないと判断され、企業から試験の中止が発表されている。

VEGFR の細胞外部分とヒト IgG1 の Fc 部分を融合させた aflibercept は VEGF trap といわれる特有の作用機序をもつ血管新生阻害薬で VEGF と高い親和性で結合することで効果を発揮する。GEM との併用と GEM + placebo の比較第Ⅲ相試験 (VANILLA study) が行われたが中間解析の結果有効性が確認できず、こちらも試験中止が発表された。

3) 細胞接着分子阻害薬

細胞接着分子 integrins の阻害薬である cilengitide (EMD121974) は integrin $\alpha v \beta 3$ と $\alpha v \beta 5$ を選択的に阻害する。integrin $\alpha v \beta 3$ は FGF (fibroblast growth factor), integrin $\alpha v \beta 5$ は VEGF 関連の血管新生を阻害すると考えられ、その効果を期待し進行肺癌に対し GEM と cilengitide の併用療法が GEM 単剤を対照にランダム化第Ⅱ相比較試験が実施されたが相乗効果は認められなかった (GEM + cilengitide 群 6.7 カ月 : GEM 群 7.7 カ月)¹³⁾。

4) その他

腎細胞癌、肝細胞癌で使用されている Raf キナーゼ、VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR (platelet-derived growth factor receptor)- β などの阻害薬であるソラフェニブが GEM との併用で第Ⅲ相比較試験が対 GEM + placebo で進行中である。ほかに c-Kit, PDGFR, FGFR (fibroblast growth factor receptor) を選択的に阻害するチロシンキナーゼ阻害薬である masitinib が GEM との併用で第Ⅲ相比較試験が対 GEM + placebo で進行中である。

3. ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬

遺伝子発現の異常のうちエピジェネティックな異常も標的として注目されている。とくにアセチル化、メチル化の異常は癌の発症や予後との関連が示唆されている。アセチル化の異常を是正するヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬である CI-994 も GEM との併用で GEM 単剤を対照としランダム化第Ⅱ相比較試験が実施されたが negative な結果であった (GEM + CI-994 群 194 日 : GEM 群 214 日)。血液毒性も多く認められた¹⁴⁾。

4. 細胞周期阻害薬

LY293111 はロイコトリエン B4 受容体のア

ンタゴニストで PPAR (peroxisome proliferator activated receptor) γ のアゴニストであり、アポトーシスと細胞分裂 S 期における停止を引き起こす。GEM との併用でランダム化第 II 相試験が実施されたが、GEM 単剤に比べ主要評価項目である 6 カ月生存率は改善しなかった (GEM+LY 293111 群 61% : GEM 群 65%)¹⁵⁾。

5. その他の抗体薬

細胞死受容体 5 (DR5) は膵癌で正常膵より高発現していることが知られている。DR5 を標的とした抗体薬に完全ヒト型モノクローナルアゴニスト抗体である AMG655 (conatumumab) がある。また膵癌においてインスリン様成長因子 1 型受容体 (IGF-1R), IGF-1, IGF-2 の過剰発現も報告されており、それらの結合により PI3K-Akt 経路, MAP 経路を活性化させ細胞の生存, 増殖を促すとされる。この IGF-1R に対する完全ヒト型モノクローナル抗体が AMG 479 である。これら conatumumab+GEM, AMG479+GEM, GEM+placebo でランダム化第 II 相試験が実施された¹⁶⁾。主要評価項目の 6 カ月生存率はそれぞれ 59%, 57%, 50% で、生存期間中央値は 7.5 カ月, 8.7 カ月, 5.9 カ月であった。有意差はないものの併用群で良好な結果と判断され、今後 AMG479+GEM についてさらなる検証が計画されている。それに伴い本邦でも第 I b 相試験が進行中である。

MRA (tocilizumab) はヒト化抗ヒトインターロイキン 6 (IL-6) 受容体モノクローナル抗体であり、Castleman 病や関節リウマチなどで臨床応用されている。膵癌患者では IL-6 値が健常人に比べ高いことが報告されており、悪液質など病状悪化との関わりが示唆されている。GEM と MRA の併用により症状改善, 治療期間や生存期間の延長に繋がることを期待し、現在第 I / II 相試験が実施されている。

II. ワクチン療法

この項のポイント

- 膵癌領域でもワクチン療法が現在積極的に研究されている。
- 比較試験は少ないが、GEM に優る結果は現時点で得られていない。

1. G17DT

膵癌腫瘍細胞に CCKB/ガストリン受容体が発現していることが示されており、G17 ガストリンおよびグリシン延長 G17 ガストリンが結合することで EGFR, MMP などの転写活性を惹起し、結果的に膵癌の増殖の一因となっていることが指摘されている。ガストリン免疫原である G17DT はそれらのガストリンのアミノ末端と特異的に反応する抗体を誘発し、ガストリンの受容体への結合を阻害する。化学療法に対し非適格あるいは希望しない進行膵癌の患者に対し G17DT ワクチンと placebo で第 III 相試験が行われ、G17DT 群で有意な延命効果が確認されている¹⁷⁾。その後 GEM との併用で GEM 単剤と比較した試験も報告されたが相乗効果は認められなかった¹⁸⁾。

2. GV1001

癌細胞に過剰発現しているテロメラーゼに対するペプチドワクチンである GV1001 は sequential combination という形で GEM との併用が行われ、GEM 単剤との比較第 III 相試験が実施されたが、延命効果がないと判断され試験中止となった¹⁹⁾。現在 GEM+カペシタビン±GV1001 で第 III 相試験 (TELOVAC study) が進行している。

3. PANVAC-VF

膵癌細胞の 90% 以上に発現している癌胎児性抗原 (CEA) およびムチン 1 (MUC1) に対する免疫応答を刺激するワクチンである PANVAC-

VF は、CEA と MUC1 を共発現する遺伝子組み換えポックスウイルスワクチンである。GEM 不応例に対し第Ⅲ相試験が実施された。対照は姑息的化学療法もしくは best supportive care であった。しかし明らかな効果なく試験中止となっている。

4. WT1 ワクチン

ウィルムス腫瘍遺伝子(WT1)は本来ウィルムス腫瘍の原因遺伝子として単離された遺伝子である。一方で WT1 蛋白は膵癌を含めた各種悪性腫瘍で発現が報告されていることから、これを標的とした WT1 ペプチドワクチンの臨床試験が実施されている。膵癌において第Ⅰ相試験が行われ、GEM との併用で 9 例に投与され生存期間中央値は 259 日であった。今後の検討が待たれる。

5. OTS102/KDR169

OTS102 は VEGFR-2/KDR (kinase domain receptor) を特異的に認識し腫瘍新生血管内皮細胞を傷害する CTL(cytolytic T-lymphocyte) を誘導するペプチドワクチンである。OTS102 の有効成分である KDR169 と GEM の併用療法が切除不能膵癌に対し第Ⅰ相試験が行われ、2 mg/body が至適用量と設定された。現在、OTS102 と GEM の併用療法が GEM + placebo を対照とし第Ⅱ/Ⅲ相試験(PEGASUS-PC study)が進行している。

6. GVAX(GM-CSF ワクチン)

膵癌 GVAX は同種膵癌細胞株 2 系統に顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)の遺伝子を導入し放射線照射したワクチンである。分泌される GM-CSF は樹状細胞を活性化し腫瘍細胞の有する癌抗原に対し免疫応答を誘導すると考えられる。切除後膵癌に対し

5-FU による化学放射線療法との併用で第Ⅱ相試験が実施され、生存期間中央値が 26.8 か月と良好な成績を示し今後の検討が期待される²⁰⁾。

おわりに

以上述べた治療以外にも多くの臨床試験が実施されており、ウイルスベクターを用いた遺伝子治療などさまざまな方面からも膵癌治療が試みられている。膵癌は予後不良な疾患であり、今後も新たな治療展開が期待される。

文 献

- 1) Moore, M. J., 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) Moore, M. J., da Cunha Santos, G., Kamel-Reid, S., et al.: The relationship of K-ras mutations and EGFR gene copy number to outcome in patients treated with Erlotinib on National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trial study PA. 3. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 25; 18S(abst. 4521), 2007
- 3) Boeck, S. H., Vehling-Kaiser, U., Waldschmidt, D., et al.: Gemcitabine plus erlotinib (GE) followed by capecitabine (C) versus capecitabine plus erlotinib (CE) followed by gemcitabine (G) in advanced pancreatic cancer (APC): A randomized, cross-over phase III trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 28; 18S(abst. LBA4011), 2010
- 4) 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
- 5) Philip, P. A., Benedetti, J., Corless, C. L., et al.: Phase III study comparing gemcitabine plus

- cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma : Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J. Clin. Oncol.* 28 ; 3605-3610, 2010
- 6) Cascinu, S., Berardi, R., Labianca, R., et al. : Cetuximab plus gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone in patients with advanced pancreatic cancer : a randomised, multicentre, phase II trial. *Lancet Oncol.* 9 ; 39-44, 2008
 - 7) Bramhall, S. R., Rosemurgy, A., Brown, P. D., et al. : Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 19 ; 3447-3455, 2001
 - 8) Bramhall, S. R., 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
 - 9) Moore, M. J., Hamm, J., Dancey, J., et al. : 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
 - 10) Kindler, H. L., Niedzwiecki, D., Hollis, D., et al. : Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer : phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J. Clin. Oncol.* 28 ; 3617-3622, 2010
 - 11) Van Cutsem, E., Vervenne, W. L., Bennouna, J., et al. : Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 27 ; 2231-2237, 2009
 - 12) Spano, J. P., Chodkiewicz, C., Maurel, J., et al. : Efficacy of gemcitabine plus axitinib compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer : an open-label randomised phase II study. *Lancet* 371 ; 2101-2108, 2008
 - 13) Friess, H., Langrehr, J. M., Oettle, H. A., et al. : A randomized multi-center phase II trial of the angiogenesis inhibitor Cilengitide (EMD 121974) and gemcitabine compared with gemcitabine alone in advanced unresectable pancreatic cancer. *BMC Cancer* 6 ; 285, 2006
 - 14) Richards, D. A., Boehm, K. A., Waterhouse, D. M., et al. : Gemcitabine plus CI-994 offers no advantage over gemcitabine alone in the treatment of patients with advanced pancreatic cancer : results of a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Ann. Oncol.* 17 ; 1096-1102, 2006
 - 15) Saif, M. W., Oettle, H., Vervenne, W. L., et al. : Randomized double-blind phase II trial comparing gemcitabine plus LY293111 versus gemcitabine plus placebo in advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer J.* 15 ; 339-343, 2009
 - 16) Kindler, H. L., Richards, D. A., Stephenson, J., et al. : A placebo-controlled, randomized phase II study of conatumumab (C) or AMG479 (A) or placebo (P) plus gemcitabine (G) in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (mPC). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 28 ; 15S(abst. 4035), 2010
 - 17) Gilliam, A. D., Topuzov, E. G., Garin, A. M., et al. : Randomised, double blind, placebo-controlled, multi-centre, group-sequential trial of G17DT for patients with advanced pancreatic cancer unsuitable or unwilling to take chemotherapy. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 22 ; 14S(abst. 2511), 2004
 - 18) Shapiro, J., Marshall, J., Karasek, P., et al. : G17DT + gemcitabine [Gem] versus placebo + Gem in untreated subjects with locally advanced, recurrent, or metastatic adenocarcinoma of the pancreas : Results of a randomized, double-blind, multinational, multicenter study. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 23 ; 16S(abst. LBA4012), 2005
 - 19) Buanes, T., Maurel, J., Liauw, W. A., et al. : A randomized phase III study of gemcitabine (G) versus GV1001 in sequential combination with G in patients with unresectable and metastatic pancreatic cancer (PC). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 27 ; 15S(abst. 4601), 2009
 - 20) Laheru, D., Yeo, C., Biedrzycki, B., et al. : A safety and efficacy trial of lethally irradiated allogeneic pancreatic tumor cells transfected with the GM-CSF gene in combination with adjuvant chemoradiotherapy for the treatment of adenocarcinoma of the pancreas. *Gastrointestinal Cancers Symposium 2007* (abst. 106)

切除不能膵癌に対する集学的治療 切除不能・再発膵癌に対する化学療法

Chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer

大塚 大河*
Taiga Otsuka

上野 秀樹*
Hideki Ueno

奥坂 拓志*
Takuji Okusaka

●要旨●切除不能あるいは再発膵癌に対する第一選択薬は現在 gemcitabine である。更なる効果向上のため gemcitabine に他の抗癌剤を組み合わせた併用療法が数多く試みられ、フッ化ピリミジン誘導体、白金製剤、トポイソメラーゼI阻害薬、葉酸拮抗薬などの併用による gemcitabine 単独との比較試験が行われたが、有意な延命効果は示されていない。近年は分子標的治療薬と gemcitabine の併用療法が主に検討されているが、唯一 gemcitabine と erlotinib の併用療法がわずかではあるが有意差をもって延命効果を示したのみであった。しかし最近、gemcitabine を用いない治療法として5-FU, leucovorin, irinotecan, oxaliplatin の併用療法 (FOLFIRINOX) が、gemcitabine と比較して有意に生存期間を延長した成績が2010年に学会発表され注目を浴びている。これらを含め本稿では、殺細胞薬を中心に切除不能膵癌に対する化学療法の現状や今後の動向について述べる。

● key words : 進行膵癌, gemcitabine, FOLFIRINOX, 化学療法, 放射線療法

はじめに

膵癌は非常に難治な疾患であり切除が根治を期待できる唯一の治療法であるが、約80%の症例が切除不能な状態で発見されているのが現状である。また切除可能であったとしても1年以内に半数以上、3年以内に90%近くの症例で再発が認められる。

このような切除不能あるいは再発膵癌に対し5-FUを基本とした化学療法と best supportive care とのランダム化比較試験で、化学療法を行った群で有意に生存期間の延長が認められており^{1)~8)}、メタ解析⁹⁾でも確認されている。したがって、全身状態が保たれている切除不能膵癌患者に対しては化学療法が推奨される。

1997年に5-FUと gemcitabine (以下、GEM) との比較試験で GEM に有意な延命効果が認められたことが報告され¹⁰⁾、以後 GEM が膵癌に対する化学療法における key drug として位置づけられた。本邦でも2001年4月に膵癌に対し保険収載され、現在に至る

まで第一選択薬として広く臨床で使用されている。

GEM 単独療法

GEM はピリミジン系代謝拮抗薬に分類される。ヌクレオシド誘導体であり、細胞内で三リン酸化物に代謝され DNA 合成を不可逆的に阻害し抗腫瘍効果を発揮すると考えられている。1,000mg/m²を30分かけ週1回、3週間静脈投与し1週休薬する方法が一般的であるが、海外では1コース目のみ7週投与し1週休薬する方法もとられている。進行膵癌に対する GEM 単剤の奏効率は各臨床試験を総合すると5~20%、生存期間中央値は5~8カ月、1年生存率は20%前後である (表1, 2)。

効果を高めるための投与方法の工夫として投与量の増量、あるいは GEM の細胞内活性の効率化を図った定速静注法 (fixed dose rate infusion) が試みられた。GEM を2,200mg/m²に増量し通常の30分で投与する方法と、GEM 1,500mg/m²を10mg/m²/min で投与する方法 (FDR-GEM) を比較した無作為化第II相試験が行われ¹¹⁾、主要評価項目である time to treatment failure はそれぞれ1.8カ月と2.1カ月で有意差

* 国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科

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)	p
2002	Berlin ¹⁴⁾	GEM+bolus 5-FU	160	6.9	3.4	0.022	6.7	NS
		GEM	162	5.6	2.2		5.4	
2005	Di Costanzo ¹⁵⁾	GEM+CI 5-FU	45	11	18weeks	NA	31weeks	NA
		GEM	49	8	14weeks		30weeks	
2005	Riess ¹⁶⁾	GEM+5-FU+LV	230	4.8	3.5	NS	5.85	NS
		GEM	236	7.2	3.5		6.2	
2003	Scheithauer ¹⁷⁾	GEM+capecitabine	41	17.1	5.1	NA	9.5	NA
		high-dose GEM	42	14.3	4		8.2	
2007	Herrmann ¹⁸⁾	GEM+capecitabine	160	10	4.3	NS	8.4	NS
		GEM	159	8	3.9		7.2	
2009	Cunningham ¹⁹⁾	GEM+capecitabine	267	19.1	5.3	0.004	7.1	NS
		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	NS
		GEM	54	9.2	8weeks		20weeks	
2004	Viret ²⁸⁾	GEM+CDDP	42	7	65days	NS	241days	NS
		GEM	41	5	76days		201days	
2006	Heinemann ²⁹⁾	GEM+CDDP	98	11.5	5.3	NS	7.5	NS
		GEM	97	9	3.1		6	
2010	Colucci ³⁰⁾	GEM+CDDP	199	10.1	3.9	NS	8.3	NS
		GEM	201	12.9	3.8		7.2	
2005	Louvet ³¹⁾	FDR-GEM+oxaliplatin	157	26.8	5.8	0.04	9	NS
		GEM	156	17.3	3.7		7.1	
2009	Poplin ¹²⁾	FDR-GEM+oxaliplatin	272	9	2.7	NS	5.7	NS
		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	NS
		GEM	180	4.4	3		6.6	
2006	Stathopoulos ³⁴⁾	GEM+irinotecan	60	15	2.8	NS	6.4	NS
		GEM	70	10	2.9		6.5	
2006	Abou-Alfa ³⁵⁾	GEM+exatecan	175	6.9	3.7	NS	6.7	NS
		GEM	174	5.2	3.8		6.2	
2005	Oettle ³⁶⁾	GEM+pemetrexed	283	14.8	3.9	NS	6.2	NS
		GEM	282	7.1	3.3		6.3	
2005	Reni ³⁷⁾	GEM+CDDP+EPI+5-FU	52	38.5	5.4	0.0033		NA
		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が得られるか検証すべく、現在まで臨床試験が数多く行われてきた（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 との併用で

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	Burriss ¹⁰⁾	5-FU	63	0	0.92	0.0002	4.41	0.0025
		GEM	63	5.4	2.33			
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。腺癌に対して

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週間で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いう考察がなされたが、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。

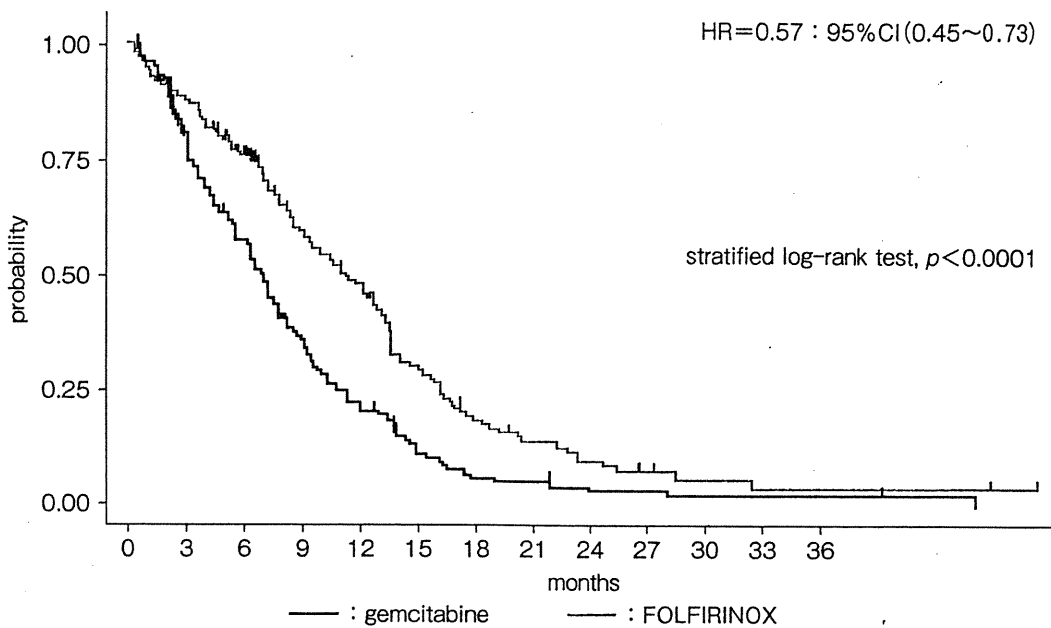
現在検討されている薬剤の1つにnab-paclitaxelがある。腺癌細胞とその周囲の間質はSPARC (secreted protein acid rich in cysteine) を過剰発現していることが知られており、治療効果との関連が示唆されている³⁸⁾。nab-paclitaxelはアルブミンを結合させたナノ粒子 (nanoparticle albumin-bound) にpaclitaxelを封入した製剤で、SPARCとアルブミンの結合により通常のpaclitaxelより高濃度の薬剤を腫瘍に集積させることが可能となる。nab-paclitaxelとGEMの併用療法の第Ⅰ/Ⅱ相試験が行われた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Ⅲ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Ⅲ相比較交差試験が行われた(FCCD0301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Ⅱ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Ⅱ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Ⅱ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Ⅱ相試験は第Ⅲ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Ⅲ相試験ではperformance status 0または1の遠隔転移を伴う膵癌が対象とされ、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膵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CRT 75%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。

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カ月、6.5カ月と報告した⁵⁹⁾。またトポイソメラーゼ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カ月、生存期間中央値は4.5~6.3カ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ではなく、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.

- 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., Taïieb, 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., Dancey, 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., Gasmir, 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. : FOLFFOX-6 combination as the first-line treatment of locally advanced and/or metastatic pancreatic cancer. *Am. J. Clin. Oncol.*, 30 : 15~20, 2007.
- 46) Taieb, 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., Paillet, 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., Kalsner, 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 multi-center 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., Stremmel, 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 randomized 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

特集 脾腫瘍：診断と治療の進歩

トピックス

I. 脾癌

4. 内科治療の進歩

上野 秀樹 奥坂 拓志

日本内科学会雑誌 第101巻 第1号別刷

2012年1月10日