

2012/5007B(3/5)

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

大腸癌におけるオキサリプラチンの末梢神経障害に対する漢方薬：

牛車腎気丸の有用性に関する多施設共同二重盲検ランダム化

比較検証試験（臨床第Ⅲ相試験）

平成22年度～24年度 総合研究報告書（2/5冊）

研究代表者 掛地 吉弘

平成25（2013）年 4月

目次

I . 研究成果の刊行物・別刷

1

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

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ン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、肺癌、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・肺癌に対してソラフェニブ・ソルフェニブ・ソラフェニブ塩酸塩、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座瘡様皮疹、③爪周囲炎、④低マグネシウム血症

種類		標的	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 低分子化合物	ベバシズマブ ソラフェニブトシリ酸塩 スニチニブリンゴ酸塩
			VEGFR2, (PDGFR, c-KIT, FLT3, RAF-1) 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 パニツムマブ トラスツズマブ
			EGFR EGFR HER2
		低分子化合物	ゲフィチニブ エルロチニブ塩酸塩 ラパチニブトシリ酸塩水和物
			EGFR EGFR EGFR, HER2
		PDGFRファミリーを標的にした薬剤	イマチニブ ソラフェニブトシリ酸塩 スニチニブリンゴ酸塩
			PDGFR, c-KIT, (ABL) PDGFR, c-KIT, FLT3, (RAF-1, VEGFR2) 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	ソラフェニブトシリ酸塩 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]

癌種	薬剤	標的	主なシンクレイン	国内承認
大腸癌	ベバシズマブ	VEGF(ヒト化抗体)	①FOLFOX/FOLFIRI+ベバシズマブ ②XELOX+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 ②FOLFOX/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 ②FOLFOX/FOLFIRI+パニツムマブ	2010年4月承認
肝細胞癌	ソラフェニブトシリ酸塩	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. ソラフェニブトシリ酸塩 (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

■ 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 カ月、OS 中央値は 22.7 カ月と 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、Ducréx 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 単独群が統計学上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 FOLFOX4 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 FOL-

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つたと報告された。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 FOLF-OX+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 カ月・11.1 カ月、また PFS 中央値はそれぞれ 6.7 カ月・5.5 カ月、奏効率はそれぞれ 47.3%・34.5%)。HER2 強陽性例では Tmab 併用群 16 カ月、非併用群は 11.8 カ月で、その差は 4.2 カ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。

⑤ 肝癌

進行肝細胞癌を対象に、ソラフェニブトシリ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。ソラフェニブトシリ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、ソラフェニブトシリ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、ソラフェニブトシリ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、ソラフェニブトシリ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、ソラフェニブトシリ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, $p<0.014$ ）。

⑥ 膜癌

切除不能の局所進行または転移性膜癌を対象とし、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、進行膜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 pression 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 bevacitumab 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 小立鉢彦
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おります。
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。

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
シスプラチニ (CDDP)	MRP2 : ABC輸送体	薬物排出
イリノテカニ塩酸塩 (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
イリノテカニ塩酸塩 (CPT-11)	BCRP : ABCトランスポーター UGT1A1 : グルクロロン酸転移酵素	薬物排出 薬物代謝	SNPs 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、失損、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。

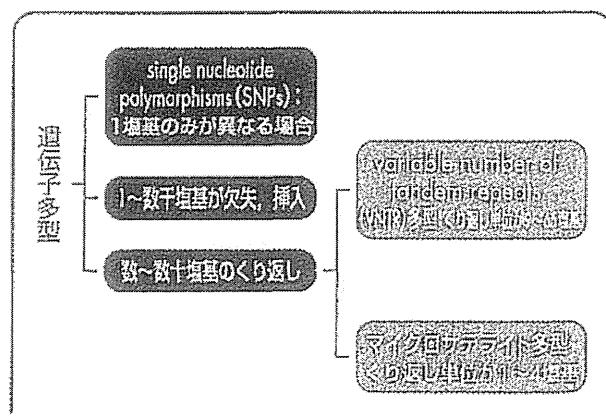


図1 遺伝子多型の分類

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。

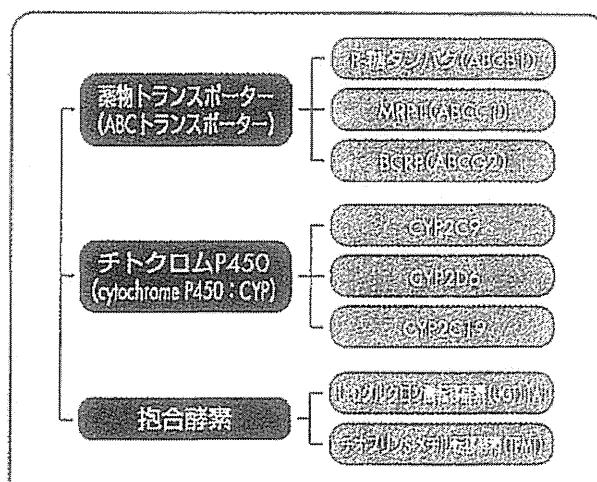


図2 薬物動態・薬物代謝に関連する遺伝子多型

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

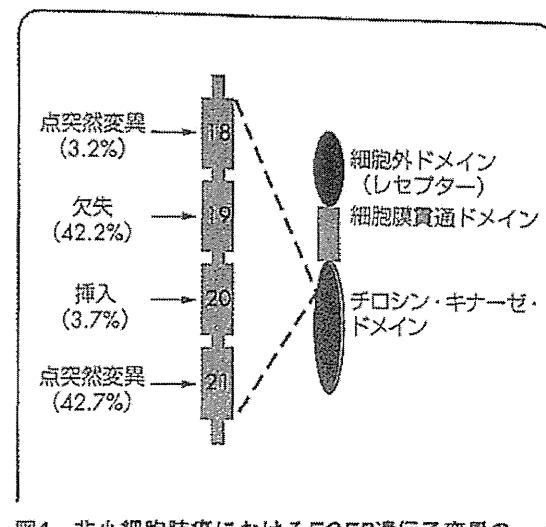
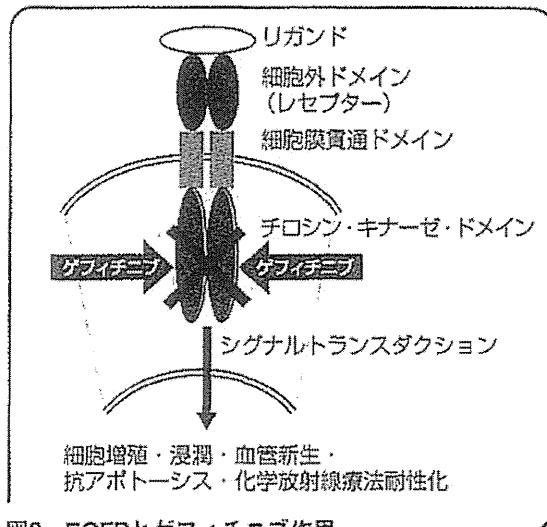
- フッ化ピリミジン系抗癌剤の効果を左右するDPDやTSの酵素活性に影響を及ぼすいくつかの遺伝子変異が同定されている³⁾。

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、アボトーシスの誘導、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- β 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。



- 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%) ※silent mutationは9/11 (81.8%)	4/33例 (12.2%) ※silent mutationは6/33 (18.2%)
胃 癌	0/5種類 (0.0%)	2/39例 (5.1%) ※すべてsilent mutation
食道癌	3/19種類 (15.8%) ※すべてsilent mutation	1/50例 (0.2%)
肺腺癌	1/5種類 (20.0%) ※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な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) 梶口 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.

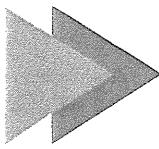
消化器外科学 レビュー

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】

たかはし たかお よしだ かずひろ
高橋 孝夫, 吉田 和弘
岐阜大学医学部 臓器外科

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ルペリミジン系抗癌剤+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つたが、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、オキサリプラチニ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、有用性は示せなかつた。切除不能・進行再発大腸癌においてはCetuximabのオキサリプラチニ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つたが、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StageⅡ/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

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/m² で、S-1 80 mg/m²/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 カ月、1 年生存率は 71%，MST は 16.5 カ月であった。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られたと報告され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 カ月、CF 療法の OS は 7.9 カ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つたが、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する報告が行われた。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 カ月、BV 併用群で 12.1 カ月と、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 カ月 vs 6.7 カ月 ($p=0.0037$), 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 5FU) +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 カ月, 11.1 カ月, また PFS 中央値はそれぞれ 6.7 カ月, 5.5 カ月, 奏効率はそれぞれ 47.3%, 34.5%)。HER2 強陽性例では併用群 16 カ月, 非併用群は 11.8 カ月で, その差は 4.2 カ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

Stage III 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 stage II (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 stage II 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 stage III のみならず, 高リスク stage II 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 併用群で座瘡様皮疹、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つ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 カ月：9.2 カ月、8.6 カ月：6.6 カ月、23.8 カ月：19.5 カ月であった。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 治療時午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