

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 ヶ月, OS は 27.4 ヶ月で, 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 ヶ月, BV 単剤群は 9.7 ヶ月で非劣性は示されなかった。MST は XELOX + BV 継続群が 23.4 ヶ月, BV 単剤群は 21.7 ヶ月と, 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 の併用に對し優越性, 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對し, 一次治療への抗 EGFR 抗体 Cmax の併用が検討されている。Nordic VII 試験は Nordic FLOX への Cmax 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 野生型に對し OS において Cmax の上乗せ効果を認めなかった。以前の FOLFOX + Cmax の OPUS 試験では, 有意に Cmax 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. JCO 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 (#5800), 2010
- 23) Tveit K et al : Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folate/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 Cmam 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+Cmam 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 ヶ月であり、良好な成績であった²⁵⁾。これは、二次治療の FOLFIRI+Panitumumab (Pmam) (20050181 試験) とほぼ同等であった。

もう一つの EGFR 抗体に関する Pmam についてであるが、切除不能進行・再発大腸癌に対し Pmam 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 ± Pmam 療法を検討した PRIME 試験、二次治療として FOLFIRI ± Pmam 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 Pmam を含む EGFR 阻害薬に特徴的な有害事象であるが、以前 Pmam 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 Pmam 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 + Cmam と FOLFIRI + Cmam とで、肝切除率を検討したものである。FOLFOX + Cmam と FOLFIRI + Cmam 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 ヶ月と 13.6 ヶ月で、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/m² + 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 ヶ月 : 26 ヶ月, 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



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を阻害により細胞周期をG2/M期で停止させるものである。

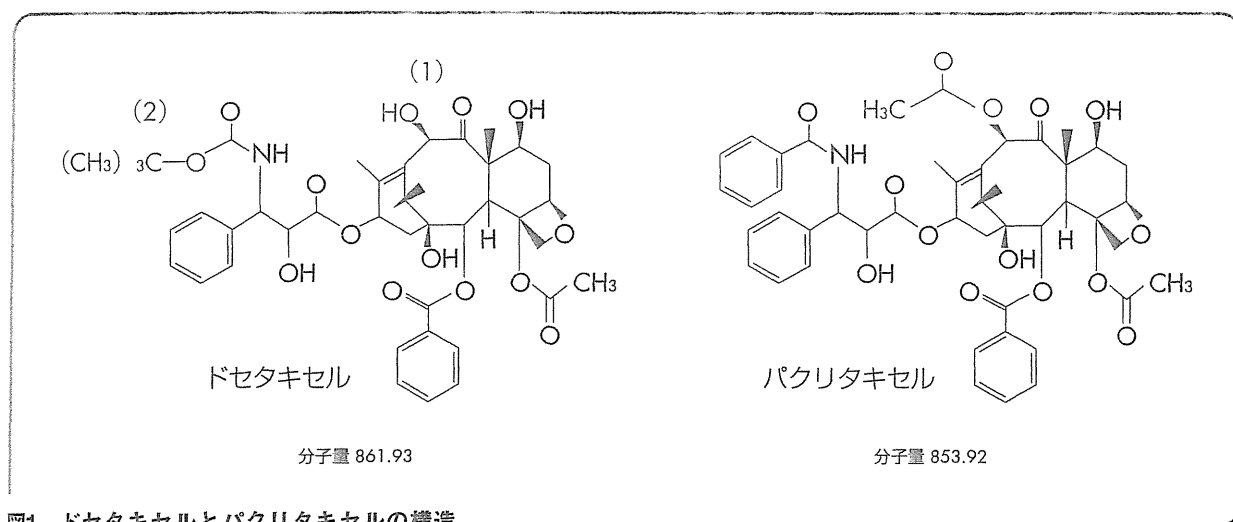


図1 ドセタキセルとパクリタキセルの構造

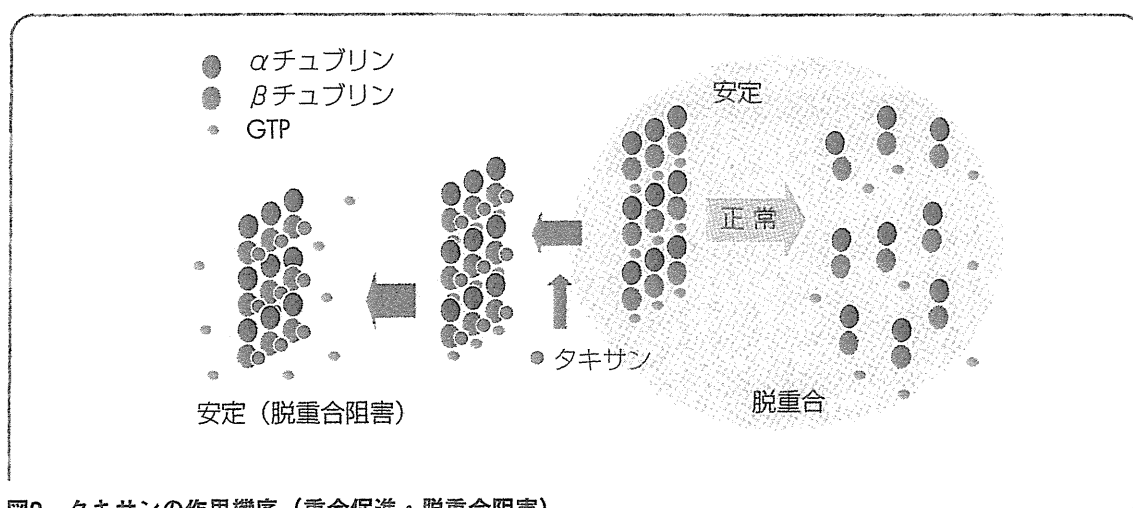


図2 タキサンの作用機序 (重合促進・脱重合阻害)

- 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剤併用療法に上乘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。
- ・JCOG9912⁷⁾、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。
- ・JCOG9912⁷⁾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単剤あるいは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
	CPT-11		—	—	—
OGSG0701	Weekly パクリタキセル	Ⅱ	—	—	—
	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剤とそれぞれの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 単剤療法：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

れず二次治療以降の選択肢として使用することが可能である。捉え方によっては、治療ライン後半まで残しておくことができるといえる。

食道癌に対するタキサン系抗癌剤

- 局所浸潤の強い進行食道癌、あるいは遠隔転移を有する食道癌に対する治療としては、化学療法・放射線療法が行われるが、予後不良でMSTは9 ヶ月あまりで1年を超えない。
- 胃癌とは異なり、一次治療としての選択肢に放射線療法があり、術前・術後治療も組み合わせると治療方針の検討も複雑となる。
- 食道癌におけるタキサン系抗癌薬は、多剤併用療法の選択肢の1つとして使用されつつある。

1 術後療法

- 現在のところ、5-FU/CDDP (FP) が生存率に差はなかったものの無再発生存率が有意に良好であったとして、術後2コース行うことを標準としていることが多い。
- 放射線療法は治癒切除後について標準治療とする根拠は少なく、岐阜大学医学部附属病院腫瘍外科でも基本的に行っていない。
- 術後補助療法にタキサン系薬剤を使用することは標準ではない。

2 術前療法

- JCOG9907の臨床試験¹⁹⁾により、T4症例を除くStage II・III症例に対する術前FP療法が標準治療となっている。
- T4を含めた局所進行例においても、術前多剤併用療法を行っている施設は多い。
- 岐阜大学医学部附属病院腫瘍外科でも術前DCF²⁰⁾を行い、良好な成績を得ている。
- 食道癌に対するタキサン系薬剤は治療完遂率が87.5%で、31例中8例のpCRの結果を得た術前DCFのfeasibility studyの結果²¹⁾から、胃癌と同様に切除不能食道癌・術前化学療法が必要な局所進行食道癌への多剤併用療法の選択肢として今後重要な役割を担うと思われる。

結 語

- タキサン系抗癌剤は、一次治療において単独で使用されることはない。
- しかし、強力な多剤併用療法の一角を担う重要なKey drugである。
- タキサン系抗癌剤はWeeklyパクリタキセルを代表として、二次治療以降の病状の進んだ状

態においても使用できる比較的やさしい治療手段としても位置付けられる。

- したがって一連の治療経過のなかで一次・二次・三次治療など、どの治療ラインにおいても Key drug になりうるという特徴をもつ。

(山口和也／吉田和弘／田中善宏)

参考文献

- 1) Sakuramoto S, et al : Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine. *N Engl J Med*, 357: 1810-1820, 2007.
- 2) Koizumi W, et al : S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): A phase III trial. *Lancet Oncol*, 9: 215-221, 2008.
- 3) Sato Y, et al : Phase II study of S-1, docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with unresectable metastatic gastric cancer. *Canc Chemother Pharmacol*, 66: 721-728, 2010.
- 4) Fushida S, et al : Feasibility and efficacy of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 in gastric cancer patients with para-aortic lymph node metastases. *Anti-Cancer Drugs*, 20: 752-756, 2009.
- 5) Nakayama N, et al : Phase II study of combination therapy with docetaxel, cisplatin and S-1 (DCS) for advanced gastric cancer (KDOG0601). *ASCO Abstr.* #4555, 2009.
- 6) Ohtsu A, et al : Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable advanced gastric cancer: The Japan clinical oncology group study (JCOG9205). *J Clin Oncol*, 21: 54-59, 2003.
- 7) Boku N, et al : Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomized phase 3 study. *Oncology*, 10 :1063-1069, 2009.
- 8) Narahara H, et al : Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/TOP002). *Gastric Cancer*, 14: 72-80, 2011.
- 9) Yeul HK, et al : Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1+docetaxel in the treatment for advanced gastric cancer (The START Trial). *ASCO-GI*: 2011.
- 10) Ueda Y, et al : Multicenter phase II study of weekly paclitaxel plus S-1 combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*, 13: 149-154, 2011.
- 11) Ishigami H, et al : Phase II study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. *Ann Oncol*, 21: 67-70, 2010.
- 12) Sato Y, et al : Phase II study of S-1, docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with unresectable metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol*, 26: (suppl: abstr 4537), 2009.
- 13) Nakayama N, et al : Phase II study of combination therapy with docetaxel, cisplatin and S-1 (DCS) for advanced gastric cancer: (KDOG 0601). *J Clin Oncol*, 27: (suppl: abstr 4555), 2009.
- 14) Fushida S, et al : Feasibility and efficacy of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 in gastric cancer patients with para-aortic lymph node metastases. *Anti-Cancer Drugs*, 20 (8): 752-756, 2009.
- 15) Van Cutsem E, et al : Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*, 24 (31): 4991-4997, 2006.
- 16) 吉田元樹, ほか : 胃がんのセカンドライン化学療法. *臨床腫瘍ブракティス*, 5 (3): 221-231, 2009.
- 17) Yung-Jue B, 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 III, open-label, randomized controlled trial. *Lancet*, 376: 687-697, 2010.
- 18) Yoon-Koo K, et al : AVAGAST: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). *J Clin Oncol*, 28 (18S): 4007, 2010.
- 19) Igaki H, et al : A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus neoadjuvant chemotherapy for clinical stage II / III squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG 9907). *J Clin Oncol*, 26 (15S): (suppl: abstr 4510), 2008.
- 20) Tanaka Y, et al : Biweekly docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF) chemotherapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma: a phase I dose-escalation study. *Cancer Chemother Pharmacol*, 66: 1159-1165, 2010.
- 21) Kato K, et al : Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy with docetaxel-cisplatin-fluorouracil (DCF) for clinical stage II / III esophageal squamous cell carcinoma. *ASCO-GI*: 2011.



大村 健二 KENJI Omura

1980年 金沢大学医学部 卒業
 同 第一外科入局, 消化器外科専攻
 1985年 同 大学院医学研究科 卒業
 1987年 同 第一外科 助手
 1992年 同 講師
 1996年 同 医局長
 1998年 文部省在外研究員として南カリフォルニア大学留学
 2002年 金沢大学医学部心肺・総合外科 講師
 2006年 金沢大学医学部附属病院 臨床教授/内分泌・総合外科 科長
 2009年 厚生連高岡病院外科 診療部長*
 2010年 山中温泉医療センター センター長



瀧内 比呂也 HIROYA Takiuchi

1985年 大阪医科大学卒業
 1985年 同 附属病院にて臨床研修開始
 1987年 同 専攻医 (第二内科学教室)
 1995年 同 助手 (第二内科学教室)
 1996-97年 M.D. Anderson Cancer Centerに留学
 1999年 大阪医科大学 講師 (第二内科学教室)
 2006年 同 附属病院 化学療法センター長
 2006年 聖マリアンナ医科大学 内科学 非常勤講師
 2008年 大阪医科大学 准教授 (第二内科学教室)
 2009年 同 化学療法センター 教授

オンコロジークリニカルガイド 消化器癌化学療法

©2011

定価 (本体 5,500 円+税)

2007年 11月 5日 1版1刷
 2009年 11月 1日 2版1刷 (改題)
 2010年 6月 15日 2刷
 2011年 11月 5日 3版1刷

編 者 おお 村 健 二
 大 村 健 二
 編 者 たき うち ひ ろ や
 瀧 内 比 呂 也
 発 行 者 株 式 南 山 堂
 会 社
 代 表 者 鈴 木 肇

〒113-0034 東京都文京区湯島4丁目1-11
 TEL 編集(03)5689-7850・営業(03)5689-7855
 振替口座 00110-5-6338

ISBN 978-4-525-42053-6

Printed in Japan

本書を無断で複写複製することは、著作者および出版社の権利の侵害となります。

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。

スキャン、デジタルデータ化などの複製行為を無断で行うことは、著作権法上での限られた例外 (私的使用のための複製など) を除き禁じられています。業務目的での複製行為は使用範囲が内部的であっても違法となり、また私的使用のためであっても代行業者等の第三者に依頼して複製行為を行うことは違法となります。



A 4 2 0 5 3 1 0 3 0 1 - A

I - 4. 癌における Thymidine phosphorylase

並川 努¹⁾, 小林 道也²⁾

高知大学医学部外科学講座外科¹⁾

高知大学医学部医療学講座医療管理学分野²⁾

キーワード

Thymidine phosphorylase, 胃癌, 大腸癌, 化学療法, 抗癌剤

はじめに

Thymidine phosphorylase (TP) はチミジンとチミンの間を変換するピリミジンヌクレオチド代謝に関与する酵素であり, 5-FU や 5-FU のプロドラッグを活性化する作用を有する^{1, 2)}。また TP は血管新生因子である血小板由来血管内皮細胞増殖因子 (Platelet derived endothelial cell growth factor : PD-ECGF) と同一タンパクであることが知られており^{3, 4)}, 腫瘍の増殖に伴う血管新生には TP の酵素活性が必須であり⁵⁾, 浸潤, 転移, リンパ管侵襲やリンパ節転移に関する相関性にも注目されている。

TP は悪性腫瘍症例の血中で高いことが発見され, 正常組織に比較して腫瘍組織内において比較的高い活性を示すことが知られている⁶⁾ が, 超微形態的局在についての報告は少ない^{7, 8)}。TP の局在観察を行うことは, 癌の発育進展, 抗癌剤の臨床応用を考える上においても重要である。

1. TP 活性の定量測定

手術により切除された胃癌および大腸癌の腫瘍部と腫瘍近傍の正常組織を enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法を用いて⁹⁾, TP 活性の定量測定を行った。

胃癌, 結腸癌, 直腸癌いずれにおいても腫瘍組織内で正常組織より有意に TP 活性が高値を示した (図 1)。

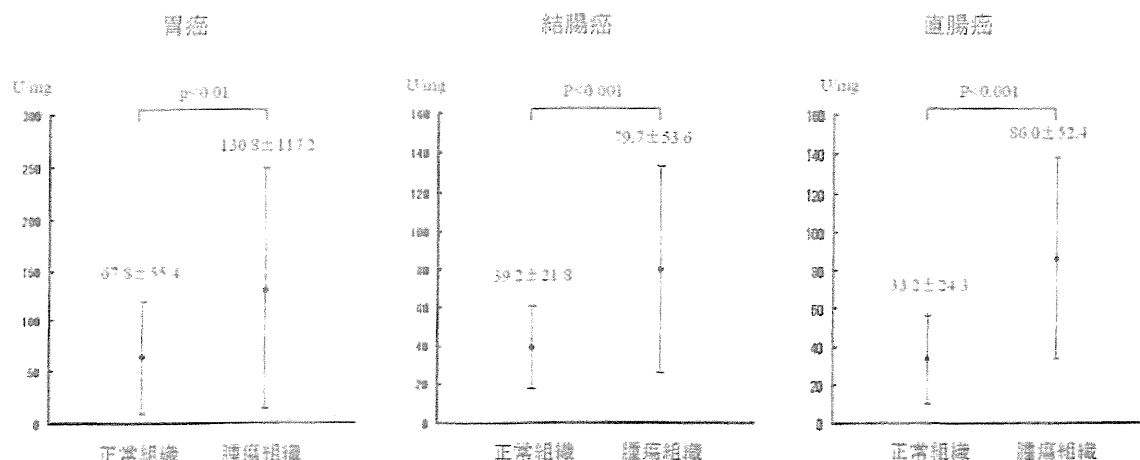


図 1 ELISA 法による TP 活性の定量測定

胃癌, 結腸癌, 直腸癌いずれにおいても正常組織より高い TP 活性が腫瘍組織にみられる。

2. TP の光学顕微鏡的局在

採取した標本を 20% フォルマリンで 24 ～ 48 時間固定後パラフィン包埋し、4 μ m 切片を作製し、抗 TP 抗体を用いて Abidin-biotin complex (ABC) 法で免疫組織染色を行い TP の光学顕微鏡的局在観察を行った。

TP は癌細胞とともに炎症細胞、なかでもマクロファージと好中球にみられ (図 2A, 図 3A), TP の陽性率は大腸癌より胃癌で有意に高く認められた。腫瘍組織だけでなく腫瘍間質の炎症細胞にもその存在が認められていることが指摘されており^{1, 7-9)}, またすべての癌細胞に TP がみられているわけではなく、その発現の程度は臓器あるいは組織型、炎症細胞浸潤の程度にかかわってくる可能性が示唆される。

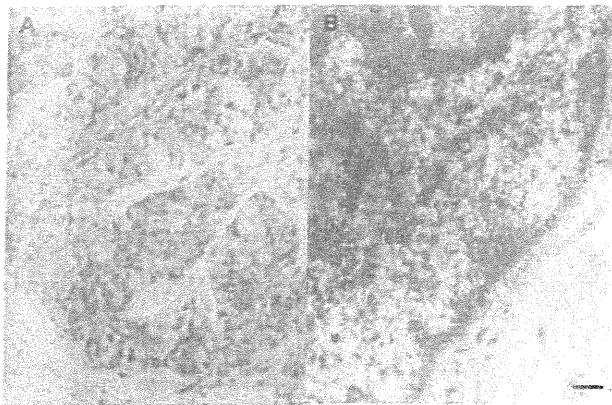


図 2 癌細胞における TP の局在

- A: ABC 法による TP の免疫組織学的観察では、癌組織に TP が局在している。
B: 金コロイド包埋後染色法により TP に反応した金コロイドは癌細胞の細胞質と核にみられるが、特異的な細胞内小器官への反応はみられない。(Bar = 1 μ m)

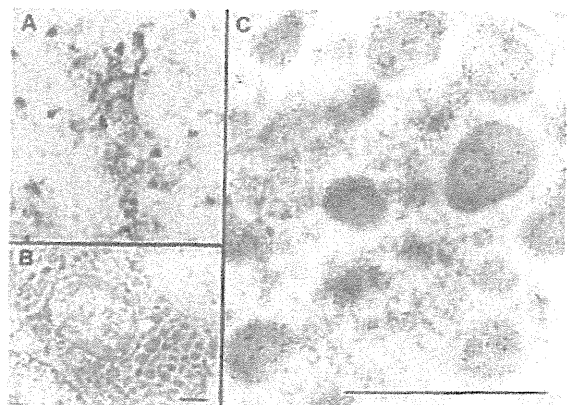


図 3 直腸癌組織内のマクロファージにおける TP の局在

- A: ABC 法による TP の免疫組織学的観察では、癌組織周辺に浸潤した炎症細胞に TP がみられる。
B, C: 金コロイド包埋後染色法により、マクロファージ内の顆粒に特異的に金コロイドがみられる。(Bar = 1 μ m)

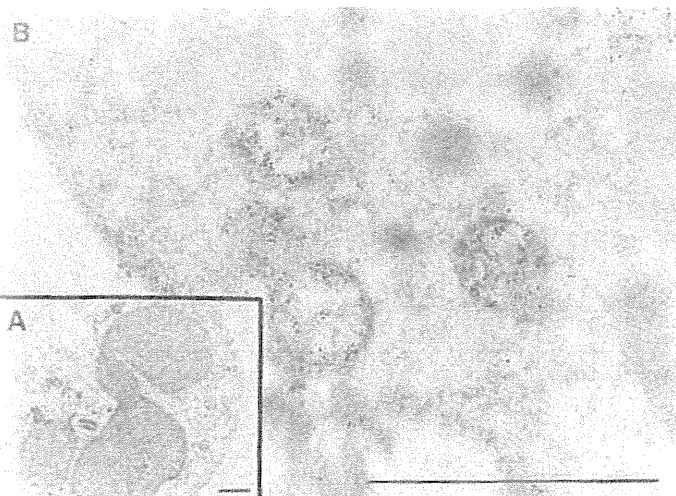


図 4 胃癌組織内の好中球における TP の局在

- A, B: 金コロイド包埋後染色法により、好中球のミトコンドリアに特異的に金コロイドがみられる。(Bar = 1 μ m)

3. TP の超微形態的局在

採取した標本を 1.0% パラフォルムアルデヒドと 1.25% グルタルアルデヒドの混合液にて 4℃で 24 時間浸漬の後 Lowicryl K4M に包埋し、超薄切片を作成した。1% BSA で 20 分間処理し、抗 TP 抗体に 4℃一晩、続いて 10nm 金コロイド標識抗マウス抗体で反応させ、電子染色の後透過電子顕微鏡で TP の超微形態的局在観察を行った。

TP に反応した金コロイドは、癌細胞の細胞質と核(図 2B), 直腸癌組織中のマクロファージ内の顆粒(図 3B, C), および胃癌組織中の好中球内のミトコンドリア(図 4)にみられた。マクロファージ内の顆粒に特異的に局在していることはマクロファージが TP を産生していることを示す所見であると考えられる。一方、癌細胞内に存在することは明らかであるが細胞内小器官への局在を証明することはできておらず、今後の解明が待たれる。

まとめ

免疫電子顕微鏡を用いた超微形態的局在観察により、TP はマクロファージで産生され、好中球のミトコンドリアと癌細胞の細胞質にも存在することが示された。今後、個々の症例に応じて有効な治療法を選択するテーラーメード医療を実践するために、新たなバイオマーカーとして TP の有用性が期待される。

参考文献

- 1) Miwa M et al. : Eur J Cancer 34 : 1274-1281, 1998
- 2) Nishida M et al. : Biol Pharm Bull 19 : 1407-1411, 1996
- 3) Furukawa T et al. : Nature 356 : 668, 1992
- 4) Haraguchi M et al. : Nature 368 : 198, 1994
- 5) Miyadera K et al. : Cancer Res 55 : 1687-1690, 1995
- 6) Yoshimura A et al. : Biochem Biophys Acta 1034 : 107-113, 1990
- 7) Kobayashi M et al. : J Mol Histol 35 : 69-74, 2004
- 8) Kobayashi M et al. : Med Mol Morphol 38 : 112-117, 2005
- 9) Yoshikawa A et al. : Biochem Biophys Acta 1034 : 107-113, 1999



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

高石官均	慶應義塾大学病院腫瘍センター 講師	藤井雅志	駿河台日本大学病院消化器外科 部長
高須充子	杏林大学医学部内科学腫瘍内科 助教	布施 望	国立がん研究センター東病院消化管腫瘍科 消化管内科
高橋常浩	慶應義塾大学医学部一般・消化器外科	船越信介	慶應義塾大学医学部消化器内科 助教
田島秀浩	金沢大学消化器・乳腺・移植再生外科 助教	古瀬純司	杏林大学医学部内科学腫瘍内科 教授
田中善宏	岐阜大学大学院腫瘍制御学講座腫瘍外科学分野 助教	朴 成和	聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学講座 教授
丹保裕一	小松市民病院呼吸器内科 内科医長	松本友寛	兵庫医科大学外科学上部消化管外科 助教
塚田一博	富山大学消化器・腫瘍・総合外科 教授	松本正隆	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座消化器・乳腺甲状腺外科学分野 助教
円谷 彰	神奈川県立がんセンター消化器外科 部長	水島恒和	大阪大学大学院医学系研究科外科系臨床医学専攻外科学講座消化器外科学 助教
寺沢哲志	国立がん研究センター中央病院	室 圭	愛知県がんセンター中央病院薬物療法部 部長
寺島雅典	静岡県立静岡がんセンター胃外科 部長	毛利久継	金沢大学がん研究所腫瘍内科 助教
東野 健	NTT西日本大阪病院外科 外科部長	森 正樹	大阪大学大学院医学系研究科外科系臨床医学専攻外科学講座消化器外科学 教授
富田尚裕	兵庫医科大学外科学 主任教授	森田智視	横浜市立大学大学院医学研究科臨床統計学・疫学 教授
中島聰總	がん研有明病院 顧問	森田達也	聖隷三方原病院緩和と支持治療科 部長
長島文夫	杏林大学医学部内科学腫瘍内科 准教授	森脇俊和	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系消化器内科 講師
仲田文造	大阪市立大学大学院腫瘍外科 准教授	矢野聖二	金沢大学がん研究所腫瘍内科 教授
夏越祥次	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座消化器・乳腺甲状腺外科学分野 教授	山口俊晴	がん研有明病院 副院長、消化器外科 部長
檜原啓之	広島大学大学院医歯薬学総合研究科がん治療学 教授	山口和也	岐阜大学大学院腫瘍制御学講座腫瘍外科学分野 臨床准教授
西田俊朗	大阪警察病院 副院長	山下竜也	金沢大学大学院地域医療教育学 特任教授
西谷 仁	大阪医科大学附属病院化学療法センター	吉川貴己	神奈川県立がんセンター消化器外科
野田雅史	兵庫医科大学外科学 講師	吉田和弘	岐阜大学大学院腫瘍制御学講座腫瘍外科学分野 教授
信岡隆幸	札幌医科大学医学部大学院医学研究科外科腫瘍学・消化器外科治療学講座 講師	吉野孝之	国立がん研究センター東病院消化管腫瘍科上部消化管科内科 外来・病棟医長
畠 清彦	がん研有明病院化学療法科 部長	若林 剛	岩手医科大学外科学 教授
兵頭一之介	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系消化器内科 教授	渡邊弘之	福井県済生会病院内科 部長
平川弘聖	大阪市立大学大学院腫瘍外科 教授	渡邊昌彦	北里大学医学部外科学 教授
平田公一	札幌医科大学医学部大学院医学研究科外科腫瘍学・消化器外科治療学講座 教授		
廣川 智	杏林大学医学部内科学腫瘍内科		

(五十音順, 敬称略)

神経毒性

■ 神経毒性の種類

- 癌化学療法に伴う神経障害には、中枢神経障害と末梢神経障害がある。
- 中枢神経障害には、精神症状（躁うつ状態、見当識障害、せん妄、傾眠、痴呆）と神経症状（痙攣、麻痺、運動失調、知覚障害）がある。
- 末梢神経障害は指先のしびれ、手足の麻痺などの知覚障害を呈することが多い。
- 神経毒性の発現は、総投与量、投与方法、他の薬剤や放射線照射との相乗効果、合併症などが要因となる。

■ 主な抗癌剤の神経毒性と対策

- 消化器癌に主に使用される抗癌剤の神経毒性を表1 に¹⁾、CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0) の日本語訳JCOG版²⁾ におけるの神経毒性の評価基準の一部を表2 に示す。

1 メトトレキサート (MTX)

- 副作用は主として髄注した場合に認められ、急性の髄膜炎、ミエロパチーと慢性期に起こる白質脳症である。

表1 消化器癌で主に使用される抗癌剤の神経毒性

薬 剤	投与方法ならびに神経毒性
メトトレキサート	静注：急性局所性脳症、遅発性壊死性白質脳症 髄注：無菌性髄膜炎、亜急性脳症、亜急進行性脳脊髄症、遅発性壊死性白質脳症
フルオロウラシル	静注：急性小脳症状、白質脳症、痙攣、錯乱
カルモフル	経口：小脳失調、白質脳症
テガフル	経口：自律神経症状、小脳失調、姿勢時振戦、ポリニューロパチー、嗅覚障害
シスプラチン	静注：感覚性多発ニューロパチー、聴覚障害、脳症、視神経障害、脳神経障害、痙攣
オキサリプラチン	静注：末梢神経障害
パクリタキセル	静注：感覚性多発ニューロパチー、感覚運動性ニューロパチー、自律神経性ニューロパチー、筋肉痛
ドセタキセル	静注：感覚性多発ニューロパチー

(文献1) より改変)

表2 CACAE v4.0-JCOGによる神経毒性の評価基準（一部）

有害事象	グレード				
	1	2	3	4	5
Peripheral motor neuropathy 末梢性運動ニューロパチー	症状がない。 臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない。	中等度の症状がある。身の回り以外の日常生活動作の制限。	高度の症状がある。身の回りの日常生活動作の制限；補助具を要する。	生命を脅かす；緊急処置を要する。	死亡
Peripheral sensory neuropathy 末梢性感覚ニューロパチー	症状がない。 深部腱反射の低下または知覚異常。	中等度の症状がある。身の回り以外の日常生活動作の制限。	高度の症状がある。身の回りの日常生活動作の制限。	生命を脅かす；緊急処置を要する。	死亡

日常生活動作 Activities of Daily Living (ADL)

- ・身の回り以外の日常生活動作 (instrumental ADL) とは食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話に使用、金銭の管理などをさす。
- ・身の回りの日常生活動作 (self care ADL) とは入浴、着衣、脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の服用が可能で寝たきりではない状態をさす。

- 髄注の60%以上に髄膜刺激症状(頭痛, 嘔吐, 項部硬直)を生じるが, 2～5日で自然軽快する。
- 大量静注 (>200mg/kg) の場合, 亜急性脳症 (失語症, 片麻痺, 痙攣, 意識障害), 遅発性白質脳症 (精神症状, 痴呆, 昏睡) が発症することがある。
- 対策として, 投与の中止, ロイコボリン® (LV) の大量投与が行われているが, 死亡率も高い。

2 5-FU (5-fluorouracil)

- 投与量, 頻回の持続静注により, 小脳症状 (ふらつき, 運動失調, 眠振, 構音障害) が発症する。
- 投与の中止により改善する。

3 カルモフル

- 頻度は少ない (0.026%) が, 白質脳症が問題となる。
- 初発症状として, ふらつき歩行, 言語障害, めまいなどの小脳症状, 健忘, 痴呆などの精神症状がある。
- 脳CTで大脳白質の広範な低吸収域, MRIでT₂強調画像で白質にびまん性高信号域を認める。
- 対策としては, 投与を中止する。
- 症状発現より服薬中止までの期間が短いほど予後は良い。

4 テガフル

- 自律神経症状（起立性低血圧、神経因性膀胱）や小脳症状（ふらつき歩行、めまい、構音障害）、味覚障害、嗅覚障害などが出現する。
- 対策としては、投与を中止する。

5 シスプラチン（CDDP）

- 中枢神経障害（頭痛、痙攣）より、末梢神経障害が多い。
- 末梢神経障害は、CDDPの総投与量と関連し、用量制限毒性（dose-limiting toxicity：DLT）となる（900mg/m²で50%，1,300mg/m²でほぼ100%出現する）。
- 手指、足趾の知覚異常、振動覚の低下が見られる。
- 聴覚障害（高音性難聴）を生じることがあり、1回投与量と関連する。
- パクリタキセルなどの神経障害を有する抗癌剤との併用、糖尿病、腎疾患などの基礎疾患の合併が神経障害の発現頻度を高くする。
- 対策は投与を中止することにより多くは回復するが、長期間を要する。

6 オキサリプラチン（L-OHP）

- 主な毒性は末梢神経障害であり、DLTとなる。
- 急性末梢神経障害（しびれ）は、投与当日から5日位までに発現し、発現頻度は高い。
- 冷たいものとの接触により誘発され、症状は四肢の他、口、舌、咽頭、喉頭にも出現する。
- ほとんどの症状は数日で改善するが、総投与量の増加に伴い慢性化する。
- 慢性の神経障害は、急性神経障害に引き続いて発現する。
- 四肢の知覚異常が延長し、ボタンをかけたり、書いたり、運転することなどが困難になる。
- 投与後6ヵ月頃に発現し、発現率、及び重症度は総投与量に依存する。
- 進行・再発大腸癌におけるFOLFOX4では、L-OHPの総投与量680mg/m²が有効性と安全性の面から治療の継続の目安と考えられている³⁾（表3）。
- 対策として総投与量に依存するため、L-OHPの休薬期間を設定した投与法“stop and go