



術後補助化学療法の展望*

銀持広知**

Key Words : lung cancer, adjuvant chemotherapy, surgery

はじめに

2004年以降, 非小細胞肺がん(NSCLC)に対する術後補助化学療法の有用性が報告されるようになった。しかし, 術後補助化学療法の開発は, 進行肺がんでは有効性の示された薬剤での開発が中心となっている。しかし, 進行がんと比べて, 臨床試験の開始も遅く, 結果が出るまでに長期間を要することが術後補助化学療法の開発が遅れる一因と考える。しかし, 手術可能な肺がんの治療成績も十分とはいえず, さらなる治療開発が必要である。

非小細胞肺がんに対する 術後補助化学療法の標準治療

1. 病理病期 I 期

病理病期 I 期の完全切除された肺腺がん患者 999 人を対象に, ウラシル・テガフル配合剤(UFT[®])250mg/日を 2 年間に服用する群と, 経過観察群を比較するランダム化試験が行われた。UFT[®]を内服した群で, 生存期間の有意な改善を認めた[ハザード比(HR)0.71(95%CI 0.52~0.98), $P=0.093$](図 1)。またサブグループ解析において, TNM分類におけるT2の患者でHR 0.48(95%CI 0.29~0.81, $P=0.005$)と良好な結果であった

のに対し, T1の患者ではHR 0.97(95%CI 0.64~1.46, $P=0.87$)であった¹⁾。また, 術後化学療法としてUFT[®]と無治療を比較した 6 つの試験のメタアナリシスでも, UFT[®]の有用性が示された[HR 0.74(95%CI 0.61~0.88)]²⁾。これらの結果より, UFT[®]は病理病期 IB 期の完全切除された肺腺がんの, 術後補助化学療法の標準治療と考えられる。さらには, 病理病期 I 期(腫瘍径>2 cm)の非小細胞肺がんを対象に, UFT[®]とテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(S-1)の有効性を比較する第 III 相試験が現在進行中である。

2. 病理病期 II~III 期

International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT)は, 完全切除された I~III 期の非小細胞肺がん患者1,867人を対象に, シスプラチンを含む併用化学療法を行う群と手術単独群を比較した試験であり, 生存期間中央値, 5年生存割合はそれぞれ, 化学療法群50.8か月, 44.5%, 手術単独群44.4か月, 40.4%であり, 術後化学療法群の生存期間がわずかではあったが有意に延長していた[HR 0.86(95%CI 0.76~0.98), $P<0.03$]³⁾。また, JBR. 10試験では, 完全切除された IB~II 期の非小細胞肺がん患者482人を対象に, シスプラチン+ビノレルビン併用化学療法を 4 コース行う群と手術単独群を比較する第 III 相試験であり, 生存期間中央値, 5年生存割合は術後化学療法群94か月, 69%, 手術単独群73か月, 54%で,

* Adjuvant chemotherapy for resected lung cancer.

** Hirotsugu KENMOTSU, M.D.: 静岡県立静岡がんセンター呼吸器内科[☎411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007]; Division of Thoracic Oncology, Shizuoka Cancer Center, Shizuoka 411-8777, JAPAN

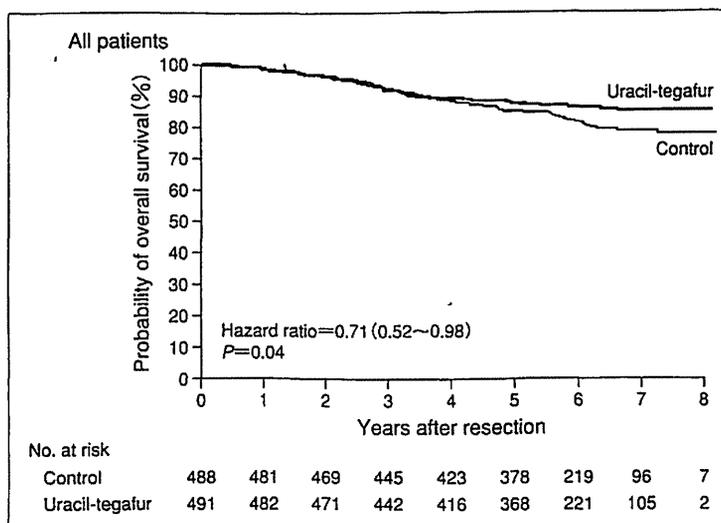


図1 病理病期I期の完全切除された肺腺がんに対するUFTと経過観察を比較するランダム化試験 (文献¹⁾より引用改変)

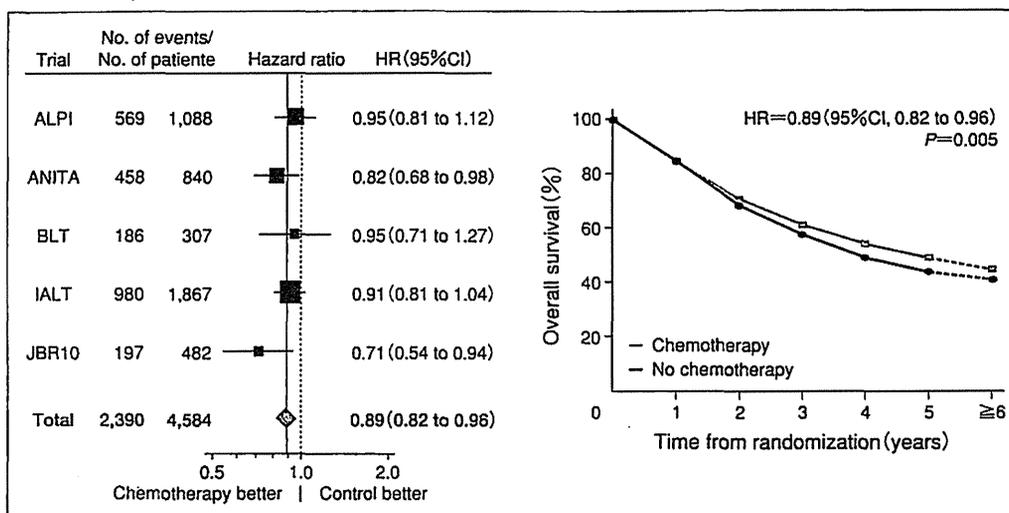


図2 完全切除された非小細胞肺がんに対する、シスプラチンベースの術後補助療法を評価した、5つの試験(計4,584人の患者)のメタアナリシス (文献⁶⁾より引用改変)

シスプラチン+ピノレルビンの術後化学療法により生存期間の有意な延長が認められた[HR 0.69 (95%CI 0.52~0.91), P=0.04]。しかし、サブグループ解析ではII期では有意な改善が認められたものの、IB期での改善は認められなかった⁴⁾。完全切除されたIB~IIIA期の非小細胞肺がん患者840人を対象に、シスプラチン+ピノレルビン併用化学療法を4コース行う群と手術単独群を

比較した、Adjuvant Navelbine® International Trialist Association (ANITA)試験でも、生存期間中央値、5年生存率はシスプラチン+ピノレルビン群65.8か月、51.2%、手術単独群43.7か月、42.6%で有意な改善が認められた[HR 0.80 (95%CI 0.66~0.96), P=0.017]。しかし、サブグループ解析ではJBR.10と同様、IB期における生存期間の延長効果は認められなかった⁵⁾。

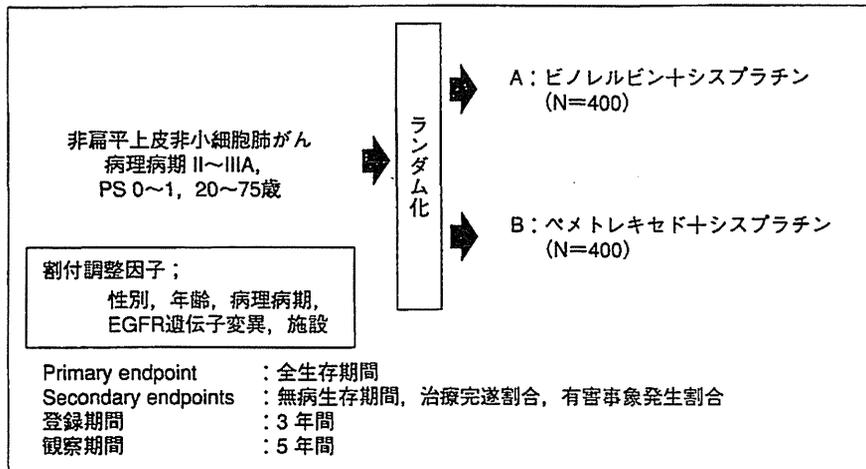


図3 完全切除非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセド+シスプラチン併用療法とビノレルビン+シスプラチン併用療法のランダム化比較第III相試験

最近の大規模なシスプラチンベースの術後化学療法の比較試験に登録された4,584例のメタアナリシスLung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE)では、全体での死亡に対するHRは0.89(95%CI 0.82~0.96)であり、シスプラチン併用化学療法により生存期間が有意に延長することが示された($P=0.005$) (図2)。シスプラチンに併用する薬剤としては、ビノレルビンのみが有意な延命効果を示した。病期別にみると、II期およびIII期では術後化学療法により生存期間は有意に改善したが、IB期では改善する傾向のみ、IA期では逆に悪化する傾向が認められた⁶⁾。

これまでの比較試験、メタアナリシスの結果から、病理病期II~IIIaに対しては術後化学療法の有効性が示されており、シスプラチンベースの化学療法が標準治療である。使用するレジメンに関しては、LACEの結果も合わせて考えると、現在のところビノレルビン+シスプラチンのエビデンスレベルが最も高いと考えられる。

細胞傷害性抗がん剤

日本においてもいくつかのレジメンが、第II相試験で検討されている。胸部臨床腫瘍研究機構(TORG)で行われた、完全切除非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法としてのパクリタキセル+カルボプラチン併用療法とドセタキセル+シスプラチン併用療法とのランダム化第II相

試験(TORG0503)は、2年無再発生存割合がそれぞれ72.5%、74.1%と良好な結果が報告されている⁷⁾。また、西日本がん研究機構(WJOG)で行われた、S-1とS-1+シスプラチンのランダム化第II相試験では、2年無再発生存割合がそれぞれ65.6%、58.1%という結果が報告されている⁸⁾。

いくつかのプラチナ併用療法の成績は良好であるが、いずれも第II相試験であり、ビノレルビン+シスプラチン療法を凌駕するエビデンスは今のところはない。

進行非扁平上皮非小細胞肺癌では、ペメトレキセドの有用性が報告されている。しかし、本邦におけるペメトレキセドの適応症は「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」であり、術後補助化学療法としての適応はない。このため、日本の7つの臨床試験グループによる、高度医療評価制度を利用した、「完全切除非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセド+シスプラチン併用療法とビノレルビン+シスプラチン併用療法のランダム化比較第III相試験(JIPANG)」が現在行われている(図3)。本試験はペメトレキセドの適応拡大につなげることを目的とするとともに、進行がんで有効な薬剤が術後補助化学療法でも有効かを検証することが目的である。術後補助化学療法においては、研究者主導で適応外の薬剤を利用した臨床試験が今後増えることが予想される。

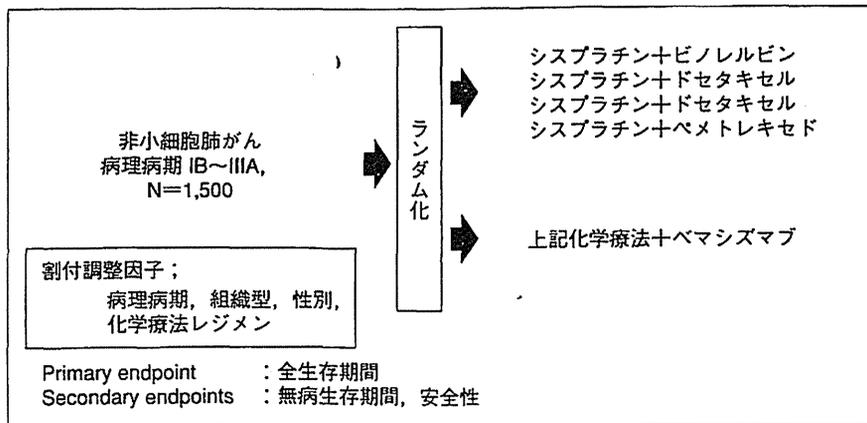


図 4 完全切除非小細胞肺がんに対する術後補助化学療法±ペバシズマブのランダム化比較第 III 相試験

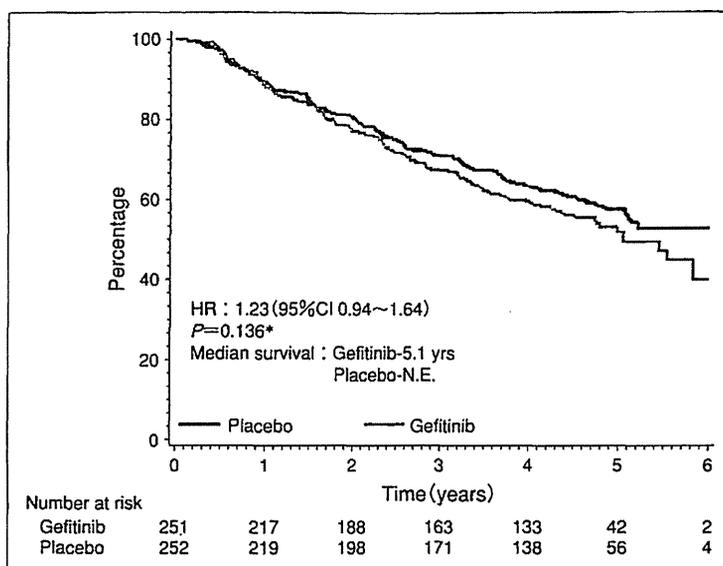


図 5 BR.19-overall survival
* Stratified log rank

分子標的治療薬

1. ペバシズマブ

ペバシズマブは、血管内皮成長因子(VEGF)に対するモノクローナル抗体であり、進行非扁平上皮非小細胞肺がんに対する有効性がすでに報告されている。病理病期 IB~IIIA期の非小細胞肺がんを対象に、シスプラチンベースの化学療法(4 サイクル)と、シスプラチンベースの化学療法(4 サイクル)+ペバシズマブ(1年)の比較試

験が現在進行中である⁹⁾。予定登録数が1,500人の試験であり、結果が期待される(図 4)。

2. EGFRチロシンキナーゼ阻害剤

EGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺がんに対する、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)の有用性は多く報告されている。EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺がんの術後補助化学療法におけるEGFR-TKIの有用性が検討されている。

病理病期 IB~IIIA期の非小細胞肺がん(EGFR 遺伝子変異は問わない)を対象に、ゲフィチニブ

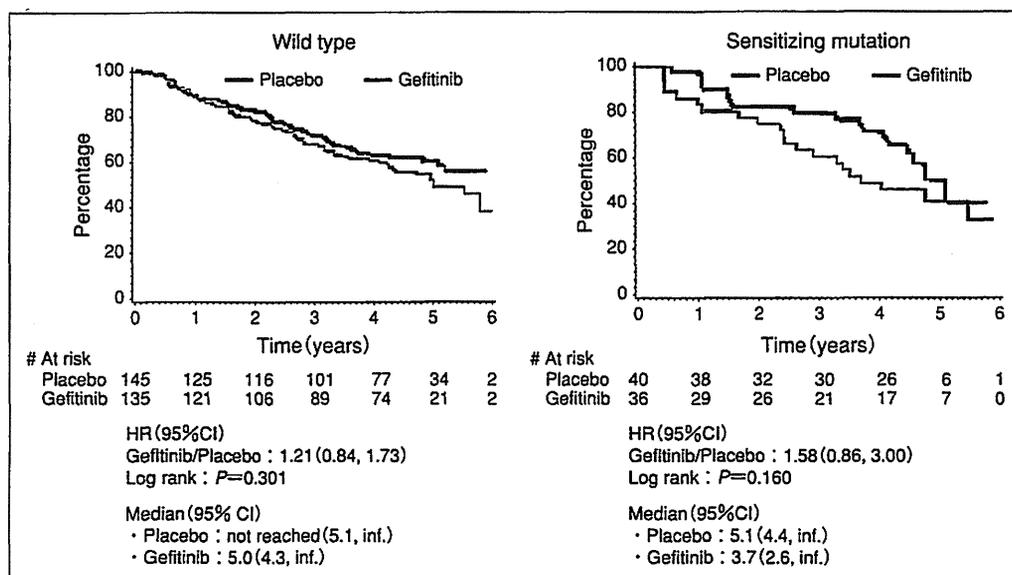


図6 Overall survival by EGFR mutation status and treatment

250mg/日を2年間内服する群と、プラセボ群を比較する第III相試験が行われた(BR.19試験)。しかし、503人が登録された時点で試験は中止となった。両群で全生存期間に有意差はなく、HR 1.23 (95% CI 0.94~1.64, $P=0.136$)と生存曲線はプラセボ群がわずかに上に行く結果となった(図5)。また、EGFR遺伝子変異によるサブグループ解析では、EGFR遺伝子変異陽性($n=76$)であっても、HR 1.58 (95% CI 0.83~3.00, $P=0.160$)とプラセボ群で良い傾向であった(図6)。

一方で、EGFR遺伝子陽性の病理病期IA期~IIIA期非小細胞肺癌に対して、エルロチニブ150mg/日を2年間内服する、単アームの第II相試験の結果が報告された。2年の無病生存期間割合が94% (95% CI 79.5%~98.5%)と良好な成績が報告された¹⁰⁾。しかし、観察期間が短い第II相試験であり、慎重な解釈が必要である。

EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する、EGFR-TKIの効果に関しては、現時点では進行がんと同様の効果は得られていない。現在、WJOGでは、多施設共同医師主導治験で、「非小細胞肺癌完全切除後II~III期のEGFR変異陽性例に対するシスプラチン+ビノレルビン併用療法を対照としたゲフィチニブの術後補助化学療法法のランダム化比較第III相試験(IMPACT)」が現在

進行中であり、この結果が期待される(図7)。さらには、分子標的治療薬が今後肺癌の術後補助化学療法で積極的に評価されるかを見極める上で、重要な試験と考える。

そのほかの薬剤

1. Melanoma-associated antigen A3 (MAGE A3) ワクチン

MAGE A3の発現は、外科的切除が行われた非小細胞肺癌において、MAGE A3が高発現している、予後が不良であることが報告されている¹¹⁾。さらに、病理病期IBまたはII期の完全切除された、MAGE A3を発現している(qRT-PCRで評価)非小細胞肺癌患者を対象に、MAGE A3ワクチンとプラセボの二重盲検第II相試験が行われた。182人が登録され、主要評価項目の無病期間はHR 0.74 (95% CI 0.44~1.20, $P=0.107$)、統計学的な有意差はないがMAGE A3ワクチン群でよい傾向がみられた¹²⁾。この結果を受けて、MAGE A3陽性の、病理病期IB~IIIA期の非小細胞肺癌を対象に第III相試験が行われており、すでに症例集積が終了し、結果が待たれる。

2. 低分子ヘパリン

肺癌において、静脈血栓症を合併すると予後が不良であることが報告されている¹³⁾。また、

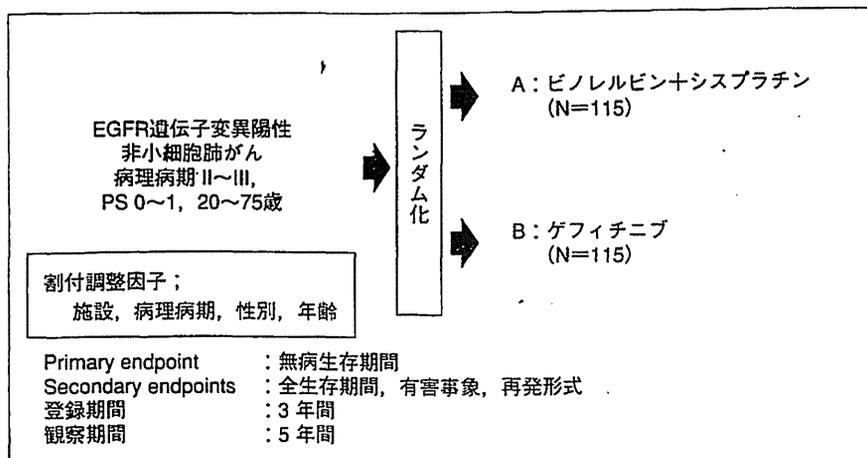


図7 非小細胞肺癌完全切除後II~III期のEGFR変異陽性例に対するシスプラチン+ビノレルビン併用療法を対照としたゲフィチニブの術後補助化学療法のランダム化比較第III相試験

肺癌を含めた進行がんに対し、低分子ヘパリンであるnadroparinを化学療法に追加することで、生存が改善する可能性があることが示唆されている¹⁴⁾。

これらの結果を受けて、術後補助化学療法に低分子ヘパリンであるtinzaparinの上乗せ効果を検証する、第III相試験が行われている(TILT試験)。

おわりに

近年の分子標的治療薬を含めた新規抗がん剤は、進行または再発肺癌が適応となっている薬剤が多い。術後補助化学療法の開発には、医師主導治験や高度医療評価制度を利用した、研究者主導での臨床試験が今後も必要になる。進行がんでは有望な薬剤が術後補助化学療法でも有用かについて、現時点でははっきりとしたエビデンスがない。今後も術後補助化学療法の発展には、研究者の尽力が不可欠である。また、現時点では進行肺癌に対する化学療法は緩和目的であるのに対し、術後補助化学療法は治癒を目指す治療であり、進行がんとは別の視点での開発も重要と思われる。

文 献

1) Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur

for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2004; 350 : 1713.

2) Hamada C, Tanaka F, Ohta M, et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 4999.

3) Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 351.

4) Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005.; 352 : 2589.

5) Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006 ; 7 : 719.

6) Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation : a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3552.

7) Kubota K, Kunitoh H, Seto T, et al. A randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with docetaxel (DOC) plus cisplatin (CIS) versus

- paclitaxel (PAC) plus carboplatin (CAR) in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC): safety and feasibility data from trial TORG 0503 [abstract #7561]. 2009 ASCO Annual Meeting ; 2009 May 29-June 2 ; Orlando, Florida, USA.
- 8) Yoshioka H, Iwamoto Y, Ito S, et al. Randomized phase II study of adjuvant chemotherapy with S-1 versus CDDP + S-1 in resected stage II-IIIa non-small-cell lung cancer (WJOG4107) [abstract]. *Ann oncol* 2012 ; 23 Suppl 9 : PD1181.
 - 9) Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, et al. Interim report of on-study demographics and toxicity from E1505, a phase III randomized trial of adjuvant (adj) chemotherapy (chemo) with or without bevacizumab (B) for completely resected early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract #7013]. 2011 ASCO Annual Meeting ; 2011 June 3-7 ; Chicago, Illinois, USA.
 - 10) Neal JW, Pennell NA, Govindan R, et al. The SELECT study : a multicenter phase II trial of adjuvant erlotinib in resected epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract #7010]. 2012 ASCO Annual Meeting ; 2012 June 1-5 ; Chicago, Illinois, USA.
 - 11) Gure AO, Chua R, Williamson B, et al. Cancer-testis genes are coordinately expressed and are markers of poor outcome in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 8055.
 - 12) Vansteenkiste J, Zielinski M, Linder A, et al. Final results of a multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled phase II study to assess the efficacy of MAGE-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy in stage IB/II non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract #7554]. 2007 ASCO Annual Meeting ; 2007 June 1-5 ; Chicago, Illinois, USA.
 - 13) Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1846.
 - 14) Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy : a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009 ; 10 : 943.

* * *

肺癌の術後補助化学療法

釘持 広知

要旨 周術期の治療として、術後の放射線療法や術前の導入化学療法の検討が行われてきたが、有用性が示されているのは現時点では非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法のみである。病理病期 I 期の肺腺癌に対しては、ウラシル・テガフル配合剤が経過観察と比較して良好な成績が報告されている。また、病理病期 II～III期の非小細胞肺癌においてはシスプラチンベースの化学療法の有用性が複数の臨床試験とメタアナリシスで報告されており、標準治療と考えられる。また小細胞肺癌の術後補助化学療法においては、現在までランダム化比較試験は報告されてなく、過去の報告と比較して良好な成績が報告されているエトポシド+シスプラチンがみなし標準治療と考えられる。分子標的治療薬を含めた、新しい治療開発が望まれる。

釘持 広知：肺癌の術後補助化学療法，呼吸 32(3)：250-254，2013

キーワード：肺癌 手術 術後補助化学療法 分子標的治療薬

はじめに

切除可能な肺癌における、周術期の治療については多くの検討が行われてきた。術後の放射線療法に関するメタアナリシスでは、生存期間を有意に短縮することが報告されており、現時点で推奨されるエビデンスはない¹⁾。また、2004 年以降、非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法の有用性が報告されるようになった。本稿では、術後補助化学療法における現在のエビデンスを中心に述べる。

I. 非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法の標準治療

1. 病理病期 I 期

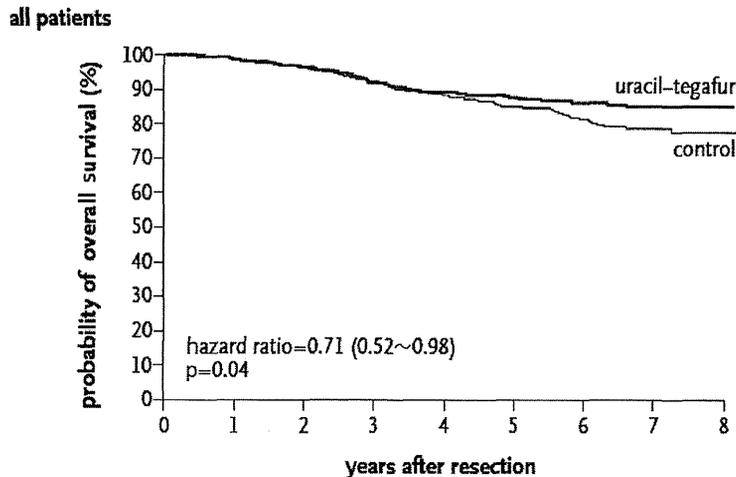
病理病期 I 期の完全切除された肺腺癌患者 999 人を対

Adjuvant chemotherapy for lung cancer
静岡県立静岡がんセンター呼吸器内科
Hirotugu Kenmotsu
Division of Thoracic Oncology, Shizuoka Cancer Center, Shizuoka 411-8777, Japan

象に、ウラシル・テガフル配合剤(UFT[®])250 mg/日を2年間内服する群と、経過観察群を比較する試験が本邦で行われた。UFT[®]を内服した群で、生存期間の有意な改善を認めた〔ハザード比(HR)0.71(95%CI 0.52~0.98), $p=0.04$ 〕(図1)。またサブグループ解析において、TNM分類における T2 の患者で HR 0.48(95%CI 0.29~0.81, $p=0.005$)と良好な結果であったのに対し、T1 の患者では HR 0.97(95%CI 0.64~1.46, $p=0.87$)であった²⁾。また、術後補助化学療法として UFT[®] と無治療を比較した6つの試験のメタアナリシスでも、UFT[®] の有用性が示された〔HR 0.74(95%CI 0.61~0.88)〕³⁾。これらの結果より、UFT[®] は病理病期 IB 期の完全切除された肺腺癌の、術後補助化学療法の標準治療と考えられる。さらには、病理病期 I 期(腫瘍径>2 cm)の非小細胞肺癌(NSCLC)を対象に、UFT[®] とテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(S-1)の有効性を比較する第Ⅲ相試験が現在進行中である。

2. 病理病期 II～III期

病理病期 II～III期の術後補助化学療法については、欧米



no. at risk									
control	488	481	469	445	423	378	219	96	7
uracil-tegafur	491	482	471	442	416	368	221	105	2

図1 病理病期I期の肺腺癌患者に対するUFT®と経過観察のランダム化比較第Ⅲ相試験 (Kato H. et al²⁾. *N Engl J Med* 350(17):2004より引用)

を中心にエビデンスが構築された。International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT)は、完全切除されたI～Ⅲ期の非小細胞肺癌患者1,867人を対象に、シスプラチンを含む併用化学療法を行う群と手術単独群を比較した試験であり、生存期間中央値、5年生存割合はそれぞれ、化学療法群50.8カ月、44.5%、手術単独群44.4カ月、40.4%であり、術後補助化学療法群の生存期間がわずかではあったが有意に延長していた [HR 0.86 (95%CI 0.76~0.98), p<0.03]⁴⁾。また、JBR.10試験では、完全切除されたIB～Ⅱ期の非小細胞肺癌患者482人を対象に、シスプラチン+ビノレルビン併用化学療法を4コース行う群と手術単独群を比較する第Ⅲ相試験であり、生存期間中央値、5年生存割合は術後補助化学療法群94カ月、69%、手術単独群73カ月、54%で、シスプラチン+ビノレルビンの術後補助化学療法により生存期間の有意な延長が認められた [HR 0.69 (95%CI 0.52~0.91), p=0.04]。しかし、サブグループ解析ではⅡ期では有意な延命効果が認められたものの、IB期での延命効果は認められなかった⁵⁾。

最近の大規模なシスプラチンベースの術後補助化学療法の比較試験に登録された4,584例のメタアナリシス [Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE)] では、全体での死亡に対するHRは0.89 (95%CI 0.82~0.96)であり、シスプラチン併用化学療法により生存期間が有意に延長することが示された (p=0.005) (図2)。シスプラチンに併用する薬剤としては、ビノレルビンのみが有意な延命効果を示した。病期別にみると、Ⅱ期およびⅢ期では術

後補助化学療法により生存期間は有意に改善したが、IB期では改善する傾向のみ、IA期では逆に悪化する傾向が認められた⁶⁾。

これまでの比較試験、メタアナリシスの結果から、病理病期Ⅱ～ⅢA期に対してはシスプラチンを用いた術後補助化学療法の有効性が示されており、シスプラチンを用いた化学療法が標準治療と考えられる。使用するレジメンに関しては、LACEの結果も合わせて考えると、現在のところビノレルビン+シスプラチンのエビデンスレベルが最も高いと考えられる。

Ⅱ. 細胞傷害性抗がん剤

日本においても幾つかのレジメンが第Ⅱ相試験で検討されている。完全切除非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法としてのパクリタキセル+カルボプラチン併用療法とドセタキセル+シスプラチン併用療法とのランダム化第Ⅱ相試験は、2年無再発生存割合がそれぞれ72.5%、74.1%と良好な結果が報告されている⁷⁾。また、S-1とS-1+シスプラチンのランダム化第Ⅱ相試験では、2年無再発生存割合がそれぞれ65.6%、58.1%という結果が報告されている⁸⁾。幾つかのプラチナ併用療法の成績は良好であるが、いずれも第Ⅱ相試験であり、ビノレルビン+シスプラチン療法を凌駕するエビデンスはいまのところはない。

進行非扁平上皮非小細胞肺癌では、ペメトレキセドの有効性が報告されている。しかし、本邦におけるペメトレキ

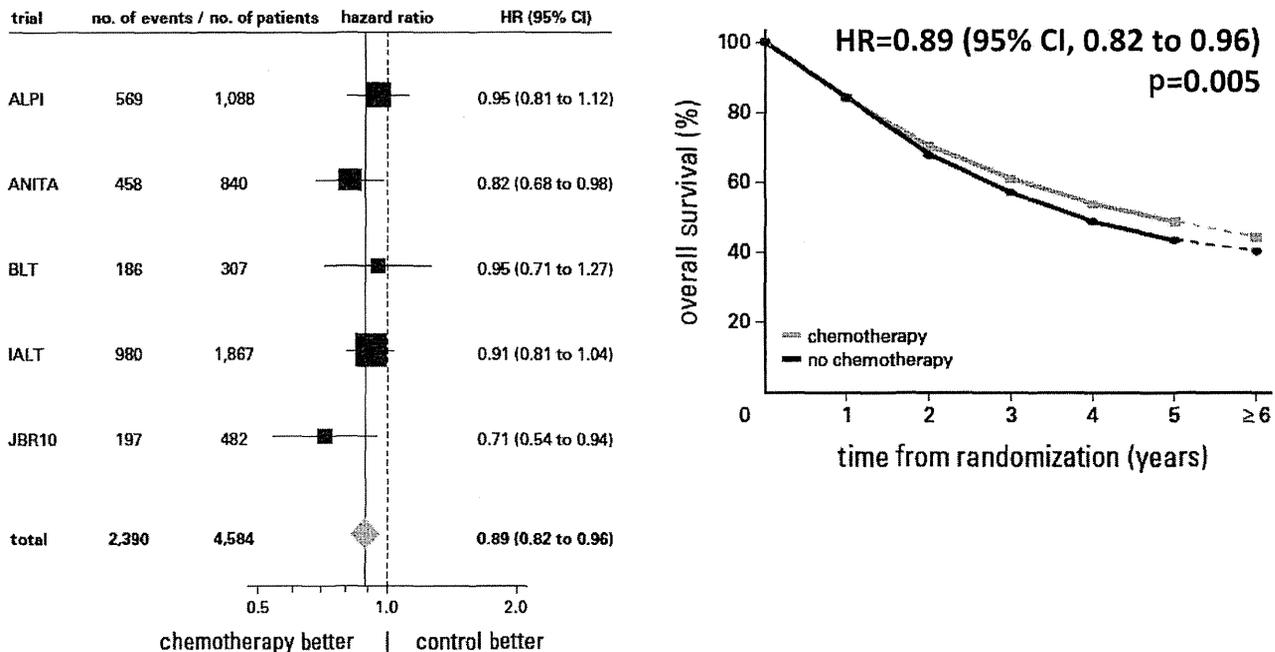


図2 完全切除された非小細胞肺癌に対する、シスプラチンベースの術後補助化学療法を評価した、5つの試験(計4,584人の患者)のメタアナリシス (Pignon JP, et al⁶⁾. *J Clin Oncol* 26(21):2008より引用)

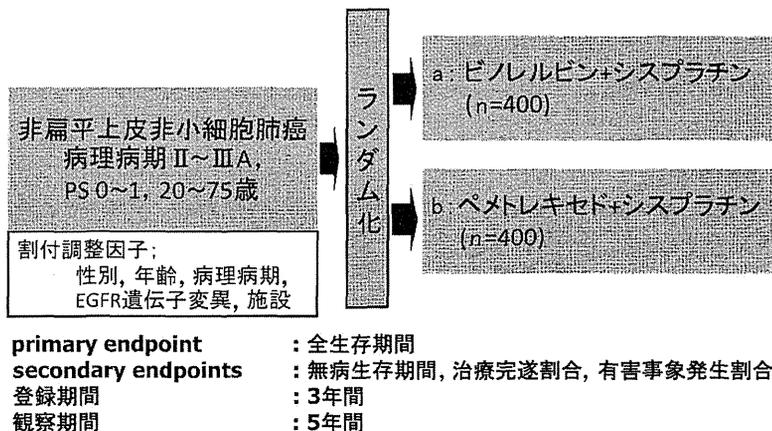


図3 完全切除非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセド+シスプラチン併用療法とビノレルビン+シスプラチン併用療法のランダム化比較第Ⅲ相試験

セドの適応症は「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」であり、術後補助化学療法としての適応はない。このため、日本の7つの臨床試験グループによる、高度医療評価制度を利用した、「完全切除非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセド+シスプラチン併用療法とビノレルビン+シスプラチン併用療法のランダム化比較第Ⅲ相試験(JI-PANG)」が現在行われている(図3)。本試験はペメトレキセドの適応拡大につなげることを目的とするとともに、進行がんで有効な薬剤が術後補助化学療法でも有効かを検証

することが目的である。

Ⅲ. 分子標的治療薬

1. ベバシズマブ

ベバシズマブは、血管内皮成長因子(VEGF)に対するモノクローナル抗体であり、進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対する有効性が既に報告されている。病理病期IB～ⅢA期の非小細胞肺癌を対象に、シスプラチンベースの化学療法

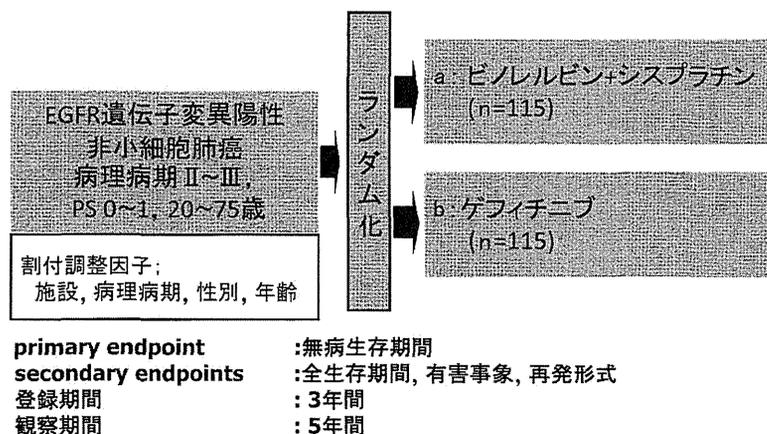


図4 非小細胞肺癌完全切除後Ⅱ～Ⅲ期のEGFR変異陽性例に対するシスプラチン+ビノレルビン併用療法を対照としたゲフィチニブの術後補助化学療法のランダム化比較第Ⅲ相試験

表1 小細胞肺癌に対する手術単独療法と手術+術後補助化学療法の成績

著者	患者数	5年生存割合(%)		
		I期	II期	III期
手術単独				
Shore	40	25		
Sorensen	77	11	13	0
Prasad	56	35	23	-
Shah	28	57	0	56
Coolen	15	13	3	0
手術+術後補助化学療法				
Lucchi	92	47	15	14
Karrer	112	62	50	41
Brock	41	63	25	25
Davis	32	50	35	21
Tsuchiya	62	66	56	13

法(4サイクル)と、シスプラチンベースの化学療法(4サイクル)+ペバシズマブ(1年)の比較試験が現在進行中である⁹⁾。予定登録数が1,500人の試験であり、結果が期待される。

2. EGFR チロシンキナーゼ阻害剤

EGFR 遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌に対する、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)の有用性は多く報告されている。EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌の術後補助化学療法におけるEGFR-TKIの有用性が検討されているが、現時点では進行がんと同様の効果は得られていない。西日本がん研究機構(WJOG)では、多施設共同医師主導治験で、「非小細胞肺癌完全切除後Ⅱ～Ⅲ期のEGFR変異陽性例に対するシスプラチン+ビノレルビン併用療法を対照としたゲフィチニブの術後補助化学療法のランダム化比較第Ⅲ相試験(IMPACT)」が現在進行中

であり、術後補助化学療法におけるEGFR-TKIの有用性が期待される(図4)。さらには、分子標的治療薬が今後肺癌の術後補助化学療法で積極的に評価されるかを見極めるうえで、重要な試験と考える。

IV. 小細胞肺癌に対する術後補助化学療法

完全切除された小細胞肺癌に対する術後補助化学療法の有用性を検討する比較試験はいままでに行われていない。小細胞肺癌に対する術後補助化学療法の有効性に関しては、表1に示すように、多くがレトロスペクティブな検討であるが、手術単独療法と比較して良好である。ESMO(European Society for Medical Oncology)のガイドラインでは術後補助化学療法が推奨されており、ACCP(American College of Chest Physicians)のガイドラインではブ

ラチナ製剤を含むレジメンによる術後補助化学療法が薦められている¹⁰⁾¹¹⁾。術前に小細胞肺癌と診断され、臨床病期 I 期であれば、外科切除+術後補助化学療法が標準治療と考えられている。

完全切除された病理病期 I～ⅢA 期の小細胞肺癌患者を対象に、エトポシドとシスプラチンの術後補助化学療法を 4 コース行う第 II 相試験が行われた。62 人の登録患者のうち 42 人(69%)が 4 コース完遂し、治療関連死は認められなかった。5 年生存割合は病理病期 IA 期:73%, IB 期:67%, II 期:38%, III 期:39%と過去の報告と比較して良好な結果であった¹²⁾。また、完全切除された病理病期 I～Ⅲ期の小細胞肺癌患者 37 人を対象に、シクロフォスファミド+ドキシソルピシン+ピンクリスチン(CAV)を 3 週ごとに 6 コース施行後に、予防的全脳照射(2 Gy×10 回)を行う、前向き試験が行われたが、5 年生存割合は病理病期 I 期:50%, II 期:35%, III 期:21%と前述のエトポシド+シスプラチンの成績を上回るものではなかった¹³⁾。このため、現時点でのみなし標準治療はエトポシド+シスプラチンと考えられる。

おわりに

肺癌における術後補助化学療法の有用性は、この 10 年で示されてきた。現時点では進行肺癌に対する化学療法は緩和目的であるのに対し、術後補助化学療法は治癒を目指す治療法であり、呼吸器外科医と呼吸器内科医(または腫瘍内科医)の協力が必要である。

文 献

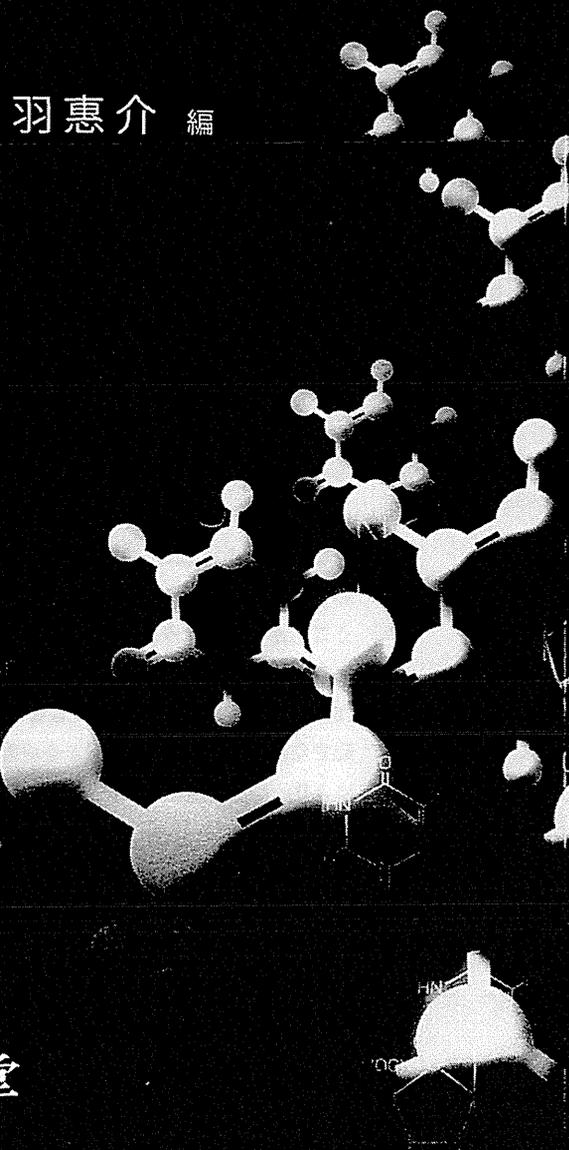
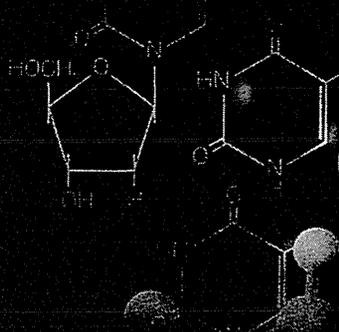
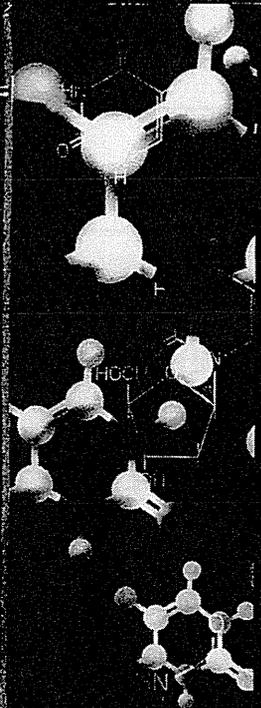
- 1) PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 352(9124): 257—263, 1998
- 2) Kato H, *et al.* A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 350(17): 1713—1721, 2004
- 3) Hamada C, *et al.* Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23(22): 4999—5006, 2005
- 4) Arriagada R, *et al.* Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 350(4): 351—360, 2004
- 5) Winton T, *et al.* Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 352(25): 2589—2597, 2005
- 6) Pignon JP, *et al.* Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 26(21): 3552—3559, 2008
- 7) Kubota K, *et al.* A randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with docetaxel(DOC)plus cisplatin(CIS)versus paclitaxel(PAC)plus carboplatin(CAR)in patients with completely resected non-small cell lung cancer(NSCLC): Safety and feasibility data from trial TORO 0503. ASCO Meeting Abstracts. *J Clin Oncol* 27(15S): 7561, 2009
- 8) Yoshioka H, *et al.* Randomized phase II study of adjuvant chemotherapy with S-1 versus CDDP+S-1 in resected stage II-IIIa non-small-cell lung cancer(WJOG4107). *Annals of Oncology* 23(Supplement 9): 2012
- 9) Wakelee HA, *et al.* Interim report of on-study demographics and toxicity from E1505, a phase III randomized trial of adjuvant (adj)chemotherapy (chemo)with or without bevacizumab(B)for completely resected early-stage non-small cell lung cancer(NSCLC). ASCO Meeting Abstracts. *J Clin Oncol* 29(Suppl): 7013, 2011
- 10) Simon GR, Turrisi A. American College of Chest P. Management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest [Practice Guideline]* 132(3 Suppl): 324S—339S, 2007
- 11) Stahel R, *et al.* 1st ESMO Consensus Conference in lung cancer; Lugano 2010: small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 22(9): 1973—1980, 2011
- 12) Tsuchiya R, *et al.* Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *J Thorac Cardiovasc Surg* 129(5): 977—983, 2005
- 13) Davis S, *et al.* A prospective analysis of chemotherapy following surgical resection of clinical stage I-II small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 16(2): 93—95, 1993

Anti-cancer drugs and
Pharmacology

抗がん薬の 臨床薬理

東京慈恵会医科大学内科学講座 相羽恵介 編
腫瘍・血液内科教授

南山堂





Irinotecan の副作用

Irinotecan (CPT-11) は、大腸がんや肺がんなどで使用されている。その副作用は、活性型の SN-38 が体内に多く存在することで増加する。CPT-11 の代謝には酵素やトランスポーターが関与し、遺伝子多型が報告されている。また、*UGT1A1* の遺伝子多型と副作用との関連が指摘されている。

*UGT1A1*6* と *UGT1A1*28* のいずれかのホモ接合体または両方のヘテロ接合体では、薬物代謝の遅延によって SN-38/SN-38G の AUC 比が増加すること、好中球減少や下痢の副作用の増加を認めることが報告されている。これらの多型はキットによる測定が可能となり、その他の遺伝子多型についても研究が行われている。

Irinotecan (CPT-11) は、camptothecin 誘導体の 1 つで、I 型トポイソメラーゼ阻害薬に分類される薬剤である。Camptothecin は、中国原産の植物である喜樹 (*Camptotheca acuminata*) から抽出された植物アルカロイドで高い抗腫瘍活性が認められたが、強い骨髄抑制などの副作用がみられたため、開発が断念された。その後、CPT-11 はヤクルト本社で camptothecin の活性を高め毒性を軽減した水溶性誘導体として合成された。

わが国では、大腸がん(手術不能または再発)、肺がん(小細胞がん/非小細胞がん)、卵巣がん、子宮頸がん、胃がん(手術不能または再発)、乳がん(手術不能または再発)、有棘細胞がん、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)で保険適応となっている。

1 Irinotecan の薬理作用

血中に投与された CPT-11 は、carboxylesterase (CES) により活性誘導体である 7-ethyl-10-hydroxycamptotecin (SN-38) へ代謝される。がん細胞へ取り込まれた SN-38 は、トポイソメラーゼ I (top I) を阻害する。top I は、細胞分裂に不可欠なものである。通常ねじれて存在している DNA はそのままでは複製・転写することはできない。top I は DNA 単鎖を切断し、ねじれを戻したのちに再結合する。これにより DNA は複製などを行うことができるようになる。top I 阻害薬は、DNA および top I と結合し安定な複合体を形成するため、DNA はねじれを戻すことができなくなり、DNA の複製または転写を阻害され DNA 合成阻害を起こすことにより、細胞増殖抑制すなわち抗腫瘍効果を発揮する(図 I-8 (2)-1)。

2 Irinotecan の薬物動態および関与する因子

CPT-11 は、前述のように CES により活性型の SN-38 へと代謝される。

SN-38 は、肝細胞で uridine diphosphate glycosyltransferase (UGT) (主に family 1, polypeptide A1 (UGT1A1)) によってグルクロン酸抱合、不活化され 10-O-glucuronyle-SN-38 (SN-38G) となる。SN-38G は水溶性の物質で、肝細胞から胆汁を介して小腸へと排泄され、糞便となり体外へ排出される。SN-38G の肝細胞への取り込みおよび肝細胞からの排泄には、多数のトランスポーターが関与している。腸管中の SN-38G は刷子縁に存在する腸内細菌のもつ β -glucuronidase によって脱抱合され、再び SN-38 となることがある。その一部は腸肝循環を介して、体循環へと吸収される。

また CPT-11 は、シトクロム P450 のサブファミリー IIIA polypeptide 4 または 5 (CYP3A4, CYP3A5) によって 7-ethyl-10-(4-N-[5-aminopentanoic acid]-1-piperidino)-carbonyloxycamptotecin (APC) と 7-ethyl-10-(4-amino-1-piperidino)-carbonyloxycamptotecin (NPC) へと代謝される。これらの APC と NPC には抗腫瘍活性はない。NPC は、CES により SN-38 へ代謝されることもある(図 I-8 (2)-2)。

3 遺伝子多型と irinotecan の副作用

● Carboxylesterase (CES)

CES1 および CES2 については遺伝子多型が報告されている。CES1 は、CPT-11 の薬物動態への影響はまだ研究の途上にある。CES2 は、日本人でも遺伝子多型の報告があり、そのうち *CES*5* (1A > T, Met1 Leu) で多型のない場合より 12% の酵素の発現低下が

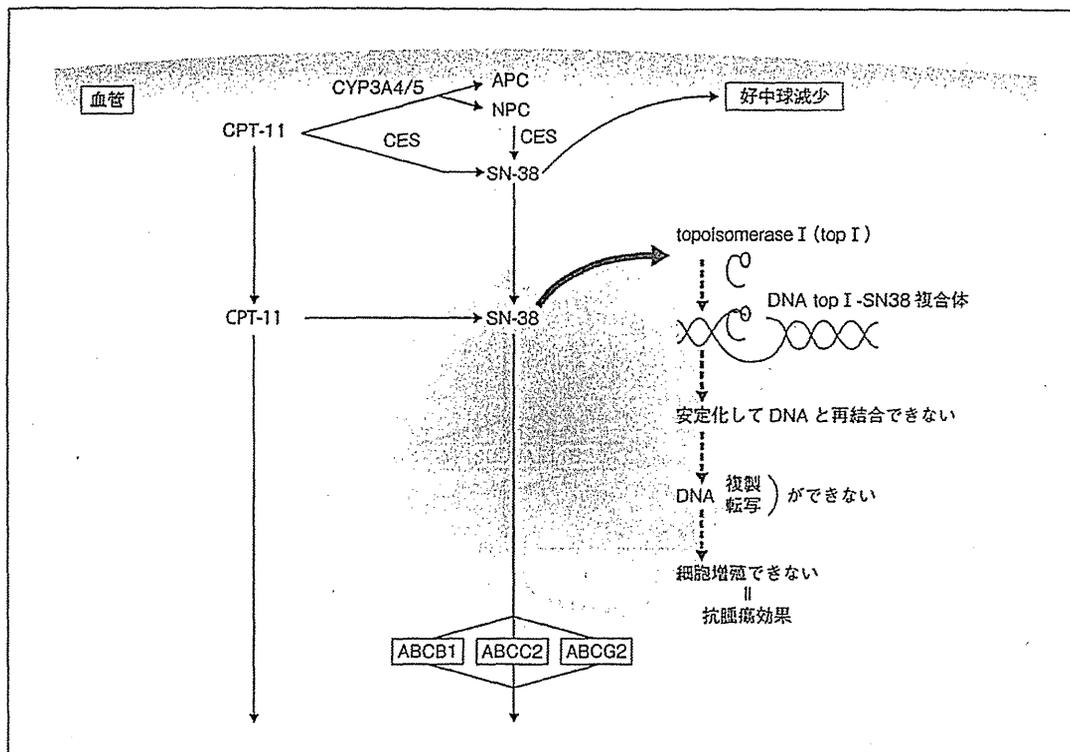


図 I-8 (2)-1 CPT-11 の薬理作用

CES : carboxylesterase

SN-38 : 7-ethyl-10-hydroxycamptotecin

CYP3A4/5 : cytochromeP450 subfamily IIIA polypeptide 4 または 5

APC : 7-ethyl-10- (4-N- [5-aminopentanoic acid] - 1-piperidino) - carbonyloxy- camptotecin

NPC : 7-ethyl-10- (4-amino-1-piperidino) - carbonyloxy camptotecin

ABCB1 : ABC transporter subfamily B member 1

ABCC2 : ABC transporter subfamily C member 2, ABCG2 : ABC transporter subfamily G member 2

報告されている。また、*CES*2* (100C > T, Arg 34 Trp) または *CES*5* をヘテロ接合体でもった場合、血中濃度・時間曲線下面積 area under the curve (AUC) において SN-38 と SN-38G 対 irinotecan が低下する (CPT-11 から SN-38 と SN-38G への代謝効率が低下している) という報告がある。他の多型については CPT-11 の代謝や副作用との関連は認められなかった¹⁾。

● Uridine diphosphate glycosyltransferase (UGT)

UGT により触媒されるグルクロン酸抱合は、物質の解毒作用の1つである。UGT は、哺乳類では4つのファミリーが報告されている。UGT はさまざまな臓器に認められるが、UGT1 は主に肝臓・消化管に多く分布し

ている。UGT1A は第2染色体上(2Q37)に coding されており、9 の分子種が機能していることが示されている。UGT1A は種ごとに固有のプロモータ領域とエクソン1と共通のエクソン2~5とから構成されており、固有のプロモータにより発現が調節されている(図 I-8 (2)-3)。CPT-11 の代謝には、UGT1A1 のほか UGT1A7, UGT1A9 の関与が報告されている^{2,3)}。

UGT には多数の遺伝子多型が報告されており、それぞれの酵素活性についての研究が進められている(表 I-8 (2)-1)。

① UGT1A1

*UGT1A1*28* は、プロモーター領域にある(TA)の繰り返し配列の変異(通常6回であるものが7回となる)で、蛋白合成が低下し、酵素活性が減少する(ホ

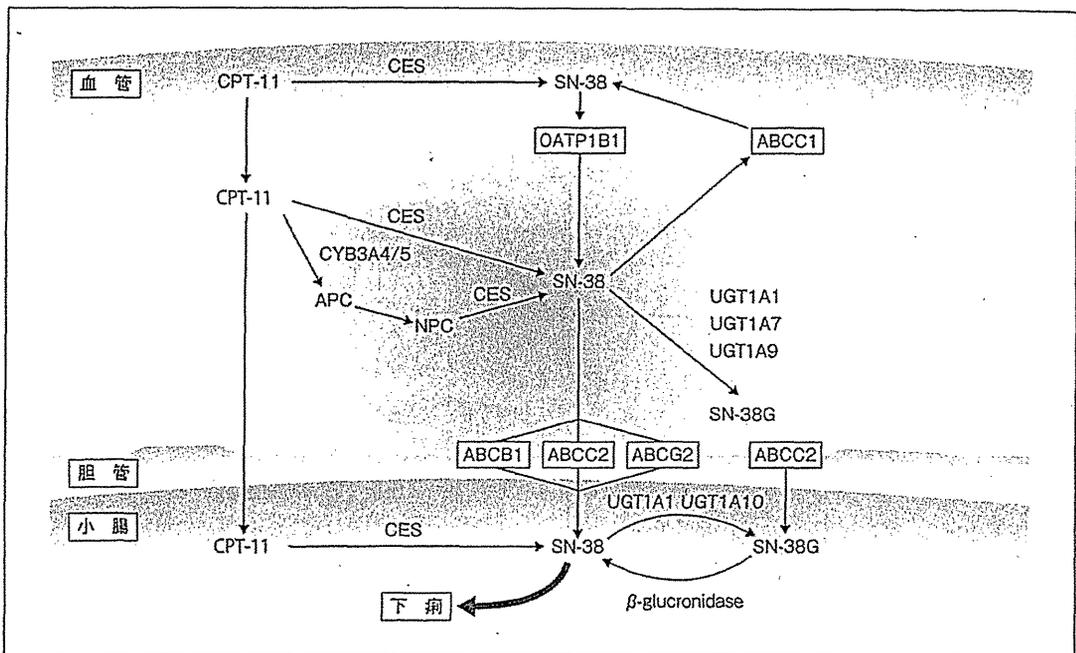


図 I - 8 (2) - 2 CPT-11 の薬物動態

UGT1A1 : uridine diphosphate glycosyltransferase family1, polypeptide A1
 UGT1A7 : uridine diphosphate glycosyltransferase family1, polypeptide A7
 UGT1A9 : uridine diphosphate glycosyltransferase family1, polypeptide A9
 UGT1A10 : uridine diphosphate glycosyltransferase family1, polypeptide A10
 SN-38G : 10-O-glucuronyle-SN-38
 OATP1B1 : organic anion-transporting polypeptide family member 1B1
 ABCB1 : ABC transporter subfamily B member 1
 ABCC1 : ABC transporter subfamily C member 1
 ABCC2 : ABC transporter subfamily C member 2
 ABCG2 : ABC transporter subfamily G member 2

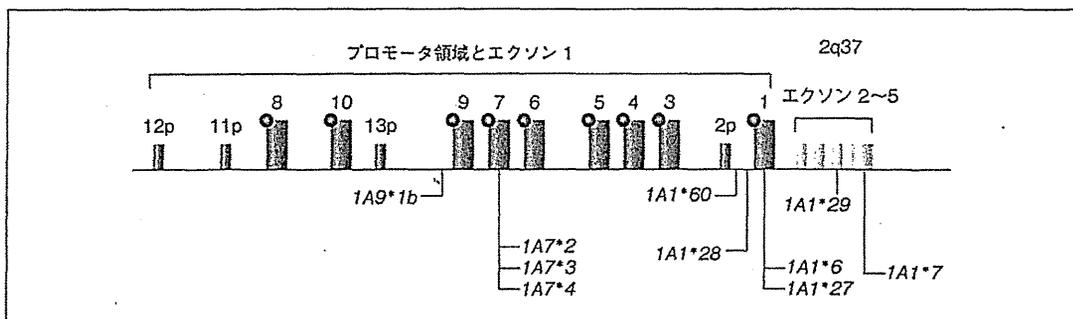


図 I - 8 (2) - 3 ヒトの UGT1A1 遺伝子座

モ接合体で 70%)⁴⁾。この多型は、(非抱合型)高ビリルビン血症を示す Gilbert 症候群の原因遺伝子の 1つとされている。CPT-11 の代謝においては、SN-38 から SN-38G へのグルクロン酸抱合が低下することによ

り、活性型である SN-38 の増加をもたらす⁵⁾。CPT-11 と UGT1A1 *28 について、レトロスペクティブな研究で好中球減少と下痢を含む重篤な副作用との関連が指摘された⁶⁾。

表 I-8(2)-1 UGT1A1 の遺伝子多型

遺伝子座	遺伝子多型	UGT1A エクソン	アミノ酸	活性
UGT1A1 *6	211 (G > A)	エクソン 1	G71R	reduced
UGT1A1 *7	1456 (T > G)	エクソン 5	Y486D	reduced
UGT1A1 *27	686 (C > A)	エクソン 1	P229Q	reduced
UGT1A1 *28	A (TA) ₆ TAA to A (TA) ₇ TAA	プロモーター (5' near gene)		reduced
UGT1A1 *36	A (TA) ₆ TAA to A (TA) ₅ TAA	プロモーター (5' near gene)		increased
UGT1A1 *37	A (TA) ₆ TAA to A (TA) ₈ TAA	プロモーター (5' near gene)		reduced
UGT1A1 *29	1099 (C > G)	エクソン 4	R367G	reduced
UGT1A1 *60	-3279 (T > G)	イントロン		
UGT1A1 *93	-3156 (G > A)	イントロン		
UGT1A7 *2	387 (T > G) / 391 (G > A) / 392 (G > A)	エクソン 1	N129K/R131K	
UGT1A7 *3	387 (T > G) / 391 (G > A) / 392 (G > A) / 622 (T > G)	エクソン 1	N129K/R131K/W208R	
UGT1A7 *4	622 (T > C)	エクソン 1	W208R	
UGT1A9 *1b	-188 (dT) 9 > 10	イントロン		

また、UGT1A1 *6 は Crigler-Najjar syndrome type II で発見された遺伝子多型で同様にグルクロン酸抱合能の低下が認められる⁷⁻⁹⁾。

UGT1A1 *6, UGT1A1 *28 のいずれかのホモ接合体または両方のヘテロ接合体が認められた場合には、薬物代謝の遅延によって SN-38/SN-38G の AUC 比が増加することが報告されている¹⁰⁾。併せて好中球減少・下痢の副作用の増加を認め¹¹⁾、とくに好中球減少の頻度は 80% と報告されている¹⁰⁾。また、これらの多型の頻度は人種差がある。UGT1A1 *28 は欧米人で多く、日本人などの東アジア人では 1/3 以下である。しかし、UGT1A1 *6 は欧米人では認められない。東アジア人の間でも地域などで差がある。

このほかの多型でもグルクロン酸抱合能の低下が認められている。UGT1A1 *60 は、DNA からの翻訳が低下し、血清ビリルビン値の上昇に関与する¹²⁾。UGT1A1 *27 と UGT1A1 *7 でも同様に抱合能の低下が報告されている¹³⁾。

臨床上的の遺伝子多型の有無の重要性は、遺伝子多型による副作用の程度、頻度や他の多型との関係性に関係している。UGT1A1 *60 は、UGT1A1 *93 と UGT1A1 *28 と密接な連鎖を報告されている¹⁴⁾。UGT1A1 *27 は、完全に UGT1A1 *28 との連鎖を認め、UGT1A1 *6 と UGT1A1 *28 は互いに独立していると報告がされた⁹⁾。現在、UGT1A1 *28 および UGT1A1 *6 については invader 法による測定が保険適応となっている。

② UGT1A7, UGT1A9

UGT1A17 *3 と UGT1A7 *4 について、基礎的な研究

でそれぞれグルクロン酸抱合能が 41%、28% とする報告がある¹⁵⁾が、CPT-11 の毒性にどの程度関与しているかの一致した報告はない^{16, 17)}。

UGT1A9 の遺伝子多型でも、グルクロン酸抱合能の低下が報告されている。UGT1A7, UGT1A9 の遺伝子多型は、UGT1A1 *6 との関連が指摘されている^{2, 3)}。

● CYP3A4

CYP3A4 の阻害作用のある薬剤を併用した場合には、CPT-11 から APC への代謝が抑制されるため、結果として SN-38 の AUC が増加する¹⁸⁾。一方、CYP3A4 誘導作用のある薬剤を併用した場合には、SN-38 の AUC が低下し骨髄抑制も減少したと報告されており¹⁹⁻²¹⁾、CYP3A4 の機能と CPT-11 のクリアランスには関係があると報告されている。

CYP3A4 と CYP3A5 の遺伝子多型は多数報告されているが、臨床的に CPT-11 の副作用に関係しているという報告はない。

● トランスポーター

肝細胞への取り込みや排出に関わるトランスポーターについても、多数の遺伝子多型とその機能低下が報告されている。

Organic anion-transporting polypeptide family member 1B1 (OATP1B1) は、肝細胞の血管側の細胞膜に発現している有機アニオントランスポーターで、SN-38 の肝細胞への取り込みに関与している。その遺

伝子 *SLOIB1* にも遺伝子多型が報告されている。そのなかで *SLCO1B1* *15 (388A > G, 521T > C) は、SN-38の肝細胞への取り込みの低下が報告されており、とくに、*UGT1A1* *28 および *UGT1A1* *6 と *SLCO1B1* *15 がともに存在した場合、SN-38 が過剰に蓄積し、CPT-11 の重篤な副作用をもたらすことが報告されている²²⁾。

ATP-binding cassette (ABC) transporter は、細胞膜に発現し、種々の物質を基質として取り込みや排泄を行うものである。このなかでも ABC transporter subfamily B member 1 (ABCB1, P glycoprotein, multidrug resistance 1 (MDR1)), ABC transporter subfamily C member 1 (ABCC1, multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1)), ABC transporter subfamily C member 2 (ABCC2, multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2)), ABC transporter subfamily G member 2 (ABCG2, Breast cancer resistance protein 1 (BCRP)) などが関与している。これらは主に肝細胞からの排泄に関与している。

ABCB1 で 1236C > T の多型を認めた場合、統計学的に優位ではなかったが SN38-G の AUC が低下する傾向が認められた²⁰⁾。

4 Irinotecan の副作用

主な副作用を表 I-8 (2)-2 に示す。

● 下痢

下痢には早期性(投与 24 時間以内)と遅発性がある。下痢の機序としては、浸透圧性・分泌性・コリン作動性・粘膜傷害性があるとされている。CPT-11 の副作用では、コリン作動性と粘膜傷害性が主な機序である。

早期性はコリン作動性であり、抗コリン薬での治療を考慮する。量や回数が多くなく他の重篤な症状がない場合には、脱水に注意しつつ経過観察でもよい。

遅発性の下痢は投与から 24 時間後～2 週間程度の間に関し、抗がん薬やその代謝物が腸管粘膜上皮の絨毛を萎縮・脱落させることで発現する。腸内細菌叢の変化も関係する。CPT-11 は不活性型の SN-38G となって胆汁を介して排泄されるが、ごく一部は SN-38 の形で排泄されると考えられている。また、腸管内で SN-38G から脱抱合された SN-38 になるものもある。これらの SN-38 により粘膜傷害が起こり、下痢の原

表 I-8 (2)-2 CPT-11 の副作用

種 類	主な副作用の発現頻度(%)	
	承認時までの臨床試験(単独療法) n=1,134	市販後の全症例調査 n=15,385
白血球減少 (2,000/mm ³ 未満)	78.9 (33.5)	73.1 (34.5)
ヘモグロビン減少	54.8	57.3
血小板減少	15.3	28.0
下痢 (高度なもの)	61.9 (20.4)	43.0 (10.2)
悪心/嘔吐	74.1	52.5
食欲不振	75.4	48.1
腹痛	23.2	12.2
腸管麻痺 (腸閉塞)	2.3 (0.8)	1.6 (0.4)
腸管穿孔	0	0.03
消化管出血	0.3	0.1
大腸炎	0	0.1
小腸炎	0	0.04
肝機能障害	0	1.2
黄疸	0.1	0.06
急性腎不全	0	0.05
間質性肺炎	1.3	0.9
心筋梗塞	0	0.01
狭心症発作	0	0.02
心室性期外収縮	0.4	0.04

因になると考えられる。遅発性の軟便/水様便/排便回数の増加のような症状に対しては、loperamide の投与を行う。場合によっては大量投与も行われる。感染合併の有無にも留意して培養検査なども行う。下痢が長期化する場合や CTCAE Grade4 となった場合には、十分な補液管理を行うとともに、感染合併が考えられるときや好中球減少がある場合には抗菌薬の投与も行う。

● 好中球減少

好中球減少には SN-38 の AUC が関与している。前述のように *UGT1A1* *6, *UGT1A1* *28 のいずれかのホモ接合体または両方のヘテロ接合体が認められた場合、薬物代謝の遅延によって SN-38 の AUC が増加する。感染予防と必要に応じて抗菌薬投与を行い、G-CSF の投与を考慮する。とくに発熱性好中球減少が認められた場合には、原因菌を特定するための検査を積極的に行い、抗菌薬を投与する。

● 副作用対策

投与 24 時間以内に下痢を認めた場合には、投与は延期または中止することが推奨されている。

1 コース目で重篤な副作用(とくに好中球減少)を認めた場合には、UGT1A1 遺伝子多型の測定を考慮する。

UGT1A1 の遺伝子多型があった場合の初回投与量について、米国の添付文書では UGT1A1 *28 ホモ接合体の患者では 1 レベル下げることが推奨している。Minami らは、SN-38 の AUC を CPT-11 の用量に対してプロットすると、UGT1A1 *6, UGT1A1 *28 のいずれかがホモ接合体の患者では野生型もしくはヘテロ接合体の場合と比較して AUC が 2 倍以上に増大していたことを報告し、このことから初回投与量を半分とすることを提案している。しかし、日本人における初回投与量や減量基準についてのエビデンスはまだ不足している。

5 Irinotecan の主な投与方法と治療法開発の経緯

● 大腸がん(切除不能進行再発)

大腸がんでは、fluorouracil (5-FU) 単独または leucovorin 併用での治療がなされてきた。CPT-11 と oxaliplatin の登場後に 5-FU にこれらを加えた治療が開発された。Oxaliplatin と持続静注 5-FU/LV を併用した FOLFOX および CPT-11 と持続静注 5FU/LV を併用した FOLFIRI である。

米国では、5-FU と CPT-11 の併用治療である IFL 療法として臨床開発が進められたが、毒性と治療成績で FOLFOX4 に及ばなかった。欧州では、持続静注 5-FU/LV に CPT-11 を併用した FOLFIRI 療法として開発が進み²³⁾、FOLFIRI と FOLFOX の投与順序についての研究も行われ、標準治療として考えられるようになった²⁴⁾。

また、分子標的薬が開発されたことにより、さらに進歩を遂げた。血管内皮細胞増殖因子 vascular endothelial growth factor (VEGF) に対する遺伝子組み換え型 IgG1 ヒト化モノクローナル抗体である bevacizumab や、上皮増殖因子受容体 epidermal growth factor receptor (EGFR) を標的とする IgG1 ヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体である cetuximab が登場し、2010 年に承認された同じく EGFR に対する IgG2

完全ヒト化モノクローナル抗体の panitumumab がある。これらとの併用によりさらに治療成績は向上した。

【一次治療】

- ・ FOLFIRI ± bevacizumab
- ・ FOLFIRI ± cetuximab / panitumumab

【二次治療以降】

① 前治療で L-OHP を含むレジメンに抵抗性となった場合

- ・ FOLFIRI ± bevacizumab
- ・ FOLFIRI ± cetuximab / panitumumab
- ・ CPT-11 ± cetuximab

② 前治療で CPT-11 を含むレジメンに抵抗性となった場合

- ・ CPT-11 ± cetuximab

● 肺がん

小細胞がんの一次治療においては、cisplatin + CPT-11 は、日本での臨床試験の結果、従来標準治療とされてきた cisplatin + etoposide と比較して有意に生存期間を延長し、伸展型小細胞がんに対する標準的治療とされている²⁵⁾。しかし、米国での試験において有意差は示されていない。

二次治療では、初回治療に使用していない場合に、CPT-11 単剤で 47% の奏効率が報告されている²⁶⁾。

非小細胞がんの一次治療において cisplatin + CPT-11 は、IV 期の非小細胞がんに対して若干の延命効果が示唆され、4 種類の併用療法を比較した第 III 相試験ではリファレンスアームとされた。この結果でも他の併用療法と差は認められず、標準的治療の 1 つと考えられている^{27,28)}。

● 乳がん

CPT-11 は、三次以降の治療として有用である可能性があると考えられている。毎週投与方法と 3 週ごと投与方法が認められているが、無作為化第 II 相試験の結果、毎週投与と 3 週ごとの比較では、奏効率がそれぞれ 23%・14%、奏効期間が 4.9 カ月・4.2 カ月、全生存期間(OS)が 9.7 カ月・8.6 カ月と報告されている²⁹⁾。

■ まとめ

CPT-11 は、消化器がんや肺がんなどで強い抗腫瘍

◆ 文 献 ◆

効果を認める一方、重篤な骨髄抑制や下痢などの副作用を示すことがあり、時に致死的となる。

近年、CPT-11の副作用と代謝経路に関わる酵素およびトランスポーターの遺伝子多型やそれによる機能の変化については、国内外で多数の研究がなされており、“irinogenetics”という造語さえも使われることがある。

UGT1A1は、解毒という重要な局面に関与する酵素であるため最も研究されており、さまざまな多型と副作用の関係が示されている。なかでも *UGT1A1* *28 が最も重要な遺伝子多型といえる。遺伝子多型は人種により頻度の差が認められる。欧米人ではほとんど認めないが、日本人を含む東アジア人では認められる重要な多型として *UGT1A1* *6がある。この2つの多型は互いに独立して存在することが示されており、これらの両方のヘテロ接合体またはいずれかのホモ接合体をもつことは、もたない場合の4倍の副作用発現の可能性があると考えられる。このため日本では、遺伝子診断のためのキットの保険適応は *UGT1A1* *28と *UGT1A1* *6の両方で認められた。

現在までに副作用への関連が指摘されたトランスポーターの遺伝子多型としては、*SLCO1B1* *15がある。これは肝細胞への取り込みを行うトランスポーターで、*UGT1A1* *28および *UGT1A1* *6とともに存在した場合に、重篤な副作用をもたらすことが報告されている²²⁾。

これまでも欧米人の *UGT1A1* *28を対象とした前向き臨床研究が報告されているが、150 mg/m²以下の用量ではホモ接合体の患者でも有意なリスクを認めないとの報告がある³⁰⁾。しかし、日本での投与量・投与方法と異なること、日本人を対象とした研究で150 mg/m²以下の用量でもリスクに有意差を認める^{10, 11)}ことから、今後の検討を要するものと考えられる。

今後、前向き研究として、*UGT1A1* *28および *UGT1A1* *6のみでなく他の多型の検討も含めたものが望まれる。

最後に、遺伝子多型のある場合はCPT-11による重篤な副作用発現の危険性があることに留意すべきであるが、遺伝子多型をもたない場合でも、頻度は低いが重篤な副作用発現の可能性のあることに注意すべきである。

- 1) Kim SR, et al. : Haplotypes and a novel defective allele of CES2 found in a Japanese population. *Drug Metab Dispos.* 35 : 1865-1872, 2007.
- 2) Han JY, et al. : Comprehensive analysis of UGT1A polymorphisms predictive for pharmacokinetics and treatment outcome in patients with non-small-cell lung cancer treated with irinotecan and cisplatin. *J Clin Oncol.* 24 : 2237-2244, 2006.
- 3) Fujita K, et al. : Genetic linkage of UGT1A7 and UGT1A9 polymorphisms to UGT1A1 *6 is associated with reduced activity for SN-38 in Japanese patients with cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 60 : 515-522, 2007.
- 4) Bosma PJ, et al. : The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med.* 333 : 1171-1175, 1995.
- 5) Ando Y, et al. : UGT1A1 genotypes and glucuronidation of SN-38, the active metabolite of irinotecan. *Ann Oncol.* 9 : 845-847, 1998.
- 6) Ando Y, et al. : Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity : a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res.* 60 : 6921-6926, 2000.
- 7) Aono S, et al. : Identification of defect in the genes for bilirubin UDP-glucuronosyl-transferase in a patient with Crigler-Najjar syndrome type II. *Biochem Biophys Res Commun.* 197 : 1239-1244, 1993.
- 8) Aono S, et al. : Analysis of genes for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase in Gilbert's syndrome. *Lancet.* 345 : 958-959, 1995.
- 9) Sai K, et al. : UGT1A1 haplotypes associated with reduced glucuronidation and increased serum bilirubin in irinotecan-administered Japanese patients with cancer. *Clin Pharmacol Ther.* 75 : 501-515, 2004.
- 10) Minami H, et al. : Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese : roles of UGT1A1 *6 and *28. *Pharmacogenet Genomics.* 17 : 497-504, 2007.
- 11) Yamamoto N, et al. : Phase I/II pharmacokinetic and pharmacogenomic study of UGT1A1 polymorphism in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer treated with irinotecan. *Clin Pharmacol Ther.* 85 : 149-154, 2009.
- 12) Sugatani J, et al. : Identification of a defect in the UGT1A1 gene promoter and its association with hyperbilirubinemia. *Biochem Biophys Res Commun.* 292 : 492-497, 2002.
- 13) Jinno H, et al. : Glucuronidation of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38), an active metabolite of irinotecan (CPT-11), by human UGT1A1 variants, G71R, P229Q, and Y486D. *Drug Metab Dispos.* 31 : 108-113, 2003.
- 14) Innocenti F, et al. : Haplotypes of variants in the UDP-glucuronosyltransferase1A9 and 1A1 genes. *Pharmacogenet Genomics.* 15 : 295-301, 2005.
- 15) Gagne JF, et al. : Common human UGT1A polymorphisms and the altered metabolism of irinotecan active metabolite 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38). *Mol Pharmacol.* 62 : 608-617, 2002.
- 16) Ando M, et al. : Genetic polymorphisms of the UDP-glucuronosyltransferase 1A7 gene and irinotecan toxicity in Japanese cancer patients. *Jpn J Cancer Res.* 93 : 591-597, 2002.
- 17) Carlini LE, et al. : UGT1A7 and UGT1A9 polymorphisms predict response and toxicity in colorectal cancer patients treated with capecitabine/irinotecan. *Clin Cancer Res.* 11 : 1226-1236, 2005.
- 18) Kehrer DF, et al. : Modulation of irinotecan metabolism by ketoconazole. *J Clin Oncol.* 20 : 3122-3129, 2002.
- 19) Mathijssen RH, et al. : Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst.* 94 : 1247-1249, 2002.
- 20) Mathijssen RH, et al. : Prediction of irinotecan pharmacokinetics by use of cytochrome P450 3A4 phenotyping probes. *J Natl Cancer Inst.* 96 : 1585-1592, 2004.
- 21) van der Bol JM, et al. : A CYP3A4 phenotype-based dosing algorithm for individualized treatment of irinotecan. *Clin Cancer Res.* 16 : 736-742, 2010.
- 22) Takane H, et al. : Life-threatening toxicities in a patient with UGT1A1 *6/ *28 and SLCO1B1 *15/ *15 genotypes after irinotecan-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 63 :