

表 3 進行中の膵がん術後補助化学療法に関する第 III 相試験

試験名	相	術後補助療法	治療期間	患者数	登録開始
ESPAC-4 (Europe)	III	GEM vs. GEM+CAP	6 か月	1,396	2008/04
CONKO-005 (Germany)	III	GEM vs. GEM+elrotinib	6 か月	436	2008/02
JSAP-04 (Japan)	III	GEM vs. GEM+S-1	6 か月	300	2010/11
Prodige/Accord 24 (France)	III	GEM vs. mFOLFIRINOX	6 か月	490	2012/01
HEAT (Germany)	III	GEM vs. GEM/CDDP+hyperthermia	6 か月	336	2012/03

あること(無病生存期間中央値:11.4か月 vs. 5.0か月,  $P=0.01$ )が示された. 生存期間については有意な差は認めなかったが, ゲムシタピン群に良好な傾向が示された(生存期間中央値:22.3か月 vs. 18.4か月, 5年生存割合:26.4% vs. 14.9%,  $P=0.19$ ).

これらの試験にて5-FUやゲムシタピンを用いた術後補助化学療法の効果が示されたため, さらに5-FUとゲムシタピンを比較した第 III 相試験が実施された. 米国で行われたRTOG9704では, 1998年から2002年に451例が登録され, いずれの群に対しても術後の5-FU併用放射線療法を行い, その前後に5-FUを投与した群とゲムシタピンを投与した群を比較した<sup>13)</sup>. その結果, 全登録患者を対象とした解析では差は認められなかった(生存期間中央値:18.8か月 vs. 16.9か月,  $P=0.15$ )が, 膵頭部がんのみを対象とした解析ではゲムシタピンの方が5-FUよりよい傾向にあること(生存期間中央値:20.5か月 vs. 16.9か月,  $P=0.09$ )が示された.

2010年には, 術後補助化学療法としての5-FU+LVとゲムシタピンを比較する第 III 相試験(ESPAC-3)が報告<sup>14)</sup>された. ESPAC-3では, 2000年から2007年までに切除後の膵がん患者が1,088人登録され, 術後補助化学療法として5-FU+LVとゲムシタピンとの比較検討が行われた. この結果, 5-FU+LV群とゲムシタピン群の生存曲線に差は認められなかった(生存期間中央値:23か月 vs. 23.6か月, 2年生存割合:48.1% vs. 49.1%,  $P=0.39$ )が, 下痢などの重篤な有害事象はゲムシタピン群の方が少なく安全性が高いことが示唆された.

これらの結果に基づき米国以外ではゲムシタピンを用いた術後補助化学療法が, 米国では化学放射線療法とゲムシタピンが日常診療の主軸となった. またゲムシタピンは, 臨床試験の

control armとして位置づけられ, 2000年後半からの研究はいずれも術後補助ゲムシタピンを上回る術後補助化学療法の開発をめざし, さまざまなランダム化比較試験が行われている(表3).

その中から, 本邦で行われていた術後補助化学療法としてゲムシタピンとS-1の第 III 相試験(Japan Adjuvant Study Group of Pancreatic Cancer-01:JASPAC-01)の中間解析の結果が2013年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)Gastrointestinal Cancers Symposiumにて報告<sup>15)</sup>された. その結果, ゲムシタピン群に対して, S-1群の生存期間における非劣性が証明されたばかりではなく, さらにS-1群の成績が大きく上回っていたことが示された(ハザード比0.56%, 2年生存割合:53% vs. 70%,  $P<0.0001$ ). 同年のASCO総会では, サブセット解析やquality of life(QOL)解析の結果が追加されたが, いずれもS-1群で良好な結果であった<sup>16)</sup>. このJASPAC-01の結果を受けて, 本邦では今後, 術後補助化学療法としてS-1が標準治療になり, また日本での治療開発はS-1がcontrol armとして採用されるものと考えられる.

なお, 術後補助化学療法の至適投与期間に関する研究はなく, 明確なエビデンスはない. 今まで報告されている主な術後補助化学療法に関する第 III 相試験(CONKO-001やESPAC-1, ESPAC-3, JASPAC-01)にて治療期間が約6か月に設定されていたことから, 一般臨床でも6か月前後の補助化学療法を行うことが多い.

以上, 膵がん切除患者の補助療法に関しては, 放射線療法に対する欧米の見解の相違があり国際的な標準治療は確立していないが, 術後補助化学療法のエビデンスレベルは高く, 世界的に広く支持されているといえる.

## 今後の治療展開

### 1. さらなる治療開発

ゲムシタピンが術後補助化学療法の日常診療の主軸となり、臨床試験のcontrol armと位置づけられたことから、現在多くのランダム化比較試験がゲムシタピンを上回る術後補助化学療法の開発を目指して行われている(表3)

その一つであるJASPAC-01試験については前述したとおりであるが、その他切除不能膵がんにおいて良好な成績を示したゲムシタピン併用療法、またFOLFIRINOXが試験治療として設定したランダム化比較試験が行われている。具体的には海外で、ゲムシタピンとカペシタピンの併用療法とゲムシタピン単独療法を比較するESPAC-4試験、ゲムシタピンとエルロチニブの併用療法とゲムシタピン単独療法を比較するCONKO-005試験、FOLFIRINOXとゲムシタピンを比較するProdige/Accord 24試験などの第III相試験が現在進行している。本邦では、術後のゲムシタピンに対するゲムシタピンとS-1併用療法の優越性を検証するJSAP-04がリクルートを終了し、現在追跡期間に入っている。

化学放射線療法については、補助療法としての意義は定まっていないが、R1症例に対しては術後補助化学療法に比較し成績が良好な傾向があるとするメタ解析<sup>17)</sup>がある。そのため、高い局所コントロールを期待して化学放射線療法を組み込む治療戦略が検討されている。具体的には術後補助療法としてまず化学療法を先行して行い、早期に遠隔転移再発をきたすなどの予後不良例には放射線療法を回避し、放射線治療の局所コントロールで予後の向上が期待される症例にのみ絞って化学放射線療法を追加する戦略である。EORTC-40013<sup>18)</sup>、PACT-7<sup>19)</sup>といった探索的な試験が報告されているが、現在米国にて大規模な第III相試験(RTOG-0848試験)での検証が進められている。

### 2. バイオマーカー

今後、術後補助化学療法の選択肢が増えていくことが予想されるなかで、まだ前向きに検証されていないが、バイオマーカーを用いた治療内容の選択についても期待されている。

ゲムシタピンを細胞内へ輸送するtransporterのうちの主要な役割を果たすhuman equilibrative nucleoside transporter 1(hENT1)の発現が低い群において、治療成績が不良であることが、RTOG9704試験やESPAC-3試験といった第III相試験の付随研究の結果<sup>20)21)</sup>から報告されている。またCONKO-001試験の付随研究にて、術後補助ゲムシタピンを受けた患者ではsecreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC)の高発現している群の予後が不良であることが報告<sup>22)</sup>されている。hENT1低発現群やSPARC高発現群ではゲムシタピンの効果が得られない可能性が示唆されており、これらの患者に対してはフッ化ピリミジン系薬剤を使用することが予後延長に寄与する可能性がある。

その他、*Smad4 (Dpc4)*発現の低下やchemokine receptor 4 (CXCR4)の高発現を認める膵がんは遠隔転移による増悪をきたすものが多く、逆に*Smad4*正常発現やCXCR4低発現であれば局所増悪を主体とすることが多いと報告<sup>23)~25)</sup>されており、前者では補助療法として化学療法を選択し、後者であれば化学放射線療法を選択するといった戦略が考えられる。

## おわりに

現在、補助療法としてのエビデンスがあるのは術後補助化学療法のみである。しかしながら、有効な化学療法のレジメンが限られており、術後に化学療法を行うだけでは限界がくるものと考えられる。今後は違うアプローチとして、バイオマーカーによる治療戦略の構築や、他の周術期補助療法(術前補助療法など)の研究が行われ、より有効な集学的治療の開発が進められていくことを期待したい。

## 文献

- 1) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1200.
- 2) Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pan-

- creatic cancer : a randomized controlled trial. *JAMA* 2007 ; 297 : 267.
- 3) 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* 2009 ; 101 : 908.
  - 4) 厚生労働省大臣官房統計情報部 : 平成23年人口動態統計(確定数)の概況. URL : <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei11/>.
  - 5) 日本膵臓学会膵癌登録委員会. 膵癌登録報告2007ダイジェスト. *膵臓* 2008 ; 23 : 105.
  - 6) Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan : GEST study. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 1640.
  - 7) Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985 ; 120 : 899.
  - 8) Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region : phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999 ; 230 : 776.
  - 9) Bakkevold KE, Arnesjo 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* 1993 ; 29A : 698.
  - 10) Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas and Biliary Tract. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002 ; 95 : 1685.
  - 11) Kosuge T, Kiuchi T, Mukai K, et al. Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer (JSAP). 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* 2006 ; 36 : 159.
  - 12) Neuhaus P, Riess H, Post S, 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) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : LBA4504.
  - 13) 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* 2008 ; 299 : 1019.
  - 14) 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* 2010 ; 304 : 1073.
  - 15) Uesaka K, Fukutomi A, Boku N, et al. Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 for patients with resected pancreatic cancer (JASPAC-01 study) [abstract]. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 Suppl 34 : 145.
  - 16) Fukutomi A, Uesaka K, Boku N, et al. JASPAC 01 : Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 for patients with resected pancreatic cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 Suppl : 4008.
  - 17) Butturini G, Stocken DD, Wente MN, et al. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer : meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2008 ; 143 : 75.
  - 18) 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* 2010 ; 28 : 4450.
  - 19) Reni M, Balzano G, Aprile G, et al. Adjuvant PEFG (cisplatin, epirubicin, 5-fluorouracil, gemcitabine) or gemcitabine followed by chemoradiation in pan-

- creatic cancer : a randomized phase II trial. *Ann Surg Oncol* 2012 ; 19 : 2256.
- 20) Farrell JJ, Elsaleh H, Garcia M, et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 levels predict response to gemcitabine in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009 ; 136 : 187.
- 21) Neoptolemos JP, Greenhalf W, Ghaneh P, et al. HENT1 tumor levels to predict survival of pancreatic ductal adenocarcinoma patients who received adjuvant gemcitabine and adjuvant 5FU on the ESPAC trials [abstract]. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 Suppl : 4006.
- 22) Marianne S, Bruno VS, Jana KS, et al. SPARC in pancreatic cancer : Results from the CONKO-001 study [abstract]. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 Suppl : 4016.
- 23) Iacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S, et al. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1806.
- 24) Crane CH, Varadhachary GR, Yordy JS, et al. Phase II trial of cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin followed by chemoradiation with cetuximab for locally advanced (T4) pancreatic adenocarcinoma : correlation of Smad4 (Dpc4) immunostaining with pattern of disease progression. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 3037.
- 25) Bachet JB, Maréchal R, Demetter P, et al. Contribution of CXCR4 and SMAD4 in predicting disease progression pattern and benefit from adjuvant chemotherapy in resected pancreatic adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2012 ; 23 : 2327.

\*

\*

\*

II 抗癌薬各論

8. 胆管癌・膵癌の薬物療法  
a) 切除不能・再発癌\*

森実千種 奥坂拓志 上野秀樹 林 秀幸\*\*

I. 切除不能・再発胆道癌の全身化学療法

Union for International Cancer Control (UICC) / TNM分類や日本の癌取り扱い規約では肝外胆管癌, 胆嚢癌, Vater 膨大部癌が胆道癌に, 肝内胆管癌は原発性肝癌に分類されるが, 薬物療法をはじめとする内科的治療を考える際には, 肝内胆管癌も胆道癌に含まれることが多い。2009年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で報告された進行胆道癌に対する gemcitabine (GEM) 療法と cisplatin (CDDP) + GEM療法の第Ⅲ相試験 (ABC-02試験) の結果CDDP + GEM療法の生存期間における優越性が示された<sup>1)</sup> [ハザード比 (HR) 0.68, 95% 信頼区間 (CI) 0.53 ~ 0.86, GEM群対 CDDP + GEM群の生存期間中央値8.3ヵ月対11.7ヵ月,  $p = 0.002$ ] (図1)。日本でも GEM療法と CDDP + GEM療法のランダム化第Ⅱ相試験 (BT22試験) が行われ, プライマリーエンドポイントである1年生存割合は GEM療法群で31.0%, CDDP + GEM療法群で39.0%と併用療法群で良好であった<sup>2)</sup>。これらの結果を受けて, 国内外問わず CDDP + GEM療法が標準治療として日常診療で多用されている。日本では2012年2月に CDDPの胆道癌の効能追加が承認された。

投与スケジュールは図2に示すとおりである。CDDP + GEM療法では腎障害予防のため, 1L以上の補液を行う。CDDPは繰り返し投与すること

で(総投与量250~500 mg/m<sup>2</sup>より)蓄積性に末梢神経障害や腎障害のリスクが上昇することが知られており, 治療が長期化する場合はこれらの有害事象の出現に十分注意しながら治療を行う。嘔気対策としては, ASCOや National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインによると CDDPを用いているため high riskレジメンに該当し<sup>3,4)</sup>, aprepitant, dexamethasone, 5HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬の予防投与が推奨されるが, 胆道癌に対して用いられる CDDPの1回投与量が25 mg/m<sup>2</sup>と比較的少ないことから, そこまでの制吐薬が必要でない場合も多い。

現在胆道癌の分野でも分子標的薬に対する関心が高まっており, 上皮増殖因子受容体 (EGFR) 阻害薬である cetuximab, erlotinib, 血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) に対するモノクローナル抗体である bevacizumab, MEK阻害薬である selumetinibなど, いくつかの分子標的治療薬に関する臨床試験結果が報告されている。しかし現時点では進行胆道癌に対して有効性が証明された分子標的治療薬はなく, 今後の開発に期待したい。

II. 切除不能・再発膵癌の全身化学療法

1996年以前は, 進行膵癌に対する化学療法の延命効果は明らかにされておらず, 標準治療は存在していなかったが, fluorouracil (5-FU) vs GEMの第Ⅲ相試験で GEMの延命効果と症状緩和効果

キーワード: 胆道癌, 膵癌, gemcitabine, cisplatin, S-1

\* Systemic chemotherapy for advanced biliary tract cancer and pancreatic cancer

\*\* C. Morizane, T. Okusaka (科長), H. Ueno (医長), H. Hayashi: 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)。

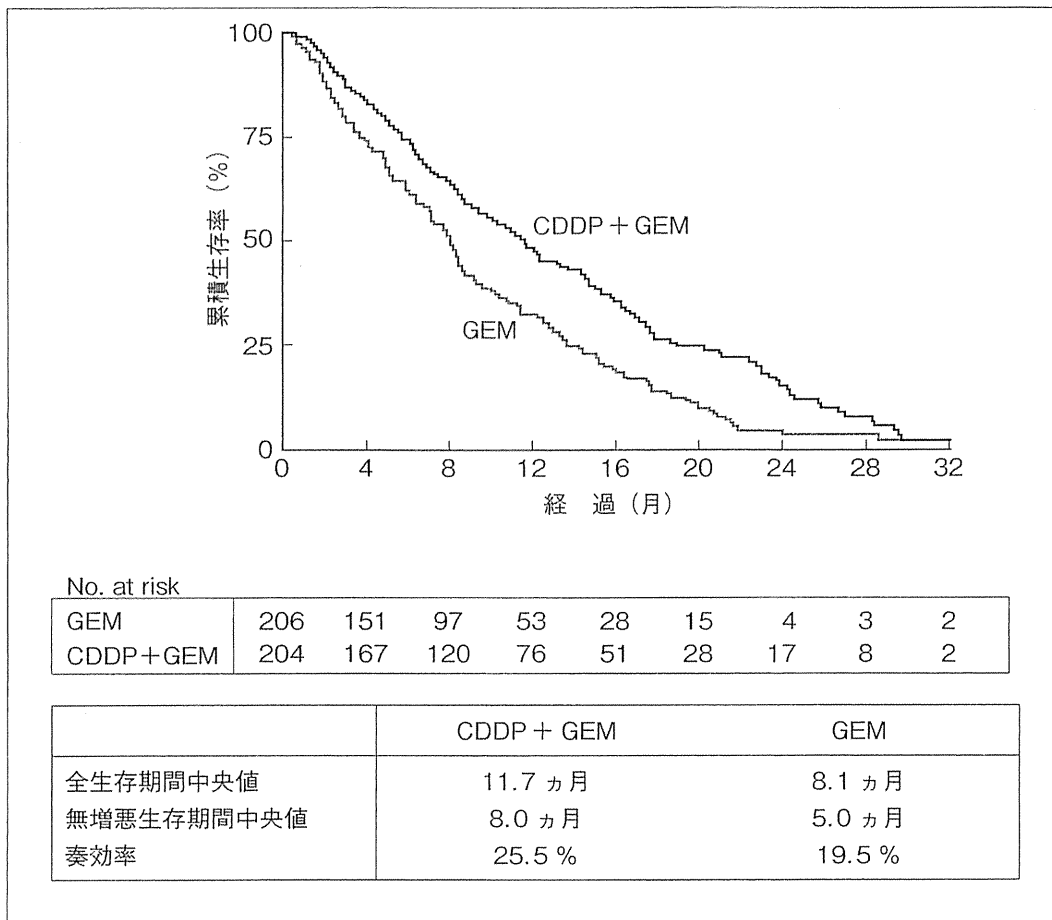


図1. 進行胆道癌に対する GEM 療法と CDDP + GEM 療法の第Ⅲ相試験 (ABC-02 試験) における両群の生存曲線 (文献1より引用改変)

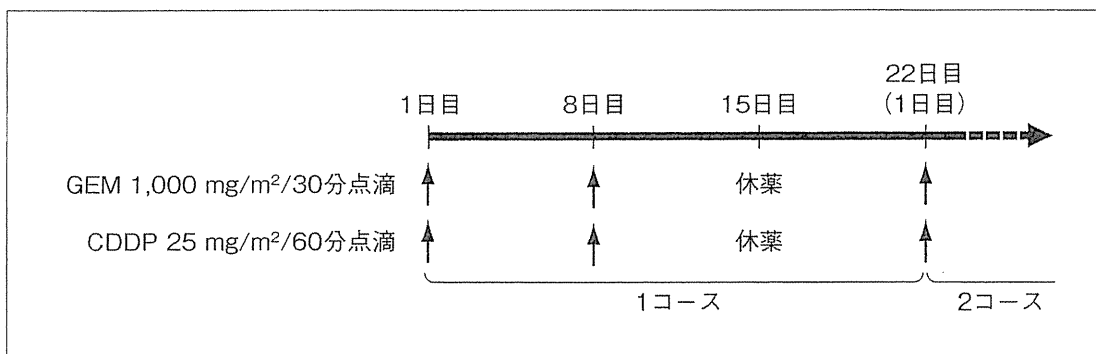


図2. CDDP + GEM 療法

が示され、それ以降 GEM が標準治療に位置づけられた<sup>9)</sup>。その後、GEM をベースとする 2 剤併用療法が積極的に試みられた。そのうち、現在までに第Ⅲ相試験で GEM に対する生存期間の優越性が証明された組み合わせとして、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の erlotinib + GEM と、ヒト血清アルブミンに paclitaxel を結合させナノ粒子化した nab-paclitaxel + GEM の二つがあげられる。

Erlotinib + GEM については、2005 年に報告された第Ⅲ相試験の結果で GEM 単剤に対する優越性が示された (HR 0.82, 95 % CI 0.69 ~ 0.99, GEM 群対 erlotinib + GEM 群の生存期間中央値 5.91 ヲ月対 6.24 ヲ月,  $p = 0.038$ )<sup>10)</sup>。しかし副作用やコストの増加に見合う臨床的有益性に乏しいという意見もあり、GEM 単剤療法にとってかわる標準療法というよりは、全身状態がよい患者に対する治

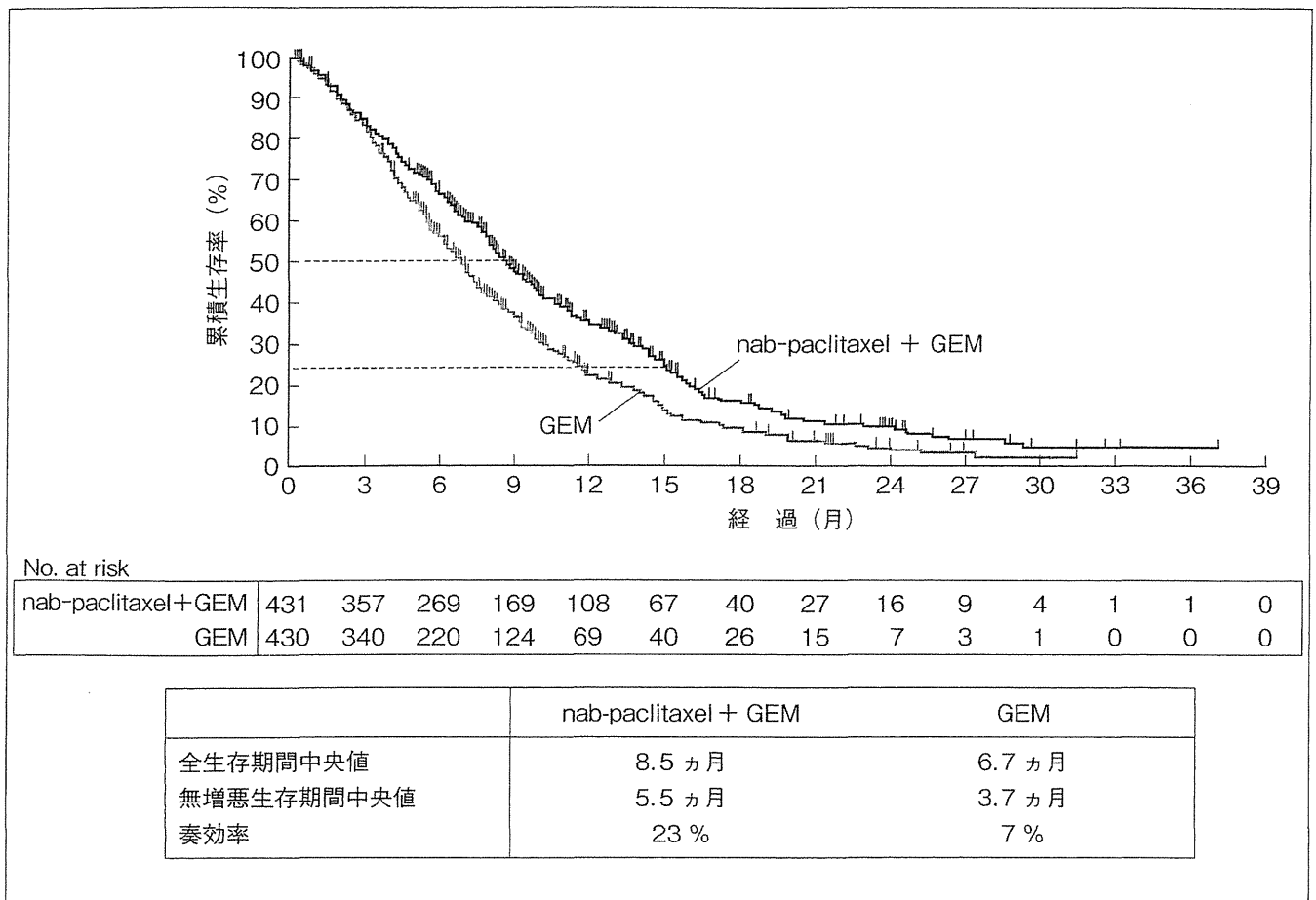


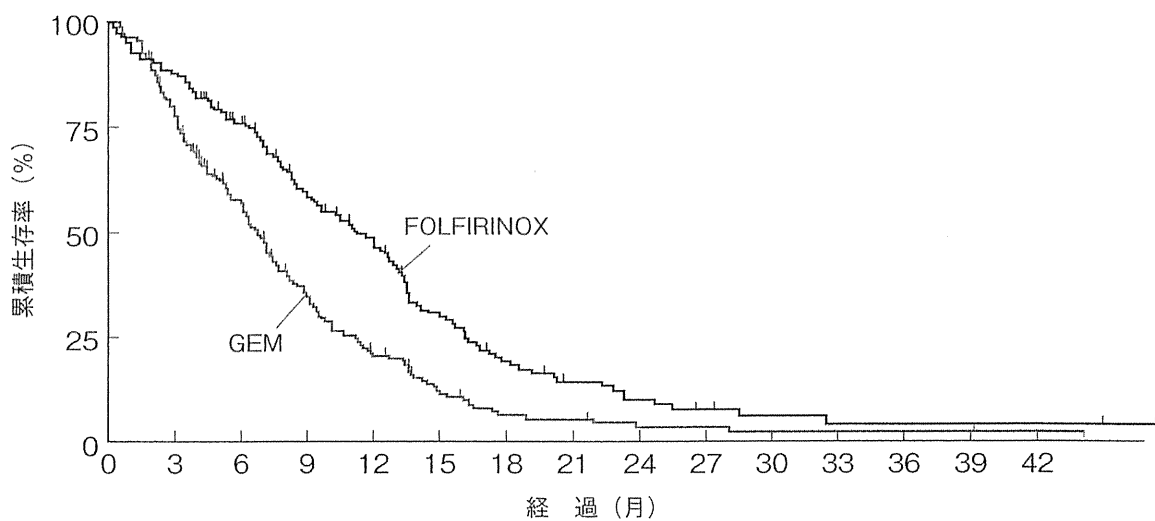
図3. 進行膵癌に対する GEM療法と nab-paclitaxel + GEM療法の第Ⅲ相試験 (MPACT 試験) における両群の生存曲線 (文献8より引用改変)

療オプションとの位置づけにとどまっていた。

また、2013年の ASCO で局所進行膵癌を対象とした第Ⅲ相試験 (LAP 07) の結果が報告され、その中で erlotinib に関する重要な情報が報告された。この試験は局所進行膵癌患者に対する化学放射線療法の有用性 (主要評価項目) と、erlotinib の GEM への上乗せ効果 (副次的評価項目) の両者を評価するデザインであったが、erlotinib の上乗せ効果が示されなかった (HR 1.19, 95 % CI 0.97 ~ 1.45, GEM 群対 erlotinib + GEM 群の生存期間中央値 13.6 ヲ月対 11.9 ヲ月  $p = 0.093$ )<sup>7)</sup>。このことから、erlotinib の進行膵癌治療へのインパクトはさらに小さなものになることが予想される。この研究では主要評価項目である化学放射線療法についても全身化学療法に対する優位性は示されなかった。従来局所進行膵癌に対する化学放射線療法については、有用性についても支持する報告と否定的な報告の両者があり議論されてきたが、この試験の結果はそこにも一石を投じる結果となっ

た。Nab-paclitaxel + GEM に関しては 2013 年の ASCO-Gastrointestinal Symposium で第Ⅲ相試験の結果が報告され、有意な延命効果が示された (図3) [HR 0.72, 95 % CI 0.617 ~ 0.835, GEM 群対 nab-paclitaxel + GEM 群の生存期間中央値 6.7 ヲ月対 8.5 ヲ月,  $p = 0.00015$ ]<sup>8)</sup>。日本でも現在治験が進行中である。GEM 単剤に対する上乗せ効果が明確に示されており、有害事象も現在までの報告をみる限り好中球減少 (38 %), 疲労 (17 %), 末梢神経障害 (17 %) など、比較的管理がしやすく生命に直結しないものが主体である。そのためこの報告は臨床医からは好意的に受け入れられており、今後の GEM 含有レジメンの第一候補として期待されている。

GEM を含まない併用療法としては、2010 年に 5-FU/calcium folinate + irinotecan + oxaliplatin (FOLFIRINOX) の GEM に対する優越性が第Ⅲ相試験で示された (図4) [HR 0.57, 95 % CI 0.45 ~ 0.73, GEM 群対 FOLFIRINOX 群の生存期間中央



No. at risk	
GEM	171 134 89 48 28 14 7 6 3 3 2 2 2 2 1
FOLFIRINOX	171 146 116 81 62 34 20 13 9 5 3 2 2 2 2

	CDDP + GEM	GEM
全生存期間中央値	11.1 ヲ月	6.8 ヲ月
無増悪生存期間中央値	6.4 ヲ月	3.3 ヲ月
奏効率	31.6 %	9.4 %

図4. 進行膵癌に対する GEM療法と FOLFIRINOX療法の第Ⅲ相試験 (PRODIGE4/ACCORD11試験) における両群の生存曲線 (文献9より引用改変)

値6.8 ヲ月対11.1 ヲ月,  $p < 0.0001$ )<sup>9)</sup>. 国内でも FOLFIRINOX の治験は終了しており, 2013年5月に承認申請が提出され承認まじの状態である. Grade 3以上の有害事象として好中球減少 (45.7%), 発熱性好中球減少 (5.4%), 下痢 (12.7%), 嘔吐 (14.5%), 疲労 (23.6%) などが報告されており, 副作用の強いレジメンと考えるべきで, 国内での臨床導入後も慎重な観察と十分な副作用対策が望まれる. 国内外で, 投与量を減らしたりボーラスの5-FUを抜くなど, 副作用の軽減をめざしてレジメン自体を modifyする提案も散見するが, その際には有効性まで減弱しないか十分な評価が必要である. 有効性の観点から nab-paclitaxel + GEMと FOLFIRINOXのうちどちらがより進行膵癌に対して優れているかについては今後の検討課題である.

一方, S-1は膵癌に対する key drugとして日本を中心に単剤あるいは GEMとの併用で独自に開

発がすすめられてきた. そこで進行膵癌を対象に GEM単剤療法に対する S-1単剤療法の非劣性, GEM + S-1併用療法 (GS療法) の優越性を検証するためのランダム化第Ⅲ相試験 (GEST試験) が日本と台湾で実施された<sup>10)</sup>. その結果, 生存期間中央値は GEM群8.8 ヲ月, S-1群9.7 ヲ月, GS群10.1 ヲ月で GEM単剤療法に対する S-1単剤療法の非劣性が示された (HR 0.96, 97.5% CI 0.78 ~ 1.18,  $p < 0.001$ ) が, GS療法の優越性は示されなかった (HR 0.88, 97.5% CI 0.71 ~ 1.08,  $p = 0.15$ ). 本試験の結果により, S-1単剤療法は進行膵癌に対する一次治療の選択肢の一つとなることが示された.

以上より, 進行膵癌に対する化学療法の現状をまとめると, 1996年来の標準療法である GEMと同等の治療成績が示されたのが S-1単剤療法, 明確にアドバンテージを示すことができた多剤併用レジメンが nab-paclitaxel + GEMと FOLFIRINOX



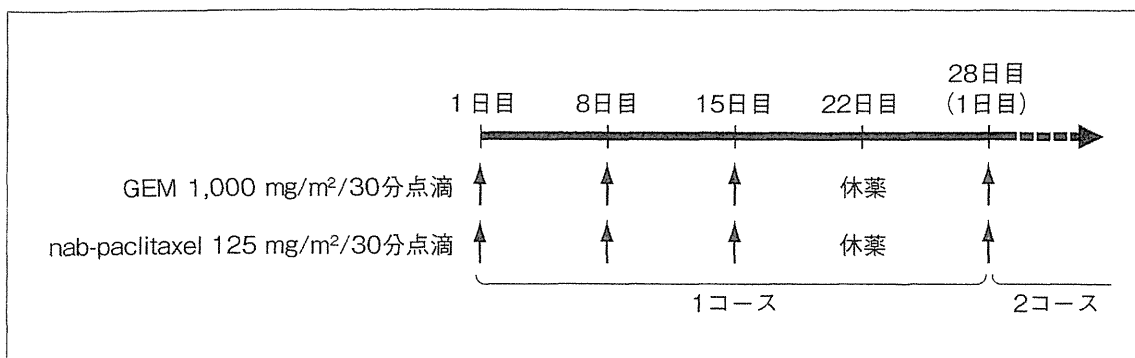


図5. Nab-paclitaxel + GEM療法

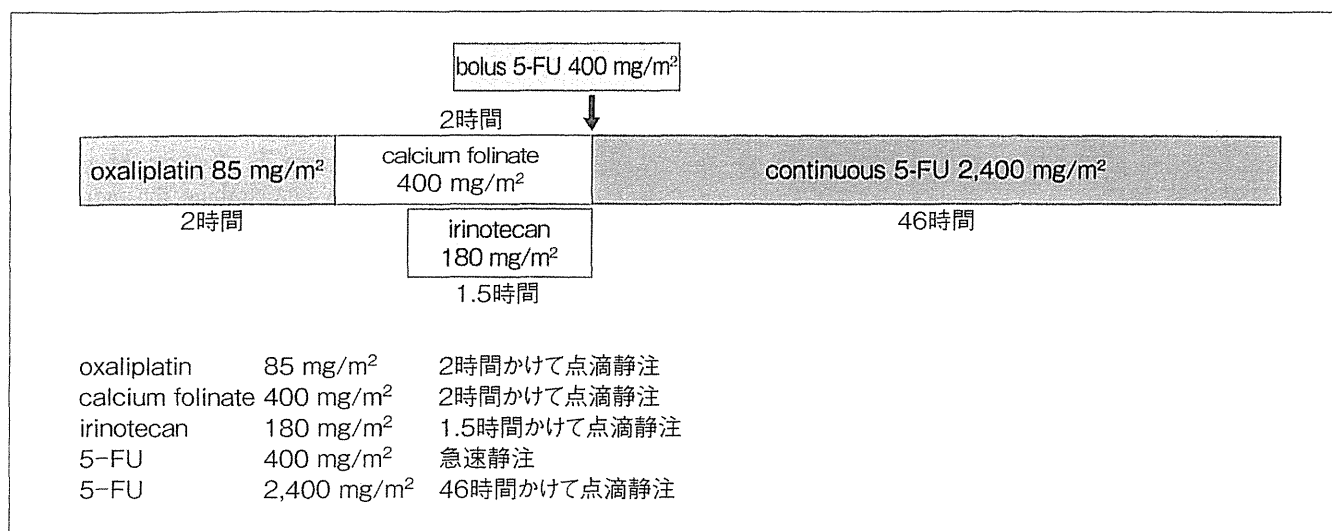


図6. FOLFIRINOX療法(1コース:2週間)

で、日常臨床の現場では全身状態などの状況に応じてこれらのレジメンを使い分けていくのが適切と思われる。後二者は2013年6月現在国内で保険診療での使用はできないため、早期の臨床導入が望まれる。

Nab-paclitaxel + GEM, FOLFIRINOXの投与スケジュールを図5, 6に示す。GEMは比較的副作用が少ない抗癌薬であるが、まれに間質性肺炎を起こすため(1%), 呼吸困難や空咳などの呼吸器症状の出現時や熱発時は注意を要する。S-1に関しては、排便コントロールが不良となりがちな膵癌患者においては下痢の予防・管理が重要である。また、腎障害がある場合は5-FUの異化代謝酵素阻害薬 gimeracilの腎排泄が低下し、副作用が増強する可能性があるため、適正使用の目安に従いクレアチニンクリアランスに応じた減量が必要となる。Erlotinib + GEMでは特に間質性肺炎(8.5%)への注意が必要で、治療開始前の十分な

安全性情報の説明と治療確認シートの交付、治療中の頻回の画像検査など慎重な対応(適正使用ガイドを参照)が求められている。挫瘡様皮疹に対しては、ステロイド剤外用や minocycline hydrochloride内服の対応がとられている。Nab-paclitaxel + GEMや FOLFIRINOXでは前述の副作用を念頭において対応する必要があるが、いずれも限られた患者数での情報であるため、臨床導入後も副作用情報の共有が重要である。

○—○—○—○—○ おわりに ○—○—○—○

胆道癌、膵癌ともに以前はGEM単剤、S-1単剤といった、比較的副作用も軽く、シンプルな治療レジメンが主体であったが、近年になり治療開発がすすむにつれ併用療法が主体となりつつある。このため治療レジメンが複雑化し、副作用管理の重要性が増している。分子標的治療薬の開発にも関心が集まっており、今後有効性が示された

分子標的薬が登場すればバイオマーカーによる個別化医療もすすんでいくことが予想される。そのため、癌薬物療法に関する十分な知識を有しトレーニングを積んだ専門家による対応が重要となってくる。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) Valle J, Wasan H, Palmer DH et al : Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med 362 : 1273-1281, 2010
- 2) Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A et al : Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer ; a comparative multicentre study in Japan. Br J Cancer 103 : 469-474, 2010
- 3) Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ et al : Antiemetics ; American society of clinical oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 29 : 4189-4198, 2011
- 4) Antiemesis. NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) 2013 ; Version I.
- 5) Burris III HA, Moore MJ, Andersen J et al : 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
- 6) 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
- 7) Huguet F, Laethem JV, Goldstein D et al : Comparison of chemoradiotherapy (CRT) and chemotherapy (CT) in patients with a locally advanced pancreatic cancer (LAPC) controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib ; final results of the international phase III LAP 07 study. ASCO Annual Meeting 2013, LBA4003
- 8) Von Hoff DD, Ervin TJ, Arena FP et al : Randomized phase III study of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas (MPACT). Gastrointestinal Cancers Symposium 2013
- 9) Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al : FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 364 : 1817-1825, 2011
- 10) Ueno H, Ioka T, Ikeda M et al : Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan ; GEST study. J Clin Oncol 31 : 1640-1648, 2013

\*

\*

\*



■Gayet (ガイエ) 教授の腹腔鏡下肝胆膵手術を、約 30 術式、5 時間の DVD に収録。

## Gayet 腹腔鏡下肝胆膵手術 (DVD 付)

ムービーでみる局所解剖

著 石沢武彰 / Brice Gayet

■A4判・190頁 2012.10. ISBN978-4-524-26966-2

定価 23,100 円 (本体 22,000 円+税 5%)



## 膵・胆道癌薬物療法：臨床試験を読む！—最新の動向と実地診療へのインパクト—

局所進行または転移性膵癌に対する GEM + S-1 併用療法，  
S-1 単剤療法，または GEM 単剤療法の  
ランダム化第Ⅲ相試験：GEST 試験

林 秀幸<sup>1)</sup>・上野 秀樹<sup>1)</sup>・柴 知史<sup>1)</sup>・近藤 俊輔<sup>1)</sup>  
森実 千種<sup>1)</sup>・池田 公史<sup>2)</sup>・奥坂 拓志<sup>1)</sup>

要約：Gemcitabine (GEM) の登場以降，GEM 単剤療法が切除不能進行膵癌に対する標準治療であった。一方，S-1 は膵癌に対する key drug として本邦で単剤あるいは GEM との併用で独自に開発が進められてきた。そこで進行膵癌を対象に GEM 単剤療法に対する S-1 単剤療法の非劣性，GEM+S-1 併用療法 (GS 療法) の優越性を検証するためのランダム化第Ⅲ相試験 (GEST 試験) が日本と台湾で実施された。結果，生存期間中央値は GEM 群 8.8 ヶ月，S-1 群 9.7 ヶ月，GS 群 10.1 ヶ月で GEM 単剤療法に対する S-1 単剤療法の非劣性が示された (ハザード比：0.96，97.5%信頼区間：0.78~1.18， $p < 0.001$ )。しかし，GS 療法の優越性は示されなかった (ハザード比：0.88，97.5%信頼区間：0.71~1.08， $p = 0.15$ )。本試験の結果により，S-1 単剤療法は局所進行および転移性膵癌に対する一次治療の選択肢の一つとなることが示された。

Key words：切除不能進行膵癌，GEM 単剤療法，S-1 単剤療法，GEM+S-1 併用療法 (GS 療法)

## はじめに

5-fluorouracil (5-FU) と gemcitabine (GEM) を比較した第Ⅲ相試験の結果，主要評価項目の症状緩和効果 (GEM 群：25%，5-FU 群：5%) のみならず全生存期間 (overall survival：OS) に関しても GEM の優越性が示された [生存期間中央値 (median survival time：MST)：GEM 群 5.65 ヶ月 vs. 5-FU 群 4.41 ヶ月， $p = 0.0025$ ]<sup>1)</sup>。以降，GEM 単剤療法が切除不能進行膵癌に対する標準治療とされてきた。

その後さらなる治療成績の向上を目指して，GEM と他の抗癌剤との併用療法が数多く試みられてきたが，第Ⅲ相試験で有意な OS の延長を示したのは GEM+erlotinib 併用療法のみであった (MST：GEM+erlotinib 群 6.24 vs. GEM 群 5.91，ハザード比：0.82， $p = 0.038$ )<sup>2)</sup>。しかし GEM+erlotinib 併用療法に関しても，OS の改善が大きくなかったことから副作用やコストを考慮した臨床的意義に関してはコンセンサスが得られておらず，GEM 単剤療法に置き換わる位置づけにはならなかった。

一方，本邦では経口フッ化ピリミジン薬である S-1 の開発が膵癌に対して独自に進められてきた。進行膵癌に対する S-1 単剤療法の第Ⅱ相試験では 37.5% の奏効割合と 9.2 ヶ月の MST が示され<sup>3)</sup>，GEM+S-1 併用療法 (GS 療法) の二つの第Ⅱ相試験ではそれぞれ 44.4% と 48.5% の奏効割合と 10.1 ヶ月と 12.5 ヶ月の MST が示された<sup>4,5)</sup>。これらの有望な試験結果を受けて，GEM 単剤療法に対する S-1 単剤療法の OS における非劣性と GEM 単剤療法に対する GS 療法の優越性

Randomized Phase III Study of Gemcitabine Plus S-1, S-1 Alone, or Gemcitabine Alone in Patients with Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer in Japan and Taiwan：GEST Study

Hideyuki Hayashi et al

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

2) 同 東病院肝胆膵内科

登録期間：2007年6月～2009年10月

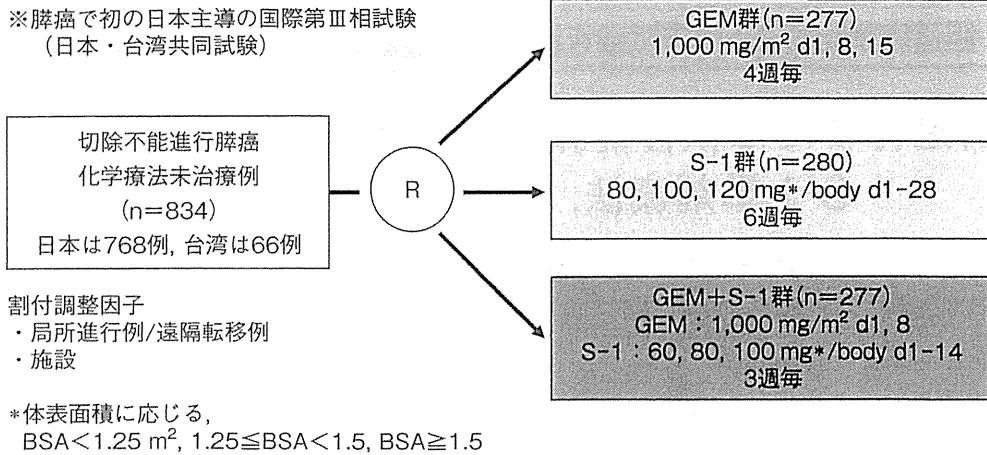


図1 試験デザイン

を検証することを目的にランダム化第Ⅲ相試験 (Gemcitabine and S-1 Trial: GEST) が日本と台湾で実施された。

## I. 対象および方法

### 1. 試験デザイン (図1)

本研究はオープンラベル多施設共同ランダム化第Ⅲ相試験である。主目的は、局所進行膵癌および転移性膵癌を対象にOSに関するGEM単剤療法に対するS-1単剤療法の非劣性、およびGEM単剤療法に対するGS療法の優越性を検証することであり、病期(局所進行/遠隔転移)と施設が割付調整因子に用いられた。

### 2. 対象 (表1)

病理組織学的検査にて腺癌もしくは腺扁平上皮癌であることが確認された局所進行または転移性膵癌で、膵癌に対する手術以外の前治療歴なし、全身状態良好( ECOG Performance Status 0または1)、年齢20～79歳などを主な適格基準とした。

### 3. 評価項目および統計方法 (表2)

主要評価項目はOS、副次的評価項目は無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS)、奏効割合、有害事象・副作用発現割合、QOL (quality of life) に定められた。

統計学的事項に関しては非劣性と優越性の二つの仮説を検証することから試験全体の有意水準を片側0.025に抑えるために、それぞれの比較における有意水準を片側0.0125とした。MSTをGEM群7.5ヵ月、S-1群8ヵ月、GS群10.5ヵ月と想定し、非劣性の許容限界をハザード比1.33に設定した場合、1群あたり250例とすると、どちらの仮説検証についても90%以上の

表1 主な適格基準

- |                                            |
|--------------------------------------------|
| 1. 腺癌又は腺扁平上皮癌であることが病理組織学的検査にて確認されている膵癌を有する |
| 2. 切除が不能な進行膵癌 (局所進行膵癌, 再発膵癌を含む) である        |
| 3. 膵癌に対する切除以外の前治療が実施されていない                 |
| 4. 登録時の年齢が20歳以上80歳未満                       |
| 5. ECOG Performance Statusが0または1           |
| 6. 主要臓器の機能が十分に保持されている                      |
| 7. 肺線維症または間質性肺炎, 水様性の下痢がない                 |

検出力を確保できることから3群合わせて総症例数750例を目標症例数とした。

## II. 結果

### 1. 患者背景 (表3)

2007年6月から2009年10月までの間に834人の切除不能進行膵癌患者 (日本から768人, 台湾から66人) が登録された。それらの中から同意取得の逸脱があった2人を除いた832人がFAS (full analysis set) 集団とされた。各群間の患者背景に特記すべき差は認められず、比較可能性は担保されていた。

### 2. 有効性 (図2, 3, 表4)

MSTはGEM群8.8ヵ月, S-1群9.7ヵ月, GS群10.1ヵ月であった。GEM単剤療法に対するS-1単剤療法の非劣性に関しては、ハザード比の97.5%信頼区間 (confidence interval: CI) が事前に設定した非劣性マージンの1.33を超えておらず、GEM単剤療法に対するS-1単剤療法の非劣性が示された (ハザード比: 0.96, 97.5% CI: 0.78～1.18,  $p < 0.001$ )。一方でGEM単剤療法に対するGS療法の優越性は示されなかった (ハザード

表 2 評価項目および統計方法

主要評価項目：全生存期間 (OS)
副次的評価項目：無増悪生存期間 (PFS), 奏効割合 有害事象・副作用発現割合, QOL (EQ-5D <sup>※</sup> に基づく)
計画したサンプルサイズ：各群 250 例で合計 750 例 (680 イベント)
優越性の検定 (GEM vs. GS)：OS における 7.5ヵ月 (GEM 群) から 10.5ヵ月 (GS 群) への延長 (HR: 0.71)
非劣性の検定 (GEM vs. S-1)：OS における S-1 群の設定 8.0ヵ月 (非劣性マージン HR $\leq$ 1.33)
検出力：90% (おのおのの比較における有意水準：片側 0.0125)
※EQ-5D：Euro-QOL 5D 健康水準の変化を基数的に評価するための QOL 質問票

表 3 患者背景

	GEM 群 n=277	S-1 群 n=280	GS 群 n=275
年齢中央値 (歳)	65	64	65
女性/男性 (%)	39/61	39/61	43/57
ECOG PS 0/1 (%)	65/35	64/36	63/37
局所進行/転移性 (%)	24/76	24/76	25/75
膀胱切除歴 (%)	8	6	10
減黄例 (%)	27	23	24

ド比: 0.88, 97.5% CI: 0.71~1.08,  $p=0.015$ ) (図 2)。

PFS に関しては中央値が GEM 群 4.1ヵ月, S-1 群 3.8ヵ月, GS 群 5.7ヵ月で, GEM 単剤療法に対する S-1 単剤療法の非劣性 (ハザード比: 1.09, 97.5% CI: 0.90~1.33,  $p=0.02$ ) と, GEM 単剤療法に対する GS 療法の優越性が示された (ハザード比: 0.66, 97.5% CI: 0.54~0.81,  $p<0.001$ ) (図 3)。

奏効割合は GEM 群 13%, S-1 群 21%, GS 群 29% であり, S-1 単剤療法 ( $p=0.02$ ) および GS 療法 ( $p<0.001$ ) は GEM 単剤療法と比較して有意に高かった (表 4)。

QOL については quality-adjusted life-years (QALYs) に関する解析が行われ, 死亡例を 0 として扱った場合, GEM 群, S-1 群, GS 群の QALYs 中央値はそれぞれ 0.401, 0.420, 0.525 であった。QALYs は GEM 群と S-1 群の間に差は認められず ( $p=0.56$ ), GS 群は GEM 群よりも有意に良好であった ( $p<0.001$ )。

### 3. 安全性 (表 5)

GEM 単剤療法では S-1 単剤療法に比べて骨髄抑制が強く発現し, 肝機能障害の発現頻度も多かった。また grade 3 以上の間質性肺炎が 2% 認められた。S-1 単剤療法では主に下痢や食欲不振といった消化器毒性が認められた。GS 療法では GEM と S-1 の両者の毒性プロファイルが認められ, GEM 単剤療法に比べてさらに骨髄抑制が強い傾向があった。しかしながらいずれの群も認容可能なものであると判断された。

### 4. サブグループ解析 (図 4)

ベースライン時の患者背景因子別に OS のサブグループ解析を行った。GEM 群と S-1 群の間に有意な交互作用を認める因子はみられなかった。一方, GS 群に関しては局所進行例および PS 1 の患者において GEM 群よりも OS が良好な傾向が認められた。

## III. 考 察

本研究は切除不能進行膀胱癌患者を対象とした一次化学療法に関するランダム化第 III 相試験であり, GEM 単剤療法に対する S-1 単剤療法の非劣性と, GS 療法の優越性が検証された。その結果, GEM 単剤療法に対する S-1 単剤療法の非劣性は証明され, GS 療法の優越性は示されなかった。

主要評価項目である OS に関して, S-1 単剤療法を受けた患者群は GEM 単剤療法を受けた患者群と同様の生存曲線を示し, 副次評価項目の PFS に関しても非劣性が証明された。したがって, 本研究の対象になった PS 0-1 の切除不能進行膀胱癌患者に対して, S-1 単剤療法は GEM 単剤療法と同等の効果を有する薬剤であることが明らかになった。二つの薬剤の毒性プロファイルは若干異なっており, 好中球減少などの骨髄抑制は GEM 単剤療法に多く, 下痢などの消化器毒性は S-1 単剤療法に多い傾向があったが, いずれの薬剤においても重篤な有害事象は稀であり, 忍容性は良好であった。また, QOL 解析においても S-1 単剤療法と GEM 単剤療法は同等であることが示された。以上より, S-1 単剤療法は GEM 単剤療法と同等の効果と安全性を有する薬剤であることが本研究で示され, 切除不能進行膀胱癌に対する標準治療の一つになることが証明された。切除不能進行膀胱癌に対して長らく標準治療とされてきた GEM 単剤療法に対して, 単剤で非劣性を示したのは S-1 単剤療法が初めてである。GEM 単剤療法と S-1 単剤療法の使い分けに関しては, 患者背景因子を用いた OS のサブグループ解析にて GEM 群と S-1

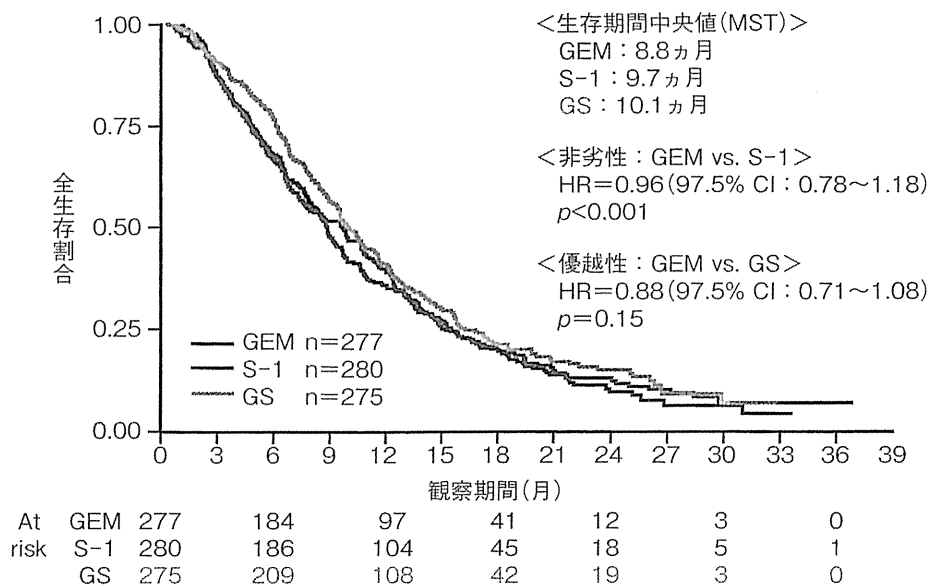


図 2 全生存期間

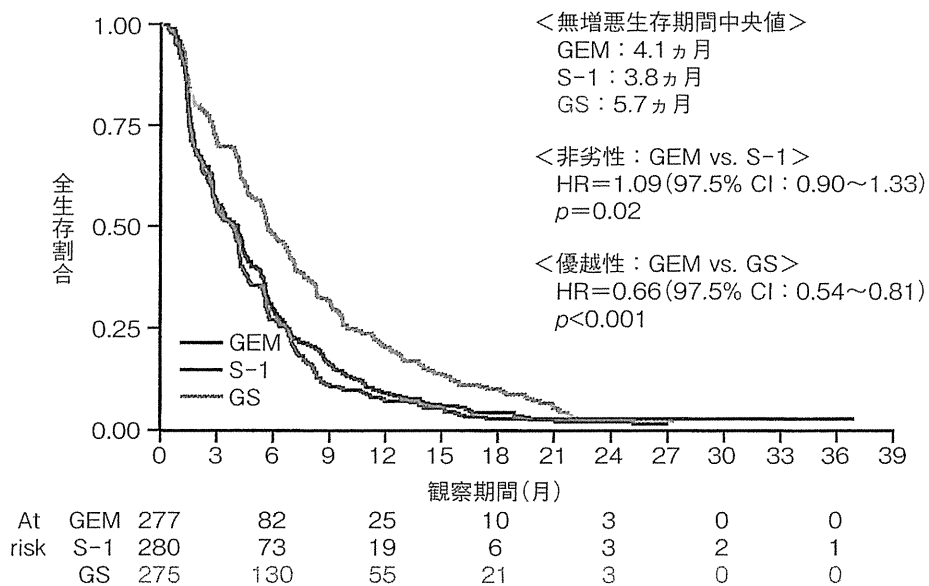


図 3 無増悪生存期間

表 4 奏効割合

	GEM群	S-1群	GS群
症例数	241	248	242
CR+PR	32	52	71
奏効割合	13%	21%	29%

GEM群 vs. S-1群 :  $p = 0.02$   
 GEM群 vs. GS群 :  $p < 0.001$

群の間に有意な交互作用を示す因子はみられなかったことや、GEMやS-1の効果を治療前に予測できるバイオマーカーなどが見つかっていないことから、それぞれの薬剤の利点や毒性プロファイルを患者に説明し

た上で、患者の状況に合わせて両者を使い分けていくことが現実的な方法と考えられる。例えば治療開始前より下痢などの消化器症状がある患者にはGEMを、骨髄機能が低下している患者にはS-1を、といったような使い分けの治療戦略が考えられる。

一方、GS療法に関しては、GEM単剤療法よりも奏効割合が有意に高く、PFSやQOLも明らかに優れていたが、OSに関してはやや良い傾向にあったものの優越性は示されなかった。PFSに関しては有意に良好であったにも関わらず、OSで優越性を示すことができなかった理由の一つには、後治療の影響が考えられる。二次治療移行率はGEM群が69%、S-1群が71%、

表 5 主な有害事象

有害事象	GEM群 (n=273)		S-1群 (n=272)		GS群 (n=267)	
	Any (%)	Gr. ≥3 (%)	Any (%)	Gr. ≥3 (%)	Any (%)	Gr. ≥3 (%)
貧血	80	14	68	10	85	17
白血球減少	76	19	43	4	88	38
好中球減少	68	41	34	9	83	62
血小板減少	78	11	46	2	81	17
ALT 増加	58	15	42	6	60	11
AST 増加	60	15	49	8	61	12
ビリルビン増加	26	10	53	14	39	9
クレアチニン増加	18	1	19	1	16	0.4
疲労	45	4	53	7	66	5
脱毛	11	—	3	—	18	—
皮疹	28	1	19	1	41	4
食欲不振	58	7	66	11	65	9
下痢	21	1	39	6	38	5
口内炎	14	0	25	1	34	2
悪心	43	2	54	2	55	5
嘔吐	27	1	32	2	34	5
発熱性好中球減少	0.4	0.4	0.4	0.4	2	2
間質性肺炎	3	2	0.4	0	2	1

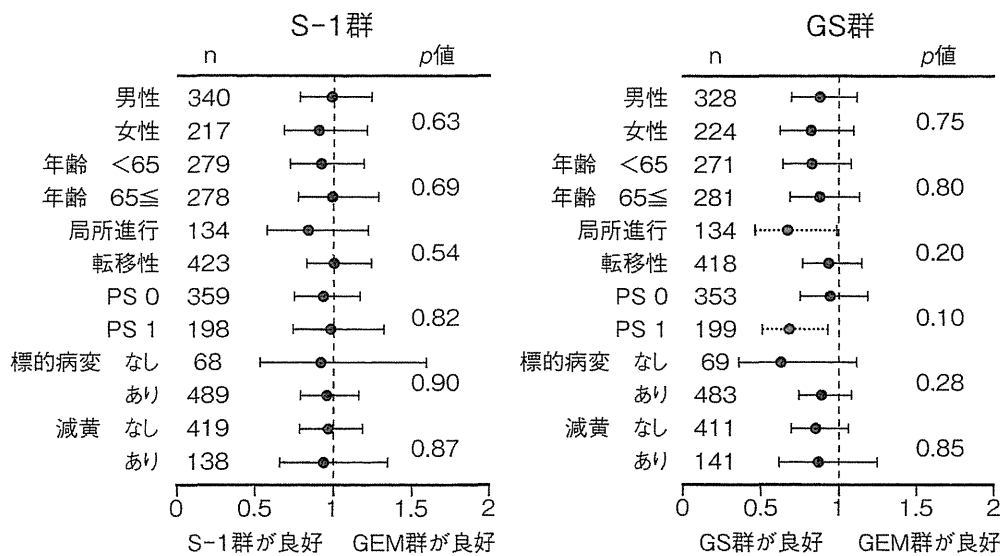


図 4 サブグループ解析 (全生存期間)

GS群が67%で群間に差は認められなかった。一方、二次治療の内容に関して、GEM群では51%でS-1を、S-1群では59%でGEMを、GS群では58%で一次治療において不応となったGEMやS-1を使用した後治療が行われていた。本研究におけるGEM群のMSTは8.8ヵ月とこれまでに報告されたGEM単剤療法の成績と比較して長く、その理由としてGEM群の約半数でS-1を使用した二次治療を受けていたことが考えられる。GEM単剤療法に抵抗性となった膀胱癌に対するS-

1単剤療法の第II相試験では15%の奏効割合と58%の病勢制御割合が報告されており<sup>6)</sup>、有望な後治療が控えていなかったGS群とは対照的に、GEM群では後治療にS-1が控えていたことが、PFSで開いた差がOSで縮まった理由として考えられる。GS療法はPFSで優越性を示したものの、OSでは有意差を示せなかったこと、また単剤療法と比較して毒性がやや強かった事実を踏まえると、本研究よりGEMとS-1の使用に関しては同時 (concurrent) に投与する必要はなく、

連続的 (sequential) に投与すれば良いことが示唆される。ただし、GS療法に関しては、既述したようないくつかの利点を有することや、サブグループ解析では局所進行例やPS 1例に良好な傾向がみられたことから、GS療法の利点が活かせる対象や治療戦略を見出す研究の余地は残されていると思われる。

近年、海外では5-FUを含む多剤併用レジメンのFOLFIRINOX療法がGEM単剤療法に対して明瞭な優越性を示し、切除不能進行膵癌に対する新たな一次治療の一つとして普及しつつある。しかしFOLFIRINOX療法では5-FUを持続静注するために中心静脈リザーバーの留置が必要となる。本研究によりS-1が膵癌に対するkey drugであることが示されたことから、今後は5-FUの持続静注を経口薬のS-1に置き換えた5-FU based regimenの開発が進むことが期待される。また、本邦での状況と異なり、S-1はまだ世界的に普及した薬剤ではないが、本研究や術後化学療法におけるGEM単剤療法に対するS-1単剤療法の優越性を示したJASPAC01試験の結果を受けて、今後膵癌の治療開発においてS-1への関心が世界的にも高まることが予測される。

## おわりに

本研究により、切除不能進行膵癌においてGEM単剤療法に対するS-1単剤療法の非劣性が証明され、S-1単剤療法は局所進行膵癌および転移性膵癌に対する一次治療の選択肢の一つになることが示された。今後

S-1を含んだ治療開発が進み、膵癌の治療成績がさらに向上することを期待したい。

## 参考文献

- 1) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. : 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.
- 2) 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.
- 3) Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, et al. : A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **61** : 615-621, 2008.
- 4) Ueno H, Okusaka T, Furuse J, et al. : Multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy (GS Therapy) in patients with metastatic pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* **41** : 953-958, 2011.
- 5) Nakamura K, Yamaguchi T, Ishihara T, et al. : Phase II trial of oral S-1 combined with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* **94** : 1575-1579, 2006.
- 6) Morizane C, Okusaka T, Furuse J, et al. : A phase II study of S-1 in gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **63** : 313-319, 2009.

\* \* \*



## 総説

梅田 泉  
藤井 博史

国立がん研究センター

日耳鼻 116: 933-940, 2013

「他領域からのトピックス」  
臨床応用を目指した分子イメージング研究の  
現状と今後の展望

分子イメージングは、生体内の種々の生理現象や病態を *in vivo* で可視化し、評価する技術であり、ライフサイエンス研究のキーテクノロジーとして、この10年で長足の発展を遂げた。分子イメージング研究ではさまざまなモダリティが活用されているが、その中で核医学検査は感度が極めて高く、体深部からの信号も定量的に測定できるといった利点があり、現時点では臨床に最も近い位置にある。既にいくつかの検査が疾病診断の有用な手法として実地診療で用いられている。例えば  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 検査は頭頸部癌を含めたがんの病態評価に有用であり、また放射線治療を行う上で、照射野決定等に有用な情報を与える。さらに、RECIST での判定の難しい分子標的薬の早期治療効果判定への応用も期待されている。その他、放射性 Cu 標識 ATSM による腫瘍内低酸素イメージングなど、生体機能を評価する多くの分子イメージングプローブが臨床研究に進んでいる。分子イメージング技術は新薬開発のツールとしても活用されている。新薬候補化合物自体を標識することで、薬物の体内動態を同一個体で経時的に *in vivo* で可視化でき、定量的に評価できる。また、薬物の標的部位と特異的に作用するプローブを用いて受容体占有率を測定し、副作用を含めた検討から至適投与用量を決定することも可能であろう。新薬候補化合物の作用機序に基づいた生体応答をイメージングすることで、薬効の評価や proof of concept の取得も試みられている。光イメージング技術は、現時点では臨床応用に制限があるものの、プローブの分子設計の工夫と内視鏡や体腔鏡などとの組み合わせにより、微小癌の検出や癌特異的治療など新しい臨床応用への道が開拓されつつある。さらに、診断と治療を一体化し、効果をリアルタイムに観察しながら治療を進める “theranostics” という試みも始まっている。

キーワード：分子イメージング、疾病診断、治療効果判定、イメージングバイオマーカー、マイクロドーズ臨床試験、セラノスティクス

## はじめに

分子イメージング研究は、2003年に米国国立衛生研究所 (NIH) が近未来のアメリカの医学・生物学研究が進むべき目標として示した「NIH ロードマップ」の5本の柱の一つとして掲げられ、多額の国家予算が投入され、研究が強力に推進されたことにより注目されるようになった。これに続いて、欧州でも強力な研究推進がなされ、2004年にはわが国でも総合科学技術会議で重点推進研究の一つとして分子イメージングが位置づけられ、文部科学省、経済産業省、厚生労働省がそれぞれ研究開

発プロジェクトを創設して、研究の推進が図られている。この結果、分子イメージング研究は、世界規模でライフサイエンスを飛躍的に発展させるキーテクノロジーとして、この10年で長足の進歩を遂げた。当初、遺伝子やタンパク質などの「分子」のさまざまな動態を細胞や組織のレベルで可視化する技術であったが、最近では、生体内でのさまざまな生理的事象を *in vivo* で可視化し評価する手法に発展している<sup>1)2)3)</sup>。初期の生物学や基礎医学領域を中心とした研究から、病態解明や疾病の診断・治療など「臨床への応用」を明確な目標とした研究に進

展し、また、核医学、MRI、光イメージングといったモダリティ別の研究体系から、複合イメージング研究が展開されるようになった。本稿ではまず、分子イメージングに用いられる種々のモダリティを紹介し、その上で臨床応用を目指した分子イメージングを中心に、最近の話題を提供したい。

### 1. 分子イメージング研究のモダリティと特長

分子イメージング研究の3本柱は、核医学、MRI/MRS、光イメージングであり、最近、光音響イメージングやラマン分光などの新たなモダリティも加わっている。黎明期には、これらのモダリティは個別に扱われていたが、近年は、これらの複数のモダリティを融合させて、多様な情報を得る研究が主流になっている。

#### 1) 核医学 (PET, SPECT)

微量の放射性同位元素 (ラジオアイソトープ: RI) で標識された化合物を分子プローブとして投与し、放出される放射線を体外から検出し、画像化することで、プローブの体内動態や体内分布を可視化する検査法である。プローブとしては標的に応じて低分子化合物からペプチド、抗体のような高分子化合物までさまざまなものが用いられる。分子プローブの体内動態を可視化するという点で、核医学検査は元祖、分子イメージングといえよう。

放出される光子が1本 (single photon, 複数であっても対をなさないものを含める) の核種 ( $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$  など) を利用する検査 (その断層撮像が single photon emission computed tomography; SPECT) と、陽電子 (positron) 放出核種 ( $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  など) を利用する検査 (positron emission tomography; PET) とがある。いずれも、感度が極めて高く (pM ( $10^{-12}\text{M}$ ) 程度でも測定可能)、定量性にも優れ、また体内深部も画像化できるという特長を持つ。核医学検査のいくつかは、すでに臨床応用されており、“臨床”分子イメージングを実現させている検査法といえる。

#### 2) MRI, MRS

MRIは核磁気共鳴現象 (nuclear magnetic resonance: NMR) と呼ばれる静磁場中の原子核が固有の周波数の電磁波と共鳴する現象を利用して、組織の性状を可視化する画像診断技術である。シークエンスと呼ばれる信号収集のための電磁波 (RF波) の印加方法により、多様な信号 (生体情報) を得ることができる。さらに、繰り返し撮像が可能、空間分解能に優れ、放射線被曝がない、などの特長を有し、今日の医療現場で不可欠な画像診断検査となっている。ただし、MRI信号の検出感度は核医学や光イメージングの計測に比べて6~8桁異なる

り、著しく低い。臨床MRI検査の大半は、人体の2/3を占める水分子中の水素原子核 $^1\text{H}$ の信号を画像化しており、膨大な量の信号源で感度の悪さを補っている。MRI検査においても、体内の特定の分子を可視化するために、核医学検査のように分子プローブの投与が検討されている。しかし、低感度ゆえに微量分子を標的としたイメージングは難しい。このため、hyperpolarizationやchemical energy saturation transfer (CEST) などの新規技術を導入し、高感度化を図っている<sup>4)5)6)</sup>。

また、生体内のある領域中のNMR信号をスペクトル表示する検査法をMR spectroscopy (MRS) と呼んでいる。通常、横軸が周波数を、縦軸が信号強度を示すグラフの形で表示され、chemical shiftと呼ばれる共鳴周波数のずれを解析することにより、その領域に含まれる分子の種類や量を知ることができる。

#### 3) 光イメージング

光イメージングは、生体から発せられる光信号を計測し、それを画像化する手法で、手技が簡単であるため、生物学や基礎医学領域で活用されているイメージング技術である。生物発光と蛍光とに大別される。発光イメージングは、ホタルが持つルシフェラーゼ酵素の生物発光反応を利用するものが多い。例えばルシフェラーゼを組み込んだがん細胞をマウスに移植し、基質であるD-ルシフェリンを投与すると、*in vivo*でがん細胞の体内動態を可視化できる。一方、蛍光イメージングでは生体内の蛍光物質に対して体外から励起光を照射し、生じた蛍光を検出し、画像化する。可視光領域の生体の*in vivo*イメージングでは組織中での吸収や散乱の影響を強く受けたり、自家蛍光が観察を妨害したりするため、最近では、生体での吸収・散乱が少ない近赤外領域に励起光、発光波長をもつ蛍光物質が用いられるようになっている<sup>7)8)</sup>。

光イメージングは、比較的感度が高く、測定装置が安価で、また法的規制も緩やかであるため、取り扱いが容易なのが魅力である。マウスなどの小動物分子イメージング研究では光イメージング研究が精力的に展開されている。光イメージングのもうひとつの大きな特長は、信号のON/OFFが可能なことであり、標的部位でのみ信号がONとなるactivatable probeの開発が進められている。これによって、より組織特異的な信号を得ることができるようになる。光イメージングでは深部の観察が難しいため、臨床応用は、現時点では体表面や体腔鏡を用いた観察、術中検査に限られている。しかしプローブの多様な分子設計は、今後の新たな展開を期待させる。

## 2. 臨床医学における分子イメージングへの期待

最近の分子生物学の研究成果に基づいて、各種の病態が分子レベルで解明されるようになり、分子医学の研究分野が確立しつつある。これを受けて、画像診断学においても分子レベルでの病態の可視化が求められるようになってきている。分子イメージングは、*in vivo*で生体内の分子の動態を可視化し、評価する技術であるため、この技術の臨床応用、すなわち臨床分子イメージング技術の確立を期待するのは、自然な流れである。

臨床分子イメージングでは、体内の微量の分子、たとえば濃度が $10^{-9}$ M程度といわれる脳内神経受容体やトランスポーターの局在の画像化が求められるため、高い感度と体深部の情報の定量的評価が重要となる。このため、臨床で利用できる分子イメージングのモダリティとしては核医学（PETおよびSPECT）検査に一日の長がある。実際に現在の臨床分子イメージング研究の大半は核医学手法によるものであり、また、将来的な展開戦略も核医学領域で最も具体的に示されている。このため、本稿では、臨床における分子イメージングの具体例として、核医学手法を用いた疾病診断、薬剤治療効果判定および生体機能診断を紹介する。

### 1) 疾病診断としての分子イメージング

現在、臨床画像診断検査として、X線CT検査、超音波検査、MRI検査、核医学検査などが実施されているが、核医学検査は、生体の機能情報を画像化するという特長を有している。現時点で疾病診断を目的として診療あるいは臨床研究に用いられている核医学プローブの代表的なものを表1にまとめた。神経受容体やアミノ酸合成、核酸合成など、疾病に密接に関連する分子群の可視化が実現している。このうち、SPECTプローブの大半は放射性医薬品として市販されており、実地診療で用いられている。一方、PETプローブは、 $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG)以外の薬剤は、自施設にサイクロトロンを設置し、合成を行わなければならないため、臨床研究の段階にあるものが多い。

これらの核医学プローブには巧みな分子設計が施してある。例えば、糖代謝活性を可視化する $^{18}\text{F}$ -FDGは、ブドウ糖の $\text{C}_2$ 位の水酸基を $^{18}\text{F}$ に置換した化合物である。 $^{18}\text{F}$ -FDGはブドウ糖と同様に担体輸送により細胞内に取り込まれるが、ブドウ糖がその後、解糖系によって二酸化炭素と水にまで分解されたり、グリコーゲンとして貯蔵されるのに対して、 $^{18}\text{F}$ -FDGは6-リン酸化体となった後は解糖系の基質とならず細胞内に留まる。その結果、 $^{18}\text{F}$ -FDGの集積量は、ブドウ糖の取込量を反映することになる。このように細胞に取り込まれた化合物が、代謝を受けて細胞内に留まる現象をmetabolic trap-

pingと呼んでいる。腫瘍細胞では、正常細胞に比して、ブドウ糖の細胞膜輸送担体であるglucose transporter (GLUT) 発現や解糖系第一段階酵素hexokinase (HK) 活性も亢進し、ブドウ糖の取込が増加しているため、 $^{18}\text{F}$ -FDGが高く集積し、腫瘍病巣の可視化が実現する(図1)。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT検査は高精度のがん画像診断に不可欠であり、わが国では、保険診療だけでなく、がん検診にも応用されている。

### 2) 薬物療法の治療効果判定における分子イメージング

これまで、疾病の診断、外科手術の適応決定や経過観察、治療効果判定等は、CT検査や超音波検査、MRI検査などの形態学的画像診断検査の結果に基づいて行われてきたが、臨床分子イメージングの急速な進展は、これらを置換する新しい診断方法を提起しつつある。がん、精神病やパーキンソン病、アルツハイマー病などの脳神経疾患、動脈硬化、再生医療等で、分子イメージング検査による治療効果判定が検討されている。例えば、固形がんの治療効果判定はこれまで、Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST<sup>9)</sup>により、腫瘍径の変化をCT検査やMRI検査で評価することが標準的であった。しかし、2001年承認のtrastuzumab (抗HER2抗体; Herceptin<sup>®</sup>)を皮切りに、imatinib (Bcr-Abl; Gleevec<sup>®</sup>)、gefitinib (上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI); Iressa<sup>®</sup>)、bevacizumab (抗血管内皮細胞増殖因子(VEGF)抗体; Avastin<sup>®</sup>)といった分子標的薬が登場し、がんの薬物療法は大きく変わった。2012年末にはcetuximab (EGFR-TKI; Erbitax<sup>®</sup>)が、頭頸部癌では初めての分子標的薬として保険適応となった。これらの分子標的薬は、主に細胞増殖にかかわる因子を阻害し、がんの増大を抑制することに主眼が置かれているため、治療効果を腫瘍径の変化で評価することは難しくなっており、RECISTに代わる判定基準が求められている。

$^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT検査による抗がん剤治療の早期効果判定および予後予測に関する臨床研究が実施されており、悪性リンパ腫、乳癌、大腸癌、食道癌、肺癌、消化管間質腫瘍などですでに有用性が報告されている<sup>10)11)</sup>。Wahlらは、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT検査によるがん治療効果判定としてPET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST)を提唱している<sup>12)</sup>。

### 3) イメージングバイオマーカーとしての分子イメージング

最近では、分子イメージング技術は生体の機能や、薬物の動態や標的部位との相互作用などを評価する有力な手段としても注目されるようになっており、これらを

表1 臨床で疾病診断に用いられている核医学領域の分子イメージングプローブ（臨床研究段階のものも含む）

標的分子など	イメージングプローブ		臨床診断
	SPECT プローブ	PET プローブ	
心血管イメージング（血流）	$^{201}\text{Tl}$ -塩化タリウム $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin	$^{13}\text{N}$ -アンモニア $^{15}\text{O}$ -水	心筋血流（虚血など）
心筋脂質代謝	$^{123}\text{I}$ -BMIPP		心筋代謝
心筋交感神経	$^{123}\text{I}$ -MIBG		心不全予後
脳神経イメージング（血流）	$^{123}\text{I}$ -IMP $^{123}\text{I}$ -ECD $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO	$^{15}\text{O}$ -水	脳血流（虚血など）
ドパミン系神経伝達機構		$^{18}\text{F}$ -フルオロ DOPA $^{11}\text{C}$ -CFT	パーキンソン病
ドパミン受容体 (D2 受容体)	$^{123}\text{I}$ -IBZM	$^{11}\text{C}$ -ラクロプライド $\text{N-}^{11}\text{C}$ -メチルスピペロン	パーキンソン病 統合失調症
中枢性ベンゾジアゼ ピン受容体	$^{123}\text{I}$ -イオマゼニル	$^{11}\text{C}$ -フロマゼニル	てんかん（焦点の検出）
$\beta$ アミロイド		$^{11}\text{C}$ -PIB ( $^{11}\text{C}$ -8-(4'-(meth- ylamino) phenyl) - 6 - hy- droxybenzothiazole (Pitts- burgh compound-B))	アルツハイマー病
がんのイメージング	糖代謝 グルコーストランス ポーター	$^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose (FDG)	がんの糖代謝
アミノ酸合成		$^{11}\text{C}$ -メチオニン	がんのタンパク質合成
核酸合成 (チミジンの取込)		$^{18}\text{F}$ -3'-deoxy- fluorothymidine (FLT)	核酸合成 がんの増殖
リン脂質代謝 コリントランスポーター		$^{11}\text{C}$ -コリン	がんのリン脂質代謝
低酸素状態		$^{18}\text{F}$ -fluoromisonidazole (FMISO) $^{60/62/64}\text{Cu}$ -methylthiosemicar- bazone (ATSM)	がんの低酸素状態
トランスフェリン受容体	$^{67}\text{Ga}$ -citrate		がん／炎症
リンパ節マクロファージ	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -スズコロイド		センチネルリンパ節同定
骨のイメージング	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDP	$^{18}\text{F}$ -フッ化ナトリウム	がんの骨転移

「機能診断用薬」「イメージングバイオマーカー」という新しい概念でまとめることが提案されている（放射性イメージング薬ガイダンスに関する草案<sup>13)</sup>）。

イメージングバイオマーカーの具体例としては、がん領域では分子標的薬の標的となる成長因子受容体の発現や変異の有無の測定、がん治療抵抗性を示す低酸素領域

の描出、アポトーシスの有無など、脳神経領域では神経伝達にかかわる受容体やトランスポーターの脳内分布や機能、神経伝達物資合成能の評価、アルツハイマー病の原因と目されているアミロイド $\beta$ タンパク質等の蓄積量や治療薬ドネベジルの標的であるアセチルコリンエステラーゼの酵素活性、血液脳関門での薬剤排泄トランス