

## SP 療法について

SP 療法 : S-1 ( ティーエスワン ) + CDDP ( シスプラチン )

			1	2	3	…	8	…	19	20	21	…	35
S-1	40 mg/m <sup>2</sup>	1日2回	○	○	○		○		○	○	○		
CDDP	60 mg/m <sup>2</sup>						↑						
													1コース / 35日

SP 療法の適応

- ・ 切除不能または再発胃癌

SP 療法の臨床試験 ( SPIRITS 試験 ; Lancet Oncol )

【 対象・背景 】

SP 療法の第 I / II 相試験では、RR 76%、MST 383 日などの極めて良好な成績が得られた。SP 療法の第 III 相試験 ( SPIRITS 試験 ) の計画時には、S-1 単剤療法はわが国において広く用いられており、community standard として受け入れられていた。このような背景のもと S-1 単剤療法をコントロールとして、試験的治療法である SP 療法の OS における優越性を検証する SPIRITS 試験が計画された。副次的評価項目は無増悪生存期間 ( PFS )、RR、安全性とされた。

【 対象の選択基準 】

① 組織学的に確認された切除不能又は再発胃腺癌、② 登録の 1 ヶ月以内に術後補助化学療法の既往がない、③ 20 歳以上 74 歳以下、④ ECOG PS が 2 以下、⑤ 主要臓器機能が十分保持されている、⑥ 3 ヶ月以上の生存が期待され、⑦ 患者本人からの文書による同意があること

【 結果 】

2002 年 3 月～2004 年 11 月の間に合計 305 例が登録され、S-1 単剤療法 148 例、S-1/CDDP 療法 150 例が解析対象となった。最終登録から 2 年後の 2006 年 11 月に最終解析が施行され、MST は S-1 単剤療法、SP 療法それぞれ 11.0 ヶ月、13.0 ヶ月であった。SP 療法の S-1 単剤療法に対する HR は 0.77 ( p=0.04 ) であり、SP 療法の延命効果が示された。

有害事象としてグレード 3/4 の白血球減少、好中球減少は SP 療法で高頻度に出現したが、発熱性好中球減少症の頻度は低く、治療関連死はなかった。非血液毒性においては CDDP に伴うと思われるグレード 3/4 の食欲不振、悪心の頻度が SP 療法で高かったが、良好な薬剤強度が得られた。

SP 療法の注意点

ティーエスワン ( S-1 ) はテガフル ( FT )、ギメラシル ( CDHP ) およびオテラシルカリウム ( Oxo ) の 3 成分を含有する製剤であり、FT が代謝されて生じる 5-FU によって抗腫瘍効果を得る。CDHP はこの 5-FU を分解する dihydropyrimidine dehydrogenase ( DPD ) を選択的に阻害することによって、5-FU の濃度を高く保つ働きをする。一方、腎排泄である CDHP は腎機能が低下している症例では重篤な毒性を惹起するリスクが報告されている。高齢者では潜在的に腎機能が低下していることも多く、特に注意する必要がある。

CDDP は腎毒性が知られており、その軽減のために投与後大量輸液を行うため、原則としてこの期間は入院が必要とされる。しかし、近年のイメンド ( Aprepitant ) やアロキシ ( Palonosetron ) といった有効性の高い予防的制吐剤の出現を受けて、外来でも安全に投与可能であるとする報告もある。

一方、腎機能低下例や心不全、大量腹水貯留などにより大量補液が難しい症例や、経口抗がん薬の安定した吸収が期待できない消化管通過障害例には SP 療法は適応とならない。

□ 臨床試験における有害事象

	SP療法 (n=148)		S-1単独 (n=150)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
白血球減少	70	11	38	2
好中球減少	74	40	42	11
貧血	68	26	33	4
血小板減少	49	5	18	0
発熱性好中球減少症	3	3	1	1
食欲不振	72	30	37	6
悪心	67	11	26	1
倦怠感	57	4	33	1
嘔吐	36	4	14	2
色素沈着	36	0	40	0
下痢	34	4	23	3
腹痛	29	0.7	21	0
皮疹	22	2	19	1
流涙	18	0	16	0.7
手足症候群	9	0	12	0
クレアチニン値上昇	22	0	2	0
Na <sup>+</sup> 上昇	9	3	0.7	0
末梢神経障害	4	0	0.7	0

【 有害事象に関するコメント 】

SP療法はS-1単独療法と比較し、血球減少が発現しやすくなる。本試験の結果からもわかるように、白血球減少や貧血、血小板減少が多く発現していることがわかる。特にGrade3/4の好中球減少が40%程度認められていることから、感染予防が重要になるであろう。血小板減少に関しては発現率こそ高いものの、重篤なものは多くないよう。SP療法においてその他に注意すべき副作用は、食欲不振や悪心・嘔吐。制吐療法の進歩により嘔吐の発現率は低下しているが、現時点では抑制困難な食欲不振が存在する。頓服の制吐薬が処方されていればそれらの薬剤を適切に使用していただく必要がある。また、軽度の食欲不振であれば無理に食事摂取をしなくて良い旨を指導したり、暫くすれば食欲がもとに戻ることを説明するなど、患者様に安心していただくための指導も必要と考えられる。末梢神経障害は、臨床試験での発現率は低くなっているが、実臨床においては治療を継続するほど発現しやすくなるため注意が必要。

□ 調剤薬局薬剤師の先生方へ 以下の点にご留意いただき、ご指導をお願い致します。

- S-1は空腹時の内服では効果が弱まる可能性があるため、通常は食後に内服する。
- 内服を継続していくうちに食欲の低下が起こることがあり、特にday8のCDDP施行後は食欲が低下しやすい。
- S-1は、腎機能が低下している患者や高齢者などに対しては減量し処方される。
- S-1により下痢が続いた場合、脱水傾向となるため水分摂取を積極的に行っていただく。
- day8のCDDP投与時には、腎障害の予防で水分負荷を行う。そのため治療後は尿量が増えることが多いが、これは副作用予防の観点からは重要なことである。
- CDDPの投与量が50mg/m<sup>2</sup>超の場合、催吐性リスクは“高度”とされる（制吐薬適性使用ガイドライン、NCCNガイドライン、MASCC/ESMOガイドライン等）。そのため、制吐療法としてCDDP投与日にはセロトニン5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬（GranisetronやPalonosetron）、Dexamethasone、Aprepitantを併用することが多い。その翌日、翌々日にもデキサメタゾンが処方されることがある。
- セロトニン5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬の副作用で、投与後数日の間便秘がちになることがある。
- CDDP投与後1~2週間、つまりday15~21頃になると、血球減少が最も重篤化しやすい時期となる。感染防止のため手洗いうがいを積極的に行っていただく。
- CDDPを含む治療を複数回継続していくと、末梢神経障害が発現しやすくなる（総投与量300mg/m<sup>2</sup>超で発現しやすくなるとの報告あり）。具体的な症状としては手足の痺れがある。症状を軽減させるためビタミンB<sub>6</sub>やB<sub>12</sub>、プレガバリン等が処方されることがある。

何かございましたら、ご連絡をお願い致します。

静岡市立清水病院 薬剤部 電話番号 054 - 336 - 1111 (代表)

