

卵巣癌に対する S-1 および L-OHP の抗腫瘍効果の比較検討

地元佑輔¹, 仲田栄子², 駒村一樹³, 長澤陽介⁴, 渡邊重明⁵,
齋藤春夫², 森一生², 田村元², 町田好男², 石橋忠司²,
千田浩一², 志田原美保², 小山内実², 小倉隆英², 細貝良行²,
川住祐介², 土橋卓², 高井良尋⁵

¹東北大学大学院医学系研究科 保健学専攻放射線検査学分野

²東北大学大学院医学系研究科 保健学専攻放射線技術学コース

³佐久市立国保浅間総合病院 技術部放射線科

⁴福島県立医科大付属病院 放射線部

⁵住商ファーマインターナショナル

The Combination of S-1 and Oxaliplatin Enhance the Antitumor Activity *in vivo* and *in vitro* in a Human Ovarian Cancer Model

Yusuke CHIMOTO¹, Eiko NAKATA², Kazuki KOMAMURA³, Yosuke NAGASAWA⁴, Shigeaki WATANABE⁵,
Haruo SAITO², Issei MORI², Hajime TAMURA², Yoshio MACHIDA², Tadashi ISHIBASHI²,
Koichi CHIDA², Miho SHIDAHARA², Makoto OSANAI², Takahide OGIURA², Yoshiyuki HOSOKAI²,
Yusuke KAWASUMI², Suguru DOBASHI² and Yoshihiro TAKAI⁵

¹Course of Radiological Examination and Technology, Tohoku University Graduate School of Medicine

²Course of Radiological Technology, Tohoku University Graduate School of Medicine

³Department of Radiology, Asama General Hospital

⁴Department of Radiology, Fukushima Medical University Hospital

⁵Summit Pharmaceuticals International Corporation

Key words : S-1, Oxaliplatin, ovarian cancer

S-1, a novel oral fluoropyrimidine, has increasingly been used for the treatment of many types of human cancer including gastrointestinal carcinomas, breast, lung, head & neck etc. Oxaliplatin is a third-generation platinum compound, has been used for the treatment of gastrointestinal malignancies. The purpose of the present study is to investigate whether S-1 (prodrug of 5-FU) and Oxaliplatin combination chemotherapy was effective to human ovarian cancer. SHIN-3, human ovarian cancer cell line was used in this study. Nude mice injecting tumor cells in the abdominal cavity were treated with 10 mg/kg S-1, and 3.35 mg/kg, 1.67 mg/kg Oxaliplatin or both. Tumor weight on the days of 21 was the treatments' endpoint. The results showed that while S-1 or Oxaliplatin were slightly effective as single agents in tumor weight, the combined treatment was highly effective. (Control; 1.47±0.18 g, S-1; 0.91±0.40 g, Oxaliplatin; 0.86±0.48g, S-1+Oxaliplatin; 0.06±0.05 g.) We also examined the anticancer efficacy using biomarker CA-125. But there were few effects of combining treatment, whereas *in vivo* tumor weight experiment demonstrated high effectiveness. (Con-

trol; 28.55 ± 08.56 U/ml, S-1; 2.83 ± 4.28 U/ml, Oxaliplatin; 4.87 ± 4.49 U/ml, S-1+Oxaliplatin; 3.70 ± 1.74 U/ml.) To determine whether S-1 and Oxaliplatin combination chemotherapy is effective on SHIN-3 human ovarian cancer cells, MTT assay were used. The result shows that combination therapy were slightly effective than single agents therapy. (Control; 1 ± 0.12 , 5-FU; 0.71 ± 0.06 , Oxaliplatin; 0.64 ± 0.16 , 5-FU+Oxaliplatin; 0.52 ± 0.11 .) In these data, we concluded that S-1 and Oxaliplatin chemotherapy is very effective for human ovarian cancer.

1. はじめに

進行・再発のがんに対し、医療の現場では新薬の開発と臨床研究が常に行われ、化学療法は常に進歩し続けている。そのような中でS-1¹⁾は非小細胞肺癌・胃癌・結腸がん・直腸がん・乳がん・子宮頸がん・膵がんに対して著しい成果を挙げており²⁾、他の薬剤との併用も数多く研究されている³⁻⁷⁾。S-1はフルオロウラシル(以下5-FU⁸⁾)のプロドラッグであるテガフル(以下FT)に2つのモジュレーター、ギメラシル(以下CDHP)⁹⁾とオテラシルカリウム(以下Oxo)¹⁰⁾をモル比1:0.4:1の割合で配合した経口抗悪性腫瘍剤である¹¹⁻¹³⁾。FTは主に肝ミクロゾームP450(CYP2A6)により徐々に5-FUに変換される。なお5-FUは効果発現及び副作用発現のメカニズムが解明されており、広くがん治療に使われている抗悪性腫瘍剤である¹⁴⁾。CDHPは主に肝に多く分布する5-FUの異化代謝酵素のジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼを選択的に阻害することによって、FTより派生する5-FU濃度を上昇させ、抗腫瘍効果が増強させる働きをもつ¹²⁾。Oxoは消化管組織に分布し、5-FUの強い抗腫瘍効果を損なうことなく、消化管障害が軽減すると考えられている^{10,13)}。

また、現在卵巣癌に対する治療はプラチナ製剤が主流の一つになっているが¹⁵⁻¹⁷⁾、プラチナ製剤は副作用の多さが常に問題となってきた¹⁸⁻²⁰⁾。そこで、我々は副作用低減の目的で、より少量で抗腫瘍効果を増強させるため、他の薬剤との併用を考えた。

併用させる薬剤は先に挙げたS-1と第三世代のプラチナ製剤であるオキサリプラチン(以下L-

OHP)^{21,22)}とした。プラチナ製剤は生体内変換体を形成し、腫瘍細胞内のDNA鎖内及び鎖間の両者に白金-DNA架橋を形成する。この架橋がDNAの複製及び複写を阻害し、細胞増殖を抑制する作用を発現すると考えられる。L-OHPの対象疾患は治療切除不能な進行・再発の直腸・結腸癌である。L-OHPは単剤としての効果は十分ではなく、5-FUやホリナート(LV)との併用による有用性が確認されている²²⁾。

本研究で我々は卵巣癌の腹腔内播種に対してS-1とL-OHPの併用療法を試み、併用における抗腫瘍効果の有用性を単独治療のみを行った場合と比較することで検証を行った。

2. 材料及び方法

2-1 細胞株

SHIN-3²³⁾(Ovarian Cancer): ヒト卵巣漿液性嚢胞腺癌由来の細胞培養株である。CA-125及び組織ポリペプチド抗原(TPA)の2種類の腫瘍マーカーを恒常的に産生する。

2-2 薬剤

本実験で用いた抗癌剤は以下の通りである。

- ・S-1 (TS-1; Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.)
- ・L-OHP (エルプラット; Yakult Honsha Co., Ltd.)

2-3 *in vivo*における抗腫瘍効果実験

*in vivo*系の実験としてヌードマウスに腫瘍を移植して治療を行った後、開腹し転移の状態を調べた。なお動物実験においては東北大学動物実験委員会の指針を遵守した。

① SHIN-3をRPMI Medium 1640(ライフテクノロジーズジャパン株式会社製)、10%FETAL BOVINE SERUM(MP Biomedicals, Inc.製 米国)、

1%penicillin-streptomycin (ライフテクノロジー ジャパン株式会社製) で培養後, single cell の状態にし, 5×10^6 cells/body を体重約 20 g の BALB/C ♀ヌードマウス (6 週齢) の腹腔内に 26G の注射針を用いて移植し, 翌日より治療を開始した。治療に用いる薬剤は S-1 と L-OHP とした。グループは Control 群 (無治療群 Vehicle 投与), S-1 (10 mg/kg (5-FU 相当)) 単独群, L-OHP (3.35 mg/kg) 単独群, L-OHP (1.67 mg/kg) 単独群, S-1 (10 mg/kg (5-FU 相当)) + (3.35 mg/kg) 併用群, S-1 (10 mg/kg (5-FU 相当)) + L-OHP (1.67 mg/kg) 併用群の 6 群とした。なお Vehicle は S-1 には 0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 (和光純薬工業株式会社製, 以下 HPMC), L-OHP には 5% ブドウ糖注射液 (大塚製薬株式会社製) を用いる。各グループのヌードマウスは各 5 匹とした。

② 治療は腹腔内に細胞を移植した翌日 (day1) から開始した。S-1 は 1 日 1 回 (5 回/week) 2 週間経口投与し, S-1 を投与しない全てのグループに Control として vehicle (0.5%HPMC) を経口投与した。L-OHP は day1 及び day8 に腹腔内投与した。L-OHP を投与しない全てのグループに Control として vehicle (5% ブドウ糖注射液) を 26G 注射針を用いて腹腔内投与した。(図 1)。毒

性判定として各治療群毎の体重変化を週 3 回の割合で調べた。

③ 胞移植後 21 日後にヌードマウスを安楽死させて解剖し, 腹腔内播種の状態を調べてデジタルカメラで記録した。また, 目視で腫瘍を確認しながらピンセットを用いて摘出し, その重量を分析天秤で測定した。

2-4 腫瘍マーカー CA-125 値による抗腫瘍効果判定

ヌードマウスを開腹する際に血液を採取し, 1.5 ml バイアルに入れて遠心分離機 (1,800 rpm, 10 min) にかけて血清を取り出す。取り出した血清から Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay 法 (以下 ELISA 法) を用いて各治療群における腫瘍マーカー CA-125²⁴⁾ の値を調べた。ELISA 法を行うに当たり, Immunospec Corporation (U.S.) 製の CA-125 ELISA Kit (96tests) を使用し, 手順は付属のプロトコルに準じて行った。

2-5 *in vitro* 系による 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) cytotoxicity assay (以下 MTT assay) による殺細胞効果判定

96well プレートに細胞を 1well あたり 1×10^3 個に撒き, 薬剤による治療を行った。治療に用いる薬剤濃度は事前の実験で細胞の生存率が約 50%

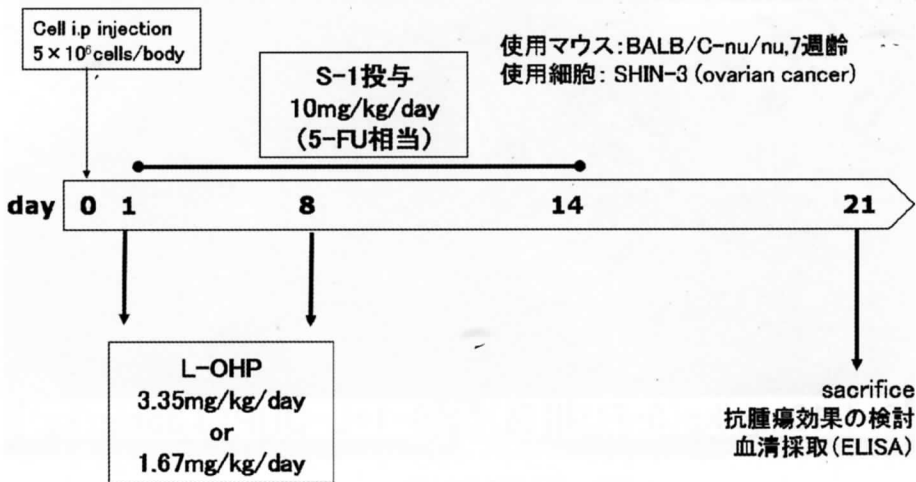


図 1. *in vivo* 系の実験概要

となった濃度とし、それぞれ5-FU (800 μ M)、L-OHP (100 μ M) とした。24時間経過後にMTT assayを行った。

① 血清を含まない培養液にMTT溶液 (5 mg/ml in BPS) を加え、0.2 μ mのフィルターでろ過した。

② 1wellにつき50 μ lのMTT溶液をくわえ、37 $^{\circ}$ Cで4時間インキュベートした。

③ MTT溶液を捨て、エタノールとジメチルスルホキシド (シグマアルドリッチ ジャパン株式会社製) の混合液 (1:1) を150 μ l加えた。

④ 室温で10分インキュベートした。

⑤ 96wellプレートリーダーを用いて540 nmの波長の光の吸収度を測定した。

3. 結果

3-1 *in vivo*における抗腫瘍効果実験

図2に各治療毎の腹腔内播種の状態を示す。治療を行っていないControl群の写真では、消化管に付着した腫瘍が多く確認できる。

S-1単独群のマウスの腫瘍はControl群に比べて少ないことが分かる。

L-OHP (3.35 mg/kg)のみで治療を行ったマウスではS-1単独群よりもさらに腫瘍が少ないこと

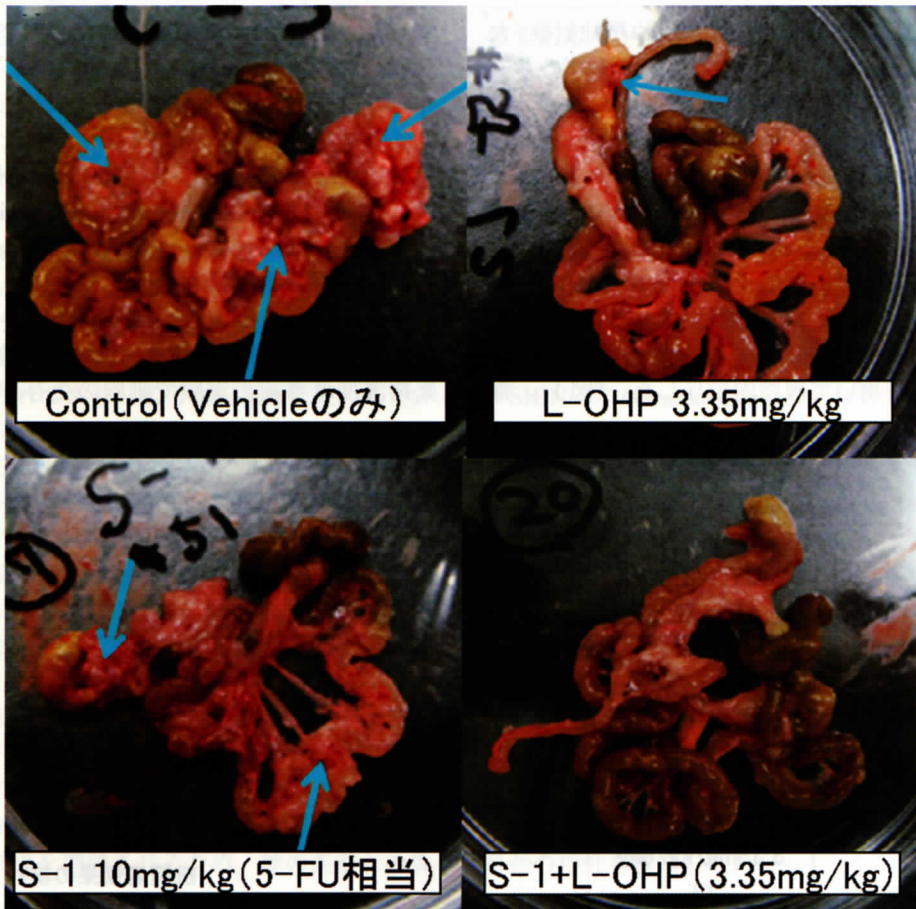


図2. 腹腔内播種の状態
→で示す部分が腫瘍である。

が分かる。

S-1+L-OHP (3.35 mg/kg) 併用群はほとんど腫瘍が確認されなかった。

併用効果を検証するため L-OHP の投与量のみを 1.67 mg/kg に代えた場合を調べたところ、L-OHP (1.67 mg/kg) 単独群は Control 群に比べ腫瘍が減少していたが、S-1+L-OHP (1.67 mg/kg) 併用群では腫瘍がほとんど確認されない結果となった (data not shown)。

各群における腫瘍重量をまとめたものを図 3 に示す。腫瘍重量はそれぞれ Control 1.47±0.18 g, S-1 (10 mg/kg 5-FU 相当) 0.91±0.40 g, L-OHP (3.35 mg/kg) 0.31±0.27g, L-OHP (1.67 mg/kg) 0.86±0.48 g, S-1 (10 mg/kg 5-FU 相当)+L-OHP (3.35 mg/kg) 0.01±0.02 g, S-1 (10 mg/kg 5-FU 相当)+L-OHP (1.67 mg/kg) 0.06±0.05 g であった。Control 群に比べて各治療における腫瘍重量は減少していた。また、単剤使用に比べて S-1 と L-OHP の併用は抗腫瘍効果が大きいことが分かる。

S-1+L-OHP (1.67 mg/kg) 併用群はそれぞれの単剤使用群との有意差が認められた ($p>0.05$)。S-1+L-OHP (3.35 mg/kg) 併用群は S-1 単剤群との有意差が認められた ($p>0.05$) が、L-OHP (3.35 mg/kg) 単剤群とでは有意差が認められな

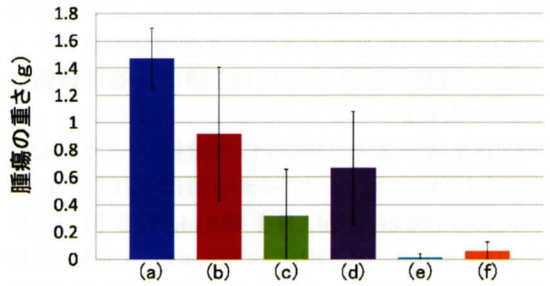


図 3. 腫瘍重量
(a) Control (b) S-1 (10 mg/kg 5-FU 相当) (c) L-OHP (3.35 mg/kg) (d) L-OHP (1.67 mg/kg) (e) S-1 (10 mg/kg 5-FU 相当)+L-OHP (3.35 mg/kg) (f) S-1 (10 mg/kg 5-FU 相当)+L-OHP (1.67 mg/kg)
Bar は SD を示す

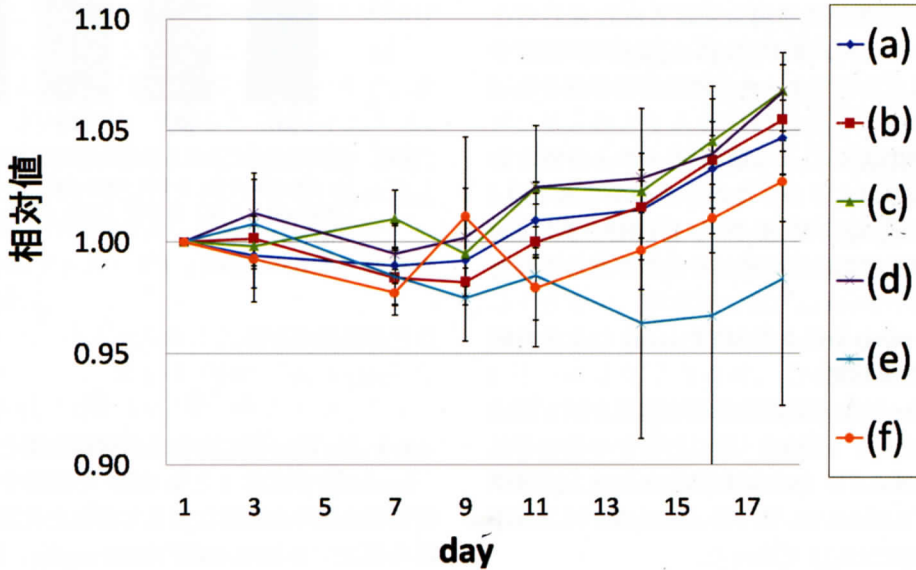


図 4. 体重の推移
(a) Control (b) S-1 (10 mg/kg 5-FU 相当) (c) L-OHP (3.35 mg/kg) (d) L-OHP (1.67 mg/kg) (e) S-1 (10 mg/kg 5-FU 相当)+L-OHP (3.35 mg/kg) (f) S-1 (10 mg/kg 5-FU 相当)+L-OHP (1.67 mg/kg)
Bar は SD を示す

かった ($p=0.11$)。

副作用による毒性を確認するため、マウスの体重の推移をみたものを図4に示す。S-1とL-OHP併用群は、Control・単剤使用群と比較して体重の減少がやや大きいことが確認できる。また、S-1と併用するL-OHPの投与量が1.67 mg/kgの群は、投与量が3.35 mg/kgの群に比べて治療終了後の体重の増加が大きいことが確認できる。

3-2 腫瘍マーカー CA-125 値による抗腫瘍効果判定

ELISA 法によって得られた腫瘍マーカー CA-125 値を図5に示す。マーカー値はそれぞれ Control 28.55 ± 0.56 U/ml, S-1 (10 mg/kg 5-FU 相当) 02.83 ± 4.28 U/ml, L-OHP (3.35 mg/kg) 4.56 ± 0.55 U/ml, L-OHP (1.67 mg/kg) 4.87 ± 4.49 U/ml, S-1 (10 mg/kg 5-FU 相当)+L-OHP (3.35 mg/kg) 0.47 ± 2.11 U/ml, S-1 (10 mg/kg 5-FU 相当)+L-OHP (1.67 mg/kg) 3.70 ± 1.74 U/ml であった。

Control に比べて各治療におけるマーカー値は非常に小さい値となった。各治療におけるマーカー値を比較すると、S-1+L-OHP (1.67 mg/kg) 併用群では単剤使用の場合とほとんど変わらなかったが、S-1+L-OHP (3.35 mg/kg) 併用群では単剤使用と比べてマーカー値は小さい値となった。

また、ERISA 法による腫瘍マーカーの値は非常にばらつきが大きかったが、その中でS-1+L-OHP (3.35 mg/kg) 併用群とL-OHP (3.35 mg/kg) 単剤群との間には明確に有意差が認められた ($p>0.05$)。

3-3 *in vitro* 系による MTT assay による殺細胞効果判定

MTT assay による殺細胞効果の結果を図6に示す。Control を1 (± 0.12) とした場合のそれぞれの相対値は5-FU (800 μ M) 0.71 ± 0.06 , L-OHP (100 μ M) 0.64 ± 0.16 , 5-FU (800 μ M)+L-OHP (100 μ M) 0.52 ± 0.11 であった。

in vivo ほどの顕著な効果は見られなかったものの、Control に比べて各治療における相対値は小さい結果となった。また、5-FU と L-OHP の単剤使用に比べて併用を行った場合で効果が大きい

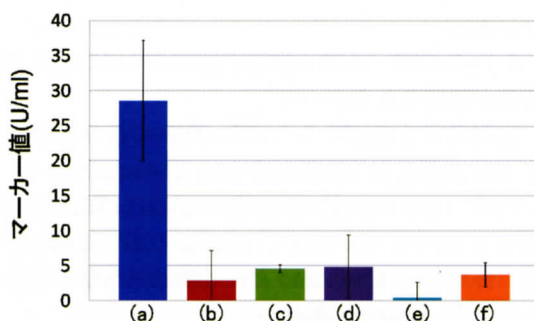


図5. 治療の違いにおける CA-125 の相対値 (ELISA) (a) Control (b) S-1 (10 mg/kg 5-FU 相当) (c) L-OHP (3.35 mg/kg) (d) L-OHP (1.67 mg/kg) (e) S-1 (10 mg/kg 5-FU 相当)+L-OHP (3.35 mg/kg) (f) S-1 (10 mg/kg 5-FU 相当)+L-OHP (1.67 mg/kg) Bar は SD を示す

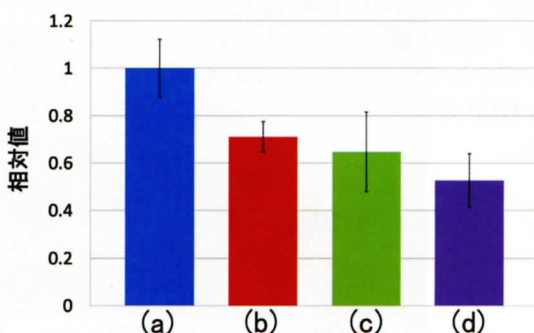


図6. 各薬剤投与における殺細胞効果 (MTT assay) (a) Control (b) 5-FU (800 μ M) (c) L-OHP (100 μ M) (d) 5-FU (800 μ M)+L-OHP (100 μ M) Bar は SD を示す

ことが確認できる。

4. 考 察

4-1 *in vivo* 系における抗腫瘍効果と毒性

in vivo 系では S-1 と L-OHP を併用することで卵巣癌の腹腔内転移に対して優れた抗腫瘍効果が得られた。S-1+L-OHP (3.35 mg/kg) 併用群と L-OHP (3.35 mg/kg) 単剤群では有意差が認められなかったものの、今後さらに標本数を増やすことで有意差を認めることができるようになると考えられる。

毒性を調べるため体重の推移を測定したところ、単剤使用においては S-1 単独群も L-OHP 単独群も Control 群とそれほど変化がなかったが、併用治療群では体重減少が顕著にみられた。この場合、L-OHP の投与量が多いほど体重の減少も大きいので、L-OHP の投与量を小さく抑えることで毒性を抑えることが必要である。また、L-OHP の投与量を 3.35 mg/kg/day から半分の 1.67 mg/kg/day に減らした場合でも S-1 との併用で十分な効果が得ることができ、かつ体重の減少を小さく抑えることができた。以上のことから、高い抗腫瘍効果を得つつ、より毒性を抑えた治療を行える可能性がある。

L-OHP の投与量について体重変化と腫瘍重量の結果から考えると、より最適な投与量が 1.67～3.35 mg/kg/day の間にあるものと考えられる。この投与量であれば高い抗腫瘍効果を得つつ、毒性(体重減少)を最小限に抑えることができるものと思われる。

また、今回 S-1 の投与量を変えた実験は行わなかったが、S-1 の投与量の違いによる変化を詳しく調べることで、さらに効果的な S-1 と L-OHP の併用療法が可能となると考えられる。

S-1 及び L-OHP の投与制限毒性はそれぞれ骨髄抑制¹⁴⁾、神経毒性²²⁾であると報告されている。ここでは毒性を調べるため体重のみの変化を見たが、今後は多様な毒性を示す指標を用い、治療法による副作用の影響の違いを調べていきたい。

4-2 腫瘍マーカー CA-125 値による抗腫瘍効果判定

腫瘍マーカー CA-125 値による抗腫瘍効果判定の実験においては、S-1+L-OHP (1.67 mg/kg) 併用群での抗腫瘍効果は単剤とほとんど変わらない結果となった。しかし、S-1+L-OHP (3.35 mg/kg) のものにおいては併用による効果が出ていそうである。この結果に対して、図 2、図 3 のデータを見ると、S-1+L-OHP 3.35 mg/kg 併用群のみならず、S-1+L-OHP 1.67 mg/kg 併用群においても単剤と比較しても優れた抗腫瘍効果が確認できる。この違いは、図 2、図 3 は目視できる範囲の腫瘍だけを摘出して調べた結果だが、腫瘍マ-

ーカーでは血清を採取して CA-125 の値を調べていることが原因であると考えられる。CA-125 は卵巣掃墨腹膜を発生起源とする漿液性腺癌で最も特徴的に上昇するバイオマーカーである²⁵⁾。CA-125 は様々な偽陽性因子が存在することなどの問題点が指摘されている²⁶⁾が、卵巣や腹膜原発の漿液性腺癌では高値を持続することが多く、経過と共に漸増し、腹腔内病巣があれば他の組織型腺癌であってもそれぞれに異なる腫瘍マーカーとともに軽度～中等度の上昇を示すため、卵巣癌で使用されるバイオマーカーとしてグローバルスタンダードとなっている²⁵⁾。また、評価可能病変が出現する 3～4 ヶ月前に CA-125 の値が上昇することから、卵巣癌の再発を予知する予後因子としても有用であるとの報告もある^{27,28)}。このことを踏まえると、併用には L-OHP の投与量を 3.35 mg/kg とした方が、再発を防止するという点において適当なのではないかとも考えられる。いずれにしてもこの点は今後の研究が必要となる。

4-3 *in vitro* 系による MTT assay による殺細胞効果判定

一方 *in vitro* 系では、わずかに併用した場合の殺細胞効果が見られたが、しかし *in vivo* ほどの抗腫瘍効果は得られなかった。これは SHIN-3 のダブリングタイムと MTT assay の検査時間に起因するものと考えられる。5-FU は細胞周期の S 期に取り込まれることで作用する性質があるため²⁹⁾、薬剤を投与してもある程度時間において細胞周期のサイクルを回さなければ効果が得ることはできない。本実験では、*in vivo* の治療期間は 14 日であったのに対して *in vitro* での治療期間は 1 日のみであったため、治療期間が短すぎて 5-FU が十分に作用せず、顕著な抗腫瘍効果が見られなかったものと考えられる。したがって治療期間をより長く設定することで *in vivo* に近い治療効果が得られるものと考えられる。

5. 結 語

本研究により卵巣癌に対する L-OHP と S-1 の併用による優れた抗腫瘍効果が認められた。今後、より細かい適正量が検討され、卵巣癌治療の発展

につながることを期待する。

6. 謝 辞

本研究をするにあたり、実験の指導をしてくださった住商ファーマインターナショナルの渡邊重明様、実験にご協力くださった椎名勇仁様、谷地守君に深く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Shirasaka, T., Taguchi, T. : Timeline from Discovery of 5-FU to Development of an Oral Anticancer Agent S-1 and Its Drug Concept, *Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy*, **33** (1), 4-18, 2006
- 2) Okamoto, I., Fukuoka, M. : S-1 : a new oral fluoropyrimidine in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer, *Clinical Lung Cancer*, **10** (4), 290-294, 2009
- 3) Tsunoda, A., Nakao, K., Kamiyama, G., Narita, K., Yamazaki, K., Watanabe, M., Suzuki, N., Oonaka, T., Kasano, M. : Combination Chemotherapy with S-1 Plus CPT-11 for Patients with Advanced or Recurrent Colorectal Cancer, *Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy*, **33**, 135-137, 2006
- 4) Ito, H., Yoshida, T., Tokashiki, R., Shimizu, A., Hiramatsu, H., Tsukahara, K., Funato, N. : A Combination Study of S-1 and Docetaxel in Patients with Head and Neck Cancer, *Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy* **33** (1), 160-162, 2006
- 5) Kusaba, H., Fujihara, M., Nagashima, R., Kaji, Y., Baba, E., Nakano, S. : Systemic chemotherapy of TS-1 and cisplatin for gastric signet-ring cell carcinoma presenting as cardiac tamponade, *Medical Oncology*, **25** (2), 241-244, 2007
- 6) Noma, B., Sasaki, T., Fujimoto, Y., Serikawa, M., Kobayashi, K., Inoue, M., Itsuki, H., Kamigaki, M., Minami, T., Chayama, K. : Expression of multidrug resistance-associated protein 2 is involved in chemotherapy resistance in human pancreatic cancer, *International Journal of Oncology*, **33** (6), 1187-1194, 2008
- 7) Ohba, T., Yamasaki, T., Endo, Y., Furuie, M., Ohtani, Y., Inase, N., Yoshizawa, Y. : A phase I study of TS-1 plus carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer, *Journal of Chemotherapy*, **21** (1), 80-85, 2009
- 8) Aiba, K. : 5-fluorouracil and oral fluoropyrimidines, *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **215** (5), 333-341, 2005
- 9) Tatsumi, K., Fukushima, M., Shirasaka, T., Fujii, S. : Inhibitory effects of pyrimidine, barbituric acid and pyridine derivatives on 5-fluorouracil degradation in rat liver extracts, *Japanese Journal of Cancer Research*, **78** (7), 748-755, 1987
- 10) Shirasaka, T., Shimamoto, Y., Fukushima, M. : Inhibition by Oxonic Acid of Gastrointestinal Toxicity of 5-Fluorouracil without Loss of Its Antitumor Activity in Rats, *Japanese Journal of Cancer Research*, **53** (17), 4004-4009, 1993
- 11) Shirasaka, T., Fukushima, M., Shimamoto, Y., Kimura, K. : Preclinical studies on S-1, a new oral tegafur plus modulators : Optimal molar ratio and antitumor activity. Recent Advances in Chemotherapy, Proc 18th International Congress Chemother, 927, 1994
- 12) Shirasaka, T., Shimamoto, Y., Kato, T., Fukushima, M. : Invention of a tumor-selective 5-fluorouracil derivative named S-1 by biochemical modulation of 5-fluorouracil, *Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy*, **25** (3), 371-384, 1998
- 13) Shirasaka, T., Shimamoto, Y., Ohshimo, H., Yamaguchi, M., Kato, T., Yonekura, K., Fukushima, M. : Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators, *Anti-Cancer Drugs*, **7** (5), 548-557, 1996
- 14) 大鵬薬品工業株式会社 : ティーエスワン®総合製品概要情報
- 15) Katsumata, N. : Chemotherapy for ovarian cancer, *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **215** (5), 449-454, 2005
- 16) Uehara, T., Katsumata, N. : Gynecologic Cancer, *Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy*, **35** (9), 1488-1494, 2008
- 17) 卵巣がん治療ガイドライン 2007年版 (改訂版), 金原出版, 2007, p 13-16
- 18) Sessa, C., ten Bokkel Huinink, W.W., du Bois, A. : Oxaliplatin in ovarian cancer, *Annals of Oncology*, **10** (1), 55-57, 1999
- 19) Shinozaki, E. : Neurotoxicity, *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **222** (13), 1082-1085, 2007
- 20) McWhinney, S.R., Goldberg, R.M., McLeod, H.L. : Platinum neurotoxicity pharmacogenetics, *Molecular Cancer Therapeutics*, **8** (1), 10-16, 2009

- 21) Kidai, Y., Inagaki, K., Tsukagoshi, S. : Examination of antitumor activities of Platinum complexes of 1, 2-diaminocyclohexane isomers and their related complexes, *Gann*, **67**, 921-922, 1976
- 22) Takeuchi, S., Ohtsu, A. : The characteristic and efficacy of oxaliplatin, *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **215**(5), 379-383, 2005
- 23) Kiyoduka, Y., Noda, T., Iioka, H., Ninomiya, Y., Itani, Y., Kato, Y., Maruyama, M., Ichijo, M., Imai, S., Teramoto, Y., Kawano, M. : 二種類の腫瘍マーカー (CA-125, TPA) を産生するヒト卵巣漿液性嚢胞腺癌由来培養細胞株 (SHIN-3) の樹立とその生物学的性状について, *Japanese Society of Clinical Cytology*, **26**(2), 283, 1987
- 24) Bast, R.C.Jr., Feeney, M., Lazarus, H., Nadler, L.M., Colvin, R.B., Knapp, R.C. : Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma, *The Journal of Clinical Investigation*, **68**(5), 1331-1337, 1981
- 25) Takeuchi, S., Ikeda, M., Sugiyama, T. : Biomarkers of Ovaria, *Biotherapy*, **23**(2), 136-142, 2009
- 26) Meden, H., Fattahi-Meibodi, A. : CA 125 in benign gynecological conditions, *The International Journal of Biological Markers*, **13**(4), 231-237, 1998
- 27) Gadducci, A., Cosio, S., Fanucchi, A., Negri, S., Cristofani, R., Genazzani, A.R. : The predictive and prognostic value of serum CA 125 half-life during paclitaxel/platinum-based chemotherapy in patients with advanced ovarian carcinoma, *Gynecologic Oncology*, **93**(1), 131-136, 2004
- 28) Devine, P.L., McGuckin, M.A., Quin, R.J., Ward, B.G. : Predictive value of the combination of serum markers, CA125, CASA and TPS in ovarian cancer, *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, **5**(3), 170-178, 1995
- 29) Tsukuda, H., Hukuoka, M. : Mechanism of action, metabolism and toxicity of anticancer agents (Doxorubicin, 5-FU, Cisplatin, etc.), *肝胆膵*, **53**(5), 669-679, 2006