



## V. がん薬物療法の実際

## 5. 肝胆膵癌

Furuse Junji

古瀬 純司

Yoshino Masahiro

吉野 正曠\*

Ishii Hiroshi

石井 浩

Nakachi Kohei

仲地 耕平

Suzuki Eiichiro

鈴木英一郎

\*国立がんセンター東病院肝胆膵内科



## はじめに

1997年, 進行膵がんにおいてgemcitabine(ジェムザール®)と5-fluorouracil(5-FU®)との無作為化比較試験によりgemcitabineの有効性が証明され, 以降gemcitabineが進行膵がんに対する標準化学療法として広く用いられている。しかし, その治療成績は満足のいくものではなく, 多くの新しい治療法の開発が行われている。一方, 肝・胆道がんにおいては依然標準といえる化学療法はなく, その確立が急務である。



## 肝がんにおける化学療法

原発性肝がんは, 肝細胞がんや肝内胆管がんなど多くの組織型がみられ, 極めて多彩である<sup>1)</sup>。ここでは, 原発性肝がんの約90%を占める肝細胞がんについて述べる。

## 1. 化学療法の適応

肝細胞がんにおいては, がんの進行度と肝障害度に応じて治療法が選択され, 肝切除, ラジオ波やエタノール注入による局所壊死療法, 動脈化学塞栓療法(TACE)が標準治療として行われている。化学療法は, 高度の門脈腫瘍塞栓を伴う例, 上記の標準治療が適応困難な例, および遠隔転移例が適応となる。

肝細胞がんに対する化学療法は, 肝動脈から注入する経動脈性化学療法(動注化学療法)と, 経静脈あるいは経口による全身化学療法に分けられる。肝細胞がん

では, 肝硬変など慢性肝障害を背景にもつ例が多いことから, 肝障害を助長するリスクも大きく, その適応は慎重に考慮する必要がある。肝障害度評価としてChild-Pugh分類が汎用されているが<sup>2)</sup>, Child-Pugh Cの肝機能不良例では化学療法は原則として禁忌である。

## 2. 動注化学療法

TACE無効例やTACEの適応とならない巨大腫瘍, 高度門脈腫瘍塞栓例が適応となる。ここではリピオドールを併用しない抗がん剤のみを注入する治療を, 動注化学療法として取り上げる。わが国では動注化学療法剤としてepirubicin(ファルモルビシン®), 5-fluorouracilが主に用いられてきたが, 2004年7月, cisplatin(アイエーコール®)の保険適応が承認された。表1に主な薬剤の治療成績を示す。

Epirubicinは一般に奏効率15%程度と報告されている<sup>3)</sup>。門脈1次分枝以上に及ぶ高度門脈腫瘍塞栓例を対象に, 同治療の有効性を検討したところ, 19%の奏効率を得られ, 2年以上の長期生存例も認めている<sup>9)</sup>。Cisplatinはepirubicinより高い抗腫瘍効果が認められ, 動注化学療法でも有効性が期待されているが, 骨髄毒性や肝障害の増悪など, 重篤な有害事象も少なくないことから, 適応は慎重に行うべきである<sup>10)</sup>。5-fluorouracilの動注化学療法は, 原則的にリザーバーシステムの留置が必要である。最近では5-fluorouracilを基本薬剤とした併用治療が試みられ, 5-fluorouracil + cisplatinや5-fluorouracil + interferon (IFN)で高い奏効率が報告されている<sup>7,8)</sup>。しかし, これらの動注化学療法の有効性や位置づけは確立しておらず, 比較試験など多数例での検討が必要である。

表1 肝細胞がんに対する主な動注化学療法

抗がん剤	奏効率	MST(月)	1年生存率	報告者(報告年)
Epirubicin	15%(8/53)	6.8	28%	Epirubicin Study Group in Japan(1987) <sup>3)</sup>
Floxuridine/LV/DXR/CDDP	41%(12/29)	15.0	54%	Patt(1994) <sup>4)</sup>
MTX/5-FU/CDDP/IFN	47%(7/15)*	7.0	27%	Urabe(1998) <sup>5)</sup>
CDDP/IFN	33%(6/18)	4.9	27%	Chung(2000) <sup>6)</sup>
CDDP/5-FU	48%(23/48)*	10.2	45%	Ando(2002) <sup>7)</sup>
5-FU/IFN	52%(12/23)*	—	—	左近(2003) <sup>8)</sup>
Epirubicin	19%(3/16)*	6.0	21%	光永(2004) <sup>9)</sup>

MST: median survival time, LV: leucovorin, DXR: doxorubicin, CDDP: cisplatin, MTX: methotrexate, 5-FU: 5-fluorouracil, IFN: interferon. \*: 門脈腫瘍塞栓例のみが対象。

表2 肝細胞がんに対する主な全身化学療法

抗がん剤	奏効率	MST(月)	1年生存率	報告者(報告年)
Mitoxantrone	23%(4/17)	5.0	—	Colleoni(1992) <sup>11)</sup>
CDDP	15%(4/26)	—	—	Okada(1993) <sup>12)</sup>
Gemcitabine	18%(5/28)	4.4	20%	Yang(2000) <sup>13)</sup>
Gemcitabine	0%(0/30)	6.9	40%	Fuchs(2002) <sup>14)</sup>
Epirubicin/etoposide	39%(14/36)	10.0	28%	Bobbio-Pallavicini(1997) <sup>15)</sup>
CDDP/DXR/5-FU/IFN	26%(13/50)	8.9	36%	Leung(1999) <sup>16)</sup>
5-FU/Mit/CDDP(FMP)	27%(14/51)	11.6	44%	Ikeda(2005) <sup>17)</sup>
EPI/CDDP/5-FU(ECF)	14%(3/21)	10.0	70%	Boucher(2002) <sup>18)</sup>
5-FU/IFN- $\alpha$ -2b	14%(4/28)	15.5	62%	Patt(2003) <sup>19)</sup>
*Doxorubicin	3%(2/60)	2.5	5% p=0.036	Lai(1988) <sup>20)</sup>
BSC	n=46	1.8	5%	
*IFN- $\alpha$	31%(11/35)	2.6	18% p=0.047	Lai(1993) <sup>21)</sup>
BSC	n=36	1.8	3%	
*Tamoxifen	0%(0/58)	14.3	51% p=0.75	Castells(1995) <sup>22)</sup>
Placebo	n=62	6.0	43%	
*IFN- $\alpha$	7%(2/30)	15.2	58% p=0.19	Llovet(2000) <sup>23)</sup>
BSC	n=30	7.2	38%	

MST: median survival time, CDDP: cisplatin, DXR: doxorubicin, 5-FU: 5-fluorouracil, IFN: interferon, Mit: mitoxantrone, EPI: epirubicin, BSC: best supportive care. \*: 無作為化比較試験。

### 3. 全身化学療法

動注化学療法と同様、標準治療の適応とならない例、TACEの無効例、および遠隔転移例に適応される。門脈腫瘍塞栓例は極めて予後が不良であり、現在のところ全身化学療法では有効例は極めて少なく、適応は難しい。

単剤で15%以上の奏効率が報告されている薬剤は、cisplatin, mitoxantrone(ノバントロン®)など、わずかである。多剤併用療法では、5-fluorouracil/mitoxantrone/cisplatin(FMP), cisplatin/doxorubicin/5-fluorouracil/IFN- $\alpha$ で25%を超える高い奏効率が報告されている(表2)。これまで肝細胞がん患者を対象とした無作為化比較試験がいくつか行われている。

Doxorubicinでは、無治療群に比べ有意に生存期間の延長が得られているが<sup>20)</sup>, tamoxifenやIFN- $\alpha$ では生存期間の改善は明らかではない<sup>21-23)</sup>。これまで肝細胞がんでは、有効な全身化学療法は確立しておらず、生存期間を評価項目とした大規模試験が必要である。また、肝細胞がんは血管新生が豊富な腫瘍であり、VEGFR阻害薬などの分子標的薬の開発が期待されている。

## 胆道がん

### 1. 全身化学療法の適応

胆道がんにおける化学療法は、奏効例は認めるもの

表3 胆道がんに対する主な全身化学療法

抗がん剤	奏効率	MST(月)	1年生存率	報告者(報告年)
Gemcitabine	22%(7/32)	11.5	44%	Penz(2001) <sup>25)</sup>
Gemcitabine	36%(9/25)	7.0	17%	Gallardo(2001) <sup>26)</sup>
LV/5-FU/CDDP	34%(10/29)	9.5	50%	Taieb(2002) <sup>27)</sup>
5-FU/LV/oxaliplatin	19%(3/16)	9.5	-	Nehls(2002) <sup>28)</sup>
Gemcitabine/docetaxel	9%(4/43)	11.0	42%	Kuhn(2002) <sup>29)</sup>
CDDP/EPI/5-FU	19%(7/37)	5.9	24%	Morizane(2003) <sup>30)</sup>
Gemcitabine/oxaliplatin	33%(11/33)	15.4	57%	Andre(2004) <sup>31)</sup>
Gemcitabine/5-FU/LV	12%(5/42)	9.7	36%	Alberts(2005) <sup>32)</sup>
EPI/CDDP/UFT/LV	23%(9/40)	7.9	32%	Park(2005) <sup>33)</sup>
Gemcitabine/CDDP	28%(11/40)	8.4	-	Thongprasert(2005) <sup>34)</sup>
Gemcitabine/capecitabine	31%(14/45)	14.0	49%	Knox(2005) <sup>35)</sup>
*MMC/gemcitabine	20%(5/25)	6.7	-	Kornek(2004) <sup>36)</sup>
MMC/capecitabine	31%(8/26)	9.3	-	

MST: median survival time, LV: leucovorin, 5-FU: 5-fluorouracil, CDDP: cisplatin, EPI: epirubicin, UFT: tegafur-uracil, MMC: mitomycin C. \*: 無作為化比較試験.

の根治例はなく、切除不能の進行例が治療対象となる。また、胆嚢がんの化学療法の治療成績を検討したところ、全身化学療法は全身状態が不良な例(PS 2)に比べ、良好な例(PS 0 または 1)で予後の改善に寄与することが確認されており<sup>24)</sup>、現状では全身状態を十分考慮した上で適応を考慮すべきである。

## 2. 全身化学療法の現状

表3に最近の主な化学療法の治療成績を示す。多剤併用による化学療法が多く試みられ、最近ではgemcitabineを基本薬剤とした多剤併用療法により、比較的高い奏効率が報告されつつある。わが国では現在、胆道がん保険適応が承認されている薬剤は、tegafur-uracil(UFT<sup>®</sup>)、doxorubicin(アドリアシン<sup>®</sup>)、cytarabine(キロサイド<sup>®</sup>)；ただし他の抗腫瘍薬と併用)に限られている。しかし、これらの薬剤では有効性は期待できず、胆道がんにも有効な薬剤の開発と標準治療の確立が急務である。最近、わが国ではgemcitabineやS-1による臨床試験が行われ、保険適応の承認が期待されている。

## 胆 嚢 がん

### 1. 全身化学療法の現状

1997年、5-fluorouracilとの無作為化比較試験によりgemcitabineの有効性が明らかとなり、gemcitabineが進行膵がんにおける新たな標準治療薬として各国に広がった<sup>37)</sup>。Gemcitabineはcytarabineと構造的に類似した代謝拮抗薬に分類される抗がん剤であり、細胞内で

三リン酸化物に代謝され、DNA合成を阻害することにより、強い殺細胞作用を示す。米国で行われた5-fluorouracilとの無作為化比較試験では、gemcitabine群において疼痛、performance status、体重減少など症状緩和効果が高率に認められ、生存期間においても有意差がみられた。わが国でも第1相試験が行われ、同様の投与方法が可能であることが確認され、治療効果においても同等以上の成績が得られたことから、保険適応が承認された<sup>38)</sup>。現在、gemcitabine 1,000 mg/m<sup>2</sup>、週1回、3週投与、1週休薬を1コースとして繰り返す投与が推奨投与方法として行われている。

一方、gemcitabineの投与方法を変えることにより、その治療効果を高める試みが行われている。Temperoらは、gemcitabineの活性体である三リン酸化物の形成が投与量と投与時間に依存しており、10 mg/m<sup>2</sup>/minが最適な投与速度であるという基礎実験から、1,500 mg/m<sup>2</sup>を150分で投与する定速静注法(10 mg/m<sup>2</sup>/min)を試みている。2,200 mg/m<sup>2</sup>を30分で投与する方法との無作為化比較第2相試験では、奏効率は両者で差がみられなかったものの、生存期間中央値(MST)は8.0カ月と5.0カ月、1年生存率は28.8%と9.0%と、定速静注法で有意に良好であることが示された<sup>39)</sup>。現在、米国のstudy groupであるECOGにおいて、gemcitabine 1,000 mg/m<sup>2</sup>による標準投与方法、gemcitabine定速静注法、gemcitabine 1,000 mg/m<sup>2</sup>の定速静注投与とoxaliplatin(エルプラット<sup>®</sup>)の併用療法(GEMOX)の3群による大規模な無作為化比較試験が行われている。

Gemcitabineが標準治療薬として確立したとはいえ、

表4 進行肺がんにおけるgemcitabine単独と他レジメンの無作為化比較試験

抗がん剤	n	奏効率	MST(月)	1年生存率	報告者(報告年)
Gemcitabine 5-FU	63 63	5.4% 0%	5.7 4.4	18% 2%	$p=0.0025$ Burris(1997) <sup>37)</sup>
Gemcitabine Gem/5-FU	162 160	5.6% 6.9%	5.4 6.7	20% 18%	$p=0.09$ Berlin(2002) <sup>40)</sup>
Gemcitabine Gem/CDDP	99 96	8.0% 10.2%	6.0 8.3	— —	$p=0.12$ Heinemann(2003) <sup>41)</sup>
Gemcitabine Gem/irinotecan	173 169	4.4% 16.1%	6.6 6.3	20% 20%	$p=0.79$ Rocha Lima(2004) <sup>42)</sup>
Gemcitabine Gem/oxaliplatin	156 157	16.7% 28.7%	7.1 9.0	28% 38%	$p=0.13$ Louvet(2005) <sup>43)</sup>
Gemcitabine Gem/exatecan	174 175	6.3% 8.2%	6.7 6.2	23% 21%	$p=0.52$ O'Reilly(2004) <sup>44)</sup>
Gemcitabine Gem/pemetrexed	282 283	9.1% 18.3%	6.2 6.3	20% 21%	$p=0.85$ Richards(2004) <sup>45)</sup>
Gemcitabine Gem/erlotinib	159 160	8.0% 8.6%	5.9 6.4	17% 24%	$p=0.025$ Moore(2005) <sup>46)</sup>
Gemcitabine Gem/capecitabine	285 284	7.9% 10.1%	7.3 8.4	28% 30%	$p=0.31$ Herrmann(2005) <sup>47)</sup>

MST : median survival time, 5-FU : 5-fluorouracil, Gem : gemcitabine, CDDP : cisplatin.

その治療成績は依然満足できるものではない。現在、gemcitabineと他の薬剤との併用治療が盛んに試みられている。これまで5-fluorouracil, cisplatin, irinotecan(カンプト®), oxaliplatinなどとの併用療法による第3相臨床試験が報告されている(表4)<sup>40-47)</sup>。多くの併用療法においてgemcitabine単独に比べ高い奏効率が得られるものの、明らかな生存期間の延長は認められなかった。2005年ASCO会議では、EGFRを阻害する分子標的薬erlotinibとgemcitabineの併用療法が、gemcitabine単独との無作為化比較試験において、有意に生存期間を改善したと報告され、注目を集めた。しかし、その差はわずかであり、同併用療法で得られる利点をさらに詳細に検討する必要がある。

Gemcitabine以外の薬剤として、わが国ではirinotecanやS-1(ティーエスワン®)などの臨床試験が行われ、高い奏効率が認められている<sup>48,49)</sup>。また、S-1とgemcitabineとの併用療法による第1相試験が行われ、30~40%と高い奏効率が期待されることから<sup>50)</sup>、多数例による臨床試験が行われつつある。

## 2. 分子標的薬

がんの分子生物学、分子遺伝学の急速な進歩により、がん細胞に特徴的な遺伝子発現が明らかになり、その

変異した分子を標的にした治療薬、いわゆる分子標的治療(molecular targeting therapy)が開発されている。肺がんにおいても、EGFR(epidermal growth factor receptor), VEGFR(vascular endothelial growth factor receptor), MMP(matrix metalloproteinase), K-ras遺伝子の異常など、様々な分子標的が明らかとなっている。肺がんにおける分子標的薬としては、先に述べたerlotinibのほかにもVEGFR阻害薬bevacizumab, EGFR阻害薬cetuximabなどが注目され、gemcitabineとの併用治療による臨床試験が行われている<sup>51,52)</sup>。

## 3. 全身化学療法の適応

切除不能の進行肺がんは、遠隔転移を認めない局所進行例と遠隔転移を有する例に分けられる。UICC第6版による進行度分類では、局所進行がんは腹腔動脈、あるいは上腸間膜動脈浸潤を認めるT4NxM0(Stage III)に当たり、遠隔転移はTxNxM1(Stage IV)になる。遠隔転移例では、現在gemcitabineによる全身化学療法が標準治療として行われている。局所進行例においては、5-fluorouracilによる同時併用放射線化学療法が標準治療として位置づけられているが、消化管毒性などが少なくないことから、gemcitabineによる全身化学療法も多く行われている。Gemcitabineを中心とした全

身化学療法の臨床試験では、遠隔転移例とともに局所進行例も対象に含めたものが少なくない。Gemcitabineは強い放射線増感作用も認めており、gemcitabineによる放射線化学療法も試みられているが、際立った治療成績は得られていない<sup>53)</sup>。現在、局所進行腺がんにおける標準治療は、むしろ混乱しているといってもいい状況であり、より有効な治療法の開発とともに、放射線化学療法とgemcitabineを用いた全身化学療法による大規模な比較試験も必要である。

## おわりに

肝・胆道・膵がんにおいては、切除不能進行がんに対する治療戦略を考える上で、化学療法は重要な役割を果たしている。今後、より良好な抗腫瘍効果を有する治療法の開発が期待されるとともに、質の高い臨床試験の実施が必要である。

## 文献

- 1) 日本肝癌研究会編：臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約(改訂第4版)，金原出版，東京，2001
- 2) Pugh, R. N. H., Murray-Lyon, I. M., Dawson, J. L. et al. : Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br. J. Surg.* 60 : 646-649, 1973
- 3) Epirubicin Study Group for Hepatocellular Carcinoma : Intra-arterial administration of epirubicin in the treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 19 : 183-189, 1987
- 4) Patt, Y. Z., Charnsangavej, C., Yoffe, B. et al. : Hepatic arterial infusion of floxuridine, leucovorin, doxorubicin, and cisplatin for hepatocellular carcinoma : effects of hepatitis B and C viral infection on drug toxicity and patient survival. *J. Clin. Oncol.* 12 : 1204-1211, 1994
- 5) Urabe, T., Kaneko, S., Matsushita, E. et al. : Clinical pilot study of intrahepatic arterial chemotherapy with methotrexate, 5-fluorouracil, cisplatin and subcutaneous interferon- $\alpha$ -2b for patients with locally advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 55 : 39-47, 1998
- 6) Chung, Y. H., Song, I. H., Song, B. C. et al. : Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon- $\alpha$  for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. *Cancer* 88 : 1986-1991, 2000
- 7) Ando, E., Tanaka, M., Yamashita, F. et al. : Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis : analysis of 48 cases. *Cancer* 95 : 588-595, 2002
- 8) 左近賢人, 永野浩昭, 山本為義ほか：肝細胞癌の動注化学療法：リザーバーによる動注化学療法。インターフェロン併用動注化学療法。肝胆膵癌の化学療法。肝胆膵 46 : 583-589, 2003
- 9) 光永修一, 古瀬純司, 石井 浩ほか：高度門脈腫瘍塞栓合併進行細胞癌に対するepirubicin単独肝動注化学療法の検討。日癌治療会誌(第42回日本癌治療学会総会抄録号) 39 : 450, 2004
- 10) 石井 浩, 古瀬純司, 仲地耕平ほか：高度進行肝細胞癌に対するシスプラチン動注化学療法：重篤な有害事象は稀ではない。肝胆膵 46 : 228-229, 2005
- 11) Colleoni, M., Nole, F., Di Bartolomeo, M. et al. : Mitoxantrone in patients affected by hepatocellular carcinoma with unfavorable prognostic factors. *Oncology* 49 : 139-142, 1992
- 12) Okada, S., Okazaki, N., Nose, H. et al. : A phase 2 study of cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 50 : 22-26, 1993
- 13) Yang, T. S., Lin, Y. C., Chen, J. S. et al. : Phase II study of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 89 : 750-756, 2000
- 14) Fuchs, C. S., Clark, J. W., Ryan, D. P. et al. : A phase II trial of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 94 : 3186-3191, 2002
- 15) Bobbio-Pallavicini, E., Porta, C., Moroni, M. et al. : Epirubicin and etoposide combination chemotherapy to treat hepatocellular carcinoma patients : a phase II study. *Eur. J. Cancer* 33 : 1784-1788, 1997
- 16) Leung, T. W., Patt, Y. Z., Lau, W. Y. et al. : Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 5 : 1676-1681, 1999
- 17) Ikeda, M., Okusaka, T., Ueno, H. et al. : A phase II trial of continuous infusion of 5-fluorouracil, mitoxantrone, and cisplatin for metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer* 103 : 756-762, 2005
- 18) Boucher, E., Corbinais, S., Brissot, P. et al. : Treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) with systemic chemotherapy combining epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (ECF regimen). *Cancer Chemother. Pharmacol.* 50 : 305-308, 2002
- 19) Patt, Y. Z., Hassan, M. M., Lozano, R. D. et al. : Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon  $\alpha$ -2b for treatment of hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 21 : 421-427, 2003
- 20) Lai, C. L., Wu, P. C., Chan, G. C. et al. : Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 62 : 479-483, 1988
- 21) Lai, C. L., Lau, J. Y., Wu, P. C. et al. : Recombinant interferon- $\alpha$  in inoperable hepatocellular carcinoma : a randomized controlled trial. *Hepatology* 17 : 389-394, 1993
- 22) Castells, A., Bruix, J., Bru, C. et al. : Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen : a double-

- blind placebo-controlled trial in 120 patients. *Gastroenterology* 109 : 917-922, 1995
- 23) Llovet, J. M., Sala, M., Castells, L. et al. : Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 31 : 54-58, 2000
  - 24) Ishii, H., Furuse, J., Yonemoto, N. et al. : Chemotherapy in the treatment of advanced gallbladder cancer. *Oncology* 66 : 138-142, 2004
  - 25) Penz, M., Kornek, G. V., Raderer, M. et al. : Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann. Oncol.* 12 : 183-186, 2001
  - 26) Gallardo, J. O., Rubio, B., Fodor, M. et al. : A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma. *Ann. Oncol.* 12 : 1403-1406, 2001
  - 27) Taieb, J., Mitry, E., Boige, V. et al. : Optimization of 5-fluorouracil (5-FU)/cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of leucovorin, 5-FU and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with biliary tract carcinoma. *Ann. Oncol.* 13 : 1192-1196, 2002
  - 28) Nehls, O., Klump, B., Arkenau, H. T. et al. : Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin for advanced biliary system adenocarcinomas : a prospective phase II trial. *Br. J. Cancer* 87 : 702-704, 2002
  - 29) Kuhn, R., Hribaschek, A., Eichelmann, K. et al. : Outpatient therapy with gemcitabine and docetaxel for gallbladder, biliary, and cholangio-carcinomas. *Invest. New Drugs* 20 : 351-356, 2002
  - 30) Morizane, C., Okada, S., Okusaka, T. et al. : Phase II study of cisplatin, epirubicin, and continuous-infusion 5-fluorouracil for advanced biliary tract cancer. *Oncology* 64 : 475-476, 2003
  - 31) Andre, T., Tournigand, C., Rosmorduc, O. et al. : Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma : a GERCOR study. *Ann. Oncol.* 15 : 1339-1343, 2004
  - 32) Alberts, S. R., Al-Khatib, H., Mahoney, M. R. et al. : Gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in advanced biliary tract and gallbladder carcinoma : a North Central Cancer Treatment Group phase II trial. *Cancer* 103 : 111-118, 2005
  - 33) Park, K. H., Choi, I. K., Kim, S. J. et al. : The efficacy of epirubicin, cisplatin, uracil/tegafur, and leucovorin in patients with advanced biliary tract carcinoma. *Cancer* 103 : 2338-2343, 2005
  - 34) Thongprasert, S., Napapan, S., Charoentum, C. et al. : Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma. *Ann. Oncol.* 16 : 279-281, 2005
  - 35) Knox, J. J., Hedley, D., Oza, A. et al. : Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer : a phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 23 : 2332-2338, 2005
  - 36) Kornek, G. V., Schuell, B., Laengle, F. et al. : Mitomycin C in combination with capecitabine or biweekly high-dose gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer : a randomised phase II trial. *Ann. Oncol.* 15 : 478-483, 2004
  - 37) Burris, H. A. 3rd., Moore, M. J., 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
  - 38) Okada, S., Ueno, H., Okusaka, T. et al. : Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 31 : 7-12, 2001
  - 39) Tempero, M., Plunkett, W., Ruiz van Haperen, V. W. et al. : Randomized phase II trial of dose intense gemcitabine by standard infusion vs. fixed dose rate in metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* 21 : 3402-3408, 2003
  - 40) Berlin, J. D., Catalano, P., Thomas, J. P. et al. : Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma : Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J. Clin. Oncol.* 20 : 3270-3275, 2002
  - 41) Heinemann, V., Quietzsch, D., Gieseler, F. et al. : A phase III trial comparing gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma. *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.* 22 : 250 (#1003), 2003
  - 42) Rocha Lima, C. M., Green, M. R., Rotche, R. et al. : Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J. Clin. Oncol.* 22 : 3776-3783, 2004
  - 43) Louvet, C., Labianca, R., Hammel, P. et al. : Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer : results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 23 : 3509-3516, 2005
  - 44) O'Reilly, E. M., Abou-Alfa, G. K., Letourneau, R. et al. : A randomized phase III trial of DX-8951f (exatecan mesylate) and gemcitabine vs. gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.* 22 : 315s (#4006), 2004
  - 45) Richards, D. A., Kindler, H. L., Oettle, H. et al. : A randomized phase III study comparing gemcitabine + pemetrexed versus gemcitabine in patients with locally advanced and metastatic pancreas cancer. *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.* 22 : 315s (#4007), 2004
  - 46) Moore, M. J., Goldstein, D., Hamm, J. et al. : Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG]. *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.* 23 : 1s (#1), 2005
  - 47) Herrmann, R., Bodoky, G., Ruhstaller, T. et al. : Gemcitabine (G) plus capecitabine (C) versus G alone in lo-

- cally advanced or metastatic pancreatic cancer. A randomized phase III study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG). Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. 23 : 310s (#4010), 2005
- 48) Funakoshi, A., Okusaka, T., Ishii, H. et al. : Phase II study of irinotecan (CPT-11) alone in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer. Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. 22 : 338s (#4102), 2004
- 49) Furuse, J., Okusaka, T., Funakoshi, A. et al. : A phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. 23 : 333s (#4104), 2005
- 50) Ueno, H., Okusaka, T., Ikeda, M. et al. : Phase I study of gemcitabine and S-1 combination therapy in patients with advanced pancreatic cancer. Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. 23 : 353s (#4160), 2004
- 51) Kindler, H. L., Friberg, G., Stadler, W. M. et al. : Bevacizumab (B) plus gemcitabine (G) in patient (pts) with advanced pancreatic cancer (PC) : updated results of a multi-center phase II trial. Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. 23 : 315s (#4009), 2004
- 52) Xiong, H. Q., Rosenberg, A., LoBuglio, A. et al. : Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer : a multicenter phase II trial. J. Clin. Oncol. 22 : 2610-2616, 2004
- 53) Okusaka, T., Ito, Y., Ueno, H. et al. : Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. Br. J. Cancer 91 : 673-677, 2004

### *Current Status of Systemic Chemotherapy for Hepatobiliary and Pancreatic Cancer*

Junji Furuse, Hiroshi Ishii, Kohei Nakachi,  
Eiichiro Suzuki and Masahiro Yoshino\*

\*Division of Hepatobiliary and Pancreatic Oncology, National Cancer Center Hospital East

Gemcitabine has shown promise in advanced pancreatic cancer in a randomized trial comparing it with 5-FU. Gemcitabine is more effective than 5-FU in alleviating some disease-related symptoms, and it also offers an advantage in terms of survival rate. Gemcitabine has been accepted as the standard agent for the treatment of advanced pancreatic cancer, and despite numerous trials comparing gemcitabine-based combination chemotherapy and gemcitabine alone, no regimen has been found to have a definite survival advantage over gemcitabine alone. Molecular targeting agents, such as erlotinib, bevacizumab, and cetuximab, have recently been used in gemcitabine-based combination chemotherapy for pancreatic cancer. No regimen of systemic chemotherapy has shown a definite clinical benefit for hepatobiliary cancer. Most chemotherapy regimens have been performed as clinical trials, and although no usefulness of systemic chemotherapy for hepatocellular carcinoma or biliary tract cancer has been demonstrated in any of them, some promising agents are being developed, e.g., hepatic arterial infusion chemotherapy with 5-FU and CDDP or 5-FU and interferon for hepatocellular carcinoma, and gemcitabine or S-1 for biliary tract cancer. Well-designed clinical trials are needed to establish a standard regimen for advanced hepatobiliary cancer.

## 6. 膵癌薬物応答性に基づく個別化治療

*Personalized medicine for pancreatic cancer*

国立がんセンター東病院肝胆膵内科

古瀬 純司・石井 浩・仲地 耕平

*Junji Furuse*

(医長)

*Hiroshi Ishii*

(医長)

*Kohei Nakachi*

鈴木英一郎・吉野 正曠

*Eiichiro Suzuki*

*Masahiro Yoshino*

(部長)

### Summary

### Key Words

膵癌, 化学療法, 分子標的治療薬, 遺伝子解析, 薬剤応答性

膵癌における化学療法において、フルオウラシル(5-FU)との無作為比較試験により塩酸ゲムシタピンの有効性が証明され、標準的治療薬として広く用いられるようになった。以降、新規抗癌剤やゲムシタピンを基剤とした併用治療など多くの新しい試みが行われ、最近では分子標的治療薬の併用による臨床試験がすすめられている。また、遺伝子解析による薬剤応答性を調べ、個々の薬物毒性を予測することによる治療の個別化が研究されている。

このように膵癌における化学療法は急速に進歩し、多様化しつつある。今後、より高い治療効果を得るためには、それぞれの治療法の適切な適応を明らかにし、膵癌治療の個別化に向けた試みが必要となってくる。

### はじめに

膵癌における化学療法は、これまで多くの薬剤や併用治療が試みられてきたが、有効な治療法が証明されないまま探索的に行われてきた。1997年、従来広く用いられてきたフルオウラシル(5-Fluorouracil: 5-FU)と塩酸ゲムシタピン(gemcitabine: GEM)による無作為比較試験が行われ、GEM群で症状緩和効果と生存期間の

延長について有効性が明らかとなった<sup>1)</sup>。現在、GEMは膵癌における標準的治療薬として用いられ、さらにGEMを基本とした併用化学療法、新規抗癌剤、分子標的治療薬の併用など多くの新しい治療法の開発が試みられている。

一方、有効な治療法が開発され、その効果や副作用などが多様化するに伴い、単純に個々の治療法に優劣がつけられなくなるかもしれない。膵癌にお

### ◆メモランダム◆

#### 膵癌における主な分子標的とその治療薬

細胞増殖のシグナル伝達の異常が発癌や癌の増殖と関連しており、一連の細胞内シグナル伝達経路のさまざまな部位が分子標的となる。上皮成長因子 Epidermal growth factor (EGF) およびその receptor (EGFR) は代表的なシグナル伝達系であり、その阻害剤として多くの薬剤が開発されている。EGFR の細胞外側のドメインに対する抗体薬がセタキシマブ(cetuximab)である。EGFR の細胞内部分のチロシンキナーゼに結合する ATP と競合し、それ以下の細胞内シグナル伝達を阻害する薬剤がエルロチニブ(erlotinib)である<sup>1)2)</sup>。癌が増殖を続けるためには血管新生が必要であり、血管新生を阻害することにより癌の増殖や転移が抑制される。血管内皮増殖因子 Vascular endothelial growth factor (VEGF) およびその receptor (VEGFR) が血管新生阻害の分子標的となり、VEGF を中和する抗体がベバシズマブ(bevacizumab)である<sup>3)3)</sup>。



表1 ゲムシタビン単独化学療法の治療成績

	米国のRCT <sup>9)</sup>	日本の第I相試験 <sup>9)</sup>	市販後後ろ向き解析 <sup>9)</sup>
期間	1992～1994年	1999～2000年	2001～2003年
施設	多施設	2施設(NCCH, NCCHE)	NCCHE単施設
患者数	63	11	50
局所進行/転移	18/45	0/11	0/50
奏効率	5.4%	18.2%	10.0%
症状緩和効果	23.8%	28.6%	-
生存期間中央値	5.7ヵ月	6.4ヵ月	5.7ヵ月
1年生存率	18%	-	10%

RCT：無作為化比較試験(Randomized clinical trial), NCCH：国立がんセンター中央病院(National Cancer Center Hospital), NCCHE：国立がんセンター東病院(National Cancer Center Hospital East)

表2 膵癌に対する最近の全身化学療法

GEM単独治療	GEM+他抗癌剤	GEM+分子標的治療薬	他の抗癌剤単独治療
大量・隔週投与方法 <sup>9)</sup> 定速静注法 <sup>9)</sup>	5-FU <sup>9)</sup> シスプラチン <sup>10)</sup> イリノテカン <sup>11)</sup> オキサリプラチン <sup>12)</sup> エキサテカン <sup>13)</sup> ペメトレキセド <sup>14)</sup> カベシタビン <sup>15)</sup> S-1 <sup>16)</sup>	マリマスタット <sup>17)</sup> ティピファルニブ <sup>3)</sup> セタキシマブ <sup>11)</sup> ペバシズマブ <sup>18)</sup> エルロチニブ <sup>19)</sup>	イリノテカン <sup>20)</sup> S-1 <sup>21)</sup> エキサテカン <sup>22)</sup> イクキサベピロン <sup>23)</sup>

GEM：gemcitabine (ゲムシタビン)

ける分子標的治療薬の有用性も明らかになりつつあり、各々の分子標的の発現に応じた治療適応が必要となるかもしれない。つまり、それぞれの治療法の特徴を十分理解し、個々の患者背景、腫瘍の進行度や性状に応じて、より適切な治療を選択することが必要となってくる。また、ヒトゲノム研究の急速な進歩により、個々の遺伝子解析により薬剤応答性を規定する遺伝子の変異を診断し、薬物治療の効果や副作用の個人差を明らかにする試みも始まっている。本稿は、膵癌における化学療法の現状と膵癌治療の個別化からみた薬

物療法について概説する。

### 全身化学療法の現状

米国で行われた5-FUとGEMとの無作為化比較試験以降、GEMが進行膵癌における標準治療薬である。GEM単独化学療法が標準治療として続いている特長をあげると、①治療成績に再現性がある、②週1回の点滴投与であり、治療法が簡便である、③副作用が比較的軽度で外来治療が可能である、④膵癌に特徴的な疼痛、performance statusの低下、体重減少など症状緩和効果が認められる、である。

表1には米国の無作為化比較試験の結果、わが国で行われた臨床第I相試験、および国立がんセンター東病院での治療成績を示す<sup>4)-6)</sup>。奏効率、生存期間など治療成績に再現性がみられるが、依然予後不良であることに変わりはない。

この数年、GEM単独治療に勝る治療法の開発がさかんに行われている。新しい化学療法の開発は、GEMの変法やGEMを基本薬剤とした併用療法と新規抗癌剤とに分けられる(表2)。以下、主な治療法について述べる。

GEMはデオキシシチジンキナーゼ

表3 ゲムシタビンと細胞障害性薬剤による無作為化比較試験

	n	RR	MST (mo)	1-year OS %	p-value	Author
Gem	63	5.4 %	5.7	18 %	p=0.0025	Burris (1997) <sup>9)</sup>
5-FU	63	0	4.4	2 %		
Gem	162	5.6 %	5.4	20 %	p=0.09	Berlin (2002) <sup>24)</sup>
Gem/5-FU	160	6.9 %	6.7	18 %		
Gem	99	8.0 %	6.0	-	p=0.12	Heinemann (2003) <sup>9)</sup>
Gem/cisplatin	96	10.2 %	8.3	-		
Gem	173	4.4 %	6.6	20 %	p=0.79	Rocha Lima (2004) <sup>10)</sup>
Gem/irinotecan	169	16.1 %	6.3	20 %		
Gem	156	16.7 %	7.1	28 %	p=0.13	Louvet (2005) <sup>11)</sup>
Gem/oxaliplatin	157	28.7 %	9.0	38 %		
Gem	174	6.3 %	6.7	23 %	p=0.52	O'Reilly (2004) <sup>12)</sup>
Gem/exatecan	175	8.2 %	6.2	21 %		
Gem	282	9.1 %	6.2	20 %	p=0.85	Richards (2004) <sup>13)</sup>
Gem/pemetrexed	283	18.3 %	6.3	21 %		
Gem	285	7.9 %	7.3	28 %	p=0.31	Herrmann (2005) <sup>14)</sup>
Gem/capecitabine	284	10.1 %	8.4	30 %		

RR : response rate, MST : median survival time, OS : overall survival, Gem : gemcitabine, 5-FU : 5-fluorouracil

により三リン酸化物に代謝され、DNA合成を阻害する活性体となる。定速静注法(Fixed-dose rate infusion of gemcitabine : FDR-GEM)は、この三リン酸化物の形成が投与量と投与時間に依存しており、10 mg/m<sup>2</sup>/min が最適な投与速度であるという基礎実験から試みられた治療法である。米国において、1500 mg/m<sup>2</sup>を150分で投与するFDR-GEMと2200 mg/m<sup>2</sup>を30分で投与する方法との無作為化比較第Ⅱ相試験が行われ、奏効率は両者で差がみられなかったものの、生存期間中央値(MST)は8.0ヵ月と5.0ヵ月、1年生存率は28.8%と9.0%と、定速静注法で有意に良好であることが示された<sup>9)</sup>。この定速静注は、以下で述べるGEMOX治療など、併用療法にも用

いられている。著者らは日本人における安全性と推奨用量を確認するための第Ⅰ相試験を行ったところ、骨髄抑制から1200 mg/m<sup>2</sup>、120分が適当と考えられた<sup>24)</sup>。現在、米国で標準GEM、FDR-GEM、GEMOXによる大規模無作為化比較試験が行われており、今後その位置付けが明らかになるものと期待されている。

GEMと他剤による併用療法は、これまで5-FU、シスプラチン、イリノテカン、オキサリプラチンなど多くの第Ⅲ相試験が行われてきたが(表2, 3)、GEM単独に比べ高い奏効率が得られるものの、明らかな生存期間の延長は認められていない<sup>9)-15)</sup>。GEM以外の薬剤として、わが国ではイリノテカンやS-1などの臨床試験が行われ、

高い奏効率が認められている(表4)<sup>20)21)</sup>。また、S-1とGEMとの併用療法による第Ⅰ相試験が行われ(表4)<sup>16)</sup>、多数例による臨床試験が行われつつある。

一般に併用療法では全身状態の良好な症例でGEM単独より生存期間が改善される傾向がある。Performance statusがよい場合では奏効率が高い併用療法を行う意義があるかもしれない。またイリノテカンやS-1など単剤でもGEMより奏効率が高い薬剤では、同時併用よりむしろ交代併用療法でメリットが大きい可能性も考えられる。このように治療法が多様化してくると、大規模な無作為化比較試験(第Ⅲ相試験)が必要となる。その上で適切な治療を適切な症例に行う、いわゆる個別

表4 わが国で行われた最近の臨床試験

	n	RR	MST (mo)	Author
Irinotecan (P-2)	40	27.0 %	7.3	Funakoshi (2004) <sup>15)</sup>
S-1 (P-2)	40	37.5 %	8.8	Furuse (2005) <sup>20)</sup>
Gem/S-1 (P-1)	18	33.3 %	7.6	Ueno (2005) <sup>21)</sup>

RR : response rate, MST : median survival time, OS : overall survival, Gem : gemcitabine, P-2 : phase II study, P-1 : phase I study

化治療が可能となる。

### 分子標的治療薬の併用

癌の分子生物学、分子遺伝学の急速な進歩により、癌細胞に特徴的な遺伝子発現が明らかになり、その変異した分子を標的にした治療薬、いわゆる分子標的治療が開発されている。肺癌においても K-ras 遺伝子の異常、epidermal growth factor (EGF), Vascular endothelial growth factor (VEGF) などさまざまな分子標的が明らかとなっている<sup>25)26)</sup>。これまで癌の増殖・転移や腫瘍血管新生に関連する matrix metalloproteinase (MMP) の阻害剤 Marimostat や Ras 蛋白の活性化に関する酵素 Farnesyl transferase の阻害剤 Tipifarnib などで臨床試験が行われたが、いずれもネガティブな結果に終わっている(表5)<sup>3)17)</sup>。

最近では GEM と EGFR 阻害剤セタキシマブ(cetuximab)や VEGF 阻害剤ベバシズマブ(bevacizumab)の分子標的治療薬との併用治療による第II相試験が行われ、良好な成績が得られている(表5)<sup>1)18)</sup>。現在、米国で第III相試験が行われている。2005年 ASCO 会議では、EGFR を阻害する分子標的

治療薬エルロチニブ(erlotinib)と GEM との併用療法が、GEM 単独との無作為化比較試験において、有意に生存期間を改善したと報告され、注目を集めた(表5)<sup>19)</sup>。生存期間中央値は、GEM 単独群で 5.9 ヶ月、エルロチニブ併用群で 6.4 ヶ月とその差はわずかであったが、背景因子別の検討では男性、遠隔転移、PS 2、若年、疼痛なしの群で併用効果が認められている。また皮疹が強く発現した例で生存期間の延長がみられており、皮疹の発現と治療効果との関連が注目されている。

このように分子標的治療薬でも均一に併用のメリットが得られるわけではない。分子標的治療薬の適応は、EGF など目的とする分子標的の発現程度を治療前に正確に評価して考慮されるべきかもしれない。分子標的治療薬はそのコストも大きな問題になりつつある。分子標的治療薬の有効性が期待できる対象を明らかにしていく必要がある。

### GEM 遺伝子解析

ヒトゲノム研究の急速な進歩により、薬剤応答性の個人差を規定する遺伝子とその変異を診断し、個別に薬剤を選択する客観的な指標を確立する研究が

進んでいる。つまり、抗癌剤の薬剤応答性には遺伝子で規定された個人差があり、その違いを診断することによってより有効な化学療法を行う、いわゆる個別化治療の試みである。これまで、5-FU の分解酵素である dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) やイリノテカンにおける UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 酵素などで酵素欠損あるいは遺伝子多型と抗癌剤における毒性の関連が明らかになっている<sup>2)27)</sup>。

国立がんセンターを中心に GEM の投与を受けた肺癌などの患者を対象に GEM を不活性化する酵素 cytidine deaminase (CDA) の遺伝子解析が行われた<sup>28)</sup>。その結果、3.7% の患者でアミノ酸変異を有することが明らかとなった。その変異をホモ接合体でもつ患者では GEM のクリアランスが低下し、重篤な骨髄抑制や皮膚粘膜障害が認められた。日本人では頻度は低いものの GEM の代謝に関する遺伝子変異と毒性との関連が明らかとなってきている。

### おわりに

現在、ゲムシタビン単独治療が進行肺癌の標準治療という位置付けである。他の抗癌剤や分子標的治療薬の併用では、治療効果の向上がみられる一方、コストや副作用という問題も生じる。新しい治療法の利益と不利益を科学的に検証し、適切な適応を明らかにする必要がある。また切除後補助療法や放射線との併用療法など、薬物療法の役割はさらに多様化し重要となる。薬物

表5 分子標的治療薬による臨床試験

	n	RR	MST (mo)	1-year OS %	p-value	Author
Gem	119	16 %	5.4	17 %	0.95	Bramhall (2002) <sup>10)</sup>
Gem/marimostat	120	11 %	5.4	18 %		
Gem	347	8 %	6	24 %	0.75	Cutsem (2004) <sup>3)</sup>
Gem/tipifarnib	341	6 %	6.3	27 %		
Gem/cetuximab (P-2)	61	12.2 %	7.1	32 %	-	Xiong (2004) <sup>11)</sup>
Gem/bevacizumab (P-2)	52	21.2 %	8.8	29 %	-	Kindler (2005) <sup>10)</sup>
Gem	284	6.9 %	5.9	17 %	0.025	Moore (2005) <sup>10)</sup>
Gem/Erlotinib	285	8.2 %	6.4	24 %		

RR : response rate, MST : median survival time, OS : overall survival, Gem : gemcitabine, P-2 : phase II study

療法においては、適切なレジメンや適応症例の選択、そのタイミング、他の治療法との併用、などなど、より複雑になると思われる。すなわち、癌の個別化治療の時代である。適切な薬物療法の確立と実践には、質の高い臨床試験により速やかかつ客観的な評価が重要であるとともに、薬物療法を十分理解した癌化学療法専門医による実践が必要である。

文献

- 1) Kindler HL, Friberg G, Singh DA, et al : Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 23 : 8033-8040, 2005
- 2) Van Kuilenburg AB, De Abreu RA, Van Gennip AH : Pharmacogenetic and clinical aspects of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Ann Clin Biochem* 40 : 41-45, 2003
- 3) Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, et al : Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 22 : 1430-1438, 2004
- 4) 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
- 5) Okada S, Ueno H, Okusaka T, et al : Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 31 : 7-12, 2001
- 6) Ishii H, Furuse J, Nagase M, Yoshino M : Impact of gemcitabine on the treatment of metastatic pancreatic cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 20 : 62-66, 2005
- 7) Ulrich-Pur H, Kornek GV, Raderer M, et al : A phase II trial of biweekly high dose gemcitabine for patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 88 : 2505-2511, 2000
- 8) Tempero M, Plunkett W, Ruiz van Haperen VW, et al : Randomized phase II trial of dose intense gemcitabine by standard infusion vs. fixed dose rate in metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 21 : 3402-3408, 2003
- 9) Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al : Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma : Eastern Cooperative Oncology Group Trial E 2297. *J Clin Oncol* 20 : 3270-3275, 2002
- 10) Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al : A phase III trial comparing gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22 : 250 (#1003), 2003
- 11) Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, et al : Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 22 : 3776-3783, 2004
- 12) Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al : Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or

- metastatic pancreatic cancer : results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 23 : 3509-3516, 2005
- 13) O'Reilly EM, Abou-Alfa GK, Letourneau R, et al : A randomized phase III trial of DX-8951 f (exatecan mesylate) and gemcitabine vs. gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22 : 315 s (#4006), 2004
  - 14) Oettle H, Richards D, Ramanathan RK, et al : A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer *Ann Oncol* 16 : 1639-1645, 2005
  - 15) Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al : Gemcitabine (G) plus Capecitabine (C) versus G alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer. A randomized phase III study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG). *Proc Am Soc Clin Oncol* 23 : 310 s (#4010), 2005
  - 16) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al : Phase I study of gemcitabine and S-1 combination therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology* (in press)
  - 17) Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, et al : A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 87 : 161-167, 2002
  - 18) Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A, et al : Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer : a multicenter phase II Trial. *J Clin Oncol* 22 : 2610-2616, 2004
  - 19) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al : Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG]. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 23 : 1 s (#1), 2005
  - 20) Funakoshi A, Okusaka T, Ishii H, et al : Phase II study of irinotecan (CPT-11) alone in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22 : 338 s (#4102), 2004
  - 21) Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A, et al : A phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23 : 333 s (#4104), 2005
  - 22) Cheverton P, Friess H, Andras C, et al. Phase III results of exatecan (DX-8951 f) versus gemcitabine (Gem) in chemotherapy-naïve patients with advanced pancreatic cancer (APC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22 : 314 s (#4005), 2004
  - 23) Whitehead RP, McCoy SA, Rivkin SE, et al : A phase II trial of epothilone B analogue BMS-247550 (NSC #710428) in patients with advanced pancreas cancer : A Southwest Oncology Group Study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22 : 316 s (#4012), 2004
  - 24) Furuse J, Ishii H, Okusaka T, et al : Phase I Study of Fixed Dose Rate Infusion of Gemcitabine in Patients with Unresectable Pancreatic Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 35 : 733-738, 2005
  - 25) Xiong HQ : Molecular targeting therapy for pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 54 (Suppl 1) : S 69-77, 2004
  - 26) Itakura J, Ishiwata T, Shen B, et al : Concomitant over-expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in pancreatic cancer. *Int J Cancer* 85 : 27-34, 2000
  - 27) Ando Y, Saka H, Ando M, et al : Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity : a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res* 60 : 6921-6926, 2000
  - 28) Ueno H, Okusaka T, Saijo N, et al : Impact of cytidine deaminase genetic polymorphisms on gemcitabine kinetics and toxicity in Japanese cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23 : 137 s (#2009), 2005

## 第6章

# 膵・胆道癌に対する化学療法

### はじめに

膵・胆道癌は早期診断が難しい難治癌であり、一般に切除率は20～30%と低率である。また根治切除が行われたとしても再発率もきわめて高い。これらの再発例や切除不能例において、化学療法の臨床的役割はきわめて大きい。1997年、進行膵癌においてgemcitabine（ジェムザール®）と5-fluorouracil（5-FU）との無作為化比較試験によりgemcitabineの有効性が証明され、以降gemcitabineが進行膵癌に対する標準化学療法として広く用いられている。しかしその治療成績は十分満足されるものではなく、新しい治療法の開発に向けて多くの臨床研究が行われている。一方、胆道癌の化学療法においては十分なエビデンスはなく、標準といえるレジメンがないことをよく理解して化学療法を行う必要がある。

### I. 膵・胆道癌における全身化学療法の意義

膵・胆道癌の切除不能進行例を対象に、支持療法と全身化学療法の無作為化比較試験が行われている<sup>1)</sup>。それによると膵・胆道癌全体では生存期間中央値は化学療法群6.0カ月に対し、支持療法2.5カ月と有意に化学療法群で良好な生存期間が得られた( $p < 0.01$ )。疾患別の検討では症例数が少ないためか、統計学的有

意差は認められなかったものの同様の傾向がみられている。

1997年、進行膵癌における gemcitabine と 5-FU との無作為化比較試験の結果が報告された<sup>2)</sup>。直接抗腫瘍効果を指標とした奏効率は gemcitabine 5.4%，5-FU 0%といずれも低率であったが、疼痛や performance status (PS) などの症状緩和効果を指標とした有効率は gemcitabine 23.8%，5-FU 4.8%と、gemcitabine で有意に良好な成績が得られた ( $p = 0.0022$ )。さらに生存期間中央値でも 5-FU 4.41 カ月に比べ gemcitabine 5.65 カ月と有意差が認められた ( $p = 0.0025$ )。これらのエビデンスに基づき、米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の癌治療ガイドラインでは、gemcitabine 単剤の化学療法は転移性膵癌において category 1 と高い位置づけがなされている。

一方、胆道癌では、当院において全身化学療法あるいは支持療法が施行された胆嚢癌例の予後を検討したところ、PS の良好な例 (PS 0, 1) では支持療法群に比べ化学療法群で有意に予後良好であったが、PS が不良な例 (PS 2) では両者で差は認められなかった<sup>3)</sup>。現状では PS が良好な症例でのみ化学療法の利益が得られると理解して、治療に当たる必要がある。

## Ⅱ. 膵 癌

### 1. 全身化学療法の現状

#### 1) 標準治療薬 Gemcitabine

米国で行われた gemcitabine と 5-FU との無作為化比較試験の結果から、gemcitabine が進行膵癌における標準治療薬として広く用いられている<sup>2)</sup>。gemcitabine は cytarabine と構造的に類似した代謝拮抗剤に分類される抗癌剤であり、細胞内で三リン酸化物に代謝され、DNA 合成を阻害することにより殺細胞作用を示す。わが国でも第 I 相試験が行われ、同様の投与方法が可能であることが確認され、治療効果においても同等以上の成績が得られたことから保険適応が承認された<sup>4)</sup>。現在、gemcitabine 1,000 mg/m<sup>2</sup>,

Day	1	8	15	22
Gemcitabine (1,000 mg/m <sup>2</sup> · div 30min)	↓	↓	↓	休薬

4週ごとに繰り返す

〈休薬規準〉白血球 2,000以上, 好中球 1,000以上, 血小板数 70,000以上

### 投与例

Day 1, 8, 15

カイトリル<sup>®</sup> (1A; 3mg) + 生食 (100ml) ..... 30分点滴静注

**Gemcitabine** (1,000mg/m<sup>2</sup>) + 生食 (100ml) ..... 30分点滴静注

図1 Gemcitabine の標準投与法と投与例

週1回, 3週投与, 1週休薬を1コースとして繰り返す投与が推奨投与法として行われている (図).

### 2) Gemcitabine 投与法の工夫

gemcitabineの投与法を変えることにより, その治療効果を高める試みが行われている. Temperoらは, gemcitabineの活性体である三リン酸化物の形成が投与量と投与時間に依存しており, 10 mg/m<sup>2</sup>/minが最適な投与速度であるという基礎実験から, 1,500 mg/m<sup>2</sup>を150分で投与する定速静注法 (10 mg/m<sup>2</sup>/min)を試みている<sup>5)</sup>. 2,200 mg/m<sup>2</sup>を30分で投与する方法との無作為化比較第Ⅱ相試験では, 奏効率は両者で差がみられなかったものの, 生存期間中央値 (MST) は8.0カ月と5.0カ月, 1年生存率は28.8%と9.0%と, 定速静注法で有意に予後良好であることが示された<sup>5)</sup>. 米国の study groupである ECOGにおいて gemcitabine 1,000 mg/m<sup>2</sup>による標準投与法, gemcitabineの定速静注法, gemcitabine 1,000 mg/m<sup>2</sup>の定速静注投与と oxaliplatin (エルプラット<sup>®</sup>)の併用療法 (GEMOX)の3群による大規模な



無作為化比較試験が行われ、その結果が待たれている。

### 3) Gemcitabine と他剤との併用療法

gemcitabine が標準治療薬として確立したとはいえ、その治療成績は依然満足できるものではない。現在 gemcitabine と他の薬剤との併用治療が盛んに試みられている。これまで 5-FU, cisplatin (ランダ®, プリプラチン®), irinotecan (カンプト®), oxaliplatin などとの併用療法による第Ⅲ相臨床試験が報告されている<sup>6)~9)</sup>。しかし、多くの併用療法において gemcitabine 単独に比べ高い奏効率が得られるものの、明らかな生存期間の延長は認められていない。

肺癌においても EGF (epidermal growth factor), VEGF (vascular endothelial growth factor), およびこれらの receptor, MMP (matrix metalloproteinase), K-ras 遺伝子の異常などさまざまな分子標的が明らかとなり、分子標的薬の試みが行われてきている。2005年の ASCO 会議では、EGFR 阻害分子標的薬 erlotinib と gemcitabine の併用療法と gemcitabine 単独との無作為化比較試験において、併用療法で有意に生存期間が改善したと報告され、注目を集めた<sup>10)</sup>。しかしその差はわずかであり、同併用療法で得られる利点をさらに詳細に検討する必要がある。そのほか VEGF 阻害薬 bevacizumab, EGFR 阻害薬 cetuximab などが注目され、gemcitabine との併用治療による臨床試験が行われている<sup>11), 12)</sup>。

### 4) Gemcitabine 以外の薬剤

gemcitabine 以外の薬剤として、わが国では irinotecan や S-1 (ティーエスワン®) などの臨床試験が行われ、比較的高い奏効率が認められている<sup>13), 14)</sup>。また S-1 と gemcitabine との併用療法による第Ⅰ相試験では、30~40% と高い奏効率が期待されたことから<sup>15)</sup>、多数例による臨床試験が行われつつある。

## 2. 全身化学療法の適応

切除不能の進行肺癌は、遠隔転移を認めない局所進行例と遠隔

転移を有する例に分けられる。UICC第6版による進行度分類では、局所進行癌は腹腔動脈あるいは上腸間膜動脈浸潤を認めるT4NxM0 (Stage III) に当たり、遠隔転移はTxNxM1 (Stage IV) になる。遠隔転移例では現在 gemcitabine による全身化学療法が標準治療として行われている。局所進行例においては5-FUによる同時併用放射線化学療法が標準治療として位置づけられているが、消化管毒性などが少なくないことから gemcitabine による全身化学療法も多く行われている。欧米では gemcitabine を中心とした全身化学療法の臨床試験において、遠隔転移例とともに局所進行例も対象に含めたものが少なくない。一方、gemcitabine は強い放射線増感作用も認められ、gemcitabine による放射線化学療法も試みられているが、際立った治療成績は得られていない<sup>16)</sup>。

現在、局所進行膵癌における標準治療はむしろ混乱しているといってもよい状況であり、より有効な治療法の開発とともに、放射線化学療法と gemcitabine を用いた全身化学療法による大規模な比較試験も必要である。

### Ⅲ. 胆道癌

多剤併用による化学療法が多く試みられ、最近では gemcitabine

表 胆道癌に対するおもな gemcitabine-based 全身化学療法

抗癌剤	奏効率	MST(月)	1年生存率	報告者(報告年)
Gemcitabine	22% (7/32)	11.5	44%	Penz (2001) <sup>17)</sup>
Gemcitabine	36% (9/25)	7.0	17%	Gallardo (2001) <sup>18)</sup>
Gemcitabine/Docetaxel	9% (4/43)	11.0	42%	Kuhn (2002) <sup>19)</sup>
Gemcitabine/Oxaliplatin	33% (11/33)	15.4	57%	Andre (2004) <sup>20)</sup>
*MMC/Gemcitabine	20% (5/25)	6.7	—	Komek (2004) <sup>21)</sup>
MMC/Capecitabine	31% (8/26)	9.3	—	
Gemcitabine/CDDP	28% (11/40)	8.4	—	Thongprasert (2005) <sup>22)</sup>
Gemcitabine/Capecitabine	31% (14/45)	14.0	49%	Knox (2005) <sup>23)</sup>

MST: median survival time, CDDP: cisplatin, MMC: mitomycin C

\*: 無作為化比較試験

を基本薬剤とした多剤併用療法により比較的高い奏効率が報告されつつある(表)<sup>17)~23)</sup>。しかしこれまで標準といえる化学療法は確立していないのが現状である。わが国では、現在胆道癌に保険適応が承認されている薬剤は、tegafur/uracil (UFT), doxorubicin (アドリアシン®), cytarabine (キロサイド®, ただし他の抗腫瘍剤と併用)に限られている。しかしこれらの薬剤では、単独での抗腫瘍効果はほとんど期待できず、胆道癌に有効な薬剤の開発と標準治療の確立が急務である。最近、わが国ではgemcitabineやS-1による臨床試験が行われ<sup>24)</sup>、近い将来保険適応の承認が期待されている。

## おわりに

膵・胆道癌においては、切除不能進行癌に対する治療戦略を考えるうえで化学療法は重要な役割を果たしている。今後、より良好な抗腫瘍効果を有する治療法の開発が期待されるとともに、質の高い臨床試験の実施が必要である。

## 文 献

- 1) Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, et al : Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 7 ; 593-600, 1996
- 2) 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
- 3) Ishii H, Furuse J, Yonemoto N, et al : Chemotherapy in the treatment of advanced gallbladder cancer. *Oncology* 66 ; 138-142, 2004
- 4) Okada S, Ueno H, Okusaka T, et al : Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 31 ; 7-12, 2001
- 5) Tempero M, Plunkett W, Ruiz van Haperen VW, et al : Randomized phase II trial of dose intense gemcitabine by standard infusion vs. fixed dose rate in metastatic pancreatic

- adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 21 ; 3402-3408, 2003
- 6) Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al : Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma : Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 20 ; 3270-3275, 2002
  - 7) Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al : A phase III trial comparing gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22 ; 250 (#1003), 2003
  - 8) Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, et al : Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 22 ; 3776-3783, 2004
  - 9) Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al : Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer : results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 23 ; 3509-3516, 2005
  - 10) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al : Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG]. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 23 ; 1s (#1), 2005
  - 11) Kindler HL, Friberg G, Stadler WM, et al : Bevacizumab (B) plus gemcitabine (G) in patient (pts) with advanced pancreatic cancer (PC) : Updated results of a multi-center phase II trial. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 22 ; 315s (#4009), 2004
  - 12) Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A, et al : Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer : a multicenter phase II Trial. *J Clin Oncol* 22 ; 2610-2616, 2004
  - 13) Funakoshi A, Okusaka T, Ishii H, et al : Phase II study of irinotecan (CPT-11) alone in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 22 ; 338s (#4102), 2004
  - 14) Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A, et al : A phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic