

図2 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging classification (文献⁹⁾より引用)

表1 肝細胞がんに対するSorafenibの臨床第I相, II相試験

Study	Phase II study ¹³⁾	Japanese Phase I study ¹⁴⁾
N	137	25
Dose	400mg bid	200, 400mg bid
Response	2%	4%
Stable disease	39%	76%
Disease control rate	42%	80%
Median time-to progression	4.2 mo	4.9 mo
Median overall survival	9.2 mo	15.6 mo

3. Sorafenibの臨床試験

SorafenibはRAFキナーゼ, vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-1-3, platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)- β などを標的とするマルチキナーゼ阻害薬である。肝細胞がんにおいてもRafキナーゼの高発現が認められ, RAF/MEK/ERKシグナル伝達経路が肝細胞がん発症に関与しているとの報告がある¹¹⁾。またsorafenibの第I相試験では肝細胞がん例でpartial response (PR)が得られていた¹²⁾。これらの背景から, 米国やヨーロッパなどでsorafenib 400mg, 1日2回経口投与量により進行肝細胞がんに対する有効性と安全性を確認する第II相試験が行われた¹³⁾。その結果, 奏効率は2%と低率であっ

たが, 十分な忍容性が確認され, 無増悪期間(TTP)中央値4.2か月, 全生存期間(OS)中央値9.2か月と有効性も期待される結果であった(表1)。

これらのsorafenibの肝細胞がんに対する前臨床データおよび第I, II相試験の結果を下に今回のプラセボコントロールによる無作為化比較試験Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol (SHARP) trialが実施された¹⁰⁾。2005年3月から2006年4月までにsorafenib群299例, placebo群303例が登録された。主な結果を表2に示す。主要評価項目であるOS中央値はsorafenib群10.7か月, placebo群7.9か月であり, ハザード比0.69 (95%CI: 0.55-0.87; $P=0.0006$)と両者間に明らかな統計学的有意差を認めた。副次評価項目で

表2 進行肝細胞がん患者におけるsorafenibとplaceboの無作為化第III相試験 (SHARP Trial)

	Sorafenib	Placebo	P-value
N	299	303	
Median age	67歳	68歳	
Male	87%	87%	
Region Europe	88%	87%	
Etiology HCV/HBV/Alcohol/other	29/19/26/26%	27/18/26/29%	
ECOG PS 0	54%	54%	
Child-Pugh A	95%	98%	
BCLC stage C	82%	83%	
Median overall survival	10.7 mo	7.9 mo	0.0006
Time to progression	5.5 mo	2.8 mo	0.000007
Overall response			
PR	2.30%	0.70%	
SD	71%	67%	
PD	18%	24%	
Progression-free rate at 4 month	62%	42%	
Serious adverse event (SAE)	52%	54%	
Drug-related treatment emergent SAE	13%	9%	

PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease (文献¹⁰⁾より引用)

あるTTP中央値はsorafenib群5.5か月、placebo群2.8か月であり、ハザード比0.58(95%CI: 0.45-0.74; $P=0.000007$)とOSと同様両者間に明らかな統計学的有意差を認めた。有害事象については両群に差はなく、主なGrade 3/4の有害事象は下痢(sorafenib vs. placebo: 11% vs. 2%), 手足皮膚反応(8% vs. 1%), 疲労感(10% vs. 15%), 出血(6% vs. 9%)であった。Sorafenibは十分な忍容性があり、進行肝細胞がん患者の生存期間を延長した初めての全身治療であり、今後進行肝細胞がん患者に対する第一選択の治療法となっていくものと結論された。

一方、本試験では国際治験としての課題もいくつかあげられた。まず、患者登録の90%近くがヨーロッパからと偏っている。無治療をコントロールにおくデザインを受け入れられるか否かという点で、米国からはほとんど登録されなかったし、日本からも参加できなかった経緯がある。また本試験では、対象がChild-Pugh Aの肝機能良好例のみに限られている。化学療法の対象となるChild-Pugh Bの中重度肝障害例での情報が少ないことが実際の臨床から問題点としてあげられている。つまり、肝細胞がんでは進行度だけでなく、肝機能も考慮した臨床試験を組む困難性がある。

わが国では日本人肝細胞がん患者での薬物動態、安全性、推奨用量などを明らかにする目的で第I相試験が行われた¹⁴⁾。その結果、他がん腫、米国・ヨーロッパなどと同様の薬物動態および忍容性が確認され、推奨用量も400mg、1日2回と決定された。同試験では症例数は少ないものの、有効性も同等であった(表1)。上述のように日本からはSHARP trialには参加できなかったが、sorafenibを用いたTACE後の補助療法のRCTが日本を中心に韓国との共同試験として行われている。

4. 肝細胞がんにおける国際治験の必要性と課題

現在新規分子標的薬の開発が活発に行われている。Sorafenib類似のマルチキナーゼ阻害薬sunitinibはヨーロッパ中心と米国での第II相試験が行われ¹⁵⁾¹⁶⁾、いずれも良好な結果が得られたことから、現在第III相の国際共同治験が予定されている。その他新しいVEGFR阻害剤など多くの分子標的薬が開発され、治験が行われつつある。このように肝細胞がんでは新しい薬剤が次々と開発されており、日本、アジアを含む国際共同試験が必須の時代となってきている。肝細胞がんの背景肝障害、疫学的特徴、治療選択の多様性、地域性など国際共同試験には多くの困難性

があることは確かだが、むしろそれらを考慮した国際試験が必要であり、適切な前層別などの試験デザインが求められる。

胆道がん

これまで行われた臨床試験はほとんどが第II相試験であり、大規模な第III相試験に基づく標準治療は確立していない。最近の第II相試験をみると、GEM, cisplatinあるいはoxaliplatinのプラチナ製剤, capecitabineなど新規フッ化ピリミジン剤が中心となっている。わが国では2002年以降、GEMやS-1単独療法の試験が行われた。GEMでは奏効率17.5%, OS中央値7.6か月、S-1では奏効率32.5%, OS中央値9.4か月と単剤としては良好な成績が得られ¹⁷⁾¹⁸⁾、GEMが2006年6月、S-1が2007年8月、それぞれ保険適応に承認された。国際的にはGEM-based併用療法が多く試みられているが標準治療といえるものはない。その中で英国で行われたGEM単独とCDDP+GEM併用のランダム化第II相試験においてCDDP+GEM併用療法で有効性が期待され¹⁹⁾、現在大規模第III相試験が行われている。わが国でもGEMの市販後試験として英国のレジメンを用いたGEM単独とCDDP+GEM併用のランダム化第II相試験が実施された。現在、JCOG試験としてS-1単独とGEM+S-1併用のランダム化第II相試験が計画されており、さらにその後これらのランダム化比較試験を参考に標準治療の確立に向けた第III相試験を行う戦略が描かれている。

欧米では胆道がんは比較的稀な疾患であり、企業による国際試験はなかなか行われてこなかった。わが国ではGEM, S-1と試験が実施され、さらに第III相試験の実施に向けて着実に計画を進めている。胆道がんの多いアジア諸国を中心に臨床試験を行っていく意義は十分あり、日本が中心となりうる領域である。肝細胞がんや膵がんでは国際共同試験の経験が積み重ねられつつあり、胆道がんでも実行に移される時期に入っている。

膵がん

1. 海外でのエビデンスと日本の対応

切除不能膵がんに対するGEMと5-fluorouracil (5-FU)のRCTによりGEMの症状緩和効果だけで

なく延命効果に対する有効性が確認され²⁰⁾、GEMは国際的な標準治療薬として確立した。この試験においてGEMは1,000mg/m²を週1回、7週投与、1週休薬(1コース目)を行った後、2コース目以降は3週投与、1週休薬を繰り返すという投与方法が用いられた。わが国で実施された膵がんの試験では、1コース目から1,000mg/m²を週1回、3週投与、1週休薬を繰り返すという方法が行われており、7週投与、1週休薬が可能かどうか、を確認する必要があった。そこで、膵がんのみを対象とする第I相試験が実施され、7週投与、1週休薬後、3週投与、1週休薬の投与方法が可能であること、症例数が少ないもののほぼ同様の治療成績が得られたことから²¹⁾、2001年4月膵がんへの適応承認が得られた。しかし、わが国の膵がんに対するGEMの用法用量は1,000mg/m²を週1回、3週投与、1週休薬を繰り返すという方法が採用され、海外での7週投与、1週休薬後、3週投与、1週休薬と異なってしまったことはその後海外の臨床試験を導入する際の問題点となった。

GEMが標準治療との位置づけがされた後、GEM単独治療の成績を越えるべく多くの新しい治療法の開発が行われてきた。その中で、2005年米国臨床腫瘍学会(ASCO)会議において、カナダを中心に行われたGEM単独とGEM+erlotinib併用療法によるRCTによりerlotinib併用療法がGEM単独に比べ有意に生存期間を延長したという結果が報告された²²⁾。Erlotinibはepidermal growth factor receptor (EGFR)のtyrosine kinase (TK)を選択的に阻害する分子標的薬であり、EGFRの過剰発現を高率に認める膵がんでもその効果が期待されていた。2005年11月には米国で、2007年1月にはヨーロッパでGEM+erlotinib療法が膵がんへの適応に承認された。この試験では両群のOSで統計学的有意差を認めたものの、OS中央値の差が2週間弱というわずかなものであり、さらに間質性肺炎など有害事象も認めたことから、GEM単独に代わる標準治療として普及するに至ってはいない。しかし、きわめて予後不良の膵癌において治療選択の幅が広がったことは一つの進歩としてとらえられている。わが国ではGEM+erlotinib療法の安全性と有効性を確認するため、106例以上という

多数例での単アームの第II相試験が実施されている。Gefitinibやerlotinibの非小細胞肺癌における研究では、これらのEGFR-TK阻害剤の効果はEGFR遺伝子変異と関係があることや腺がん、女性、喫煙歴なし、東洋人で高い有効性が認められることが明らかとなっている²³⁾。日本でのGEM+erlotinibの第II相試験により、erlotinibの有効性が期待できる対象が絞り込める、あるいは日本人の間質性肺炎など有害事象の発症がどうか、などが明らかにされれば肺癌の化学療法の進歩につながる意義は十分にある。また、カナダの試験でのGEMの投与法は「7週投与、1週休薬後、3週投与、1週休薬」であり、わが国で通常行われている「3週投与、1週休薬」と異なっていたが、海外でも7週連続投与がそれほど多くないこと、これまでの日本のGEMの成績が海外と同等であることから、わが国のerlotinib併用におけるGEMの投与は「3週投与、1週休薬」で行われ、課題が1つ解決されたことも大きい。しかし、海外の大規模な第III相試験の確認のための試験という位置づけであることも確かである。

2. その後の分子標的薬の臨床試験

上記のGEM+erlotinib併用療法において、OS中央値の差がわずかとはいえ有意差が示されたことから、他の分子標的薬に期待が集まっていた。EGFRに対する抗体薬cetuximabとVEGFに対する抗体薬であるbevacizumabは大腸がんなどで高い有効性が示され、肺癌でもGEMとの併用による第II相試験では良好な成績が得られていた²⁴⁾²⁵⁾。それを受けて、米国のstudy groupであるSouthwest Oncology Group (SWOG)でGEM+cetuximab, Cancer and Leukemia Group B (CALGB)でGEM+bevacizumabの第III相試験が行われ、2007年ASCO会議で結果が報告された。いずれもerlotinibより期待が大きく、当然併用群での良好な成績が期待されており、わが国ではその結果がpositiveならerlotinibと同様に安全性と有効性を追試する単アームの第II相試験を行わざるを得ない状況であった。しかし、結果はいずれもnegativeであり²⁶⁾²⁷⁾、第II相試験と比較してみると、Performance statusの違いなど背景因子の差がこのような結果に結びついた可能性があった。幸か不幸か海外の第III相試験の確認のみに終始していた日本

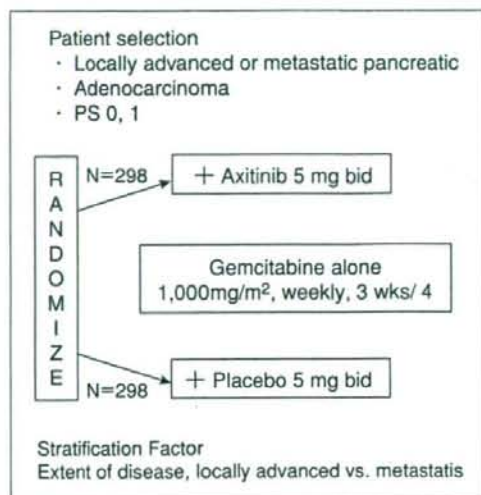


図3 Gemcitabine (GEM)単独とGEM+axitinibの第III相試験

の肺癌化学療法の臨床試験が断ち切られたことだけは良かったかもしれない。

3. 肺癌における今後の国際臨床試験

わが国では独自の開発としてS-1の治験とGEM+S-1併用療法の臨床試験が行われてきた。S-1単独では奏効率37.5%、OS中央値8.8か月と良好な成績が得られ²⁸⁾、GEM+S-1併用療法ではさらにそれらを上回る成績が報告されている²⁹⁾。現在、GEM単独、S-1単独、GEM+S-1併用療法の3群によるRCTが日本と台湾との共同試験として実施されている。S-1は胃がんなど日本を中心にアジア諸国との国際共同試験が行われており、肺癌でもこのような日本からの国際試験が行われた意義は大きい。

一方、製薬会社主導の治験は日本も含めた国際共同治験の方向が大きな流れとなっている。VEGFRを主な標的として阻害するaxitinib (AG-013736)はGEMとの併用療法によるランダム化第II相試験が行われ、2007年ASCO会議で報告された³⁰⁾。GEM単独に比べ併用療法のハザード比0.74と良好な結果が得られたことから、現在20か国を超える国際共同治験として第III相試験が実施され(図3)、日本も2008年1月から多施設で参加している。先に述べた日本だけで安全性と有効性を追試するような試験から、世界と同時進行の開発の時代に入った意義は大きいといえる。

表3 肝・胆道・膵がんにおける国際共同臨床試験の困難性

肝細胞がん

- ・国、地域により、肝炎ウイルス感染、アルコールなど疫学の差が大きい。
- ・国、地域により治療方針が異なる。
- ・国、地域による診断能の差が大きい。
- ・肝硬変の重症度が予後に大きくかかわるため、医療水準の差が肝細胞がんの予後に大きく関連する。

胆道がん

- ・欧米で稀ながんのため、企業主導の治験が難しい。
- ・胆管がん、胆嚢がん、乳頭部がんの総称であり、国、地域で罹患率に差がある。
- ・胆管がん、胆嚢がん、乳頭部がんそれぞれのがんで治療や予後が異なる。

膵がん

- ・予後がきわめて不良であり、医療環境の違う多国籍での臨床試験が難しい。
- ・米国のstudy groupによる大規模試験が多かったが、企業による国際治験が行われるようになってきている。

ま と め

表3にまとめとして肝・胆道・膵がんにおける国際共同臨床試験の困難性をあげた。しかし、肝細胞がんや膵がんではこれらを乗り越えて、現在日本からも参加した国際試験が行われており、またいくつか計画されている。今後これらの領域での日本の役割はますます大きくなっていくものと考えられる。

文 献

- 1) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74.
- 2) McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, et al. International trends and patterns of primary liver cancer. *Int J Cancer* 2001; 94: 290.
- 3) Bosch FX, Ribes J, Cléries R, et al. Epidemiology of Hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 191.
- 4) 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究班・編. 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン, 2005年版. 東京: 金原出版; 2005.
- 5) Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in Hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 519.
- 6) Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321.
- 7) Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129: 122.
- 8) Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228: 235.
- 9) Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429.
- 10) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: 962s (abstract #LBA 1).
- 11) Ito Y, Sasaki Y, Horimoto M, et al. Activation of mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinases in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 27: 951.
- 12) Strumberg D, Richly H, Hilger RA, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 965.

- 13) Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 4293.
- 14) Furuse J, Ishii H, Nakachi K, et al. Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2008 ; 99 : 159.
- 15) Zhu AW, Sahani DV, di Tomaso E, et al. A phase II study of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007 ; 25 : 231s (abstract #4637).
- 16) Faivre SJ, Raymond E, Douillard J, et al. Assessment of safety and drug-induced tumor necrosis with sunitinib in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007 ; 25 : 149s (abstract #3546).
- 17) Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, et al. Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006 ; 57 : 647.
- 18) Furuse J, Okusaka T, Boku N, et al. S-1 monotherapy as first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer : a multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008 Jan 23 ; [Epub ahead of print].
- 19) Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al. Gemcitabine, alone or in combination with cisplatin, in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma (CC) and other biliary tract tumors : A multicenter, randomized, phase II (the UK ABC-01) study. *Am Soc Clin Oncol* 2006 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract #98.
- 20) 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* 1997 ; 15 : 2403.
- 21) Okada S, Ueno H, Okusaka T, et al. Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2001 ; 31 : 7.
- 22) 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. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1960.
- 23) Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 123.
- 24) 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* 2004 ; 22 : 2610.
- 25) Kindler HL, Friberg G, Singh DA, et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 8033.
- 26) Philip PA, Benedetti J, Fenoglio-Preiser C, et al. Phase III study of gemcitabine [G] plus cetuximab [C] versus gemcitabine in patients [pts] with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma [PC] : SWOG S0205 study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007 ; 25 : 199s (abstract #LBA4509).
- 27) Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) versus gemcitabine plus placebo (P) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC) : A preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 80303. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007 ; 25 : 199s (abstract #4508).
- 28) Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, et al. A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008 ; 61 : 615.
- 29) Ueno H, Okusaka T, Furuse J, et al. A multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy (GS therapy) in patients with metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007 ; 25 : 210s (abstract #4550).
- 30) Spano J, Chodkiewicz C, Maurel J, et al. A randomized phase II study of axitinib (AG-013736) and gemcitabine versus gemcitabine in advanced pancreatic cancer, preceded by a phase I component. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007 ; 25 : 210s (abstract #4551).

胆道癌に対する術前・術後補助療法

Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for biliary tract cancer

杏林大学医学部内科学腫瘍内科

古瀬 純司

キーワード: 胆道癌, 術後補助化学療法, 術前化学放射線療法, 塩酸ゲムシタピン, テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (TS-1)

要旨: 外科的切除術は胆道癌に対する唯一の根治的治療法であるが、根治術後も多くの場合再発を認め、治癒率の向上には有効な補助療法が必要である。これまで胆道癌の術後補助療法として、大規模なランダム化比較試験は行われていない。現在、切除不能進行胆道癌にはゲムシタピンあるいはTS-1が多く用いられており、術後補助療法としても十分有効性が期待されている。胆道癌の補助療法ではいくつかの克服すべき問題がある。つまり、切除例はそれほど多くない、切除率や予後がまったく異なる胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌が含まれる、胆管～空腸、消化管バイパスなどによる食事摂取不良や胆管炎が生じやすい状態にある、など補助療法に不利な条件も少なくない。今後、標準的術後補助療法の確立のためには、これらの困難性を克服しながら質の高い臨床試験を実施することが必要である。

はじめに

現在のところ、外科的切除が胆道癌に対する唯一の根治的治療法と位置づけられている¹⁾。しかし、根治手術が可能であった患者でも多くに再発が認められるため、治癒率の改善あるいは術後生存期間の延長のためには有効な補助療法が必要である。切除の補助療法は術前と術後に分かれ、それぞれ臨床的意義は異なる。一般に、術後補助療法は根治切除後のミクロな癌の遺残を完全に消すことにより治癒率を向上させる目的で行われ、外科的切除の補助療法として第一に考えられる治療である。一方、術前補助療法は、抗腫瘍効果の不十分な治療では手術のタイミングを逸してしまう可能性などデメリットもあることから、手術を先延ばしにしても得られるメリットが大きくないと難しい。つまり術前補助療法には次のような目的が考えられる。①術前治療により down stage を得、手術適応を広げること、②切除の安全性や術後の機能温存を図ること、③切除可能ではあるが進行しており、ミクロな浸潤や転移を伴っている可能性が高

い症例に対して、術前治療により病変を確実に局所に限局することなどであり、術前補助療法では相応に抗腫瘍効果の高い化学療法あるいは化学放射線療法の施行が前提となる。切除不能進行胆道癌における非切除治療の抗腫瘍効果を考えると、術後補助療法を第一に確立すべきであると考えられる。

切除の補助療法を開発するうえで、切除不能進行癌における治療の進歩は大きな要素としてかわってくる。しかしこれまで進行胆道癌に対する有効な治療法は十分確立しておらず、当然、切除の補助療法についても国内はもちろん、国際的にも大規模なランダム化比較試験は行われてこなかった。しかし、最近切除不能胆道癌に対する全身化学療法として塩酸ゲムシタピン（以下、GEM）とテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（以下、TS-1）の臨床試験が行われ、一般臨床でも用いられてきている。これらの薬剤は肺癌や胃癌などで術後補助療法の標準治療として確立してきており^{2,3)}、胆道癌でもその有効性が期待されている。胆道癌はほかの消化器癌に比べて患者

表1 胆道癌の外科切除 (1988~1998年): 全国集計から

Tumor site	Number of cases	Resection rate	Curative resection rate	Death rate
Gallbladder	4,774	3,328 (69.8%)	1,800 (37.7%)	41 (1.2%)
Bile duct	4,833	3,240 (67.0%)	1,467 (30.4%)	79 (2.4%)
Papilla of Vater	1,423	1,298 (91.2%)	1,117 (78.5%)	17 (1.3%)
Total	11,030	7,866 (71.3%)	4,384 (39.7%)	137 (1.7%)

(文献4より引用)

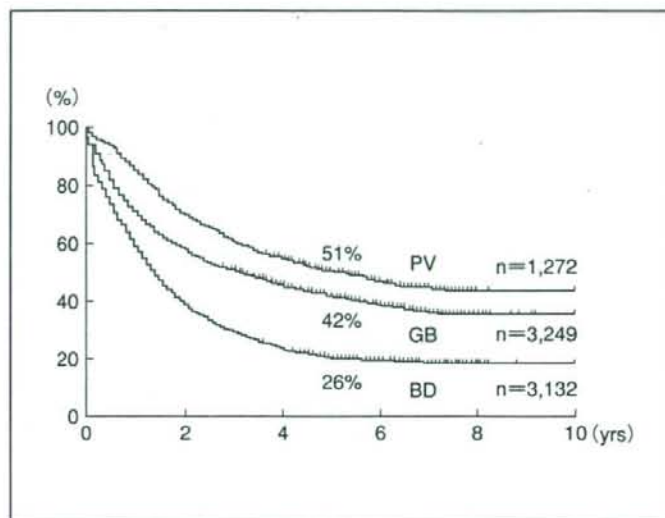


図1 胆道癌の切除例の生存曲線と5年生存率: 全国集計から
BD: bile duct cancer, GB: gallbladder cancer, PV: papilla of Vater cancer

(文献4より引用・改変)

数がそれほど多くないうえに、胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌といった異なる疾患を含み、それぞれ切除適応や方法、予後がまったく異なる。また胆道癌のほとんどの症例で胆管閉塞に対する胆管～空腸バイパスや消化管バイパスが行われ、胆管炎のリスクや食事摂取など化学療法施行に当たり不利な条件も多い。胆道癌患者の予後改善には切除の標準的補助療法の確立が急務であり、そのためには胆道癌に特有の困難性を克服しながら、質の高い臨床試験を実施していくことが必要である。

本稿では、胆道癌における外科手術と進行癌に対する化学療法の成績、これまでの切除に対する補助療法をレビューし、さらに術後補助療法の臨床試験について述べる。

■ 胆道癌に対する外科的切除 ■

胆道癌の治療選択では、まず切除手術の適応の有無が検討される。わが国における胆道癌の切除率は、全国集計によるデータでは胆嚢癌で69.8%、胆管癌で67%、乳頭部癌で91.2%と比較的高率である(表1)⁴⁾。しかし治癒切除率は胆嚢癌で37.7%、胆管癌で30.4%、乳頭部癌で78.5%と胆嚢癌、胆管癌では約1/3に過ぎず、5年生存率も胆管癌で26%、胆嚢癌で42%、乳頭部癌で51%と決して良好とはいえない(図1)⁴⁾。切除成績にかかわる要因として、切除断端の癌遺残(治癒切除の有無)、リンパ節転移、腫瘍進行度、神経周囲浸潤などが予後因子として挙げられている^{1,5-13)}。これらの予後不良因子を認めない胆管癌切除例では10年生存率が20%を超えたとの報告もあるが、まだまだ少

表2 進行胆道癌に対するゲムシタピンを用いた主な化学療法の治療成績

Regimen	n	Response rate	Median PFS/TTP	Median OS	Author (year)
Gemcitabine alone					
*1,000 mg/m ² , D1, 8, 15, q4ws	25	36.0%	—	6.9 mo	Gallardo (2001) ¹⁵⁾
*1,000 mg/m ² , D1, 8, 15, q4ws	24	12.5%	2.5 mo	7.2 mo	Lin (2003) ¹⁶⁾
*1,000 mg/m ² , D1, 8, 15, q4ws	40	17.5%	2.6 mo	7.6 mo	Okusaka (2006) ¹⁷⁾
*2,200 mg/m ² , bi-weekly	32	21.9%	5.6 mo	11.5 mo	Penz (2001) ¹⁸⁾
*800 mg/m ² , weekly	30	30.0%	7.0 mo	14.0 mo	Tsavaris (2004) ¹⁹⁾
1,000 mg/m ² , 60-min infusion, D1, 8, q3ws	23	26.1%	8.1 mo	13.1 mo	Park (2005) ²⁰⁾
Gemcitabine + fluoropyrimidine					
Gem/5-FU	27	33.0%	3.7 mo	5.3 mo	Knox (2004) ²¹⁾
Gem/5-FU/LV	30	20.0%	3.7 mo	4.7 mo	Hsu (2004) ²²⁾
Gem/5-FU/LV	42	12.0%	4.6 mo	9.7 mo	Alberts (2005) ²³⁾
Gem/capecitabine	45	31.0%	7.0 mo	14.0 mo	Knox (2005) ²⁴⁾
Gem/capecitabine	45	32.0%	6.0 mo	14.0 mo	Cho (2005) ²⁵⁾
Gemcitabine + platinum					
Gem/cisplatin	30	37.0%	4.1 mo	4.6 mo	Doval (2004) ²⁶⁾
Gem/cisplatin	40	28.0%	4.7 mo	8.4 mo	Thongprasert (2005) ²⁷⁾
Gem/cisplatin	29	35.0%	3.0 mo	11.0 mo	Kim ST (2006) ²⁸⁾
Gem/cisplatin	27	33.0%	5.6 mo	10.0 mo	Park BK (2006) ²⁹⁾
Gem/oxaliplatin	33	33.0%	5.7 mo	15.4 mo	André (2004) ³⁰⁾
Gemcitabine + another agent					
Gem/docetaxel	43	9.0%	5.2 mo	11.0 mo	Kuhn (2002) ³¹⁾

FDR: fixed dose rate infusion (10 mg/min infusion), PFS: progression-free survival, TTP: time to progression, OS: overall, Gem: gemcitabine

*30-min infusion

数例である⁵⁻⁹⁾。外科的切除後の長期生存例においても再発のリスクは高く⁵⁾、治癒率の向上のためには有効な補助療法が必要であるといわざるを得ない。

胆道癌における化学療法

術後補助化学療法を考えるうえで、進行胆道癌での治療成績が参考となる。一般的に、切除不能進行癌で有効性が明らかとなったレジメンが補助療法で試みられるという段階を経ていく。これまで胆道癌に対しては大規模なランダム化比較試験に基づいた標準治療というものは確立しておらず、GEMあるいはフッ化ピリミジン系薬剤が多く用いられているのが現状である。現在、英国でGEMとGEM+CDDP(シスプラチン)の第Ⅲ相試験が¹⁴⁾、またわが国でも同様のレジメンによるランダム化比較第Ⅱ相試験が実施されており、これら

の結果で進行胆道癌の標準治療が確立するものと考えられる。

最近の第Ⅱ相試験では、GEM単剤あるいはGEM併用療法が多く試みられている(表2)¹⁵⁻³¹⁾。GEMの用法用量は様々であるが¹⁵⁻²⁰⁾、1,000 mg/m²/30分で週1回点滴静注、3週連続投与後1週休業、4週間1コースとして繰り返す標準的投与方法が多い。毒性はいずれの報告でも軽度であり、高い忍容性が確認されている。一方、有効性については奏効率0%~36%、OS(overall)中央値4.6~14か月とかなり幅がみられる¹³⁻¹⁸⁾。わが国で行われた第Ⅱ相試験では奏効率約17.5%、PFS(progression free survival)中央値2.6か月、OS中央値7.6か月であった¹⁵⁾。GEM併用化学療法ではcisplatinあるいはoxaliplatinのプラチナ製剤、capecitabineなど新規フッ化ピリミジン系薬剤が多く用いられ²¹⁻³⁰⁾、GEM+CDDPあるいはoxaliplatin、GEM+

表3 進行胆道癌に対するゲムシタピン以外の主な化学療法の治療成績

Regimen	n	Response rate	Median PFS/TTP	Median OS	Author (year)
Capecitabine	26	19.0%	—	CC 8.1 mo, GB 9.9 mo	Patt (2004) ³²⁾
TS-1	40	32.5%	3.7 mo	9.4 mo	Furuse (2008) ³³⁾
Docetaxel	24	20.0%	6.0 mo	8.0 mo	Papakostas (2001) ³⁴⁾
CPT-11	36	8.0%	2.7 mo	6.1 mo	Alberts (2002) ³⁵⁾
Erlotinib	42	8.0%	2.6 mo	7.5 mo	Philip (2006) ³⁶⁾
Capecitabine/oxaliplatin	65	20.0%	ECC 11.3 mo GB 4.7 mo ICC 2.2 mo	ECC 16.6 mo GB 8.0 mo ICC 5.2 mo	Nehls (2008) ³⁷⁾
Capecitabine/cisplatin	42	21.4%	3.7 mo	9.1 mo	Kim TW (2003) ³⁸⁾
TS-1/cisplatin	51	30.0%	4.8 mo	8.7 mo	Kim YJ (2008) ³⁹⁾
DXR/cisplatin/5-FU/IFN	38	21.1%	6.0 mo	14.0 mo	Patt (2001) ⁴⁰⁾
EPI/cisplatin/capecitabine	43	39.5%	5.2 mo	8.0 mo	Park KH (2005) ⁴¹⁾

PFS : progression-free survival, TTP : time to progression, OS : overall, CC : cholangiocarcinoma, GB : gallbladder, ECC : extrahepatic cholangiocarcinoma, ICC : intrahepatic cholangiocarcinoma, TS-1 : tegafur/gimeracil/oteracil potassium, DXR : doxorubicin, 5-FU : 5-fluorouracil, IFN : interferon, EPI : epirubicin

表4 膵・胆道癌における mitomycin C+5-FU 併用化学療法を用いた術後補助化学療法のランダム化比較試験

	n	5-year survival rate	p-value
Pancreatic cancer			
Mitomycin C/5-FU	81	11.5%	NS
Surgery alone	77	18.0%	
Gallbladder cancer			
Mitomycin C/5-FU	69	26.0%	0.037
Surgery alone	43	14.4%	
Biliary tract cancer			
Mitomycin C/5-FU	58	26.7%	NS
Surgery alone	60	24.1%	
Ampullary cancer			
Mitomycin C/5-FU	24	28.1%	NS
Surgery alone	24	34.3%	

5-FU : fluorouracil, NS : not significant
(文献 42 より引用)

capecitabine で良好な成績が報告されている。

最近報告されたそのほかのレジメンでは, capecitabine あるいは TS-1 の新規フッ化ピリミジン剤が多く試されている (表 3)^{32~41)}。わが国で行われた TS-1 の後期第 II 相試験では奏効率 32.5% (RECIST 評価), PFS 中央値 3.7 か月, OS 中央値 9.4 か月という結果であり, 単剤としては最も有望である³³⁾。Capecitabine+CDDP あるいは TS-

1+CDDP については韓国で臨床試験が行われているが^{38,39)}, いずれも期待された結果は得られていないようである。

胆道癌手術の補助療法

これまで術後補助療法の大規模な臨床試験は行われていないが, わが国において膵癌と胆道癌を対象に術後補助化学療法 (mitomycin C+5-FU 併用) と手術単独の比較試験が行われている⁴²⁾。膵癌 158 例, 胆管癌 118 例, 胆嚢癌 112 例, 乳頭部癌 48 例の適格例について疾患ごとに解析され, 胆嚢癌では化学療法群で 5 年生存率が有意に良好であった (表 4)。しかし胆嚢癌の治療切除例では有意差を認めていないこと, intent-to-treat (ITT) 解析では胆嚢癌においても有意差はみられなかったことなどから, 化学療法が胆道癌術後補助療法の標準治療として位置づけられるに至ってはいない。

海外では検索し得た範囲で術後補助療法の比較試験は行われていない。切除手術のほかに肝移植も行われており, 米国 Mayo Clinic から術前補助療法としての化学放射線療法と肝移植の治療成績が報告されている⁴³⁾。それによると切除不能あるいは原発性硬化性胆管炎を伴う肝門部胆管癌に対して, 5-FU 併用放射線療法 45 Gy とイリジウムによる腔内照射 20~30 Gy を実施したのち, cape-

citabine を追加するレジメンで治療し、staging operation を行う。肝外転移、リンパ節転移、隣接臓器への浸潤がなければ肝移植可能とするプロトコルで臨み、登録された 71 例中 38 例 (54%) で肝移植が行われている。全 71 例の 5 年生存率は 58% と良好であり、肝移植が行われた 38 例では 5 年生存率 82% ときわめて良好な成績が報告されている⁴²⁾。同時期に切除可能と診断された肝門部胆管癌 54 例では 26 例 (48%) で切除が可能であり、切除例での 5 年生存率は 21% と術前補助療法と肝移植のほうがむしろ予後は良好である⁴³⁾。これらの成績は単施設での後ろ向き研究結果であり、肝移植の是非を含め、そのまま導入することは難しいが、術前補助療法の有用性を示唆するものであり、今後の検討課題と考えられる。

胆道癌術後補助療法の臨床試験デザイン

現在わが国において、胆道癌に保険適用が承認され、かつ有効性の期待できる薬剤は GEM と TS-1 のみである。2007 年の胆道癌診療ガイドラインでは GEM あるいは TS-1 による化学療法が推奨されている⁴⁴⁾。術後補助療法としてもこれらの薬剤を使った臨床試験が第一に考えられる。術後補助療法を確立するためには全生存期間をエンドポイントとしたランダム化第Ⅲ相試験が必須である。胆道癌診療ガイドラインでも臨床試験における積極的な実施が推奨されている。それではどのような臨床試験が妥当なのか考察してみたい。

第一に試験治療群と参照群をどう設定するかという問題である。これまで手術単独と比べ生存期間の延長や安全性を証明した治療法はないことから、補助療法群と手術単独群との比較試験が理想である。しかし、すでに同じ消化器癌である膵癌や胃癌では GEM や TS-1 を用いた手術単独とのランダム化比較試験により化学療法群で有意に良好な治療成績が得られており^{2,3)}、同様の試験デザインは実施可能性から難しいかもしれない。一方、胆道癌では胆道再建や消化管バイパス手術などがほぼ全例で行われることから、胆管炎や消化管障害などが高率に生じる可能性もあり、術後化学療

法が十分に安全に実施できるのか、治療成績の向上につながるのか検証する必要がある。やはり胆道癌の術後補助療法での安全性も有効性も分かっていないという前提に立ち、十分な説明と同意の下で placebo control によるランダム化比較試験を実施することが理想と思われる。また、一般に比較試験では 2~300 例を超える多数例が必要となることから、その前に補助療法の安全性を確認する小規模の第Ⅱ相試験を行うことも必要かもしれない。

第二に、ランダム化試験にあたり適切な試験の対象と層別因子を設定する必要がある。層別因子は対象群の予後に強く関連するものを設定すべきであり、胆道癌切除例の予後因子が参考となる。前述したように胆道癌切除のほぼ共通の予後因子として治癒切除の有無、リンパ節転移の有無が挙げられることから、これらが重要な層別因子といえる。さらに、胆道癌に特徴的な因子として疾患を層別因子に加えるかどうか争点である。切除不能例に対する化学療法では、胆管癌や乳頭部癌に比べ胆嚢癌の予後不良の傾向が強い⁴⁵⁾。しかし、切除例の全国集計において Stage 別の生存曲線を見ると、Stage IV では疾患の差はほとんどなさそうだが、それ以外では乳頭部癌と胆嚢癌で全体に予後がよいといえそうである (図 2~5)。ただし、胆嚢癌は圧倒的に Stage I と IV の症例が多い。したがって、Stage のばらつきと化学療法の治療成績を考慮すると、疾患を層別因子に加えることは妥当であり、疾患ごとに層別するか、あるいは胆嚢癌とそれ以外とするか、さらに検討が必要と思われる。補助療法の対象としては、Stage 別の予後を見ると Stage I では 5 年生存率が 47~77% と良好な成績が得られており、術後補助化学療法の有効性を明確に検証するには Stage II 以上の切除例を対象とすることが適当かもしれない。

以上、大まかな試験デザインについて私見を述べた。何よりもどのくらいの生存期間をどの程度改善させるか、という点について臨床に則した仮説が必要であり、それによって必要なイベント数や症例数が決まってくる。GEM を用いた膵癌の補助化学療法試験 (CONKO-001) ではプライマリ・エンドポイントを再発までの期間と設定して

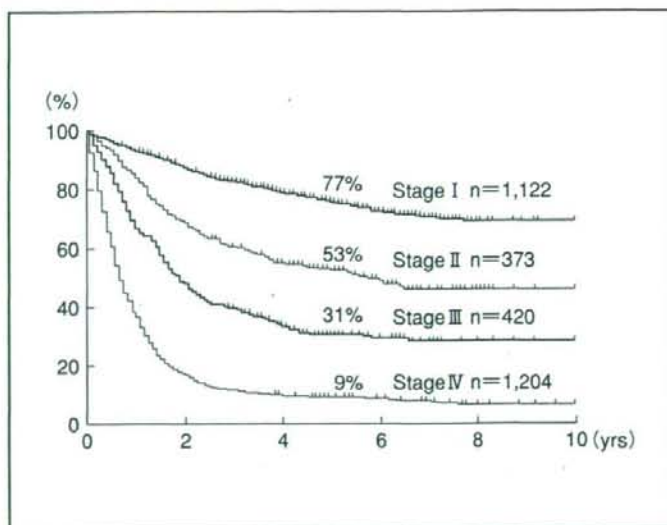


図2 胆嚢癌切除例の Stage 別生存曲線と 5 年生存率
(文献 4 より引用・改変)

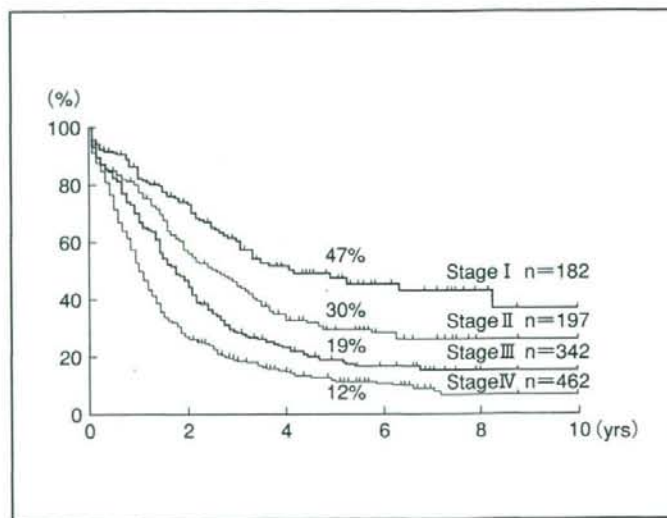


図3 肝門部あるいは上部胆管癌切除例の Stage 別生存曲線と 5 年生存率
(文献 4 より引用・改変)

いたため、最初の報告では全生存期間の有効性が証明されなかった²⁾。実現可能かつ臨床的に意義のある仮説やエンドポイントを設けることが重要と考えられる。

■ おわりに

わが国では胆道癌による死亡者数は年間 16,000

人を超え、決して少ない疾患ではない。胆道癌全体の治療成績の向上には切除不能例に対する化学療法とともに、切除手術の有効な補助療法の確立が必要である。エビデンスのある標準治療を確立するためには質の高いランダム化比較試験の実施が必要であり、そのための共同研究体制の確立が求められる。

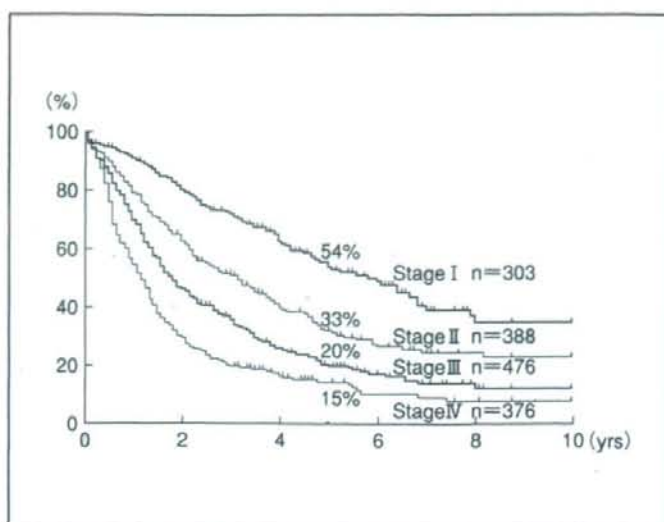


図4 中～下部胆管癌切除例の Stage 別生存曲線と 5 年生存率
(文献 4 より引用・改変)

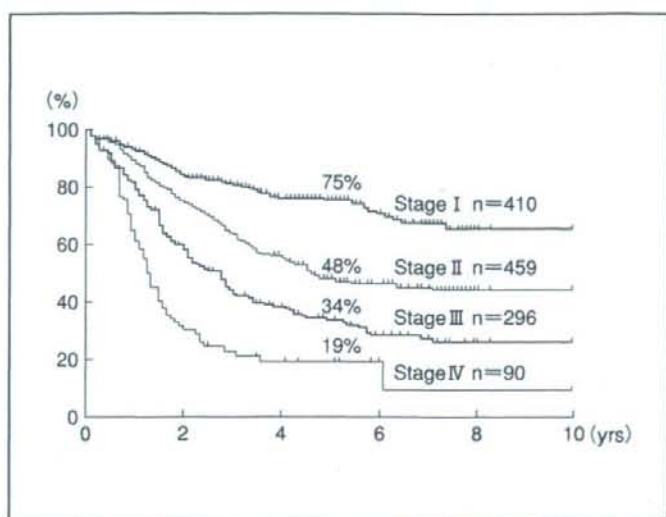


図5 乳頭部癌切除例の Stage 別生存曲線と 5 年生存率
(文献 4 より引用・改変)

文献

- 胆道癌診療ガイドライン作成出版委員会 (編); エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン. 医学図書出版, 2007, pp61-83
- Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 297: 267-277, 2007
- Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 357: 1810-1820, 2007
- Nagakawa T, Kayahara M, Ikeda S, et al: Biliary tract cancer treatment: results from the biliary tract cancer statistics registry in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 9: 569-575, 2002
- Klempnauer J, Ridder GJ, Werner M, et al: What constitutes long-term survival after surgery for hilar cholangiocarcinoma? *Cancer* 79: 26-34, 1997
- Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, et al: Improved sur-

- gical results for hilar cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. *Ann Surg* **230** : 663-671, 1999
- 7) Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, et al : Aggressive preoperative management and extended surgery for hilar cholangiocarcinoma : Nagoya experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **7** : 155-162, 2000
 - 8) Wakai T, Shirai Y, Moroda T, et al : Impact of ductal resection margin status on long-term survival in patients undergoing resection for extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer* **103** : 1210-1216, 2005
 - 9) Okabayashi T, Yamamoto J, Kosuge T, et al : A new staging system for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma : analysis of preoperative and postoperative variables. *Cancer* **92** : 2374-2383, 2001
 - 10) Bartlett DL, Fong Y, Fortner JG, et al : Long-term results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management. *Ann Surg* **224** : 639-646, 1996
 - 11) Yamaguchi R, Nagino M, Oda K, et al : Perineural invasion has a negative impact on survival of patients with gallbladder carcinoma. *Br J Surg* **89** : 1130-1136, 2002
 - 12) Kayahara M, Nagakawa T, Ohta T, et al : Surgical strategy for carcinoma of the papilla of Vater on the basis of lymphatic flow and mode of recurrence. *Surgery* **121** : 611-617, 1997
 - 13) DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al : Cholangiocarcinoma : thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg* **245** : 755-762, 2007
 - 14) Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al : Gemcitabine, alone or in combination with cisplatin, in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma (CC) and other biliary tract tumors : A multicenter, randomized, phase II (the UK ABC-01) study. *Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco, 2006*
 - 15) Gallardo JO, Rubio B, Fodor M, et al : A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma. *Ann Oncol* **12** : 1403-1406, 2001
 - 16) Lin MH, Chen JS, Chen HH, et al : A phase II trial of gemcitabine in the treatment of advanced bile duct and periampullary carcinomas. *Chemotherapy* **49** : 154-158, 2003
 - 17) Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, et al : Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **57** : 647-653, 2006
 - 18) Penz M, Kornek GV, Raderer M, et al : Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* **12** : 183-186, 2001
 - 19) Tsavaris N, Kosmas C, Gouveris P, et al : Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer. *Invest New Drugs* **22** : 193-198, 2004
 - 20) Park JS, Oh SY, Kim SH, et al : Single-agent gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancers : a phase II study. *Jpn J Clin Oncol* **35** : 68-73, 2005
 - 21) Knox JJ, Hedley D, Oza A, et al : Gemcitabine concurrent with continuous infusional 5-fluorouracil in advanced biliary cancers : a review of the Princess Margaret Hospital experience. *Ann Oncol* **15** : 770-774, 2004
 - 22) Hsu C, Shen YC, Yang CH, et al : Weekly gemcitabine plus 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil/leucovorin for locally advanced or metastatic carcinoma of the biliary tract. *Br J Cancer* **90** : 1715-1719, 2004
 - 23) Alberts SR, Al-Khatib H, Mahoney MR, 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
 - 24) Knox JJ, 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
 - 25) Cho JY, Paik YH, Chang YS, et al : Capecitabine combined with gemcitabine (CapGem) as first-line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. *Cancer* **104** : 2753-2758, 2005
 - 26) Doval DC, Sekhon JS, Gupta SK, et al : A phase II study of gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naive, unresectable gall bladder cancer. *Br J Cancer* **90** : 1516-1520, 2004
 - 27) 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
 - 28) Kim ST, Park JO, Lee J, et al : A phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *Cancer* **106** : 1339-1346, 2006
 - 29) Park BK, Kim YJ, Park JY, et al : Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *J Gastroenterol Hepatol* **21** : 999-1003, 2006
 - 30) André 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
 - 31) 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
 - 32) Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A, et al : Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. *Cancer* **101** : 578-586, 2004
 - 33) Furuse J, Okusaka T, Boku N, et al : S-1 monotherapy as first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer : a multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* **62** : 849-855, 2008
 - 34) Papakostas P, Kouroussis C, Androulakis N, et al : First-line chemotherapy with docetaxel for unresectable or metastatic carcinoma of the biliary tract. A multicentre phase II study. *Eur J Cancer* **37** : 1833-1838, 2001
 - 35) Alberts SR, Fishkin PA, Burgart LJ, et al : CPT-11 for

- bile-duct and gallbladder carcinoma : a phase II North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) study. *Int J Gastrointest Cancer* 32 : 107-114, 2002
- 36) Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al : Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* 24 : 3069-3074, 2006
- 37) Nehls O, Oettle H, Hartmann JT, et al : Capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in patients with advanced biliary system adenocarcinoma : a prospective multicentre phase II trial. *Br J Cancer* 98 : 309-315, 2008
- 38) Kim TW, Chang HM, Kang HJ, et al : Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced biliary cancer. *Ann Oncol* 14 : 1115-1120, 2003
- 39) Kim YJ, Im SA, Kim HG, et al : A phase II trial of S-1 and cisplatin in patients with metastatic or relapsed biliary tract cancer. *Ann Oncol* 19 : 99-103, 2008
- 40) Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al : Phase II trial of cisplatin, interferon alpha-2b, doxorubicin, and 5-fluorouracil for biliary tract cancer. *Clin Cancer Res* 7 : 3375-3380, 2001
- 41) Park KH, Choi IK, Kim SJ, et al : The efficacy of epirubicin, cisplatin, uracil/tegafur, and leucovorin in patients with advanced biliary tract carcinoma. *Cancer* 103 : 2338-2343, 2005
- 42) 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* 95 : 1685-1695, 2002
- 43) Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, et al : Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 242 : 451-458, 2005
- 44) 胆道癌診療ガイドライン作成出版委員会 (編) ; エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン. 医学図書出版, pp85-95
- 45) Yonemoto N, Furuse J, Okusaka T, et al : A multi-center retrospective analysis of survival benefits of chemotherapy for unresectable biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol* 37 : 843-851, 2007
- (FURUSE Junji 杏林大学医学部内科学腫瘍内科 : ☎ 181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2)

**FUSOの人工腎臓透析用剤 キンダリーシリーズに
粉末型製剤を加えさらに充実しました。**

キンダリー® 2E号・キンダリー® 3E号

	剤型	製品名	電解質組成 (mEq/L)						ブドウ糖 (mg/dL)	セット内容	
			Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	Mg ⁺⁺	Cl ⁻	CH ₃ COO ⁻			HCO ₃ ⁻
重炭酸型透析用剤	粉末型	キンダリー 2E号	140.0	2.0	3.0	1.0	110.0	8.0	30.0	100.0	(A 剤 : 2,856g) (B 剤 : 882g) × 3
		キンダリー 3E号	140.0	2.0	2.5	1.0	114.5	8.0	25.0	150.0	(A 剤 : 3,120g) (B 剤 : 735g) × 3

◇効能・効果、用法・用量及び使用上の注意についてはそれぞれの添付文書をご参照下さい。

[資料請求先] 扶桑薬品工業株式会社 研究開発センター医薬情報部門
〒536-8523 大阪市城東区森之宮2丁目3番30号

2005年3月作成

薬価基準収載品

 扶桑薬品工業株式会社

1. 胆道癌の化学療法に関するエビデンスとコンセンサス*

古瀬 純司**

【要旨】胆道癌に対する化学療法は、切除不能胆道癌患者において生存期間の延長やQOLの改善を示した報告もあり、全身状態が良好な場合には十分効果が期待される。胆道癌化学療法の後ろ向き研究では gemcitabine や cisplatin の有効性が示唆されている。わが国では第II相試験の結果、現在、gemcitabine と TS-1 が新たに保険適用に承認され、広く用いられている。今後 gemcitabine を中心とした併用療法や分子標的薬を用いた新しい治療開発、さらに術後補助療法の確立が望まれる。

はじめに

胆道癌における化学療法は切除不能の進行癌や切除後の再発例に適用され、これまで胆道癌に対する化学療法の治療成績は第II相試験として数多く実施されている。しかしながら、多数例によるランダム化比較試験はほとんど行われておらず、胆道癌における標準的な化学療法は確立しているとはいえない。

胆道癌取扱い規約によると、胆道癌には胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌が含まれ、化学療法の臨床試験ではさらに胆管上皮から発生する腺癌の肝内胆管癌も含められる場合が多い。それぞれの疾患ごとに治療開発を行っていくことは非効率的であり、また症例数も少なく非現実的である。一方でそれぞれの疾患ごとに治療方針、化学療法の感

受性、予後などが大きく異なることから、胆道癌における化学療法は疾患による差を念頭においてすすめていく必要がある。

2007年、胆道癌診療ガイドラインが公表され、切除不能胆道癌に対する化学療法と術後補助化学療法についてこれまでの臨床試験や後ろ向き研究などの結果に基づいて一定の指針が示された¹⁾。2008年9月の時点で胆道癌に保険適用が承認されている抗癌薬は限られており、その中では gemcitabine hydrochloride (GEM) と tegafur・gimeracil・oteracil potassium 配合薬 (TS-1) が有望な薬剤として広く用いられつつあるが、大規模なランダム化比較試験に基づいたものではない。今後、より有効な薬剤の開発とともに、術後補助療法を含めこれらをどのように位置づけ、使っていくかを明らかにしていく必要がある。

胆道癌診療ガイドラインでは、①切除不能胆道癌に化学療法は有効か否か、②切除不能胆道癌に有効な化学療法は何か、③術後補助化学療法はどうすべきか、の三つの点についてまとめ

キーワード：胆道癌、全身化学療法、術後補助化学療法

* Evidence and consensus of chemotherapy for biliary tract cancer

** J. Furuse (教授)：杏林大学腫瘍内科。

られている。本稿では、それらのエビデンスをもとにさらに最近の報告を含めて、胆道癌化学療法の現状について概説する。

I. 切除不能胆道癌に対する化学療法の意義

胆道癌で治療の期待できる治療法は現在、外科的切除に限られており、その適応が第一に検討されるべきである。したがって、化学療法は切除不能あるいは切除後再発例に限られる。また、胆道癌のほとんどの症例は閉塞性黄疸の合併や胆管炎の併発など、ほかの癌に比べ化学療法に不利な条件が多い。つまり、化学療法を行うことにメリットがあるか否か、議論されるところである。

切除不能胆道癌において化学療法が生存期間の延長に寄与しているか否か、無治療(支持療法)との比較試験による検証が必要である。これまで小規模なランダム化比較試験が二つ行われている^{2,3)}。

一つはスウェーデンで行われた試験であり、切除不能膵癌と胆道癌患者を対象に化学療法と支持療法が比較されている²⁾。化学療法としては fluorouracil (5-FU) + leucovorin あるいは 5-FU + leucovorin + etoposide が用いられた。全対象で支持療法群に比べ化学療法群で有意に生存期間の延長が認められたが(表1)、胆道癌患者に限ると37例と症例数が少なく、両群に有意差は認められていない。この試験ではQOLの改善についても検討されており、化学療法群でのQOL改善率36%(膵癌38%, 胆道癌33%)に対し、支持療法群での改善率10%(膵癌13%, 胆道癌5%)と化学療法群で有意にQOLの改善が認められている($p < 0.01$)。これらの結果より、膵癌・胆道癌に対する化学療法は十分意義があるものと結論されている。

一方、わが国において、切除不能の膵癌、胆嚢癌、胆管癌患者に対し5-FU + doxorubicin + mitomycin C (FAM)を用いた化学療法とバイパス術などの姑息手術とのランダム化比較試験が行われている³⁾。いずれの群でも化学療法群での有意な予後の改善は認められなかったが、胆嚢癌では化学療法群で良好な予後が得られている(表1)。こ

れらの比較試験に基づくと、切除不能胆道癌では化学療法のメリットについて明確なエビデンスはないが、適切な症例選択と注意深い治療経過の観察を行うことで予後やQOLの改善が期待されるものと考えられる。

その他、いくつかの後ろ向き解析による化学療法と支持療法の比較が行われている。胆嚢癌では performance status (PS) 2の全身状態が不良な例では化学療法のメリットは得られなかったものの、良好な例(PS 0または1)では化学療法群で有意な予後の改善が得られたとの報告がある⁴⁾。また多施設共同研究では化学療法例197例、支持療法125例において、交絡因子の調整による多変量解析が行われ、化学療法群で有意に予後良好であり、GEMとcisplatin (CDDP)が有望な薬剤としてあげられている⁵⁾。

これらの報告から、現状では胆道癌に対する化学療法は全身状態良好かつ胆管炎など合併症がコントロールされている場合に限られるものの、生存期間延長の効果が期待できる治療と考えられる。

II. 胆道癌化学療法の現状と今後の動向

胆道癌診療ガイドラインでは、切除不能進行胆道癌に対する化学療法としてGEMまたはTS-1が推奨されている。以下、わが国で行われたGEMとTS-1の臨床試験の治療成績をまとめる(表2)。

GEMは1,000 mg/m²、30分で点滴静注、3週連続投与後1週休薬、4週間1コースの標準用法用量で第II相試験が行われ、奏効率17.5%、全生存期間中央値(mOS) 7.6ヵ月と海外での報告とはほぼ同等であった⁶⁾。毒性としては白血球減少など骨髓抑制、悪心・食欲不振などが主に認められたが、高い忍容性が得られている。この結果、2006年6月、胆道癌に保険適用が承認された。一方、TS-1は5-FUのプロドラッグであるtegafurとgimeracil (CDHP)、oteracil potassium (Oxo)の配合薬である。CDHPは5-FUの異化代謝酵素dihydropyrimidine dehydrogenaseの選択的拮抗阻害薬であり、5-FU濃度を上昇させる。また

表1. 切除不能胆道癌における化学療法と支持療法のランダム化比較試験

	n	全生存期間 中央値(月)	p	報告者(年)
全体	90			Glimeliusら (1996) ²⁾
化学療法*	47	6	< 0.01	
BSC	43	2.5		
膵癌	53			
化学療法	29	6	0.05	
BSC	24	2.5		
胆道癌	37			
化学療法	18	6.5	0.1	
BSC	19	2.5		
全体	83			Takadaら (1998) ³⁾
化学療法**	42	4.96	0.283	
対照群	41	4.7		
膵癌	52			
化学療法	28	4.83	0.398	
対照群	24	4.93		
胆嚢癌	18			
化学療法	10	5.16	0.302	
対照群	8	2.4		
胆管癌	13			
化学療法	4	4.01	0.619	
対照群	9	7.56		

*: fluorouracil(5-FU) + leucovorin or 5-FU + leucovorin + etoposide.

** : 5-FU + doxorubicin + mitomycin C(FAM), BSC : best supportive care

Oxoは経口投与により消化管内で5-FUの活性化酵素 orotate phosphoribosyltransferase を選択的に拮抗阻害し、TS-1の消化器毒性が軽減されることが考えられている。TS-1の第II相試験は前期、後期の二つが行われ、奏効率21.1～32.5%、mOS 8.3～9.4ヵ月と良好な治療成績が得られたことから^{7,8)}、2007年8月、胆道癌に保険適用が承認された。

海外でも多くの第II相試験が行われている(表3)。単剤による治療では、効果の指標として奏効率15%以上を目安とすると、docetaxel, capecitabine, gemcitabine, TS-1が残る。一方、併用療法ではほとんどのレジメンで奏効率は20%を超えており、直接の抗腫瘍効果は単剤より勝る

ように思われる。中でもGEM-basedのレジメン、特にGEM+ cisplatinあるいはoxaliplatinのプラチナ系薬剤やcapecitabineでは奏効率25～37%、無増悪生存期間中央値(mPFS) 4.1～7.2ヵ月、mOS 4.6～15.4ヵ月と良好な成績が報告されている。しかし、いずれも少数例の単アームによる第II相試験の結果であり、毒性の評価、単剤を連続で継続した(sequential)治療との比較など多数例によるランダム化比較試験が必要である。現在、英国を中心としたグループでGEM単独とGEM+CDDP併用の大規模比較試験が400例を予定に行われている³¹⁾。また、カナダのstudy group(NCIC-Clinical Trials Group)ではGEM単独とGEM+capecitabineの第III相試験が320例

表2. わが国で行われた gemcitabine(GEM)と tegafur・gimeracil・oteracil potassium 配合薬(TS-1)の臨床試験

	GEM ⁶⁾	TS-1 前期第II相試験 ⁷⁾	TS-1 後期第II相試験 ⁸⁾
登録期間	2001年10月～2003年11月	2000年7月～2002年1月	2004年1月～2004年12月
n	40	19	40
原発巣			
胆嚢	22(55.0%)	16(84.2%)	20(50.0%)
胆管	12(30.0%)	2(10.5%)	15(37.5%)
乳頭部	6(15.0%)	1(5.3%)	5(12.5%)
投与方法	1,000mg/m ² , 30分点滴静注 day 1, 8, 15, 4週ごと	40mg/m ² , twice daily, 28 days and 14-day rest BSA 1.25m ² , 80mg/日; 1.25m ² BSA 150m ² , 100mg/日; 1.50m ² BSA, 120mg/日	
抗腫瘍効果			
CR	0	0	1(2.5%)
PR	7(17.5%)	4(21.1%)	12(30.0%)
SD	15(37.5%)	9(47.4%)	18(45.0%)
PD	17(42.5%)	5(26.3%)	7(17.5%)
NE	1(2.5%)	1(5.3%)	2(5.0%)
奏効率(%)	17.5(95%CI: 7.3～32.8)	21.1(95%CI: 6.1～45.6)	32.5(95%CI: 18.6～49.1)
無増悪生存期間中央値(月)	2.6	3.7	3.7
全生存期間中央値(月)	7.6	8.3	9.4
1年生存率(%)	25.0	21.1	32.5

の規模で行われている³¹⁾。わが国でも GEM と GEM+CDDP 併用のランダム化比較第II相試験が行われ、症例登録はすでに終了している³¹⁾。さらに Japan Clinical Oncology Group (JCOG) では TS-1 と GEM+TS-1 併用によるランダム化比較第II相試験が予定され、これらの結果に基づいて第III相試験にすすむ計画である。このように胆道癌でも大規模な第III相試験や第III相試験を視野に入れた比較試験が行われてきており、近い将来標準治療が確立するものと期待される。

最近の化学療法として、分子標的薬が大きな注目を集め、多くの癌腫で良好な効果が得られている。胆道癌でも EGFR など治療の標的となりうるシグナル伝達の異常がいくつか指摘され³²⁾、erlotinib, lapatinib, trastuzumab など EGFR 阻

害薬や HER2 阻害薬の臨床試験が行われている。さらにマルチキナーゼ阻害薬 sorafenib や VEGF 阻害薬 bevacizumab などの分子標的薬も試みられている。しかし、同じ胆道癌でも胆嚢癌や胆管癌でこれらの標的となる因子の発現頻度は異なり、一律に同じ治療を行うことが適切かどうか、これまでの抗腫瘍薬以上に疾患別の評価が必要と考えられる。これまで報告された分子標的薬による臨床試験では、単独あるいは従来の抗腫瘍薬との併用療法が報告されているが、有望な治療法は認められていないのが現状である(表4)。

III. 胆道癌における術後補助化学療法

胆嚢癌および胆管癌では根治切除が行われた症例でも早期再発が多く、その予後は不良である。したがって、再発予防を目的とした有効な術後補

表3. 切除不能胆道癌における化学療法の最近の主な臨床試験

薬剤	n	response rate (%)	median TTP/PFS (月)	median OS (月)	報告者(年)
single agent					
docetaxel	24	21	6.0	8.0	Papakostas ら (2001) ⁹⁾
CPT-11	36	8	3.0	6.0	Alberts ら (2002) ¹⁰⁾
capecitabine	26	19	—	CC 8.1, GBC 9.9	Patt ら (2004) ¹¹⁾
UFT	19	5	1.0	8.8	Ikeda ら (2005) ¹²⁾
gemcitabine	40	18	2.6	7.6	Okusaka ら (2006) ⁶⁾
TS-1	40	33	3.7	9.4	Furuse ら (2008) ⁸⁾
GEM-based					
GEM/docetaxel	43	9	—	11.0	Kuhn ら (2002) ¹³⁾
GEM/5-FU/LV	30	21	3.7	4.7	Hsu ら (2004) ¹⁴⁾
GEM/5-FU/LV	42	12	4.6	9.7	Alberts ら (2005) ¹⁵⁾
GEM/CDDP	30	37	4.1	4.6	Doval ら (2004) ¹⁶⁾
GEM/CDDP	43	28	4.7	8.4	Thongprasert ら (2005) ¹⁷⁾
GEM/oxaliplatin	33	33	5.7	15.4	Andre ら (2004) ¹⁸⁾
GEM/capecitabine	45	31	7.0	14.0	Knox ら (2005) ¹⁹⁾
GEM/capecitabine	44	32	6.0	14.0	Cho ら (2005) ²⁰⁾
GEM/capecitabine	75	29	6.2	12.7	Riechelmann ら (2007) ²¹⁾
GEM/capecitabine	44	25	7.2	13.2	Koeberle ら (2008) ²²⁾
GEM/pemetrexed	58	11	3.8	6.6	McWilliams ら (2007) ²³⁾
その他					
CDDP/IFN/DXR/5-FU (PIAF)	41	21	6.0	14.0	Patt ら (2001) ²⁴⁾
CDDP/EPI/5-FU (CEF)	37	19	—	5.9	Morizane ら (2003) ²⁵⁾
capecitabine/CDDP	42	21	3.7	9.1	Kim ら (2003) ²⁶⁾
EPI/CDDP/UFT/LV	40	23	3.7	7.8	Park ら (2005) ²⁷⁾
EPI/CDDP/capecitabine	43	40	5.2	8.0	Park ら (2006) ²⁸⁾
TS-1/CDDP	51	30	4.8	8.7	Kim ら (2008) ²⁹⁾
capecitabine/oxaliplatin	65 *	20	ECC 11.3 GBC 4.7 ICC 2.2	ECC 16.6 GBC 8.0, ICC 5.2	Nehls ら (2008) ³⁰⁾

TTP: time to progression, PFS: progression free survival, OS: overall survival, GEM: gemcitabine, 5-FU: 5-fluorouracil, LV: leucovorin, CDDP: cisplatin, IFN: interferon, DXR: doxorubicin, EPI: epirubicin, CC: cholangiocarcinoma, ECC: extrahepatic cholangiocarcinoma, GBC: gallbladder carcinoma, ICC: intrahepatic cholangiocarcinoma, * ECC 20, GBC 27, ICC 18

助療法の確立に大きな期待が寄せられている。胆道癌ではこれまで術後補助療法のランダム化比較試験はほとんど行われていないが、わが国において膵癌と胆道癌を対象に術後補助化学療法(mitomycin C+5-FU併用)と手術単独の比較試験が行われている⁴⁰⁾。膵癌158例、胆管癌118例、胆嚢癌112例、乳頭部癌48例の適格例について疾患

ごとに解析され、胆嚢癌では化学療法群で5年生存率が有意に良好であったと報告されている。一方、胆嚢癌の治癒切除例では有意差を認めていないこと、intent-to-treat (ITT)解析では胆嚢癌においても有意差はみられなかったことなどから、胆道癌術後補助療法の標準治療としては位置づけられるにいたっていない。しかし、胆道癌での補