



図4 減量とスケジュール

の併用の可能性についてはさらに検討されるべきである。

一方、本邦ではジェムザールとS-1の併用量の第Ⅱ相試験が多施設で行われた。その方法¹³⁾および結果は21日を1コースとして、day 1,8にジェムザール 1,000 mg/m²、day 1～14にS-1を 80 mg/m²投与しday 15～21は休薬というプロトコルを行い、奏効率44%、無増悪生存期間(TTP; time to progression)の中央値5.9カ月、生存期間中央値(MST; median survival time) 10.1カ月、1年生存率33.0%と報告されている(図3)。また、中村ら¹⁴⁾は別のプロトコルのジェムザール/S-1併用療法(day 8,15にGEM 1,000 mg/m²、day 1～14にS-1を 60 mg/m²投与、day 15～21は休薬で21日を1コース)で奏効率48%、MST 12.5カ月、1年生存率54%と報告している。両報告ともにジェムザール単

剤療法より優れた治療方法である可能性を示唆している。現在、切除不能進行肺癌に対するジェムザール単剤療法、S-1単剤療法、ジェムザール/S-1併用療法の3つのアームでの第Ⅲ相無作為化比較試験(GEST study)が終了し、その結果が注目される。

4 肺癌におけるジェムザール投与方法と投与量

ジェムザールの投与量(Dose Intensity:DI)と効果をメタアナリシスではDIを保つことが効果を保つには必要である結果¹⁵⁾が示されている(表4)。

ジェムザール投与間隔については外国では週1回、7週連続投与、8週目休薬その後は3投1休が行われたが、本邦では標準投与量は1,000 mg/m²を30分かけて点滴静注を週1回、3週連続投与、4週目は休薬が基本スケ

表5 切除不能膵癌に対する主な二次化学療法の結果

報告者	報告年	レジメン	患者数	奏効率 (%)	生存期間中央値(月)
Ulrich-Pur	2003	CPT-11+Raltitrexed	19	16	6.5
		Raltitrexed	19	0	4.3
Jacobs	2004	Rubitecan	198	10	3.6
		Physician's choice	211	0.5	3.1
Oettle	2005	5-FU+FA+Oxaliplatin	23		5.3
		Best Supportive Care	23		2.5
Astsaturrov	2007	Bevacizumab+Docetaxel	15	0	4.1
		Bevacizumab	15	0	6
Pelzer	2008	5-FU+FA+Oxaliplatin	76		6.5
		5-FU+FA	84		3.25
Hwang	2009	5-FU+FA+Oxaliplatin	30		4.0
		5-FU+FA+CPT-11	30		4.0

文献1を一部改変

ジュールである。もし、副作用のために減量する場合はそれまでの量の8割の量にする。また3投1休から2投1休に変更する場合も想定される。一方、スキップすることが頻回ならば、隔週投与にして治療を継続することが多いが、DIが低下することを覚悟しないとイケない(図4)。

5 膵癌における術後の補助療法とジェムザール

ジェムザールによる術後補助化学療法については、膵癌切除後の354例をジェムザール補助化学療法群と手術単独群に割り付けたCONCO-001試験において、補助化学療法による無再発生存期間の有意な延長が示され、安全性も高いことが報告された。生存期間については統計学的に有意な延長は認められなかった¹⁶⁾が、その後の追跡調査においては有意差を認めたことが報告されている。JSAP-03でもジェムザールの投与期間が半分の3カ月であるが、CONCO-001とほぼ同様の無

再発生存期間の有意な延長が示された¹⁷⁾。ESPAC-3では膵癌切除後の1,088例を5-FU, folinic acid併用療法群(n=551)とジェムザール療法群(n=537)に割り付けたランダム化比較試験の結果を発表し、両群の生存曲線はほとんど同一曲線上に重なっており、ジェムザールが有害事象の頻度が少なかったことから、ジェムザールが推奨されるとする報告を行っている¹⁸⁾。

6 膵癌におけるジェムザール不応後の二次化学療法

ジェムザール不応後の化学療法は現時点では臨床試験の段階と思われるが、いくつかのエビデンス(表5)¹⁾が出てきており、なかでも5-FU, folinic acid, Oxaliplatin併用療法が有望である。国内ではS-1が保険適応を受け、ジェムザールと共に一次化学療法剤または二次化学療法剤として使われるが、前述のGEST studyの結果が判明すれば、今後の標準治療についても大きく変わる可能性もある。二

表6 Retrospective analysis of advanced stage of Biliary tract cancer in Japan (n=304) Chemotherapy vs Best supportive care

Treatment	Number (%)	MST (months) (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	p-value
Best supportive care	125 (41)	3.12 (2.50~4.11)	Reference	—
Chemotherapy	179 (59)	7.38 (6.25~8.77)	0.55 (0.42~0.72)	0.001
5-FU	30 (10)	7.23 (4.37~9.59)	0.65 (0.41~1.01)	0.058
S-1	20 (7)	5.95 (2.81~10.38)	0.71 (0.42~1.20)	0.209
Gemcitabine	58 (19)	8.05 (5.49~11.50)	0.50 (0.35~0.72)	0.0002
5-FU / doxorubicin / MMC (FAM)	27 (9)	6.24 (4.93~7.66)	0.75 (0.48~1.18)	0.22
Cisplatin-based	44 (14)	8.51 (5.29~11.24)	0.51 (0.34~0.76)	0.001

MST: median survival time, CI: confidence interval, 5-FU: fluorouracil, MMC: mitomycin C

R

	GEM	GEM+CDDP	
Number	206	204	
Tumor control rate	71.8%	81.4%	p<0.049
PFS	5.0 months	8.0 months	p<0.001
MST	8.1 months	11.7 months	p<0.001

図5 GEM vs. GEM + CDDP randomized phase III study (ABC-02 study)

次化学療法についてもS-1, CPT-11またはS-1, Oxaliplatin併用療法の臨床試験が進行中である。

7 胆道癌におけるジェムザール

胆道癌はその発生部位から胆管癌, 胆嚢癌, 乳頭部癌に分けられるが, これらは胆道癌として一括して扱われることが多い。国際的には肝内胆管癌も胆道癌に含められることが多く, 最近ではわが国でも胆道癌の一部として検討され始めている。

胆道癌では, 全身化学療法においてはいまだ標準的な治療法は確立されていない。厚生労働省がん研究助成金計画研究「進行膵・胆

道癌に対する標準的全身化学療法の確立に関する研究」の参加9施設において, 2000年4月から2003年3月までに治療が行われた胆道癌の症例調査を行ったところ, 非切除治療304例中179例(58.9%)に全身化学療法が行われていた。その報告(表6)¹⁹⁾によると化学療法群はBSC群の生存期間中央値(3.12カ月)に比べ, 7.38カ月と有意の生存期間の延長を認めた。化学療法のレジメンは大きく5つのグループに分けられ, ジェムザールまたはcisplatin-based治療法が有意の生存期間延長を示した。主に第II相試験症例のpooled analysis²⁰⁾でも同様にジェムザールとプラチナ系抗がん剤との併用療法が胆道癌に対して

良好な結果を認めるも、依然標準的化学療法は確立していないと考えられる。

胆道癌を対象としたジェムザールの多施設臨床第Ⅱ相試験が本邦においても実施された²¹⁾。有効性および安全性の評価対象症例は40例に対し、奏効率は17.5% (PR:7例, NC:15例), 腫瘍縮小効果の持続期間中央値は9.4カ月, 無増悪生存期間中央値は2.6カ月, 生存期間中央値は7.6カ月, 1年生存率は25.0%であった。グレード3/4の主たる副作用は, 好中球減少(30.0%), GPT上昇(15.0%), 食欲不振(7.5%), 便秘(7.5%), 嘔吐(7.5%)であったが, 臨床上問題となるものはなかった。減黄処置の有無により安全性に明らかな違いは認められなかった。85%の患者は外来でも投与可能であり, QOLにも寄与できると考えられ, ジェムザール単剤療法は胆道癌患者に対して有効であり, かつ安全性にも問題のないことが示唆された。英国ではジェムザールvsジェムザール+シスプラチンのランダム化試験(ABC-01, ABC-02)が行われ, ジェムザール+シスプラチン併用療法が単剤に比べ有意の生存期間延長を認めた²²⁾。本邦でもほぼ同様のランダム化第Ⅱ相試験(BT22)²³⁾が施行され, ABC-02試験(図5)とほぼ同様の結果が得られ, 今後胆道癌ではジェムザール+シスプラチン併用療法が標準的治療法になる可能性が高い。

8 おわりに

進行膵癌に対する化学療法は現時点ではジェムザール単剤投与が第一選択薬であり, 標準的治療と思われる。しかし, 膵癌化学療法はジェムザールの出現で緒についた段階であり, 今後新たな薬剤やそれらの組み合わせ, さらには二次治療剤の開発による成績の向上が望まれる。

胆道癌化学療法においてはジェムザール+シスプラチンの併用療法が有望である。

文 献

- 1) 日本膵臓学会. 膵癌診療ガイドライン作成小委員会: 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2009年版. 東京: 金原出版, 2009
- 2) Burris HAIII, 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) Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al: Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F:5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as 1st-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): PRODIGE 4/ ACCORD 11 trial. *J Clin Oncol*, 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings 28: 4010, 2010
- 4) Reni M, Cordio S, Milandri C et al: Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomized controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 6: 369-376, 2005
- 5) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al: Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 25: 1960-1966, 2007
- 6) Cunningham D, Chau I, Stocken D et al: Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 27: 5513-5518, 2009
- 7) Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D et al: Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: Phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol* 28: 3617-3622, 2010
- 8) Philip PA, Benedetti J, Corless CL et al: Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-Directed intergroup trial S0205. *J*

ClinOncol 28 : 3605-3610, 2010

- 9) Kindler HL, Ioka T, Richel DJ et al : A double-blind, placebo-controlled, randomized, phase III study of axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Lancet*, in press
- 10) Heinemann V, Hinke A, Bock S et al : Gemcitabine-based combinations (gem+x) vs gemcitabine (gem) alone in the treatment of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of sixteen randomized trials. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings 25 : 4515, 2007
- 11) Heinemann V, Labianca R, Hinke A et al : Increased survival using platinum analog combined with gemcitabine as compared to single-agent gemcitabine in advanced pancreatic cancer: pooled analysis of two randomized trials, the GERCOR/GISCAD intergroup study and a German multicenter study. *Ann Oncol* 18 : 1652-1659, 2007
- 12) Xie D, Yang Q, Chen D et al : Gemcitabine-based Cytotoxic Doublets Chemotherapy for Advanced Pancreatic Cancer: Updated Subgroup Meta-analyses of Overall Survival. *Jpn J Clin Oncol* 40 : 432-441, 2010
- 13) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M et al : A phase I study of combination chemotherapy with gemcitabine and oral S-1 for advanced pancreatic cancer. *Oncology* 69 : 421-427, 2005
- 14) Nakamura K, Yamaguchi T, Ishihara T et al : Phase II trial of oral S-1 combined with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 94 : 1575-1579, 2006
- 15) Banu E, Banu A, Fodor A et al : Meta-analysis of randomized trials comparing gemcitabine-based doublets versus gemcitabine alone in patients with advanced and metastatic pancreatic cancer. *Drugs Aging* 24 : 865-879, 2007
- 16) Oettle H, Post S, Neuhaus P et al : Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer. *JAMA* 297 : 267-277, 2007.
- 17) Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y et al : A randomized phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic cancer. *Br J Cancer* 101 : 908-915, 2009
- 18) Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C et al : Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: A randomized controlled trial. *JAMA* 304 : 1073-1081, 2010
- 19) Yonemoto N, Furuse J, Okusaka T et al : A multi-center retrospective analysis of survival benefits of chemotherapy or unresectable biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol* 37 : 843-851, 2007
- 20) Eckel F, Schmid RM: Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 96 : 896-902, 2007
- 21) 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
- 22) Valle J, Wasan H, Palmer DH et al : Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. *New Engl J Med* 362 : 1273-1281, 2010
- 23) Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A et al : Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 103 : 469-474, 2010

* * *

