

Table 3  
Adverse event (Grade 3/4) (%).

	ABC-02		BT22	
	GC	G	GC	G
	N=198	N=199	N=41	N=42
Leukocytes	15.1	11.0	29.3	19.0
Platelets	8.2	8.0	39.0	7.1
Hemoglobin	6.3	3.7	36.6	16.7
Neutrophils	22.6	17.9	56.1	38.1
Bilirubin	10.7	13.1	2.4	16.7
ALT	9.6	18.1	24.4	16.7
AST	8.2	11.4	17.1	16.7
Anorexia	1.9	2.5	0	4.8
Lethargy	18.6	16.6	0	2.4
Nausea	3.2	3.1	0	0
Vomiting	5.1	3.0	0	0
Constipation	1.3	1.8	0	0
Diarrhoea	4.5	2.5	2.4	0
Pedal oedema	2.6	3.1	0	0
Renal function <sup>a</sup>	1.9	1.2	2.4	0
Dyspnoea	3.2	1.2	0	0
Interstitial pneumonia	–	–	2.4	2.4

GC: gemcitabine plus cisplatin; G: gemcitabine; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase.

<sup>a</sup> BT22: acute renal failure.

In the BT22 study, a pharmaceutical company sponsored trial, treatment-free week blood sampling was included and consequently more frequent and severe hematological toxicities were documented, particularly in the gemcitabine and cisplatin combination arm. Due to this difference in protocol design, the additional toxicities observed, compared to ABC-02, cannot be attributed to ethnic differences.

A common finding between studies was the absence of clinical complications such as neutropenic infection or bleeding arising from laboratory-detected myelosuppression and it is reasonable, therefore, to omit blood sampling on treatment-free weeks within routine clinical practice. Within clinical trials, the inclusion of treatment-free week sampling will clearly depend on the expected toxicities of the experimental agent under investigation.

#### 3.4. What dose adjustments should be recommended in the protocol?

##### 3.4.1. Hematological toxicity

The dose reduction criteria for both drugs differed between protocols: in ABC-02 patients experiencing Grade 3 hematological toxicity received 75%-dose gemcitabine (with full-dose cisplatin) and, in the event of Grade 4, both drugs were delayed until recovery to pre-determined levels. In BT22 study, a 20%-dose reduction was advised for gemcitabine for Grade 4 neutropenia and/or thrombocytopenia (with full-dose cisplatin). The difference reflects the daily practice of dose reductions in each country.

Probably of greater clinical significance, this comparison revealed another interesting distinction of chemotherapy practice between the UK and Japan. It is known that dose

intensity is known to be important for single-agent gemcitabine [44]. The ABC-02 protocol included re-escalation of dose on bone marrow recovery after a previous dose reduction aimed at maintaining the dose intensity as high as possible (as suggested in the gemcitabine summary of product characteristics) [45], whereas patients were never re-escalated in BT22 following a dose-reduction. Although neither study specifically addressed dose-intensity as an end-point, the fact that this was integral to the ABC-02 design resulting in a demonstrable survival advantage suggests that this approach should be maintained in future studies.

##### 3.4.2. Renal/neurological toxicity

Both protocols recommended omission of cisplatin in the presence of impaired renal function (defined as serum creatinine >1.5 times ULN, and as estimated glomerular filtration rate by the Cockcroft–Gault formula <45 ml/min in ABC-02). In addition BT22 also advised omission of cisplatin in the event of neurotoxicity (particularly hypoacusis).

##### 3.4.3. Liver toxicity

Patients were optimized prior to study entry with the use of endobiliary stents, where appropriate, in both studies. Dose reductions, of both cisplatin and gemcitabine, were not applied for impairment of liver function in ABC-02 as neither agent was known to be particularly toxic to the liver. A notable finding in ABC-02 was of significantly higher deranged liver function tests in the gemcitabine monotherapy arm (Table 3); in the absence of treatment as a causative agent, one explanation for this is that the derangement in liver function was due to uncontrolled disease progression. In BT22 study, among 19 patients who experienced Grade 3/4

deranged hepatic transaminases with/without alkaline phosphatase elevation, the cause of liver dysfunction was reported as stent- or percutaneous transhepatic cholangio drainage (PTCD)-related in 9 patients and recovery of liver function was observed in all of those patients. On the other hand, liver dysfunction was reported to be related to underlying disease for 9 other patients, whose deranged liver dysfunction never recovered and radiographic diagnosis of PD was made within one month from Grade 3/4 elevation of hepatic transaminases for 7 of these patients (with no radiographic confirmation of PD in the other two). Only one patient experienced transient elevation of hepatic transaminases of unknown cause.

Dose reductions of cisplatin and gemcitabine for deranged liver function in advanced BTC should be undertaken mindful of the balance between maintaining dose intensity and optimal tumor control and patient safety.

#### 4. Assessing the impact of second-line therapy

In the absence of a previous standard for first-line therapy, there has also been no agreement over the management of advanced BTC on disease relapse in the second-line setting. Given the numerous fluoropyrimidine-based phase II studies in first-line, it is not surprising that this is the default option for patients considered fit enough for treatment after first-line chemotherapy.

In the UK, treatment on disease progression was left to individual clinician's discretion and was best supportive care for the majority with only 17% of patients receiving further chemotherapy, mostly 5-FU based. In Japan, S-1 is approved for the treatment of BTC based on results of a first-line phase II study [46]. Consequently a much higher proportion of Japanese patients went on to receive second-line treatment (75% of patients). This difference may be expected to have improved the overall survival in BT22 compared to ABC-02, although this appeared to be very similar when comparing between studies (11.7 months in ABC-02 and 11.2 months in BT22, for the combination chemotherapy arms, respectively).

Clearly, the efficacy of second-line treatment should be assessed prospectively within randomized controlled studies and data of subsequent therapy received by patients needs to be captured in future first-line studies.

#### 5. Conclusion

BTCs are a heterogeneous and relatively rare tumor types and the design and conduct of large scale clinical trials require multi-center (and multi-national) collaboration. Two recently published randomized clinical trials (ABC-02 and BT22 studies) investigated the role of a cisplatin and gemcitabine regimen in this tumor type demonstrating better efficacy compared to gemcitabine monotherapy, thus making this regimen an acceptable standard first-line therapy for patients with advanced BTC. Both studies had their own

strengths: BT22 study, a pharmaceutically sponsored trial (with inherently more intensive toxicity monitoring and more tumor imaging), showed that the magnitude of benefit seen in Western patients in ABC-02 was applicable to Japanese patients, where BTC is the sixth leading cause of cancer death. ABC-02, the largest trial for this tumor type globally, was a more pragmatic investigator-initiated trial which did not mandate toxicity monitoring in the treatment-free weeks and had less intensive tumor imaging frequency. A major strength is that these are contemporaneous studies thereby limiting differences in other aspects of care (e.g. endobiliary interventions, imaging).

Although the studies were conducted separately, discussion between collaborators of the results from both studies in this review has identified important lessons for future study design. These include accepting patients with ampullary tumors and selected patients with poorer performance score (PS  $\geq 2$ , if the predominant reason for the score is due to untreated underlying BTC), and the inclusion of patients with deranged liver function. A number of stratification factors are identified although these are subject to ongoing research and may be adjusted in light of future studies. Study design in terms of duration of treatment, frequency of tumor imaging, toxicity assessments and dose adjustments clearly depend on the primary endpoint of the study being proposed, with safety as the main concern, particularly with the introduction of novel therapies. Most of all it is clear that prospective studies can be undertaken in collaboration (either jointly or in parallel) leading to the development of treatments that are truly beneficial for patients with advanced BTC.

#### Conflicts of interests

Junji Furuse reports having received honoraria from Eli Lilly, Taiho, Bayer and Eisai and received research funding over 2 million yen from Taiho. Takuji Okusaka reports having received honoraria from Eli Lilly, Taiho, Nippon Kayaku, and also received research funding from Eli Lilly, Taiho, Nippon Kayaku, Bristol-Myers Squibb and Yakult. John Bridgewater and Harpreet Wasan report no conflict of interest. Masanori Taketsuna and Minoru Koshiji are employees of Eli Lilly. Juan Valle reports having received honoraria and research funding from Eli Lilly.

#### Reviewers

Professor Alberto Sobrero, MD, Head, Medical Oncology Unit, University Hospital San Martino, Medical Oncology Department, Largo Benzi 10, I-16132 Geneva, Italy.

Dr. Jennifer Knox, FRCPC, MD, MSc, assistant professor, University of Toronto, Department of Medicine, Princess Margaret Hospital, 610 University Avenue, Toronto, Ontario M5TG 2M9, Canada.

## Acknowledgements

We thank all patients who participated in the BT22 and ABC-02 studies, their families and the respective study investigators and site personnel. We also acknowledge the contribution of Michael Roughton, Soshi Nagaoka and Nat-suko Kitagawa for their assistance with statistical analysis and editorial. ABC-02 study was sponsored by Cancer Research UK, and BT22 study was sponsored by Eli Lilly.

## References

- [1] Randi G, Malvezzi M, Levi F, et al. Epidemiology of biliary tract cancers: an update. *Ann Oncol* 2009;20(1):146–59.
- [2] Kim MJ, Oh DY, Lee SH, et al. Gemcitabine-based versus fluoropyrimidine-based chemotherapy with or without platinum in unresectable biliary tract cancer: a retrospective study. *BMC Cancer* 2008;18(8):374.
- [3] Lazaridis KN, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2005;128(6):1655–67.
- [4] UK National Statistics (home page: <http://www.statistics.gov.uk>).
- [5] Aljiffry M, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990–2009. *World J Gastroenterol* 2009;15(34):4240–62.
- [6] Ben-Menachem T. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19(8):615–7.
- [7] Khan SA, Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Beck A, Elliott P, Thomas HC. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J Hepatol* 2002;37(6):806–13.
- [8] He XR, Wu XP. Difference in biological characteristics and sensitivity to chemotherapy and radiotherapy between intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma cells in vitro. *Chin Med Sci J* 2008;23(1):54–9.
- [9] Guedj N, Martine P, Degos F, et al. Are hilar and intrahepatic cholangiocarcinomas different entities? *J Hepatol* 2007;46:242A.
- [10] 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* 2005;103(1):111–8.
- [11] Thongprasert S, Napapan S, Charoentum C, Moonprakan S. Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 2005;16(2):279–81.
- [12] 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* 2005;23(10):2332–8.
- [13] Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study – the UK ABC-01 study. *Br J Cancer* 2009;101(4):621–7.
- [14] Charoentum C, Thongprasert S, Chewaskulyong B, Munprakan S. Experience with gemcitabine and cisplatin in the therapy of inoperable and metastatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2007;13(20):2852–4.
- [15] Meyerhardt JA, Zhu AX, Stuart K, et al. Phase-II study of gemcitabine and cisplatin in patients with metastatic biliary and gallbladder cancer. *Dig Dis Sci* 2008;53(2):564–70.
- [16] Doval DC, Sekhon JS, Gupta SK, et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naïve, unresectable gall bladder cancer. *Br J Cancer* 2004;90(8):1516–20.
- [17] Raderer M, Hejna MH, Valencak JB, et al. Two consecutive phase II studies of 5-fluorouracil/leucovorin/mitomycin C and of gemcitabine in patients with advanced biliary cancer. *Oncology* 1999;56(3):177–80.
- [18] Gallardo JO, Rubio B, Fodor M, et al. A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma. *Ann Oncol* 2001;12(10):1403–6.
- [19] Lin MH, Chen JS, Chen HH, Su WC. A phase II trial of gemcitabine in the treatment of advanced bile duct and periampullary carcinomas. *Chemotherapy* 2003;49(3):154–8.
- [20] Tsavaris N, Kosmas C, Gouveris P, et al. Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer. *Invest New Drugs* 2004;22(2):193–8.
- [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* 2006;57(5):647–53.
- [22] Kim ST, Park JO, Lee J, et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *Cancer* 2006;106(6):1339–46.
- [23] Lee J, Kim TY, Lee MA, et al. Phase II trial of gemcitabine combined with cisplatin in patients with inoperable biliary tract carcinomas. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61(1):47–52.
- [24] Park BK, Kim YJ, Park JY, et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(6):999–1003.
- [25] Pasetto LM, D'Andrea MR, Falci C, Monfardini S. Gemcitabine in advanced biliary tract cancers. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;61(3):230–42.
- [26] Valle JW, Wasan HS, Palmer DD, et al. Gemcitabine with or without cisplatin in patients (pts) with advanced or metastatic biliary tract cancer (ABC): results of a multicenter, randomized phase III trial (the UK ABC-02 trial). *J Clin Oncol* 2009;27(15s).
- [27] 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* 2010;103(4):469–74.
- [28] Ishii H, Furuse J, Yonemoto N, Nagase M, Yoshino M, Sato T. Chemotherapy in the treatment of advanced gall bladder cancer. *Oncology* 2004;66:138–42.
- [29] Akaza H, Naito S, Usami M, Miki T, Miyayama N, Taniya H. Efficacy and safety of gemcitabine monotherapy in patients with transitional cell carcinoma after cisplatin-containing therapy: a Japanese experience. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37(3):201–6.
- [30] Manegold C, Drings P, von Pawel J, et al. A randomized study of gemcitabine monotherapy versus etoposide/cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997;24(3 Suppl. 8):S8–13–S8–17.
- [31] Abratt RP, Bezwoda WR, Falkson G, Goedhals L, Hacking D, Rugg TA. Efficacy and safety profile of gemcitabine in non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 1994;12(8):1535–40.
- [32] Felici A, Di Segni S, Milella M, et al. Pharmacokinetics of gemcitabine at fixed-dose rate infusion in patients with normal and impaired hepatic function. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(2):131–41.
- [33] Venook AP, Egorin MJ, Rosner GL, et al. Phase I and pharmacokinetic trial of gemcitabine in patients with hepatic or renal dysfunction: cancer and leukemia group B 9565. *J Clin Oncol* 2000;18(14):2780–7.
- [34] Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A, et al. Early phase II study of uracil–tegafur plus doxorubicin in patients with unresectable advanced biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36(9):552–6.
- [35] Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszukowsky I.S, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010;11(1):48–54.
- [36] Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007;96(6):896–902.
- [37] Knox JJ, Hedley D, Oza A, Siu LL, Pond GR, Moore MJ. Gemcitabine concurrent with continuous infusion 5-fluorouracil in advanced biliary cancers: a review of the Princess Margaret hospital experience. *Ann Oncol* 2004;15(5):770–4.
- [38] Furuse J, Okusaka T, Ohkawa S, et al. A phase II study of uracil–tegafur plus doxorubicin and prognostic factors in patients with unresectable biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;65(1):113–20.

- [39] Wagner AD, Buechner-Stuedel P, Moehler M, et al. Gemcitabine, oxaliplatin and 5-FU in advanced bile duct and gallbladder carcinoma: two parallel, multicentre phase-II trials. *Br J Cancer* 2009;101(11):1846–52.
- [40] Bengala C, Bertolini F, Malavasi N, et al. Sorafenib in patients with advanced biliary tract carcinoma: a phase II trial. *Br J Cancer* 2010;102(1):68–72.
- [41] Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: four-arm cooperative study in Japan. *Ann Oncol* 2007;18:317–23.
- [42] Moore MJ, Winquist EW, Murray N, et al. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the national cancer institute of Canada clinical trials group. *J Clin Oncol* 1999;17:2876–81.
- [43] von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4602–8.
- [44] 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* 2007;24(10):865–79.
- [45] Gemcitabine Summary of Product Characteristics (<http://www.medicines.org.uk/emc/document.aspx?documentid=596&docType=SPC>).
- [46] 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;62:849–55.

## Biography

*Dr. Junji Furuse* currently works as a professor, Division of Medical Oncology, Kyorin University School of Medicine, Japan. In 1984, he graduated from Chiba University of Medical School and then attended the First Internal Medicine Department in Chiba University. After completing residency in internal medicine, he specialized in gastroenterology and hepatology between 1988 and 1992. Between 1992 and 2008, he worked as a medical oncologist at the National Cancer Center Hospital East. Dr. Furuse is focusing his clinical practice and research in the areas of medical treatment of hepatobiliary and pancreatic cancers. He is a chair of Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Group in Japanese Clinical Oncology Group. He is a principal investigator on several clinical trials of systemic chemotherapy and/or chemoradiotherapy in hepatobiliary and pancreatic cancer, and a co-investigator on numerous clinical trials. He has contributed to the writing of over 200 articles and abstracts, some of which he has also presented at various international and national congresses. Dr. Furuse is an active member of many societies not only in Japan but also internationally including the American Society of Clinical Oncology and the European Society of Medical Oncology.

## 進行切除不能胆道がんに対する ゲムシタビン+シスプラチン併用療法 —わが国で実施されたランダム化第Ⅱ相試験の成績を中心に—

奥坂拓志<sup>\*1)</sup> 古瀬純司<sup>\*2)</sup>  
宮崎勝<sup>\*3)</sup> 二村雄次<sup>\*4)</sup>

索引用語：胆道がん，化学療法，ゲムシタビン，シスプラチン

### 1 はじめに

進行切除不能胆道がん患者の予後は今なお不良であり，有効な非手術療法の開発が望まれている。しかし，これまでに行われてきた臨床試験は，単群の試験や小規模な比較試験のみで大規模な第Ⅲ相試験の報告は最近まで皆無であった。その理由としては，胆道がんの高い奏効率を示す有望な抗がん剤が少ないことや，全身状態が不良な患者が多く，胆管炎や敗血症を併発しやすい疾患であるため，化学療法の実施が必ずしも容易でないこと，さらに欧米では患者数が少なく大規模な臨床試験が実施しにくいこと，などがあげられる。

胆道がんに対しては単剤では5-FU系薬剤やゲムシタビンにより比較的良好な成績が報告されており，これらが併用療法のkey drugとしても多く用いられている。特にわが国で

はゲムシタビンの胆道がんに対する適応拡大の承認が得られて以降，日常臨床においてもゲムシタビンが広く利用されてきた。また胆道がんが臨床的に膵がんに類似の性格を有し，ゲムシタビンが膵がんに対する標準治療薬であることから，国際的にもゲムシタビンが胆道がんに対するコミュニティスタンダードと考えられるようになってきた。

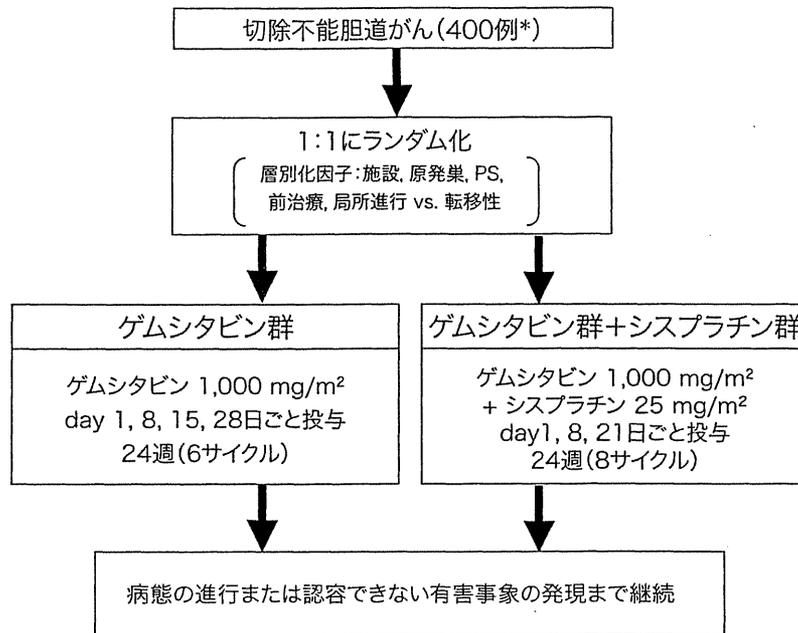
最近，このゲムシタビン単剤療法とゲムシタビン+シスプラチン併用療法を比較する2つのランダム化試験が英国と日本で実施され，ゲムシタビン+シスプラチン併用療法の良好な成績が報告されたため，大きな注目を集めている。

本稿では最初に英国で実施された試験の成績を紹介し，次にわが国の日常臨床により深く関連すると考えられる日本人を対象とした試験の成績について詳しく報告する。

Takuji OKUSAKA et al: Gemcitabine with cisplatin in patients with advanced biliary tract cancer

\*1) 国立がん研究センター中央病院肝胆膵腫瘍科 [〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1]

\*2) 杏林大学医学部腫瘍内科学，\*3) 千葉大学大学院臓器制御外科学，\*4) 愛知県がんセンター



\*ABC-01試験からの86症例を含む

図1 ABC-02試験のデザイン(文献2)

2

## 英国で実施されたゲムシタピン単剤療法とゲムシタピン+シスプラチン併用療法のランダム化第Ⅱ相試験(ABC-01試験)<sup>1)</sup>

英国ではまず最初にゲムシタピン単剤療法とゲムシタピン+シスプラチン併用療法のランダム化第Ⅱ相試験(ABC-01試験)が実施され、その成績が2006年に学会報告された。その結果、ゲムシタピン単剤群(G群)(44名)とゲムシタピン+シスプラチン群(GC群)(42名)における奏効割合はそれぞれ15.2%と24.3%、無増悪生存期間中央値は4.0カ月と8.0カ月、6カ月無増悪生存割合は47.7%と57.1%であった。Grade 3/4の毒性(G群, GC群)は、好中球減少が11.4%, 14.3%, 血小板減少が9.1%, 11.9%, 食欲不振が2.3%, 4.8%と、両群ともに許容範囲内の発生頻度であると考えられた。また、両群ともに好中球減少を伴わない敗血症が比較的高頻度(18.2%, 19%)に認められており、閉塞性黄

疸から胆管炎をきたしやすい胆道がんの疾患特異性を反映しているものと考えられた。

3

## 英国で実施されたゲムシタピン単剤療法とゲムシタピン+シスプラチン併用療法の第Ⅲ相試験(ABC-02試験)<sup>2)</sup>

ABC-01試験において、コミュニティースタANDARDと考えられていたゲムシタピン単剤療法よりゲムシタピン+シスプラチンの併用療法の方が、有効性においてpromisingな結果が得られたため、次のステップとして、ゲムシタピン単剤療法を対照群としてゲムシタピン+シスプラチン併用療法の生存期間における優越性を検証することを目的として、ABC-01試験からの86例を含む400例を対象としたランダム化第Ⅲ相試験(ABC-02試験)が計画された(図1)。主な適格基準は、組織学的または細胞学的に胆道がんであることが証明され、かつ適切な胆管ドレナージが行われ、活動性の感染症の合併がなく、化学療法

表1 ABC-02試験におけるGrade3/4の有害事象(文献2)

	ゲムシタビン群		ゲムシタビン+シスプラチン群	
	症例数	%	症例数	%
白血球減少	18	11.0	24	15.1
血小板減少	13	8.0	13	8.2
ヘモグロビン減少	6	3.7	10	6.3
好中球減少	29	17.9	36	22.6
感染症+好中球減少	12	7.5	16	10.2
感染症-好中球減少	14	8.6	10	6.4
ビリルビン値上昇	21	13.1	17	10.7
AST値上昇	28	18.1	15	9.6
ALT値上昇	17	11.4	12	8.2
食欲不振	4	2.5	3	1.9
嗜眠傾向	27	16.6	29	18.6
悪心	5	3.1	5	3.2
腎機能	2	1.2	3	1.9
嘔吐	8	3.0	8	5.1
便秘	3	1.8	2	1.3
下痢	4	2.5	7	4.5
呼吸困難	2	1.2	5	3.2
下肢浮腫	5	3.1	4	2.6
疼痛	12	7.5	14	9.0
Grade3以上の有害事象	108	65.5	102	64.2

歴のない症例とされ、主要評価項目は全生存期間、副次評価項目は無増悪生存期間、有害事象、QOLであった。

実際に登録されたのは410例で、206例がゲムシタビン単剤群(G群)に、204例がゲムシタビン+シスプラチン併用群(GC群)に割りつけられた。患者背景は、両群間に偏りがなく、年齢中央値はG群63歳、GC群64歳で、約75%に遠隔転移が認められ、原発巣は約60%が胆管、次いで37%が胆嚢であった。

全症例で生存期間の解析が行われ、治療を完遂し30日間の追跡期間を終了した患者について有害事象の評価が行われた(G群165例、GC群159例)。RECIST基準による奏効率の評価は、G群132例、GC群148例で行われた。

有害事象の評価においては、両群とも予期しない新しい有害事象の発現は認められなかった。肝機能検査値においては、G群と比較してGC群でGrade3/4の有害事象の発現頻度が低く、血清ALT値の上昇がみられた

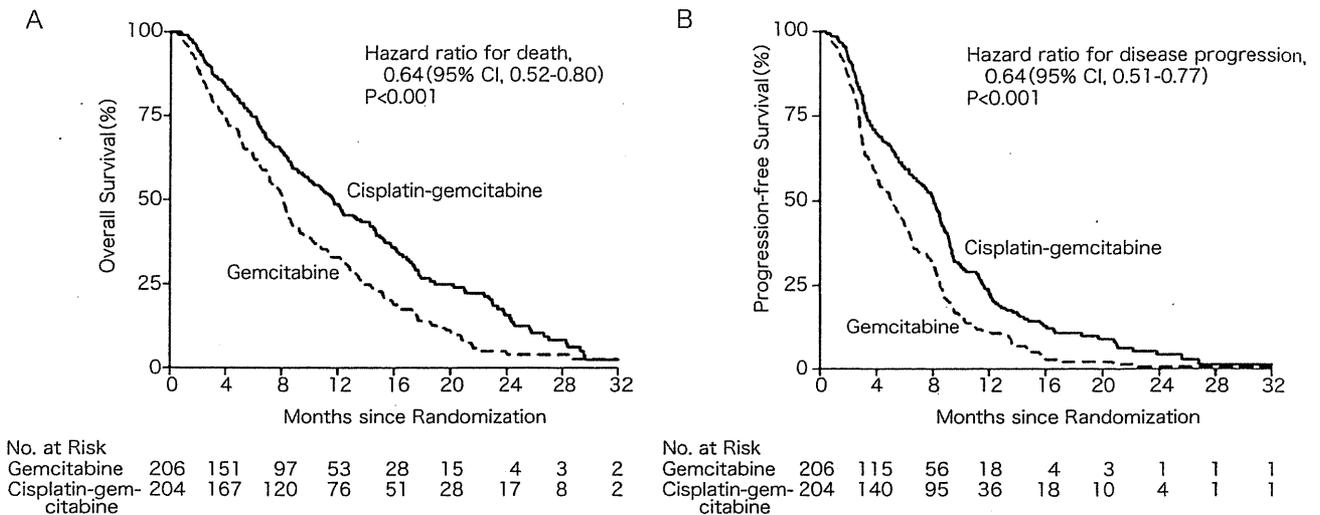


図2 ABC-02試験の全生存期間(A)と無増悪生存期間(B) (文献2)

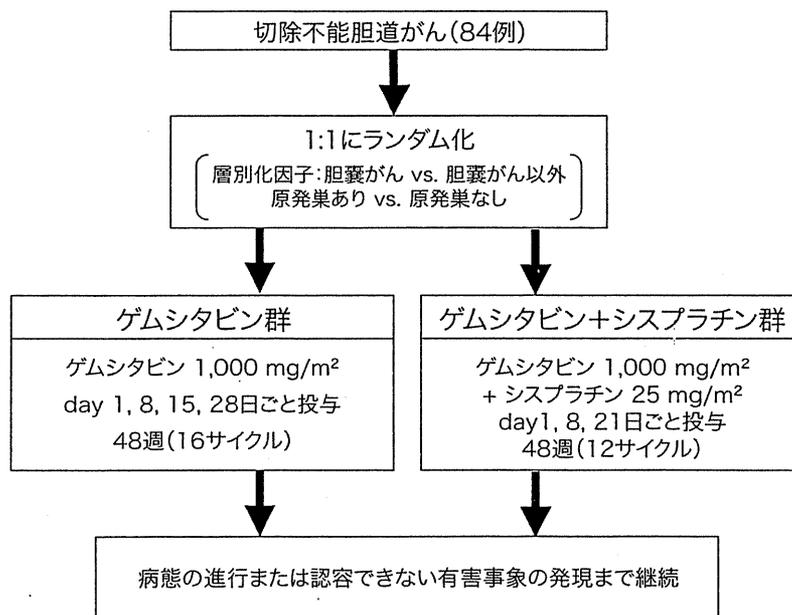


図3 BT22試験のデザイン(文献3)

のはG群で18.1%, GC群で9.6%であった。臨床検査値以外のGrade3以上の有害事象に関しては、発現頻度は両群でほぼ同程度であった(表1)。

奏効率は、G群16.0%, GC群25.7%であり、SDまで含めた病勢コントロール率はG群71.2%, GC群79.1%とGC群で良好な傾向が認められたが、統計学的有意差には至らなかった(p=0.256)。

主要評価項目である生存期間は、中央値がG群8.3カ月, GC群11.7カ月(ハザード比: 0.70 [95%信頼区間: 0.54-0.89], p=0.001)と、GC群で統計学的に有意に延長したことが示された(図1)。副次評価項目の無増悪生存期間についても、中央値がG群6.5カ月, GC群8.4カ月(HR:0.72 [95%CI: 0.57-0.90], p=0.003)であり、両群間に有意な差が認められた(図2)。

表2 BT22試験の患者背景(文献3)

		ゲムシタビン+ シスプラチン群 (n=41)	ゲムシタビン群 (n=42)
性別	男性	18 (43.9%)	21 (50.0%)
	女性	23 (56.1%)	21 (50.0%)
年齢	中央値(範囲)	65.0 (43-80)	66.5 (49-78)
PS	0	34 (82.9%)	28 (66.7%)
	1	7 (17.1%)	14 (33.3%)
原発巣	肝外胆管癌	8 (19.5%)	11 (26.2%)
	肝内胆管癌	14 (34.1%)	14 (33.3%)
	胆嚢癌	15 (36.6%)	17 (40.5%)
	十二指腸乳頭部癌	4 (9.8%)	0 (0.0%)
転移巣	肝臓	22 (53.7%)	20 (47.6%)
	局所リンパ節	23 (56.1%)	28 (66.7%)
	遠隔リンパ節	19 (46.3%)	18 (42.9%)
	肺	8 (19.5%)	7 (16.7%)
	腹膜	7 (17.1%)	7 (16.7%)
	骨	0 (0.0%)	1 (2.4%)
	その他	3 (7.3%)	3 (7.1%)

4

日本で実施されたゲムシタビン単剤療法とゲムシタビン+シスプラチン併用療法のランダム化第Ⅱ相試験 (BT22試験)<sup>3)</sup>

わが国でも ABC-01 試験の結果に基づき、日本人の胆道がん患者に対するゲムシタビン+シスプラチン併用療法の有効性と安全性を評価する目的で、ゲムシタビン単剤療法とのランダム化比較試験(BT22)が実施された。ABC-02 試験と BT22 試験はそれぞれ同時期に行われ、いずれの試験も 2009 年の同じ学会 (ASCO) で発表された。

1. 試験デザイン

BT22 では英国での試験と同様、ゲムシタ

ビン 1,000 mg/m<sup>2</sup> day1, 8 + シスプラチン 25 mg/m<sup>2</sup> day 1, 8 を 3 週毎に投与するゲムシタビン+シスプラチン併用療法群 (GC 群) と、ゲムシタビン 1,000 mg/m<sup>2</sup> day 1, 8, 15 を 4 週毎に投与するゲムシタビン単剤療法群 (G 群) にランダム化割り付けされた (図 3)。治療期間に関しては、病勢進行が認められるまで、または忍容し難い有害事象発現が認められるまで、それぞれ 16 サイクルおよび 12 サイクルの治療を続ける (48 週) こととされ、英国試験の治療期間 (24 週) より長く設定された。

対象は、病理組織学的に確定診断がされている切除不能な肝内胆管がん、肝外胆管がん、胆嚢がんまたは乳頭部がんを有し、測定可能病変があり、化学療法の前治療歴のない、

表3 BT22試験の奏効率(文献3)

	抗腫瘍効果					奏効率 (95% CI)	病勢 コントロール率 (95% CI)
	CR n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	NE n (%)		
ゲムシタビン+ シスプラチン群 (n=41)	0 (0.0)	8 (19.5)	20 (48.8)	9 (22.0)	4 (9.8)	19.5% (8.8-34.9)	68.3% (51.9-81.9)
ゲムシタビン群 (n=42)	0 (0.0)	5 (11.9)	16 (38.1)	17 (40.5)	4 (9.5)	11.9% (4.0-25.6)	50.0% (34.2-65.8)

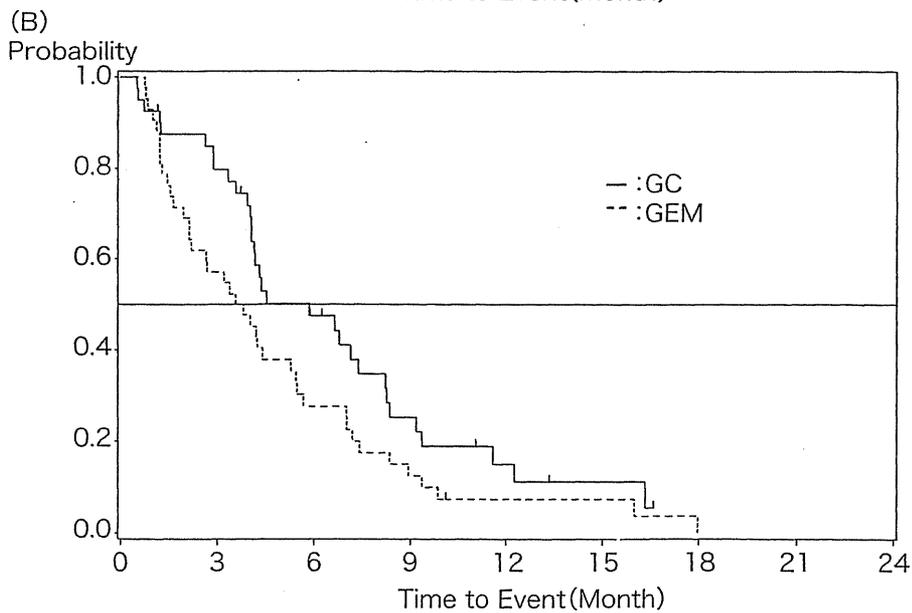
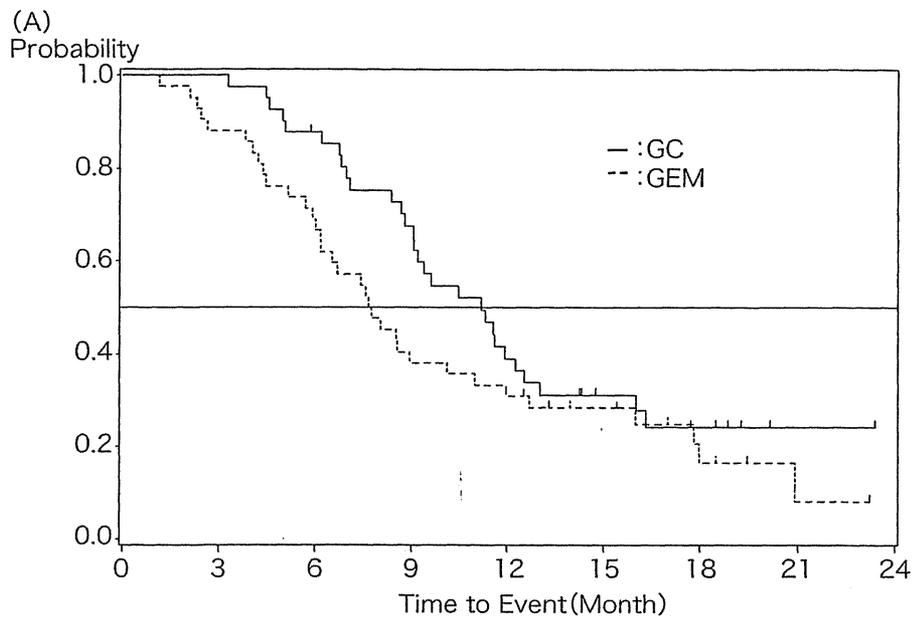


図4 BT22試験の全生存期間(A)と無増悪生存期間(B) (文献3)

表4 BT22試験の全生存期間および無増悪生存期間(文献3)

評価項目	ゲムシタピン+ シスプラチン群 (n=41)	ゲムシタピン群 (n=42)
1年以内の死亡例数	24	29
1年生存率 (95% CI)	39.0% (23.7-54.4)	31.0% (17.0-44.9)
生存期間中央値 (95% CI)	11.2カ月 (9.1-12.5)	7.7カ月 (6.1-11.0)
6カ月無増悪生存率 (95% CI)	47.4% (31.4-63.4)	27.7% (14.0-41.5)
無増悪生存期間中央値 (95% CI)	5.8カ月 (4.1-8.2)	3.7カ月 (2.1-5.3)

PS (ECOG) 0-1の患者とされた。割付け調整因子は原発巣の種類(胆嚢がんとそれ以外)及び原発巣の有無とした。主要評価項目は1年生存率、副次評価項目は安全性、抗腫瘍効果(奏効率)、6カ月無増悪生存率、病勢コントロール率であった。

## 2. 患者背景および治療実施状況

適格基準を満たす84例が登録され、GC群41例、G群42例に治療が行われた。GC群の1例は全身状態の悪化のため治療開始前に中止となっている。

患者背景において両群間に偏りはなく、年齢中央値はGC群65.0歳、G群66.5歳で、胆嚢がんが約4割、胆管がんのうちの肝内胆管がんが約1/3を占めていた。主な転移部位は局所リンパ節、遠隔リンパ節、肝臓であった(表2)。治療中止の理由としては、病勢の進行がGC群およびG群でそれぞれ61.0%、81.0%、有害事象が17.1%、7.1%であり、48週間の治療期間を完遂した割合は7.3% (3/41)、4.8% (2/42)であった。

GC群で、投与サイクル数中央値は6サイ

クルであり、合計247サイクルが投与され、また、G群では投与サイクル数中央値は4サイクルで、合計203サイクルが投与された。relative dose intensityはGC群でゲムシタピン78.9%、シスプラチン79.0%、G群でゲムシタピン87.4%であった。

## 3. 有効性

奏効率はGC群で19.5%、G群で11.9%であり、病勢コントロール率はGC群で68.3%、G群で50.0%であった(表3)。

全生存期間は、GC群の1年生存率と生存期間中央値がそれぞれ39%と11.2カ月であったのに対し、G群では31%と7.7カ月であり、両群間のハザード比は0.69 (95%信頼区間: 0.42-1.13)であった。無増悪生存期間中央値はGC群5.8カ月、G群3.7カ月、両群間のハザード比は0.66 (95%信頼区間: 0.41-1.05)であった(図4、表4)。

割付け調整因子に関するサブグループ解析では、胆嚢がんの患者は胆嚢がん以外の患者よりも予後不良であったが、胆嚢がんでも胆嚢がん以外でも、GC群の方が生存期間は良

表5 BT22試験におけるGrade3/4の有害事象(文献3)

	ゲムシタビン群		ゲムシタビン+シスプラチン群	
	n	%	n	%
好中球減少	23	56.1	16	38.1
血小板減少	16	39.0	3	7.1
ヘモグロビン減少	15	36.6	7	16.7
赤血球減少	14	34.1	6	14.3
白血球減少	12	29.3	8	19.0
γ-GTP上昇	12	29.3	15	35.7
ALT値上昇	10	24.4	7	16.7
貧血	4	9.8	2	4.8
間質性肺炎	1	2.4	1	2.4
食欲不振	0	0.0	2	4.8
急性腎不全	1	2.4	0	0.0*

好な傾向がみられた。胆嚢がんにおける生存期間中央値はGC群で9.1カ月，G群で6.7カ月であり，胆嚢がん以外ではGC群で13.0カ月，G群で8.0カ月であった。また，原発巣の有無においては，原発巣有の方が原発巣無よりも予後不良であったが，原発巣の有無にかかわらず，やはりGC群の方が生存期間は良好な傾向にあった。原発巣有での生存期間中央値はGC群で9.4カ月，G群で7.4カ月であり，原発巣無ではGC群で16.1カ月，G群で12.7カ月であった。

#### 4. 安全性

すべての有害事象はこれまでに報告されている事象であり，適切な対応により制御可能と考えられた。Grade 3/4の有害事象は，GC群はG群と比較して好中球減少(56.1% vs.38.1%)，血小板減少(39.0% vs.7.1%)，ヘモグロビン減少(36.6% vs.16.7%)，赤血球減少(34.1% vs.14.3%)，白血球減少(29.3% vs.19.0%)，貧血(9.8% vs.4.8%)などの血液毒

性が比較的高率に認められたが，いずれも一過性であり，両群ともに治療関連死はみられなかった(表5)。

#### 5. 後治療

試験治療後の治療については，GC群は30例が化学療法を実施されており，その内訳はS-1 19例，ゲムシタビン10例，テガフル・ウラシル1例であった。G群においては33例が化学療法を受け，その内訳としては，S-1 20例，ゲムシタビン11例，5-FU+シスプラチン1例，ドキシソルピシン+テガフル・ウラシル1例であった。

### 5

#### おわりに ~2つのランダム化試験の結果から~

これまで切除不能胆道がんに対しては大規模なランダム化試験により延命効果を示した化学療法のレジメンはなく，エビデンスの十分な標準治療は確立していなかった。ABC-02試験は本疾患に対してこれまでに実施さ

れたランダム化試験の中では最大規模のものであり、この試験で明らかな延命効果を示したゲムシタビン+シスプラチン併用療法は切除不能胆道がんに対する初めての標準治療と考えられており、世界から大きな注目を集めている。また、ほぼ同じ試験デザインのBT22試験によって同様な治療成績が報告されたことは、この併用療法の有用性が人種の差を超えて日本人においても得られる可能性が極めて高く、わが国においても標準治療と考えて良いことを示しており、その意義は非常に大きい。

シスプラチンの胆道がんに対する保険適応は、2011年4月現在承認されていないが、複数の関連学会などからの要望をうけて、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において審議が行われてきている。その結果、2010年12月に製薬企業に対して開発要請があり、現在、製薬企業も公知申請、正式承認に向けて作業を進めており、2011

年中には胆道がんへの適応拡大が得られるものと期待されている。英国、わが国のいずれのランダム化試験においても本併用療法の安全性は高いことが示されており、今後一般臨床の現場でも広く用いられていくものと予想される。

## 文 献

- 1) Valle JW, Wasan H, Johnson P et al : Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study - The UK ABC-01 Study. *Br J Cancer* 101 : 621-627, 2009
- 2) Valle J, Wasan H, Palmer DH et al : ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 362 : 1273-1281, 2010
- 3) 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

\*

\*

\*

Current Organ Topics:	<p>Liver, Pancreas, Biliary Tract Cancer 肝・胆・膵癌 膵神経内分泌腫瘍 2011 Update</p> <p>IV. 薬物療法の進歩 奥坂 拓志 (国立がん研究センター中央病院 肝胆膵腫瘍科)</p>
-----------------------	---

[*Jpn J Cancer Chemother* 38(10):1613-1618, October, 2011]

## はじめに

膵神経内分泌腫瘍（膵NET）に対する薬物治療には、ソマトスタチンアナログ、インターフェロン $\alpha$ 、全身化学療法などが挙げられる。肝転移例に対する肝動脈塞栓療法や、海外で行われている放射線標識オクトレオチドによる治療も広義の薬物治療に含まれるが、ここでは割愛する。これらの治療法の適応は、ホルモン症状の有無や腫瘍の広がり、増殖速度、分化度などによって決定されることとなる。最近、高分化型膵NETに対して分子標的治療薬がランダム化比較試験において有用性を示しており、特に注目されている。

### 1. 高分化型膵神経内分泌腫瘍（NET G1/G2）に対する治療

NET G1/G2（高分化型）に対しては、薬物療法剤としては海外ではStreptozocinを中心とする細胞傷害性抗がん剤やインターフェロンなどが用いられてきたが、我が国ではstreptozocinは製造販売されておらず保険適用は両剤とも得られていない。最近、分子標的治療薬を中心に有効性に関するより確実な知見が得られており、切除不能例に対する標準治療法として位置付けられつつある。近い将来これらの薬剤は承認が得られる可能性が高いと考えられており、切除やその他の局所療法の適応がない進行例に広く適応されると予想される。また、これらの薬剤を用いて切除後の補助療法や局所療法または他の抗がん剤との併用療法など、新しい治療法の臨床試験も進められると推測されている。ここでは、これまでに報告されている進行例に対する臨床試験の成績を中心に解説する。

#### 1) これまでの報告

##### a. ソマトスタチンアナログ

ソマトスタチンは、視床下部、膵・消化管の内分泌細胞などから分泌されるホルモンで14個のアミノ酸からなるポリペプチドである。膵臓のインスリン・グルカゴンをはじめ、下垂体の成長ホルモン、消化管のセクレチン・ガストリンなどの分泌抑制や、消化管運動の抑制など、その作用は多岐にわたる。これらの作用はソマトス

タチンがソマトスタチン受容体（SSTR）に結合することによって発現するが、これらの受容体は多くの消化器神経内分泌腫瘍にも発現している。ソマトスタチンは血中半減期が2~3分と短いため臨床応用が困難であったが、半減期が100分程度の合成ペプチド、ソマトスタチンアナログ（酢酸オクトレオチド等）が開発され、また最近ではさらに作用時間が長い徐放性製剤も開発されている。

#### ① ホルモン症状のコントロール

多くのNET細胞には、SSTRの発現が認められ、ソマトスタチンアナログはこれらのSSTRに結合して原因ホルモンの分泌を抑制すると考えられている。消化管ホルモン産生腫瘍患者15例（VIP産生腫瘍4例、カルチノイド症候群3例、ガストリン産生腫瘍8例）を対象とした国内臨床試験においては、10/15例に有用性が認められたとされている<sup>1)</sup>。SSTRには1~5までのサブタイプがあり、オクトレオチドはSSTR2に対して特に高い親和性を示すが、SSTR2のほか、SSTR1, SSTR3, SSTR5にも高い親和性を示すソマトスタチンアナログ製剤（SOM230, pasireotide）の臨床開発も進められている。

#### ② 腫瘍増殖のコントロール

ソマトスタチンアナログはホルモン症状の制御とともに、腫瘍の明らかな縮小や長期間の安定化の報告が以前よりあり、腫瘍増殖抑制効果についても注目されてきた。中腸由来消化管神経内分泌腫瘍の患者を対象にドイツで実施されたソマトスタチンアナログ（酢酸オクトレオチド）徐放性製剤とプラセボとの第Ⅲ相試験においては、無増悪期間がソマトスタチンアナログ群で有意な延長を認めている（中央値:ソマトスタチンアナログ群14.3か月、プラセボ群6か月間<sup>2)</sup>）。この結果より中腸以外の消化器神経内分泌腫瘍においても同様の効果が得られる可能性があると考えられており、米国NCCNガイドラインでは腫瘍増殖抑制を目的とするソマトスタチンアナログの投与を膵NETにおいても推奨している。

表 1a 消化管・膵 NET に対する Interferon の成績

対象	症例数	症状改善 (%)	腫瘍縮小効果 (%)	報告者	報告年	文献番号
C	7	71	NA	Doberauer C;	1987	3
C, 他	27	39	20	Moertel CG;	1989	4
C	12	40	10	Hanssen LE;	1989	5
C, 他	20	55	0	Oberg K;	1989	6
C	15	7	0	Creutzfeldt W;	1991	7
C (?)	111	42	15	Oberg K;	1991	8
C, P	26	66	15	Schöber C;	1992	9
C, 他	14	50	0	Joensuu H;	1992	10
C, P, 他	24	60	8	Biesma B;	1992	11
C (?)	12	8	16	Janson ET;	1992	12
C, P, 他	34	24	12	Bajetta E;	1993	13

NA: 評価不能, C: 消化管のみ, C, 他: 消化管+消化管以外 (肺など), C (?): "Carcinoid" とのみ記載されており詳細不明  
C, P: 消化管+膵, C, P, 他: 消化管+膵+消化器以外 (肺など)

表 1b 消化管・膵 NET に対する Interferon の治療成績を検討したランダム化比較試験

対象	症例数	症状改善 (%)	腫瘍縮小効果 (%)	報告者	報告年	文献番号
Somatostatin analog	25	NA	4	Faiss S;	2003	14
C, P, 他 Interferon alpha	27	NA	3.7			
Somatostatin analog+Interferon alpha	28	NA	7.1			

NA: 評価不能, C, P, 他: 消化管+膵+消化器以外 (肺など)

## b. インターフェロン

消化管・膵 NET に対してインターフェロンがホルモン症状のコントロールや、腫瘍増殖の抑制に有用とする少数例を対象とする報告があり、ランダム化比較試験での十分なエビデンスはないものの、インターフェロンは本疾患に対して特に海外において長く使用されてきた (表 1a)。しかし、副作用については全身倦怠感、うつ、骨髄抑制などが高頻度に出現することや、有効性についても腫瘍縮小効果がない、あるいはわずかであること、ホルモン症状のコントロールについては近年ではソマトスタチンアナログが多用されていること、などから本剤が選択される頻度はかなり減少している。また 2003 年に報告されたランダム化比較試験においてソマトスタチンアナログ単独、インターフェロン単独、2 剤併用の 3 群比較にて明らかな差が無かった (表 1b)<sup>14)</sup> ことなどから、最近では本剤投与の妥当性は懐疑的と考えられている。またわが国では保険償還の問題もあり、ほとんど用いられていない。

## c. 細胞傷害性抗がん剤

### ① Streptozocin

Streptozocin はアルキル化剤の 1 種で本邦では製造販売されていない。1992 年に Moertel らは膵 NET を対象に Chlorozotocin, Streptozocin+5FU, Streptozocin+Doxorubicin の 3 群を比較する第Ⅲ相試験を実施し、Streptozocin+Doxorubicin が奏効率、生存期間とも有意に良好な成績であったことを報告している (表 2a, 図

1)<sup>16)</sup>。この第Ⅲ相試験では Streptozocin+Doxorubicin 併用療法の奏効率は 69% と非常に高率であったが、その後実施された 2 つの後ろ向き解析では奏効率はわずかに 6% であったこと<sup>17,18)</sup> や、Streptozocin+Doxorubicin+5-FU 併用療法についての後ろ向き解析でも 39% と報告されたこと (表 2b)<sup>19)</sup> などから、先の第Ⅲ相試験の成績に対して懐疑的にとらえる向きもある。しかし、Streptozocin は消化管 NET においても本剤を含むレジメンがランダム化比較試験において生存期間の延長を示しており<sup>20)</sup>、膵・消化管 NET に対するキードラックの 1 つと考えられている。本邦においても承認を目指した臨床試験の実施が予定されている。

### ② Dacarbazine/temozolomide

アルキル化剤である Dacarbazine は膵 NET 50 例を対象に臨床試験が実施されており、奏効率 34%、生存期間 19.3 か月と比較的良好な成績が示されている (表 3a)<sup>21)</sup>。Dacarbazine の副作用を軽減した経口抗がん剤である Temozolomide は複数の臨床試験において検討されており、副作用も軽微であることから他の抗がん剤との併用療法も検討されるなど、海外では特に期待されている薬剤である。しかしいずれもが小規模な試験であり、ランダム化比較試験は実施されていないため (表 3b)、有効性に対するエビデンスは不十分と考えられている。また我が国ではいずれの薬剤も本疾患に対して保険適応が得られていない。

表 2a 膵 NET に対する Streptozocin の臨床試験の成績

	症例数	奏効率 (%)	生存期間中央値 (月)	報告者, 報告年	文献番号
Streptozocin	42	36	16.5	Moertel CG; 1980	15
Streptozocin+5-FU	42	63	26		
Chlorozotocin	33	30	18	Moertel C; 1992	16
Streptozocin+5-FU	33	45	16.8		
Streptozocin+Doxorubicin	36	69	26.4		

表 2b 膵 NET に対する Streptozocin の後ろ向き解析の成績

	症例数	奏効率 (%)	生存期間中央値 (月)	報告者, 報告年	文献番号
Streptozocin+Doxorubicin	16	6	NA	Cheng PN; 1999	17
Streptozocin+Doxorubicin	16	6	20.2	McCullum AD; 2004	18
Streptozocin+Doxorubicin+5-FU	84	39	37	Kouvaraki MA; 2004	19

NA: 評価不能

表 3a 膵 NET に対する Dacarbazine の成績

	症例数	奏効率 (%)	生存期間中央値 (月)	報告者, 報告年	文献番号
Dacarbazine	50	34	19.3	Ramanathan RK, 2001	21

表 3b 膵 NET に対する Temozolomide の成績

	症例数	奏効率 (%)	生存期間中央値 (月)	報告者, 報告年	文献番号
Temozolomide	12	8	NA	Ekeblad S, 2007	22
Temozolomide+Thalidomide	11	45	NA	Kulke MH, 2006	23
Temozolomide+Capecitabine	30	70	2年生存率: 92%	Strosberg JR, 2010	24

NA: 評価不能

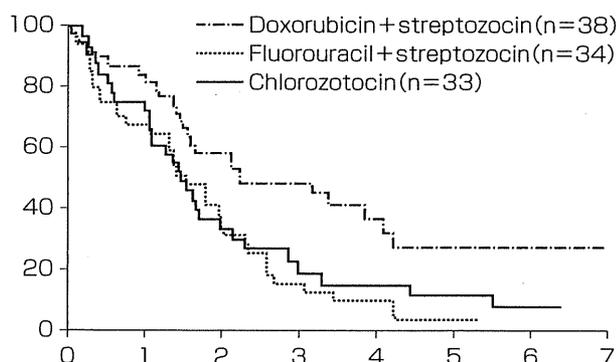


図 1 膵 NET を対象に実施されたランダム化比較試験の成績

Streptozocin+Doxorubicin 併用療法は Chlorozotocin, Streptozocin+5-FU に比べて有意に良好な生存期間を示した<sup>16)</sup>。

#### d. 分子標的治療薬

分子生物学の発達により膵 NET にも複数の増殖因子やその受容体が高発現していることが明らかにされ、これらの増殖活性を阻害する分子標的治療薬の臨床試験が進行している。

##### ① Sunitinib

Sunitinib は vascular endothelial growth factor

(VEGF), platelet-derived growth factor receptor (PDGFR), stem cell factor receptor (KIT), glial cell line-derived neurotrophic factor receptor, FMS-like tyrosine kinase (FLT) などのチロシンキナーゼ阻害薬である。膵 NET を対象に海外で実施された第Ⅲ相試験<sup>25)</sup>において、プラセボ群と比較し無増悪生存期間 (Sunitinib 群中央値 11.4 か月, プラセボ群中央値 5.5 か月, ハザード比 0.42,  $p < 0.001$ ), 生存期間 (ハザード比 0.41,  $p = 0.02$ ) とともに有意に良好な成績を示したことが報告された。解析時点では sunitinib 群 9 例 (10%), プラセボ群 21 例 (25%) のみが死亡しており, 大部分の症例は生存していたが, その後の追跡調査においては両群間の生存期間の有意差はなくなっていることが報告された<sup>26)</sup>。本邦においても承認を目指した臨床試験が開始されている。

##### ② Everolimus

Everolimus はラバマイシンの誘導体で mTOR を阻害する。免疫抑制剤として開発が進められ, 抗がん活性をも有することから多くのがん種に対して臨床試験が進められている。膵 NET に対しても第Ⅲ相試験が実施され, 主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が示さ

れた (Everolimus 群中央値 11.04 か月, プラセボ群中央値 4.60 か月, ハザード比 0.35,  $p < 0.001$ )<sup>27)</sup>。この試験ではプラセボ群に対しても 2 次治療として Everolimus の投与を許容する試験デザインを採用していたため, 両群間の生存期間には有意な差がなかったが, 本剤の副作用が比較的軽微なことや, 消化管 NET を対象として実施された第Ⅲ相試験においても良好な成績が示されたことから, 今後多くの患者に使用されることが予想される。この第Ⅲ相試験には我が国も参加して実施されており, 現在本邦においても承認申請中である。

### ③ Bevacizumab

Bevacizumab は, VEGFR に対するモノクローナル抗体であり, VEGF の働きを阻害することにより血管新生ならびに, 腫瘍の増殖・転移を抑制する。消化管 NET に対して Bevacizumab と Interferon alfa-2b とを比較するランダム化第Ⅱ相試験が実施されており, 奏効率, 18 週後まで無増悪例の割合 (PFS rate) が Bevacizumab 群で良好な傾向であった<sup>28)</sup>。現在米国の Southwest Oncology Group で第Ⅲ相試験が進められているほか, 他の分子標的治療薬や殺細胞性抗がん剤との併用療法の第Ⅱ相試験が進行している。

### ④ その他の分子標的治療薬

Sorafenib は, VEGFR, FLT, PDGFR, fibroblast growth factor receptor (FGFR) などの複数のチロシンキナーゼや Raf キナーゼなどを阻害するマルチキナーゼ阻害薬である。NET に対して 11% の奏効率が報告されている<sup>29)</sup>。Imatinib は Ph 染色体の遺伝子産物 Bcr-Abl, PDGFR, KIT などの複数のチロシンキナーゼ阻害薬であり, 消化管 NET に対して 4% の奏効率が示されている<sup>30)</sup>。Gefitinib は epidermal growth factor receptor (EGFR) のチロシンキナーゼ阻害薬であり, 第Ⅱ相試験が実施されているが, 膵 NET に対しては奏効率 (0%), 無増悪生存期間 (中央値 4 月) とともに不良であった<sup>31)</sup>。Temsirolium は静注 mTOR 阻害剤であり, 第Ⅱ相試験において膵 NET では奏効率 7%, 無増悪生存期間中央値 10.6 月と報告されている<sup>32)</sup>。

現在進行中の臨床試験には, インスリン様成長因子 1 受容体 (IGF1R) 阻害剤である AMG-479 や IMC-A12, また VEGF, PDGF, KIT などの阻害作用を有する AMG706 (motesanib) や Pazopanib, さらには HER (human epidermal growth factor receptor) 2 受容体阻害剤 Pertuzuma と EGFR のチロシンキナーゼ阻害剤 Erlotinib の併用療法など, 多くの第Ⅱ相試験が実施されている。

## 2) NET G1/G2 (高分化型) に対する薬物療法適応の指針

### a. 切除可能例

切除可能例を対象とした補助薬物療法のランダム化比較試験はこれまでに報告がない。そのため, 切除可能例に対しては科学的根拠に基づく補助薬物療法の推奨はなく, 通常は術後経過観察が一般的である。今後, 切除不能例において有用性を示した薬剤を中心に, 臨床試験が進められる可能性があり, これらの研究成果が待たれている。

### b. 切除不能局所進行例

通常型膵がんや NEC (低分化型) と異なり, 周囲臓器への浸潤傾向が少ない本疾患においては, 遠隔転移を認めず, 膵原発巣のみが原因で切除困難例と判断される例はまれであり, 切除不能局所進行例のみを対象とした臨床試験も報告されていないため, 本病態に対する独立した治療戦略は明らかにされていない。

### c. 切除不能遠隔転移例

切除不能例に対してランダム化比較試験で生存期間あるいは無増悪生存期間の有意な延長をしめした薬剤は, Streptozocin+Doxorubicin, Sunitinib, Everolimus であるが, 本邦では Streptozocin は製造販売が行われておらず, Sunitinib, Everolimus は本疾患に対して現時点では未承認である。標準治療法として保険適応の範囲内で実施可能な治療法はなく, これらの薬剤の早期承認が待たれている。Somatostatin analog は中腸由来 NET を対象としたランダム化比較試験 (PROMID 試験) において無増悪生存期間を有意に延長していることから, 本疾患に対しても有効である可能性が高いと考えられている。

## 2. 低分化型膵神経内分泌腫瘍 (NEC) に対する治療

NEC (低分化型) に対しては病理学的にも臨床的にも類似の性格を有する小細胞肺がんの治療に準じ, 白金製剤をベースとした多剤併用療法が多用されている。進行例を対象に臨床試験や後ろ向きの解析がされているが, ランダム化比較試験は実施されていない。ここではこれまでに報告されている進行例に対する臨床試験の成績を中心に解説する。

### 1) これまでの報告

#### a. Etoposide+Cisplatin

本併用療法は小細胞肺がんに対する標準治療であり, 消化器由来の低分化型 NET に対しても比較的良好な奏効率が報告されている。しかしこれまでにランダム化比較試験は実施されておらず, 延命効果は証明されていない (表 4a)。

#### b. Irinotecan+Cisplatin

本邦で実施された小細胞肺がんに対する第Ⅲ相試験に

表 4a 消化管・膵 NEC に対する Etoposide+Cisplatin の成績

対象	症例数	奏効率 (%)	生存期間中央値 (月)	報告者	報告年	文献番号
消化管・膵 NEC (Anaplastic type)	18	67	19	Moertel CG	1991	32
消化管・膵 NEC (低分化型)	41	42	15	Mitry E	1999	33
前腸由来 NEC (Atypical type)	5	40	NA	Fjällskog ML	2001	34
膵 NEC	3	67	NA	Fjällskog ML	2001	35
肝胆膵由来 NEC	21	14	5.8	Iwasa S	2010	36

NA: 評価不能

表 4b 消化管・膵 NEC に対する Irinotecan+Cisplatin の成績

対象	症例数	奏効率 (%)	生存期間中央値 (月)	報告者	報告年	文献番号
消化管・膵 NEC (NET G1/G2 を含む)	15	7	11	Kulke MH	2006	37
消化管・膵 NEC	19	58	NA	Mani MA	2008	38
食道 NEC	41	83	14	Chin K	2008	39
胃 NEC (NET G1/G2 を含む)	36	64	10	Tsuda N	2007	40

NA: 評価不能

において本併用療法が Etoposide+Cisplatin を生存期間において凌駕したことが示されたことから、特に我が国においては本疾患に対しても広く用いられている (表 4b)。本併用療法も Etoposide+Cisplatin と同様な高い奏効率が示されているが、ランダム化比較試験による延命効果は確認されていない。

## 2) NEC (低分化型) に対する薬物療法の適応

NEC (低分化型) は進行速度が速く、ホルモン症状を呈する患者が少ないために、診断時には遠隔転移を有する進行癌であることが大部分であり、上記の白金製剤をベースとした多剤併用療法はこのような症例を対象にして実施されることがほとんどであり、また臨床試験の成績もこのような症例を対象として報告されている。米国の NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guideline では小細胞肺癌に対するエビデンスを拠りどころとして、これらの薬物療法を遠隔転移例だけではなく、切除例に対する補助療法として、また局所進行例に対する化学放射線療法としても実施することを推奨している。ただし、切除可能例や局所進行例はまれであり、これらを対象としたまとまった治療成績の報告はなく、その妥当性についてはほとんど検証されていない。

## おわりに

膵神経内分泌腫瘍は患者数が比較的少なく、大規模な臨床試験の実施が容易ではないため、薬物療法の開発が遅れていた。しかし、最近分子標的治療薬を中心に新しい確かな知見が得られたことから現在多くの注目を集めており、今後さらなる治療開発が進むものと期待されている。

## 文 献

- 1) 清野 裕ほか: 消化管ホルモン産生腫瘍に対する酢酸オクトレオチド (SMS 201-995) の多施設臨床試験。ホルモンと臨床 36(6): 581-590, 1988.
- 2) Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al: Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 27(28): 4656-4663, 2009.
- 3) Doberauer C, Niederle N, Kloke O, et al: Treatment of metastasized carcinoid tumor of the ileum and cecum with recombinant alpha-2b interferon. *Onkologie* 10(6): 340-344, 1987.
- 4) Moertel CG, Rubin J, Kvols LK, et al: Therapy of metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome with recombinant leukocyte A interferon. *J Clin Oncol* 7(7): 865-868, 1989.
- 5) Hanssen LE, Schrupf E, Kolbenstvedt AN, et al: Treatment of malignant metastatic midgut carcinoid tumours with recombinant human alpha2b interferon with or without prior hepatic artery embolization. *Scand J Gastroenterol* 24: 787-795, 1989.
- 6) Oberg K, Alm G, Magnusson A, et al: Treatment of malignant carcinoid tumors with recombinant interferon alpha-2b: development of neutralizing interferon antibodies and possible loss of antitumor activity. *J Natl Cancer Inst* 81(7): 531-535, 1989.
- 7) Creutzfeldt W, Bartsch HH, Jacobaschke U, et al: Treatment of gastrointestinal endocrine tumours with interferon-alpha and octreotide. *Acta Oncol* 30(4): 529-535, 1991.
- 8) Oberg K and Eriksson B: The role of interferons in the management of carcinoid tumours. *Br J Haematol* 79 (Suppl 1): 74-77, 1991.
- 9) Schöber C, Schmoll E, Schmoll HJ, et al: Antitumour effect and symptomatic control with interferon alpha 2b in patients with endocrine active tumours. *Eur J Cancer* 28A(10): 1664-1666, 1992.
- 10) Joensuu H, Alanen K, Klemi PJ, et al: Treatment of metastatic carcinoid tumour with recombinant interferon alfa. *Eur J Cancer* 28A(10): 1650-1653, 1992.
- 11) Biesma B, Willemse PH, Mulder NH, et al: Recombinant

- interferon alpha-2b in patients with metastatic apudomas: effect on tumours and tumour markers. *Br J Cancer* **66**(5): 850-855, 1992.
- 12) Janson ET, Rönnblom L, Ahlström H, *et al*: Treatment with alpha-interferon versus alpha-interferon in combination with streptozocin and doxorubicin in patients with malignant carcinoid tumors: a randomized trial. *Ann Oncol* **3**(8): 635-638, 1992.
  - 13) Bajetta E, Zilembo N, Di Bartolomeo M, *et al*: Treatment of metastatic carcinoids and other neuroendocrine tumors with recombinant interferon-alpha-2a. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer* **72**(10): 3099-3105, 1993.
  - 14) Faiss S, Pape UF, Böhmig M, *et al*: Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors—the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* **21**(14): 2689-2696, 2003.
  - 15) Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA, *et al*: Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* **303**(21): 1189-1194, 1980.
  - 16) Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, *et al*: Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* **326**(8): 519-523, 1992.
  - 17) Cheng PN and Saltz LB: Failure to confirm major objective antitumor activity for streptozocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma. *Cancer* **86**(6): 944-948, 1999.
  - 18) McCollum AD, Kulke MH, Ryan DP, *et al*: Lack of efficacy of streptozocin and doxorubicin in patients with advanced pancreatic endocrine tumors. *Am J Clin Oncol* **27**(5): 485-488, 2004.
  - 19) Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, *et al*: Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* **22**(23): 4762-4771, 2004.
  - 20) Sun W, Lipsitz S, Catalano P, *et al*: Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol* **23**(22): 4897-4904, 2005.
  - 21) Ramanathan RK, Cnaan A, Hahn RG, *et al*: Phase II trial of dacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma. Study of the Eastern Cooperative Oncology Group-E6282. *Ann Oncol* **12**(8): 1139-1143, 2001.
  - 22) Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, *et al*: Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* **13**(10): 2986-2991, 2007.
  - 23) Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, *et al*: Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* **24**(3): 401-406, 2006.
  - 24) Strosberg JR, Fine RL, Choi J, *et al*: First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* **117**(2): 268-275, 2011.
  - 25) Raymond E, Dahan L, Raoul JL, *et al*: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* **364**(6): 501-513, 2011.
  - 26) Raymond E, Niccoli P, Raoul J, *et al*: Updated overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) by blinded independent central review (BICR) of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for patients (Pts) with advanced unresectable pancreatic neuroendocrine tumors (NET). *J Clin Oncol* **29** (15 suppl) 2011: ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 4008, 2011.
  - 27) Yao JC, Shah MH, Ito T, *et al*: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* **364**(6): 514-523, 2011.
  - 28) Yao JC, Phan A, Hoff PM, *et al*: Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol* **26**(8): 1316-1323, 2008.
  - 29) Hobday TJ, Rubin J, Holen K, *et al*: MC044h, a phase II trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic neuroendocrine tumors (NET): A Phase II Consortium (P2C) study. *J Clin Oncol* **25**(S): abstract No. 4504, 2007.
  - 30) Yao JC, Zhang JX, Rashid A, *et al*: Clinical and *in vitro* studies of imatinib in advanced carcinoid tumors. *Clin Cancer Res* **13**(1): 234-240, 2007.
  - 31) Hobday TJ, Holen K, Donehower R, *et al*: A phase II trial of gefitinib in patients (pts) with progressive metastatic neuroendocrine tumors (NET): A Phase II Consortium (P2C) study. *J Clin Oncol* **24**(S): abstract No. 4043, 2006.
  - 32) Duran I, Kortmansky J, Singh D, *et al*: A phase II clinical and pharmacodynamic study of temsirolimus in advanced neuroendocrine carcinomas. *Br J Cancer* **95**(9): 1148-1154, 2006.
  - 33) Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, *et al*: Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* **68**(2): 227-232, 1991.
  - 34) Mitry E, Baudin E, Ducreux M, *et al*: Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* **81**(8): 1351-1355, 1999.
  - 35) Fjällskog ML, Granberg DP, Welin SL, *et al*: Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* **92**(5): 1101-1107, 2001.
  - 36) Iwasa S, Morizane C, Okusaka T, *et al*: Cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the hepatobiliary tract and pancreas. *Jpn J Clin Oncol* **40**(4): 313-318, 2010.
  - 37) Kulke MH, Wu B, Ryan DP, *et al*: A phase II trial of irinotecan and cisplatin in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Dig Dis Sci* **51**(6): 1033-1038, 2006.
  - 38) Mani MA, Shroff RT, Jacobs C, *et al*: A phase II study of irinotecan and cisplatin for metastatic or unresectable high grade neuroendocrine carcinoma. *J Clin Oncol* **26**(S): abstract No. 15550, 2008.
  - 39) Chin K, Baba S, Hosaka H, *et al*: Irinotecan plus cisplatin for therapy of small-cell carcinoma of the esophagus: report of 12 cases from single institution experience. *Jpn J Clin Oncol* **38**(6): 426-431, 2008.
  - 40) Tsuda N, Kato K, Takahari D, *et al*: Neuroendocrine tumor (NET) of the stomach: Institutional experience and efficacy of irinotecan (CPT-11) plus cisplatin (CDDP): ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, abstract No. 82, 2007.

# 膵がん・胆道がんの治療

## ——ゲムシタビンから分子標的治療薬まで

膵臓がんと胆道がんは予後の悪いがんの筆頭だ。長くゲムシタビンだけに頼って化学療法を行う時代が続いてきたが、最近になりTS-1、エルロチニブが導入、さらに多剤併用レジメンFOLFIRINOX療法や抗体やペプチドワクチンなども治療薬候補として浮上してきた。この分野の第一人者である国立がん研究センターの奥坂拓志氏に、膵臓がんと胆道がんの化学療法をめぐる最近の動向を解説してもらった。

国立がん研究センター中央病院 肝胆膵腫瘍科 副科長

### 奥坂 拓志

#### 1. はじめに

進行膵臓がんに対して2001年にゲムシタビンが本邦でも承認を受けて10年が経過した。化学療法が最も効き難いといわれていた膵臓がんに対しても有効な化学療法剤が現れたことで、この10年間に多くの製薬メーカーがしのぎを削って膵臓がんに対する新薬開発を目指して臨床試験を実施してきた。その多くは明らかな有用性を示すことができず、膵臓がんにおける新薬開発の難しさを再確認する結果となったが、この数年間では新たな動きも出てきている。

また胆道がんにおいては、進行例に対してこれまでは明らかな延命効果を示す治療法は確立していなかったが、2010年にゲムシタビンとシスプラチンの併用療法が有用性を示し、新たな時代の幕開けを迎えている。

#### 2. 膵がん

##### A. ゲムシタビン承認後の新治療開発の潮流

進行膵臓がん患者を対象にゲムシタビンと5-FUを比較する第Ⅲ相試験が北米で実施され、1997

年にゲムシタビンが統計学的に有意な延命効果を示したことが報告された。ゲムシタビンは2001年に本邦でも膵臓がんに対する適応拡大が承認され、以後、進行膵臓がんに対するグローバルスタンダードとして位置付けられてきた。ゲムシタビンの膵臓がんに対する承認をきっかけに、進行膵臓がんを対象に多くの新薬の臨床試験が開始されている。

これまでに最も多く行われた第Ⅲ相試験は、新薬とゲムシタビンの併用療法をゲムシタビン単独療法と比較し、新薬による上乗せ効果を検討するタイプの試験であり、現在までに両群の生存期間に有意差を示しているのは、エルロチニブとゲムシタビン併用療法のみである。次に多く検討された第Ⅲ相試験としては、ゲムシタビンを含まない新レジメンとゲムシタビン単独療法を比較し、新レジメンの優越性を検証する第Ⅲ相試験であり、現在までに両群の生存期間に有意差を示しているのは、後述するFOLFIRINOX療法(本邦未承認)のみである。第3のタイプの第Ⅲ相試験としては、ゲムシタビンを含まない新レジメンとゲムシタビン単独療法を比較し、新レジメンの非劣性を検証する第Ⅲ相試験であり、現在までに統計学的に非劣性を証明したのは、TS-1単独療法のみである。