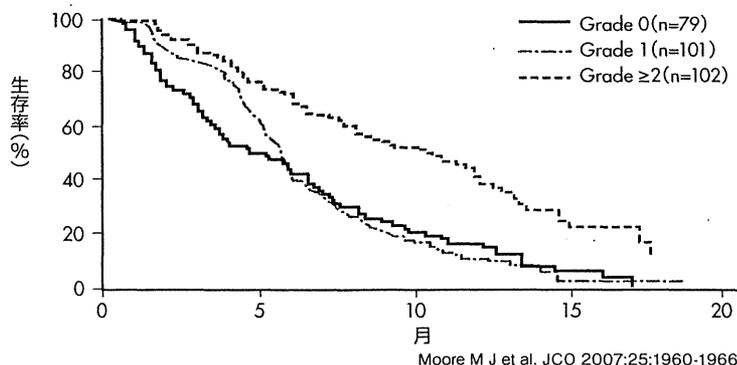


### B. エルロチニブ

エルロチニブ+ゲムシタビン併用療法は初めてゲムシタビン単独療法を生存期間において有意に上回ったレジメンということで2005年の米国臨床腫瘍学会総会 (ASCO) で報告され、注目を集めたが、両者の生存期間の差は小さく、生存期間中央値の差はわずかに0.3カ月程度であった。本併用療法の効果が得られやすい患者群を事前に選別することができれば、それらの患者のみにこの治療法を適応するという方法も可能であるが、これまでのところ確実な報告はされていない。治療開始後の皮疹が出現する患者群では生存期間が長いことが知られている(図1)が、これらの患者群が治療効果によって生存期間を延長しているのかどうかは不明である。また、間質性肺炎の発現割合が海外第Ⅲ相試験(4.5%)に比べて本邦第Ⅱ相試験(8.5%)では高値であったため、日本人患者においては十分な注意が必要である。このエルロチニブは非小細胞肺癌にはすでに多数の患者に投与されており、1) 喫煙歴あり、2) ECOG PS(全身状態)が2~4、3) 間質性肺疾患の合併または既往あり、4) 肺感染症の合併または既往あり、の場合に間質性肺炎の発現が高率になることが報告されてい

図1 ● エルロチニブ+ゲムシタビン併用療法の皮疹と生存期間の関係



る。膀胱がん患者においてもこのような危険因子を有する場合は投与を回避した方がよいと考えられている。

その他の重大な副作用としては、肝機能障害、下痢、急性腎障害、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) などが報告されている。日本でも2011年7月に切除不能な膀胱がんに対して承認が得られ、今後国内でも多くの患者に投与されることが予想されるが、有効性と安全性、副作用(とくに間質性肺炎)についての初期症状などについて、患者への十分な説明とともに、厳重な経過観察が必要である。

### C. FOLFIRINOX療法

FOLFIRINOX療法はオキサリプラチン、ロイコボリン、イリノテカン、5-FUからなる多剤併用療法であり、通常、中心静脈への留置ポートからこれらの薬剤を50時間かけて投与し、これを2週間毎に繰り返す(図2)。フランスでゲムシタビン単独療法との第Ⅲ相試験が実施され、生存期間中央値がFOLFIRINOX療法で11.1カ月、ゲムシタビン単独療法で6.8カ月と、FOLFIRINOX療法が非常に大きな延命効果を示したことが2010年のASCOで報告された(図3)。

しかし、有害事象の発現頻度も高率であり、好中球減少、発熱性好中球減少、血小板減少、末梢神経障害、嘔吐、倦怠感、下痢などがFOLFIRINOX療法群で有意に高頻度に観察されている。膀胱がん患者は胆道感染を起こしやすく、全身状態も不良な場合が少なくないため、この治療法の安全性に対する懸念が指摘されている。

本療法は国内では未承認であるが、すでに実地臨床で患者への投与が可能である米国のNCCNガイドラインにおいては、この治療法はPS良好例に対して、エルロチニブ+ゲムシタビン併用療法、ゲムシタビン単独療法と並列して推奨

図2 FOLFIRINOX療法のレジメン

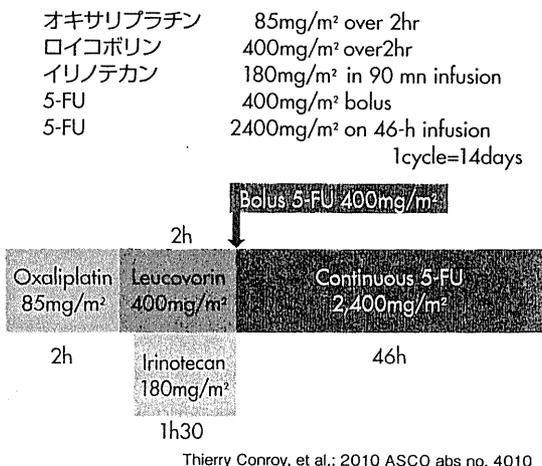
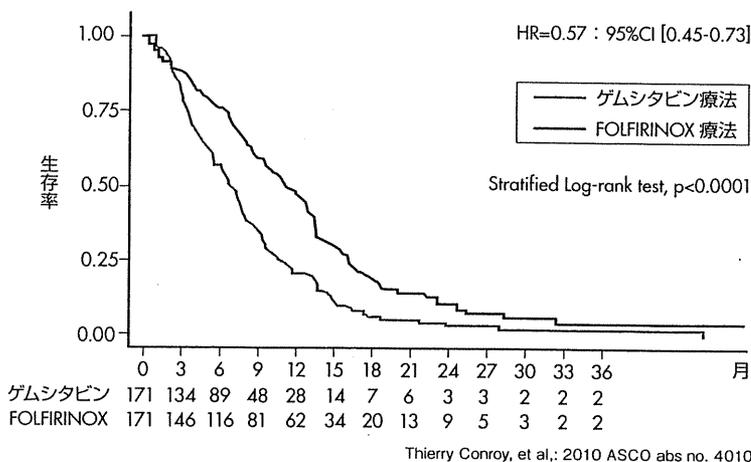


図3 ゲムシタビン単独療法とFOLFIRINOX療法の比較 (全生存期間)



されている。すなわち、FOLFIRINOX療法は大きな有効性を示し、新たな標準治療の1つとして位置付けられてはいるものの、既存の標準治療であるエルロチニブ+ゲムシタビン併用療法やゲムシタビン単独療法を完全に置換する治療法ではなく、患者によってこれらの治療法を使い分ける必要があると考えられていることが分かる。

国内でも近い将来承認が得られるものと期待されているが、我が国においても海外での状況と同様に、標準治療の1つの選択肢として位置付けられていくものと考えられる。

#### D. TS-1

TS-1は日本で開発されたフルオロピリミジン系経口抗がん剤であり、第II相試験の結果では、ゲムシタビン単独療法に匹敵する成績が得られる可能性があると考えられてきた。ゲムシタビンとの併用療法も検討され、複数の第II相試験においてゲムシタビン単独療法を上回る可能性があることが報告されてきた。このような背景から、ゲムシタビン単独療法、TS-1単独療法、ゲムシタビン+TS-1併用療法の3群を比較する第III相試験 (GEST: Gemcitabine and TS-1 Trial) が日本と台湾の共同試験として実施され、ゲムシタビン単独療法に対するTS-1単独療法の非劣性、ゲムシタビン+TS-1併用療法の優越性が検討された。

その結果、TS-1単独療法は非劣性が統計学的に証明されたが、ゲムシタビン+TS-1併用療法は良好な傾向であったものの優越性は統計学的には示すことが出来なかった。副作用についてはいずれの群も許容範囲の発現頻度と考えられたが、ゲムシタビン単独療法、TS-1単独療法については両薬剤の毒性のプロファイルの違いが明瞭となる結果となった。すなわちゲムシタビン単独療法では骨髄毒性やトランスアミナーゼの上昇が高頻度であったのに対し、TS-1単独療法では下痢や口内炎、ビリルビン上昇が高頻度であった。すなわちこれらの結果より、両治療法は毒性プロファイルの違いを考慮し、患者の状態に応じて使い分けることが重要と考えられている。

#### E. 1次治療開発の展望

現在世界中で、進行癌に対する新たな1次治療の確立を目指して、多数の臨床試験が実施されているが、その中で期待されている治療の1つとして免疫療法を挙げることができ、国内でも第III相試験が進められている。OTS-102は血管新生阻害作用を有することが期待されているペプチドワクチンであり、OTS-102+ゲムシタビン併用療法とゲムシタビン単独療法とを比較する第II/III相試験が進行中である。

さらに国内では分子標的治療薬の第III相試験

(国際共同試験)も進行している。AMG479は抗インスリン様成長因子-1型受容体モノクローナル抗体で、AMG479+ゲムシタビン併用療法とゲムシタビン単独療法と比較し、延命効果の有無を検討している。抗体薬も比較的副作用の少ない薬剤として知られており、本治療法にも大きな期待が寄せられている。

海外では、パクリタキセル注射液〔アルブミン懸濁型〕(商品名; アブラキサシ)が膵がんに対しても開発が進められており、第Ⅲ相試験が進行中である。アブラキサシは、アルブミンに従来のパクリタキセルを結合させたナノ粒子製剤であり、生理食塩液での懸濁が可能となっている。これにより、溶媒による安全性の問題が改善されており、乳がんにおいては従来の製剤に対する非劣性及び優越性が確認されており、膵がんにおいても有効性が期待されている。

## F. 2次治療

有効な1次治療の開発とともに、1次治療に不応となった患者に対して有効な2次治療を開発することも、膵がん患者の予後を改善するためには重要な手法である。これまでにランダム化比較試験により生存期間の延長を示しているレジメン(OFF療法)も報告されているが、標準治療としての十分なコンセンサスを有する治療法は確立していないと考えられており、複数の臨床試験が進行している。

国内ではTS-1を中心とした併用療法の開発が主流となっており、TS-1+オキサリプラチン併用療法、TS-1+イリノテカン併用療法がそれぞれTS-1単独療法と比較するランダム化試験として検討されている。また、TS-1+ロイコボリン併用療法は膵臓がん以外のがんで有望な成績が示されていることから膵がんでも期待され、第Ⅱ相試験が進行中である。

## G. 切除可能例に対する補助化学療法

切除可能膵がん患者に対しては、術後ゲムシタビン単独療法が標準治療とされているが、国内ではこの領域でもTS-1が期待されており、TS-1単独療法とゲムシタビン単独療法とを比較する第Ⅲ相試験、ゲムシタビン+TS-1併用療法とゲムシタビン単独療法とを比較する第Ⅲ相試験が医師主導の臨床研究として進められている。

## 3. 胆道がん

### A. 胆道がんに対する新治療開発の潮流

胆道がんは日本では患者数が多く、がん死亡数の第6位を占める疾患であるが、海外では希少疾患とされ、大規模な臨床試験を実施することが容易ではないため、高いエビデンスを有する治療法を確立することがこれまでは難しい領域とされてきた。5-FUがキードラッグとして汎用されてきたが、最近ではゲムシタビンが膵がんに対するエビデンスより胆道がんでも多く用いられ、世界的にもゲムシタビンが進行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ていた。我が国でも国内で実施された第Ⅱ相試験の成績より、2006年にゲムシタビンが、2008年にTS-1が胆道がんに対して適応拡大の承認を得ている。英国では進行胆道がんに対して、ゲムシタビン+シスプラチン併用療法とゲムシタビン単独療法とを比較するランダム化第Ⅱ相試験が実施され、主要評価項目である6カ月無増悪生存割合が併用群で良好であったため、登録患者数を拡大して第Ⅲ相試験が進められた。

我が国でも英国と同じレジメンのランダム化第Ⅱ相試験が実施され、2010年のASCOで英国の第Ⅲ相試験と同時に報告されている。その結果、ゲムシタビン+シスプラチン併用療法の生存期間

はゲムシタピン単独療法に比べて、英国第Ⅲ相試験では統計学的に有意に良好であり、日本のランダム化第Ⅱ相試験でも同様に良好な傾向が認められた。これらの報告により進行胆道がんに対してはゲムシタピン+シスプラチン併用療法がグローバルスタンダードと考えられており、日本では2011年にシスプラチンの胆道がんに対する公知申請が認められ、保険適応となっている。

## B. ゲムシタピン+シスプラチン併用療法

ゲムシタピン+シスプラチン併用療法は、ゲムシタピン1000mg/m<sup>2</sup>、シスプラチン25mg/m<sup>2</sup>をday 1とday 8に投与し、これを3週毎に繰り返し、英国第Ⅲ相試験では6カ月間、本邦ランダム化第Ⅱ相試験では12カ月間、継続している。

本邦試験におけるGrade 3以上の有害事象はゲムシタピン単独療法に比べて骨髄毒性の頻度が高率であったが、非血液学的毒性では差が少なく、また、シスプラチンに対する補液を行ったとしても外来通院治療は可能であり、比較的安全に実施可能と考えられている。

## C. 今後の進行胆道がんに対する治療開発の展望

我が国ではTS-1が胆道がんに対して承認を得ており、第Ⅱ相試験の結果ではTS-1単独療法でも比較的良好な成績が示されている。

現在、TS-1単独療法とゲムシタピン+TS-1併用療法を比較するランダム化第Ⅱ相試験が医師主導臨床試験(JCOG0805)として進められている。この試験の勝者とゲムシタピン+シスプラチン併用療法とを比較する第Ⅲ相試験も計画されており、将来進行胆道がんの標準治療の一角にTS-1が位置付けられる可能性もある。

分子標的治療薬のエルロチニブやセツキシマブなどのEGF(上皮成長因子受容体)阻害薬、

ペバシズマブなどのVEGF(血管内皮増殖因子)阻害薬、vandetanibなどのEGFR/VEGFR阻害薬、selumetinibなどのMEK阻害薬などが検討されている。胆道がんにおいても第Ⅲ相試験が実施可能な時代となり、この領域における新薬の開発は今後加速すると考えられている。

## D. 切除可能例に対する補助化学療法

補助化学療法も標準治療確立の気運が高まっており、臨床試験が開始されている。とくに本邦では患者数が多いことから、ゲムシタピンやTS-1を用いた臨床試験が複数行われており、また海外でもカペシタピンを用いた臨床試験などが進められている。

## 4. おわりに

肺癌、胆道がんはこれまでに有効な化学療法がなく、患者の予後が極めて不良な疾患であった。しかしゲムシタピンの導入を契機にこの領域でも新薬の開発が積極的に進められるようになっていく。

とくに最近ではバイオマーカー解析を早期の臨床試験から導入し、開発の成功確率を高めようという試みも始まっており、今後の成果が非常に期待されている。また、新薬の導入とともに診断技術の向上も相まって、これらの患者の予後は最近かなり改善してきており、切除不能肺癌患者の平均的余命はゲムシタピン導入前にはおよそ4～5カ月、最近では10～12カ月といわれている。

治療によって得られた時間を患者が十分に活用するためには、適切な副作用管理や十分な情報の提供が必要であり、われわれ臨床医にはよりよい医療の提供とともに多角的な患者への支援が求められる時代を迎えているともいえる。 

## 第5節 胆道がんでの臨床試験デザイン

はじめに

肝細胞から分泌された胆汁が十二指腸に流出するまでの全排泄経路を胆道と呼び、肝内胆管、肝外胆管、胆嚢、乳頭部がこれに含まれる。胆道がんとはこれらの臓器から発生するがんの総称である。UICC分類と日本の癌取り扱い規約では、肝内胆管がんは原発性肝がん分類されている(図1)。これは主に外科的切除術における術式や切除範囲などを考慮したものといえる。しかし、胆管上皮から発生し、腺がんを主体とする病理組織学的特徴や、早期にリンパ節転移や遠隔転移を起こしやすいといった臨床的な性質から、薬物療法をはじめとする内科的治療においては胆道がんを含めることが多い。本節でも、肝内胆管がんも含めて胆道がんとして臨床試験デザインについて述べる。

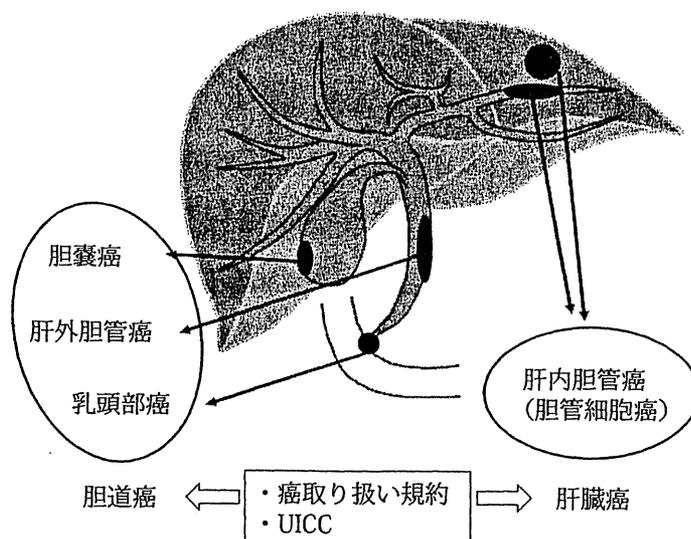


図1 胆道癌の分類

### 1. 胆道がんの疫学について

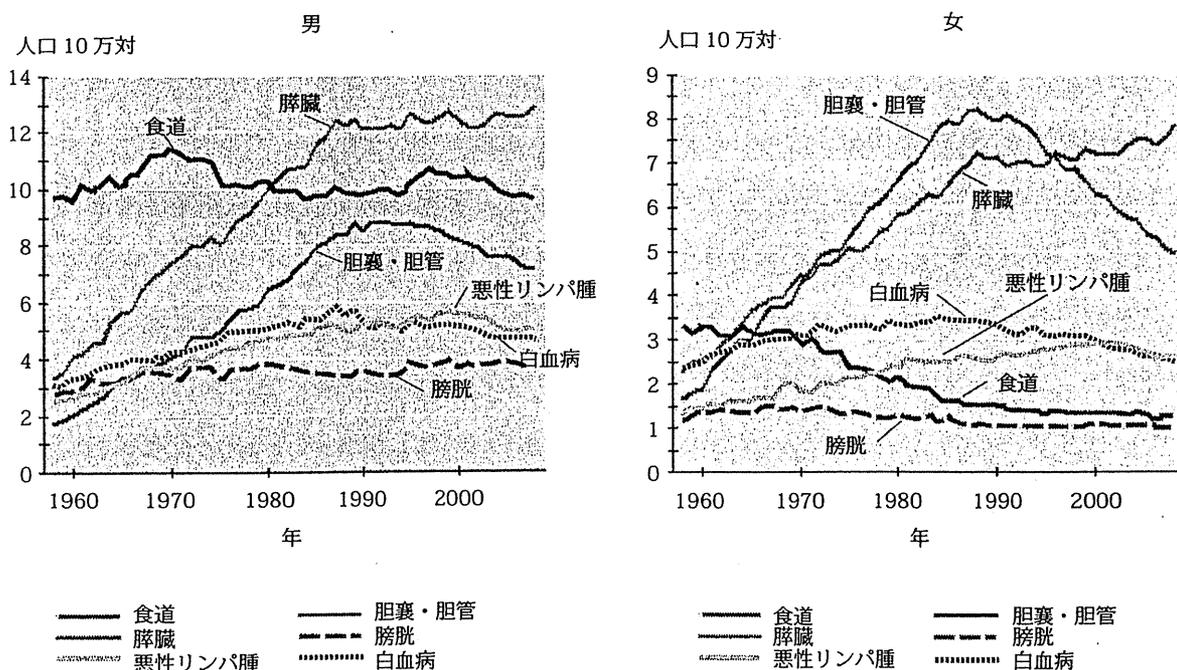
WHO Mortality Databaseによると、表1に示す通り、日本の胆道がんによる2008年の年間死亡数は20379人である(肝内胆管がんを除く胆道がん17311人、肝内胆管がん3068人)。また、厚生労働省による人口動態統計によると、2004年の罹患数は19691人である(肝内胆管がんを除く胆道がん)。予後不良の疾患で年間の罹患率はほぼ死亡率と類似した値である。わが国の年齢調整死亡率および年齢調整罹患率は1990年前後まで上昇を続けたがそれ以後は横ば

いから、わずかに減少傾向にある(図 2-3)。国際的な死亡率・罹患率の比較は正確には困難だが、日本やチリで頻度が高く、西アジアやインドがそれに続くといわれている。わが国における進行胆道がんの原発臓器ごとの内訳は、肝内胆肝がん 30%程度、肝外胆管がん 20%程度、胆嚢がん 40-50%程度、乳頭部がんは 10%程度である<sup>1,2)</sup>。

表 1 日本の胆道がん死亡者数 (2008 年)

ICD コード (ICD10)	分類	死亡者数
C22.1	肝内胆管	3068
C23	胆嚢	6500
C24.0	肝外胆管	9611
C24.1	Vater 乳頭膨大部	968
C24.8	胆道の境界部病巣	36
C24.9	胆道, 部位不明	196
		合計: 20379

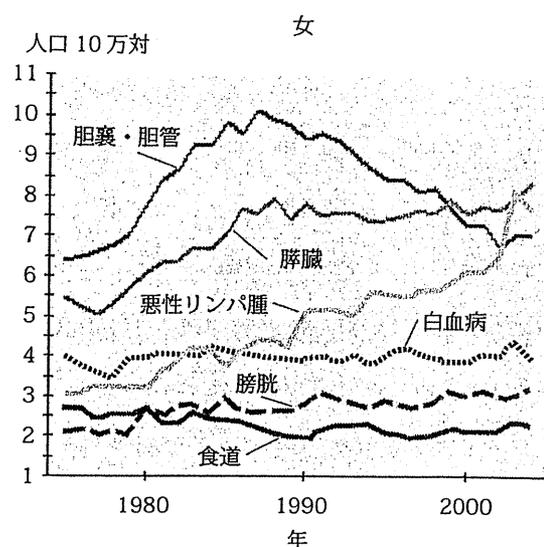
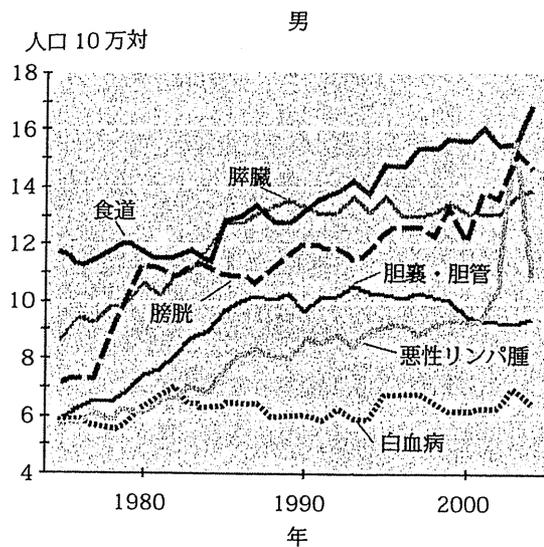
WHO Mortality Database



資料：国立がんセンターがん対策情報センター  
Source: Center for Cancer Control and Information Services.  
National Cancer Center, Japan

資料：国立がんセンターがん対策情報センター  
Source: Center for Cancer Control and Information Services.  
National Cancer Center, Japan

図 2 部位別がん年齢調整死亡率の推移 (1958 年 -2008 年)



食道 膵臓 悪性リンパ腫  
 胆嚢・胆管 膀胱 白血病

食道 膵臓 悪性リンパ腫  
 胆嚢・胆管 膀胱 白血病

資料：国立がんセンターがん対策情報センター  
 Source : Center for Cancer Control and Information Services.  
 National Cancer Center, Japan

資料：国立がんセンターがん対策情報センター  
 Source : Center for Cancer Control and Information Services.  
 National Cancer Center, Japan

図3 部位別がん年齢調整罹患率の推移 (1975年-2004年)

## 2. 疾患の特徴

胆道がんの特徴を、大きく分けて二点挙げるとすると、複数の原発臓器から発生するがんの総称である、という点と、多くの症例で胆道閉塞を合併しており、胆道ドレナージや胆管炎への対応が必要となる場面が多い、といった点である。臨床試験を計画する際にもこれらの特徴は無視できない。

### 2.1 多がん種の総称

先に述べたとおり、薬物療法の開発では肝内胆管がん、肝外胆管がん、胆嚢がん、乳頭部がんを胆道がんとしてまとめて扱われることが多い。他の臓器原発のがん種と比較して、これらのがん種の生物学的特徴が互いに比較的類似しているのは事実だが、実際には相違点も多い。どの臓器も周囲臓器との位置関係が複雑で、それぞれの臓器ごとにステージ分類が設定されている。切除適応を決定する因子も臓器ごとに様々で、それぞれが極めて複雑である。そのため、一口に切除不能症例といっても臓器ごとに意味する病態は異なるし、術後再発症例であっても起こりやすい術後合併症なども術式により異なる。乳頭部がんは切除可能な病態で発見されることが比較的多いといわれているが、それ以外の原発臓器では診断時にすでに切除不能な進行期にあることが

多い<sup>1,3,4)</sup>。一方で、化学療法への感受性は乳頭部がん、胆嚢がんで比較的良好である一方で、肝内胆管がんでは不良、生命予後に関しては胆嚢がんが不良であるといわれているなど<sup>5-7)</sup>、臓器ごとの生物学的特徴も報告されている。このため臨床試験を計画する際には、均一な疾患群ではないことを念頭に置く必要がある。

## 2.2 胆道閉塞の合併が多い

胆道がんは胆道閉塞の合併が多く、胆管炎のリスクが高い。全身化学療法を受ける進行胆道がん患者の場合、3-4割程度の患者が胆道閉塞に対して胆管ステントなどのドレナージ術を受けており、3-4割の患者が術後症例で<sup>8,9)</sup>、これらの患者は再閉塞や逆流性胆管炎といったドレナージトラブルの高リスク状態にある。胆管炎がコントロールされずに重症化すると数時間～数日で敗血症やショック状態、場合によっては死にいたることもありえる。胆道がん患者に対して骨髄抑制などの免疫不全状態を招く抗がん剤治療を行う場合は、感染のリスクがさらに高まるといえる。そのため実際に診療にあたる医師には胆管炎の早期発見と発症時の迅速かつ適切な対応が求められる。また、胆管炎の対応では経皮経肝胆道ドレナージ（percutaneous transhepatic biliary drainage：PTCD）や内視鏡的逆行性胆道ドレナージ（endoscopic retrograde biliary drainage：ERBD）といった侵襲的な処置が緊急的に必要となる場合も多く、専門のトレーニングを積んだ医師が透視室で専用の器具を用いて行う必要がある。そのため胆管がんの治療はこれらの環境が整っている病院で行う必要があり、無論胆道がんを対象とした臨床試験においても、参加施設にはこれらの環境が整っている必要がある。

## 3. 進行胆道がん治療開発の現状

現時点で、日本で胆道がん保険適応が承認された薬剤はUFT（ユーエフティ<sup>®</sup>）、Doxorubicin（アドリアシン<sup>®</sup>）、Cytarabine（キロサイド<sup>®</sup>、他剤との併用のみ）、Gemcitabine（ジェムザール<sup>®</sup>）、S-1（ティーエスワン<sup>®</sup>）である。これらの薬剤のうち、GemcitabineとS-1は比較的高い有効性が示されており、実際に日常診療で広く用いられている薬剤である。国際的にはABC-02試験（Gemcitabine + Cisplatin 併用療法とゲムシタビン単剤療法を比較する第III相試験）の結果、併用療法群で生存期間が有意に良好であったため（生存期間中央値 11.7ヶ月対 8.1ヶ月、 $P < 0.001$ 、ハザード比 0.64、95%信頼区間 0.52-0.80）、Gemcitabine + Cisplatin 併用療法が標準治療レジメンとして受け入れられている<sup>8)</sup>（図4）。日本人進行胆道がん患者におけるGemcitabine + Cisplatin 併用療法の有効性を検討する目的で、日本でもABC-02と同様のレジメンを用いてランダム化第II相試験が行われた（BT-22試験<sup>9)</sup>。この試験は延命効果を検証す

るデザインではないため登録症例数も 84 例と少なめで、検定は行われていないものの、プライマリーエンドポイントである 1 年生存割合は併用療法群で良好で ABC-02 試験と類似する傾向が認められた (1 年生存割合 39% 対 31%, 生存期間中央値 11.2 カ月対 7.7 カ月)。以上より今後国内・外問わず Gemcitabine + Cisplatin 併用療法が標準治療として日常診療で多用されることが予想される(ただし 2010 年 10 月現在日本では Cisplatin は胆道がんに対して保険適用がなく、早期の保険適用承認が望まれる)。その他に日本で胆道がんに対して期待されている薬剤としては S-1 が挙げられる。初回化学療法例を対象とした第 II 相試験で奏効割合 35%, 生存期間中央値 9.4 カ月と、良好な成績が報告され、2007 年 8 月保険適応承認が得られた。日本では S-1 を用いた薬剤で Gemcitabine + Cisplatin 併用療法を凌駕する治療法を目指そうという動きもある。現在 JCOG (日本臨床腫瘍研究グループ) では、1 次治療として、Gemcitabine + S-1 併用療法と S-1 単剤療法のうちより有望な治療を次相試験の試験治療として選択する、といった試験デザインでランダム化第 II 相試験 (JCOG0805) が行われている。

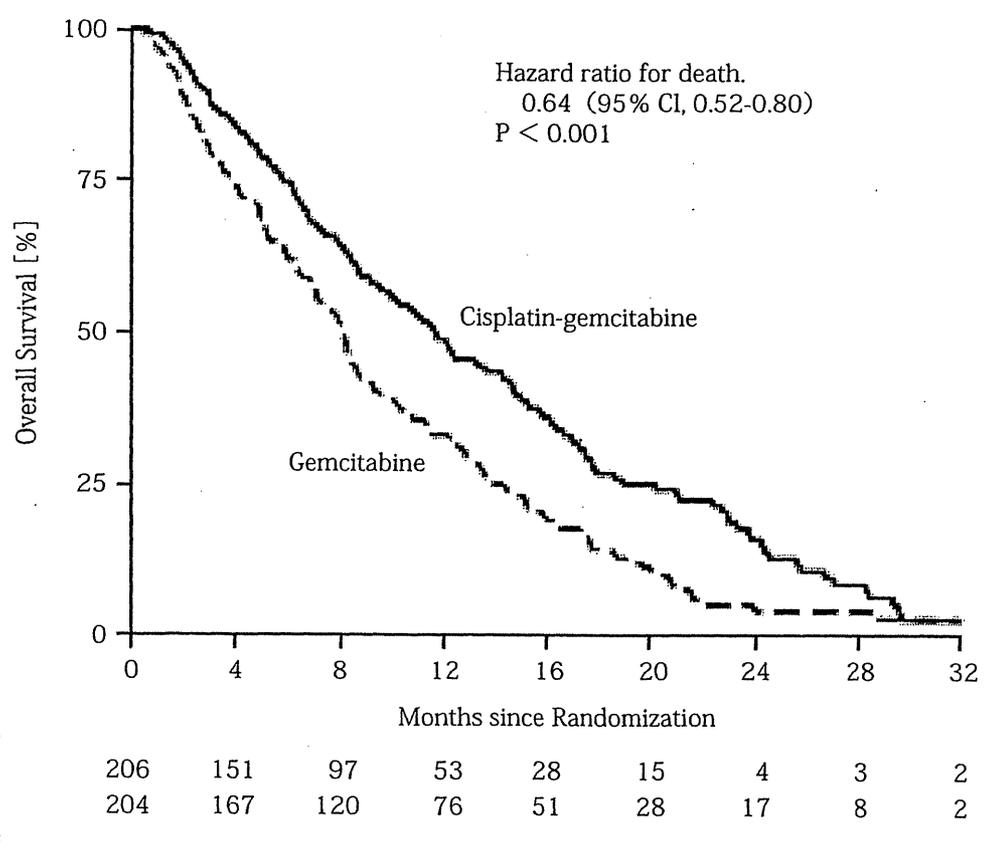


図 4 ABC-02 試験における 2 群の生存曲線

### 3.1 進行胆道がんにおける分子標的薬の開発

胆道がんにおける分子標的薬の開発においては、5 本の第 II 相試験の結果が報告されている。単剤療法としては、チロシンキナーゼ阻害薬である Erlotinib と、ErbB1 (EGFR), ErbB2

(HER2/neu) のチロシンキナーゼを阻害する Lapatinib, Raf, VEGF-R2, 3, PDGFR- $\beta$  といったマルチターゲットのチロシンキナーゼ阻害薬であるソラフェニブの報告がなされている。併用療法においては VEGF に対するモノクローナル抗体薬である Bevacizumab と Erlotinib の併用療法, Gemcitabine + Oxaliplatin + Bevacizumab を併用したレジメンに関する報告がなされている。しかし現在までのところ胆道がんで有用性が示された分子標的薬は未だない。

## 4. 各フェーズの試験デザイン

### 4.1 第 I 相試験

他のがん腫と同様、胆道がんの第一相試験においても試験薬剤の安全性と、至適投与量がエンドポイントとなる。安全性の観点からは、胆道がん患者は胆道閉塞を合併している患者が多く、胆管炎や肝膿瘍といった感染症の高リスク状態にあることを念頭に診療に当たる必要がある。ABC-02 試験で報告された有害事象でも好中球減少を伴わない Grade3/4 の感染がゲムシタビン単剤療法群で 11.6%, ゲムシタビン+シスプラチン併用療法群で 6.1%認められており他がん種と比べて明らかに高く、胆道感染の関与が大きいものと考えられる。胆道関連の敗血症も両群で 4%ずつ発生している<sup>8)</sup>。そのため、治療開発においても胆道がんの場合は胆管炎のリスクは十分に考慮されるべきであるが、現在までに薬物療法の開発において胆道がんのみ別に第 I 相試験が行われたり、特別に投与量を下げて臨床試験が行われたり、ということはほとんどない。現在わが国で保険承認が得られているゲムシタビンや S-1 では骨髄抑制は比較的軽いいため、他がん腫で設定された推奨用量を用いて第 II 相試験が行われ、安全性が確認されたため保険承認が得られた。進行胆道がんに対する日常診療の現場でもこれらの薬剤は他がん種と同様の投与量で治療が行われており大きな問題は生じていない。海外の分子標的薬の臨床試験においても現時点では胆道がんのみ別に第 I 相試験で推奨投与量を決定するべき、というスタンスはとられていないようである。現在までに国内外の治療開発において胆道がんが特別扱いされてこなかったのは、免疫抑制作用が比較的弱い薬剤が扱われることが多かった点や、個別に第 I 相試験を行なうためのリソースや時間が無視できなかつた点などが理由として考えられる。

一方、最近では胆道癌以外の癌種で、免疫抑制作用が強い新薬を開発する場合に、胆道閉塞に対してドレナージが行われている症例や胆管空腸吻合後の症例などは感染症の高リスクとみなされ、除外基準に設定されている場合がある。そのような薬剤が同じ除外規準を踏襲したまま胆道癌を対象として開発される場合は、先に述べたとおり半数以上の症例がその除外規準に当てはまり<sup>8,9)</sup>、治験の症例集積がままならない、もしくは治験が施行されたとしても日常診療に還元できないデータとなってしまう恐れがある。そのため、今後免疫抑制作用の強い薬剤などを胆道癌

領域で開発する場合は、他癌種とは別に投与量を検討しなおすなど、特別の配慮が必要となる可能性もある。

胆道閉塞の部位やドレナージに用いているデバイスによって胆管炎の起こしやすさにも差があると考えられているが、抗癌剤投与中の胆管炎のリスク因子に関してはまだ十分なデータはない。一般的には胆道閉塞部位が肝門部胆管での泣き分かれの状態（胆管右枝と左枝や、前区域枝と後区域枝といった胆管同士が腫瘍で分断されている状態）は、下部胆管のみが閉塞している状態よりも胆管炎は起こしやすいと言われている。また、胆管炎のリスクという観点からは、内瘻と外瘻では外瘻の方が<sup>10)</sup>、チューブステントとメタリックステントではメタリックステントの方が有利とされている<sup>11)</sup>。つまり、下部胆管閉塞に対して外瘻（PTCD）を行っている状態は比較的ドレナージトラブルのリスクは低い、もしくは起こるにしても早期発見できる可能性が高いと考えられている。

#### 4.2 第II相試験

表2に進行胆道癌を対象として施行された、もしくは現在進行中の分子標的薬剤の臨床試験のスタディデザインの一覧を示す。多くが第II相試験で、分子標的薬単剤のものから、分子標的薬同士の併用療法、細胞傷害性薬剤と分子標的薬の併用療法などが第II相試験で評価されている。分子標的薬単剤では奏効率も低く、無増悪生存期間、全生存期間ともに満足できる結果ではなく、治療効果は不十分といわざるを得ない<sup>12-14)</sup>。分子標的薬同士の併用療法では、Erlotinib + Bevacizumab 併用療法や Sorafenib + Erlotinib 併用療法（試験進行中）が挙げられる。前者はすでに紙上発表されており、奏効率12%、無増悪生存期間4.4ヶ月、生存期間中央値9.9ヶ月と比較的良好な治療成績が報告され<sup>15)</sup>、治療開発のひとつの方向性として興味深い。細胞傷害性薬剤と分子標的薬の併用療法の第II相試験は現在最も積極的に試みられている。ABC-02の結果を受けて Gemcitabine + Cisplatin +  $\alpha$  の組み合わせで開発を行うものもあるが、Gemcitabine + Oxaliplatin +  $\alpha$  をはじめとした別の組み合わせも多い<sup>16)</sup>。研究デザインの特徴としては、単アーム試験では無増悪生存期間や、「〇か月（もしくは〇週）時点での無増悪生存割合」といったエンドポイントが多用されていることが挙げられる。分子標的薬の上乗せ効果として、奏効率での差が出にくいと考えられていること、ランダム化デザインによる必要症例数増加を避けたいことなどから単アームで分子標的薬の良さを表現するために考案されたエンドポイントといえる。しかし胆道癌の治療開発において生存期間の適切なサロゲートエンドポイントが何かはまだ分かっていないのが現状である。さらに、胆道癌のように、複数の原発臓器の総称で、原発臓器ごとに生物学的性格が異なる疾患群が混在している場合、単アーム試験では対象患者のセレクションバイアスにより治療成績は大きな影響を受けやすいことは考慮すべきである。一方、細胞

表2 分子標的薬の開発状況と試験デザイン

細胞障害性薬剤		分子標的薬剤	報告	エンドポイント	アーム	phase	n	奏効率	MST	PFS
		Erlotinib	紙上発表済み	24 週時点の無増悪生存割合	1	II	42	8%	7.5m	2.6m
		Lapatinib	紙上発表済み	奏効率	1	II	17	0%	5.2m	1.8m
		Erlotinib + Bevacizumab	紙上発表済み	奏効率	1	II	49	12%	9.9m	4.4m
		Sorafenib	紙上発表済み	12 週時点の無増悪生存割合	1	II	46	2%	4.4m	2.3m
GEM + Oxal	+	Bevacizumab	紙上発表済み	無増悪生存期間	1	II	35	40%	12.7m	7.0m
GEM + Oxal	±	Erlotinib	未発表	増悪までの期間	2	III	180			
GEM + Oxal	±	Cetuximab	中間報告(ASCO)	4 ヶ月時点の無増悪生存割合	2	rII	100			
GEM + Oxal	+	Cetuximab	未発表	奏効率	1	II	30			
GEM + Oxal	+	Sorafenib	未発表	推奨投与量 (I), 9 ヶ月時点の無増悪生存割合 (II)	1	I/II	40 (II)			
GEM + CDDP	±	Cediranib (ABC-03)	未発表	無増悪生存期間	2	II/III	136			
GEM + CDDP	+	Sorafenib	未発表	6 ヶ月時点の無増悪生存割合	1	II	39			
GEM + Cape		Bevacizumab	未発表	無増悪生存割合	1	II	50			
GEM + CPT-11	+	Panitumumab	未発表	5 ヶ月時点の無増悪生存割合	1	II	45			
GEM	±	Sorafenib	未発表	無増悪生存期間	2	rII	96			
GEM	+	Cetuximab	未発表	無増悪生存期間	1	II	43			
GEM	±	Vandetanib	未発表	無増悪生存期間	3	rII	174			
Cap + Oxal	+	Sorafenib	未発表	最大耐容量 (I), 奏効率 (II)	1	I/II	48			
FOLFOX6	+	Bevacizumab	未発表	無増悪生存期間	1	II	24			
Docetaxel	+	Erlotinib	未発表	16 週時点の無増悪生存割合	1	II	39			
		Bortezomib	未発表	奏効率	1	II	35			
		AZD6244	未発表	奏効率	1	II	35			
		Trastuzumab	未発表	奏効率	1	II	32			
		RAD-001	未発表	腫瘍制御	1	II	27			
		Sorafenib + Erlotinib	未発表	無増悪生存期間	1	II	50			

傷害性薬剤と分子標的薬の併用療法の第II相試験ではランダム化第II相試験のデザインを採用しているものが比較的多いのも特徴である。これは細胞傷害性薬剤同士の組み合わせの場合も比較的多く用いられている手法である。最近行われた国内外の細胞傷害性薬剤同士の組み合わせを比較した第II相試験は、海外で行われたABC-01試験、国内で行われたBT-22試験、JCOG0805試験などが挙げられ、いずれもランダム化第II相試験の形態をとっている。ランダム化デザインは必要症例数が多くなる欠点はあるものの、試験アーム間の背景因子の均衡は保たれることから胆道癌のような異なる疾患群が混在する疾患の場合には適したデザインなのかもしれない。

#### 4.3 第III相試験

胆道癌領域で、分子標的薬剤を用いた第III相試験としては、現在進行中のGemcitabine + Cisplatin ± Cediranib (ABC-03)の第II/III相試験や、Gemcitabine + Oxaliplatin ± Erlotinibの第III相試験が挙げられる。前者はII/III相と設定されており、予定登録数は136例、プライマリーエンドポイントは無増悪生存期間、後者は第III相となっているものの予定登録数は180例と第III相試験としては少な目の設定で、プライマリーエンドポイントも増悪までの期間である。

先にも述べたとおり、胆道癌は複数の原発臓器から発生する複数の癌種の総称である。本来であれば、肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌、ファーター乳頭部癌のそれぞれについて第III相試験が行われ、標準治療法が決定されていく、というのが理想である。しかし一方で、こうした治療開発においてはできる限り早く試験結果を評価して結論を出し、日常臨床に還元する必要性も高い。そのため、現在の進行胆道癌治療開発においては、これらの癌種を胆道癌としてまとめて治療開発に当たり、出てきた結果の層別解析によって可能な限り原発臓器ごとの特色を明らかにしていく、という戦略が多くとられている。実際、各々の症例数が少ないことを考慮するとこの戦略が現実的といえる。

#### 4.4 層別因子について

ABC-02試験では、原発巣、病期（局所進行か遠隔転移症例か）、PS、前治療、治療施設が層別因子として設定された。先にも述べたとおり、原発臓器により予後が異なることが示されている。それだけでなく、原発巣は、術式の違い（術後再発の場合）や胆管炎などの合併症の内容や発生頻度といった臨床像も異なってくる可能性があり、それぞれの原発巣の割合は群間でできるだけそろっていることが望ましいため、層別因子として原発巣は重要と考えられる。特に二分する必要がある場合は、胆嚢原発とそれ以外に分けるのが適当かもしれない。国内で行われたランダム化第II相試験（BT-22試験、JCOG0805試験）でも胆嚢原発とそれ以外が、層別因子として用いられている。

#### 4.5 エンドポイントについて

第 III 相試験は検証的な試験、つまり臨床の現場に還元できる「結論」を導き出すための試験である。そのためエンドポイントには生存期間や QOL といった治療の有用性を直接測る指標が用いられる。特に全生存期間は登録日と死亡日（もしくは最終生存確認日）という具体的な日付により規定されるデータで、主観的な要素に左右されない情報（hard endpoint）として信頼度も高いため、多くの第 III 相試験でプライマリーエンドポイントとして用いられる。一方、比較的予後の良好な患者群が対象の場合、全生存期間をエンドポイントとして研究を行なうと研究結果が得られるまでに長い年月が必要となる、というデメリットもある。全生存期間と相関が強く、より早く得られるサロゲートエンドポイントがある場合は、それをプライマリーエンドポイントとして臨床試験を計画する場合もある。実際進行大腸がんの場合は、無増悪生存期間が全生存期間と強い相関を持つことが示されていることから、第 III 相試験のプライマリーエンドポイントとして用いられることが多い。さらに、有効な治療選択肢の多い癌種の場合、全生存期間では 2 次治療以降の内容によって影響を受けやすいため、1 次治療自体の効果の差を検出しづらくなる、といった場合もある。1 次治療の開発であっても究極の目標は全生存期間の延長なので、それでも全生存期間が最適なエンドポイントである、という考え方も成り立つが、2 次治療以降の開発速度が早く、治療内容が近い将来に大きく変わってしまう可能性が高い疾患の場合は、あえて 1 次治療のみの効果の差を検出したい、という場面も想定される。そのような場合も無増悪生存期間が適切なエンドポイントになるかもしれない。

一方、胆道癌の場合は予後が短く、信頼度の高いサロゲートエンドポイントも確立していない。2 次治療自体の有効性も未だ示されていないため、前述のどれにも当てはまらず、全生存期間をプライマリーエンドポイントとして設定するのが妥当と考えられる。

ただし、今後有効な 2 次治療が開発され、クロスオーバーなどの影響が無視できないと考えられる場合や、サロゲートエンドポイントとして十分な相関が証明された場合などは、無再発生存期間などのエンドポイントを考慮する必要があるかもしれない。

最後に

進行胆道癌においては分子標的薬の実績は未だ示されていない。しかし関心は高く多数の第 II 相試験が進行中のため、これらの中から将来の標準治療が新たに生まれることが強く望まれる。

#### 文 献

- 1) 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* 2002 ; 9 : 569-575
- 2) 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* 2007 ; 37 : 843-851
  - 3) Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2001 ; 234 : 507-517 ; discussion 517-509
  - 4) 山岡義生 第16回全国原発性肝癌追跡調査報告 日本肝癌研究会
  - 5) de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF et al. Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1368-1378
  - 6) Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007 ; 96 : 896-902
  - 7) 永川宅和, 萱原正都 胆道癌登録成績が教える 胆道癌の診断と治療のあり方 金原出版株式会社
  - 8) Valle J, Wasan H, Palmer DH et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 362 : 1273-1281
  - 9) 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
  - 10) Saluja SS, Gulati M, Garg PK et al. Endoscopic or percutaneous biliary drainage for gallbladder cancer: a randomized trial and quality of life assessment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 6 : 944-950 e943
  - 11) Davids PH, Groen AK, Rauws EA et al. Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Lancet* 1992 ; 340 : 1488-1492
  - 12) Philip PA, Mahoney MR, Allmer C et al. Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 3069-3074
  - 13) Ramanathan RK, Belani CP, Singh DA et al. A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009 ; 64 : 777-783
  - 14) Bengala C, Bertolini F, Malavasi N et al. Sorafenib in patients with advanced biliary tract carcinoma: a phase II trial. *Br J Cancer* 102 : 68-72

- 15) Lubner SJ, Mahoney MR, Kolesar JL et al. Report of a multicenter phase II trial testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer : a phase II Consortium study. *J Clin Oncol* 28 : 3491-3497
- 16) Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS 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* 11 : 48-54

# 6

## 胆道がん

### ■ 総説

#### 1 胆道がんについて

肝細胞から分泌された胆汁が十二指腸に流出するまでの全経路を胆道とよび、肝内胆管、肝外胆管、胆嚢、乳頭部がこれに含まれる。胆道がんとはこれらの臓器から発生するがんの総称である。UICC分類と日本の癌取り扱い規約では、肝内胆管がんは原発性肝がんにも分類されている（図1）。これは主に

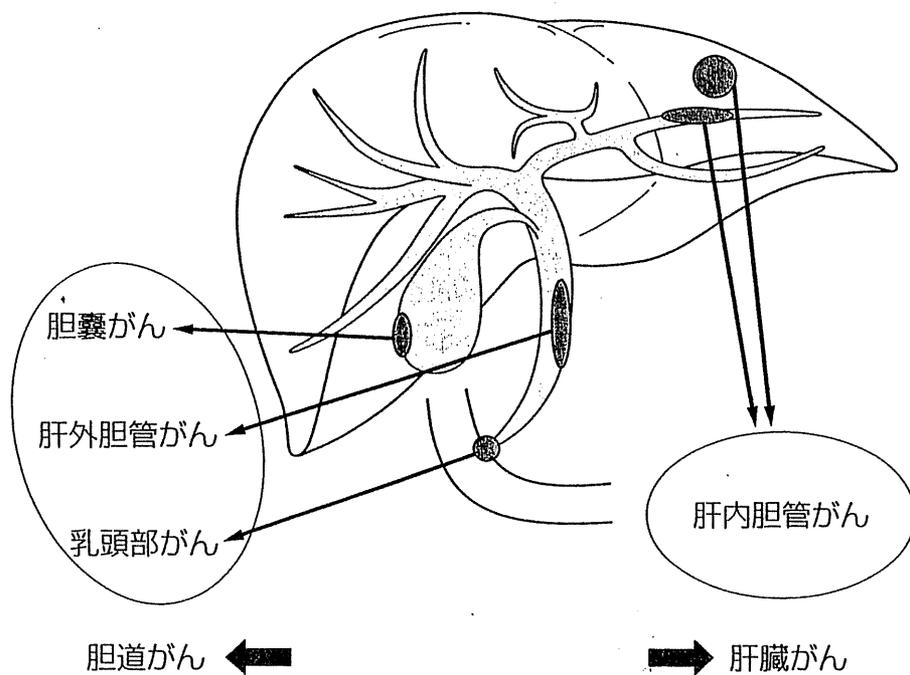


図1 胆道がん

表1 日本の胆道がん死亡者数 (2008年)

ICDコード (ICD10)	分類	死亡者数
C22.1	肝内胆管	3068
C23	胆嚢	6500
C24.0	肝外胆管	9611
C24.1	Vater 乳頭膨大部	968
C24.8	胆道の境界部病巣	36
C24.9	胆道, 部位不明	196
合計		20379

(WHO Mortality Database)

外科的切除術における術式や切除範囲などを考慮したものといえる。しかし、胆管上皮から発生し腺がんを主体とする病理組織学的特徴や、早期にリンパ節転移や遠隔転移を起こしやすいといった臨床的な性質から、薬物療法をはじめとする内科的治療においては胆道がんに含まれることが多い。本節でも、肝内胆管がんも含めて胆道がんの化学療法の現状について述べる。

## 2 疫学について

WHO Mortality Databaseによると、表1に示す通り、日本の胆道がんによる2008年の年間死亡数は20,379人である（肝内胆管がんを除く胆道がん17,311人、肝内胆管がん3,068人）。また、厚生労働省による人口動態統計によると、2004年の罹患数は19,691人である（肝内胆管がんを除く胆道がん）。年間の罹患数と死亡数が近い、予後不良の疾患である。わが国の年齢調整死亡率および年齢調整罹患率は1990年前後まで上昇を続けたがそれ以後は横ばいから、わずかに減少傾向にある。国際的な死亡者数・罹患数の比較は正確には困難だが、日本やチリで頻度が高く、西アジアやインドがそれに続くといわれている<sup>1)</sup>。

### 3 胆道がんに対する標準化学療法

現在胆道がんに対する術前、術後補助療法の意義については十分な検討がなされておらず、日常診療で行うことは推奨されていない。そのため、胆道がんに対する化学療法は、もっぱら進行胆道がんに対する治療として用いられている。現時点で、現在、胆道がん保険適応が承認された薬剤は UFT (ユーエフティ<sup>®</sup>)、ドキシソルビシン (アドリアシン<sup>®</sup>)、シタラビン (キロサイド<sup>®</sup>、他剤との併用のみ)、ゲムシタビン (ジェムザール<sup>®</sup>)、S-1 (ティーエスワン<sup>®</sup>) である。これらの薬剤のうち、ゲムシタビンと S-1 は比較的高い有効性が示されており、実際に日常診療で広く用いられている薬剤である。一方で、国際的にはゲムシタビン+シスプラチン (ブリプラチン<sup>®</sup>など) の併用療法が標準治療レジメンとされている。Valle らは 2009 年の ASCO で進行胆道がんに対する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多施設共同ランダム化比較第Ⅲ相試験 (ABC-02 試験) の結果を報告した。この試験では、ゲムシタビン+シスプラチン併用療法を受けた患者群の生存期間がゲムシタビン単剤療法群のそれと比較して有意に良好であった<sup>2)</sup>。日本人進行胆道がん患者におけるゲムシタビン+シスプラチン併用療法の有効性を検討する目的で、日本でもランダム化第Ⅱ相試験 (BT22 試験) が行われ、その結果が 2009 年の ASCO で古瀬らによって報告された。この試験は ABC-02 試験と比べ小規模な研究ではあるものの、結果はシスプラチンの上乗せ効果を示した ABC-02 試験と類似する傾向が認められた<sup>3)</sup>。以上より今後国内・外問わずゲムシタビン+シスプラチン併用療法が標準治療として日常診療で多用されることが予想されるが、2011 年 2 月現在日本ではシスプラチンは胆道がんに対して保険適用がなく、早期の保険適用承認が望まれる。

### 4 ゲムシタビン+シスプラチン併用療法以外の細胞傷害性薬剤

ゲムシタビン+シスプラチン併用療法以外に、日本で期待されている治療薬としては S-1 があげられる。初回化学療法例を対象とした後期第Ⅱ相試験では、奏効率 35%、増悪までの期間の中央値 3.7 カ月、生存期間中央値 9.4

カ月と良好な成績であった<sup>4)</sup>。日常臨床の現場では、ゲムシタビン+シスプラチンもしくはゲムシタビン単剤療法に無効となった胆道がん患者に対して二次治療として投与されているケースが多い。しかし、現時点では胆道がんの二次治療に関する検討は十分になされておらず、標準レジメンも定まっていない。一方で、S-1を用いたレジメンでゲムシタビン+シスプラチン併用療法を凌駕する一次治療を開発しようという動きもある。現在JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）では、ゲムシタビン+S-1併用療法とS-1単剤療法を一次治療として用い、両者のうちより有望な治療を次相試験の試験治療として選択する、といった試験デザインでランダム化第Ⅱ相試験が行われている。その他、比較的良好な治療成績が複数報告されているレジメンとしては、ゲムシタビン+カペシタビン、ゲムシタビン+オキザリプラチンといった併用療法があげられる。

## 5 胆道がんに対する分子標的治療薬の開発

分子標的治療薬としては、胆道がん領域ではエルロチニブやラパチニブ<sup>5,6)</sup>といった薬剤の開発も試みられたが、いずれも単剤療法における治療成績は限定的である。表2に国際的に現在開発が進んでいる分子標的薬の一覧を示す。多くが細胞障害性薬剤との併用で、ゲムシタビンもしくはゲムシタビン+ $\alpha$ をベースに開発が進んでいる。ゲムシタビン+オキザリプラチンをベースにしたレジメンは、開発中の2本以外に、すでにベバシツマブとの併用でランダム化第Ⅱ相試験<sup>7)</sup>の結果や、セツキシマブとの併用で使用経験<sup>8-10)</sup>が複数報告されている。現時点では進行胆道癌に対して有効性が証明された分子標的治療薬はなく、今後の開発に期待したい。

## 各論

### 1 概要

総論で述べたとおり、進行胆道がんに対する現在の標準化学療法は、ゲムシタビン+シスプラチン併用療法である。ABC-02試験では、410名の進行