

- 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, 2010.
- 28) Zhu AX, Meyerhardt JA, Blasztkowsky 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, 2010.
- 29) Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U, et al. : Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer : a phase 2 study. *Lancet Oncol* **11** : 1142-1148, 2010.
- 30) 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.
- 31) 国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報サービス : がん関係の臨床試験 (肝・胆・膵). http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/med_info/clinical_trial/ct0050.html.
- 32) Furuse J, Okusaka T, Bridgewater J, et al. : Lessons from the comparison of two randomized clinical trials using gemcitabine and cisplatin for advanced biliary tract cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010. (Epub ahead of print)
- 33) Oh SY, Jeong CY, Hong SC, et al. : Phase II study of second line gemcitabine single chemotherapy for biliary tract cancer patients with 5-fluorouracil refractoriness. *Invest New Drugs* 2010. (Epub ahead of print)
- 34) Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, et al. : Feasibility study of gemcitabine and cisplatin combination chemotherapy for patients with refractory biliary tract cancer. *Invest New Drugs* 2010. (Epub ahead of print)
- 35) Suzuki E, Ikeda M, Okusaka T, et al. : A multicenter phase II study of S-1 in gemcitabine-refractory biliary tract cancer. *J Clin Oncol* **28** suppl : 336s (abstr 4145), 2010.
- 36) Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, et al. : Multicenter phase II study of S-1 monotherapy as second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer refractory to gemcitabine. *Invest New Drugs* 2010. (Epub ahead of print)

* * *

進行胆道癌に対するS-1療法の治療成績

古瀬 純 司* 北村 浩* 廣川 智*
高須 充 子* 長島 文 夫*

索引用語：胆道癌, S-1, 第Ⅱ相試験

1 はじめに

Fluorouracil (5-FU)は1950年代に開発された代謝拮抗剤であるが、現在も消化器癌を中心に基本的薬剤として広く用いられている。5-FUは当初急速静脈投与が多く用いられていたが、半減期が10～20分と短いことから持続点滴が主流となってきた。大腸癌では5-FUの急速静注後46時間の持続点滴を含むFOLFOXやFOLFIRIレジメンが標準治療として汎用されている。

5-FUの持続点滴の不便性を克服し、さらに抗腫瘍効果を強めるため、経口フッ化ピリミジン薬が開発されてきた。5-FUのプロドラッグであるtegafurを含む経口剤としてtegafur/uracil (UFT)とtegafur/gimeracil/oteracil potassium (S-1)がある。5-FUはほとんどが肝臓などにあるdihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)で代謝を受け、不活化された後、呼気中と尿中に排泄される¹⁾。UFTのuracilやS-1のgimeracilはDPDと拮抗

することでfluorouraciの不活化を妨げ、抗腫瘍効果を増強させる狙いをもつ。

本稿では胆道癌におけるS-1の治療成績と臨床的な位置づけについて述べる。

2 S-1の特徴

S-1はtegafurとgimeracil (5-chloro-2,4-dihydropyridine: CDHP), oteracil potassium (Oxo)の3成分を1:0.4:1に配合した経口剤である(図1)²⁾。CDHPはDPDの可逆的拮抗阻害剤でuracilの約180倍の阻害活性を有し、5-FUの分解を強力に阻害する(図2)。一方、Oxoは5-FUのリン酸化酵素であるOPRTを可逆的に拮抗阻害する物質であり、経口投与により消化管における5-FUの活性化を妨げ、消化管毒性の軽減が図られている(図2)。

当初胃癌で開発が進められ、第Ⅱ相試験では40%を越す奏効率が得られた³⁾。その後多くの癌で臨床試験が行われ、2011年現在、胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺

Junji FURUSE et al: Tegafur/gimeracil/oteracil potassium (S-1) for advanced biliary tract cancer

*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]

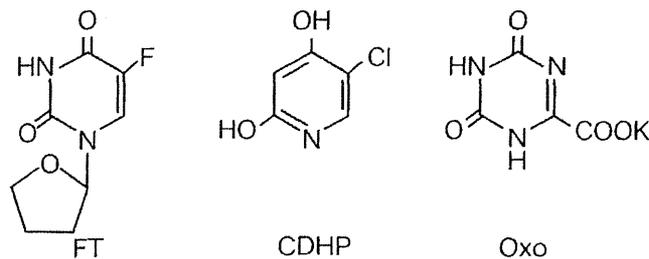


図1 S-1の構造式²⁾

FT: tegafur, CDHP: gimeracil (5-chloro-2,4-dihydroxypyridine),
Oxo: oteracil potassium

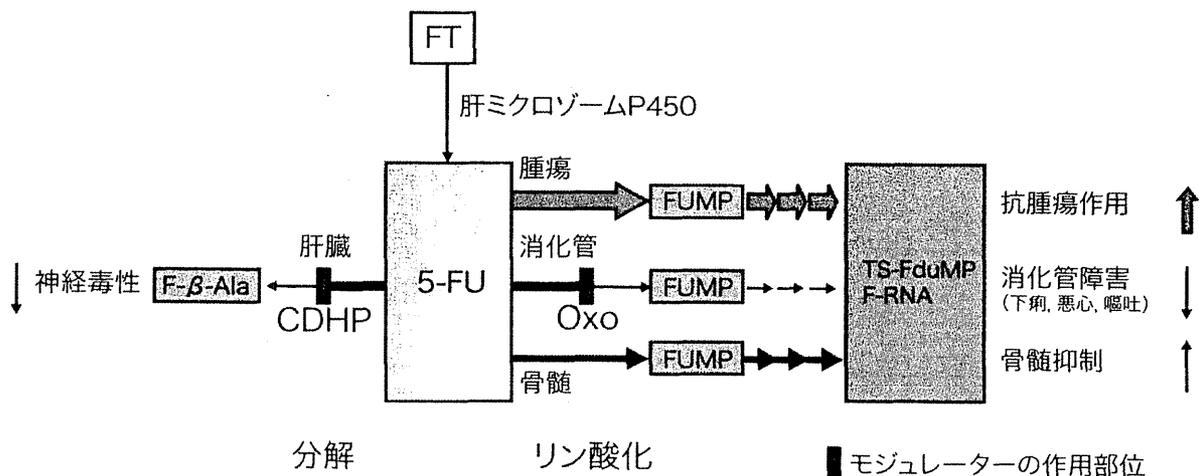


図2 S-1の作用機序

癌，手術不能または再発乳癌，膵癌，胆道癌に適応が承認されている。最近，胃癌において大規模な第Ⅲ相試験が行われ，術後補助療法や切除不能例でS-1の有効性が確認されている^{4~6)}。投与量は80 mg/m²/日相当で，1回量を体表面積に合せて40 mg ~ 60 mg/回（体表面積125 m²未満：40 mg/回，1.25 m²以上~ 1.5 m²未満：50 mg/回，1.5 m²以上：60 mg/回），朝食後および夕食後の1日2回，28日間連日経口投与し，その後14日間休薬する。用量規定毒性は骨髄抑制であり，その他主な副作用として，悪心，下痢，口内炎など消化器毒性，発疹，色素沈着などの皮膚毒性を認めている。

3 胆道癌におけるS-1の臨床試験

切除不能胆道癌患者を対象としたS-1の第Ⅱ相試験が2本行われている(表1)。前期第Ⅱ相試験は国立がんセンター中央病院単施設で実施され，登録例19例において奏効率21%と単剤としては良好な成績が得られた⁷⁾。それを受けて，多施設共同第Ⅱ相試験が実施され，奏効率35%，全生存期間中央値9.4カ月と良好な成績が得られたことから⁸⁾，2007年8月保険適応が承認された。これまで大規模なランダム化比較試験は実施されておらず，2007年のガイドラインでは，gemcitabineあるいはS-1が単アームの第Ⅱ相試験により一定の有効性が示され，保険適応に承認されていることから，切除不能胆道癌

表1 進行胆道癌に対するS-1の1次治療としての臨床試験

Regimen	n	Response rate	Median PFS/TTP	Median OS	Author (year)
S-1	19	21.0%	3.7 mo	8.3 mo	Ueno (2004) ⁷⁾
S-1	40	35.0%	3.7 mo	9.4 mo	Furuse (2008) ⁸⁾
S-1/cisplatin	51	30.0%	4.8 mo	8.7 mo	Kim YJ (2007) ¹⁰⁾
S-1/oxaliplatin	15	6.7%	1.4 mo	3.1 mo	Oh (2008) ¹¹⁾
Gemcitabine/S-1	35	34.3%	5.9 mo	11.6 mo	Sasaki (2009) ¹²⁾

PFS: progression-free survival, TTP: time-to progression, OS: overall survival

表2 進行胆道癌に対するS-1の2次治療としての臨床試験

Regimen	n	Response rate	Median PFS/TTP	Median OS	Author (year)
First line	29	17.2%	4.2 mo	8.7 mo	Sasaki (2009) ¹⁸⁾
Second line	19	18.8%	5.5 mo	8.0 mo	
Second line	40	7.5%	2.5 mo	7.5 mo	Suzuki (2010) ¹⁹⁾

PFS: progression-free survival, TTP: time-to progression, OS: overall survival

に対する化学療法としてこれらの薬剤が推奨されている⁹⁾。

その後S-1と他剤による併用療法が試みられている(表1)。S-1と白金製剤(cisplatin, oxaliplatin)の併用はいずれも韓国で第Ⅱ相試験が行われ^{10,11)}、S-1/cisplatin併用療法で有望な治療成績が得られている。一方、わが国では膵癌でも高い奏効率が得られたgemcitabine/S-1併用療法(GS療法)の第Ⅱ相試験が実施され、S-1/cisplatinを上回る成績が報告されている¹²⁾。一方、切除不能進行胆道癌を対象としてgemcitabineとgemcitabine/cisplatin (GC療法)の比較試験が英国ならびに日本でそれぞれ実施され、GC療法の有用性が示されている^{13,14)}。これらの結果として現在、GC療法が切除不能胆道癌に対する標準治療として位置付けられている。

胆道癌化学療法のkey drugはgemcitabine, S-1あるいはcapecitabine, 白金製剤であり、

一次治療においてこれらの薬剤をどのように選択するかが課題となっている。Kangらは、S-1/cisplatinとgemcitabine/cisplatinを比較したランダム化第Ⅱ相試験を行い、6カ月無増悪期間と全生存期間では後者でより良好な成績が得られた、と報告している¹⁵⁾。一方、Sasakiらは、gemcitabineとGS療法との比較試験を行い、GS療法で良好な成績が得られたとしている¹⁶⁾。日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)では最終的にGC療法との第Ⅲ相試験を念頭において、S-1単独治療とGS療法のランダム化第Ⅱ相試験が実施された¹⁷⁾。すでに100例の予定症例数の登録が終了している。これらの結果から近い将来、胆道癌の一次治療が確立していくものと考えられる。

一方、2次治療としてのS-1の有効性についても検討が行われている^{18,19)}。Sasakiらは、1次治療と2次治療を合わせた臨床試験を実施し、2次治療でも十分な忍容性が得られ、同様の有効性が期待できるとしてい

る¹⁸⁾。Suzukiらは、gemcitabine単独あるいはgemcitabine併用療法耐性後のS-1単独治療の第II相試験を行い、忍容性は得られたものの、期待した奏効率は得られなかったとしている¹⁹⁾。進行胆道癌の2次治療については、さらに検討が必要であり、今後の課題と考えられる。

4 おわりに

S-1は消化器癌において高い有効性を認め、重要な役割を果たしている。胆道癌でも単剤で良好な成績が得られ、key drugのひとつとなっている。今後、S-1をどのように用いていくか、臨床試験のエビデンスを積み上げることにより、確立していくものと考えられる。

文 献

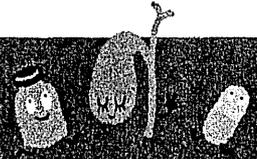
- 1) Kummar S, Noronha V, Chu E : Antimetabolites. In: Cancer Principles & practice of oncology 7th edition (ed by DeVita VT, et al) , p358-374, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005
- 2) 田口鉄男, 犬山征夫, 金丸龍之介, 他 : S-1の臨床第I相試験. 癌と化学療法 24 : 2253-2264, 1997
- 3) Koizumi W, Kurihara M, Nakano S et al : Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. For the S-1 Cooperative Gastric Cancer Study Group. *Oncology* 58 : 191-197, 2000
- 4) 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
- 5) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H et al : Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 10 : 1063-1069, 2009
- 6) Koizumi W, Narahara H, Hara T et al : S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial) : a phase III trial. *Lancet Oncol* 9 : 215-221, 2008
- 7) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M et al : Phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer* 91 : 1769-1774, 2004
- 8) 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
- 9) Furuse J, Takada T, Miyazaki M et al : Guidelines for chemotherapy of biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15 : 55-62, 2008
- 10) 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
- 11) Oh SY, Lee GW, Kim HG et al : Phase II trial of S-1 in combination with oxaliplatin in previously untreated patients with recurrent or inoperable biliary tract cancer. *Chemotherapy* 54 : 479-484, 2008
- 12) Sasaki T, Isayama H, Nakai Y et al : Multicenter, phase II study of gemcitabine and S-1 combination chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 65 : 1101-1107, 2010
- 13) Valle J, Wasan H, Palmer DH et al : Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 362 : 1273-1281, 2010
- 14) 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
- 15) Kang M, Lee J, Kim T et al : Randomized phase II trial of S-1 and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 28 : 15s, 2010 (suppl; abstr 4029)
- 16) Sasaki T, Isayama H, Ito Y et al : A randomized phase II study of gemcitabine (GEM) plus S-1 combination chemotherapy versus GEM monotherapy in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC) . *J Clin Oncol* 29 : 2011 (suppl 4; abstr 250)
- 17) Takashima A, Morizane C, Ishii H et al : Randomized phase II study of gemcitabine plus S-1 combination therapy vs. S-1 in advanced biliary tract cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0805) . *Jpn J Clin Oncol* 40 : 1189-1191, 2010
- 18) Sasaki T, Isayama H, Yashima Y et al : S-1

monotherapy in patients with advanced biliary tract cancer. *Oncology* 77 : 71-74, 2009
19) Suzuki E, Ikeda M, Okusaka T et al : A

multicenter phase II of S-1 in gemcitabine-refractory biliary tract cancer. *J Clin Oncol* 28 : 15s, 2010 (suppl; abstr 4145)

* * *

6 胆道がん化学療法と看護のポイント



古瀬純司 ふるせ・じゆんじ 北村浩 きたむら・ひろし

高須充子 たかす・あつこ 長島文夫 ながしま・ふみお

杏林大学医学部内科学腫瘍内科



こんなレジメンがあります

胆道がん化学療法適応の考えかた

胆道がんにおける化学療法は、主に切除不能の進行がんや切除後の再発例に適応されています。これまで行われた化学療法と支持療法とのランダム化比較試験をみると、化学療法の延命効果ならびに症状緩和効果が示されており^{1, 2)}、全身状態が良好な場合は臨床的な意義は十分にあり、積極的に実施することが勧められます。

1. 切除不能進行・再発胆道がんの化学療法

胆道がんに対する化学療法は基本的に治癒を望む治療ではないことから、根治切除が困難な例に限られるべきです。切除不能胆道がんに対する化学療法の適応は、▽全身状態および主要臓器機能が保たれていること▽減黄が十分に行われ、胆管炎がコントロールされていること——などが条件になります。また、画像上胆道がんと診断されても、原発性硬化性胆管炎などがんと鑑別困難な病態もあることから、組織診あるいは細胞診によるがんの確定診断が必要です³⁾。

2007年に出された「胆道癌診療ガイドライン」では、切除不能の進行がんや切除後の再発例に対する化学療法として、ゲムシタピン(GEM)単独治療あるいはテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(S-1)単独治療が推奨されています⁴⁾。しかし、これらは小規模な第Ⅱ相試験に基づく結果から保険適用が承認されたものであり、高い推奨レベルではありませんでした。最近、GEM単独とGEM+シスプラチン(CDDP)併用による大規模なランダム化比較試験の結果が報告され、GEM+CDDP併用療法の有用性が確認されました。

2. 胆道がん術後補助化学療法

一方、胆道がん切除後補助療法としての化学療法の有用性はこれまで

検証されておらず、実施するメリットは明らかになっていません。現在、手術単独治療と手術＋GEMとの比較試験や、S-1やGEM＋CDDP併用などによる小規模な臨床試験などが実施されています。現在のところ、術後化学療法を積極的に実施する意義は明らかではなく、臨床試験としての慎重な実施が適当です。

胆道がんで用いられるレジメン(表1)

1. GEM単独療法

GEMは膵がんの標準治療薬であり、類似の腺がんである胆道がんにも有効性が期待され、多くの単アーム **説明** の第Ⅱ相試験が行われてきました。日本では40例による臨床試験が実施されました。その結果、奏効率17.5%、全生存期間中央値7.6カ月と、単剤としては良好な成績が得られ⁵⁾、2006年6月に適応が承認されています。国外の臨床試験でも同等の成績が得られていることから、胆道がん化学療法のキードラッグとなっています。

2. S-1単独療法

消化器がんの基本的な薬剤であるフッ化ピリミジン薬の一つであり、日本で開発された薬剤です。

テガフルはフルオロウラシルのプロドラッグ **説明** であり、さらにギメラシルはテガフルの代謝酵素の働きを阻害することで効果を増強する働きを持ちます。オテラシルカリウムは、消化管にとどまり、フルオロウラシルの活性化を妨げることで消化管毒性の軽減が図られています。S-1はこれらの三つの成分を配合した薬剤であり、胃がんで早くからその有用性が証明され、広く用いられています。

切除不能胆道がんでは、日本で行われた第Ⅱ相試験の結果⁶⁾、**詳しく** 2007年8月保険適用が承認されました。GEMとの比較試験は行われておらず、どちらが胆道がんにより有用かは検証されていません。

3. GEM＋S-1療法(GS療法)

保険適用内で実施可能な併用療法として、GEM＋S-1療法(GS療法)による第Ⅱ相試験が行われ、良好な成績 **詳しく** が報告されています⁷⁾。

JCOG肝胆膵グループでは、S-1単独とGS療法のどちらでより有用性が期待できるかを確認するため、S-1とGS療法のランダム化比較試験(JCOG0805試験)を実施しています⁸⁾。その結果をふまえ、今後、次に述べるGEM＋CDDP療法との位置づけを明らかにする臨床試験が

説明

単アーム試験

比較対照群を設けずに、過去の治療法の成績と比較することで、有効性を推測する形式の試験。

フルオロウラシルのプロドラッグ

消化管から吸収された後、フルオロウラシルに変換される薬。

詳しく

切除不能胆道がんに対するS-1単独療法の第Ⅱ相試験

奏効率35%、生存期間中央値9.4カ月と、良好な成績が得られました⁶⁾。

GS療法の第Ⅱ相試験

奏効率34.4%、生存期間中央値11.6カ月でした⁷⁾。

表1 胆道がん化学療法のレジメンの投与方法と主な副作用

薬剤	投与方法	1コースの期間	禁忌	主な副作用
GEM	<ul style="list-style-type: none"> ● 1,000mg/m²/回を30分点滴静注、週1回投与、3週連続投与、1週休薬 	4週間	<ul style="list-style-type: none"> ● 高度な骨髄抑制 ● 間質性肺炎または肺線維症 ● 胸部への放射線療法 ● 重症感染 	<ul style="list-style-type: none"> ● 骨髄抑制 ● 悪心・嘔吐、食欲低下 ● 倦怠感 ● 皮疹 ● 間質性肺炎
S-1	<ul style="list-style-type: none"> ● 80mg/m²/日(1.25m²未満は80mg/日、1.25～1.50m²は100mg/日、1.50m²以上は120mg/日)を朝夕食後に2回に分けて内服。28日連続内服後、14日休薬 	6週間	<ul style="list-style-type: none"> ● 高度な骨髄抑制 ● 重篤な腎機能障害および肝機能障害 ● 他のフッ化ピリミジン系抗がん剤投与中 ● フルシトシンを投与中 	<ul style="list-style-type: none"> ● 骨髄抑制 ● 悪心・嘔吐、食欲低下、下痢、口内炎 ● 倦怠感 ● 皮疹、色素沈着
GEM+S-1療法	<ul style="list-style-type: none"> ● GEM 1,000 mg/m²/回を30分点滴静注、週1回投与、2週連続投与、1週休薬 ● S-1 (1.25m²未満は60mg/日、1.25～1.50m²は80mg/日、1.50m²以上は100mg/日)を朝夕食後に2回に分けて内服。14日連続内服後、7日休薬 	3週間	GEM、S-1を参照	GEM、S-1を参照
GEM+CDDP療法	<ul style="list-style-type: none"> ● CDDP 25mg/m²/回を30分点滴静注、週1回投与、2週連続投与、1週休薬 ● GEM 1,000mg/m²/回を30分点滴静注、週1回投与、2週連続投与、1週休薬 	3週間	<ul style="list-style-type: none"> ● 高度な骨髄抑制 ● 間質性肺炎または肺線維症 ● 胸部への放射線療法 ● 重症感染 ● 重篤な腎機能障害 	<ul style="list-style-type: none"> ● 骨髄抑制 ● 悪心・嘔吐、食欲低下 ● 倦怠感 ● 皮疹 ● 間質性肺炎 ● 急性腎不全 ● 聴覚障害

必要です。

4. GEM + CDDP療法 (GC療法)

英国でGEM単独とGEM+CDDP療法(GC療法)の第Ⅲ相試験(ABC-02試験)が実施され⁹⁾、日本でもABC-02試験と同様のレジメンを用いて行われたランダム化比較試験(BT-22試験)が行われました¹⁰⁾。いず

れも、奏効率と全生存期間中央値で、GC療法がGEM単独療法を上回る結果が得られました。これらの結果により、GC療法が切除不能胆道がんの標準化学療法として確立しています。

2011年8月、日本でも、CDDPの胆道がん使用に保険償還が認められました。

詳しく

GC療法の第Ⅲ相試験

ABC-02試験では、奏効率GEM群16.0%に対してGC群25.7%、全生存期間中央値はGEM群8.3カ月に対してGC群11.7カ月と、GC療法で有意な生存期間の延長が得られました($p < 0.001$)⁹⁾。

BT-22試験でも奏効率GEM群11.9%に対してGC群19.5%、全生存期間中央値はGEM群7.7カ月に対してGC群11.2カ月と、同様の結果が得られています¹⁰⁾。

ここまでのおさらい

胆道がん化学療法で使われるレジメン

切除不能胆道がん化学療法

GEM単独療法

GEM 1,000mg/m²/回をday1・8・15に静注。1コース28日(4週)。

S-1単独療法

S-1 80mg/m²/日(分2)をday1~28に連続内服後、14日休薬。1コース6週。

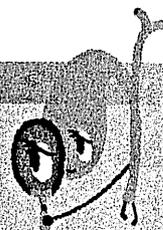
GEM+S-1療法(GS療法)

GEM 1,000mg/m²/回をday1・8に静注。

S-1(体表面積に応じて60~100mg/日/分2)をday1~14に連続内服後、7日休薬。1コース21日(3週)。

GEM+CDDP療法(GC療法)

GEM 1,000mg/m²/回+CDDP 25mg/m²/回をday1・8に投与。1コース21日(3週)。





切除不能胆道がん化学療法の看護のポイント

Point ① 胆道ドレナージ時、注意点を患者に説明・確認

胆道がん患者の多くは閉塞性黄疸を合併しており、減黄処置が必要です。化学療法は十分に減黄ができてから実施することになります。治療中もチューブトラブルや胆管炎のリスクがあることから、治療前にさまざまな注意点について確認します¹¹⁾。

治療中は胆管炎の症状 **▶【具体例】** に注意し、外瘻の場合はドレーン刺入部の発赤、疼痛、浸出液の有無、胆汁の性状・排液量変化をチェックする必要があります。上記の症状や異常を認めた場合には病院へ連絡するように指導してください。

Point ② 消化器症状(悪心・嘔吐、食欲低下、下痢など)についての説明

GEM単独療法、S-1単独療法、GS療法、GC療法とも、通常それほど重篤な消化器症状は認めません。個人差があること、過剰な心配はないことを説明します。あらかじめ制吐薬・止痢薬を処方しておくことが推奨されます。

食事は各々食べやすいものを食べられるときにとることを勧め、水分をしっかりとるよう指導してください。

下痢を認めた場合は、下痢が止まるまで止痢薬を繰り返し内服し、特に十分な水分補給が必要です。スポーツドリンクなど電解質を含むものを摂取するよう説明してください。

逆に運動不足や食事摂取量低下やオピオイドなど鎮痛薬により、便秘になることもあります。状況に応じて下剤を適時内服するよう指導してください。

Point ③ 骨髄抑制への対応

1. 白血球減少

治療後約10日～2週に白血球が減少 **▶【具体例】** します。しかし重篤な減少はまれであり過剰な心配は不要であることとともに、1,000/ μ L以下の高度の白血球減少を認めた場合は手洗い・うがい、人込みを避ける、

【具体例】

胆管炎の症状

38℃以上の発熱、腹痛などの疼痛、黄疸症状(皮膚の黄染、便の性状の変化)に注意します。

【具体例】

特に注意するレジメン

特に、GS療法とGC療法では、GEMやS-1単独療法に比べ、骨髄抑制が強い傾向があります。

^{なま}生ものを摂取しないなどの感染予防が必要であることを説明します。胆道がんの場合は、胆管炎のリスクもあり、発熱、腹痛、黄疸症状に注意し、早めに病院に連絡するよう指導してください。抗菌薬をあらかじめ渡しておくことも推奨されます。

2. 血小板減少

血小板減少もときに認めます。高度に減少した場合は出血しやすくなること、必要な場合には血小板輸血をすることもあることを説明します。

3. 赤血球減少

赤血球が少なくなると貧血となります。赤血球減少はゆっくり進むため症状は出にくい傾向がありますが、倦怠感、めまい、歩行時息切れ、ふらつき、頭痛などが起こることがあります。高度の貧血が生じた場合は、輸血をする可能性があることを説明し、起立などの動作はゆっくり行い、転倒に注意が必要です。

切除不能胆道がんレジメン別看護ポイント ① GEM単独療法

GEM 1,000mg/m²/回を30分点滴静注、週1回投与、3週連続投与、1週休薬。

1コース28日(4週)

点滴静注による投与であり、週1回投与、3週連続投与、1週休薬を繰り返すレジメンで、週1回の外来治療が基本です。

	治療開始前日	day1	day8	day15	day 22～28	day29 (2コース目)	
GEM		回 点滴静注	回 点滴静注	回 点滴静注	休薬	回 点滴静注	
検査	回 CTなどの画像検査 回 組織診断 回 血液・尿検査	回 投与前血液検査	回 投与前血液検査	回 投与前血液検査		回 投与前血液検査	2～3カ月ごとに画像検査による効果判定を行う
副作用	回 悪心・嘔吐、食欲低下、下痢など消化器症状 回 骨髄抑制 回 発熱 回 息切れ、乾咳、発熱など間質性肺炎症状						
患者指導	回 胆道ドレナージに関する注意 回 治療手順についての注意 回 副作用に関する注意						

主な副作用は、骨髄抑制、悪心、食欲低下、皮疹などですが、概して軽度です(p.100表1)。

① 白血球減少では、2,000/μL未満で原則として休薬します。白血球1,000/μL(好中球500/μL)未満でも、休薬により速やかに回復し、G-CSF製剤の投与はほとんどの場合、必要ありません。血小板減少は70,000/μL未満で休薬します。

② 間質性肺炎は1%前後とまれな副作用ですが、発症すると重篤になりやすく、致命的になることも少なくありません。早期に対応することが大切です。定期的に胸部CTを実施し(2～3カ月に1回)、乾咳、息切れ、呼吸困難などの呼吸症状、持続する発熱、全身倦怠感の増強などの症状がみられた場合には、胸部CTでの確認やKL-6などの検査が必要です。間質性肺炎に関する注意は他のレジメンでも同様であり、GEMを含むGS療法やGC療法はもちろん、S-1単独療法でも配慮が必要です。

切除不能胆道がんレジメン別看護ポイント ② S-1 単独療法

S-1 80mg/m²/日 (1.25m²未満は 80mg/日、1.25~1.50m²は 100mg/日、1.50m²以上は 120mg/日) を朝夕食後に2回に分けて内服。28日連続内服後、14日休薬。

1コース42日(6週)

経口薬の簡便さがメリットですが、患者自身で服薬管理をするため十分な指導が必要です。休薬すべき有害事象が発現しても内服を続けてしまうことがあるため、治療開始に際して、注意すべき副作用や、状況に応じて無理せず休薬することなど十分に説明します。

	治療開始前日	day1 …… 28	day29 …………… 42	day43 …………… (2コース目)	
S-1		回 朝、夕内服	休薬	回 朝、夕内服	
検査	回 CTなどの画像検査 回 組織診断 回 血液・尿検査 (CRP)		回 1~2週ごとに血液検査	回 投与前血液検査	2~3カ月ごとに画像検査による効果判定を行う
副作用	回 悪心・嘔吐、食欲低下、下痢など消化器症状 回 骨髄抑制 回 発熱 回 息切れ、乾咳、発熱など間質性肺炎症状				
患者指導	回 胆道ドレナージに関する注意 回 治療手順についての注意 回 副作用に関する注意				

副作用は、消化器症状、骨髄抑制(p.100表1)、色素沈着、などです。

① 近年、心疾患、深部静脈血栓、脳梗塞などのためワルファリンを内服している患者が増えています。S-1とワルファリンの併用により、ワルファリンの作用が増強され、出血傾向が現れることがしばしば問題となります。併用時にはプロトロンビン時間のチェックを頻回に行う必要があります。

② 腎機能障害のある患者ではフルオロウラシルの異化代謝酵素阻害薬ギメラシルの腎排泄が低下し、血中フルオロウラシル濃度が上昇することで、骨髄抑制などの副作用が強く現れる可能性があります。クレアチニン1.5mg/dLを超す、あるいはクレアチンクリアランス50mL/分未満の場合は投与を避けるほうがよいと考えられます。

切除不能胆道がんレジメン別看護ポイント ③ GEM + S-1 併用療法 (GS療法)

GEM 1,000mg/m²/回を30分点滴静注、週1回投与、2週連続投与、1週休薬。

S-1 (1.25m²未満は 60mg/日、1.25~1.50m²は 80mg/日、1.50m²以上は 100mg/日)

を朝夕食後に2回に分けて内服。14日連続内服後、7日休薬。

1コース20日(3週)

GS療法ではGEM単独あるいはS-1単独に比べ、骨髄抑制、皮疹などが強く出る傾向があります。しかし、重篤な副作用は少なく、外来での実施が基本です。骨髄抑制、間質性肺炎、併用薬、腎機能低下での投与など、GEMおよびS-1単独療法と同様の対応が必要です。

	治療開始前日	day1	day8	day15	day22 (2コース目)	
抗がん剤投与	GEM 1,000mg/m ² /回 30分点滴静注	回 点滴静注	回 点滴静注	休薬	回 点滴静注	
	S-1 60~100mg/日 内服(分2)	回 朝、夕内服	⇨⇨⇨⇨⇨⇨⇨⇨⇨	休薬	回 朝、夕内服	
検査	回 CTなどの画像 検査 回 組織診断 回 血液・尿検査	回 投与前血液 検査	回 投与前血液 検査		回 投与前血液検査	2~3カ月ごとに画像検査による効果判定を行う
副作用	回 悪心・嘔吐、食欲低下、下痢など消化器症状 回 骨髄抑制 回 発熱 回 息切れ、乾咳、発熱など間質性肺炎症状	⇨⇨⇨⇨⇨⇨⇨⇨⇨	⇨⇨⇨⇨⇨⇨⇨⇨⇨	⇨⇨⇨⇨⇨⇨⇨⇨⇨	⇨⇨⇨⇨⇨⇨⇨⇨⇨	
患者指導	回 胆道ドレナージに関する注意 回 治療手順についての注意 回 副作用に関する注意					

切除不能胆道がんレジメン別看護ポイント ④ GEM + CDDP 併用療法 (GC療法)

CDDP 25mg/m²/回を30分点滴静注、週1回投与、2週連続投与、1週休薬
 GEM 1,000mg/m²/回を30分点滴静注、週1回投与、2週連続投与、1週休薬
 1コース3週間

GC療法では、CDDPは1回25mg/m²の低用量が用いられています。本治療法は英国のABC-02試験では最大24週まで、日本のBT-22試験では最大48週までの予定で実施されました。しかし、実際の治療期間は両試験ともほぼ同じであり、GC療法は原則として最大24週をめどに行うことで十分と考えられます。

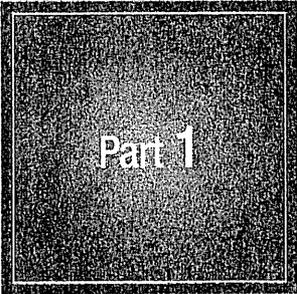
	治療開始前日	day1	day8	day15	day22 (2コース目)	
抗がん剤投与	CDDP 25mg/m ² /回 30分点滴静注	回 点滴静注	回 点滴静注	休薬	回 点滴静注	
	GEM 1,000mg/m ² /日 30分点滴静注	回 点滴静注	回 点滴静注	休薬	回 点滴静注	
検査	回 CTなどの画像検査 回 組織診断 回 血液・尿検査	回 投与前血液検査	回 投与前血液検査		回 投与前血液検査	2～3カ月ごとに画像検査による効果判定を行う
副作用	回 悪心・嘔吐、食欲低下、下痢など消化器症状 回 骨髄抑制 回 発熱 回 息切れ、乾咳、発熱など間質性肺炎症状 回 腎機能障害、神経障害など					
患者指導	回 胆道ドレナージに関する注意 回 治療手順についての注意 回 副作用に関する注意					

GC療法では、GEM単独療法に比べ、骨髄抑制、悪心・嘔吐の頻度が高くなっています。しかし、いずれも重篤な例は少なく、十分な忍容性が認められています。また、治療前に腎機能が保持されていれば、1,500mLの生理食塩水の補液をすることで、問題となる腎機能障害も出ていません。他のレジメンと同様、外来治療が可能です。

文献

- 1) Glimelius, B. et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann. Oncol.* 7, 1996, 593-600.
- 2) Sharma, A. et al. Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer, a randomized controlled study. *J. Clin. Oncol.* 28, 2010, 4581-6.
- 3) 古瀬純司ほか. 胆膵診療における細胞診・生検診断の意義. *胆と膵.* 31, 809-13, 2010.
- 4) 胆道癌診療ガイドライン作成出版委員会編. "化学療法". エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン. 東京, 医学図書出版, 2007, 85-95.
- 5) Okusaka, T. et al. Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 57, 2006, 647-53.
- 6) Furuse, J. 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, 2008, 849-55.
- 7) Sasaki, T. et al. Multicenter, phase II study of gemcitabine and S-1 combination chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 65, 2010, 1101-7.
- 8) Takashima, A. et al. Randomized Phase II Study of Gemcitabine plus S-1 Combination Therapy vs. S-1 in Advanced Biliary Tract Cancer, Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0805). *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2010 Jul 14. [Epub ahead of print]
- 9) Valle, J. et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N. Engl. J. Med.* 362, 2010, 1273-81.
- 10) Okusaka, T. 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, 2010, 469-74.
- 11) 古瀬純司編. 胆道がん標準化学療法の実際. 東京, 金原出版, 2008, 90p.

State of the Art



Part 1

膵・胆道癌

杏林大学医学部内科学腫瘍内科 教授 古瀬 純司

はじめに

膵・胆道癌は、切除、非切除をあわせた5年生存率がそれぞれ、5~10%、2~30%ときわめて予後不良の疾患である。いずれも切除手術が唯一治癒の期待できる治療であるが、診断時多くはすでに切除不能の状態であり、また根治切除例でさえ再発がきわめて多い。この数年、膵・胆道癌においても化学療法の進歩は大きく、切除不能例あるいは術後補助療法での標準治療が確立してきている。さらに新しい治療法による大規模な比較試験も行われている。本稿では膵・胆道癌における化学療法の最近の進歩について述べる。

切除不能膵癌の化学療法

ゲムシタピン(GEM)とフルオロウラシル(5-FU)によるランダム化比較試験の結果、GEMの有効性が報告されて以来¹⁾、GEMが切除不能膵癌に対する標準治療として確立している。その後、多くのGEM-based併用療法が試みられてきたが、これまで有意な生存期間の延長が認められた治療はGEM+エルロチニブ併用療法のみであった²⁾。2010年、フランスからGEMを含まないレジメンである

FOLFIRINOX〔オキサリプラチン(L-OHP)+イリノテカン(CPT-11)+5-FU+レボホリナート(LV)〕療法の有用性が報告され³⁾、大きなインパクトがあった。一方、2011年、わが国からGEM、テガフル・ギメラシル・オテラシル(S-1)、GEM+S-1併用療法(GS療法)の3群による比較試験の結果が報告され、GEMに対するS-1の非劣性が証明された⁴⁾。

1. GEM+エルロチニブ併用療法

エルロチニブは上皮成長因子受容体(EGFR)のチロシンキナーゼを選択的に阻害する分子標的薬である。カナダを中心にGEMとの併用による大規模なプラセボ対照ランダム化比較試験が実施され、その結果わずかな差ではあったもののハザード比(HR) 0.82(95% CI: 0.69-0.99)と有意差が得られた(表1)²⁾。主な毒性として皮疹、下痢、および間質性肺炎などの間質性肺障害が挙げられている。Grade 2の皮疹が認められた群での生存期間がGrade 0あるいは1の群に比べ明らかに延長しており、皮疹の発現と治療効果との関連が報告されている。わが国でも安全性と有効性を確認する第II相試験が行われ、106例中奏効率 20.3%、全生存期間(OS)中央値 9.2ヵ月と良好な成績が得られた(表1)⁵⁾。一方、9例(8.5%)に間質性肺疾患の発症を認め、その管理と対策が課題となっている。これらの臨床試験の結果から、2011年7月、わが国でも保険

表1. 切除不能肺癌に対する化学療法のための主な臨床試験

試験	n	奏効率	PFS中央値	OS中央値	p値	HR (95%CI)	主著者 (発表年)
5-FU	63	0%	1.6 ヶ月*	4.41 ヶ月	0.0025	-	Burriss (1997) ¹⁾
GEM	63	5.4%	3.7 ヶ月*	5.65 ヶ月			
GEM	284	6.9%	3.55 ヶ月	5.9 ヶ月	0.038	-	Moore (2007) ²⁾
GEM+エルロチニブ	285	8.2%	3.75 ヶ月	6.2 ヶ月			
GEM	171	9.4%	3.3 ヶ月	6.8 ヶ月	<0.0001	-	Conroy (2010) ³⁾
FOLFIRINOX	171	31.6%	6.4 ヶ月	11.1 ヶ月			
GEM	277	13%	4.1 ヶ月	8.8 ヶ月	-	-	Ioka (2011) ⁴⁾
S-1	280	21%	3.8 ヶ月	9.7 ヶ月	<0.001	0.96(0.78-1.18)**	
GEM+S-1	275	29%	5.7 ヶ月	10.1 ヶ月	0.15	0.88(0.71-1.08)**	Okusaka (2011) ⁵⁾
GEM+エルロチニブ	106	20.3%	3.48 ヶ月	9.2 ヶ月	-	-	

FOLFIRINOX :L-OHP+CPT-11+5-FU+LV, PFS :無増悪生存期間, OS :全生存期間, HR :ハザード比.

* :time-to progression, NA :not assessed, CI :confidence interval, ** :97.5%.

適応が承認され、日常診療でも使えるようになった。一方、GEMへのの上乗せ効果はそれほど大きなものではなく、高率に致命的となる間質性肺炎の管理を含め、リスク・ベネフィットバランスを十分考慮した適正な使用が必要であり、今後さらに有効性が期待できる対象を明確にしていくことが求められている。

2. FOLFIRINOX療法

2010年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)において、FOLFIRINOX療法とGEM単独との比較試験が報告された³⁾。奏効率、無増悪生存期間(PFS)、OSともに、FOLFIRINOX群で有意に良好な成績が得られた(表1)。しかし、好中球減少や発熱性好中球減少などの血液毒性や末梢神経障害、嘔吐、下痢、疲労感など非血液毒性はFOLFIRINOX群で有意に多く認められている。この比較試験では比較的若く、全身状態が良好で、閉塞性黄疸例がほとんど含まれないか、ドレナージ例もビリルビンが正常化した症例のみが登録されており、患者選択が重要となっている。また、忍容性の高いGEMが2nd lineに使えるという利点も大きいものと考えられる。FOLFIRINOX療法は明らかにGEM単独を超えた初めての治療法であり、一般臨床での使用が期待されている。現在わが国ではL-OHP, CPT-11, LVともに肺癌に適応が承認されてお

らず、現在安全性を確認する治験が進められている。

3. S-1およびGEM+S-1併用療法

わが国ではS-1が第II相試験の結果、奏効率 37.5%、PFS中央値 3.7 ヶ月、OS中央値 9.2 ヶ月と、良好な治療成績が得られ⁶⁾、保険適応が承認されている。さらにGEM+S-1併用療法(GS療法)では44%を超す奏効率、PFS中央値 5.9 ヶ月、OS中央値 10.1 ヶ月とさらに良好な成績が報告されていた⁷⁾。しかし、S-1単独、GS療法のいずれも単アームの第II相試験の成績であり、大規模な比較試験による検証が求められていた。そこで、GEM単独治療、S-1単独治療およびGS療法による大規模なランダム化比較試験がわが国と台湾の共同試験として実施され(GEST試験)、2011年6月、ASCOにおいて結果が報告された⁴⁾。

GEST試験は、標準治療GEMに対し、経口薬の利便性からS-1の非劣性とGS療法の優越性をそれぞれ検証する目的で計画された。すなわち、主要評価項目をOSとし、中央値がGEM群 7.5 ヶ月に対してS-1群 8.0 ヶ月(HR ≤ 1.33)、GS群 10.5 ヶ月(HR 0.71)と仮説が設定された。その結果、S-1はHRの上限が1.18と非劣性が証明されたが、GS療法はGEMに対する優越性は示されなかった(表1)。有害事象は、GEMでは骨髄抑制、ALT、AST上昇、間質性肺炎が比較的高率であったのに対し、S-1では食欲低

表 2. 膵癌に対する GEM を中心とした術後補助療法の比較試験

試験	レジメン	n	OS中央値	5-y%	P値	HR (95%CI)
CONKO-001 (2007) ⁸⁾	observation	177	20.2 ヶ月	11.5%	0.06	-
	GEM	179	22.1 ヶ月	22.5%		
JSAP-02 (2009) ⁹⁾	observation	60	18.4 ヶ月	10.6%	0.19	0.77(0.51-1.14)
	GEM	58	22.3 ヶ月	23.9%		
ESPAC-03 (2010) ¹⁰⁾	5-FU/folinic acid	551	23 ヶ月	-	0.39	0.94(0.81-1.08)
	GEM	537	23.6 ヶ月	-		

OS : 全生存期間, 5-y% : 5年生存率, CI : confidence interval, HR : ハザード比.

下, 疲労, 下痢が目立ち, GS療法では骨髄抑制, 発熱性好中球減少, 悪心・嘔吐, 下痢, 皮疹などが他に比べて高頻度とそれぞれ特徴がみられた. これらより, S-1はGEMに並んで生存期間に関するエビデンスが確立したことから, わが国の切除不能膵癌に対する標準治療の1つとなりうるものと考えられる. 一方, GS療法ではGEMに対する優越性が示されなかったことから, 標準治療としての位置付けは難しい. しかし, 高い腫瘍縮小効果が期待できるなどのメリットもあり, 今後どのような症例で有用性が期待できるか, さらに詳細な検討が必要である.

膵癌の術後補助療法 (表2)

術後補助療法としては, GEMが切除不能膵癌の標準治療となって以降, ドイツを中心にGEMを用いた第Ⅲ相試験(CONKO-001試験)が実施され, 手術単独に比べ, 生存期間の延長が報告された⁸⁾. わが国でもGEMを用いた比較試験が行われ, 同様の結果が得られている⁹⁾. 最近では, 5-FU+LVとGEMとの比較試験(ESPAC-03試験)が実施され, 生存期間は同等であり, 毒性の発現はGEMで少なかったと報告されている¹⁰⁾. これらの結果より, 膵癌の術後補助療法はGEM単独治療が標準治療として確立している. 現在, わが国ではGEMとS-1による非劣性試験がすでに登録が終了し, またGS併用療法の優越性を検証する第Ⅲ相試験などが行われている.

胆道癌化学療法

1. 切除不能胆道癌に対する化学療法

2000年以降, わが国ではGEMあるいはS-1の単アームの第Ⅱ相試験が行われ, GEM単剤では奏効率 17.5%, OS中央値 7.6 ヶ月, S-1単剤では奏効率 35%, OS中央値 9.4 ヶ月と単剤としては良好な成績が得られた¹¹⁾¹²⁾. これらの成績に基づき, GEM, S-1は胆道癌に適応拡大が承認され, 『胆道癌診療ガイドライン』でも切除不能進行胆道癌に対する化学療法としてGEMまたはS-1が推奨されている¹³⁾.

一方, 胆道癌に対する基本薬剤であるGEMを中心とした併用療法による第Ⅱ相試験が数多く試みられてきた. そのなかで, 英国で行われたGEM単独とGEM+シスプラチン(CDDP)併用療法(GC療法)のランダム化第Ⅱ相試験(ABC-01試験)では, GEM単独の奏効率 15%, PFS中央値 4 ヶ月に対し, GC療法では奏効率 24%, PFS中央値 8 ヶ月とGC療法の有効性が示唆され¹⁴⁾, 引き続いて大規模な第Ⅲ相試験(ABC-02試験)が行われた. その結果, GEM単独群に比べ, GC療法群で有意な生存期間の延長が確認された(表3)¹⁵⁾. わが国でもABC-02試験と同様のレジメンでランダム化比較試験(BT-22試験)が行われ, ほぼ同じ結果が得られている(表3)¹⁶⁾. これらの試験ではGEMは通常の用法・用量の1,000mg/m², 30分点滴静注, CDDPは1回25mg/m²と低用量で用いられ, いずれの薬剤も週1回, 2週連続投与後, 1週休薬の3週を1コースとして繰り返された. CDDPはこれまで胆道癌に保険適応が承認されていなかったが, 2011年8月, 公知申請