

表 3. 切除不能胆道癌に対する GEM と GEM + CDDP 併用療法による比較試験

試験	薬剤	n	奏効率	PFS中央値	OS中央値	p値	HR (95%CI)
ABC-02 ¹⁵⁾	GEM	206	15.5%	5.0 ヶ月	8.3 ヶ月	<0.001	0.64(0.52-0.80)
	GEM+CDDP	204	26.1%	8.0 ヶ月	11.7 ヶ月		
BT-22 ¹⁶⁾	GEM	42	11.9%	3.7 ヶ月	7.7 ヶ月	0.139	0.69(0.42-1.13)
	GEM+CDDP	41	19.5%	5.8 ヶ月	11.2 ヶ月		

PFS : 無増悪生存期間, OS : 全生存期間, CI : confidence interval, HR : ハザード比.

によりCDDPの保険償還が認められ、標準的治療として位置付けられていくものと考えられる。

2. 術後補助化学療法

国内外を含め、これまで報告された胆道癌に対する術後補助療法の比較試験は、わが国で行われたマイトマイシンC+5-FU併用療法と手術単独によるものだけである。この試験では、膵癌 158例、胆管癌 118例、胆嚢癌 112例、乳頭部癌 48例の適格例について疾患ごとに解析され、胆嚢癌では化学療法群で5年生存率が有意に良好であったと報告されている¹⁷⁾。しかし、胆嚢癌の治療切除例では有意差を認めていないこと、intention-to-treat解析では胆嚢癌においても有意差はみられなかったことなどから、胆道癌術後補助療法の標準治療として位置付けられるに至っていない。これまでの比較試験により術後補助化学療法の有用性は証明されておらず、依然手術単独との比較試験による検証が求められている。わが国では現在、術後GEM療法と手術単独との比較試験が行われ、すでに症例集積も終了している。一方、英国ではカベシタピンとobservationとの比較試験が実施され、フランスではGEM+オキサリプラチン(GEMOX)療法を用いた試験が行われている。切除不能胆道癌に続き、術後補助療法においてもエビデンスに基づいた標準治療が確立されるものと期待される。

おわりに

膵・胆道癌の治療上、化学療法の役割はますます大きくなっており、膵・胆道癌の予後は明らかに改善している。膵癌ではGEM, S-1, GEM+エルロチニブ, FOL-

FIRINOXなどの選択肢も増えつつある。胆道癌ではGC療法の大規模な比較試験に基づいた治療も確立してきた。一方、膵・胆道癌は依然予後不良の疾患であり、新しい分子標的薬の導入や化学放射線療法の位置付けなど課題も少なくない。エビデンスに基づいた治療を確実に実施するとともに、新たな治療法の開発を積極的に進めていくことが必要である。

文献

- 1) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al : Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* 15(6) : 2403-2413, 1997
- 2) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al : Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer : a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 25(15) : 1960-1966, 2007
- 3) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al : FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 364(19) : 1817-1825, 2011
- 4) Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, et al : Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 (GS) versus S-1 versus gemcitabine (GEM) in unresectable advanced pancreatic cancer (PC) in Japan and Taiwan : GEST study. *J Clin Oncol* 29(Suppl) : abstr 4007, 2011
- 5) Okusaka T, Furuse J, Funakoshi A, et al : Phase II study of erlotinib plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable pancreatic cancer. *Cancer Sci* 102(2) : 425-431, 2011
- 6) Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, et al : A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 61(4) : 615-621, 2008
- 7) Ueno H, Okusaka T, Furuse J, et al : Multicenter phase

- II study of gemcitabine and S-1 combination therapy (GS Therapy) in patients with metastatic pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* **41**(8) : 953-958, 2011
- 8) Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al : Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer : a randomized controlled trial. *JAMA* **297**(3) : 267-277, 2007
 - 9) Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al : A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer : Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* **101**(6) : 908-915, 2009
 - 10) Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al : Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection : a randomized controlled trial. *JAMA* **304**(10) : 1073-1081, 2010
 - 11) Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, et al : Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **57**(5) : 647-653, 2006
 - 12) 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**(5) : 849-855, 2008
 - 13) Furuse J, Takada T, Miyazaki M, et al : Guidelines for chemotherapy of biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **15**(1) : 55-62, 2008
 - 14) 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**(4) : 621-627, 2009
 - 15) Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al : Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* **362**(14) : 1273-1281, 2010
 - 16) 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**(4) : 469-474, 2010
 - 17) Takada T, Amano H, Yasuda H, et al : Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* **95**(8) : 1685-1695, 2002

胆道癌

③進行・再発（切除不能を含む）治療

杏林大学医学部内科学腫瘍内科

古瀬 純司 北村 浩
高須 充子 春日 章良
長島 文夫

レジメン選択のアルゴリズム

アルゴリズム (図 1)

胆道癌では外科切除が唯一根治を望める治療法であり、切除の可否について十分検討する必要がある。切除不能例の多くは薬物療法が適応となるが、全身状態の高度低下例、減黄不良例などは緩和治療が適当である。放射線療法あるいは化学放射線療法は遠隔転移のない高度局所浸潤を認める胆管癌で行われることがあるが、位置づけは確立していない。

薬物療法の1次治療は、ゲムシタピン単独治療（ゲムシタピン療法）とゲムシタピン＋シスプラチン併用療法（GC療法）によるランダム化比較試験の結果^{1,2)}、GC療法が標準治療として位置づけられている。しかし、2011年5月の時点で、シスプラチンは胆道癌に保険適用が承認されていない。現在、上記のランダム化比較試験の結果に基づき公知申請が行われており、早期の承認が待たれている。

2次治療はこれまで十分に検討されていない。ゲムシタピン療法とGC療法の比較試験でも2次治療の意義は明らかではない。ゲムシタピン耐性後の2次治療としてS-1による臨床試験も行われたが、十分な抗腫瘍効果は得られていない³⁾。

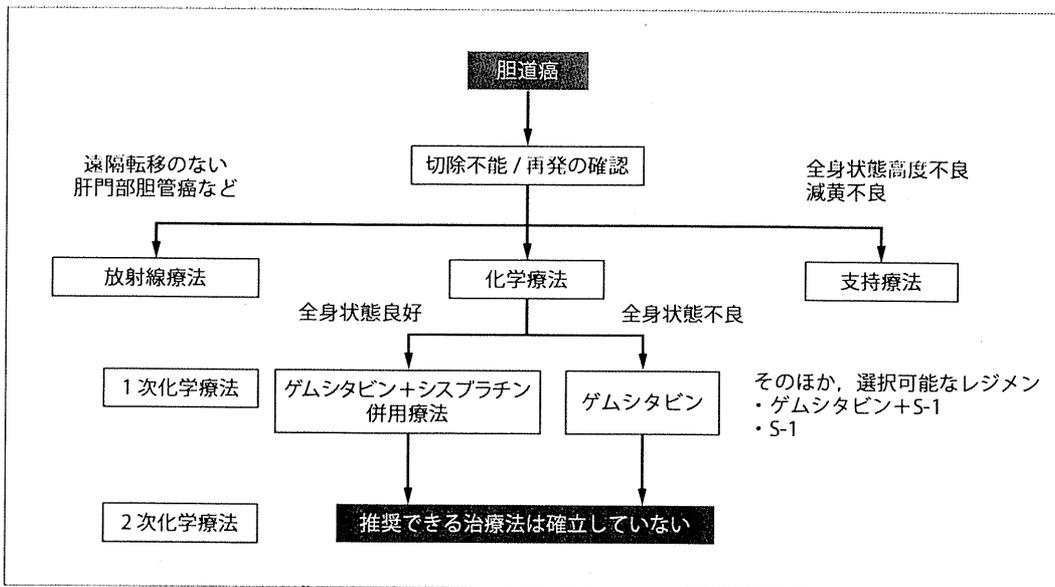


図 1 進行・再発胆道癌に対する化学療法—レジメン選択のアルゴリズム

©IGAKU-SHOIN Ltd, 2011

レジメンの選択方法

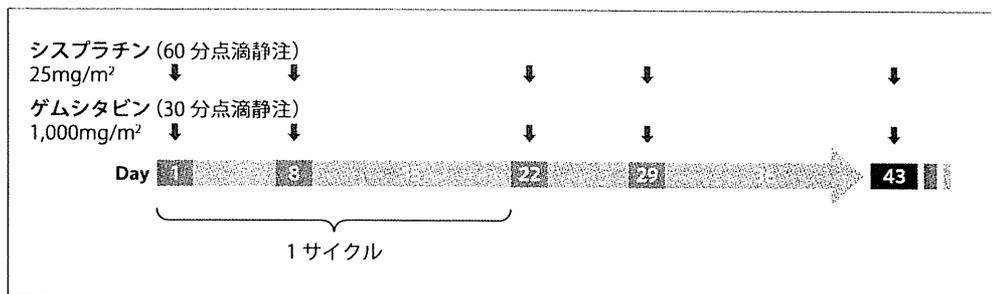
切除不能胆道癌の1次療法は、全身状態が良好であれば、腎機能低下などシスプラチンが使えない場合を除いて、GC療法を選択する。

英国で行われた大規模なゲムシタピン療法とGC療法の比較試験において、サブグループ解析が行われ¹⁾、局所進行と遠隔転移、肝内胆管、肝外胆管、肝門部、胆嚢、乳頭の疾患部位別、PS別、前治療歴の有無ではいずれもGC療法で良好な治療効果が得られている。しかし、PS 2ではゲムシタピン療法に対するGC療法のハザード比は0.90 (0.49~1.66)と差は小さく、全身状態の低下した例ではゲムシタピン療法が勧められる。

GC療法、ゲムシタピン療法以外に、保険診療上選択可能なレジメンとしては、S-1単独治療 (S-1療法)、ゲムシタピン+S-1併用療法 (GS療法) が挙げられる。科学的根拠は乏しいが、全身状態が良好な症例ではGS療法も選択可能である。S-1とGS療法のランダム化第II相試験が行われており⁴⁾、今後、治療選択が整理されていくものと考えられる。

各レジメンの解説

■ゲムシタピン+シスプラチン併用療法 (GC療法)



●根拠となった試験の概要

英国で行われたゲムシタピン療法とGC療法のランダム化第II相試験 (ABC-01試験) ではゲムシタピン療法群の奏効率15%、無増悪生存期間中央値4か月に対し、GC療法群では奏効率24%、無増悪生存期間中央値8か月とGC療法の有用性が示唆された⁵⁾。そのまま引き続いて大規模な第III相試験 (ABC-02試験) に移行し、ゲムシタピン療法群に比べGC療法群で有意な生存期間の延長が確認された (表1)¹⁾。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、症例数が少ないため有意差検定は行われなかったが、ほぼ同じ結果が得られている (表1)²⁾。

●使用のポイント

ABC-02試験およびBT-22試験で用いられたレジメンでは、ゲムシタピンは1,000 mg/m²、30分点滴静注、シスプラチンは1回25 mg/m²、60分点滴静注と低用量で投与された。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サイクルとして繰り返す。

禁忌は、ゲムシタピンとシスプラチンのそれぞれを考慮する (表2)。白血球数<2,000/ μ l、血小板数<7 \times 10⁴/ μ lで休薬し、grade 3以上の非血液毒性を認めた場合も原則として休薬する。白血球数<1,000/ μ l、血小板数<2.5 \times 10⁴/ μ lで次回よりゲムシタピンを減量する。制吐剤としては、デキサメタゾン、5-HT₃受容体拮抗薬、およびアプレピタイトンを使

表 1 切除不能胆道癌に対するゲムシタピンと GC 療法のランダム化比較試験

	ABC-02 試験 ¹⁾		BT-22 試験 ²⁾	
	ゲムシタピン	GC 療法	ゲムシタピン	GC 療法
症例数	206	204	42	41
奏効割合	15.5%	26.1%	11.9%	19.5%
無増悪生存期間中央値 (月)	5.0	8.0	3.7	5.8
全生存期間中央値 (月)	8.1	11.7	7.7	11.2

表 2 薬剤の禁忌

- ゲムシタピンの禁忌
 1. 高度な骨髄抑制
 2. 胸部単純 X 線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎または肺線維症
 3. 胸部への放射線療法の施行歴
 4. 重症感染症の合併
- シスプラチンの禁忌
 1. 重篤な腎障害
- S-1 の禁忌
 1. 高度な骨髄抑制
 2. 重篤な腎障害
 3. 重篤な肝障害
 4. ほかのフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を投与中
 5. フルシトシンを投与中
- 共通の禁忌
 1. これらの薬剤の成分に対する過敏症の既往歴
 2. 妊婦または妊娠している可能性のある女性

表 3 GC 療法とゲムシタピン単独療法の有害事象の比較 (BT22 試験から)²⁾

事象	GC 療法 (n=41)		ゲムシタピン療法 (n=42)		p 値
	grade 3/4 (%)	all grade (%)	grade 3/4 (%)	all grade (%)	
白血球減少	29	88	19	69	0.06
好中球減少	56	83	17	86	0.2
血小板減少	39	81	7	76	0.79
貧血	37	85	17	86	1
食欲低下	0	81	5	62	0.09
悪心	0	68	0	43	0.027
嘔吐	0	49	0	24	0.023
疲労	0	59	2	50	0.51
ALT 上昇	24	51	17	52	1
発熱	0	44	5	57	0.19
下痢	2	32	0	26	0.63

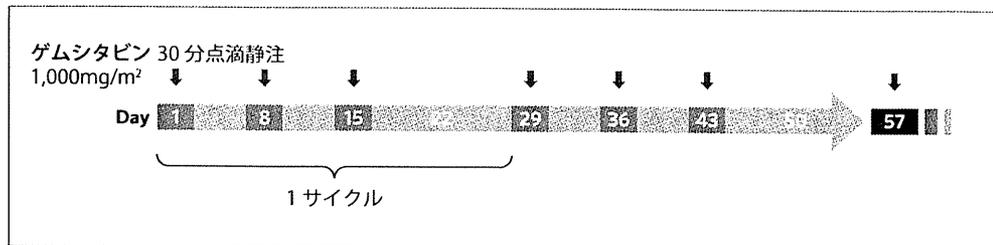
用する。腎機能低下あるいは神経毒性を認めた場合は、シスプラチンは中止する。

主な副作用は血液毒性と消化器毒性である。GC療法では、ゲムシタピン単独療法に比べ、血液毒性と悪心・嘔吐が有意に増強している(表3)²⁾。しかし、いずれも重篤な例は少なく、十分な忍容性が得られており、生理食塩水 1,500 ml の補液により問題となる腎機能障害も認めていない。

●ハイリスク症例での留意点

高齢者、身体機能低下例などハイリスク症例に対しては慎重に適応すべきである。わが国で行われたBT-22試験では80歳を超えて治療を受けた例はなかったが、英国のABC-02試験では84歳までの高齢者も含まれていた。ゲムシタピン自体は高齢者でも比較的安全に投与が可能であり、年齢のみでの減量は不要である。シスプラチンは、高齢者では血清クレアチニンが正常でも腎機能が低下していることもあり、クレアチンクリアランスによる腎機能評価が必要である。また大量の補液を必要とすることから、心機能評価も行う。腎機能あるいは心機能の低下例ではゲムシタピン療法を考慮する。

■ゲムシタピン単独療法



●根拠となった試験の概要

わが国では第Ⅱ相試験により、奏効率 17.5%、全生存期間中央値 7.6 か月と単剤としては良好な成績が得られ⁶⁾、2006年6月に保険適用が承認された。

●使用のポイント

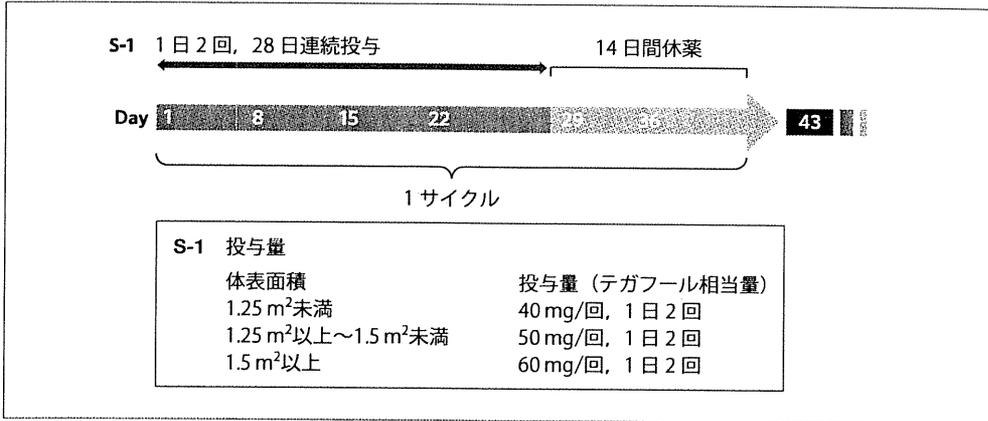
ゲムシタピンの投与法は 1,000 mg/m²、30分点滴静注を週1回、3週連続投与・1週休薬で4週ごとに繰り返す。

禁忌、休薬、減量はGC療法と同様である(表2)。主な副作用は血液毒性、悪心、食欲低下、皮疹、などであり(表3)、概して軽度である。間質性肺炎は1%前後と稀な副作用であるが、発症すると重篤になりやすく、早期の対応が必要である。定期的に胸部CTを実施し(2~3か月に一度)、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などの検査を行う。

●ハイリスク症例での留意点

薬物療法の適応とゲムシタピンの禁忌を十分検討すれば、高齢者や身体機能低下例などハイリスク症例でも実施可能である。

■S-1 療法



●根拠となった試験の概要

わが国で行われた第Ⅱ相試験の結果、奏効率35%、生存期間中央値9.4か月と、ゲムシタピン単独より良好な成績が得られ⁷⁾、2007年8月保険適用が承認された。

●使用のポイント

経口薬の簡便さがメリットだが、患者自身で服薬管理をすることになる。したがって、投与開始前に注意すべき副作用や無理せず休薬することなどを十分に説明する必要がある。

体表面積に合わせて初回投与量を、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。これを1クールとして投与を繰り返す。1回投与量は、40 mg/m² (1.25 m²未満: 40 mg/回, 1.25~1.50 m²: 50 mg/回, 1.50 m²以上: 60 mg/回) となる。

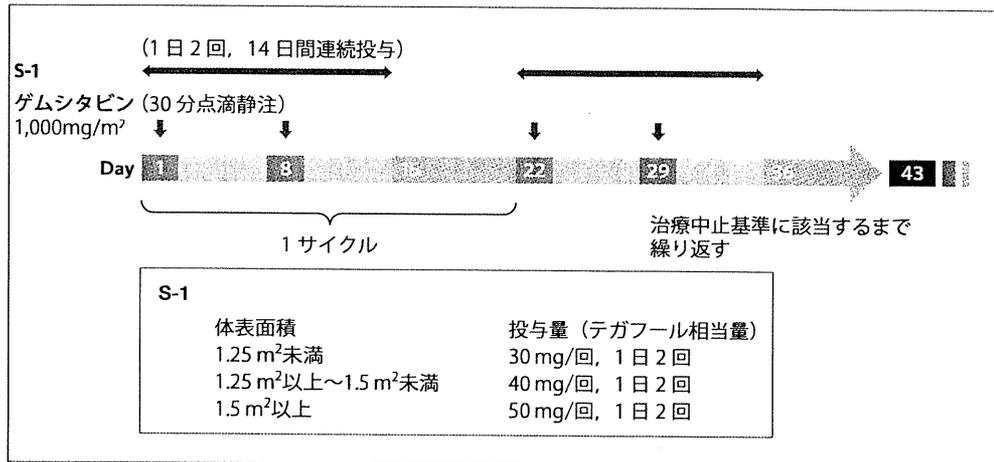
禁忌は表2のとおりである。主な副作用は、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、口内炎などの消化器毒性、皮疹、色素沈着など皮膚毒性、血液毒性である。

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る。心疾患、深部静脈血栓、脳梗塞などからワルファリンを内服している患者が増えており、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る。腎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剤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る。クレアチニン1.5 mg/dlを超す、あるいはクレアチンクリアランス50 ml/分未満の場合は投与を避ける。

●ハイリスク症例での留意点

高齢者では腎機能などが低下していることが多いため、クレアチンクリアランスによる腎機能評価も行う。また、認知症などから、患者自身での服薬管理が難しい場合もあり、適応を慎重に考慮する必要がある。

■ゲムシタピン+S-1 併用療法 (GS療法)



●根拠となった試験の概要

保険適用内で実施可能な併用療法である。切除不能胆道癌に対する第Ⅱ相試験では、奏効率 34.1%、生存期間中央値 11.6 か月の成績が報告されている⁸⁾。JCOG 肝胆膵グループでは、S-1 療法と GS 療法のどちらがより有望かをみるランダム化第Ⅱ相試験を実施している⁴⁾。

●使用のポイント

これまで様々なレジメンが試みられているが、上記に JCOG0805 試験で採用した治療法を示した。

GS 療法ではゲムシタピン療法あるいは S-1 単独に比べ、血液毒性、皮疹などが強く出る傾向がある。血液毒性、間質性肺疾患、併用薬、腎機能低下例での投与など、ゲムシタピンおよび S-1 療法と同様の対応が必要である。

●ハイリスク症例での留意点

高齢者、身体機能低下例などハイリスク症例に対する有用性は明らかではなく、適応は避ける。

症例からみた薬物療法のポイント

症例は 72 歳、女性。胆嚢癌、リンパ節転移にて化学療法目的に来院した。自宅が遠方であり、20xx 年 4 月下旬より、S-1 単独治療で開始したが、7 月 CT にて病勢増悪を認めたため中止し、GS 療法に変更した。PR が得られ、翌年 10 月まで継続した。CT にて再増悪を認めたため (図 2a) GC 療法を開始した。

GC 療法は 6 サイクルまで、特に副作用はなく継続可能であった。CT 上、SD (図 2b) と腫瘍マーカーの低下を認め (図 3)、効果ありと判断した。6 サイクル施行後から貧血を認め、7 サイクル施行後ヘモグロビンが 6.4 g/dl まで低下したため、休薬した。その後回復し、8 サイクル目の治療を行ったが、CT 上病勢増悪と判断し、治療中止となった。

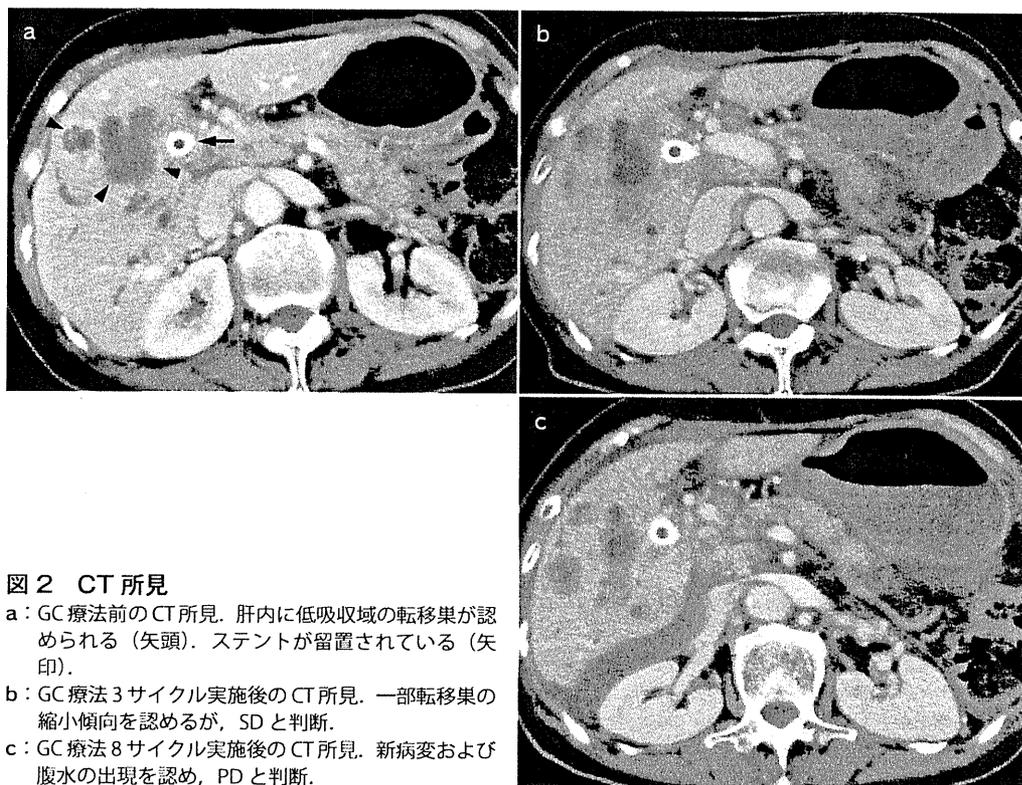


図2 CT所見

- a: GC療法前のCT所見。肝内に低吸収域の転移巣が認められる(矢頭)。ステントが留置されている(矢印)。
- b: GC療法3サイクル実施後のCT所見。一部転移巣の縮小傾向を認めるが、SDと判断。
- c: GC療法8サイクル実施後のCT所見。新病変および腹水の出現を認め、PDと判断。

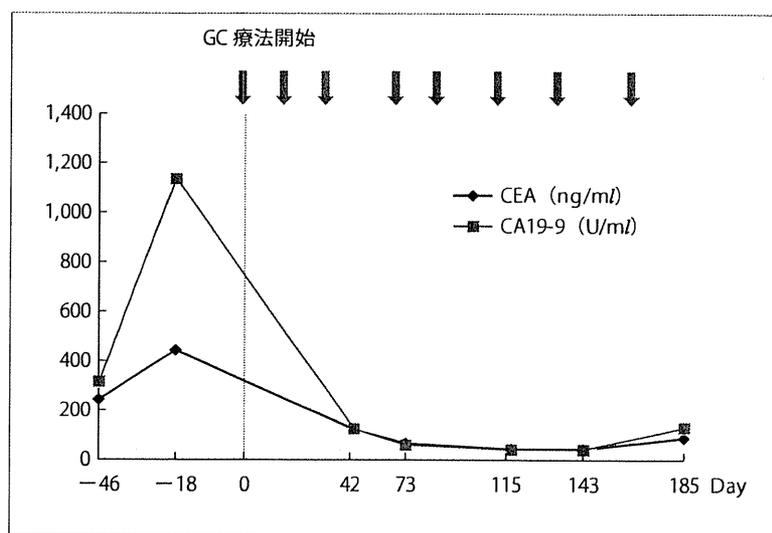


図3 GC療法の治療経過と腫瘍マーカーの変化

●ポイント

胆道癌に対するGC療法は、2011年8月、公知申請が認められ、それに伴い保険償還も可能となった。本症例はS-1およびGS療法が耐性の状態ではあったが、全身状態も良好であり、適応外ではあったもののGC療法を実施した。貧血による休薬を必要としたが、消

化器毒性、腎障害などその他の有害事象は認めなかった。CT上、明らかな病変の縮小は認められなかったが、長期間のSDと腫瘍マーカーの低下が得られた。また、全身状態も良好なまま6か月以上維持できた。本来、GC療法は1次治療として適応すべきであるが、今後、2次治療としての有用性も検討する意義があるものと考えられる。

おわりに

胆道癌に対する化学療法では、胆管閉塞に起因する有害事象に十分注意する必要がある。切除不能胆道癌ではほとんどの場合閉塞性黄疸を認め、治療前に胆道ドレナージが必須となる。減黄中やステントなどによる内瘻化中にチューブやステントの閉塞や逸脱によるトラブルがしばしば起こり、緊急対応が必要となる。化学療法のベネフィットを最大限に引き出すためには、適切な治療選択と確実な有害事象に対する対応が大切である。

文献

- 1) Valle J, et al : Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* **362** : 1273-1281, 2010
- 2) 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** : 469-474, 2010
- 3) Suzuki E, 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
- 4) 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* **40** : 1189-1191, 2010
- 5) Valle JW, 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
- 6) Okusaka T, et al : Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **57** : 647-653, 2006
- 7) 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** : 849-855, 2008
- 8) 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** : 1101-1107, 2010

FURUSE Junji, et al

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

2

肝門部胆管癌
(2) 治療

e. 化学療法

古瀬 純司* 高須 充子* 北村 浩*
春日 章良* 長島 文夫*

Key words: 肝門部胆管癌, 化学療法, ゲムシタピン, シスプラチン, S-1

要旨

肝門部胆管癌を含む切除不能胆道癌の化学療法は、ランダム化比較試験の結果、ゲムシタピン+シスプラチン併用療法が標準治療として位置づけられている。さらに、ゲムシタピン+S-1併用療法でも良好な成績が示唆されている。また、分子標的治療や2次治療の開発、確立が今後の課題となっている。胆道癌のなかでも肝門部胆管癌は広範囲の胆管閉塞による胆管炎や黄疸のコントロールが重要である。とくに化学療法中は骨髄抑制などの副作用からステントの閉塞に伴う胆管炎の重症化も懸念され、発熱、黄疸、腹痛などの際には迅速な対応が求められる。肝門部胆管癌では術後再発を高率に認め、有効な術後補助療法が必要であるが、これまで大規模な臨床試験に基づく治療法は確立していない。

肝門部胆管癌では左右胆管にかかって病巣が進展することから、胆管の「泣き別れ」による胆管炎の合併が多く、適切な胆汁ドレナージの実施と胆管炎のコントロールが重要である。

胆道癌における化学療法はこれまで部位別に開発されておらず、肝門部胆管癌も胆道癌として薬剤が選択されている。現在、2007年の「胆道癌診療ガイドライン」では、ゲムシタピン(GEM)あるいはS-1による治療が推奨されているが¹⁾、これまで多数例のランダム化比較試験に基づく標準治療は確立していなかった。最近では、GEM+シスプラチン併用療法が比較試験により標準治療として認識されてきている。本稿では、胆道癌に対する化学療法の概要と肝門部胆管癌での注意について述べる。

はじめに

肝門部胆管癌を含めた胆道癌において、化学療法は切除不能例の第一選択の治療法となっている。胆管癌は発症時から閉塞性黄疸を併発することがほとんどであり、治療前に胆汁ドレナージによる十分な減黄が必要である。さらに、

I. 切除不能胆道癌に対する化学療法

この項のポイント

- ランダム化比較試験の結果、GEM+シスプラチン併用療法が切除不能胆道癌に対する標準治療と位置づけられた。

1. ゲムシタピン+シスプラチン併用療法

2000年以降、わが国ではGEMあるいはテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合

*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)

表1 切除不能胆道癌に対する gemcitabine-based 化学療法の治療成績

Regimen	n	Response rate (%)	Median PFS (month)	Median OS (month)	Author (year)
Gemcitabine	206	15.5	5.0	8.3	Valle (2010) ⁵⁾
Gemcitabine/Cisplatin	204	26.1	8.0	11.7	
Gemcitabine	42	11.9	3.7	7.7	Okusaka (2010) ⁶⁾
Gemcitabine/Cisplatin	41	19.5	5.8	11.2	
Gemcitabine/Oxaliplatin	33	35.5	5.7	15.4	André (2004) ⁷⁾
Gemcitabine/Oxaliplatin	31	26.0	6.4	11.0	Harder (2006) ⁸⁾
Gemcitabine/Oxaliplatin	67	14.9	3.4	8.8	André (2008) ⁹⁾
Gemcitabine/Oxaliplatin	40	15.0	4.2	8.5	Kim (2009) ¹⁰⁾
Gemcitabine/Oxaliplatin	43	18.9	4.8	8.3	Jang (2010) ¹¹⁾
Gemcitabine/Capecitabine	45	31.1	7.0	14.0	Knox (2005) ¹²⁾
Gemcitabine/Capecitabine	45	31.8	6.0	14.0	Cho (2005) ¹³⁾
Gemcitabine/Capecitabine	75	29.3	6.2	12.7	Riechelmann (2007) ¹⁴⁾
Gemcitabine/Capecitabine	44	25.0	7.2	13.2	Koeberle (2008) ¹⁵⁾
Gemcitabine/S-1	35	34.3	5.9	11.6	Sasaki (2010) ¹⁶⁾

PFS : progression-free survival, OS : overall survival

剤(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%、全生存期間(OS)中央値7.6カ月、S-1単剤では奏効率35%、OS中央値9.4カ月と単剤としては良好な成績が得られた^{2),3)}。これらの結果に基づき、GEMとS-1がそれぞれ胆道癌に保険適応に承認され、「胆道癌診療ガイドライン」¹⁾では、切除不能進行胆道癌に対する化学療法としてGEMまたはS-1が推奨されている。しかし、これらは大規模な比較試験に基づくものではなく、推奨度はC1にとどまっている。

切除不能胆道癌における化学療法では、おもにGEMを基本薬剤としてフッ化ピリミジン薬、プラチナ系薬剤などの薬剤との併用療法が試みられてきた。そのなかで、英国で行われたGEM単剤とGEM/シスプラチン併用(GC療

法)のランダム化第Ⅱ相試験(ABC-01試験)ではGEM単剤群の奏効率15%、無増悪生存期間(PFS)中央値4カ月に対し、GC療法群では奏効率24%、PFS中央値8カ月とGC療法の有用性が示唆され⁴⁾、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単剤群に比べ、GC療法群で有意な生存期間の延長が確認された(表1)⁵⁾。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1)⁶⁾。これらの試験ではGEMは通常の用法用量の1,000 mg/m²、30分点滴静注、シスプラチンは1回25 mg/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サイクルとして繰り返された。シスプラチンの投与量を少なくし

表2 切除不能胆道癌に対する2次化学療法の治療成績

Regimen	n	Response rate (%)	Median PFS/TTP (month)	Median OS (month)	Author (year)
Gemcitabine	32	6.9	1.6	4.1	Oh (2010) ¹⁹⁾
Gemcitabine/Cisplatin	20	0	3.6	5.9	Sasaki (2010) ²⁰⁾
S-1	40	7.5	2.5	7.3	Suzuki (2010) ²¹⁾
S-1	22	22.7	5.4	13.5	Sasaki (2010) ²²⁾

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

たことが毒性をマイルドにし、良い結果につながったと推察されている。シスプラチン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、公知申請によりシスプラチンの保険償還が認められた。

2. その他のゲムシタビン併用療法

GEM とその他のプラチナ製剤やフッ化ピリミジン薬との併用療法も多く第II相試験が行われている。GEM+オキサリプラチン(GEM-OX)併用療法では奏効率15~35%、OS中央値8~15カ月とGC療法と同等の治療成績が得られている(表1)^{7)~11)}。新しいフッ化ピリミジン薬であるカペシタビンやS-1を用いた臨床試験では、GEM+カペシタビン併用療法は奏効率25~32%、OS中央値12~14カ月^{12)~15)}、GEM+S-1併用療法(GS療法)は、奏効率34.3%、OS中央値11.6カ月の成績が報告されている(表1)¹⁶⁾。わが国では、S-1あるいはGS療法とGC療法の位置づけが臨床上の課題となっている。

日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)ではS-1とGEM+S-1併用によるランダム化比較第II相試験が実施され¹⁷⁾、すでに100例を超す登録が終了しており、この結果に基づいてGC療法との第III相試験に進む計画が進められている。

3. 2次化学療法

切除不能胆道癌に対する2次化学療法は、現在の「胆道癌診療ガイドライン」でも言及されておらず、多数例による臨床試験も実施されていない。現在、1次治療として、GC療法、GS療法など有効な治療法も確立してきており、1次治療後も治療継続が可能な症例も少なくない。

GEMとGC療法の比較試験での2次治療をみると、英国のABC-02試験では2次治療の実施はGEM群17.5%、GC群17.6%とあまり行われていないが、わが国のBT-22試験ではGEM群78.6%、GC群73.1%と高率に2次治療が実施されている¹⁸⁾。この差は使える薬剤や医療制度の違いが関係しているものと考えられる。また、2次治療に大きな差があるにもかかわらず、両試験でのOSには差がなかったなど、2次治療の意義について検討が必要である。

最近、フルオロウラシル(5-FU)-based化学療法後のGEMやGEM後のGC療法、S-1など、いくつか2次治療の第II相試験の結果が報告されている(表2)^{19)~22)}。今後の治療開発の参考となりうるものの、標準的2次治療といえるデータは示されておらず、有効な2次治療の開発は大きな課題の一つとなっていくものと考えられる。

表 3 切除不能胆道癌に対する分子標的治療の治療成績

Regimen	n	Response rate (%)	Median PFS/TTP (month)	Median OS (month)	Author (year)
Erlotinib	42	7	2.6	7.5	Philip (2006) ²³⁾
Lapatinib	17	0	1.8	5.2	Ramanathan (2009) ²⁴⁾
Sorafenib	46	2	2.3	4.4	Bengala (2010) ²⁵⁾
Bevacizumab/Erlotinib	53	12	4.4	9.9	Lubner (2010) ²⁶⁾
Gemcitabine/Oxaliplatin/Bevacizumab	35	40	7.0	12.7	Zhu (2010) ²⁷⁾
Gemcitabine/Oxaliplatin/Cetuximab	30	63	8.8	15.2	Gruenberger (2010) ²⁸⁾

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

4. 分子標的薬の開発

現在、がん化学療法は新たな分子標的薬なくして大きな進歩が見込めない状況にある。すでに多くの分子標的薬において有用性が確認され、一般臨床の場で使用されている。胆道癌でも上皮成長因子受容体(EGFR)の阻害薬としてエルロチニブおよびラパチニブが、また raf や血管内皮成長因子受容体(VEGFR)などを標的としたマルチキナーゼ阻害薬ソラフェニブが単剤による治療で試みられている^{23)~25)}。一方、抗EGFR抗体薬セツキシマブや抗VEGF抗体薬ベバシズマブがGEMOX療法との併用などで上乗せ効果が検討されている(表3)^{26)~28)}。これまで分子標的薬単剤による治療成績は十分とはいえ、1次治療としての開発が行われている薬剤はない。GEMOX療法との併用ではセツキシマブが仏国を中心にランダム化第Ⅱ相試験が実施され²⁹⁾、さらに第Ⅲ相試験に進んでいる。

トが留置されている場合がほとんどであり、ステントなどによる内瘻化中のトラブルは oncologic emergency として緊急対応が必要となる。化学療法の実施中はとくに骨髄抑制により、胆管炎など感染症の重篤化や血小板減少による易出血性もあり、注意を要する。

チューブやステント留置では、長期経過中、ステントの閉塞は必発であり、胆管炎の合併症が高率である。発熱、腹痛、尿濃染などの症状を認めた場合には、血液検査、超音波、CTを至急施行し、炎症反応、肝胆道系酵素の上昇を認め、画像上肝内胆管拡張が確認されれば、ただちに再ドレナージの処置を行う。対応が遅れると、重症胆管炎、肝内膿瘍など重篤な病態に陥ることも少なくない。緊急処置としてはENBD(endoscopic nasobiliary drainage)が適当であり、胆管炎が落ち着いてからステントの再留置などを検討する。内瘻化の再閉塞はいつでも起こりうるため、病院における緊急時対応の体制を確認しておくことや注意すべき症状を患者自身や家族に十分に説明しておくことが大切である。

化学療法は胆管炎がコントロールされれば、再開が可能である。胆管ステントの閉塞や胆管炎の原因を十分検討し、肝門部胆管癌の進展・

II. 胆管炎への対応

この項のポイント

- 胆管内ステント留置例での化学療法は、骨髄抑制による胆管炎などの重篤化や血小板減少による易出血性に注意する。

肝門部胆管癌の切除不能例では胆管内ステン

増悪による胆管閉塞であれば、治療法の変更も考慮する必要がある。

Ⅲ. 術後補助化学療法

この項のポイント

- 肝門部胆管癌の術後補助療法として推奨できる治療法は確立していない。

肝門部胆管癌を含む胆道癌の術後補助療法について、これまで大規模な臨床試験はほとんど行われておらず、「胆道癌診療ガイドライン」¹⁾では、「現状では推奨すべきレジメンがなく、臨床試験として行われることが望まれる」とされている。

国内外を含め、これまで報告された胆道癌に対する術後補助療法の比較試験は、わが国で行われたマイトマイシンC+5-FU併用療法と手術単独によるものだけである。この試験では、膵癌158例、胆管癌118例、胆嚢癌112例、乳頭部癌48例の適格例について疾患ごとに解析され、胆嚢癌では化学療法群で5年生存率が有意に良好であったと報告されている³⁰⁾。しかし、胆嚢癌の治癒切除例では有意差を認めていないこと、intention-to-treat (ITT)解析では胆嚢癌においても有意差はみられなかったことなどから、胆道癌術後補助療法の標準治療として位置づけられるに至っていない。

これまでの比較試験により術後補助化学療法の有用性は証明されておらず、依然手術単独との比較試験による検証が求められている。わが国では現在、NPO 法人名古屋外科支援機構による第Ⅲ相試験(BCAT 試験)が胆管癌切除例に対する術後GEM療法と手術単独との比較試験として行われ、すでに症例集積も終了している。一方、英国ではカペシタビンとobservationとの比較試験が実施され³¹⁾、仏国ではGEMOXを用いた試験が行われている。しかし、大規模な第Ⅲ相試験はいずれも300例以上

の症例を必要としており、症例数の比較的少ない胆道癌では完遂が容易ではない。また胆道癌の手術では膵頭十二指腸切除、胆道再建や肝切除、あるいは消化管バイパスなど術式が多様であり、胆管炎や消化管障害などのリスクもある。現在、国立がん研究センター東病院を中心とした研究班ではS-1を用いたfeasible studyを行い、第Ⅲ相試験の実施を検討している。切除不能胆道癌に続き、術後補助療法においてもエビデンスに基づいた標準治療が確立されるものと期待される。

おわりに

わが国では胆道癌による罹患数、死亡数はともに年間16,000人を超え、予後不良の疾患である。とくに肝門部胆管癌では切除後の再発も高率であり、予後の改善には有効な化学療法の実施が必要である。また、肝門部胆管癌は他の胆道癌に比べ、胆管閉塞や胆管炎などの病態も複雑であり、化学療法の安全・確実な実施を含め、外科、内科、放射線科間の緊密な連携が大切である。

文 献

- 1) 胆道癌診療ガイドライン作成出版委員会編：エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン。化学療法。85-95, 医学図書出版, 東京, 2007
- 2) Okusaka, T., Ishii, H., Funakoshi, A., et al. : Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 57 ; 647-653, 2006
- 3) 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
- 4) Valle, J.W., Wasan, H., Johnson, P., et al. : Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangio-

- carcinomas or other biliary tract tumours : a multicentre randomised phase II study—The UK ABC-01 Study. *Br. J. Cancer* 101 ; 621-627, 2009
- 5) Valle, J., Wasan, H., Palmer, D.H., et al. : Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N. Engl. J. Med.* 362 ; 1273-1281, 2010
 - 6) 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
 - 7) André, T., Tournigand, C., Rosmorduc, O., et al. : Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEM-OX) in advanced biliary tract adenocarcinoma : a GERCOR study. *Ann. Oncol.* 15 ; 1339-1343, 2004
 - 8) Harder, J., Riecken, B., Kummer, O., et al. : Outpatient chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with biliary tract cancer. *Br. J. Cancer* 95 ; 848-852, 2006
 - 9) André, T., Reyes-Vidal, J.M., Fartoux, L., et al. : Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma : a phase II study. *Br. J. Cancer* 99 ; 862-867, 2008
 - 10) Kim, H.J., Lee, N.S., Lee, S.C., et al. : A phase II study of gemcitabine in combination with oxaliplatin as first-line chemotherapy in patients with inoperable biliary tract cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 64 ; 371-377, 2009
 - 11) Jang, J.S., Lim, H.Y., Hwang, I.G., et al. : Gemcitabine and oxaliplatin in patients with unresectable biliary cancer including gall bladder cancer : a Korean Cancer Study Group phase II trial. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 65 ; 641-647, 2010
 - 12) Knox, J.J., Hedley, D., Oza, A., et al. : Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer : a phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 23 ; 2332-2338, 2005
 - 13) Cho, J.Y., Paik, Y.H., Chang, Y.S., et al. : Capecitabine combined with gemcitabine (CapGem) as first-line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. *Cancer* 104 ; 2753-2758, 2005
 - 14) Riechelmann, R.P., Townsley, C.A., Chin, S.N., et al. : Expanded phase II trial of gemcitabine and capecitabine for advanced biliary cancer. *Cancer* 110 ; 1307-1312, 2007
 - 15) Koeberle, D., Saletti, P., Borner, M., et al. : Patient-reported outcomes of patients with advanced biliary tract cancers receiving gemcitabine plus capecitabine : a multicenter, phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J. Clin. Oncol.* 26 ; 3702-3708, 2008
 - 16) 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
 - 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) 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.* 80 ; 31-39, 2011
 - 19) Oh, S.Y., Jeong, C.Y., Hong, S.C., et al. : Phase II study of second line gemcitabine single chemotherapy for biliary tract cancer patients with 5-fluorouracil refractoriness. *Invest. New Drugs* 29 ; 1066-1072, 2011 (Epub 2010 Apr. 1)
 - 20) 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* 29 ; 1488-1493, 2011 (Epub 2010 Jul. 6)
 - 21) 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 ; 2010 (suppl. ; abstr. 4145)
 - 22) 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 Oct. 6 [Epub ahead of print]
 - 23) Philip, P.A., Mahoney, M.R., Allmer, C., et al. : Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J. Clin. Oncol.* 24 ;

3069-3074, 2006

- 24) Ramanathan, R.K., Belani, C.P., Singh, D.A., et al. : A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 64 ; 777-783, 2009
- 25) 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, 2010
- 26) Lubner, S.J., Mahoney, M.R., Kolesar, J.L., 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, 2010
- 27) Zhu, A.X., Meyerhardt, J.A., Blaszczak, L.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.* 11 ; 48-54, 2010
- 28) 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
- 29) Malka, D., Trarbach, T., Fartoux, L., et al. : A multicenter, randomized phase II trial of gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) alone or in combination with biweekly cetuximab in the first-line treatment of advanced biliary cancer : Interim analysis of the BINGO trial. *J. Clin. Oncol.* 27 ; 2009(suppl. ; abstr. 4520)
- 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) Bridgewater, J.A., Stubbs, C., Primrose, J.N., et al. : BILCAP : A randomized clinical trial evaluating adjuvant chemotherapy with capecitabine compared to expectant treatment alone following curative surgery for biliary tract cancer. *J. Clin. Oncol.* 29 ; 2011(suppl. ; abstr. 4125)

Summary

Chemotherapy for Hilar Cholangiocarcinoma

Junji Furuse*, Atsuko Takasu*,
Hiroshi Kitamura*, Akiyoshi Kasuga*
and Fumio Nagashima*

Based on results of randomized clinical trials, a combination of gemcitabine and cisplatin has been recognized as a standard therapy for unresectable biliary tract cancer including hilar cholangiocarcinoma. The combination of gemcitabine plus S-1 is also expected to exhibit promising results in combating biliary tract cancer. Although second line chemotherapy is necessary to improve survival rates, no standard therapy has been established. Molecular targeted therapy is also expected to be applied for biliary tract cancer. Targeted agents are currently under investigation. Jaundice and cholangitis develop due to extensive stenosis of the bile duct. The intrahepatic bile duct is especially affected in patients with hilar cholangiocarcinoma. It is necessary to treat emergent cholangitis and/or obstruction of biliary stents. This is especially so during chemotherapy because of bone marrow suppression. Since recurrence develops frequently even after curative surgery in hilar cholangiocarcinoma patients, adjuvant chemotherapy is vital. Large randomized clinical trials comparing forms of chemotherapy in clinical settings are currently being carried out.

Key words : hilar cholangiocarcinoma, chemotherapy, gemcitabine, cisplatin, S-1

*Department of Internal Medicine, Medical Oncology, Kyorin University School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa, Mitakashi, Tokyo 181-8611, Japan

特集 胆道がん治療の最新知識

6. 胆道がんの化学療法の適応と実際

高須充子*・古瀬純司¹⁾*杏林大学医学部内科学腫瘍内科 ¹⁾教授

View Points !

- ▶胆道がんは罹患数あたりの死亡率の高い予後不良の疾患であり、年間罹患者数、死亡者数いずれも16,000人を超える。
- ▶胆道がんの化学療法は主に切除不能進行がんまたは切除後再発に用いられ、術前あるいは術後補助療法としては確立されていない。
- ▶胆道がんの化学療法の目的は症状緩和、および延命である。
- ▶胆道がんの化学療法はゲムシタピン (GEM), 経口フッ化ピリミジン製剤, プラチナ製剤が key drug である。

胆道がん化学療法の意義

- 支持療法群と化学療法施行群を比較したランダム化試験の結果より、化学療法を施行した群で有意にQOLの改善や全生存期間(OS)の延長が認められることから^{1,2)}、化学療法を行う意義は十分あると考えられる(表1)。

最近のエビデンスに基づく切除不能胆道がんの化学療法

- これまで胆道がんでは大規模な比較試験が行われず、標準治療といえるものは確立していなかった。
- 2000年以降本邦で行われた臨床試験の結果、GEM単剤による第II相試験では奏効率17.5%、OS中央値7.6ヵ月であった³⁾。またティーエスワン® (S-1)単剤による第

表1 切除不能胆道がんにおける化学療法と支持療法の比較

治療	N	OS	P値	QOL改善率	P値	著者(報告年)
BSC	19	2.5M	<0.01	5%	P<0.01	Glimelius (1996)
5-FU/LV or 5-FU/LV+etoposide	18	6.5M		33%		
BSC	27	4.5M	NS	—		Sharma (2010)
FUFA	28	4.6M		—		
GEMOX	26	9.5M		0.039		

BSC : best supportive care/OS : overall survival

FUFA : fluorouracil + folinic acid/GEMOX : gemcitabine + oxaliplatin

表2 切除不能胆道がんにおける化学療法のための主な治療成績

レジメン	n	奏効率	PFS	OS	Grade 3/4 有害事象	著者(報告年)
GEM	40	17.5%	2.6M	7.6M	ALT 上昇15.0%, γ -GTP 上昇12.5%, 白血球減少12.5%	Okusaka (2006)
S-1	40	35.0%	3.7M	9.4M	倦怠感7.5%, 食欲不振7.5%, T-bil 上昇7.5%	Furuse (2008)
GEM/ capecitabine	45	31.1%	7.0M	14M	Grade 3/4 有害事象なし (G2/3 手足症候群29%, 軽度倦怠感42%)	Knox (2005)
GEM / S-1	35	34.3%	5.9M	11.6M	白血球減少23%, 好中球減少34%, 貧血20%	Sasaki (2010)
GEM/ oxaliplatin	33	35.5%	5.7M	15.4M	好中球減少14%, 血小板減少9%, 悪心嘔吐5%, 末梢神経障害7%	Andre (2004)
GEM	206	15.5%	5.0M	8.1M	好中球減少16.6%, 倦怠感16.6%, ALT 上昇17%	Valle (2010)
GEM / cisplatin	204	26.1%	8.0M	11.7M	好中球減少25.3%, 倦怠感18.7%, 白血球減少15.7%	
GEM	42	11.9%	3.7M	7.7M	好中球減少38.1%, γ -GTP 上昇35.7%, 血小板減少19%, Hb 減少16.7%	Okusaka (2010)
GEM / cisplatin	41	19.5%	5.8M	11.2M	好中球減少56.1%, 血小板減少39.0%, 白血球減少29.3%, Hb 減少36.6%, γ -GTP 上昇29.3%	

PFS : progression free survival, OS : overall survival

II 相試験では奏効率35%, OS 中央値9.4ヵ月で⁴⁾, いずれも良好な成績であり, それらの薬剤の適応が承認された。

- その後 GEM を基本薬剤とした併用療法の試みがなされ, GEM+フッ化ピリミジン系薬剤, GEM+プラチナ系薬剤などが主に用いられた。
- 英国で行われた GEM 単独療法と GEM+シスプラチン (CDDP) (GC 療法) を比較した大規模なランダム化第III相試験 (ABC-02) では奏効率15.5% vs. 26.1%, 無増悪生存期間 (PFS) 中央値5.0ヵ月 vs. 8.0ヵ月, OS 中央値8.3ヵ月 vs. 11.7ヵ月で, GC 療法の治療成績が有意に優れていた⁵⁾。
- また本邦で行われた GEM 単独療法と GC 療法のランダム化比較試験 (BT-22試験) においても, 奏効率11.9% vs. 19.5%, PFS 3.7ヵ月 vs. 5.8ヵ月, OS 中央値7.7ヵ月 vs. 11.2ヵ月と GC 療法において生存期間の延長が認められた⁶⁾。
- これらの結果より現在 GC 療法が胆道がんの標準治療として位置づけられている。わが国でも, 2011年8月1日, CDDPは胆道がんの公知申請として保険償還が認められた。
- この他, プラチナ製剤としてオキサリプラチン (L-OHP) を GEM と併用したり, フッ化ピリミジン製剤として S-1 やカペシタビンを GEM と併用する多数の第II相試験が行われており, これらにおいても奏効率およそ30~35%, OS 中央値11~15ヵ月で良好な治療成績が報告されている^{7~10)} (表2)。
- 本邦ではカペシタビン, L-OHP は現在までのところ胆道がんに対する保険適用の承認はなされていない。今後 GEM 単独, S-1

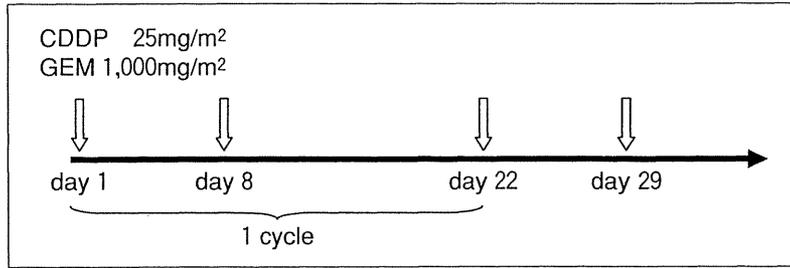


図1 GEM+CDDP (GC) 療法

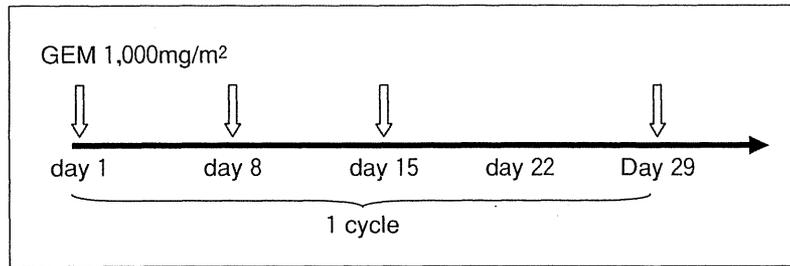


図2 GEM 単独療法

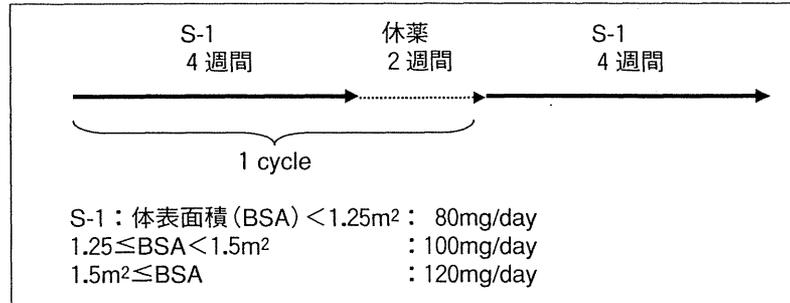


図3 S-1 単独療法

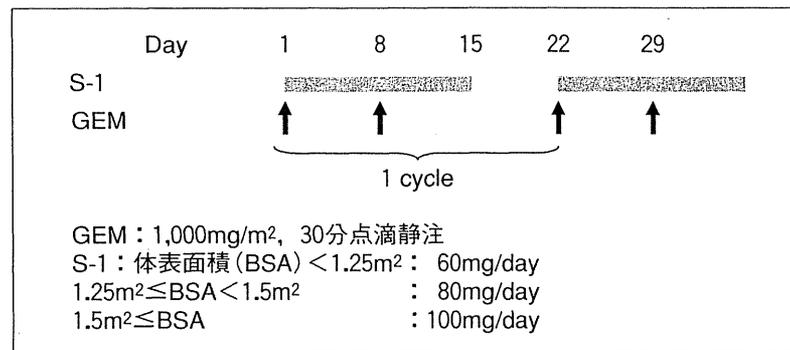


図4 GEM+S-1 (GS) 療法

単独, GS, GCなどをどう位置付けていくかが課題である。

- 現在JCOG (日本臨床腫瘍研究グループ)にてS-1単独 vs. GEM+S-1 (GS療法)ランダム化II相試験が行われており, 100例を超す登録が終了している。今後この結果に基づいて第III相試験が行われる計画も

ある。一方またGEM+L-OHP+フルオロウラシル (5-FU)あるいはGEM+CDDP+5-FUなどの3剤併用も試みられている。

■ 化学療法の実際

- ①GEM+CDDP (GC) 療法 : Day 1, day 8にCDDP25mg/m²を60分, GEM1,000mg/m²