

療成績を改善できるかもしれない、という臨床的な期待から始まったものと思われます。その術前治療の理論的根拠は原発巣に対する血流が温存されている状態で化学療法の効果えられやすいこと、組織の酸素飽和度が維持されている術前のほうが放射線治療の効果が出やすいということ、そしてもう1つ大事なものは、ある一定の期間治療することによって遠隔転移などが明らかになって、切除術までに患者選択が行われるというメリットが挙げられています。さらに、実際に前治療をした患者さんで、根治切除率が高く、リンパ節転移率は非常に低いことが挙げられます。切除単独では30~40%しかないのに、50~90%くらいのリンパ節転移陰性率があるということと、およそ70~90%以上という根治切除率が明らかに高いということですね。しかもこれらの因子は、肺癌切除例の予後予測因子のいくつかあるうちの非常に大事な根治切除性とリンパ節転移という局所制御に重要な因子でもあります。実際、われわれの施設でのレトロスペクティブな解析でも、化学放射線治療後に根治切除できた患者さんの実5年生存率は約40%で、切除単独の8%に比べて有意に良好であったという結果が出ています。MD アンダーソンの5年生存率も37%程度で、ほぼ同等の結果が出ています。術前治療というのは患者選択が大前提にあって、その上で効果のある人ではリンパ節転移陰性率や、根治切除率が高くなることから、局所制御に非常に有効で、長期生存の改善に繋がっているのだらうと考えています。

海野 先生の過去の症例で、術前の放射線化学療法に入れたというのは切除可能症例が結構多いのですか。

里井 過去の症例では、NCCNのresectability criteriaでいうボーダーライン・リゼクタブルやアンリゼクタブル患者も対象となっていました。といいますのも当時のCTの解像度が低かったので、正確な術前診断ができていませんでした。2008年からS-1を使用した化学放射線療法の第II相試験を行いました。プライマリーエンドポイントは病理学的根治切除率に設定して試験を行いました。対象患者をポテンシャル・リゼクタブル、

ボーダーライン・リゼクタブルのみにし、ボーダーライン・リゼクタブルはエントリー患者の7割でした。R0率が94%と高率で、対照群の58%と比較して有意に高率でした。

海野 はい、では、本田先生から、先生の施設のご経験をお願いします。

本田 うちの3年くらい前からやっているもので、予後に関してはまだはっきりいえるようなデータはないのですけれども、うちではゲムシタピンとS-1を併用したchemoradiationを結構やりました。ゲムシタピンは200mg/m²で、S-1がfull dose。術前治療を意識していましたので、主幹動脈の神経叢にも当てるような放射線治療をやりました。R0率はかなりよいと思います。リンパ節に関しては、確か20%くらいの転移率。リンパ節転移にもおそらく効いていると思うのですけれども、比較はしていないのでそこまでいえるデータはないです。比較的よく効く、局所コントロールが非常によい治療だと思うのですけれども、やはり副作用がいろいろ強いです。全例入院でやりながら栄養管理をしっかりして、もちろん血球減少とかが出れば細かく中断を入れたりしてやっています。まあ、それで一応手術までほとんどがこぎつけて、うまく治療が進んでいったのですけれども、いちばん私たちが問題視しているのは、GSで放射線治療までやると術後に補助療法が入りにくい、非常に入りにくいので、やはり片手落ちじゃないかなと。それこそ、庄先生とかがやられているように、肝転移も特にそうですけれども、術後にそういうsystemicに早く出てきたりすることが多いのではないかと思いますので、やはり術後補助療法がきちっとできる状況で術前治療をやらないといけないと思ひまして、最近では切除例に関してはS-1 radiationをやるようになりました。S-1 radiationですと外来でも治療はできるくらいの状況というのが印象だと思います。

海野 レジメンについてはあとで議論しましょう。では、放射線治療なしの、いわゆる化学療法GSの術前療法ということで、元井先生お願いします。

元井 われわれの施設が術前化学療法を始めたきっかけが、5年前に病棟移転の際、1カ月間手術ができないという時期を経験したことです。その間無治療で術前の患者さんをお待たせすることはできないので、当時はゲムシタピン単剤で術前治療をやって手術をした経験がありました。米国では放射線療法の術前治療の報告が多いですが、少数ながら欧州から、ゲムシタピンとプラチナ系の薬剤を併用した術前化学療法の報告があります。ただ、第II相試験の少数例の報告なので、まだ決定的なことがいえないという状況ではあります。それらの報告をみると、よさそうであるということから、現在われわれのところではゲムシタピンとS-1の併用で術前化学療法を前向きの第II相試験として有効性の検証を行っています。それから、手術が入りますので、手術が安全に行えるかということに関しても同時に検証を行っています。関連施設でやった2コースの術前治療の臨床試験は、登録がすべて終了し、35例集積しました。術前治療中に病状進行した例はなく、最終的に開腹所見で非切除になった症例が5例ほどありましたが、術前治療によって手術機会が喪失されたという経験はありませんでした。

海野 元井先生からは化学療法だけの放射線なしの術前治療ということでお話していただきました。われわれの施設のほかにいくつかの施設で術前化学療法が始まってきたという印象があります。さて、術前治療に関しては否定的なご意見もたくさんあると昔から感じていましたが、その原因の1つが、術前治療をやると切除率が下がる、というのがあります。要するに、術前治療をやっている間に病勢が進行して手術に回らなくなるのではないかということがいちばんの危惧であることは異論がないと思います。これに関してきちっとした前向き試験というのはまだ行われていませんので、結論はないのですけれども、実は日本肝胆膵外科学会のプロジェクト研究03というレトロスペクティブな解析結果について、元井先生、簡単に触れていただけますか。

元井 日本肝胆膵外科学会によるアンケート研究で、現在03研究が進行中です。その研究を着

想したのは、術前治療によって切除率が下がって手術機会が喪失されるのではないかという危惧からです。それから、術前治療後の手術の安全性が担保されていないのではないかという点も重要だと思ったからです。この2点に関して、先ほどあった全国の主要163施設にアンケートの予備調査を行いまして、最終的に、術前治療の経験が一定の症例数がある施設を対象に本調査を行いました。2007年から2009年末までの、比較的最近の症例を調査で回答いただいて、最終的には20施設に本調査でのご協力をいただきました。結果、切除を企図して治療を開始した約1000例の症例のデータをいただいております。リゼクタピリティーに関しては、ポテンシャルリー・リゼクタブルとボーダーライン・リゼクタブルに分けて、解析を行っている途中なのですが、いずれの群でも切除率が下がるということはなく、術前治療を行っても、そのまま手術をしても切除率に差はありませんでした。これはまだ公表されていないので詳細な数字がお出しできないのですけれども、いわゆるポテンシャルリー・リゼクタブルのサブグループでみた場合に、術前治療を行ったほうがR0切除率、いわゆる根治切除率が有意に高いという結果がえられそうです。この解析では術前治療を行った中には手術に回らなかった症例もありますが、それを分母に加えて算出しても有意に根治切除率が高いという結果です。これは術前治療の効果の一部と考えられそうですが、現在さらに詳細に解析を行っています。少なくとも現時点でいえることは、術前治療を行ったからといって切除率が下がる（手術機会の喪失）ということはないということです。

海野 まだ解析途中のデータなのですが、レトロスペクティブのアンケート調査では、われわれがいちばん危惧する切除機会を喪失するということは、実際はほとんどなさそうというのが結論になりそうです。あともう1つは、安全性の問題も今後細かく解析が必要だと思いますが、著しくmortality, morbidityが上がるとか、そういうことはなさそうだ、といえそうです。

元井先生の結果を受けてですが、膵癌術前治療

研究会というのを全国で組織いたしまして、いわゆる前向きの単アームの第II相試験というのを開始しています。目標症例が80例ということで、いちばんわれわれが証明したいのは実現性(feasibility)ですね。今後、第III相試験ができるかどうかを、いちばん知りたいということでやっています。プロトコルに関しては喧々諤々やりました。結局、放射線治療を入れないということにしました。化学療法のGSでいこうと。もちろん放射線を入れるという意味は十分にあると思いますが、私がいちばん思ったのは、第III相試験をいかにしてやるかということを考えて、放射線が入ると第III相試験は非常に組みにくいだろうと。あとは症例数が稼げないだろうということで、まず術前治療の意義を証明するためには化学療法でいきましょうと考えて、いま単アームでやらせていただいています。将来、オールジャパンで術前治療群 vs 手術単独群、手術を先行させるか、術前治療を先行するかということで第III相試験をやりたいな、と考えています。さて、術前治療に関していろいろな問題点もあると思いますが、庄先生、谷先生、何か術前治療に対して、こういうところが危惧されるのではないかというようなことはいかがでしょうか。

庄 うち先ほど申しましたように、肝動注しましたら肝転移が激減しまして、局所再発が再発の約半数になりました。それを制御する目的で術前治療を開始しました。full doseのゲムシタピンと、ほぼfull doseの50Gyくらいの放射線治療の併用で、大阪成人病センターのプロトコルとほぼ近いものですが、R0率が約90%ですし、リンパ節転移率も22%で、かなり再現性のあるデータがえられています。やはりいちばん危惧するのは、本田先生もおっしゃいましたように、full doseの化学放射線治療をしますと、うちでも術後肝動注は8割くらいにしかできなくて、そうこうしているうちに肝転移が出てくるということがあるので、patient selectionという意味では当然そうなって、成績もよくなるのが想像できますが、ひよっとするとその中には一部、当初に手術すれば救えた患者さんがいる可能性があって、そこはやは

り、術前療法が最近の流行といますか、やる施設が増えていますが、ぜひ慎重にデータの解析をやるべきかなと思います。最終的には海野先生がおっしゃったように第III相試験をしないと結論を出せないのですが、われわれも臨床をやっていますと、やりながらでもそこを常に危惧しないといけませんし、全国的にもそういう目は常に持っておいたほうがよいのではないかなと思います。マスでいうとパーセンテージは少ないのかもしれませんが、ひよっとすると術前治療をしている間に手術ができなくなったり、あるいは、手術したとしても早期に再発する可能性があるということをいつも気にしながらやっています。

海野 谷先生からはいかがでしょうか。

谷 術後補助療法実施の限界はみえていますので、やはりもう、予後改善という意味では術前療法ということになってくるかと思うのですけれども、やはり、いちばん問題点になってくるのは、術前療法が本当によいのかどうかをいかにわかってもらうか、いかに証明するかにかかってくるかと思うのです。術前療法した症例が5千とか1万とか、すごい症例数が集積できるのであればよいのですけれども、そんなに大多数の症例数は当然集積できませんので、いかにそれを証明するか、食道癌のように術後のFPを一部術前にするとかいうふうにして証明してきていますけれども、膀胱の場合ゲムシタピン投与を、術後のうち2コース、3コースを術前にふったらよいのかとなると、ゲムシタピンの奏効率をみると、はたしてそういうことが許されるかどうか倫理的な側面なども含めて、術前療法の本当の有用性を証明する手段、そこがどうしても難しい。限られた症例だけじゃないのかとか、最初から手術していたらもう少し予後が変わったんじゃないのかといわれたときに、やはり反論ができないので、そこをいかにクリアするかが術前療法のいちばんの問題点だなと感じています。

海野 上野先生から何か、最後の今後の展望も含めて、やはりいま、われわれも第III相試験をやるとにかく術前治療をきちんと証明したいなと思っているのですが、術前治療のフェーズ・ス

タディーはすごく難しいですね。

上野 難しいですが、非常に興味がありますね。

海野 めちゃくちゃ難しいですよ。

上野 今年の ASCO でもポスター・セッションで、ゲムシタピンとオキサリプラチンによる術前化学療法の第 II 相試験が、メモリアルスローンケタリングキャンサーセンターから報告されていました (abstract 4065)。彼らは CT などにて切除可能かどうか判断したあと、全例にラパロスコピーを施行し、病理組織が確認できなかった例に対してはさらに EUS/FNA を施行していました。術前補助療法を適切に施行するには、診断から治療に至るまでさまざまな専門分野の協力が必要であることを結論で述べていましたが、私も術前治療が大変だなと考えています。先生方は術前に病理組織学的診断は必須と考えていらっしゃいますか。

海野 おそらく、きょうの施設は全部必須だなというふうに思っていると思います。

上野 かなり小さい腫瘍であっても EUS/FNA でとりにいくということですね。

海野 膵液細胞診で証明されればそれでよいですが。

上野 そうですね。術前治療前に病理組織学的な確認を行うことは私も大切だと思います。そうしないと、切除後に実は内分泌癌であったとか、癌が認められなかった場合は治療が著効したのか癌ではなかったのかといった問題が生じそうです。しかし切除可能例での病理検査はかなり大変そうですね。ステージングも重要で、切除可能かどうかの画像診断は、個々の施設で行うだけでなく、中央判定が必要かもしれません。ラパロスコピーまでやる必要があるかどうかは議論があるところだと思いますが。あと、2009 年の Journal of Clinical Oncology に掲載された、「膵癌臨床試験実施に関するコンセンサスレポート」には、ポテンシャル・リゼクタブルとボーダーライン・リゼクタブルとアンリゼクタブルを分けて試験を行うことが推奨されています。今回はたとえばポテンシャル・リゼクタブルでいくということなら

それでいく。そこでのメリットを示すという、いろいろ混ぜてしまうとわからなくなってしまうかなと思います。

海野 先生がいわれたそこがすごく大事なポイントですね。ネオアジュバントというからには、アンリゼクタブルには行わず、ボーダーライン・リゼクタブルとポテンシャル・リゼクタブルをきちっと定義づけ、層別化をきちっとしてやるというのが非常に大事なことだと思います。

上野 おっしゃるように定義が非常に大切ですね。そして、いくら単アームの試験を積み重ねても結論は出ませんので、術前補助療法の意義を証明するためには、最終的には比較試験が必要です。術後補助化学療法の臨床試験とは対象が異なりますし、生存期間を解析するスタート地点も違いますので、術後補助化学療法のデータはヒストリカルコントロールとして役に立ちません。術前補助療法の臨床試験では、切除可能であると判断された時点からの生存期間を intention to treat で比較検討するのですよね。

海野 そうですね。ですからその施設が、「この症例は切除できる」と判断した時点がエントリーですよ。

上野 そうなんです。そこからの解析になります。切除できた症例だけで解析とかではだめなんです。

海野 そうですね。

本田 先生、1つだけいいですか。さっきしつこくいったところなのですが、要するにアンリゼクタブルの考え方です。ただとればボーダーライン・リゼクタブルに入れるのか、外科医が考えて、「どうみてもこれは…。まあ、とるだけだったらとれるけど、とっても意味ないんじゃないか」という場合はアンリゼクタブルに入れるのかというのをどうするか。それが多分 SMA 合併切除とかそういう話になってくるのだと思うのですが、そのへんもふまえてスタディーのためのボーダーラインの引き方というのを考える必要があるのではないかと思います。

海野 そうですね。将来的にそういうフェーズ・スタディーをやるときには、定義を本当にき

ちっとするか、もしくはセンターレビューをするか、これが必要かなど。

上野 いまデータを集めていらっしゃるということなので、術前のデータで、予後に影響しそうな因子にはどのようなものがあるか、ぜひ検討いただきたいと思います。術後に関しては、病理所見に基づくリンパ節転移の有無や切除断端癌遺残の有無などの強い予後因子がわかっていますので、術後補助療法の臨床試験ではそれらを層別因子にすることが可能です。術前では、そういった因子で何かわかっているものはあるのですか。

海野 ささまざまな解析で、術前因子として結局Nは残りますよね。

里井 でも、Nは病理の因子です。

上野 術前の因子で使用できるのは、画像と腫瘍マーカーくらい？

海野 しかないですかね。

上野 現時点では膀胱癌に対する抗癌薬のパワーというのは底が知れていますので、せっかく比較試験を行っても、膀胱癌そのものの強い予後因子が偏ってしまうと、結果が大きく異なってしまう可能性があると思います。サンプルサイズが1000人を超えるような大規模な試験であれば、未知の因子でも均等にばらけるでしょうが、少ないサンプルサイズのランダム化試験ならば、ある程度しっかりした予後因子で層別化することは重要だと思います。術前の腫瘍マーカーのカットオフ値をいくつにするとよいとか、何かそういった予後因子の情報が欲しいですね。

元井 マーカーは確かに重要です。CONKO-001のスタディーでも、適格基準で、切除後にマーカーが2.5倍というカットオフを引いて、それより下がらなかった症例はエントリーされていないのですね。

上野 そうですね。術前の症例に関してはなかなかそんなにより因子はないと思うのですけれども、腫瘍マーカーと画像で何か少し出せたら。

本田 そうなのが、予後因子として神経浸潤とかでみんな認識しているのではないですか。

海野 要するに画像で判断する神経浸潤がある・なしですね。それは大きなポイントですよ

ね。

里井 われわれは2007年から腹腔鏡検査を導入しています。切除可能膀胱癌患者において、CA19-9>150U/mlかつ腫瘍径>30mmという遠隔転移の高危険群を設定しまして、高危険群に対して腹腔鏡検査を行ってきました。前向きに微小遠隔転移の診断率を検討しますと、当院での切除可能膀胱癌の1/4が高危険群に該当し、そのうち1/3に微小遠隔転移が診断されました。術前治療の患者登録のためには腹腔鏡検査も有用な方法の一つだと思います。

上野 ステージングラパロトミーをして遠隔転移があるものを除いておくと、かなり均質な集団にはなると思いますが、日常診療ではやりませんよね。その点では、腫瘍マーカーや腫瘍径というのは現実的でよいと思います。先生のお考えでいくと、ステージングラパロトミーを施行しなくても、術前の腫瘍マーカーや腫瘍径などにて、切除不能例をある程度認識できるというわけですね。

谷 おそらく各施設で開腹後の切除不能症例は、10~20%はいままで文献をみてもあるんです。膀胱癌はだいたい年間20~30例でしょう。となると、1~5例なんです。だからそんなに目につかないと思います。うちで術前治療して術前に腹腔鏡を入れているのが10数例あるのですけれども、1例に肝転移があったので、おそらく10%以下かなど、いま先生のお話を聞いて思いました。

里井 術前治療前に微小遠隔転移を有する患者は切除可能膀胱癌患者の10%くらいだと思います。当院での経験では、37名を対象に術前治療前に腹腔鏡検査を行ったところ、3名に遠隔転移を診断したので10%の脱落がありました。

海野 その10%を排除してスタディーを組むか、それを入れてスタディーを組むかという問題ですね。

里井 それは両群間で均一にすればよいと思います。

上野 今回の戦略が術前治療と手術の組み合わせでやっていきたいということであれば、本来であれば腹膜転移のある症例は抜いてでしょうね。

里井 本質的にはそうですね。

本田 洗浄細胞診陽性CY(+)はどうですか。

海野 そういう問題もありますね。

本田 別によいのですかね、CYは、米国ではアンリゼクタブルですよ。

海野 そうですね。でも日本では規定上何も無い。一応治癒切除ですよ。

上野 術前補助療法に関してはまだ比較試験が報告されていませんが、海外ではいくつか試験が進行しているようです。1つはドイツで行われているランダム第II相試験で、ClinicalTrials.govにNCT00335543で登録されている、術前のゲムシタピン+シスプラチン+放射線療法を術後のゲムシタピンと比較するといった試験です。

里井 それは多分中断したと思います。エントリー患者数が予定どおりに集まらなかったのが中断、と聞いています。

上野 中断したのですか。エントリーがなかった理由は何でしょうか。今後の参考にもなりますから、その理由が知りたいですね。

海野 放射線治療が入るアームをつくとリクルートが非常に厳しいんじゃないかなというのが私の印象ですけれども。

里井 とても楽しみにしていたのですけれどもね。

上野 あともう1つが、これは2009年から始まったということなのですが、術前にゲムシタピンとオキサリプラチンの併用療法を行う試験治療群を、術後ゲムシタピン群と比較するという。

海野 それはどこの国でしょう。

上野 欧州のようです。ClinicalTrials.govにNCT01314027で登録されています。また、FOLFIRINOXも術前でできるとやるのではないのでしょうか。術後にやるといううわさも聞いたことがあるのですけれども、術後は副作用で難しいように思います。

海野 はい、わかりました。もう時間もきましたけれども、今後の展望に関して何かご発言される先生はいらっしゃいますか。新しい薬剤として、アブラキサンとかはどうなのですか。

上野 アブラキサンはいまゲムシタピンとの併

用で、進行肺癌対象に第III相試験が行われています。日本は参加していませんが、おそらく2~3年以内には発表されるのではないのでしょうか。第II相試験ではよい結果が出たので期待されている治療の1つです。

海野 かなり有望ですよ。もし術前治療をやるにしても、もう少し奏効率がよい薬があるとよいかなと思います。

上野 そうですね。おっしゃるとおりだと思います。

里井 ベガサス試験(ペプチドワクチン治療)はどうなっているのでしょうか。

谷 ベガサス試験は継続になって、今年末か年明けには結果が出る予定です。

上野 最後に内科の立場から、外科の先生にお伝えしたかったことを、それは、切除例に臨床試験を行う際には、ぜひ切除標本を用いたバイオマーカー研究と一緒に計画して欲しいということです。内科は進行癌を対象とするため、生検では十分な腫瘍量をとることは難しく、なかなか腫瘍組織を用いた付随研究はうまくいきません。その点、切除例であれば、必ずしっかりと組織がえられますので、これを利用しない手はないと、患者さんから同意をいただいたり、いろいろな手間がかかったりすると思いますし、そう簡単には利用価値の高いバイオマーカーはみつからないとは思いますが、しかし、臨床情報とリンクした組織がストックされていれば、新たに発見されたバイオマーカーの有用性を検証することなどもできるかもしれません。

海野 おそらくその点も非常に重要ですね。

上野 はい。新薬はそう簡単には出てきませんので、今年のASCOでも既存の抗癌薬の個別化治療に役立つようなバイオマーカー研究が盛んに報告されていました。大きな試験をやるのであればぜひ標本をがんばって集めていただくことが大切だと思います。

海野 それは非常に大事なポイントだと思います。おそらく大学では研究用の組織をとっていると思いますけれども、大きなスタディーをやり、合わせて付随研究をやるというのも、今後やって

いかなければいけないことだと思います。

上野 患者さんに前向きに同意をとっていかないと、なかなか時代的に難しくなっていると思います。

海野 わかりました。総括というわけでもないのですけれども、肺癌というのは予後がいちばん悪い疾患の1つですので、おそらく手術だけでも限界があるし、少なくともいまの薬剤だけでも限界がきているということで、それをいかに組み合わせさせて治療成績を上げるかというのがわれわれに課せられている課題ではないかな、と思います。

きょうお話がありました術前治療というのもその1つの有力な候補だと思っていますので、いかにこれをきちっと証明していくかということを今後やっていきたいと思います。上野先生、よろしい

ですか。

上野 ぜひ前向き試験をやっていただきたいと思います。

海野 国立がん研究センターにもぜひ協力していただいて、食道癌のJCOG9907でしたか、あれをわれわれの1つの目標みたいな感じに思っています。1999年によく食道癌の術前治療を着想し実行したなと思って、そういうスタディーをぜひやっていきたいと思います。きょうはありがとうございました。

本論文内容に関連する著者の利益相反

:なし

特集 外科医のための最新癌薬物療法 | 章 臓器別薬物療法

膵癌

③進行・再発(切除不能を含む)治療

山口 智宏 上野 秀樹 奥坂 拓志

臨 床 外 科

第66巻 第11号(増刊号) 別刷

2011年10月22日 発行

医学書院

膵癌

③進行・再発（切除不能を含む）治療

国立がん研究センター中央病院肝胆膵腫瘍科

山口 智宏 上野 秀樹
奥坂 拓志

レジメン選択のアルゴリズム

進行・再発膵臓癌に対する治療のアルゴリズム（図1）

進行・再発膵臓癌に対する化学療法は、1997年にBurrisら¹⁾が5-FUに対するゲムシタピンの優越性を報告して以来、ゲムシタピン療法が標準治療として位置付けられてきている。また、わが国ではS-1の第Ⅱ相試験で一定の抗腫瘍効果が報告されており、保険適用である。以上より、わが国では1次治療では世界的標準治療であるゲムシタピン療法を、2次治療ではS-1療法を使用することが一般的であるとされている。

2005年の米国臨床腫瘍学会（ASCO）では、ゲムシタピンとエルロチニブの併用療法がゲムシタピン単剤と比較して死亡の相対リスクを18%減少させた（ $p=0.038$ ）ことが報告された。生存期間中央値は、ゲムシタピン群が5.9か月、併用群は6.2か月であった²⁾。統

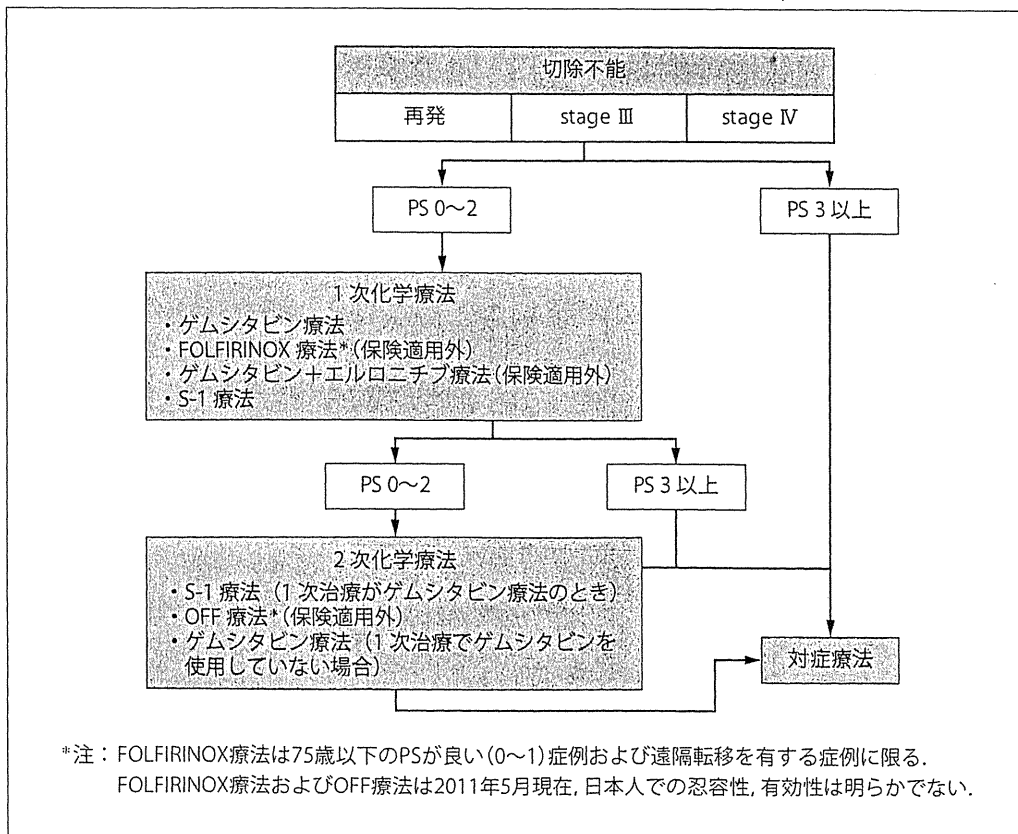


図1 膵癌診療のアルゴリズム（2011年5月現在、わが国で保険適用のないレジメンも含む）

計学的に有意差を認めたものの、下痢や皮疹、間質性肺炎などの有害事象の頻度が併用群で高い傾向であった。副作用に見合う延命効果が臨床的に不十分であるという意見も多く、ゲムシタビン療法に置き換わる治療とは位置付けられていない。米国では膵癌に対してゲムシタビン+エルロチニブ療法が認可され1つの選択肢となっているが、わが国ではエルロチニブは現在のところ保険適用外である（注：2011年6月、わが国でも保険承認となった）。

2010年のASCOでは、再発・転移性膵癌においてFOLFIRINOX療法（5-FU/ロイコボリン+オキサリプラチン+イリノテカン）のゲムシタビン療法に対する優越性が示され³⁾、膵癌の1次治療におけるFOLFIRINOX療法が確立されつつある（「NCCNガイドライン2011年版」参照⁴⁾）。ただし2011年5月現在、オキサリプラチンおよびイリノテカンはわが国においては保険適用外であり、また日本人におけるFOLFIRINOX療法の忍容性、有効性は明らかでないため、今後の検証が必要である。

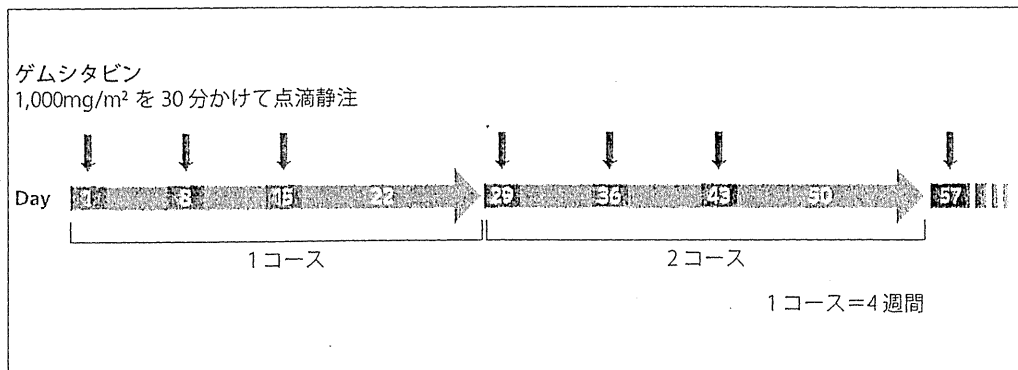
わが国と台湾の共同で行われたGEST試験では、ゲムシタビン単独療法をコントロールアームとして、S-1単独療法の非劣性、およびGS療法（ゲムシタビン+S-1）の優越性が検証された。2011年1月の大鵬薬品のニュースリリースでGEST試験の結果が報告されたが、GS療法は、ゲムシタビン単剤よりも生存期間において優れていることを統計学的に証明されなかったが、S-1療法はゲムシタビン療法に対する非劣性が示された（本試験の結果は2011年のASCOで報告される予定）。この結果を受けて、今後S-1療法が膵癌に対する1次化学療法のオプションの1つとなることが期待される。

ゲムシタビン耐性の膵癌に対する2次化学療法としては、フッ化ピリミジン系薬剤による化学療法が一般に行われている。わが国においては前述のとおり、S-1療法を行うことが一般的であるが、海外においては同じフッ化ピリミジン系の薬剤であるカペシタビンが使用されることが多い。フッ化ピリミジン系薬剤にオキサリプラチンを加えるOFF療法（5-FU+葉酸+オキサリプラチン）やXELOX療法（カペシタビン+オキサリプラチン）も海外では使用されるレジメンではあるが、オキサリプラチンはわが国では現時点では保険適用ではない。

各レジメンの解説

進行・再発膵臓癌に対するレジメン

■ゲムシタビン療法



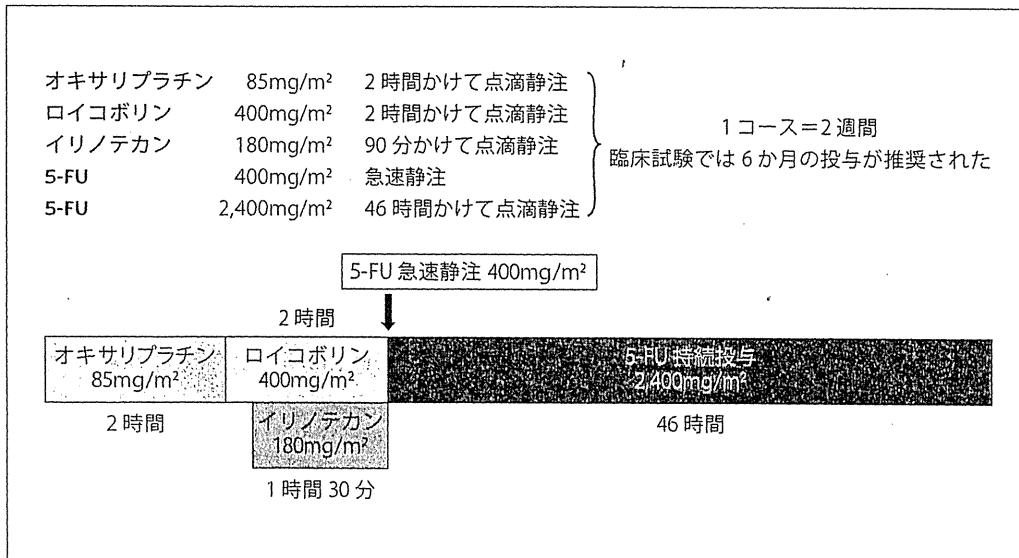
●根拠

1997年にBurrissら¹⁾により、ゲムシタビンと5-FUの比較試験の結果が報告された。ゲムシタビンの投与を受けた患者群のほうが5-FUを受けた患者群よりも明らかに症状緩和効果と生存期間が優れていた(症状緩和効果:ゲムシタビン群23.8%, 5-FU群4.8%, $p=0.0022$, 生存期間中央値:ゲムシタビン群5.65か月, 5-FU群4.41か月, $p=0.0025$)。

●レジメンの適応など使い方のポイント

全身状態が良好で主要臓器機能が維持されている場合に本治療法が適応となる。主な副作用としては、骨髄抑制、悪心・嘔吐、全身倦怠感、発熱、皮疹などである。重篤な副作用としては間質性肺炎(頻度1.4%)が報告されている。間質性肺炎や肺線維症を有する場合、ゲムシタビンの投与は禁忌である。2回目以降は、白血球が $2,000/\mu\text{l}$ 、血小板が $7 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上に回復していることを基準にして投与する。治療中に強い血液毒性や非血液毒性を認めた場合には、次回の投与量を $800 \text{ mg}/\text{m}^2$ に減量することを検討する。

■ FOLFIRINOX 療法 (2011年5月現在 保険未承認)



●根拠

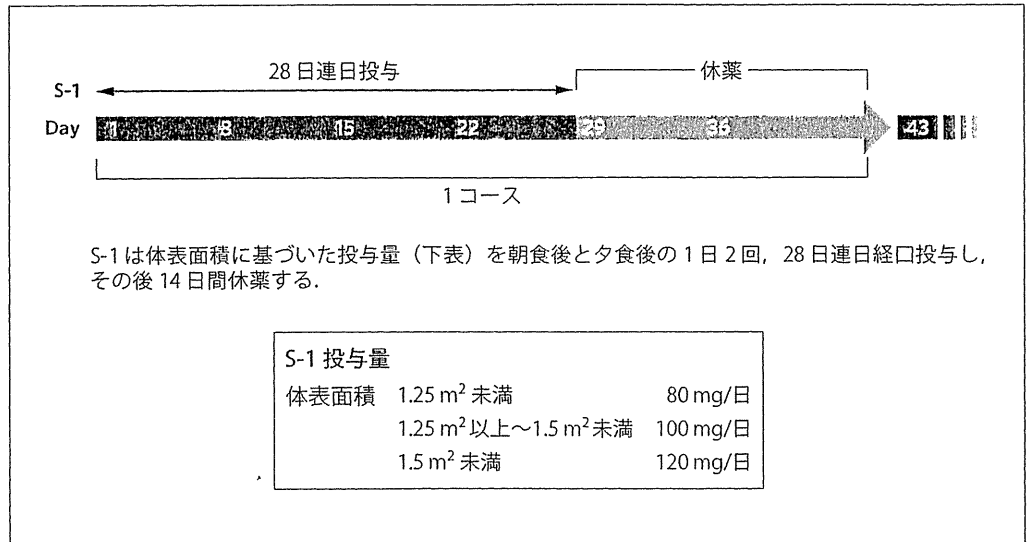
FOLFIRINOX療法のゲムシタビンに対する優越性を検証した第Ⅱ/Ⅲ相試験(PRODIGE 4/ACCORD 11試験)がフランスで行われ、2010年のASCOおよび2011年のNew England Journal of Medicineで結果が報告された³⁾。転移性膵臓癌患者342人がFOLFIRINOX群($n=171$)とゲムシタビン群($n=171$)に割り付けられた。Primary endpointである全生存期間中央値はFOLFIRINOX群が有意に優れていた(FOLFIRINOX群11.1か月 vs ゲムシタビン群6.8か月, ハザード比0.57, 95%CI 0.45~0.73, $p<0.001$)。

●レジメンの適応など使い方のポイント

臨床試験ではFOLFIRINOX群の45.7%にgrade 3以上の好中球減少, 5.4%の発熱性好中球減少を認め、かなり毒性の強いレジメンであるため、年齢が75歳以下でPSが0~1と全身状態がとても良い患者が対象となる。イリノテカンの副作用による下痢や、オキサリプラチンの副作用による末梢神経障害に注意が必要である。またイリノテカンは胆汁排

泄型であるため、閉塞性黄疸によりビリルビンが上昇している患者に対しては避けるべきレジメンである。臨床試験では遠隔転移を有する症例のみが対象となっており、局所進行膵癌における FOLFIRINOX 療法のゲムシタビン療法に対する優越性は明らかではない。2011年5月現在、保険適用では使用できないレジメンであるが、今後、日本人膵癌患者に対する安全性、有効性を今後評価していく必要がある。

■S-1 療法



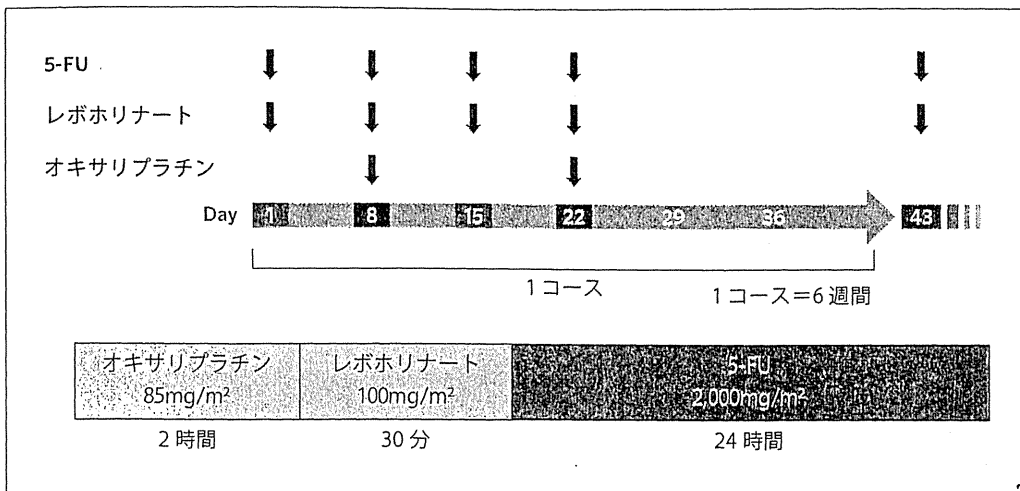
●根拠

国内の多施設共同で行われた後期第Ⅱ相試験では、奏効率37.5%、生存期間中央値9.2か月、1年生存率32.5%と良好な成績が認められた⁵⁾。また、日台共同で行われた第Ⅲ相試験では、S-1療法はゲムシタビン療法に対する非劣性が示されている。

●レジメンの適応など使い方のポイント

全身状態が良好で主要臓器機能が維持されている場合に本治療法が適応となる。体表面積に基づいて上記レジメンに示す投与量を朝食後と夕食後の1日2回、28日間経口投与し、その後14日間休薬する。これを1コースとして明らかな病状の増悪や継続不能な副作用がない限り投与を繰り返す。ほかのフッ化ピリミジン系抗癌剤や、フッ化ピリミジン系抗真菌薬（アンチコル[®]、ドメラジン[®]、ココール[®]）は併用禁忌である。主な毒性としては骨髄抑制、肝機能障害、下痢、口内炎、全身倦怠感、消化管出血などがある。下痢に関しては重篤な脱水症状に至ることもあるため、下痢が出現した場合には受診回数を増やして観察を行い、早めに休薬、減量の指示を適切に行う必要がある。

■OFF療法 (2011年5月現在 保険未承認)



●根拠

ドイツで行われた第Ⅲ相試験 (CONKO-003) において, OFF療法とFF療法 (5-FU+葉酸) の比較試験が行われた. その結果, OFF療法はFF療法と比較して有意に生存期間が長かったことが, 2008年のASCOで報告された (生存期間中央値: 20週 vs 13週, $p=0.014$)⁶⁾.

●レジメンの適応など使い方のポイント

全身状態が良好で主要臓器機能が維持されている場合に本治療法が適応となる. 機能障害を伴う重度の感覚異常または知覚不全のある患者やオキサリプラチンに対する過敏症を有する患者にはオキサリプラチンは投与禁忌である. 主な副作用は神経障害, 骨髄抑制, 下痢, 悪心, 食欲不振である.

症例からみた薬物療法のポイント

■症例

患者は62歳, 男性. 20年前より耐糖能異常にて近医に通院していた. 2008年2月より血糖コントロールの増悪を認め, 腹部超音波検査を施行したところ, 膵体部癌が指摘された. 当院に紹介され, 2008年8月20日に膵生検を施行したところ, 低~中分化型管状腺癌を認めた. 画像では総肝動脈や門脈に浸潤を認めたため, 治癒切除は困難と指摘された. 2008年9月1日よりゲムシタビン療法を開始. 最大抗腫瘍効果はPRであり (図2), ゲムシタビンを7コース施行したが, 2009年3月のCTでは明らかな増悪を認め, 2次化学療法として, 2009年3月22日よりS-1療法 120 mg/body療法が開始された. 2009年4月, CTでPDとなったため今後は緩和ケアに専念する方針となった.

■ポイント

本症例では膵体部癌であり, 閉塞性黄疸のリスクは膵頭部に比べると高くはない. 万が一経過中に閉塞性黄疸をきたした場合には, ERBDやPTCDなどの減黄術を行い, できるだけ速やかに化学療法を再開すべきである.

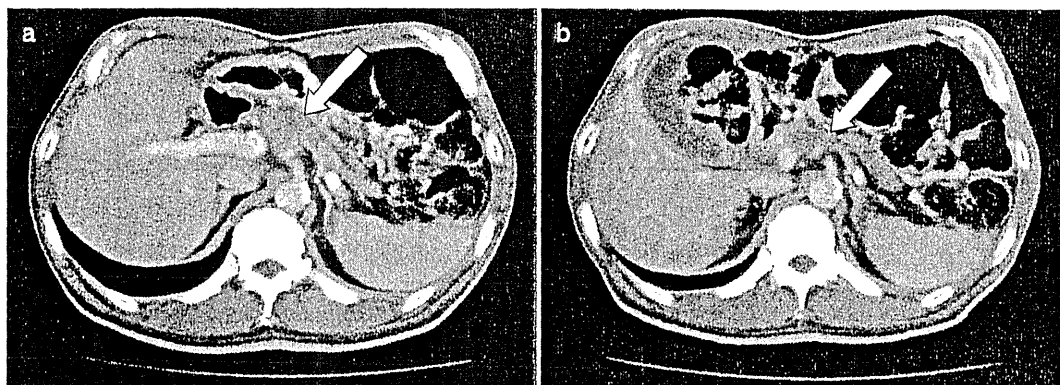


図2 症例：60歳，男性．局所進行膵癌（膵体部）
a：2008年9月，b：2009年1月

文献

- 1) Burris HA, 3rd, et al: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 15: 2403-2413, 1997
- 2) Moore MJ, et al: Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 25: 1960-1966, 2007
- 3) Conroy T, et al: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 364: 1817-1825, 2011
- 4) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice in Oncology, Pancreatic Adenocarcinoma. Version 2, 2011
- 5) Okusaka T, et al: A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 61: 615-621, 2008
- 6) Pelzer U, et al: A randomized trial in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study.(abstract). *J Clin Oncol* 26: 215s, 2008

YAMAGUCHI Tomohiro, et al

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



かかりつけ医から
専門医への質問

切除不能膵がんに対して、 どのような治療があるのでしょうか？

切除不能膵がんに対する現在の標準治療は、ゲムシタビン(ジェムザール[®])を用いた薬物療法(化学療法)であり、日本では2001年に保険適用になりました。ジェムザール[®]は副作用が少ないため外来での治療が可能です。治療成績は生存期間中央値(MST)6~7カ月、1年生存割合20%と十分に満足できるわけではありません。より優れた治療を求めてこれまでさまざまな臨床試験が行われてきましたが、ジェムザール[®]単剤を凌駕する治療法はいまだ確立していません。ただし、分子標的薬のエルロチニブ(タルセバ[®])に関しては、ジェムザール[®]との併用で生存期間が軽度延長されたことから、アメリカ食品医薬品局(FDA)で承認され、日本でも承認申請が行われています。また、日本で開発された経口の抗がん剤であるテフガール・ギメラシル・オテラシルカリウム(TS-1[®])に関しては、ジェムザール[®]単剤と同等の効果を有することが最近第Ⅲ相試験で示されました。さらに、海外からはfolfirinoxという多剤併用療法の効果が報告されており、今後の進展が期待されています。

谷山智子 上野秀樹* 奥坂拓志**

国立がん研究センター中央病院肝胆膵腫瘍科肝胆膵内科 *医長 **副科長

治療(J. Therap.)別刷

Vol.93, No.4増刊〈2011.4増刊〉

株式会社 南山堂



かかりつけ医から
専門医への質問

切除不能膵がんに対して、 どのような治療があるのでしょうか？

切除不能膵がんに対する現在の標準治療は、ゲムシタピン(ジェムザール[®])を用いた薬物療法(化学療法)であり、日本では2001年に保険適用になりました。ジェムザール[®]は副作用が少ないため外来での治療が可能ですが、治療成績は生存期間中央値(MST)6~7ヵ月、1年生存割合20%と十分に満足できるわけではありません。より優れた治療を求めてこれまでさまざまな臨床試験が行われてきましたが、ジェムザール[®]単剤を凌駕する治療法ははまだ確立していません。ただし、分子標的薬のエルロチニブ(タルセバ[®])に関しては、ジェムザール[®]との併用で生存期間が軽度延長されたことから、アメリカ食品医薬品局(FDA)で承認され、日本でも承認申請が行われています。また、日本で開発された経口の抗がん剤であるテフガール・ギメラシル・オテラシルカリウム(TS-1[®])に関しては、ジェムザール[®]単剤と同等の効果を有することが最近第Ⅲ相試験で示されました。さらに、海外からはfolfirinoxという多剤併用療法の効果が報告されており、今後の進展が期待されています。

谷山智子 上野秀樹* 奥坂拓志**

国立がん研究センター中央病院肝胆膵腫瘍科肝胆膵内科 *医長 **副科長

【解説】

■ 切除不能膵がんの標準治療(1次治療)

1990年代後半、従来使用されていたフルオロウラシル(5-FU[®])とジェムザールの第Ⅲ相試験が行われ、ジェムザールのほうが症状緩和と延命効果が有意に優れていたことが報告された¹⁾。以来今日まで、切除不能膵がんにはジェムザール[®]が標準治療として使用されている。ジェムザール[®]の投与方法は、1,000mg/m²を週1回、3週投与して1週休薬という4週ごとを1サイクルとしており、病状が増悪するまで投与する。ジェムザール[®]は消化器毒性や血液毒性などの副作用が少なく、倦怠感や疼痛など何らかの症状を有することが多い切除不能膵がんの患者でも比較的マネジメントしやすいレジメンといえる。一方で、その治療成績は、奏効割合10~20%、MST 6~7ヵ月、1年生存割合20%前後と、十分に満足できるものではない。

い。これまで治療成績を向上させるためにさまざまな研究がされてきたものの、ジェムザール[®]単剤の歴史を塗り替える治療法は、いまだに確立されていない。

ジェムザール[®]を中心とした併用療法は、最も活発に試みられてきた戦略の1つだが、多くのレジメンは第Ⅲ相試験にてジェムザール[®]単剤に対する優越性を示せずに終わっている。唯一、ジェムザール[®]と経口のチロシンキナーゼ阻害薬であるタルセバ[®]の併用療法が、北アメリカで行われた第Ⅲ相試験で延命効果を示し²⁾、FDAで承認された(日本は2011年2月現在承認申請中)。しかし、示された生存期間の改善度はそれほど大きくなく、併用群では皮疹、下痢、倦怠感、間質性肺炎などの副作用が増え、費用負担も増加することから、タルセバ[®]を付加することの臨床的な意義

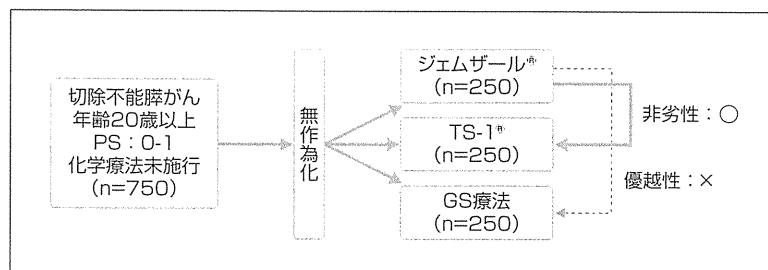


図1 GEST試験の概要
対象：局所進行・遠隔転移

に関しては明確なコンセンサスは得られていない。

一方、わが国では経口のフッ化ピリミジン製剤であるTS-1[®]の開発が膵がんに対して行われており、第Ⅱ相試験で奏効割合37.5%と良好な効果を示したことから³⁾、2006年に膵がんに対する保険適用が承認されている。TS-1[®]はジェムザール[®]との併用療法(GS療法)でも良好な抗腫瘍効果を示したことから、切除不能膵がんに対するTS-1[®]の有用性を検証することを目的に、ジェムザール[®] vs TS-1[®] vs GS療法の第Ⅲ相試験(GEST試験)が日本と台湾の共同で行われた(図1)。GEST試験の詳細な結果はまだ報告されていないが、GS療法の優越性は証明されなかったもののジェムザール[®]に対するTS-1[®]の非劣性は証明されたことが大鵬薬品のホームページより2011年1月に公表された。学会などでの詳細な報告が待たれるが、内服薬という利便性をもったTS-1[®]が膵がんに対する標準治療の1つとして位置づけされることが期待される。

ジェムザール[®]を中心とした併用療法の開発がうまくいかないことを受けて、ジェムザール[®]を含まないレジメンの開発も行われてきたが、そのなかでfolfirinoxという多剤併用療法が最近にわかに注目されている。folfirinoxはオキサリプラチン(エルプラット[®]) + 5-FU[®] + ホリナート(ロイコボリン[®]) + イリノテカン(カンプト[®])の併用療法で、ジェムザール[®]のMST 6.8ヵ月に対してfolfirinoxでMST 11.0ヵ月と有意に延長を認めたことが、2010

年のアメリカ臨床腫瘍学会(ASCO)で発表された。ただし、folfirinoxは血液毒性および非血液毒性が強く、投与は全身状態が良好(PS 0~1)な患者に限定される。日本人における安全性は確認されておらず保険適用も未承認であることから、今後は日本人におけるfolfirinoxの安全性と有効性を調査するための研究が展開されると思われる。

局所進行膵がんの治療

切除不能膵がんは、遠隔転移を有する膵がんとして、遠隔転移は認めないものの主要血管などへの浸潤のため切除が困難な膵がん=局所進行膵がんに分けられる。膵がんの場合は、たとえ画像上遠隔転移がみつからなくても、微小の遠隔転移がすでに潜在している可能性が高いため、局所進行膵がんに対しても化学療法が通常選択される。日本で行われた局所進行膵がん患者を対象にしたジェムザール[®]の第Ⅱ相試験では、MSTは15ヵ月、1年生存割合は64.8%であった⁴⁾。

一方で、より優れた効果を期待して、化学療法に放射線療法を併用するという治療戦略もこれまで試みられてきた。放射線療法と併用する抗がん剤は、比較的副作用の少ない5-FU[®]の持続静注が従来用いられていたが、最近では経口のカベシタピン(ゼローダ[®])やTS-1[®]が使用され始めている。TS-1[®]と放射線療法の併用療法に関しては、日本で局所進行膵がんに対する第Ⅱ相試験が行われ、MST 16ヵ月、1年生存割合 71.7%と良好な結果

が報告された⁵⁾。局所進行膵がんに対する放射線療法の意義はまだ明らかでないことから、今後の研究の進展が期待される。

■ 2次治療

ジェムザール[®]が無効になった切除不能膵がんに対する治療はまだ確立していない。エルプラット[®]、5-FU[®]、ロイコボリン[®]の併用療法(OFF療

法)の延命効果が海外で行われた第Ⅲ相試験で報告されているが、国際的なコンセンサスは得られていない。

日本ではジェムザール[®]後の2次治療ではTS-1[®]が実臨床で使用されることが多く、奏効割合15%、MST 4.5ヵ月の報告がされている⁶⁾。さらに、TS-1[®]+エルプラット[®]やTS-1[®]+カンプト[®]などの併用療法の開発も行われており、結果が待たれている。

参考文献

- 1) Burris HA 3rd, et al: Improvements in Survival and Clinical Benefit With Gemcitabine as First-Line Therapy for Patients With Advanced Pancreas cancer: A Randomized Trial. J Clin Oncol, 15: 2403-2413, 1997.
- 2) Moore MJ, et al: Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol, 25: 1960-1966, 2007.
- 3) Okusaka T, et al: A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. Cancer Chemother Pharmacol, 61: 615-621, 2008.
- 4) Ishii H, et al: Phase II study of Gemcitabine chemotherapy alone for locally advanced pancreatic carcinoma: JCOG0506. Jpn J Clin Oncol, 40 (6): 573-579, 2010.
- 5) Ioka T, et al: A multicenter phase II trial of S-1 with concurrent radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol, 28: (suppl: abstr 4058), 2010.
- 6) Morizane C, et al: A Phase II study of S-1 in gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. Cancer Chemother Pharmacol, 63: 313-319, 2009.

抗がん剤の開発戦略と承認申請のポイント

技術情報協会

執筆者紹介

- 篠崎 英司 癌研有明病院 化学療法科 医員 兼
消化器センター消化器内科化学療法担当 医員 医学博士
.....(第1章 第1節)
- 布施 望 独立行政法人 国立がん研究センター東病院 消化管腫瘍科 医員
医学博士.....(第1章 第2節)
- 近藤 俊輔 独立行政法人 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 医員
医学博士.....(第1章 第3節)
- 奥坂 拓志 独立行政法人 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵腫瘍科 副科長
医学博士.....(第1章 第3節, 第4節, 第5節)
- 森実 千種 独立行政法人 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 医員
.....(第1章 第5節)
- 上野 秀樹 独立行政法人 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科
外来・病棟医長 医学博士.....(第1章 第4節)
- 堀之内 秀仁 独立行政法人 国立がん研究センター中央病院 呼吸器腫瘍科 呼吸器内科
医員.....(第1章 第6節)
- 関根 郁夫 独立行政法人 国立がん研究センター中央病院 呼吸器腫瘍科 呼吸器内科
医長 医学博士.....(第1章 第6節)
- 原野 謙一 独立行政法人 国立がん研究センター中央病院 乳腺科 腫瘍内科
レジデント.....(第1章 第7節)
- 勝俣 範之 独立行政法人 国立がん研究センター中央病院 乳腺科 腫瘍内科
外来医長.....(第1章 第7節)
- 石黒 洋 京都大学医学部附属病院 外来化学療法部 講師 医学博士
.....(第1章 第8節)
- 戸井 雅和 京都大学大学院 医学研究科 外科学講座 乳腺外科学 教授
.....(第1章 第8節)
- 内藤 整 山形大学医学部 腎泌尿器外科学講座 助教 医学博士
.....(第1章 第9節)
- 富田 善彦 山形大学医学部 腎泌尿器外科学講座 教授 医学博士
.....(第1章 第9節)