

Table 3. Univariate analysis to identify prognostic factors associated with survival in BTC patients

Variable	Patients	Median survival months	Hazard ratio (95% CI)	p value
Age				
≥65 years	59	8.4	1	0.25
<65 years	41	6.4	1.28 (0.84–1.96)	
Sex				
Female	60	9.0	1	0.02
Male	40	5.5	1.68 (1.08–2.54)	
PS				
0–1	93	8.1	1	<0.01
2	7	1.3	11.15 (4.38–28.38)	
WBC count				
≥8,500/ μ l	81	8.8	1	0.02
<8,500/ μ l	19	3.3	1.90 (1.10–3.29)	
Hemoglobin				
<12 g/dl	51	10.2	1	<0.01
≥12 g/dl	49	5.5	1.85 (1.22–2.86)	
Platelets				
≥220,000/ μ l	39	9.1	1	0.18
<220,000/ μ l	61	6.5	1.34 (0.87–2.01)	
Albumin				
≥3.5 g/dl	59	9.2	1	<0.01
<3.5 g/dl	41	5.1	2.61 (1.67–4.01)	
Total bilirubin				
<2 mg/dl	83	8.9	1	0.01
≥2 mg/dl	17	5.5	2.28 (1.19–4.37)	
LDH				
<230 IU/l	61	9.7	1	<0.01
≥230 IU/l	39	3.5	2.55 (1.64–3.94)	
CRP				
<3 mg/dl	75	9.2	1	<0.01
≥3 mg/dl	25	3.3	4.01 (2.41–6.67)	
Biliary drainage				
Absent	70	8.4	1	0.91
Present	30	6.5	1.03 (0.66–1.60)	
Prior surgical resection				
Yes	29	10.2	1	0.10
No	71	6.4	1.45 (0.93–2.27)	
Primary tumor site				
Bile duct	55	9.1	1	0.04
Gallbladder	45	6.4	1.55 (1.02–2.35)	
Extent of disease				
Localized	16	11.7	1	0.14
Metastatic	84	6.5	1.44 (0.89–2.33)	
Peritoneal dissemination				
Absent	75	8.1	1	0.04
Present	25	4.9	1.64 (1.02–2.65)	
Liver metastasis				
Absent	64	9.0	1	<0.01
Present	36	5.8	1.81 (1.17–2.79)	
CEA				
<10 ng/ml	57	9.7	1	0.01
≥10 ng/ml	43	5.8	1.73 (1.12–2.66)	
CA 19-9				
<1,000 U/ml	66	8.4	1	0.12
≥1,000 U/ml	34	5.2	1.41 (0.91–2.17)	

Bile duct = Intra- and extrahepatic bile duct/ampulla of Vater.

Table 4. Significant prognostic factors in BTC patients treated with gemcitabine determined by multivariate analysis using Cox's proportional hazard model

Variable	Hazard ratio	95% CI	p value
PS			
0–1	1		<0.01
2	5.417	2.05–14.28	
CRP			
<3 mg/dl	1		<0.01
≥3 mg/dl	2.791	1.53–5.09	
CEA			
<10 U/ml	1		<0.01
≥10 U/ml	2.138	1.36–3.36	
Albumin			
≥3.5 g/dl	1		<0.01
<3.5 g/dl	2.005	1.218–3.30	

flecting the physical condition of the patient, which has been recognized as an important prognostic factor in patients with a variety of malignancies, including BTC [10, 11]. In this study, the median survival of PS 2 patients was only 1.6 months. Thus, patients of PS 2 should not receive gemcitabine monotherapy. Serum albumin and CRP were also found to be significant prognostic factors in this study. They are interrelated, because albumin is related to systemic inflammation, which is measured by serum CRP and other cytokines [21–24]. CRP is produced by the liver and its production is induced by pro-inflammatory cytokines, such as interleukin-6 and tumor necrosis factor- α , which are involved in the pathogenesis of cachexia [25, 26]. These cytokines are associated with hypermetabolism, weight loss and anorexia and, as a result, may reflect shortened survival. Serum CEA is currently the most widely used tumor marker for other malignancies [27–30]. High serum CEA has also been shown to be a poor prognostic factor in patients with other malignancies, and in agreement with these data, our results also suggest that high serum CEA levels may reflect a high tumor burden and be related to survival in BTC patients. Contrary to our expectation, the primary site of cancer was not identified as an independent prognostic factor in our study. Several other studies have reported that involvement of the gallbladder is predictive of poor overall survival [3, 31–33]. In the current study, while involvement of the gallbladder was identified as a poor prognostic factor on univariate analysis, it was not extracted as an independent prognostic factor by multivariate analysis ($p = 0.10$). The reason for this discrepancy is unclear,

but we investigated as many as 18 variables that may potentially affect the prognosis and identified 4 as independent prognostic factors. Recently, several phase III trials have been conducted, besides the ABC-02 study. More effective chemotherapeutic regimens based on gemcitabine are expected to be developed in the near future. The results of this study may help to optimize the design of future clinical trials using gemcitabine.

In conclusion, gemcitabine monotherapy for advanced BTC exhibited modest efficacy with manageable toxicity. PS and serum levels of CRP, CEA and albumin were iden-

tified as independent prognostic factors. These results could be useful in predicting life expectancy, selecting the appropriate treatment strategy and designing future clinical trials for patients with advanced BTC.

Acknowledgments

The authors thank Ms. Kayo Takei and Ms. Keiko Kondo for their devoted work and support.

References

- National Cancer Center. Cancer statistics in Japan 2007. <http://www.fpcr.or.jp/publication/statistics.html> (accessed December 26, 2009).
- Hezel AF, Zhu AX: Systemic therapy for biliary tract cancers. *Oncologist* 2008;13:415–423.
- Yonemoto N, Furuse J, Okusaka T, Yamao K, Funakoshi A, Ohkawa S, Boku N, Tanaka K, Nagase M, Saisho H, Sato T: A multi-center retrospective analysis of survival benefits of chemotherapy for unresectable biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:843–851.
- Eckel F, Schmid RM: Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007; 96:896–902.
- Valle JW, Wasan H, Johnson P, Jones E, Dixon L, Swindell R, Baka S, Maraveyas A, Corrie P, Falk S, Gollins S, Lofts F, Evans L, Meyer T, Anthony A, Iveson T, Highley M, Osborne R, Bridgewater J: Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study – The UK ABC-01 Study. *Br J Cancer* 2009;101:621–627.
- Valle JW, Wasan H, Palmer DD, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, Hughes SK, Roughton M, Bridgewater J: Gemcitabine with or without cisplatin in patients (pts) with advanced or metastatic biliary tract cancer (ABC): results of a multicenter, randomized phase III trial (the UK ABC-02 trial). *ASCO Annu Meet Proc* 2009;27:abstr 4503.
- Therasse P, Arbuick SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205–216.
- Todoroki T, Takahashi H, Koike N, Kawamoto T, Kondo T, Yoshida S, Kashiwagi H, Otsuka M, Fukao K, Saida Y: Outcomes of aggressive treatment of stage IV gallbladder cancer and predictors of survival. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2114–2121.
- Backes BG, Hauptmann S, Bocking A: Carcinoma of the extrahepatic biliary system: correlation of clinical, pathological, histological and DNA-cytometric parameters with prognosis. *Anticancer Res* 2000;20: 1163–1168.
- Saisho T, Okusaka T, Ueno H, Morizane C, Okada S: Prognostic factors in patients with advanced biliary tract cancer receiving chemotherapy. *Hepatogastroenterology* 2005; 52:1654–1658.
- Park I, Lee JL, Ryu MH, Kim TW, Sook Lee S, Hyun Park D, Soo Lee S, Wan Seo D, Koo Lee S, Kim MH: Prognostic factors and predictive model in patients with advanced biliary tract adenocarcinoma receiving first-line palliative chemotherapy. *Cancer* 2009; 115:4148–4155.
- Raderer M, Hejna MH, Valencak JB, Kornek GV, Weinländer GS, Bareck E, Lenauer J, Brodowicz T, Lang F, Scheithauer W: Two consecutive phase II studies of 5-fluorouracil/leucovorin/mitomycin C and of gemcitabine in patients with advanced biliary cancer. *Oncology* 1999;56:177–180.
- Penz M, Kornek GV, Raderer M, Ulrich-Pur H, Fiebigler W, Lenauer A, Depisch D, Krauss G, Schneeweiss B, Scheithauer W: Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* 2001;12:183–186.
- Gallardo JO, Rubio B, Fodor M, Orlandi L, Yáñez M, Gamargo C, Ahumada M: A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma. *Ann Oncol* 2001;12:1403–1406.
- Lin MH, Chen JS, Chen HH, Su WC: A phase II trial of gemcitabine in the treatment of advanced bile duct and periampullary carcinomas. *Chemotherapy* 2003;49:154–158.
- Tsavaris N, Kosmas C, Gouveris P, Gennatas K, Polyzos A, Mouratidou D, Tsiaras H, Margaritis H, Papastratis G, Tzima E, Papadoniou N, Karatzas G, Papalambros E: Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer. *Invest New Drugs* 2004; 22:193–198.
- Eng C, Ramanathan RK, Wong MK, Remick SC, Dai L, Wade-Oliver KT, Mani S, Kindler HL: A phase II trial of fixed dose rate gemcitabine in patients with advanced biliary tree carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2004;27: 565–569.
- Park JS, Oh SY, Kim SH, Kwon HC, Kim JS, Jin-Kim H, Kim YH: Single-agent gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase II study. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:68–73.
- von Delius S, Lersch C, Schulte-Frohlinde E, Mayr M, Schmid RM, Eckel F: Phase II trial of weekly 24-hour infusion of gemcitabine in patients with advanced gallbladder and biliary tract carcinoma. *BMC Cancer* 2005;5:61.
- Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, Yamao K, Ohkawa S, Saito S, Saito H, Tsuyuguchi T: Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;57:647–653.
- Al-Shaiba R, McMillan DC, Angerson WJ, Leen E, McArdle CS, Horgan P: The relationship between hypoalbuminaemia, tumour volume and the systemic inflammatory response in patients with colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 2004;91:205–207.
- McMillan DC, Elahi MM, Sattar N, Angerson WJ, Johnstone J, McArdle CS: Measurement of the systemic inflammatory response predicts cancer-specific and non-cancer survival in patients with cancer. *Nutr Cancer* 2001;41:64–69.
- Barreto-Andrade JC, Medina-Franco H: Serum albumin is an independent prognostic factor for survival in soft tissue sarcomas. *Rev Invest Clin* 2009;61:198–204.

- 24 Kushner I: The phenomenon of the acute phase response. *Ann NY Acad Sci* 1982;389:39-48.
- 25 Geiger T, Andus T, Klapproth J, Hirano T, Kishimoto T, Heinrich PC: Induction of rat acute-phase proteins by interleukin 6 in vivo. *Eur J Immunol* 1988;18:717-721.
- 26 Strassmann G, Fong M, Kenney JS, Jacob CO: Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia. *J Clin Invest* 1992;89:1681-1684.
- 27 Catalano V, Graziano F, Santini D, D'Emidio S, Baldelli AM, Rossi D, Vincenzi B, Giordani P, Alessandrini P, Testa E, Tonini G, Catalano G: Second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer: who may benefit? *Br J Cancer* 2008;99:1402-1407.
- 28 Watanabe K, Nagai K, Kobayashi A, Sugito M, Saito N: Factors influencing survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2009;96:1058-1065.
- 29 Huang O, Chen C, Wu J, Chen S, Chen X, Liu G, Hu Z, Lu J, Wu J, Shao Z, Shen Z, Shen K: Retrospective analysis of 119 Chinese noninflammatory locally advanced breast cancer cases treated with intravenous combination of vinorelbine and epirubicin as a neoadjuvant chemotherapy: a median follow-up of 63.4 months. *BMC Cancer* 2009;9:375.
- 30 Okamoto T, Nakamura T, Ikeda J, Maruyama R, Shoji F, Miyake T, Wataya H, Ichinose Y: Serum carcinoembryonic antigen as a predictive marker for sensitivity to gefitinib in advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:1286-1290.
- 31 Knox JJ, Hedley D, Oza A, Feld R, Siu LL, Chen E, Nematollahi M, Pond GR, Zhang J, Moore MJ: Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:2332-2338.
- 32 Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O, Provent S, Maindrault-Goebel F, Avenin D, Selle F, Paye F, Hannoun L, Houry S, Gayet B, Lotz JP, de Gramont A, Louvet C: Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 2004;15:1339-1343.
- 33 Furuse J, Okusaka T, Ohkawa S, Nagase M, Funakoshi A, Boku N, Yamao K, Yamaguchi T, Sato T: A phase II study of uracil-tegafur plus doxorubicin and prognostic factors in patients with unresectable biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;65:113-120.

膵胆道癌化学療法の前線

坂本康成・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内科/さかもと・やすなり うえの・ひでき おくさか・たくじ

A. 膵 癌

緒 言

膵癌に対しては外科的治療が唯一の根治療法であるが、一般的には早期発見が困難で、診断時に約80%の症例が切除不能な状態であり、治癒切除例でもその大半に癌再発を認める。これらの切除不能な局所進行例、遠隔転移例、術後再発例に対しては、全身化学療法を含んだ治療が第一選択となり、今なお膵癌治療における全身化学療法の果たす役割は大きい。

標準治療—GEM中心の10年—

1997年にBurrisらが進行膵癌患者を対象とした比較試験で、ゲムシタピン塩酸塩(GEM:商品名ジェムザール)が5-FUと比較して症状緩和効

果(23.8%対4.8%, $p=0.0022$)および生存期間中央値 median survival time (MST) 5.65ヵ月対4.41ヵ月, $p=0.0025$ で有意にすぐれていることを報告して以降、進行膵癌患者に対してはGEM単剤療法が標準治療とされた。わが国でも2001年に保険適用となってから約10年間にわたり切除不能膵癌に対する治療の中心的役割を担ってきたが、生存期間、治療成績は十分に満足できるものではない。その後も生存期間の延長を目指してGEM+ α の併用療法の臨床試験が複数行われてきたが(表1)、統計学的に有意にすぐれていたものはGEM+エルロチニブ(erlotinib:商品名タルセバ)のみである。GEM+エルロチニブについても予後の改善度はそれほど大きくなく、MSTでは0.3ヵ月の改善であった。2011年7月に治癒切除不能膵癌に対しての保険承認が追加され、わが

表1 GEM+ α の主な第Ⅲ相臨床試験の結果

試験	著者	発表年	MST(月)	p値
GEM vs GEM+5-FU	Berlin ら	2001	5.4 vs 6.7	0.09
GEM vs GEM+シスプラチン	Colucci ら	2002	4.6 vs 6.9	0.48
GEM vs GEM+marimastat	Bramhall ら	2002	5.5 vs 5.5	0.95
GEM vs GEM+シスプラチン	Heinemann ら	2003	6.0 vs 7.5	0.15
GEM vs GEM+イリノテカン	Rocha Lima ら	2003	6.6 vs 6.3	0.79
GEM vs GEM+オキサリプラチン	Louvet ら	2004	7.1 vs 9.0	0.13
GEM vs GEM+ペメトレキセド	Oettle ら	2004	6.3 vs 6.2	0.85
GEM vs GEM+exatecan	Abou-Alfa ら	2004	6.2 vs 6.7	0.52
GEM vs GEM+tipifarnib	Van Cutsem ら	2004	6.1 vs 6.4	0.75
GEM vs GEM+5-FU+LV	Riess ら	2005	6.2 vs 5.9	0.68
GEM vs GEM+カベシタビン	Herrmann ら	2005	7.2 vs 8.4	0.23
GEM vs GEM+エルロチニブ	Moore ら	2005	5.9 vs 6.2	0.038
GEM vs GEM+オキサリプラチン	Poplin ら	2006	4.9 vs 5.7	0.22
GEM vs GEM+セツキシマブ	Philip ら	2007	5.9 vs 6.4	0.23
GEM vs GEM+ベバシズマブ	Kindler ら	2007	5.9 vs 5.8	0.95
GEM vs GEM+カベシタビン	Cunningham ら	2009	6.2 vs 7.1	0.08
GEM vs GEM+axitinib	Kindler ら	2009	8.5 vs 8.3	0.54

GEM=ゲムシタピン塩酸塩

- 切除不能進行膵癌に対しては全身化学療法が第一選択となる。
- ゲムシタピン塩酸塩(GEM), S-1, 両者の併用療法, GEM+エルロチニブ療法などの選択肢があり, 患者の状態や希望を考慮して選択する。

表2 GEST試験における各群の投与法

レジメン	内容	投与日	投与間隔
GEM群	GEM 1,000 mg/m ²	day 1, 8, 15	4週ごと
S-1群	80 mg/body : BSA < 1.25 m ² S-1 100 mg/body : 1.25 ≤ BSA < 1.50 m ² 120 mg/body : 1.50 ≤ BSA	day 1~28	6週ごと
GEM+S-1群	GEM 1,000 mg/m ² 60 mg/body : BSA < 1.25 m ² S-1 80 mg/body : 1.25 ≤ BSA < 1.50 m ² 100 mg/body : 1.50 ≤ BSA	GEM : day 1, 8 S-1 : day 1~14	3週ごと

GEM = ゲムシタピン塩酸塩

BSA = Body Surface Area : 体表面積

(文献1)より引用)

国で使用可能となっている。

経口フッ化ピリミジン製剤のS-1(商品名ティーエスワン)はわが国で開発が進められた薬剤で, 遠隔転移を有する膵癌患者を対象としたS-1単独療法の第II相試験で奏効割合は21.1~37.5%, MSTは5.6~9.2ヵ月と報告されており, 2006年8月に膵癌に対して保険適用となった。これらの結果から2007年よりわが国と台湾において, 進行膵癌に対するS-1の有効性を検証するための第III相ランダム化比較試験(GEST)が行われ, その結果が2011年のアメリカ臨床腫瘍学会(ASCO)で報告された。GESTの各群レジメンを表2に示す。GESTはperformance status(PS)が0もしくは1と良好かつ未治療の切除不能進行膵癌患者に対し, GEM単剤治療を対照群としてS-1の非劣性, およびGEM+S-1併用(GS)療法の優越性を検討した3群間の比較試験であった。主要評価項目のMSTは, GEM対S-1対GS: 8.8ヵ月対9.7ヵ月対10.1ヵ月で, 統計学的にS-1の非劣性は証明されたものの, GSの優越性は証明されなかった。ただ, 副次評価項目の無増悪生存期間は, GEM対S-1対GS: 4.1ヵ月対3.8ヵ月対5.7ヵ月であり, GEMに対してS-1の非劣性およびGSの優越性が証明された。奏効割合は, GEM対S-

1対GS: 13%対21%対29%で, S-1, GSともにGEMを上回った。GESTにより, 進行膵癌患者に対する治療としてS-1はGEMとほぼ同等の効果を有する標準治療であることが示され, GS療法も一つの選択肢になり得ることが示唆された¹⁾。

局所進行膵癌●

切除不能局所進行膵癌に対しては, 化学療法以外に化学放射線療法も選択肢になり得るが, GEMが登場して以降, 化学療法よりも化学放射線療法がすぐれているとする明確なエビデンスがないため, 化学療法が選択されることが多い。局所進行膵癌に対するGEMの成績に関しては, 日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)により2005年から行われたGEM単剤治療の第II相試験(JCOG0506)で, MSTが15ヵ月, 1年生存割合64%であった。また, GESTのサブグループ解析では, 局所進行膵癌に対してGEM単剤のMSTは12.7ヵ月と報告されている。化学放射線療法に関しては, S-1併用放射線療法(S-1: 30 mg/m²放射線治療日内服+放射線照射1.8 Gy/回×28回(5.5週))の第II相試験が行われ, MSTが16.2ヵ月, 1年生存割合が72%と比較的良好な結果であったが, 化

- 膵癌の術後補助化学療法は、現時点では GEM を使用して行われることが多い。
- GEM 耐性膵癌に対する二次治療は、日本での S-1 のほか、欧米では 5-FU や オキサリプラチンを用いたものも検討されている。

学放射線療法が普及するには比較試験で化学療法よりもすぐれた結果を示す必要がある。

術後補助化学療法●

欧州で行われた第Ⅲ相試験(CONKO-001)では GEM による術後補助化学療法が経過観察群を生存期間で上回り、わが国の JSAP-02 試験でもそれを支持する結果であった。GEM は効果、安全性のバランス面ですぐれており、現時点における標準治療と考えられる。GEM の投与期間についての明確なエビデンスはないが、CONKO-001 では投与期間が約 6 ヶ月に設定されており、同様の期間で行われることが多い。

GEM 不応後の二次治療●

GEST や後述する ACCORD11 試験の結果から、GEM を含まない一次治療を行う選択肢が増えたが、GEM 不応例に対する治療開発は引き続き重要な課題である。GEM 耐性膵癌を対象とした S-1 単剤療法の第Ⅱ相臨床試験では奏効割合が 15% と報告されている。その他、ASCO2008 には GEM 不応後の二次治療としての CONKO-003 試験の報告があり、オキサリプラチン、5-FU と葉酸(folic acid)併用の OFF 療法が 5-FU と葉酸の併用の FF 療法と比較し、MST (26 週間 vs 13 週間, $p = 0.014$) と無増悪生存期間の中央値(13 週間 vs 9 週間, $p = 0.012$)において有効性を示した²⁾。ACCORD11 試験の結果も含め、欧米においては初回あるいは二次化学療法として 5-FU やオキサリプラチンを含む全身化学療法が用いられており、日本人患者においても GEM 耐性膵癌に対し有効な治療方法となる可能性がある。

今後の展望●

フランスにおいて化学療法未治療の遠隔転移を有

する膵癌患者を対象として、GEM 単独療法とオキサリプラチン(L-OHP)+イリノテカン(CPT-11)+5-FU/ロイコボリン(LV)併用療法(FOLFIRINOX 療法)を比較した第Ⅲ相試験(ACCORD11 試験)が実施された。ASCO2010 での報告によると、MST の差が 4.3 ヶ月と、FOLFIRINOX 療法において大幅な生存期間の延長を示した(GEM 群対 FOLFIRINOX 群: 6.8 ヶ月対 11.1 ヶ月, $p < 0.001$)³⁾。2011 年 8 月現在、わが国でも数施設で第Ⅱ相臨床試験が行われており、日本人における安全性と有効性が検討されている。分子標的薬に関しては、表 1 に示した通り、残念ながらエルロチニブ以外有効な薬剤が見つかっていないが、新しい薬の開発は続いており、今後の展開を期待したい。

癌ワクチン治療としては、血管内皮増殖因子受容体 vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-2/キナーゼドメイン受容体の特異的に認識し、腫瘍新生血管内皮細胞を特異的に傷害する細胞傷害性 T 細胞を誘導するペプチドワクチンである OTS102 の第Ⅲ相試験がすでに行われ、その解析結果が待たれている。

B. 胆道癌

緒言●

外科手術のみが根治を期待できる治療法であるが、乳頭部癌では 1~2 割、肝内胆管癌で 3~4 割、肝外胆管癌では 6~7 割が診断時に切除不能な進行癌である^{4,5)}。切除不能胆道癌に対する臨床試験は小規模なものが多く、MST が 7~10 ヶ月程度と報告されてきた。また、胆道癌は治癒切除後も 5~8 割が再発する難治癌であり、やはり全身化学療法の果たす役割は大きい。なお肝内胆管癌は、外科手術での扱いが肝細胞癌と共通するため、UICC 分類と日本の癌取扱い規約では原発性肝癌に分類されるが、胆管上皮から腺癌を主体と

- 進行胆道癌に対する標準治療は GEM+シスプラチン (CDDP) である。
- 日本では S-1 も使用されている。

表3 わが国で行われた切除不能胆道癌に対する主な第Ⅱ相臨床試験

	患者数	奏効率(%)	無増悪生存期間	MST(月)	1年生存率(%)	報告者	報告年
CEF(シスプラチン, エピルビシン, 5-FU)	37	19	NA	5.9	24	Morizane	2003
ユーエフティー	19	5	1.0	8.8	21.1	Ikeda	2005
ユーエフティー+ゲムシタピン塩酸塩	24	12.5	2.5	7.6	19.7	Furuse	2006
ゲムシタピン塩酸塩	40	17.5	2.6	7.6	25	Okusaka	2006
S-1(前期)	19	21.1	3.5	8.3	21.1	Ueno	2004
S-1(後期)	40	35	3.5	9.4	32.5	Furuse	2008

して発生し、遠隔転移をきたしやすいという性質から、内科治療、特に薬物療法においては胆道癌に含めることが多い。

標準治療—GEM から GEM+CDDP へ—

わが国では切除不能胆道癌に対して表3に示すような第Ⅱ相試験が行われてきた。比較的良好な成績を示したGEM, S-1はそれぞれ2006年6月、2007年8月に胆道癌に対し保険が適用され、一般臨床で使用されてきた。わが国において切除不能、再発胆道癌患者を対象としたGEM+S-1療法対S-1単独療法の無作為化比較第Ⅱ相試験(JCOG0805)が行われており、その結果が待たれる。

2006年に英国を中心に行われたGEM単剤とGEM+シスプラチン(CDDP:商品名ランダ、ブリプラチン)のランダム化比較第Ⅱ相試験(ABC-01)では、GEM単剤群対GEM+CDDP群で、奏効割合は15.2%対24.3%、無増悪生存期間中央値は4.0ヵ月対8.0ヵ月、6ヵ月無増悪生存割合は47.7%と57.1%であった。

ASCO2009におけるABC-02グループの第Ⅲ相試験(ABC-02)の結果が報告され、MSTは単剤群で8.3ヵ月、併用群で11.7ヵ月、ハザード比0.70とGEM+CDDP群で有意な生存期間の延長を認め、

有害事象も許容範囲内であった⁶⁾。同時期に日本で行われたGEM対GEM+CDDPのランダム化比較第Ⅱ相試験(BT22試験)でも、OSは単剤群で7.7ヵ月、併用群で11.2ヵ月とほぼ同様の結果であった。いずれもGEMは1,000 mg/m²をday 1, 8, 15に投与し28日を1コースとし、GEM+CDDPはGEM 1,000 mg/m²とCDDP 25 mg/m²をday 1, 8に投与し21日を1コースと設定した。BT22試験においては、CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)におけるGrade 3, 4の有害事象は、GEM群対GEM+CDDP群で、好中球減少が(38.1%対56.1%)、血小板減少(7.1%対39.0%)、白血球減少が(19.0%対29.3%)、ヘモグロビン減少が(16.7%対36.6%)、γ-GTP上昇が(35.7%対29.3%)であり、腎障害はGEM+CDDP群41名のうち1名にGrade 3の急性腎不全がみられたのみであり、忍容性ありと判断された。以上から切除不能胆道癌に対する標準治療は、GEM+CDDP療法と考えられるようになり、2011年8月にCDDPはわが国でも胆道癌において保険承認された。GEM+CDDP療法においては外来通院治療可能であるが、腎機能障害や嘔気などの消化器毒性が強く現れることがあるため、十分な補液と制吐剤の使用が必要である。表4に当院におけるGEM+CDDP療法のレ

● 進行胆管癌においても、ワクチンや分子標的薬を用いたレジメンでの臨床試験が行われており、結果が期待されている。

表4 当院における切除不能胆道癌に対する GEM+CDDP 療法の投与方法

Rp1	メインルート：3号維持液(ソリタ T3, ソルデム 3A など)	500 ml	3 時間
	側管：生理食塩水	500 ml	
Rp2	デキサメタゾン(デカドロン, デキサートなど)	6.6 mg	15 分
	グラニセトロン(カイトリルなど)	1 mg	
	生理食塩水	50 ml	
Rp3	シスプラチン(ブリプラチン, ランダなど)	25 mg/m ²	1 時間
	生理食塩水	10 ml	
Rp4	ゲムシタピン塩酸塩(ジェムザール) +	1,000 mg/m ²	30 分
	生理食塩水	100 ml	
Rp5	生理食塩水	50 ml	15 分

ジメンを示す。

今後の展望●

進行胆道癌に対しては GEM+CDDP が標準治療だが、現在、至適血漿内濃度を保ちやすい速度 (1,000 mg/m²/100 分) で静注する定速静注 GEM にオキサリプラチンを併用する試験 (GEMOX) が行われ、その結果が待たれる。

また、胆管癌においては約 8 割で過剰発現をしているといわれている WT-1 蛋白を抗原として投与し、これに対する抗原特異的な細胞傷害性 T 細胞を誘導する、という WT-1 ワクチン療法についても治療効果が期待され、現在臨床試験が行われている。

分子標的薬に関しても研究が進められている。ASCO2009 では、GEMOX に cetuximab を併用する群と併用しない群の比較試験 (BINGO) が行われ、中間解析では主要評価項目であった 4 ヵ月無増悪生存割合が、併用群で 61% (95% 信頼区間 20~70%)、非併用群で 44% (同 36~83%) であり最終解析結果が待たれる。また、ABC-02 試験を行ったグループで、GEM+CDDP に VEGFR

チロシンキナーゼ阻害薬の cediranib を併用する群と併用しない群を比較する ABC-03 試験が行われている。

文 献

- 1) Ioka, T. 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
- 2) Pelzer, U. et al. : A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study. J Clin Oncol 26 (suppl ; abstr 4508), 2008
- 3) Conroy, T. et al. : FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 364 (19) : 1817-1825, 2011
- 4) Nakagawa, T. et al. : Biliary tract cancer treatment : results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Surg 9 : 569-575, 2002
- 5) 日本肝癌研究会 : 第 17 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2002~2003). 肝臓 48 : 117-140, 2007
- 6) Valle, J. et al. : Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med 362 (14) : 1273-1281, 2010

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

奥坂拓志^{*1)} 古瀬純司^{*2)}
宮崎勝^{*3)} 二村雄次^{*4)}

索引用語：胆道がん，化学療法，ゲムシタビン，シスプラチン

1 はじめに

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

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

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

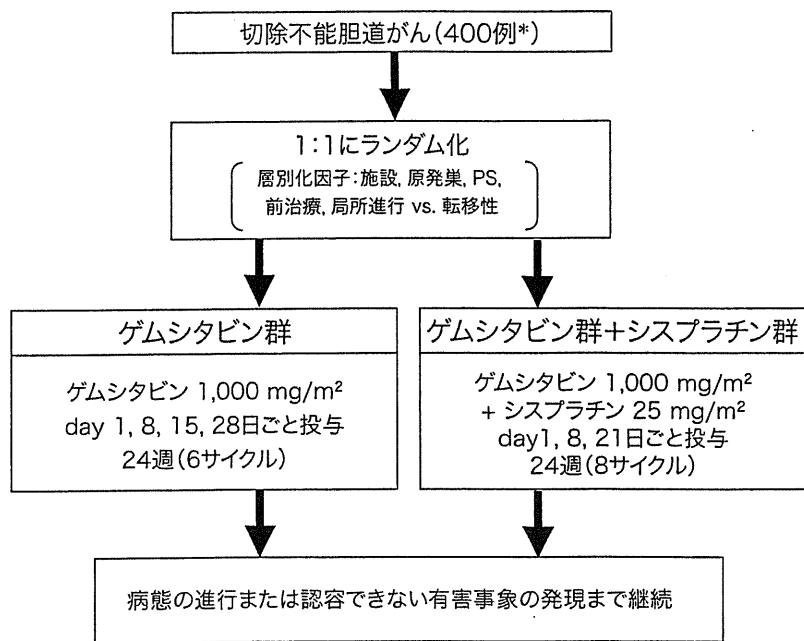
最近，このゲムシタビン単剤療法とゲムシタビン+シスプラチン併用療法を比較する2つのランダム化試験が英国と日本で実施され，ゲムシタビン+シスプラチン併用療法の良好な成績が報告されたため，大きな注目を集めている。

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

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

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

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



*ABC-01 試験からの86症例を含む

図1 ABC-02試験のデザイン(文献2)

2

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

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

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

3

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

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

表1 ABC-02試験におけるGrade3/4の有害事象(文献2)

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

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

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

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

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

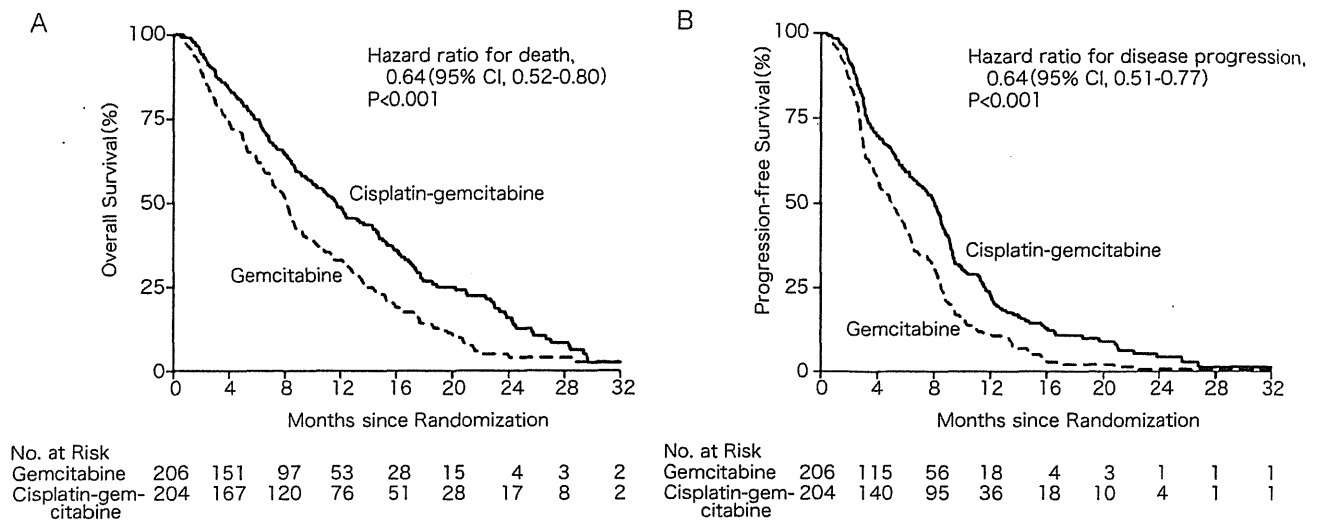


図2 ABC-02試験の全生存期間(A)と無増悪生存期間(B) (文献2)

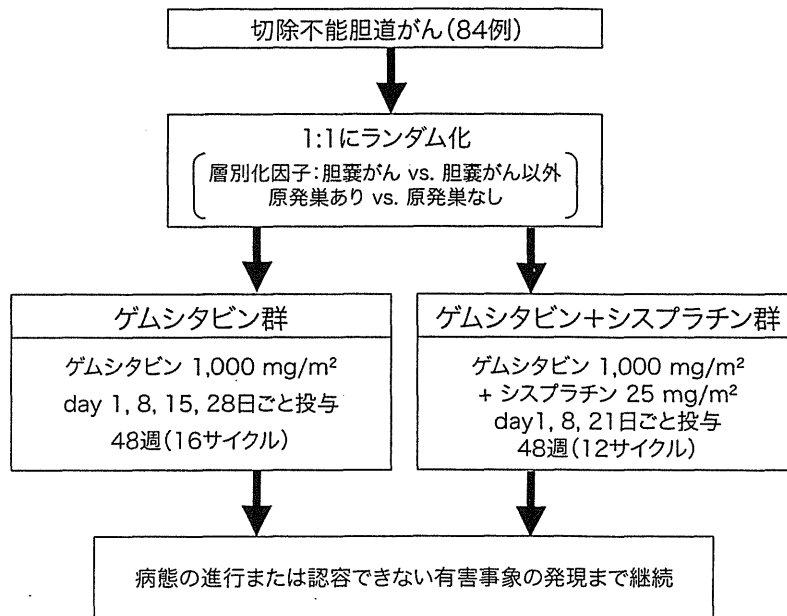


図3 BT22試験のデザイン(文献3)

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

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

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

表2 BT22試験の患者背景(文献3)

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

4

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

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

1. 試験デザイン

BT22では英国での試験と同様、ゲムシタ

ビン 1,000 mg/m² day1, 8+シスプラチン 25 mg/m² day 1, 8を3週毎に投与するゲムシタビン+シスプラチン併用療法群(GC群)と、ゲムシタビン 1,000 mg/m² day 1, 8, 15を4週毎に投与するゲムシタビン単剤療法群(G群)にランダム化割り付けされた(図3)。治療期間に関しては、病勢進行が認められるまで、または忍容し難い有害事象発現が認められるまで、それぞれ16サイクルおよび12サイクルの治療を続ける(48週)こととされ、英国試験の治療期間(24週)より長く設定された。

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

表3 BT22試験の奏効率(文献3)

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

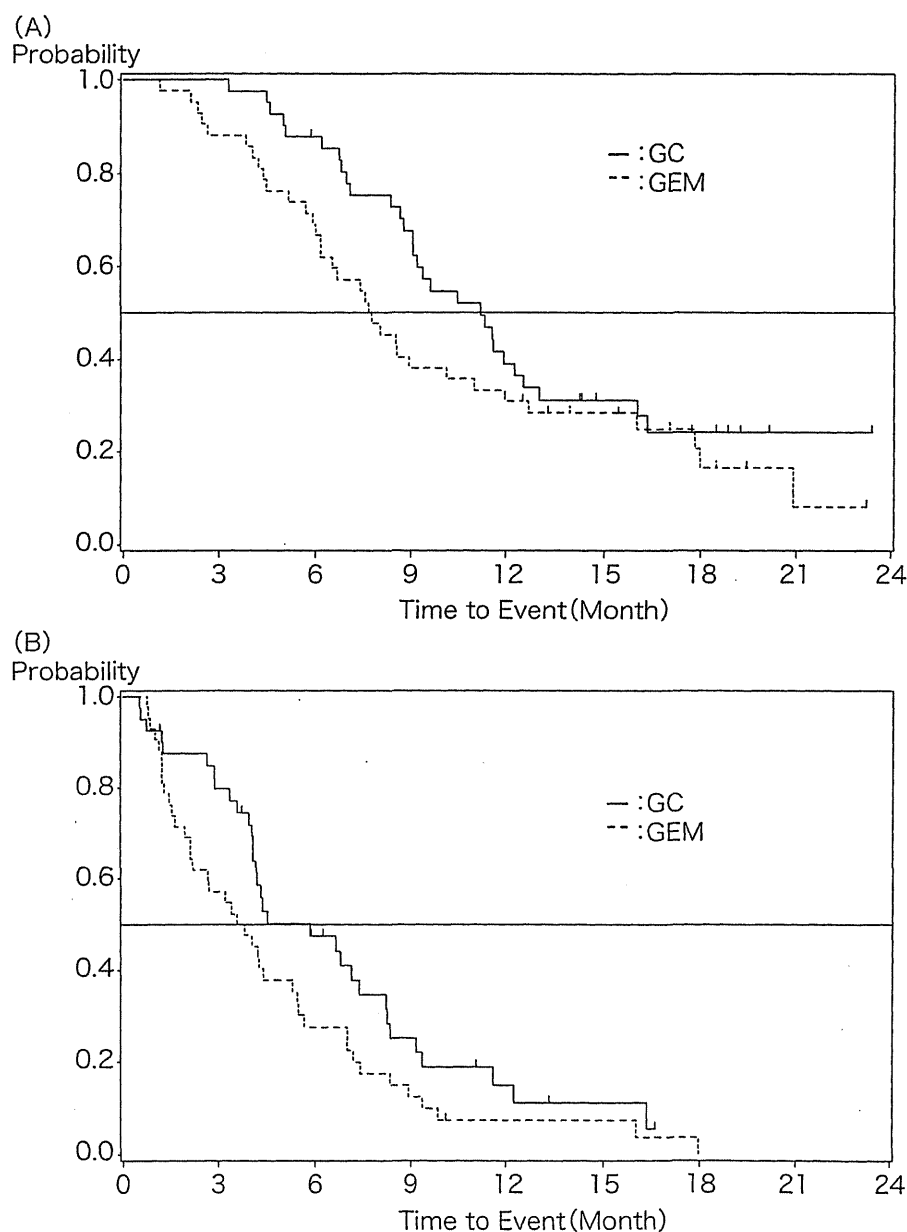


図4 BT22試験の全生存期間(A)と無増悪生存期間(B) (文献3)

表4 BT22試験の全生存期間および無増悪生存期間(文献3)

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

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

2. 患者背景および治療実施状況

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

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

GC群で、投与サイクル数中央値は6サイ

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

3. 有効性

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

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

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

表5 BT22試験におけるGrade3/4の有害事象(文献3)

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

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

4. 安全性

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

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

5. 後治療

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

5

おわりに ~2つのランダム化試験の結果から~

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

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

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

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

文 献

- 1) Valle JW, Wasan H, Johnson P et al : Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study - The UK ABC-01 Study. *Br J Cancer* 101 : 621-627, 2009
- 2) Valle J, Wasan H, Palmer DH et al : ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 362 : 1273-1281, 2010
- 3) Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A et al : Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 103 : 469-474, 2010

* * *

特集

国際共同臨床試験の現状と問題点

わが国における国際共同臨床試験(企業治験および研究者主導試験)の現状と問題点

4) 肝胆膵がん*

奥坂拓志**

Key Words : global study, liver cancer, biliary tract cancer, pancreatic cancer

はじめに

肝臓がん, 胆道がん, 膵臓がんは予後のきわめて不良な悪性腫瘍であり, 全身状態の不良な患者が多く, また, 抗がん剤の奏効する患者も少ないため, これまでは国内外において新薬開発や新しい標準治療の確立を目指した臨床試験はほとんど実施されてこなかった. 最近, 診断技術の進歩によって早期発見が可能となり, 状態の安定した患者の割合が増加したことや, 延命効果を示す新しい抗がん剤が開発されたことにより, この領域においてもようやく複数の大規模な臨床試験が実施されるようになってきており, いくつかの国際共同試験も開始されている.

臨床試験に影響する肝臓がん・胆道がん・膵臓がんに通じた特徴

1. 不良な予後

3領域のがんとも, 予後がきわめて不良であるという共通した特徴を持っている. 米国のNational Cancer InstituteのSurveillance Epidemiology and End Results (SEER)¹⁾によれば, 5年生存率は主ながん腫のうち, 膵臓がんが最下位(白人6%,

黒人5%), 肝がん・肝内胆管がんが最下位から3番目(白人13%, 黒人9%)となっている. 予後が不良であることは, 患者の状態が早期に悪化する可能性が高く, 治療が可能であってもその適応となる期間が短いため, 質の高い臨床試験の実施が容易ではないことを示している.

2. 特有の合併症

本領域のがんに共通する合併症には, 化学療法の実施に支障を及ぼすものが少なくない. 肝硬変に伴う汎血球減少を有する患者や閉塞性黄疸を有する患者は, 化学療法による骨髄抑制や制吐剤によるステロイドによって, 致死的な感染症を誘発するリスクが高い. 本領域の多くの患者は, 治療前から肝機能障害を有していることが多く, 肝臓での薬剤の代謝に影響を及ぼす可能性や, 化学療法剤が肝機能障害をさらに重篤にする可能性がある. 肝硬変や腫瘍の浸潤による門脈圧亢進によって食道・胃静脈瘤を合併する患者も多いが, 高血圧をきたす最近の分子標的薬剤を用いる場合には, 特に注意が必要である.

3. 小さな腫瘍縮小効果

肝臓がん, 胆道がん, 膵臓がんのいずれもが, これまで化学療法抵抗性のがんとされ, 従来の細胞傷害性抗がん剤で腫瘍が縮小する例は稀であった. また, 最近開発されてきた分子標的薬剤も, 延命効果を示す薬剤であっても腫瘍量を

* Current status and problems for global trial in Japan : hepatobiliary and pancreatic cancer.

** Takuji OKUSAKA, M.D.: 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〔〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1〕; Department of Hepatobiliary and Pancreatic Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, JAPAN

少なくすることはほとんどない。すなわち、本領域に対する化学療法は、腫瘍縮小による全身状態の改善を期待しにくく、さらに本領域の患者はもともと全身状態が不良であることが多いため、他領域に比べより安全性を重視した臨床試験の実施が必要とされている。

以上のような特徴はいずれもが化学療法には不利な条件であり、これらの要因から本領域における化学療法の開発は他領域に比べて大きく遅れをとっており、国際共同試験も進まなかった。しかし、早期発見が可能となり、より化学療法に適した患者の割合が増えてきていることや、本領域にも延命効果を示す毒性の軽度な抗がん剤が開発されてきていることから、臨床試験を行うための環境が整いつつある。

肝臓がんにおける国際共同 臨床試験の現状と問題点

1. 現 状

進行肝がんに対してソラフェニブが延命効果を示し、標準治療と位置づけられたことから、本疾患に対する製薬会社の関心が最近急速に高まった。以前はほぼ皆無であった国際共同治験もこの数年の間に乱立して実施されるようになり、対象患者を奪い合う状況にさえなっている。

ソラフェニブが適応とされる進行期の患者を対象として、ソラフェニブを凌駕することを目指して複数の国際共同治験が行われており、新薬単独療法やソラフェニブと新薬との併用療法の開発が進められている。また、ソラフェニブ治療後の患者を対象とした新薬開発も多く実施されており、プラセボを対照とした国際共同治験が進行中である。また、切除やアブレーション治療(経皮的局所療法)後の補助療法としてのソラフェニブの有用性を検証する国際共同治験もプラセボ対照試験として進められており、患者の登録は終了している。

肝動脈塞栓療法は、切除やアブレーション治療の対象とならない中間期の患者に対する標準治療であるが、この治療を受ける患者を対象とした国際共同治験も複数実施されている。肝動脈塞栓療法は通常頻回に繰り返して行う治療で

あるが、この治療期間を通して新薬を併用する肝動脈塞栓療法+化学療法併用群と肝動脈塞栓療法単独群とを比較することにより、新薬の上乗せ効果を検証することを目指している。

2. 問 題 点

肝臓がんに対する国際共同試験はこの数年間に爆発的に増加したが、歴史が浅いことや肝臓がん特有の問題点があり、多くの課題を抱えていることも事実である。

(1) 慢性肝疾患の合併

慢性肝炎や肝硬変などの慢性肝疾患は、肝臓がんの患者のほとんどが合併しており、肝臓がんの臨床試験を複雑にしている最大の理由となっている。

1) 推奨投与量

多くの薬剤が肝臓で代謝を受けることや、慢性肝疾患に伴う他臓器機能の低下により副作用の頻度や程度が強く発現することから、肝臓がんの患者のみを対象とした第I相試験を実施して肝臓がん独自の推奨投与量を設定することが多い。また、肝機能の障害度によって薬物代謝や副作用の発現には相違がみられるため、肝障害の程度によって対象患者を分類して推奨投与量を決定したり、肝機能の良好な患者のみに限定して治療開発を進めたりするなどの対応をする場合も多い。このようなことから、肝臓がんの臨床試験では他のがん腫で得られている情報を単純には応用できないことが少なくなく、早期試験から独立して治療開発を進める必要がある。

2) 病期分類

肝臓がんの治療法を選択する際には、がんの進行度と慢性肝疾患の障害度の2つを考慮して決定する必要があり、他のがんに比較して非常に複雑である。また、この2つは患者の予後にも大きくかわる因子である。しかし、進行度と肝障害度の2つを組み合わせると簡潔に病期分類を示すことは容易ではなく、種々の病期分類が提唱されてはいるが、世界的にコンセンサスの得られているものはない。そのため治療法の決定には専門医の経験的な判断も重要となっており、地域間格差や施設間格差が生じる大きな原因の一つになっている。臨床試験を実施する

場合も同様に、対象患者の進行度と肝障害度をどのように組み合わせる設定をするべきか、前層別因子としてどのような形で盛り込むべきか、が問題となることが多く、試験ごとに研究者のコンセンサス作りが必要となる。

3)慢性肝疾患の原因による相違

慢性肝疾患の主な原因は、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、アルコールなどであるが、これらの原因によって肝障害度や合併症の程度が異なってくるため、治療選択や発見後の経過にも影響する。たとえば、わが国の肝臓がんの患者の場合、B型肝炎ではC型肝炎に比べて肝臓がんがより進行した状態で発見される傾向があるが、同じ進行度の患者同士を比べた場合には肝機能が比較的保たれている傾向があり、またB型肝炎には若年者が比較的多いため、より侵襲の強い治療法も選択肢になる可能性がある。

4)多彩な合併症

慢性肝疾患、特に肝硬変には食道・胃静脈瘤、腹水、汎血球減少、易感染性など、さまざまな合併症があり、これらの制御ががん治療の成績にも密接に関連する。また、B型肝炎は抗がん剤やステロイド剤で活性化することが知られており、専門的な知識と対応が必要となる。臨床試験実施の際にもこれらの合併症への対応も考慮して、計画を立案することが重要となる。

(2)複雑な治療体系

肝臓がんに対する治療には、他のがんにはない独特なものが標準治療や臨床試験として実施されており、多領域の専門医が関与している。臨床試験を計画する際にも、このような複雑な治療体系に対する知識や専門医のネットワーク作りが必要である。

1)肝臓がん特有の治療

アブレーション治療(経皮的局所療法)にはエタノール注入療法やラジオ波焼灼療法が含まれており、いずれも局所麻酔下に肝臓がんを直接針を穿刺してエタノールや熱により組織を壊死させる治療法である。その適応は肝切除術と重複する部分があり、両者の優劣を明らかにすることを目的に、複数の比較試験が過去に実施されているが、患者同意取得の困難さなどからいずれも途中で中止されている。肝切除術に比べ

て侵襲が少ないため、肝機能の不良な例や高齢者などにも比較的安全に実施可能である一方、大きな腫瘍には不向きであり、局所再発の問題もあるため、根治性という点では肝切除術がより優れている。

肝動脈塞栓療法は、肝切除術やアブレーション治療が適応とならない中間期の肝臓がんに対する標準治療であり、動脈造影を行いながらカテーテルをがんの栄養動脈に挿入し、塞栓物質(ゼラチン粒や血管塞栓用ビーズなど)と抗がん剤(アンスロサイクリン系抗がん剤やプラチナ系抗がん剤など)を投与し、腫瘍を壊死させる治療法である。無治療との比較試験により延命効果が証明されているが、いずれの塞栓物質や抗がん剤が最も優れているかは明らかにされていない。

肝動注化学療法は、肝動脈にカテーテルを一時的に挿入、または持続的に留置させて、抗がん剤を投与するもので、肝動脈塞栓療法も適応とならない進行期の肝臓がんを対象にわが国で繁用されてきた治療法であるが、延命効果は証明されておらず、標準治療と位置づけられるには至っていない。進行期に対してソラフェニブが承認されているが、わが国では肝動注化学療法を第一選択としている施設も多数存在する。

2)多種の専門医の介在

肝臓がんの治療には、肝切除術、アブレーション治療、肝動脈塞栓療法、全身化学療法をはじめ、肝移植、肝動注化学療法、放射線治療などの種々の抗がん治療のほか、食道静脈瘤に対する内視鏡治療、肝炎に対する抗ウイルス療法や肝庇護療法など、非常に多くの種類の治療法が必要となり、外科医、腫瘍内科医、肝臓専門医(hepatologist)、IVR専門医(interventional radiologist)、放射線治療医、内視鏡医などとの連携が重要である。臨床試験を行う場合にもこれらの多くの専門医とのネットワーク作りが必要となる。

(3)地域差

多くの肝臓がんは肝炎ウイルスが原因となることから、その罹患率は地域差が大きく、原因となるウイルスも地域によって差があるため、治療法の選択にも地域差がみられる。