

1) 罹患率による差

肝臓がんの標準治療には、手術をはじめ、アブレーション治療、肝動脈塞栓療法など技術や経験を要する治療法が多く、必然的に患者の多い地域では医師の技術が高くなり、これらの治療を積極的に実施している。これまでに述べてきたように、肝臓がんの病期分類が複雑であり、治療法を決める際には医師の裁量も要するため、技術を要する治療の適応範囲は患者の多い地域ほど広いと考えられる。

2) 慢性肝疾患に関する相違

B型肝炎は日本を除くアジアやアフリカに多く、C型肝炎は日本や欧米に多い。ワインの消費国ではアルコール性肝炎が高頻度にみられる。慢性肝疾患の原因の差により患者の病態にも差がみられ、治療法の選択にも影響している〔(1)慢性肝疾患の合併参照〕。

3) ソラフェニブの承認状況

ソラフェニブは明らかな延命効果を示した、はじめての化学療法剤であり、手術、アブレーション治療、肝動脈塞栓療法に次ぐ第4の標準治療である。しかし、高額であることから保険償還が許されていない国々も多く、保険承認されていても自己負担額が大きい。国や患者の経済状態がソラフェニブの治療の可否を決定することから、地域によってその実施率が異なっており、臨床試験への影響も少なくない。

胆道がんにおける国際共同臨床試験の現状と問題点

1. 現 状

胆道とは、肝細胞から分泌された胆汁が十二指腸に流出するまでの全排泄経路を指し、肝内胆管、肝外胆管、胆嚢、乳頭部がこれに含まれる。胆道がんとは、これらの臓器から発生するがんの総称である。がん取扱い規約では、肝内胆管がんは肝臓がん分類されている。胆道がんでは、外科的切除術のみが根治を期待できる治療法である一方で、乳頭部がんでは1~2割、肝内胆管がんでは3~4割、肝外胆管がんでは6~7割が診断時にすでに切除不能な進行期である。また、胆道がんは治療切除後も5~8割が再発する難治がんである。

胆道がんに対しては、これまで国際共同試験はほとんど実施されていない。その理由としては下記にも述べるように、胆道がんが化学療法抵抗性で長く標準治療が確立してこなかったことや、患者が欧米に少なく偏在していることにあると考えられている。しかし、2010年に進行胆道がんに対してゲムシタピンとシスプラチン併用療法が延命効果を示し、世界的にも標準治療と位置づけられた²⁾³⁾ことから、この疾患の治療開発に対する関心度が高くなっている。胆道がんは、わが国では死亡数の第6位を占めており、本疾患の患者は日本をはじめ、インド、韓国、タイなどのアジアの新興国にも多く、製薬会社にとっても新薬開発の環境が整いつつある。肝臓がんがソラフェニブ登場後、多くの製薬会社が開発競争に参入し、多数の臨床試験が患者集積に苦しんでいる現状をかんがみると、胆道がんは大きなチャンスが残された数少ない疾患と考えられる。

2. 問題点

(1) 患者の偏在

日本の人口動態統計のがん死亡データによると、日本の肝内胆管がんを除いた胆道がんによる2009年の年間死亡数は17,599人である。これは悪性腫瘍による死亡数全体の5.1%を占め、膵がんに続き第6位の死亡数である。一方欧米では希少疾患とされ、最近のWHO統計⁴⁾やSEER¹⁾でも集積がなされていないため、正確な患者数は不明である。2004年のWHO統計には胆嚢がんの集計が記載されていたが、ドイツ、韓国、ポーランドなどが日本に続いて患者数の多い国であった。インドは胆嚢がんが、タイでは肝内胆管がんが多いとされ、南米のチリやアルゼンチンにも胆道がんの患者が多いといわれている。このように、胆道がんの罹患率には地域差があるが、原因はよくわかっていない。アメリカ、ヨーロッパの先進諸国に患者が少ないことから、これまでは欧米の製薬会社は本疾患を対象とした新薬の開発試験をほとんど実施してこなかった。

(2) 多彩な合併症

胆道がんは胆汁の流出経路に発生する腫瘍であるため、ほとんどの患者は閉塞性黄疸を合併しており、なんらかの減黄処置を必要とする。

減黄処置後も胆管炎を起こしやすく、化学療法による免疫力低下時には敗血症のリスクも高くなる。その他、腹痛、体重減少、肝膿瘍、胆嚢炎、胆道出血、十二指腸出血、門脈の狭窄・閉塞に伴う症状(肝機能障害・肝不全、食道静脈瘤およびその破裂、門脈圧亢進症に伴う胃炎、腹水貯留、肝性脳症・昏睡)などを併発することがあり、化学療法にも抵抗性であり、標準治療も確立していなかったことから、これまでは積極的には化学療法を行わず、症状緩和に専念する場合も少なくなかった。最近有用性が確認されたゲムシタビンやシスプラチン(少量投与)は、骨髄抑制をはじめとする副作用も軽度であり、患者のQOLも良好に維持されることが多いため、胆道がんにも積極的な抗がん治療が推奨されるようになっており、いくつかの臨床試験も進められるようになってきている。

(3) 原発部位による相違

胆道がんには、胆嚢がん、肝外胆管がん、乳頭部がん、肝内胆管がんが含まれるが(がん取扱い規約上は肝内胆管がんは肝臓がんに分類されている)、これらのがんは正確には異なる疾患の寄せ集めであり、本来は各部位ごとに対象を限定して臨床試験をすべきであるとの指摘もある。たとえば、胆嚢がんは他の部位に比べて抗がん剤の感受性が高く、奏効割合が良好な傾向である一方、患者の予後は他の部位よりも不良であることが知られている⁵⁾。しかし、それぞれを独立して試験を実施するには患者数が少なく、現状では胆道がん全体を対象として臨床試験が進められている。将来国際共同試験が進み患者の集積が容易となれば、各部位ごとの臨床試験も実施されるようになるかもしれない。

膵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

膵臓がんも胆道がんと同様、外科的切除術のみが根治を期待できる治療法であるが、診断時にはすでに7~8割の患者が切除不能であり、切除可能であっても多くは術後早期に再発する難治がんである。

膵臓がんも胆道がんと同じように、化学療法

抵抗性で長く標準治療が確立してこなかったが、1997年に進行膵臓がんに対してゲムシタビンが延命効果を示し、標準治療と位置づけられた⁶⁾ことから、多くの製薬会社が治験を開始し、大規模な臨床試験が一気に増加した。複数の国際共同治験も実施されたが、その後10年以上ゲムシタビン単独治療を明らかに凌駕する新しい治療法が現れず、新薬の開発意欲がやや低下した感もあった。しかし、2010年に多剤併用療法FOLFIRINOXがゲムシタビンを上回る生存期間を示したことから、最近再び脚光を浴びており、膵臓がん化学療法が新しい局面を迎えたといわれている。

膵臓がんは肝臓がんや胆道がんとは異なり、罹患率が各国ともほぼ同様で、多くの患者がいるため、製薬会社の新薬開発意欲も高い。膵臓がんの死亡数はわが国では第5位を占め、依然増加傾向にあり、数年以内に肝臓がんを追い越すと予想されている。

2. 問題点

(1) 多彩な合併症

膵臓がんも胆道がんと同様多くの合併症が知られ、化学療法中にも適切なマネジメントが重要である。ゲムシタビンが有用性を示すことができた一因としては、その副作用が軽微であったことも指摘されている。そのような背景から、膵臓がんに対しては副作用の少ない免疫療法の開発も積極的に進められている。

(2) FOLFIRINOXの登場

2010年のASCOにおいて、5-FU, leucovorin, irinotecan, oxaliplatinの併用療法FOLFIRINOXが、生存期間においてゲムシタビンを大きく凌駕したことがフランスより報告され、大きな注目を集めている。しかし、胆管炎をはじめとする多くの合併症を併発しやすい膵臓がんに対して、このような多剤併用療法が安全に実施できるのかという懸念も示されており、新しい標準治療としての十分なコンセンサスが今のところ確立していない。そのため、今後のランダム化比較試験を実施する場合の比較対照群として採用すべき治療レジメンが現在不明確な状況となっている。コンセンサスの形成には、多くの研究者がこのレジメンを使用し、経験を共有するまで

の時間が今しばらく必要と考えられている。

おわりに

肝胆膵がんに対する国際共同臨床試験の現状と問題点をまとめた。今回は割愛したが、最近膵内分泌腫瘍に対しても、希少疾患であるがゆえに多くの国々が協力して臨床試験が開始されており、新しい標準治療も生まれている。新薬開発はグローバル化し、国際共同試験が今後増加すると予想されるため、わが国もこれらの試験に参画して、患者に新しい治療法を一日も早く提供するよう努力が必要である。しかし、その一方で肝臓がんのようにその病態や治療戦略に地域差がある疾患もあり、わが国の患者にとって最良の治療を求めていく視点も大切であり、わが国独自の治療開発戦略も重要と思われる。

文 献

- 1) National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). Available from : URL : <http://seer.cancer.gov/>.
- 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* 2010 ; 362 : 1273.
- 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* 2010 ; 103 : 469.
- 4) World Health Organization. Health statistics and health information systems. Available from : URL : <http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality/en/index.html>.
- 5) Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma : a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007 ; 96 : 896.
- 6) 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* 1997 ; 15 : 2403.

* * *

| | |
|-----------------------|--|
| Current Organ Topics: | <p>Liver, Pancreas, Biliary Tract Cancer 肝・胆・膵 癌 膵神経内分泌腫瘍 2011 Update</p> <p>IV. 薬物療法の進歩 奥坂 拓志 (国立がん研究センター中央病院 肝胆膵腫瘍科)</p> |
|-----------------------|--|

[*Jpn J Cancer Chemother* 38(10):1613-1618, October, 2011]

はじめに

膵神経内分泌腫瘍（膵 NET）に対する薬物治療には、ソマトスタチンアナログ、インターフェロン α 、全身化学療法などが挙げられる。肝転移例に対する肝動脈塞栓療法や、海外で行われている放射線標識オクトレオチドによる治療も広義の薬物治療に含まれるが、ここでは割愛する。これらの治療法の適応は、ホルモン症状の有無や腫瘍の広がり、増殖速度、分化度などによって決定されることとなる。最近、高分化型膵 NET に対して分子標的治療薬がランダム化比較試験において有用性を示しており、特に注目されている。

1. 高分化型膵神経内分泌腫瘍 (NET G1/G2) に対する治療

NET G1/G2 (高分化型) に対しては、薬物療法剤としては海外では Streptozocin を中心とする細胞傷害性抗がん剤やインターフェロンなどが用いられてきたが、我が国では streptozocin は製造販売されておらず保険適用は両剤とも得られていない。最近、分子標的治療薬を中心に有効性に関するより確実な知見が得られており、切除不能例に対する標準治療法として位置付けられつつある。近い将来これらの薬剤は承認が得られる可能性が高いと考えられており、切除やその他の局所療法の適応がない進行例に広く適応されると予想される。また、これらの薬剤を用いて切除後の補助療法や局所療法または他の抗がん剤との併用療法など、新しい治療法の臨床試験も進められると推測されている。ここでは、これまでに報告されている進行例に対する臨床試験の成績を中心に解説する。

1) これまでの報告

a. ソマトスタチンアナログ

ソマトスタチンは、視床下部、膵・消化管の内分泌細胞などから分泌されるホルモンで 14 個のアミノ酸からなるポリペプチドである。膵臓のインスリン・グルカゴンをはじめ、下垂体の成長ホルモン、消化管のセクレチン・ガストリンなどの分泌抑制や、消化管運動の抑制など、その作用は多岐にわたる。これらの作用はソマトス

タチンがソマトスタチン受容体 (SSTR) に結合することによって発現するが、これらの受容体は多くの消化器神経内分泌腫瘍にも発現している。ソマトスタチンは血中半減期が 2~3 分と短いため臨床応用が困難であったが、半減期が 100 分程度の合成ペプチド、ソマトスタチンアナログ（酢酸オクトレオチド等）が開発され、また最近ではさらに作用時間が長い徐放性製剤も開発されている。

① ホルモン症状のコントロール

多くの NET 細胞には、SSTR の発現が認められ、ソマトスタチンアナログはこれらの SSTR に結合して原因ホルモンの分泌を抑制すると考えられている。消化管ホルモン産生腫瘍患者 15 例 (VIP 産生腫瘍 4 例、カルチノイド症候群 3 例、ガストリン産生腫瘍 8 例) を対象とした国内臨床試験においては、10/15 例に有用性が認められたとされている¹⁾。SSTR には 1~5 までのサブタイプがあり、オクトレオチドは SSTR2 に対して特に高い親和性を示すが、SSTR2 のほか、SSTR1, SSTR3, SSTR5 にも高い親和性を示すソマトスタチンアナログ製剤 (SOM230, pasireotide) の臨床開発も進められている。

② 腫瘍増殖のコントロール

ソマトスタチンアナログはホルモン症状の制御とともに、腫瘍の明らかな縮小や長期間の安定化の報告が以前よりあり、腫瘍増殖抑制効果についても注目されてきた。中腸由来消化管神経内分泌腫瘍の患者を対象にドイツで実施されたソマトスタチンアナログ（酢酸オクトレオチド）徐放性製剤とプラセボとの第Ⅲ相試験においては、無増悪期間がソマトスタチンアナログ群で有意な延長を認めている（中央値: ソマトスタチンアナログ群 14.3 か月、プラセボ群 6 か月間²⁾）。この結果より中腸以外の消化器神経内分泌腫瘍においても同様の効果が得られる可能性があると考えられており、米国 NCCN ガイドラインでは腫瘍増殖抑制を目的とするソマトスタチンアナログの投与を膵 NET においても推奨している。

表 1a 消化管・膵 NET に対する Interferon の成績

| 対象 | 症例数 | 症状改善 (%) | 腫瘍縮小効果 (%) | 報告者 | 報告年 | 文献番号 |
|---------|-----|----------|------------|----------------|------|------|
| C | 7 | 71 | NA | Doberauer C; | 1987 | 3 |
| C, 他 | 27 | 39 | 20 | Moertel CG; | 1989 | 4 |
| C | 12 | 40 | 10 | Hanssen LE; | 1989 | 5 |
| C, 他 | 20 | 55 | 0 | Oberg K; | 1989 | 6 |
| C | 15 | 7 | 0 | Creutzfeldt W; | 1991 | 7 |
| C (?) | 111 | 42 | 15 | Oberg K; | 1991 | 8 |
| C, P | 26 | 66 | 15 | Schöber C; | 1992 | 9 |
| C, 他 | 14 | 50 | 0 | Joensuu H; | 1992 | 10 |
| C, P, 他 | 24 | 60 | 8 | Biesma B; | 1992 | 11 |
| C (?) | 12 | 8 | 16 | Janson ET; | 1992 | 12 |
| C, P, 他 | 34 | 24 | 12 | Bajetta E; | 1993 | 13 |

NA: 評価不能, C: 消化管のみ, C, 他: 消化管+消化管以外 (肺など), C (?): "Carcinoid" とのみ記載されており詳細不明
C, P: 消化管+膵, C, P, 他: 消化管+膵+消化器以外 (肺など)

表 1b 消化管・膵 NET に対する Interferon の治療成績を検討したランダム化比較試験

| 対象 | 症例数 | 症状改善 (%) | 腫瘍縮小効果 (%) | 報告者 | 報告年 | 文献番号 |
|--------------------------------------|-----|----------|------------|----------|------|------|
| Somatostatin analog | 25 | NA | 4 | Faiss S; | 2003 | 14 |
| C, P, 他 Interferon alpha | 27 | NA | 3.7 | | | |
| Somatostatin analog+Interferon alpha | 28 | NA | 7.1 | | | |

NA: 評価不能, C, P, 他: 消化管+膵+消化器以外 (肺など)

b. インターフェロン

消化管・膵 NET に対してインターフェロンがホルモン症状のコントロールや、腫瘍増殖の抑制に有用とする少数例を対象とする報告があり、ランダム化比較試験での十分なエビデンスはないものの、インターフェロンは本疾患に対して特に海外において長く使用されてきた (表 1a)。しかし、副作用については全身倦怠感、うつ、骨髄抑制などが高頻度に出現することや、有効性についても腫瘍縮小効果がない、あるいはわずかであること、ホルモン症状のコントロールについては近年ではソマトスタチンアナログが多用されていること、などから本剤が選択される頻度はかなり減少している。また 2003 年に報告されたランダム化比較試験においてソマトスタチンアナログ単独、インターフェロン単独、2 剤併用の 3 群比較にて明らかな差が無かった (表 1b)¹⁴⁾ ことなどから、最近では本剤投与の妥当性は懐疑的と考えられている。またわが国では保険償還の問題もあり、ほとんど用いられていない。

c. 細胞傷害性抗がん剤

① Streptozocin

Streptozocin はアルキル化剤の 1 種で本邦では製造販売されていない。1992 年に Moertel らは膵 NET を対象に Chlorozotocin, Streptozocin+5FU, Streptozocin+Doxorubicin の 3 群を比較する第Ⅲ相試験を実施し、Streptozocin+Doxorubicin が奏効率、生存期間とも有意に良好な成績であったことを報告している (表 2a, 図

1)¹⁶⁾。この第Ⅲ相試験では Streptozocin+Doxorubicin 併用療法の奏効率は 69% と非常に高率であったが、その後実施された 2 つの後ろ向き解析では奏効率はわずかに 6% であったこと^{17,18)} や、Streptozocin+Doxorubicin+5-FU 併用療法についての後ろ向き解析でも 39% と報告されたこと (表 2b)¹⁹⁾ などから、先の第Ⅲ相試験の成績に対して懐疑的にとらえる向きもある。しかし、Streptozocin は消化管 NET においても本剤を含むレジメンがランダム化比較試験において生存期間の延長を示しており²⁰⁾、膵・消化管 NET に対するキードラックの 1 つと考えられている。本邦においても承認を目指した臨床試験の実施が予定されている。

② Dacarbazine/temozolomide

アルキル化剤である Dacarbazine は膵 NET 50 例を対象に臨床試験が実施されており、奏効率 34%、生存期間 19.3 か月と比較的良好な成績が示されている (表 3a)²¹⁾。Dacarbazine の副作用を軽減した経口抗がん剤である Temozolomide は複数の臨床試験において検討されており、副作用も軽微であることから他の抗がん剤との併用療法も検討されるなど、海外では特に期待されている薬剤である。しかしいずれもが小規模な試験であり、ランダム化比較試験は実施されていないため (表 3b)、有効性に対するエビデンスは不十分と考えられている。またわが国ではいずれの薬剤も本疾患に対して保険適応が得られていない。

表 2a 腭 NET に対する Streptozocin の臨床試験の成績

| | 症例数 | 奏効率 (%) | 生存期間中央値 (月) | 報告者, 報告年 | 文献番号 |
|--------------------------|-----|---------|-------------|------------------|------|
| Streptozocin | 42 | 36 | 16.5 | Moertel CG; 1980 | 15 |
| Streptozocin+5-FU | 42 | 63 | 26 | | |
| Chlorozotocin | 33 | 30 | 18 | Moertel C; 1992 | 16 |
| Streptozocin+5-FU | 33 | 45 | 16.8 | | |
| Streptozocin+Doxorubicin | 36 | 69 | 26.4 | | |

表 2b 腭 NET に対する Streptozocin の後ろ向き解析の成績

| | 症例数 | 奏効率 (%) | 生存期間中央値 (月) | 報告者, 報告年 | 文献番号 |
|-------------------------------|-----|---------|-------------|--------------------|------|
| Streptozocin+Doxorubicin | 16 | 6 | NA | Cheng PN; 1999 | 17 |
| Streptozocin+Doxorubicin | 16 | 6 | 20.2 | McCollum AD; 2004 | 18 |
| Streptozocin+Doxorubicin+5-FU | 84 | 39 | 37 | Kouvaraki MA; 2004 | 19 |

NA: 評価不能

表 3a 腭 NET に対する Dacarbazine の成績

| | 症例数 | 奏効率 (%) | 生存期間中央値 (月) | 報告者, 報告年 | 文献番号 |
|-------------|-----|---------|-------------|---------------------|------|
| Dacarbazine | 50 | 34 | 19.3 | Ramanathan RK, 2001 | 21 |

表 3b 腭 NET に対する Temozolomide の成績

| | 症例数 | 奏効率 (%) | 生存期間中央値 (月) | 報告者, 報告年 | 文献番号 |
|---------------------------|-----|---------|-------------|--------------------|------|
| Temozolomide | 12 | 8 | NA | Ekeblad S, 2007 | 22 |
| Temozolomide+Thalidomide | 11 | 45 | NA | Kulke MH, 2006 | 23 |
| Temozolomide+Capecitabine | 30 | 70 | 2 年生存率: 92% | Strosberg JR, 2010 | 24 |

NA: 評価不能

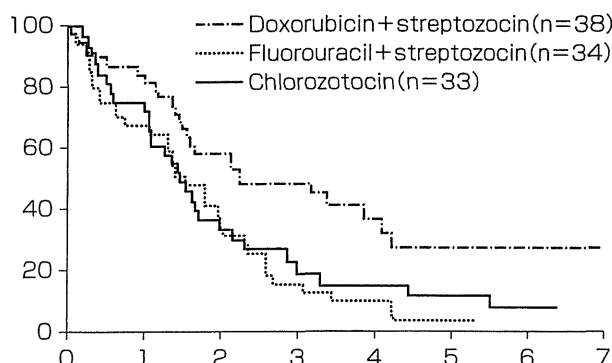


図 1 腭 NET を対象に実施されたランダム化比較試験の成績

Streptozocin+Doxorubicin 併用療法は Chlorozotocin, Streptozocin+5-FU に比べて有意に良好な生存期間を示した¹⁶⁾。

d. 分子標的治療薬

分子生物学の発達により腭 NET にも複数の増殖因子やその受容体が高発現していることが明らかにされ, これらの増殖活性を阻害する分子標的治療薬の臨床試験が進行している。

① Sunitinib

Sunitinib は vascular endothelial growth factor

(VEGF), platelet-derived growth factor receptor (PDGFR), stem cell factor receptor (KIT), glial cell line-derived neurotrophic factor receptor, FMS-like tyrosine kinase (FLT) などのチロシンキナーゼ阻害薬である。腭 NET を対象に海外で実施された第Ⅲ相試験²⁵⁾において, プラセボ群と比較し無増悪生存期間 (Sunitinib 群中央値 11.4 か月, プラセボ群中央値 5.5 か月, ハザード比 0.42, $p < 0.001$), 生存期間 (ハザード比 0.41, $p = 0.02$) とともに有意に良好な成績を示したことが報告された。解析時点では sunitinib 群 9 例 (10%), プラセボ群 21 例 (25%) のみが死亡しており, 大部分の症例は生存していたが, その後の追跡調査においては両群間の生存期間の有意差はなくなっていることが報告された²⁶⁾。本邦においても承認を目指した臨床試験が開始されている。

② Everolimus

Everolimus はラパマイシンの誘導体で mTOR を阻害する。免疫抑制剤として開発が進められ, 抗がん活性をも有することから多くのがん種に対して臨床試験が進められている。腭 NET に対しても第Ⅲ相試験が実施され, 主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が示さ

れた (Everolimus 群中央値 11.04 か月, プラセボ群中央値 4.60 か月, ハザード比 0.35, $p < 0.001$)²⁷⁾。この試験ではプラセボ群に対しても 2 次治療として Everolimus の投与を許容する試験デザインを採用していたため, 両群間の生存期間には有意な差がなかったが, 本剤の副作用が比較的軽微なことや, 消化管 NET を対象として実施された第Ⅲ相試験においても良好な成績が示されたことから, 今後多くの患者に使用されることが予想される。この第Ⅲ相試験には我が国も参加して実施されており, 現在本邦においても承認申請中である。

③ Bevacizumab

Bevacizumab は, VEGFR に対するモノクローナル抗体であり, VEGF の働きを阻害することにより血管新生ならびに, 腫瘍の増殖・転移を抑制する。消化管 NET に対して Bevacizumab と Interferon alfa-2b とを比較するランダム化第Ⅱ相試験が実施されており, 奏効率, 18 週後まで無増悪例の割合 (PFS rate) が Bevacizumab 群で良好な傾向であった²⁸⁾。現在米国の Southwest Oncology Group で第Ⅲ相試験が進められているほか, 他の分子標的治療薬や殺細胞性抗がん剤との併用療法の第Ⅱ相試験が進行している。

④ その他の分子標的治療薬

Sorafenib は, VEGFR, FLT, PDGFR, fibroblast growth factor receptor (FGFR) などの複数のチロシンキナーゼや Raf キナーゼなどを阻害するマルチキナーゼ阻害薬である。NET に対して 11% の奏効率が報告されている²⁹⁾。Imatinib は Ph 染色体の遺伝子産物 Bcr-Abl, PDGFR, KIT などの複数のチロシンキナーゼ阻害薬であり, 消化管 NET に対して 4% の奏効率が示されている³⁰⁾。Gefitinib は epidermal growth factor receptor (EGFR) のチロシンキナーゼ阻害薬であり, 第Ⅱ相試験が実施されているが, 膵 NET に対しては奏効率 (0%), 無増悪生存期間 (中央値 4 月) とともに不良であった³¹⁾。Temsirolimus は静注 mTOR 阻害剤であり, 第Ⅱ相試験において膵 NET では奏効率 7%, 無増悪生存期間中央値 10.6 月と報告されている³²⁾。

現在進行中の臨床試験には, インスリン様成長因子 1 受容体 (IGF1R) 阻害剤である AMG-479 や IMC-A12, また VEGF, PDGF, KIT などの阻害作用を有する AMG706 (motesanib) や Pazopanib, さらには HER (human epidermal growth factor receptor) 2 受容体阻害剤 Pertuzuma と EGFR のチロシンキナーゼ阻害剤 Erlotinib の併用療法など, 多くの第Ⅱ相試験が実施されている。

2) NET G1/G2 (高分化型) に対する薬物療法適応の指針

a. 切除可能例

切除可能例を対象とした補助薬物療法のランダム化比較試験はこれまでに報告がない。そのため, 切除可能例に対しては科学的根拠に基づく補助薬物療法の推奨はなく, 通常は術後経過観察が一般的である。今後, 切除不能例において有用性を示した薬剤を中心に, 臨床試験が進められる可能性があり, これらの研究成果が待たれている。

b. 切除不能局所進行例

通常型膵がんや NEC (低分化型) と異なり, 周囲臓器への浸潤傾向が少ない本疾患においては, 遠隔転移を認めず, 膵原発巣のみが原因で切除困難例と判断される例はまれであり, 切除不能局所進行例のみを対象とした臨床試験も報告されていないため, 本病態に対する独立した治療戦略は明らかにされていない。

c. 切除不能遠隔転移例

切除不能例に対してランダム化比較試験で生存期間あるいは無増悪生存期間の有意な延長を認めさせた薬剤は, Streptozocin+Doxorubicin, Sunitinib, Everolimus であるが, 本邦では Streptozocin は製造販売が行われておらず, Sunitinib, Everolimus は本疾患に対して現時点では未承認である。標準治療として保険適応の範囲内で実施可能な治療法はなく, これらの薬剤の早期承認が待たれている。Somatostatin analog は中腸由来 NET を対象としたランダム化比較試験 (PROMID 試験) において無増悪生存期間を有意に延長していることから, 本疾患に対しても有効である可能性が高いと考えられている。

2. 低分化型膵神経内分泌腫瘍 (NEC) に対する治療

NEC (低分化型) に対しては病理学的にも臨床的にも類似の性格を有する小細胞肺癌の治療に準じ, 白金製剤をベースとした多剤併用療法が多用されている。進行例を対象に臨床試験や後ろ向き解析がされているが, ランダム化比較試験は実施されていない。ここではこれまでに報告されている進行例に対する臨床試験の成績を中心に解説する。

1) これまでの報告

a. Etoposide+Cisplatin

本併用療法は小細胞肺癌に対する標準治療であり, 消化器由来の低分化型 NET に対しても比較的良好的な奏効率が報告されている。しかしこれまでにランダム化比較試験は実施されておらず, 延命効果は証明されていない (表 4a)。

b. Irinotecan+Cisplatin

本邦で実施された小細胞肺癌に対する第Ⅲ相試験に

表 4a 消化管・膵 NEC に対する Etoposide+Cisplatin の成績

| 対象 | 症例数 | 奏効率 (%) | 生存期間中央値 (月) | 報告者 | 報告年 | 文献番号 |
|-----------------------------|-----|---------|-------------|--------------|------|------|
| 消化管・膵 NEC (Anaplastic type) | 18 | 67 | 19 | Moertel CG | 1991 | 32 |
| 消化管・膵 NEC (低分化型) | 41 | 42 | 15 | Mitry E | 1999 | 33 |
| 前腸由来 NEC (Atypical type) | 5 | 40 | NA | Fjällskog ML | 2001 | 34 |
| 膵 NEC | 3 | 67 | NA | Fjällskog ML | 2001 | 35 |
| 肝胆膵由来 NEC | 21 | 14 | 5.8 | Iwasa S | 2010 | 36 |

NA: 評価不能

表 4b 消化管・膵 NEC に対する Irinotecan+Cisplatin の成績

| 対象 | 症例数 | 奏効率 (%) | 生存期間中央値 (月) | 報告者 | 報告年 | 文献番号 |
|---------------------------|-----|---------|-------------|----------|------|------|
| 消化管・膵 NEC (NET G1/G2 を含む) | 15 | 7 | 11 | Kulke MH | 2006 | 37 |
| 消化管・膵 NEC | 19 | 58 | NA | Mani MA | 2008 | 38 |
| 食道 NEC | 41 | 83 | 14 | Chin K | 2008 | 39 |
| 胃 NEC (NET G1/G2 を含む) | 36 | 64 | 10 | Tsuda N | 2007 | 40 |

NA: 評価不能

において本併用療法が Etoposide+Cisplatin を生存期間において凌駕したことが示されたことから、特に我が国においては本疾患に対しても広く用いられている (表 4b)。本併用療法も Etoposide+Cisplatin と同様高い奏効率が示されているが、ランダム化比較試験による延命効果は確認されていない。

2) NEC (低分化型) に対する薬物療法の適応

NEC (低分化型) は進行速度が速く、ホルモン症状を呈する患者が少ないために、診断時には遠隔転移を有する進行癌であることが大部分であり、上記の白金製剤をベースとした多剤併用療法はこのような症例を対象にして実施されることがほとんどであり、また臨床試験の成績もこのような症例を対象として報告されている。米国の NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guideline では小細胞肺癌に対するエビデンスを拠りどころとして、これらの薬物療法を遠隔転移例だけではなく、切除例に対する補助療法として、また局所進行例に対する化学放射線療法としても実施することを推奨している。ただし、切除可能例や局所進行例はまれであり、これらを対象としたまとまった治療成績の報告はなく、その妥当性についてはほとんど検証されていない。

おわりに

膵神経内分泌腫瘍は患者数が比較的少なく、大規模な臨床試験の実施が容易ではないため、薬物療法の開発が遅れていた。しかし、最近分子標的治療薬を中心に新しい確実な知見が得られたことから現在多くの注目を集めており、今後さらなる治療開発が進むものと期待されている。

文 献

- 1) 清野 裕ほか: 消化管ホルモン産生腫瘍に対する酢酸オクトレオチド (SMS 201-995) の多施設臨床試験。ホルモンと臨床 36(6): 581-590, 1988.
- 2) Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al: Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 27(28): 4656-4663, 2009.
- 3) Doberauer C, Niederle N, Kloke O, et al: Treatment of metastasized carcinoid tumor of the ileum and cecum with recombinant alpha-2b interferon. *Onkologie* 10(6): 340-344, 1987.
- 4) Moertel CG, Rubin J, Kvols LK, et al: Therapy of metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome with recombinant leukocyte A interferon. *J Clin Oncol* 7(7): 865-868, 1989.
- 5) Hanssen LE, Schruppf E, Kolbenstvedt AN, et al: Treatment of malignant metastatic midgut carcinoid tumours with recombinant human alpha2b interferon with or without prior hepatic artery embolization. *Scand J Gastroenterol* 24: 787-795, 1989.
- 6) Oberg K, Alm G, Magnusson A, et al: Treatment of malignant carcinoid tumors with recombinant interferon alfa-2b: development of neutralizing interferon antibodies and possible loss of antitumor activity. *J Natl Cancer Inst* 81(7): 531-535, 1989.
- 7) Creutzfeldt W, Bartsch HH, Jacobaschke U, et al: Treatment of gastrointestinal endocrine tumours with interferon-alpha and octreotide. *Acta Oncol* 30(4): 529-535, 1991.
- 8) Oberg K and Eriksson B: The role of interferons in the management of carcinoid tumours. *Br J Haematol* 79 (Suppl 1): 74-77, 1991.
- 9) Schöber C, Schmoll E, Schmoll HJ, et al: Antitumour effect and symptomatic control with interferon alpha 2b in patients with endocrine active tumours. *Eur J Cancer* 28A(10): 1664-1666, 1992.
- 10) Joensuu H, Alanen K, Klemi PJ, et al: Treatment of metastatic carcinoid tumour with recombinant interferon alfa. *Eur J Cancer* 28A(10): 1650-1653, 1992.
- 11) Biesma B, Willemse PH, Mulder NH, et al: Recombinant

- interferon alpha-2b in patients with metastatic apudomas: effect on tumours and tumour markers. *Br J Cancer* **66**(5): 850-855, 1992.
- 12) Janson ET, Rönnblom L, Ahlström H, *et al*: Treatment with alpha-interferon versus alpha-interferon in combination with streptozocin and doxorubicin in patients with malignant carcinoid tumors: a randomized trial. *Ann Oncol* **3**(8): 635-638, 1992.
 - 13) Bajetta E, Zilembo N, Di Bartolomeo M, *et al*: Treatment of metastatic carcinoids and other neuroendocrine tumors with recombinant interferon-alpha-2a. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer* **72**(10): 3099-3105, 1993.
 - 14) Faiss S, Pape UF, Böhmig M, *et al*: Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors—the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* **21**(14): 2689-2696, 2003.
 - 15) Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA, *et al*: Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* **303**(21): 1189-1194, 1980.
 - 16) Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, *et al*: Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* **326**(8): 519-523, 1992.
 - 17) Cheng PN and Saltz LB: Failure to confirm major objective antitumor activity for streptozocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma. *Cancer* **86**(6): 944-948, 1999.
 - 18) McCollum AD, Kulke MH, Ryan DP, *et al*: Lack of efficacy of streptozocin and doxorubicin in patients with advanced pancreatic endocrine tumors. *Am J Clin Oncol* **27**(5): 485-488, 2004.
 - 19) Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, *et al*: Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* **22**(23): 4762-4771, 2004.
 - 20) Sun W, Lipsitz S, Catalano P, *et al*: Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol* **23**(22): 4897-4904, 2005.
 - 21) Ramanathan RK, Cnaan A, Hahn RG, *et al*: Phase II trial of dacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma. Study of the Eastern Cooperative Oncology Group—E6282. *Ann Oncol* **12**(8): 1139-1143, 2001.
 - 22) Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, *et al*: Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* **13**(10): 2986-2991, 2007.
 - 23) Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, *et al*: Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* **24**(3): 401-406, 2006.
 - 24) Strosberg JR, Fine RL, Choi J, *et al*: First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* **117**(2): 268-275, 2011.
 - 25) Raymond E, Dahan L, Raoul JL, *et al*: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* **364**(6): 501-513, 2011.
 - 26) Raymond E, Niccoli P, Raoul J, *et al*: Updated overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) by blinded independent central review (BICR) of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for patients (Pts) with advanced unresectable pancreatic neuroendocrine tumors (NET). *J Clin Oncol* **29** (15 suppl) 2011: ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 4008, 2011.
 - 27) Yao JC, Shah MH, Ito T, *et al*: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* **364**(6): 514-523, 2011.
 - 28) Yao JC, Phan A, Hoff PM, *et al*: Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol* **26**(8): 1316-1323, 2008.
 - 29) Hobday TJ, Rubin J, Holen K, *et al*: MC044h, a phase II trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic neuroendocrine tumors (NET): A Phase II Consortium (P2C) study. *J Clin Oncol* **25**(S): abstract No. 4504, 2007.
 - 30) Yao JC, Zhang JX, Rashid A, *et al*: Clinical and *in vitro* studies of imatinib in advanced carcinoid tumors. *Clin Cancer Res* **13**(1): 234-240, 2007.
 - 31) Hobday TJ, Holen K, Donehower R, *et al*: A phase II trial of gefitinib in patients (pts) with progressive metastatic neuroendocrine tumors (NET): A Phase II Consortium (P2C) study. *J Clin Oncol* **24**(S): abstract No. 4043, 2006.
 - 32) Duran I, Kortmansky J, Singh D, *et al*: A phase II clinical and pharmacodynamic study of temsirolimus in advanced neuroendocrine carcinomas. *Br J Cancer* **95**(9): 1148-1154, 2006.
 - 33) Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, *et al*: Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* **68**(2): 227-232, 1991.
 - 34) Mitry E, Baudin E, Ducreux M, *et al*: Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* **81**(8): 1351-1355, 1999.
 - 35) Fjällskog ML, Granberg DP, Welin SL, *et al*: Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* **92**(5): 1101-1107, 2001.
 - 36) Iwasa S, Morizane C, Okusaka T, *et al*: Cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the hepatobiliary tract and pancreas. *Jpn J Clin Oncol* **40**(4): 313-318, 2010.
 - 37) Kulke MH, Wu B, Ryan DP, *et al*: A phase II trial of irinotecan and cisplatin in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Dig Dis Sci* **51**(6): 1033-1038, 2006.
 - 38) Mani MA, Shroff RT, Jacobs C, *et al*: A phase II study of irinotecan and cisplatin for metastatic or unresectable high grade neuroendocrine carcinoma. *J Clin Oncol* **26**(S): abstract No. 15550, 2008.
 - 39) Chin K, Baba S, Hosaka H, *et al*: Irinotecan plus cisplatin for therapy of small-cell carcinoma of the esophagus: report of 12 cases from single institution experience. *Jpn J Clin Oncol* **38**(6): 426-431, 2008.
 - 40) Tsuda N, Kato K, Takahara D, *et al*: Neuroendocrine tumor (NET) of the stomach: Institutional experience and efficacy of irinotecan (CPT-11) plus cisplatin (CDDP): ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, abstract No. 82, 2007.

膵がん・胆道がんの治療

——ゲムシタビンから分子標的治療薬まで

膵臓がんと胆道がんは予後の悪いがんの筆頭だ。長くゲムシタビンだけに頼って化学療法を行う時代が続いてきたが、最近になりTS-1、エルロチニブが導入、さらに多剤併用レジメンFOLFIRINOX療法や抗体やペプチドワクチンなども治療薬候補として浮上してきた。この分野の第一人者である国立がん研究センターの奥坂拓志氏に、膵臓がんと胆道がんの化学療法をめぐる最近の動向を解説してもらった。

国立がん研究センター中央病院 肝胆膵腫瘍科 副科長

奥坂 拓志

1. はじめに

進行膵臓がんに対して2001年にゲムシタビンが本邦でも承認を受けて10年が経過した。化学療法が最も効き難いといわれていた膵臓がんに対しても有効な化学療法剤が現れたことで、この10年間に多くの製薬メーカーがしのぎを削って膵臓がんに対する新薬開発を目指して臨床試験を実施してきた。その多くは明らかな有用性を示すことができず、膵臓がんにおける新薬開発の難しさを再確認する結果となったが、この数年間では新たな動きも出てきている。

また胆道がんにおいては、進行例に対してこれまでは明らかな延命効果を示す治療法は確立していなかったが、2010年にゲムシタビンとシスプラチンの併用療法が有用性を示し、新たな時代の幕開けを迎えている。

2. 膵がん

A. ゲムシタビン承認後の新治療開発の潮流

進行膵臓がん患者を対象にゲムシタビンと5-FUを比較する第Ⅲ相試験が北米で実施され、1997

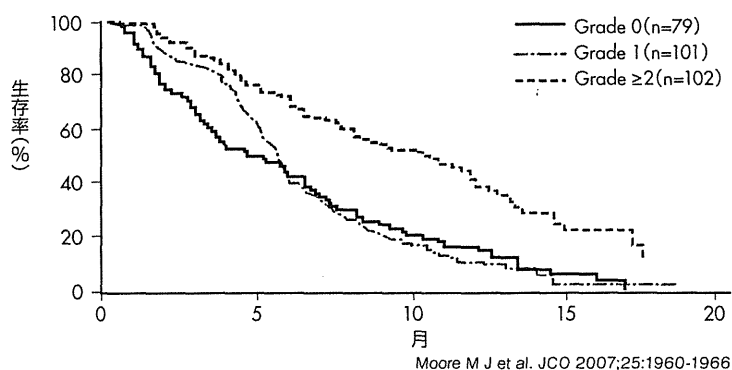
年にゲムシタビンが統計学的に有意な延命効果を示したことが報告された。ゲムシタビンは2001年に本邦でも膵臓がんに対する適応拡大が承認され、以後、進行膵臓がんに対するグローバルスタンダードとして位置付けられてきた。ゲムシタビンの膵臓がんに対する承認をきっかけに、進行膵臓がんを対象に多くの新薬の臨床試験が開始されている。

これまでに最も多く行われた第Ⅲ相試験は、新薬とゲムシタビンの併用療法をゲムシタビン単独療法と比較し、新薬による上乗せ効果を検討するタイプの試験であり、現在までに両群の生存期間に有意差を示しているのは、エルロチニブとゲムシタビン併用療法のみである。次に多く検討された第Ⅲ相試験としては、ゲムシタビンを含まない新レジメンとゲムシタビン単独療法を比較し、新レジメンの優越性を検証する第Ⅲ相試験であり、現在までに両群の生存期間に有意差を示しているのは、後述するFOLFIRINOX療法(本邦未承認)のみである。第3のタイプの第Ⅲ相試験としては、ゲムシタビンを含まない新レジメンとゲムシタビン単独療法を比較し、新レジメンの非劣性を検証する第Ⅲ相試験であり、現在までに統計学的に非劣性を証明したのは、TS-1単独療法のみである。

B. エルロチニブ

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

図1● エルロチニブ+ゲムシタビン併用療法の皮疹と生存期間の関係



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

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

C. FOLFIRINOX療法

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

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

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

図2● FOLFIRINOX療法のレジメン

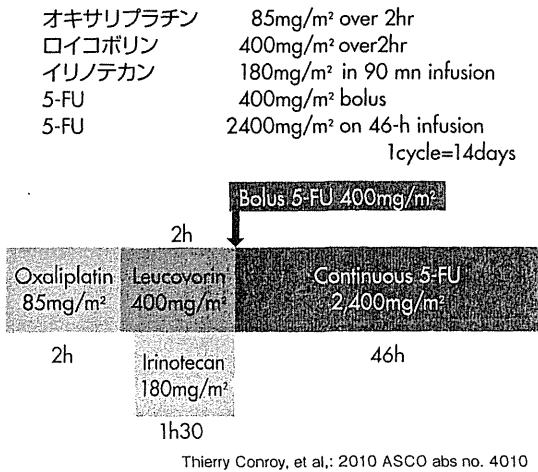
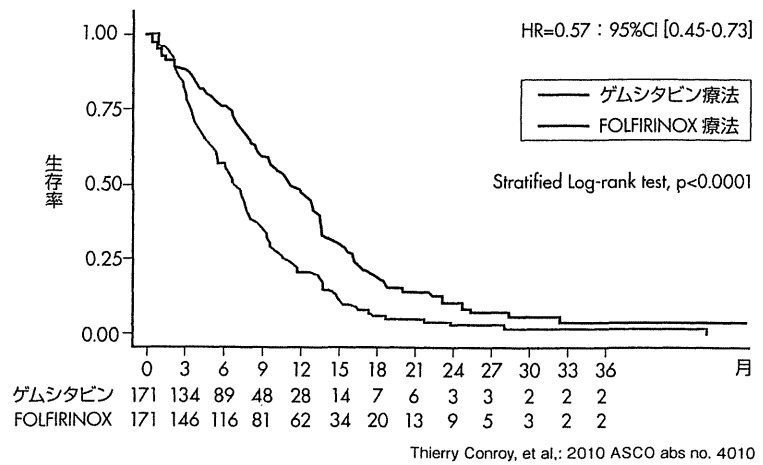


図3● ゲムシタビン単独療法とFOLFIRINOX療法の比較 (全生存期間)



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

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

D. TS-1

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

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

E. 1次治療開発の展望

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

さらに国内では分子標的治療薬の第III相試験

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

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

F. 2次治療

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

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

G. 切除可能例に対する補助化学療法

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

3. 胆道がん

A. 胆道がんに対する新治療開発の潮流

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

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

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

B. ゲムシタピン+シスプラチン併用療法

ゲムシタピン+シスプラチン併用療法は、ゲムシタピン1000mg/m²、シスプラチン25mg/m²をday 1とday 8に投与し、これを3週毎に繰り返す、英国第Ⅲ相試験では6カ月間、本邦ランダム化第Ⅱ相試験では12カ月間、継続している。

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

C. 今後の進行胆道がんに対する治療開発の展望

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

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

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

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


D. 切除可能例に対する補助化学療法

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

4. おわりに

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

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

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

第5節 胆道がんでの臨床試験デザイン

はじめに

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

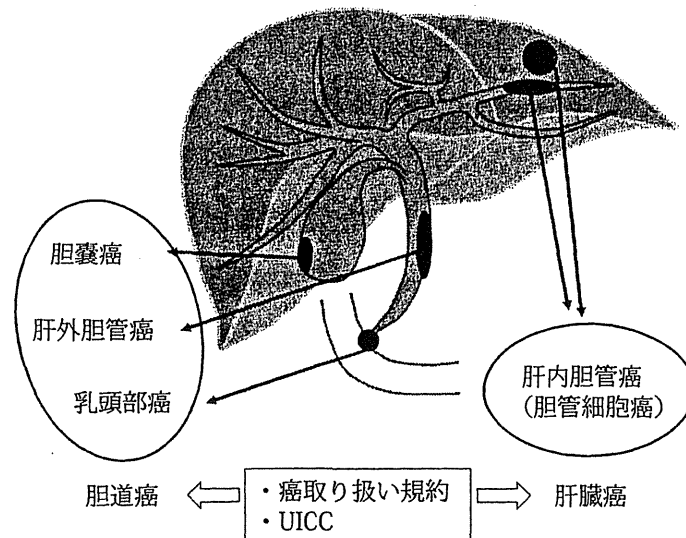


図1 胆道癌の分類

1. 胆道がんの疫学について

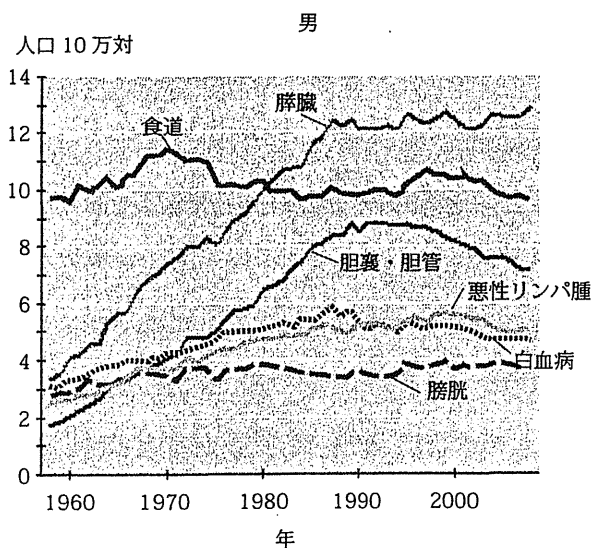
WHO Mortality Databaseによると、表1に示す通り、日本の胆道がんによる2008年の年間死亡数は20379人である(肝内胆管がんを除く胆道がん17311人、肝内胆管がん3068人)。また、厚生労働省による人口動態統計によると、2004年の罹患数は19691人である(肝内胆管がんを除く胆道がん)。予後不良の疾患で年間の罹患率はほぼ死亡率と類似した値である。わが国の年齢調整死亡率および年齢調整罹患率は1990年前後まで上昇を続けたがそれ以後は横ば

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

表 1 日本の胆道がん死亡者数 (2008 年)

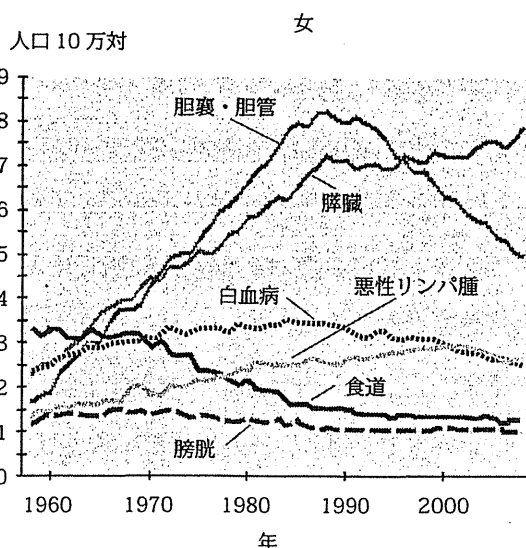
| ICD コード (ICD10) | 分類 | 死亡者数 |
|-----------------|-------------|-----------|
| C22.1 | 肝内胆管 | 3068 |
| C23 | 胆嚢 | 6500 |
| C24.0 | 肝外胆管 | 9611 |
| C24.1 | Vater 乳頭膨大部 | 968 |
| C24.8 | 胆道の境界部病巣 | 36 |
| C24.9 | 胆道, 部位不明 | 196 |
| | | 合計: 20379 |

WHO Mortality Database



食道
 膵臓
 悪性リンパ腫
 胆嚢・胆管
 膀胱
 白血病

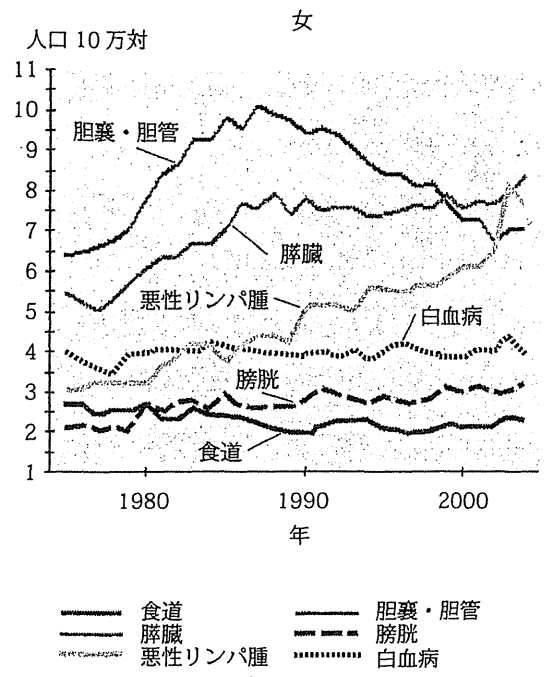
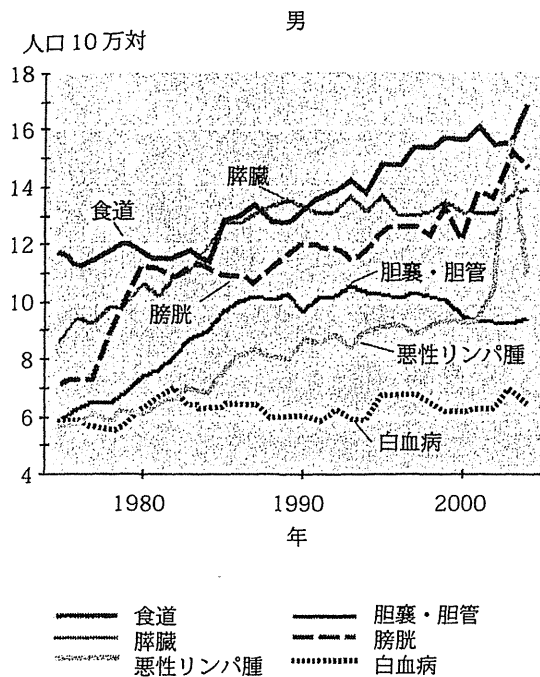
資料：国立がんセンターがん対策情報センター
 Source: Center for Cancer Control and Information Services.
 National Cancer Center, Japan



胆嚢・胆管
 膵臓
 悪性リンパ腫
 食道
 膀胱
 白血病

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

図 2 部位別がん年齢調整死亡率の推移 (1958 年 -2008 年)



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

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

図3 部位別がん年齢調整罹患率の推移 (1975年-2004年)

2. 疾患の特徴

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

2.1 多がん種の総称

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

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

2.2 胆道閉塞の合併が多い

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

3. 進行胆道がん治療開発の現状

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

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

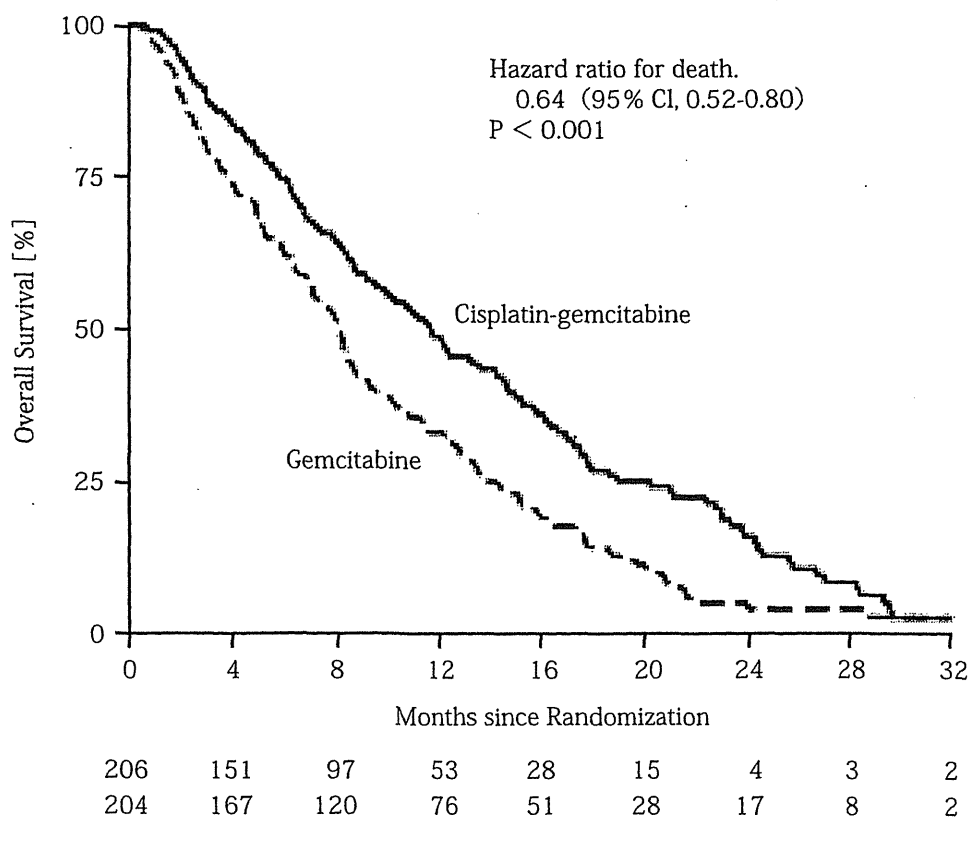


図 4 ABC-02 試験における 2 群の生存曲線

3.1 進行胆道がんにおける分子標的薬の開発

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

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

4. 各フェーズの試験デザイン

4.1 第 I 相試験

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

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