

領域で開発する場合は、他癌種とは別に投与量を検討しなおすなど、特別の配慮が必要となる可能性もある。

胆道閉塞の部位やドレナージに用いているデバイスによって胆管炎の起こしやすさにも差があると考えられているが、抗癌剤投与中の胆管炎のリスク因子に関してはまだ十分なデータはない。一般的には胆道閉塞部位が肝門部胆管での泣き分かれの状態（胆管右枝と左枝や、前区域枝と後区域枝といった胆管同士が腫瘍で分断されている状態）は、下部胆管のみが閉塞している状態よりも胆管炎は起こしやすいと言われている。また、胆管炎のリスクという観点からは、内瘻と外瘻では外瘻の方が¹⁰⁾、チューブステントとメタリックステントではメタリックステントの方が有利とされている¹¹⁾。つまり、下部胆管閉塞に対して外瘻（PTCD）を行っている状態は比較的ドレナージトラブルのリスクは低い、もしくは起こるにしても早期発見できる可能性が高いと考えられている。

4.2 第II相試験

表2に進行胆道癌を対象として施行された、もしくは現在進行中の分子標的薬剤の臨床試験のスタディデザインの一覧を示す。多くが第II相試験で、分子標的薬単剤のものから、分子標的薬同士の併用療法、細胞傷害性薬剤と分子標的薬の併用療法などが第II相試験で評価されている。分子標的薬単剤では奏効率も低く、無増悪生存期間、全生存期間ともに満足できる結果ではなく、治療効果は不十分といわざるを得ない¹²⁻¹⁴⁾。分子標的薬同士の併用療法では、Erlotinib + Bevacizumab 併用療法や Sorafenib + Erlotinib 併用療法（試験進行中）が挙げられる。前者はすでに紙上発表されており、奏効率12%、無増悪生存期間4.4ヶ月、生存期間中央値9.9ヶ月と比較的良好な治療成績が報告され¹⁵⁾、治療開発のひとつの方向性として興味深い。細胞傷害性薬剤と分子標的薬の併用療法の第II相試験は現在最も積極的に試みられている。ABC-02の結果を受けて Gemcitabine + Cisplatin + α の組み合わせで開発を行うものもあるが、Gemcitabine + Oxaliplatin + α をはじめとした別の組み合わせも多い¹⁶⁾。研究デザインの特徴としては、単アーム試験では無増悪生存期間や、「〇か月（もしくは〇週）時点での無増悪生存割合」、といったエンドポイントが多用されていることが挙げられる。分子標的薬の上乗せ効果として、奏効率での差が出にくいと考えられていること、ランダム化デザインによる必要症例数増加を避けたいことなどから単アームで分子標的薬の良さを表現するために考案されたエンドポイントといえる。しかし胆道癌の治療開発において生存期間の適切なサロゲートエンドポイントが何かはまだ分かっていないのが現状である。さらに、胆道癌のように、複数の原発臓器の総称で、原発臓器ごとに生物学的性格が異なる疾患群が混在している場合、単アーム試験では対象患者のセレクトションバイアスにより治療成績は大きな影響を受けやすいことは考慮すべきである。一方、細胞

表2 分子標的薬の開発状況と試験デザイン

| 細胞障害性薬剤 | | 分子標的薬剤 | 報告 | エンドポイント | アーム | phase | n | 奏効率 | MST | PFS |
|--------------|---|-------------------------|------------|----------------------------------|-----|--------|---------|-----|-------|------|
| | | Erlotinib | 紙上発表済み | 24週時点の無増悪生存割合 | 1 | II | 42 | 8% | 7.5m | 2.6m |
| | | Lapatinib | 紙上発表済み | 奏効率 | 1 | II | 17 | 0% | 5.2m | 1.8m |
| | | Erlotinib + Bevacizumab | 紙上発表済み | 奏効率 | 1 | II | 49 | 12% | 9.9m | 4.4m |
| | | Sorafenib | 紙上発表済み | 12週時点の無増悪生存割合 | 1 | II | 46 | 2% | 4.4m | 2.3m |
| GEM + Oxal | + | Bevacizumab | 紙上発表済み | 無増悪生存期間 | 1 | II | 35 | 40% | 12.7m | 7.0m |
| GEM + Oxal | ± | Erlotinib | 未発表 | 増悪までの期間 | 2 | III | 180 | | | |
| GEM + Oxal | ± | Cetuximab | 中間報告(ASCO) | 4ヶ月時点の無増悪生存割合 | 2 | rII | 100 | | | |
| GEM + Oxal | + | Cetuximab | 未発表 | 奏効率 | 1 | II | 30 | | | |
| GEM + Oxal | + | Sorafenib | 未発表 | 推奨投与量 (I), 9ヶ月時点の無増悪生存割合 (II) | 1 | I/II | 40 (II) | | | |
| GEM + CDDP | ± | Cediranib (ABC-03) | 未発表 | 無増悪生存期間 | 2 | II/III | 136 | | | |
| GEM + CDDP | + | Sorafenib | 未発表 | 6ヶ月時点の無増悪生存割合 | 1 | II | 39 | | | |
| GEM + Cape | | Bevacizumab | 未発表 | 無増悪生存割合 | 1 | II | 50 | | | |
| GEM + CPT-11 | + | Panitumumab | 未発表 | 5ヶ月時点の無増悪生存割合 | 1 | II | 45 | | | |
| GEM | ± | Sorafenib | 未発表 | 無増悪生存期間 | 2 | rII | 96 | | | |
| GEM | + | Cetuximab | 未発表 | 無増悪生存期間 | 1 | II | 43 | | | |
| GEM | ± | Vandetanib | 未発表 | 無増悪生存期間 | 3 | rII | 174 | | | |
| Cap + Oxal | + | Sorafenib | 未発表 | 最大耐容量 (I), 奏効率 (II) | 1 | I/II | 48 | | | |
| FOLFOX6 | + | Bevacizumab | 未発表 | 無増悪生存期間 | 1 | II | 24 | | | |
| Docetaxel | + | Erlotinib | 未発表 | 16週時点の無増悪生存割合 | 1 | II | 39 | | | |
| | | Bortezomib | 未発表 | 奏効率 | 1 | II | 35 | | | |
| | | AZD6244 | 未発表 | 奏効率 | 1 | II | 35 | | | |
| | | Trastuzumab | 未発表 | 奏効率 | 1 | II | 32 | | | |
| | | RAD-001 | 未発表 | 腫瘍制御 | 1 | II | 27 | | | |
| | | Sorafenib + Erlotinib | 未発表 | 無増悪生存期間 | 1 | II | 50 | | | |

傷害性薬剤と分子標的薬の併用療法の第 II 相試験ではランダム化第 II 相試験のデザインを採用しているものが比較的多いのも特徴である。これは細胞傷害性薬剤同士の組み合わせの場合も比較的多く用いられている手法である。最近行われた国内外の細胞傷害性薬剤同士の組み合わせを比較した第 II 相試験は、海外で行われた ABC-01 試験、国内で行われた BT-22 試験、JCOG0805 試験などが挙げられ、いずれもランダム化第 II 相試験の形態をとっている。ランダム化デザインは必要症例数が多くなる欠点はあるものの、試験アーム間の背景因子の均衡は保たれることから胆道癌のような異なる疾患群が混在する疾患の場合には適したデザインなのかもしれない。

4.3 第 III 相試験

胆道癌領域で、分子標的薬剤を用いた第 III 相試験としては、現在進行中の Gemcitabine + Cisplatin ± Cediranib (ABC-03) の第 II/III 相試験や、Gemcitabine + Oxaliplatin ± Erlotinib の第 III 相試験が挙げられる。前者は II/III 相と設定されており、予定登録数は 136 例、プライマリーエンドポイントは無増悪生存期間、後者は第 III 相となっているものの予定登録数は 180 例と第 III 相試験としては少な目の設定で、プライマリーエンドポイントも増悪までの期間である。

先にも述べたとおり、胆道癌は複数の原発臓器から発生する複数の癌種の総称である。本来であれば、肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌、ファーター乳頭部癌のそれぞれについて第 III 相試験が行われ、標準治療法が決定されていく、というのが理想である。しかし一方で、こうした治療開発においてはできる限り早く試験結果を評価して結論を出し、日常臨床に還元する必要性も高い。そのため、現在の進行胆道癌治療開発においては、これらの癌種を胆道癌としてまとめて治療開発に当たり、出てきた結果の層別解析によって可能な限り原発臓器ごとの特色を明らかにしていく、という戦略が多くとられている。実際、各々の症例数が少ないことを考慮するとこの戦略が現実的といえる。

4.4 層別因子について

ABC-02 試験では、原発巣、病期（局所進行か遠隔転移症例か）、PS、前治療、治療施設が層別因子として設定された。先にも述べたとおり、原発臓器により予後が異なることが示されている。それだけでなく、原発巣は、術式の違い（術後再発の場合）や胆管炎などの合併症の内容や発生頻度といった臨床像も異なってくる可能性があり、それぞれの原発巣の割合は群間でできるだけそろっていることが望ましいため、層別因子として原発巣は重要と考えられる。特に二分する必要がある場合は、胆嚢原発とそれ以外に分けるのが適当かもしれない。国内で行われたランダム化第 II 相試験（BT-22 試験、JCOG0805 試験）でも胆嚢原発とそれ以外が、層別因子として用いられている。

4.5 エンドポイントについて

第 III 相試験は検証的な試験，つまり臨床の現場に還元できる「結論」を導き出すための試験である。そのためエンドポイントには生存期間や QOL といった治療の有用性を直接測る指標が用いられる。特に全生存期間は登録日と死亡日（もしくは最終生存確認日）という具体的な日付により規定されるデータで，主観的な要素に左右されない情報（hard endpoint）として信頼度も高いため，多くの第 III 相試験でプライマリーエンドポイントとして用いられる。一方，比較的予後の良好な患者群が対象の場合，全生存期間をエンドポイントとして研究を行なうと研究結果が得られるまでに長い年月が必要となる，というデメリットもある。全生存期間と相関が強く，より早く得られるサロゲートエンドポイントがある場合は，それをプライマリーエンドポイントとして臨床試験を計画する場合もある。実際進行大腸がんの場合は，無増悪生存期間が全生存期間と強い相関を持つことが示されていることから，第 III 相試験のプライマリーエンドポイントとして用いられることが多い。さらに，有効な治療選択肢の多い癌種の場合，全生存期間では 2 次治療以降の内容によって影響を受けやすいため，1 次治療自体の効果の差を検出しづらくなる，といった場合もある。1 次治療の開発であっても究極の目標は全生存期間の延長なので，それでも全生存期間が最適なエンドポイントである，という考え方も成り立つが，2 次治療以降の開発速度が早く，治療内容が近い将来に大きく変わってしまう可能性が高い疾患の場合は，あえて一次治療のみの効果の差を検出したい，という場面も想定される。そのような場合も無増悪生存期間が適切なエンドポイントになるかもしれない。

一方，胆道癌の場合は予後が短く，信頼度の高いサロゲートエンドポイントも確立していない。2 次治療自体の有効性も未だ示されていないため，前述のどれにも当てはまらず，全生存期間をプライマリーエンドポイントとして設定するのが妥当と考えられる。

ただし，今後有効な 2 次治療が開発され，クロスオーバーなどの影響が無視できないと考えられる場合や，サロゲートエンドポイントとして十分な相関が証明された場合などは，無再発生存期間などのエンドポイントを考慮する必要があるかもしれない。

最後に

進行胆道癌においては分子標的薬の実績は未だ示されていない。しかし関心は高く多数の第 II 相試験が進行中のため，これらの中から将来の標準治療が新たに生まれることが強く望まれる。

文 献

- 1) Nagakawa T, Kayahara M, Ikeda S et al. Biliary tract cancer treatment: results from the

- Biliary Tract Cancer Statistics Registry in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002 ; 9 : 569-575
- 2) Yonemoto N, Furuse J, Okusaka T et al. A multi-center retrospective analysis of survival benefits of chemotherapy for unresectable biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2007 ; 37 : 843-851
 - 3) Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2001 ; 234 : 507-517 ; discussion 517-509
 - 4) 山岡義生 第16回全国原発性肝癌追跡調査報告 日本肝癌研究会
 - 5) de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF et al. Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1368-1378
 - 6) Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007 ; 96 : 896-902
 - 7) 永川宅和, 萱原正都 胆道癌登録成績が教える 胆道癌の診断と治療のあり方 金原出版株式会社
 - 8) Valle J, Wasan H, Palmer DH et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 362 : 1273-1281
 - 9) 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
 - 10) Saluja SS, Gulati M, Garg PK et al. Endoscopic or percutaneous biliary drainage for gallbladder cancer: a randomized trial and quality of life assessment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 6 : 944-950 e943
 - 11) Davids PH, Groen AK, Rauws EA et al. Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Lancet* 1992 ; 340 : 1488-1492
 - 12) Philip PA, Mahoney MR, Allmer C et al. Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 3069-3074
 - 13) Ramanathan RK, Belani CP, Singh DA et al. A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009 ; 64 : 777-783
 - 14) Bengala C, Bertolini F, Malavasi N et al. Sorafenib in patients with advanced biliary tract carcinoma: a phase II trial. *Br J Cancer* 102 : 68-72

- 15) Lubner SJ, Mahoney MR, Kolesar JL et al. Report of a multicenter phase II trial testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer : a phase II Consortium study. *J Clin Oncol* 28 : 3491-3497
- 16) Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS et al. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome : a phase 2 study. *Lancet Oncol* 11 : 48-54

6

胆道がん

■ 総説

1 胆道がんについて

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経路を胆道とよび、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分類と日本の癌取扱い規約では、肝内胆管がんは原発性肝がんにも分類されている（図1）。これは主に

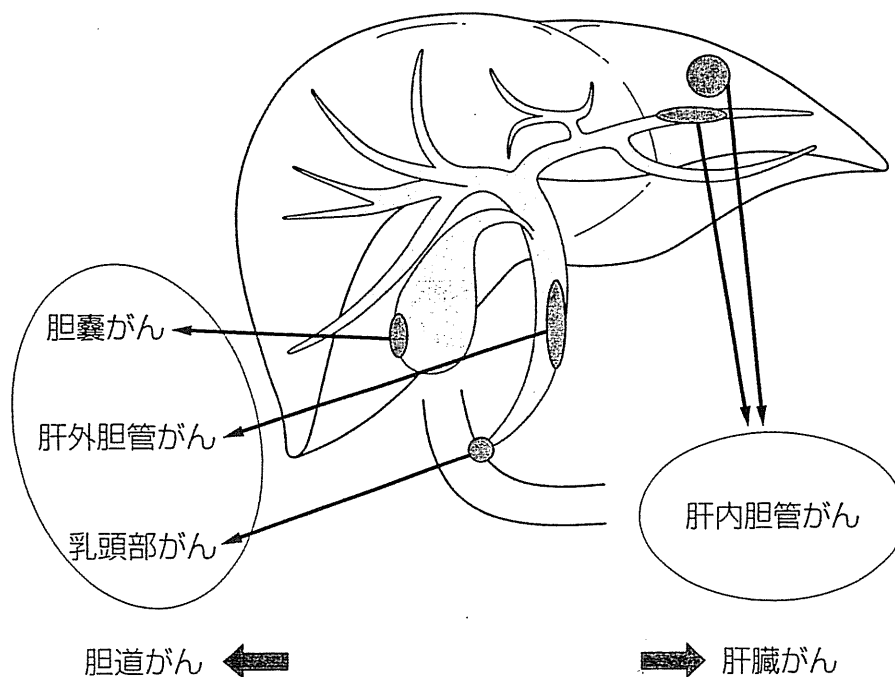


図1 胆道がん

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)

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の化学療法の現状について述べる。

2 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20,379人である（肝内胆管がんを除く胆道がん17,311人、肝内胆管がん3,068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19,691人である（肝内胆管がんを除く胆道がん）。年間の罹患数と死亡数が近い、予後不良の疾患である。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。国際的な死亡者数・罹患数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¹⁾。

3 胆道がんに対する標準化学療法

現在胆道がんに対する術前、術後補助療法の意義については十分な検討がなされておらず、日常診療で行うことは推奨されていない。そのため、胆道がんに対する化学療法は、もっぱら進行胆道がんに対する治療として用いられている。現時点で、現在、胆道がんに保険適応が承認された薬剤は UFT (ユーエフティ[®])、ドキソルビシン (アドリアシン[®])、シタラビン (キロサイド[®]、他剤との併用のみ)、ゲムシタビン (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、ゲムシタビンと 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。一方で、国際的にはゲムシタビン+シスプラチン (ブリプラチン[®]など) の併用療法が標準治療レジメンとされている。Valle らは 2009 年の ASCO で進行胆道がんに対する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多施設共同ランダム化比較第Ⅲ相試験 (ABC-02 試験) の結果を報告した。この試験では、ゲムシタビン+シスプラチン併用療法を受けた患者群の生存期間がゲムシタビン単剤療法群のそれと比較して有意に良好であった²⁾。日本人進行胆道がん患者におけるゲムシタビン+シスプラチン併用療法の有効性を検討する目的で、日本でもランダム化第Ⅱ相試験 (BT22 試験) が行われ、その結果が 2009 年の ASCO で古瀬らによって報告された。この試験は ABC-02 試験と比べ小規模な研究ではあるものの、結果はシスプラチンの上乗せ効果を示した ABC-02 試験と類似する傾向が認められた³⁾。以上より今後国内・外問わずゲムシタビン+シスプラチン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が、2011 年 2 月現在日本ではシスプラチン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。

4 ゲムシタビン+シスプラチン併用療法以外の細胞傷害性薬剤

ゲムシタビン+シスプラチン併用療法以外に、日本で期待されている治療薬としては S-1 があげられる。初回化学療法例を対象とした後期第Ⅱ相試験では、奏効率 35%、増悪までの期間の中央値 3.7 カ月、生存期間中央値 9.4

カ月と良好な成績であった⁴⁾。日常臨床の現場では、ゲムシタビン+シスプラチンもしくはゲムシタビン単剤療法に無効となった胆道がん患者に対して二次治療として投与されているケースが多い。しかし、現時点では胆道がんの二次治療に関する検討は十分になされておらず、標準レジメンも定まっていない。一方で、S-1を用いたレジメンでゲムシタビン+シスプラチン併用療法を凌駕する一次治療を開発しよ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、ゲムシタビン+S-1 併用療法と S-1 単剤療法を一次治療として用い、両者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相試験が行われている。その他、比較的良好な治療成績が複数報告されているレジメンとしては、ゲムシタビン+カペシタビン、ゲムシタビン+オキザリプラチンといった併用療法があげられる。

5 胆道がんに対する分子標的治療薬の開発

分子標的治療薬としては、胆道がん領域ではエルロチニブやラパチニブ^{5,6)}といった薬剤の開発も試みられたが、いずれも単剤療法における治療成績は限定的である。表2に国際的に現在開発が進んでいる分子標的薬の一覧を示す。多くが細胞障害性薬剤との併用で、ゲムシタビンもしくはゲムシタビン+ α をベースに開発が進んでいる。ゲムシタビン+オキザリプラチンをベースにしたレジメンは、開発中の2本以外に、すでにベバシツマブとの併用でランダム化第Ⅱ相試験⁷⁾の結果や、セツキシマブとの併用で使用経験⁸⁻¹⁰⁾が複数報告されている。現時点では進行胆道癌に対して有効性が証明された分子標的治療薬はなく、今後の開発に期待したい。

各論

1 概要

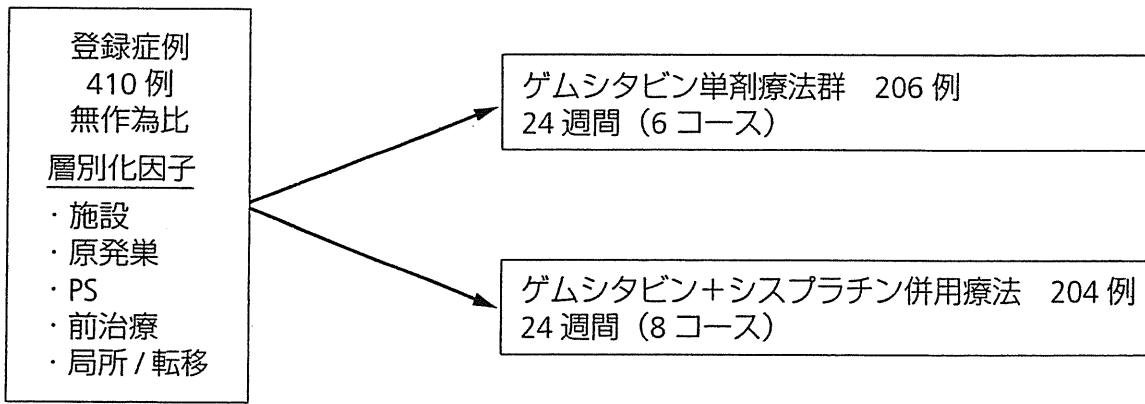
総論で述べたとおり、進行胆道がんに対する現在の標準化学療法は、ゲムシタビン+シスプラチン併用療法である。ABC-02 試験では、410名の進行

表2 胆道がんを対象とした現在進行中の分子標的治療薬の臨床試験

| 薬剤 | | 作用機序 | phase |
|------------|----------------------------|---|--------|
| 細胞障害性薬剤 | 分子標的薬剤 | | |
| GEM+CDDP | ± Cediranib | VEGFR TK 阻害 | III |
| GEM+CDDP | + Sorafenib | Raf kinase 阻害, VEGF-R2, 3, PDGFR-β TK 阻害 | II |
| GEM+Oxal | + Sorafenib | Raf kinase 阻害, VEGF-R2, 3, PDGFR-β TK 阻害 | I / II |
| GEM+Oxal | ± Cetuximab | EGFR Mab | r II |
| GEM+CPT-11 | + Panitumumab | EGFR Mab | II |
| GEM | + Sorafenib | Raf kinase 阻害, VEGF-R2, 3, PDGFR-β TK 阻害 | II |
| GEM | + Cetuximab | EGFR Mab | II |
| GEM | ± Vandetanib | VEGFR, EGFR TK 阻害 | r II |
| Cap+Oxal | + Sorafenib | Raf kinase 阻害, VEGF-R2, 3, PDGFR-β TK 阻害 | I / II |
| FOLFOX6 | + Bevacizumab | VEGFR Mab | II |
| Docetaxel | + Erlotinib | EGFR TK 阻害 | II |
| | Bortezomib | Proteasome 阻害 | II |
| | AZD6244 | MET1/2 阻害 | II |
| | Bevacizumab + Erlotinib | VEGFR Mab, EGFR TK 阻害 | II |
| | Trastuzumab | Her2/neuTK 阻害 | II |
| | RAD-001 | mTOR 阻害 | II |

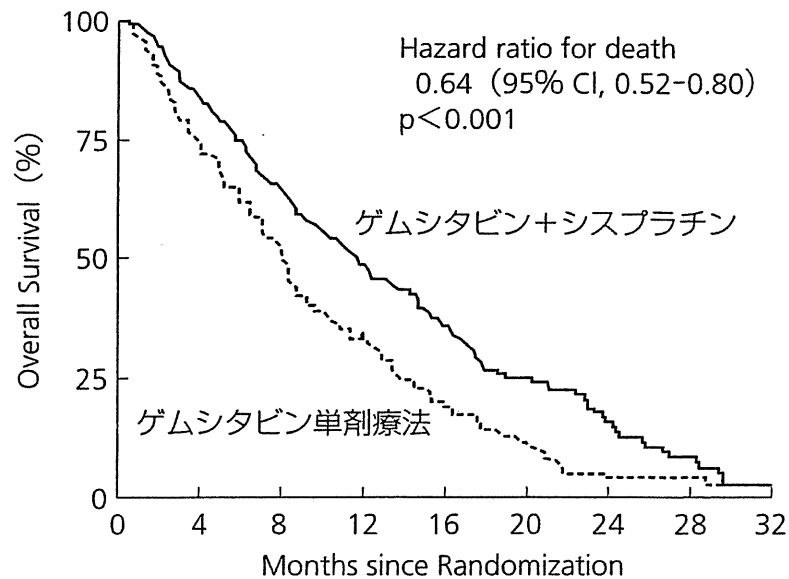
GEM: Gemcitabine, Oxal: Oxaliplatin, TK: Tyrosine kinase, Mab: Monoclonal antibodies, r II: Randomized phase II, Cap: Capecitabin

胆道がん患者が、ゲムシタビン 1000 mg/m²を day 1, 8, 15 に投与し4週間ごとに繰り返すレジメンを6サイクル行う群 (A群) と、シスプラチン 25 mg/m²とゲムシタビン 1000 mg/m²を day 1, day 8 に投与し3週間毎に繰り返すレジメンを8サイクル行う群 (B群) に割り付けられた (図2)。プライマリーエンドポイントである全生存期間はA群で8.3カ月, B群で11.7カ月 (p=0.002), ハザード比 0.68 (95% CI 0.53-0.86) と有意にB群 (併用療法群) で良好な結果であった (図3)。主な有害事象は好中球減少, ASTやALT上昇, 無気力などで, grade 3/4の好中球減少がA群で17.9%, B群で22.6%と併用療法群で多くみられたものの, すべてのgrade 3/4の有害事象



1. 主要目的 : 生存期間
2. 副次的目的 : ①無増悪生存期間
②抗腫瘍効果
③有害事象

図2 ABC-02 試験 (ゲムシタビン単剤 vs シスプラチン+ゲムシタビン併用療法)
(Valle J, et al. N Engl J Med. 2010; 362: 1273-81 より引用)²⁾

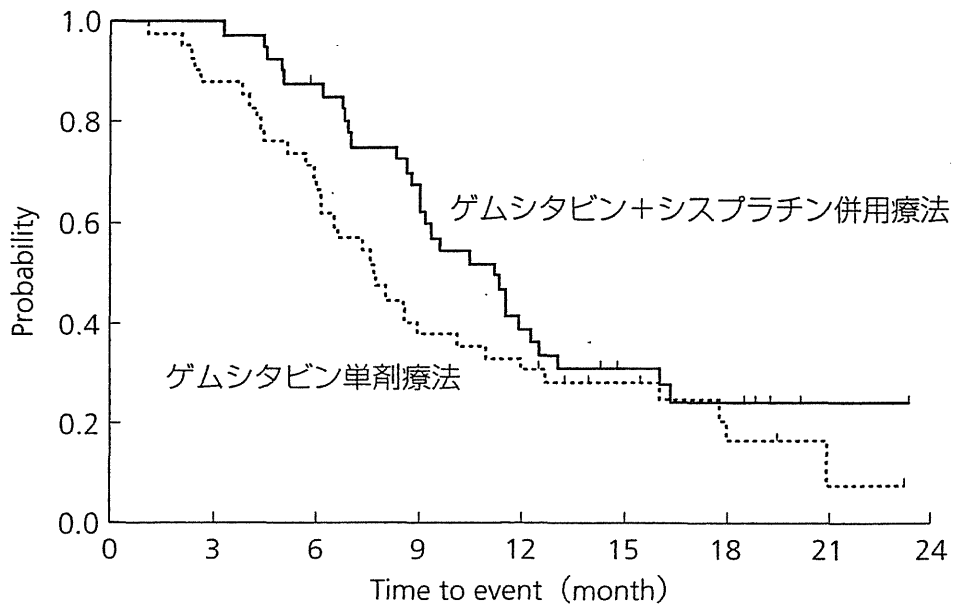


| No. at Risk | 0 | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 |
|---------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| ゲムシタビン | 206 | 151 | 97 | 53 | 28 | 15 | 4 | 3 | 2 |
| シスプラチン+ゲムシタビン | 204 | 167 | 120 | 76 | 51 | 28 | 17 | 8 | 2 |

| | シスプラチン+ ゲムシタビン | ゲムシタビン 単剤療法 |
|----------------|-------------------|----------------|
| 全生存期間中央値 | 11.7 カ月 | 8.1 カ月 |
| 6 カ月時点の無増悪生存割合 | 59.3% | 42.5% |
| 無増悪生存期間中央値 | 8.0 カ月 | 5.0 カ月 |
| 奏効率 | 25.5% | 19.5% |

図3 ABC-02 試験 (ゲムシタビン単剤 vs ゲムシタビン+シスプラチン併用療法) における両群の生存曲線

(Valle J, et al. N Engl J Med. 2010; 362: 1273-81 より引用)²⁾



| | ゲムシタビン+ シスプラチン | ゲムシタビン 単剤療法 |
|----------------|-------------------|----------------|
| 全生存期間中央値 | 11.2 カ月 | 7.7 カ月 |
| 1 年生存割合 | 39% | 31% |
| 6 カ月時点の無増悪生存割合 | 47.4% | 27.7% |
| 無増悪生存期間中央値 | 5.8 カ月 | 3.7 カ月 |
| 奏効率 | 19.5% | 11.9% |

図4 国内で行われたBT22試験（ゲムシタビン単剤 vs ゲムシタビン+シスプラチン併用療法）における両群の生存曲線
(Okusaka T, et al. Bri J Cancer. 2010; 103: 469-74 より引用)³⁾

発生頻度は両群で大きな差はなかった。日本で行われたランダム化第Ⅱ相試験（BT22試験）では、プライマリーエンドポイントである1年生存割合はゲムシタビン単剤療法群（A群）で31.0%，ゲムシタビン+シスプラチン併用療法群（B群）で39.0%と併用療法群で良好で（図4），grade 3/4の有害事象は好中球減少症，血小板減少症，貧血などが併用療法群で多くみられるも，コントロール可能であり忍容性は高いと判断された。

2 推奨レジメン

【使用薬剤】

- ゲムシタビン（GEM）

• シスプラチン (CDDP)

【レジメン】 (図 5)

| | Day 1 | Day 8 | Day 15 | Day 22 | |
|---|-------|-------|--------|--------|-----|
| GEM 1000mg/m ² (div*1) | ↑ | ↑ | | ↑ | ... |
| CDDP 25mg/m ² (div) | ↑ | ↑ | | ↑ | ... |
| デキサメタゾン 4-8mg (div)*2 (+5HT ₃ 受容体拮抗薬) | ↑ | ↑ | | ↑ | ... |
| 腎保護目的の補液 1000~1500ml*3 | ↑ | ↑ | | ↑ | ... |

(注) GEM は 30 分で投与, CDDP は約 1 時間で投与

*1 div : 点滴静脈注射

*2 嘔気対策の前投薬として使用

*3 年齢や心機能, 腎機能などに応じて適宜調節

図 5 ゲムシタビン+シスプラチン併用療法

【特徴および投与に際しての注意】

胆管炎について: 胆道がんは閉塞性黄疸, 胆管炎の合併頻度が高く, 胆道ドレナージ術の適応判断, 管理が重要である. 抗がん剤投与による骨髄抑制に胆管炎が合併すると重症感染症に発展する可能性があり, それにより抗がん治療断念, もしくは最悪の場合死亡に至るケースもある. そのため, 閉塞性黄疸・胆管炎の徴候の見分け方や発症時の対応方法などの患者教育と, 慎重な経過観察が必要である.

【投与期間, 中止の目安】

一般的に胆道がんは化学療法に対する感受性は不良であり, 治療が奏効している限り (増悪が確認されるまで) 治療を継続する. 一方で, シスプラチンの蓄積毒性なども懸念されるため, ABC-02 試験では 24 週, BT22 試験では 48 週までを限度として設定されていた. つまり 48 週より長期の投与においては併用療法における十分な安全性データはないと考えたほうがよい. ABC-02 での実際の治療中止理由は, 治療完了が 46%, 原病の増悪が 16%, 死亡が 10%, 毒性中止が 10%などと報告されている. 胆道がん用いられるゲムシタビン+シスプラチン併用療法の至適投与期間については十分な検討がなされていないが, これらの臨床試験の治療期間設定を参考に, 奏効期間

が長期に及びシスプラチンによる蓄積毒性が強くなってきた場合はゲムシタビン単剤療法に切り替えて継続する，などの対応を検討する。

【期待される効果】

1. 奏効率 25.5%
2. 生存期間中央値 11.7 カ月（ABC-02 試験より）

【主な副作用とその対策】

① 骨髄抑制

Grade 3/4 の好中球減少，白血球減少の頻度は好中球減少 25.3%，白血球減少 15.7%とそれほど高くはないが，先に述べたとおり，胆管炎の合併が起こりやすい疾患が対象のため胆管炎徴候などに十分に注意する。

② 嘔気，嘔吐

シスプラチンを用いるレジメンではあるが，投与量が 25 mg/m^2 と少ないため，通常はアプレピタントを使用しなくても外来コントロール可能である。

③ 腎機能障害

国内でゲムシタビン+シスプラチン療法の治験が行われた際には治療中，治療後に腎保護の目的で合計 1500 ml の補液を行うことが参考として提示されていた。外来治療にしては多めの補液量である。シスプラチンの1回投与量は他がん腫のそれと比較して少量のため，より少ない補液でも十分安全に投与できる可能性が高い。高齢者や心不全のリスクが高い患者などでは投与速度を抑えるか，補液量の減量を考慮する必要がある。

④ その他

肝機能障害 16.7%，倦怠感 18.7%，好中球減少を伴う感染：10.1%などを認める（Grade 3/4 の有害事象：ABC-02 試験より）。

文献

- 1) Gatto M, Bragazzi MC, Semeraro R, et al. Cholangiocarcinoma: Update and future perspectives. Dig Liver Dis. 2010; 42(4): 253-60.
- 2) Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med. 2010; 362(14): 1273-81.
- 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(4): 469-74.

- 4) Furuse J, Okusaka T, Boku N, et al. S-1 monotherapy as first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer: a multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008; 62(5): 849-55.
- 5) Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24(19): 3069-74.
- 6) Ramanathan RK, Belani CP, Singh DA, et al. A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009; 64(4): 777-83.
- 7) Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: a phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2010; 11(1): 48-54.
- 8) Paule B, Herelle MO, Rage E, et al. Cetuximab plus gemcitabine-oxaliplatin (GEMOX) in patients with refractory advanced intrahepatic cholangiocarcinomas. *Oncology.* 2007; 72(1-2): 105-10.
- 9) Sprinzl MF, Schimanski CC, Moehler M, et al. Gemcitabine in combination with EGF-Receptor antibody (Cetuximab) as a treatment of cholangiocarcinoma: a case report. *BMC Cancer.* 2006; 6: 190.
- 10) Bralet MP, Bellin MF, Guettier C, et al. Response to cetuximab and gemcitabine-oxaliplatin in an advanced case of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006; 18(5): 426.

<森実千種 奥坂拓志>

全身化学療法 of 進歩

Progress in systemic chemotherapy

池田 公史*
Masafumi Ikeda

仲地 耕平*
Kohei Nakachi

光永 修一*
Shuichi Mitsunaga

上野 秀樹**
Hideki Ueno

森実 千種**
Chigusa Morizane

近藤 俊輔**
Shunsuke Kondo

奥坂 拓志**
Takuji Okusaka

●要旨●ソラフェニブは、プラセボと比較した2つのランダム化比較試験において明らかな延命効果を示し、切除やラジオ波熱凝固療法、肝動脈化学塞栓療法などの局所療法の適応がない進行肝細胞癌に対する標準治療として位置づけられ、肝細胞癌の化学療法が大きく変貌している。現在、ソラフェニブは肝切除やラジオ波熱凝固療法の補助療法、肝動脈化学塞栓療法後の併用療法としての有用性を明らかにするためにランダム化比較試験が行われている。また、その他の分子標的治療薬やソラフェニブとの併用療法などの開発も盛んに行われるようになり、これまで有効な抗癌剤がなく、化学療法の開発が立ち遅れていた肝細胞癌の化学療法が一躍脚光を浴びている。

● key words : 肝細胞癌, ソラフェニブ, 化学療法, 分子標的治療薬

はじめに

進行肝細胞癌は、化学療法に抵抗性を示しやすいため腫瘍縮小効果が期待しにくく、また、肝機能が低下しているため化学療法に対する忍容性も低い。さらに、肝硬変合併例ではすでに汎血球減少を伴っており、骨髄抑制の強い化学療法は行いにくい。肝細胞癌患者はこのような特徴があるため、従来の細胞障害性の抗癌剤では延命効果を示すことができなかった。しかし、分子標的治療薬のソラフェニブは、プラセボと比較したランダム化比較試験で有意に良好な無増悪生存期間と生存期間を示し¹⁾²⁾、標準治療として位置づけられた。それ以来、肝細胞癌の化学療法は大きく変貌している。これまで標準的な全身化学療法のなかった肝細胞癌に有用な抗癌剤が登場したことにより、治療の選択肢が増え、さらなる分子標的治療薬などの開発も盛んになってきている。

ソラフェニブ登場前

ソラフェニブ登場前は、進行肝細胞癌に対する全身化学療法は、細胞障害性抗癌剤やホルモン療法などを中心に開発が進められてきた。

細胞障害性抗癌剤において、単剤や多剤併用療法などが試みられているが、良好な抗腫瘍効果を示すレジメンは明らかにされていなかった。また、これまでに延命効果を明らかにするためにいくつかのランダム化比較試験が行われたが、有意な結果は得られず、標準治療に位置づけられた細胞障害性の抗癌剤はない(表1)。

塩酸ドキソルビシンは、無治療と比較したランダム化比較試験³⁾において、生存期間中央値[塩酸ドキソルビシン(60例)10.6週、無治療(46例)7.5週、 $p=0.036$]で有意な差が示されたが、敗血症や心毒性など重篤な有害事象の発現割合が25%と高値であったことから、標準治療としては位置づけられなかった。また、シスプラチン/インターフェロン α -2b/塩酸ドキソルビシン/5-フルオロウラシル(FU)療法(PIAF療法)は、第II相臨床試験(50例)⁴⁾での奏効割合が26%と高く、生存期間の中央値も8.9カ月と良好な治療成績が報告され期待されていた。し

* 独立行政法人国立がん研究センター東病院肝胆膵腫瘍科 ** 同中央病院肝胆膵腫瘍科

表1 進行肝細胞癌に対する全身化学療法の比較試験の治療成績 (抜粋)

| | レジメン | 患者数 | 奏効割合 (%) | 生存期間 | | 報告年 | |
|--|---|---|------------------|----------------------|--------------|-------|------|
| | | | | 中央値 | p-value | | |
| 細胞障害性抗瘍剤 | etoposide doxorubicin | 22 28 | 18 28 | 3週 4週 | NS | 1983 | |
| | mitoxantrone cisplatin | 34 35 | 0 6 | 14週 14週 | NS | 1987 | |
| | doxorubicin best supportive care | 60 46 | 3 | 11週 8週 | 0.04 | 1988 | |
| | tegafur-uracil best supportive care | 28 20 | 17.8 | 12月 6月 | <0.01 | 2001 | |
| | gemcitabine 標準投与法 gemcitabine 定速静注法 | 25 23 | 2 0 | - - | NS | 2003 | |
| | cisplatin, interferon α -2b, doxorubicin, 5-FU (PIAF) doxorubicin | 94 94 | 21 11 | 8.67月 6.83月 | 0.83 | 2005 | |
| | nolatrexed doxorubicin | 222 222 | 1.4 4 | 22.3週 32.3週 | 0.0068 | 2007 | |
| | 5-FU, oxaliplatin, leukovorin (FOLFOX) doxorubicin | 184 187 | 8 3 | 6.40月 4.97月 | 0.0695 | 2010 | |
| | tamoxifen, doxorubicin doxorubicin | 29 30 | 16 11 | 11週 9週 | NS | 1987 | |
| | triptorelin, tamoxifen triptorelin, flutamide placebo | 33 23 29 | - - - | 282日 112日 127日 | 0.02 | 1995 | |
| | ホルモン療法 | tamoxifen (40mg/day) best supportive care | 240 237 | - - | 15月 16月 | NS | 1998 |
| antiandrogen, placebo LHRH agonist, placebo antiandrogen, LHRH agonist placebo, placebo | | 60 62 62 60 | 2 3 2 0 | 4月 3月 4月 6月 | NS | 1998 | |
| tamoxifen (30mg/day) placebo | | 61 58 | 0 0 | 44日 41日 | NS | 2000 | |
| megestrol best supportive care | | 21 24 | - - | 18月 7月 | 0.009 | 2001 | |
| tamoxifen (120mg/day) tamoxifen (60mg/day) placebo | | 120 74 130 | - - - | 2.2月 2.1月 2.7月 | 0.01 | 2002 | |
| tamoxifen, leuprorelin, flutamide tamoxifen | | 192 184 | - - | 135.5日 176日 | 0.21 | 2004 | |
| tamoxifen (20mg/day) best supportive care | | 210 210 | - - | 4.8月 4.0月 | 0.25 | 2005 | |
| octreotide placebo | | 60 59 | 0 0 | 4.7月 5.3月 | 0.59 | 2007 | |
| octreotide + tamoxifen tamoxifen | | 56 53 | - - | 3月 6月 | 0.609 | 2007 | |
| octreotide placebo | | 135 137 | 0 3 | 6.53月 7.03月 | 0.34 | 2009 | |
| インターフェロン療法 | | interferon α -2a doxorubicin | 50 25 | 10 0 | 8週 5週 | NS | 1989 |
| | | interferon α -2a best supportive care | 35 36 | 31 0 | 15週 8週 | 0.047 | 1993 |
| | | interferon β menogaril | 31 34 | 0 0 | 11週 23週 | NS | 1995 |
| | | interferon α -2b best supportive care | 30 28 | 7 0 | 58%* 36%* | NS | 2000 |

5-FU : 5-fluorouracil, * : 1年生存率, NS : 有意差なし

かし、塩酸ドキソルビシンと比較した第Ⅲ相臨床試験⁵⁾では、腫瘍縮小効果 [PIAF療法 (94例) 20.9%, 塩酸ドキソルビシン (94例) 10.5%, $p=0.058$) は良好な傾向を示したものの、有意な生存期間の延長 (生存期間中央値: PIAF療法 8.67カ月, 塩酸ドキソルビシン 6.83カ月, $p=0.83$) は認められなかった。本邦では、筆者らが、肝外転移を有する肝細胞癌を対象として、5-フルオロウラシル/ミトキサントロン/シスプラチン併用療法 (FMP療法) の第Ⅱ相試験⁶⁾を行い、奏効割合27%, 生存期間 (中央値) で11.6カ月と、優れた治療成績を示した。本療法は、忍容性はあるが骨髄抑制や消化器毒性が高頻度に認められ、一般化するのは困難と判断し、ランダム化比較試験は行っておらず、本療法の延命効果は明らかにされていない。その他にもいくつかのランダム化比較試験が行われているが、標準治療として認められたレジメンはない。

肝細胞癌に対するホルモン療法の比較試験もいくつか行われている。肝細胞癌ではエストロゲン受容体の発現が知られており、肝細胞癌に男性の患者が多いことから、エストロゲン受容体拮抗薬であるタモキシフェンの効果に期待が集まり、多数のランダム化比較試験が実施された。しかし、ほとんどの試験でタモキシフェンの延命効果は明らかにされず、タモキシフェン単剤での効果については、現在、否定的とされている⁷⁾。その他、オクトレオチド⁸⁾やインターフェロン⁹⁾なども試みられているが有意な結果は得られていない。

このように、ソラフェニブ登場前の時代には、細胞障害性抗癌剤やホルモン療法などにおいて、延命効果が明らかな抗癌剤やレジメンはなく、標準的な治療法は確立していなかった。

ソラフェニブ登場

ソラフェニブは、腫瘍細胞内にあるセリン/スレオニンキナーゼである Raf ファミリーに対する強力な阻害作用、MAPキナーゼファミリーに属する p38 α 、腫瘍の進行に関与する受容体型チロシンキナーゼ (VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β , Flt3 および c-kit) に対する阻害作用などの複数の機序を介して、腫瘍の進行を抑制することが示唆されているマルチキナーゼ阻害剤¹⁰⁾¹¹⁾である。肝細胞癌では Raf キナーゼが高発現していること、また MAP キナーゼシグナル伝達経路が活性化されていることや、VEGFR を介し

た血管新生が肝細胞癌の進行に関与していることが報告されていることから、その有用性が期待され、肝細胞癌に対する開発が始まった。

切除不能の肝細胞癌患者137例を対象とした第Ⅱ相試験¹²⁾が行われ、増悪までの期間 (中央値) は4.2カ月、生存期間 (中央値) は9.2カ月と良好な治療成績が得られ、第Ⅲ相試験が行われた。第Ⅲ相試験¹⁾では、ソラフェニブとプラセボを比較するランダム化比較試験 (SHARP 試験) が欧米を中心として行われた。切除やラジオ波熱凝固療法、肝動脈化学塞栓療法などの局所療法の適応がない高度進行例、またはこれらの局所療法に抵抗性を示す進行肝細胞癌例で Child-Pugh A を対象として、ソラフェニブ投与群299例とプラセボ投与群303例がランダムに割り付けられ治療された。ソラフェニブは、1回400mg, 1日2回 (計800mg/day)、癌の増悪を認めるまで、または忍容性がある限り、連日経口投与された。病勢制御割合は、ソラフェニブ群で43%, プラセボ群で32%であり、ソラフェニブ群で有意に良好 ($p=0.002$) であった。また、画像上の増悪までの期間 (中央値) は、プラセボ群が2.8カ月、ソラフェニブ投与群は5.5カ月と有意な延長 (ハザード比0.58, $p<0.001$) を認め、生存期間 (中央値) は、プラセボ群が7.9カ月に対して、ソラフェニブ投与群は10.7カ月と生存期間の有意な延長を認めた (ハザード比0.69, $p<0.001$) (図1)。ソラフェニブの Grade 3 以上の有害事象は、下痢11%, 手足皮膚反応8%, 高血圧2%, 腹痛2%などであり、忍容性も十分であると判断された。

また、同様のソラフェニブとプラセボを比較するランダム化比較試験²⁾が、前述の SHARP 試験と同様の対象に中国、韓国、台湾の Asia-Pacific 諸国で行われた (Asia-Pacific 試験)。前述の SHARP 試験と同様の対象で、ソラフェニブ投与群 (150例) とプラセボ投与群 (76例) の2:1に割り付けられた。ソラフェニブ群とプラセボ群の病勢制御割合、増悪までの期間 (中央値)、生存期間 (中央値) は、それぞれ35.3%と15.8% ($p=0.0019$)、2.8カ月と1.4カ月 (ハザード比: 0.57, $p=0.0005$)、6.5カ月と4.2カ月 (ハザード比0.68, $p=0.014$) であり、有意な差が示された (図2)。ソラフェニブの Grade 3 以上の有害事象は、下痢6.0%, 手足皮膚反応10.7%, 倦怠感3.4%などで、忍容性も十分であると判断された。本試験の増悪までの期間や生存期間が SHARP 試験と比べて不良であったことは、対象患者に進行した症例が多かったためと

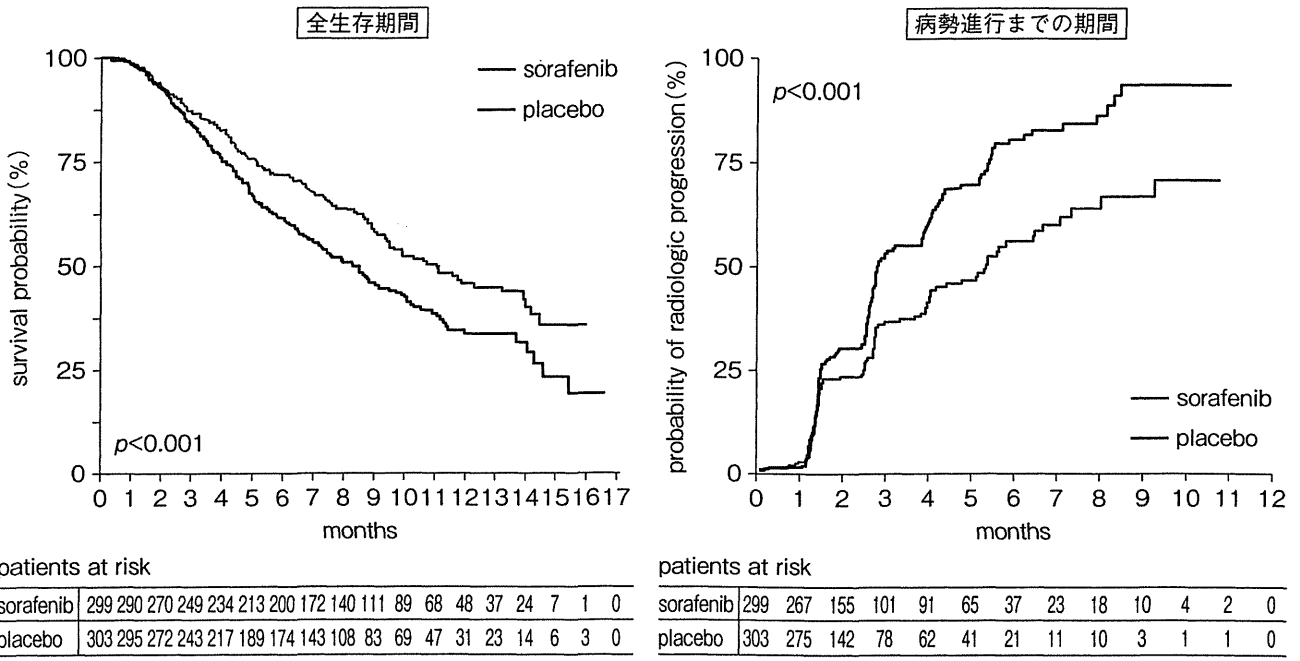


図1 SHARP 試験

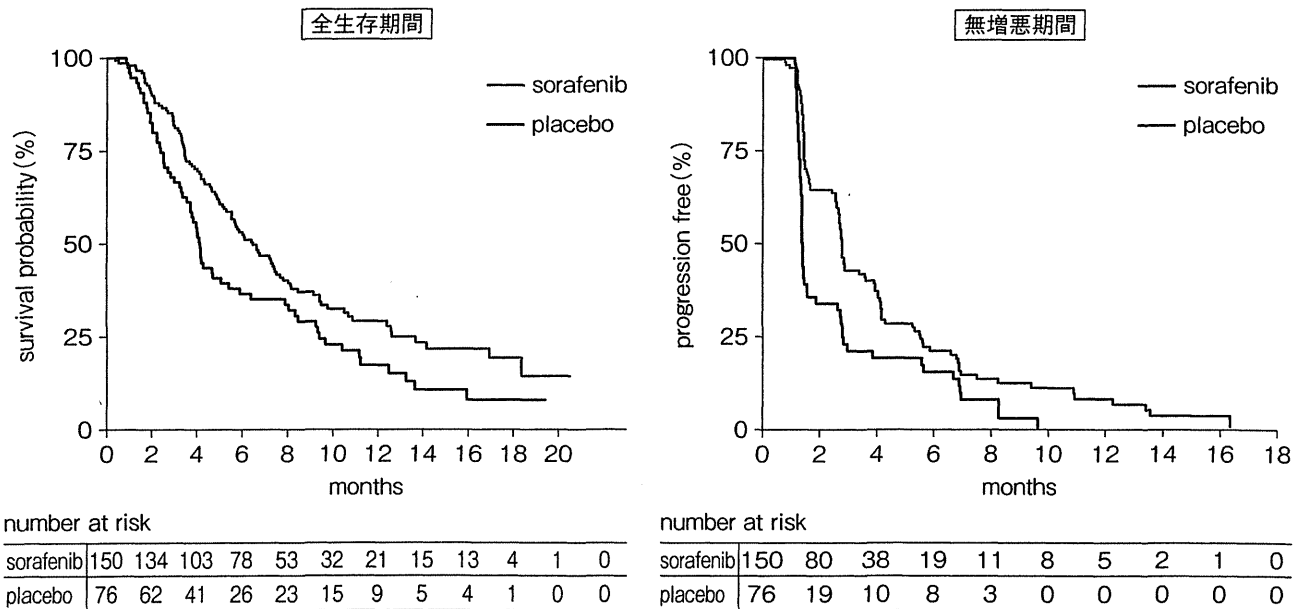


図2 Asia-Pacific 試験

考えられている。また、ハザード比が同様であったことより、居住地を問わずソラフェニブの有用性が同等に得られることが示された。

そして、ソラフェニブ+塩酸ドキソルビシンとプラセボ+塩酸ドキソルビシンのランダム化比較第Ⅱ相臨床試験¹³⁾の結果も報告された。対象は、前述のSHARP 試験や Asia-Pacific 試験とほぼ同様に、ソラフェニブ+塩酸ドキソルビシン群に47例、プラセ

ボ+塩酸ドキソルビシン群に49例が割り付けられた。ソラフェニブ+塩酸ドキソルビシン群とプラセボ+塩酸ドキソルビシン群の奏効割合、増悪までの期間（中央値）、生存期間（中央値）は、それぞれ4%と2%、6.4カ月と2.8カ月（ハザード比0.5, $p=0.02$ ）、13.7カ月と6.5カ月（ハザード比0.49, $p=0.006$ ）であり、SHARP 試験や Asia-Pacific 試験と同様にソラフェニブの有効性が示された。また、この試験ではソラフェ