

図3 Post TACE 試験；増悪までの期間と生存期間

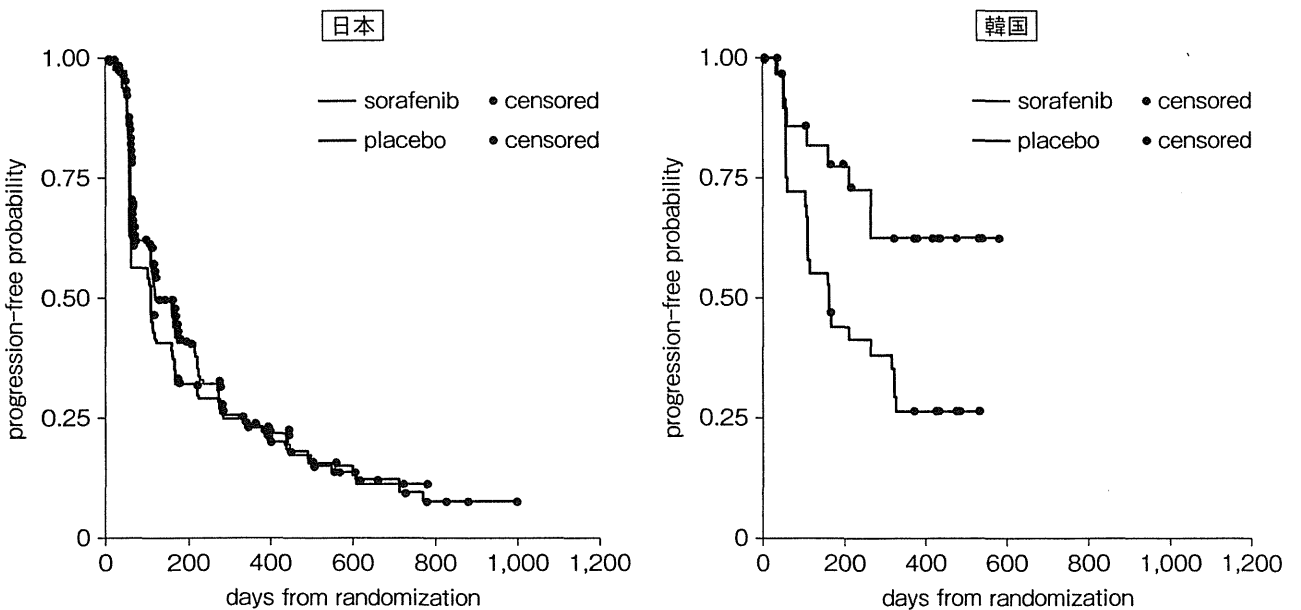


図4 Post TACE 試験；日本と韓国の比較

ニブと塩酸ドキソルピシンの併用療法の増悪までの期間、生存期間が SHARP 試験や Asia-Pacific 試験と比べて良好であったことより、細胞障害性抗癌剤との併用療法なども期待される結果となった。

これらのランダム化比較試験で、ソラフェニブはプラセボと比べ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治療で治療効果が期待できない、または局所療法に抵抗性を示す進行肝細胞癌に対する標準治療として位置づけられ、世界各国で汎用されるようになった。

日本においては、ソラフェニブの薬物動態と安全性

を確認し、推奨投与量を決定するための第 I 相臨床試験<sup>14)</sup>が行われた。切除や局所療法での根治が期待できない進行肝細胞癌を対象として行われ、海外と同様、400mg/回、1日2回の連続投与が日本での推奨投与方法となった。

その後、日本と韓国において肝動脈化学塞栓療法後の補助療法<sup>15)</sup>としての有用性を明らかにするためのランダム化比較試験が行われた (Post TACE 試験)。肝動脈化学塞栓療法が施行され、25%以上の壊死または縮小効果が認められた Child-Pugh A の肝細胞癌患者を対象として行われ、ソラフェニブ投与群 (229

表2 進行肝細胞癌に対する分子標的治療薬の治療成績 (抜粋)

抗癌剤	症例数	奏効割合 (%)	増悪までの期間/ 無増悪生存期間 (中央値: 月)	生存期間 (中央値: 月)	報告者	報告年	現在の状況	臨床試験登録
bevacizumab	46	13	6.9	12.4	Siegel, A. B.	2008	第II相試験 進行中	NCT00162669
brivanib	55	NA	2.7	10.0	Raoul, J. L.	2009	第III相試験 進行中	NCT00858871
brivanib	46	NA	1.4	9.5	Raoul, J. L.	2009	第III相試験 進行中	NCT00825955
cetuximab	30	0	1.4	9.6	Zhu, A. X.	2007	第II相試験 終了	NCT00142428
cetuximab	32	0	2.0	NA	Gruenwald, V.	2007	第II相試験 終了	NA
erlotinib	38	9	3.2	13	Philip, P. A.	2005	第II相試験 終了	NCT00033462
erlotinib	40	0	3.3	10.8	Thomas, M. B.	2007	第II相試験 終了	NCT00047333
everolimus	28	4	3.9	8.4	Blaszukowsky, L. S.	2010	第III相試験 進行中	NCT01035229
everolimus	21	0	4.0	8.4	Shiah, H. S.	2010	第III相試験 進行中	NCT01035229
gefitinib	31	3.2	2.8	6.5	O'Dwyer, P. J.	2006	第II相試験 終了	NCT00071994
lapatinib	40	5	2.3	6.2	Ramanathan, R. F.	2009	第II相試験 終了	NCT00101036
lapatinib	26	0	1.9	12.6	Bekaii-Saab, T.	2009	第II相試験 終了	NCT00107536
linifanib	38	7.9	5.4	9.7	Toh, H.	2010	第III相試験 進行中	NCT01009593
ramucirumab	40	7	4.3	NA	Zhu, A. X.	2010	第III相試験 進行中	NCT01140347
sirolimus	21	4.7	NA	6.5	Rizell, M.	2008	Pilot 試験 終了	NCT01079767
sorafenib	137	2.2	4.2	9.2	Abou-Alfa, G. K.	2006	承認	NCT00044512
sorafenib	25	4	4.9	15.6	Furuse, J.	2006	承認	NA
sorafenib	299	2.0	5.5	10.7	Llovet, J. M.	2008	承認	NCT00105443
sorafenib	150	3.3	2.8	6.5	Cheng, A. L.	2009	承認	NCT00492752
sunitinib	37	2.7	5.3	8	Faivre, S. J.	2009	第III相試験 無効中止	NCT00699374
sunitinib	34	2.9	3.9	9.8	Zhu, A. X.	2009	第III相試験 無効中止	NCT00699374
TAC101	33	0	3.2	12.7	Higginbotham, K. B.	2008	第II相試験 中止	NCT00687596
TSU-68	35	8.6	2.1	13.1	Kanai, F.	2010	第III相試験 進行中	JapicCTI-101354
bevacizumab+ erlotinib	40	25	9.0	15.7	Thomas, M. B.	2009	第II相試験 準備中	NCT01180959
bevacizumab+ capecitabine+ oxaliplatin	40	20	6.8	9.8	Sun, W.	2010	第II相試験 終了	NA
bevacizumab+ gemcitabine+ oxaliplatin	33	20	5.3	9.6	Zhu, A. X.	2006	第II相試験 終了	NCT00142467
cetuximab+ gemcitabine+ oxaliplatin	45	20	4.7	9.5	Asnacios, A.	2008	第II相試験 終了	NA
sorafenib+ doxorubicin	47	4	6.4	13.7	Abou-Alfa, G. K.	2010	第III相試験 進行中	NCT01015833

NA : not available

例)とプラセボ群(229例)の1:1で割り付けられた。両群の無増悪期間(中央値:ソラフェニブ群5.4カ月,プラセボ群3.7カ月,ハザード比0.87,  $p=0.252$ )と生存期間(中央値:ソラフェニブ群29.7カ月,プラセボ群中央値に達せず,ハザード比1.06,  $p=0.790$ )に有意な差は認められなかった(図3)。ただし,サブグループ解析において,韓国の症例(71例)で,無増悪期間[中央値:ソラフェニブ群中央値に達せず,プラセボ群5.5カ月,ハザード比0.38(0.18~0.81)]に有意な差が得られていた(図4)。その理由として,韓国の登録例では,ソラフェニブの投与期間が長かったことが指摘されており,肝動脈化学塞栓療法の補助療法として行うより,併用療法として肝動脈化学塞栓療法の直後より肝動脈化学塞栓療法を繰り返す期間を通じて併用することの有効性が示唆された。また,本試験での有害事象は,手足皮膚反応や高血圧,腓腸筋上昇の頻度は他のSHARP試験やAsia-Pacific試験と比較して高頻度に認められたが,忍容性はあると判断された。これらの試験結果をもとに,2009年5月に日本でも進行肝細胞癌に対するソラフェニブの保険承認が得られ,現在,日常診療に導入されてきている。

## ソラフェニブ登場後

脈管浸潤を有する例,肝外転移を有する例や肝動脈化学塞栓療法に抵抗性を示す例などの切除,局所療法への適応のないまたは効果が期待できない進行肝細胞癌に対して,ソラフェニブは標準治療として位置づけられた。しかし,ソラフェニブの治療効果はまだ十分とはいえず,手足皮膚反応や肝障害などマネジメントに難渋する副作用も認められている。そのため,さらなる治療効果やより副作用の少ない治療法を期待して,さまざまな分子標的治療薬の臨床試験が行われ,良好な結果も報告されている(表2)。また,ブリバニブ,ラムシルマブ,リニファニブ,エベロリムス,ベバシズマブ,エルロチニブ,アキシチニブなどの分子標的治療薬やS-1(TS-1)などの細胞障害性の抗癌剤,またはソラフェニブとエルロチニブやドキシソルピシンなど他の抗癌剤との併用療法などの第Ⅲ相臨床試験が,進行肝細胞癌の一次治療またはソラフェニブの不応例を対象として行われている。

また,前述のように,肝動脈化学塞栓療法の併用療法としてのソラフェニブの有用性も期待されており,ソラフェニブとプラセボを比較したランダム化比較試験

が数試験行われている。また,ソラフェニブ以外の分子標的治療薬(ブリバニブ,エベロリムスやTSU-68など)とプラセボを比較したランダム化比較試験も肝動脈化学塞栓療法の併用療法として盛んに行われている。またさらには,切除やラジオ波熱凝固療法後の補助療法としての有用性を明らかにするために,ソラフェニブとプラセボを比較したランダム化比較試験も行われており,その結果が待たれるところである。

そして,肝動注化学療法とソラフェニブの併用療法の開発も行われている。肝動注化学療法は延命効果が明らかにされていないため,標準治療としては確立していないが,高い腫瘍縮小効果が期待できるため,本邦でよく行われている治療法である。シスプラチンや5-フルオロウラシル+シスプラチン療法は,ソラフェニブとの併用療法の第Ⅰ相試験を行い,推奨用量を決定した後,ソラフェニブ単独と比較するランダム化比較試験が予定されている。また,5-フルオロウラシル+インターフェロン療法は,ソラフェニブとランダム化比較試験を行い,有用性を明らかにすることが試みられている。

このように,ソラフェニブでは,切除やラジオ波熱凝固療法後の補助療法,肝動脈化学塞栓療法の併用療法,進行癌に対して他の抗癌剤との併用療法の開発が進んでいる。また,他の分子標的治療薬や細胞障害性の抗癌剤では,肝動脈化学塞栓療法の併用療法,進行癌の一次治療,ソラフェニブ不応の二次治療としての開発が世界的に行われている。

## おわりに

肝細胞癌の全身化学療法は,ソラフェニブの登場により,大きく様変わりしている。ソラフェニブの腫瘍縮小効果はあまり期待できないが,病勢制御割合は高く,増悪までの期間を有意に延長させ,延命に寄与することが明らかになり,このソラフェニブなどの分子標的治療薬を中心に,現在,新薬の開発が盛んになってきている。今後,肝細胞癌の全身化学療法のさらなる治療成績の向上を期待したい。

## 文 献

- 1) Llovet, J. M., Ricci, S., Mazzaferro, V., Hilgard, P., Gane, E., Blanc, J. F., de Oliveira, A. C., Santoro, A., Raoul, J. L., Forner, A., Schwartz, M., Porta, C., Zeuzem, S., Bolondi, L., Greten, T. F., Galle, P. R., Seitz,

- J. F., Borbath, I., Häussinger, D., Giannaris, T., Shan, M., Moscovici, M., Voliotis, D. and Bruix, J. : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 359 : 378~390, 2008.
- 2) Cheng, A. L., Kang, Y. K., Chen, Z., Tsao, C. J., Qin, S., Kim, J. S., Luo, R., Feng, J., Ye, S., Yang, T. S., Xu, J., Sun, Y., Liang, H., Liu, J., Wang, J., Tak, W. Y., Pan, H., Burock, K., Zou, J., Voliotis, D. and Guan, Z. : Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma : A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.*, 10 : 25~34, 2009.
  - 3) Lai, C. L., Wu, P. C., Chan, G. C., Lok, A. S. and Lin, H. J. : Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma : A prospective randomized trial. *Cancer*, 62 : 479~483, 1988.
  - 4) Leung, T. W., Patt, Y. Z., Lau, W. Y., Ho, S. K., Yu, S. C., Chan, A. T., Mok, T. S., Yeo, W., Liew, C. T., Leung, N. W., Tang, A. M. and Johnson, P. J. : Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 5 : 1676~1681, 1999.
  - 5) Yeo, W., Mok, T. S., Zee, B., Leung, T. W., Lai, P. B., Lau, W. Y., Koh, J., Mo, F. K., Yu, S. C., Chan, A. T., Hui, P., Ma, B., Lam, K. C., Ho, W. M., Wong, H. T., Tang, A. and Johnson, P. J. : A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 97 : 1532~1538, 2005.
  - 6) Ikeda, M., Okusaka, T., Ueno, H., Takezako, Y. and Morizane, C. : A phase II trial of continuous infusion of 5-fluorouracil, mitoxantrone, and cisplatin for metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 103 : 756~762, 2005.
  - 7) Nowak, A. K., Stockler, M. R., Chow, P. K. and Findlay, M. : Use of tamoxifen in advanced-stage hepatocellular carcinoma : A systematic review. *Cancer*, 103 : 1408~1414, 2005.
  - 8) Guo, T. K., Hao, X. Y., Ma, B., Yang, K. H., Li, Y. P., Li, H. L., Gu, Y. H., Cai, H., Liu, Y. L., Li, Y. and Zhan, W. P. : Octreotide for advanced hepatocellular carcinoma : A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 135 : 1685~1692, 2009.
  - 9) Lai, C. L., Lau, J. Y., Wu, P. C., Ngan, H., Chung, H. T., Mitchell, S. J., Corbett, T. J., Chow, A. W. and Lin, H. J. : Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma : A randomized controlled trial. *Hepatology*, 17 : 389~394, 1993.
  - 10) Llovet J. M. and Bruix J. : Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 48 : 1312~1327, 2008.
  - 11) Zhu, A. X. : Development of sorafenib and other molecularly targeted agents in hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 112 : 250~259, 2008.
  - 12) Abou-Alfa, G. K., Schwartz, L., Ricci, S., Amadori, D., Santoro, A., Figuer, A., De Greve, J., Douillard, J. Y., Lathia, C., Schwartz, B., Taylor, I., Moscovici, M. and Saltz, L. B. : Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 24 : 4293~4300, 2006.
  - 13) Abou-Alfa, G. K., Johnson, P., Knox, J. J., Capanu, M., Davidenko, I., Lacava, J., Leung, T., Gansukh, B. and Saltz, L. B. : Doxorubicin plus sorafenib vs. doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma : A randomized trial. *JAMA*, 304 : 2154~2160, 2010.
  - 14) Furuse, J., Ishii, H., Nakachi, K., Suzuki, E., Shimizu, S. and Nakajima, K. : Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci.*, 99 : 159~165, 2008.
  - 15) Okita, K., Imanaka, K., Chida, N., Tak, W. Y., Nakachi, K., Takayama, T., Suh, D. J., Kumada, H., Wada, M. and Kudo, M. : Phase III study of sorafenib in patients in Japan and Korea with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) treated after transarterial chemoembolization (TACE). 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium. Program Proceedings, LBA128, 2010.

# 消化器外科

2011年

5

月臨時増刊号

好評発売中!

定価9,030円(税込)

特集・アトラスで学ぶ達人の手術

# 癌免疫療法の臨床試験手法

Clinical trial design for cancer immunotherapy



奥坂 拓志 (おくさか たくじ)  
1990年岐阜大学医学部卒業。'93年国立がんセンターレジデント、国立がんセンタースタッフ。研究テーマ：臨床腫瘍学。

奥坂 拓志<sup>1)</sup>・平家 勇司<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 国立がんセンター中央病院 肝胆膵内科  
<sup>2)</sup> 国立がんセンター中央病院 幹細胞移植科

Key Words: cancer immunotherapy, clinical trials

## Abstract

臨床試験の手法は対象や治療法によって異なっており、また時代の変遷によっても変化をつづけている。癌免疫療法は他の癌治療に対する臨床試験の枠組みの中では十分に評価ができない要素を含んでおり、免疫療法に対する最適な臨床試験の手法が模索されている。免疫療法では投与量を規定するような毒性が少なく、新しい発想に基づく投与量規定試験が必要とされている。また、治療開始後の腫瘍縮小が少なく、効果の発現に時間を要することが多いため、対象とする患者集団やエンドポイントの設定に注意が必要である。ランダム化や治療標的に関する評価も免疫療法の臨床試験では重要な課題であり、新しい臨床試験のデザインも提唱されている。質の高い臨床試験を実施するためには多領域の専門家の協力が不可欠であるが、最近多くの人々に免疫療法に対する理解も浸透しつつあり、大規模な臨床試験が各国で開始されている。

## はじめに

癌免疫療法のうち、抗体療法についてはその有効性や有害事象の発現パターンが癌化学療法に類似しているため臨床試験も従来の手法に従って比較的容易に実施が可能であり、その臨床試験の結果、標準治療に位置づけられる治療法も誕生した。一方、ワクチン療法や細胞免疫療法などでは、従来の臨床試験の手法では有効性、安全性のいずれもが必ずしも十分に評価できず、これらの治療の

臨床的位置づけはいまだ十分になされていない。

しかし、このような免疫療法も将来標準治療になる可能性は十分にあると期待されており、最近様々な臨床試験が開始されている。その臨床試験手法については十分なコンセンサスが確立しているとは言えないが、多くの研究者が客観的な評価法確立への努力を続けており、臨床的有用性を証明しようとする機運が高まってきている。

## 癌免疫療法の動向

ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) の勧告により、多くの臨床試験はICMJEの基準を満たすいずれかのサイトに登録されている。そのサイトのうち世界で最も多くの臨床試験が登録されているClinicalTrials.gov<sup>1)</sup>には171カ国から83,540試験が登録されている(2010年1月現在)。このサイトでcancer immunotherapyを検索用語として癌免疫療法に関連する試験を検索すると483(0.6%)の臨床試験がヒットする。このうち第III相試験が55(11%)となっており、臨床試験の最終段階に入っている研究も少なくないことがわかる。またcancer & vaccineで検索すると914試験が登録されており、第III相試験が104(11%)となっている。

■Takuji Okusaka<sup>1)</sup>, Yuji Heike<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> National Cancer Center Hospital, Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division

<sup>2)</sup> National Cancer Center Hospital, Hematopoietic Stem Cell Transplantation Division

表 シングルアーム第II相試験とランダム化第II相試験の長所と短所<sup>\*)</sup>より改変

	シングルアーム第II相試験	ランダム化第II相試験
長所	<ul style="list-style-type: none"> <li>・新治療に関する有害事象の情報が多く得られる。</li> <li>・全参加患者に新治療実施のチャンスがある。</li> <li>・シンプルなエンドポイントが設定可能で、早期に結果が得られる。</li> <li>・ヒストリカルコントロールが必要。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・コントロール群の情報が同時に得られる。</li> <li>・奏効割合をエンドポイントとしてもランダム化により信頼性の高い試験となる。</li> <li>・生存期間や無増悪生存期間もランダム化により信頼性のある結果となる。</li> </ul>
短所	<ul style="list-style-type: none"> <li>・第II相試験相当の症例数では統計学的な解析が難しい。</li> <li>・終末期の患者にはランダム化が受け入れられない場合がある。</li> <li>・新治療に関する有害事象の情報が少ない。</li> <li>・良好な結果が得られた場合、第III相試験の実現が難しくなる場合がある。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・第II相試験相当の症例数では統計学的な解析が難しい。</li> <li>・終末期の患者にはランダム化が受け入れられない場合がある。</li> <li>・新治療に関する有害事象の情報が少ない。</li> <li>・良好な結果が得られた場合、第III相試験の実現が難しくなる場合がある。</li> </ul>

### ■第I相試験について

第I相試験は第II相試験で有効性や安全性を評価する際に用いる治療薬の投与量を決定するための試験である。通常第I相試験では参加患者を数名(3~6人)のグループにわけて、投与量を第1グループから徐々に増加させて有害事象発現の程度と頻度を慎重に観察した上で、第II相試験の推奨投与量を決定する。癌免疫療法の第I相試験を計画する際に問題となる点は主に以下の2点になるかと思われる。

1つめは通常、癌化学療法では前臨床試験での有効性や毒性の成績を参考に第I相試験における初回投与量の設定や推奨投与量の推定を行うが、多くの癌免疫療法ではこのような動物—ヒト間の換算方法は確立されておらず、そもそも種の違いにより動物を用いた前臨床試験が無意味なことも多いため、第I相試験での投与量の設定が困難なことである。2つめは通常、癌化学療法では投与量の増加に伴い、程度や頻度が増加する毒性が複数存在し、このような毒性の発現が推奨投与量決定のための“ものさし”となるが、多くの癌免疫療法では“ものさし”となるような毒性の発現がほとんどないため、推奨投与量の決定が困難なことである。これまでに行われてきた免疫療法の第I相試験

ではこのような投与量を規制する毒性 (Dose Limiting Toxicity, DLT) の発現は認められなかったと結論するものが多く、投与する製剤の製造上、あるいはヒトへの投与上の制約を考慮して可能なかぎり最大の投与量や濃度を決定して、それを推奨投与量 (あるいは推奨投与濃度) としたものが少なくないが、このような推奨投与量の決定方法が科学的あるいは経済的に効率のよい方法であるかどうかは明らかでない。

2009年9月に米国FDA (Food and Drug Administration)より癌ワクチンの臨床開発をめざす企業向け臨床試験の手引き (Guidance for Industry, Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines) が公表された<sup>2)</sup>が、この2つの問題点を解決する明確な指針は示されておらず、従来の臨床試験の手法にとられることなく、前臨床試験や類似の臨床試験の成績を用いて、少しでも科学的、客観的に試験をデザインし、得られた結果を解釈すること、および早い段階からのFDAへ相談をすること、を推奨しているにとどまっている。

### ■第II相試験・第III相試験について

第I相試験で決定した推奨投与量を用いて、第II相試験ではある特定の患者集団において有効性と

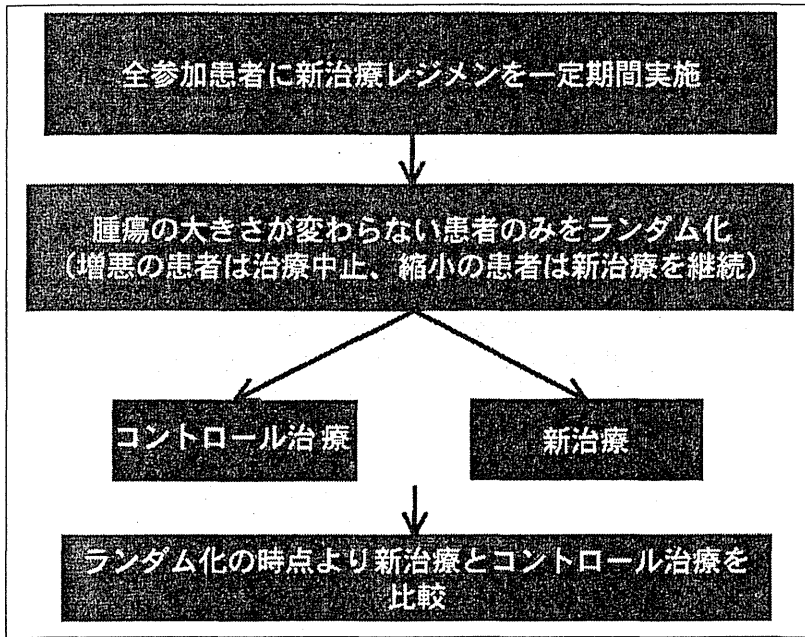


図1 ランダム化第II相試験として提案されている試験デザインより改変

安全性を評価する。第III相試験では第II相試験とほぼ同じ患者集団に対してその治療法が現存の標準治療と比べてより有用かどうかを評価する。

1) 評価する対象 (患者集団)

いずれの臨床試験においても、新しい治療法が最も有効性を発揮し、最も安全に治療が実施可能と予想される対象を選択することが重要である。癌免疫療法では患者集団を選択する上で考慮が必要な主なポイントには2つあり、1つ目は癌の残存病変のほとんどない術後の患者や癌病変の少ない早期癌の患者の方が進行癌患者より比較的良好な対象と考えられている点である。その理由としては免疫療法の効果が発現するまでには比較的良好な時間が必要とされ、術後や早期癌の患者には免疫が活性化するための時間的な余裕がある場合が多いと考えられていること、進行癌の患者は癌の進行に伴い免疫の活性化機能が低下していると考えられていること、などがあげられる。

しかし、術後の患者や早期癌の患者を対象とする場合は進行癌の場合に比べて早期試験の段階で有用性の手掛かりが得られないことが多く、さらに有効性の評価には多数の患者を、長期間経過観

察する必要がある、時間的・経済的な負担が非常に大きい。2つ目のポイントは、現在の癌免疫療法は単独での効果が大きくないと考えられているため、特に、進行癌に対しては既存の標準治療への上乗せ効果を検証する臨床試験が数多く実施されている。その際にはターゲットとする患者集団に対してどのような標準治療が実施されているかが重要と考えられており、免疫活性がなるべく低下しないと想定される標準治療を有する患者集団を対象とすることが望ましいと想定される。

2) 第II相試験におけるエンドポイント

従来の第II相試験においては、腫瘍縮小の程度をRECIST基準などにより測定し、明らかな縮小を示した患者の割合 (奏効割合, 奏効率) を “ものさし” として、第III相試験にすすむかどうかの判断をしてきた。癌免疫療法では明らかな腫瘍縮小を示す患者が少なく、反対に治療開始初期においては増大することも珍しくないため、奏効割合にかわる癌免疫療法により適切な “ものさし” (エンドポイント) が必要とされている。腫瘍増大のない患者の割合 (Disease Control Rate) や再発・再燃までの期間, 生存期間, QOL改善割合, 免疫学的指標や分子生物学的指標の変化, PETなどの質的画像評価などがエンドポイントの候補とされるが、現時点でのコンセンサスは確立していない。分子標的治療薬では免疫療法と同様に明らかな腫瘍縮小が得られない薬剤が多いが、治療全期間を通じてわずかでも腫瘍縮小を示した患者の割合をエンドポイントの1つにする試験が多い。

3) 第II相試験におけるランダム化

従来からの癌化学療法の第II相試験では、奏効割合をエンドポイントとして新治療のみを評価するシングルアーム試験が主流であるが、現在の癌免疫療法では奏効率が低いいため、標準治療群

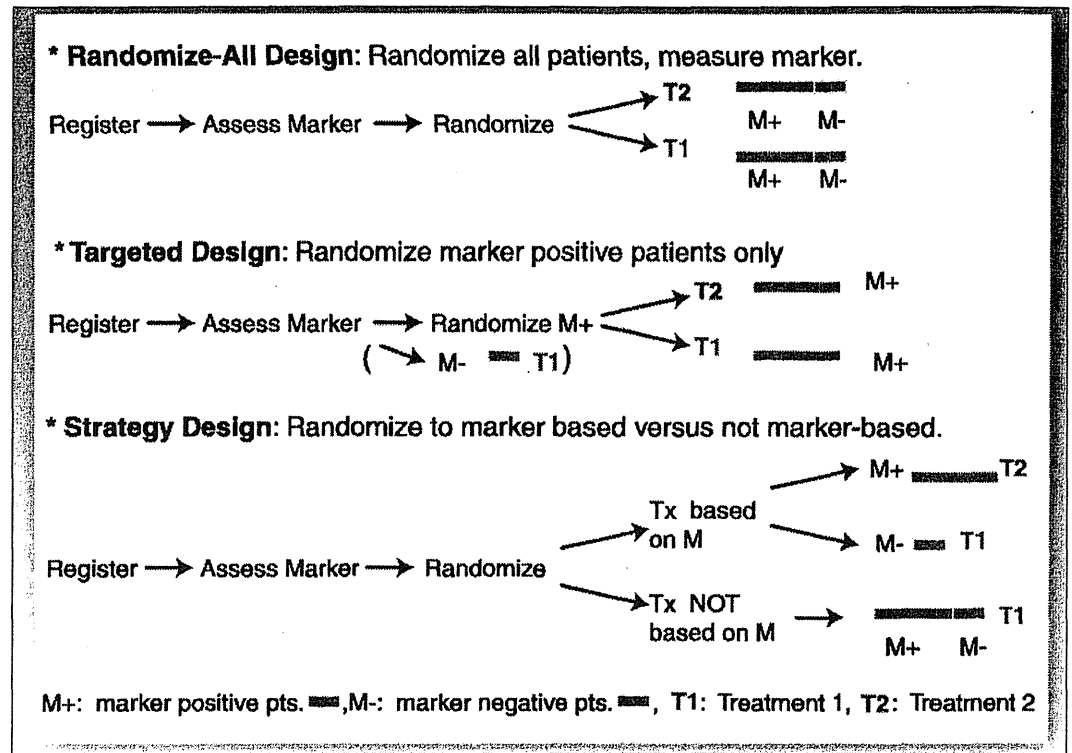


図2 分子標的治療薬の評価をする際に有用として提案されている臨床試験のデザイン<sup>6)</sup>

を設定したランダム化試験を実施しないと有効性の手がかりを得られないことが多い。シングルアーム試験とランダム化試験では表にあげるような長所と短所があり、ランダム化試験の方が結果を得るまでに時間や費用がかかるだけでなく、患者からの参加同意が得られないことも少なくない上、患者自身の細胞を利用する細胞免疫療法では、偽薬の設定が不可能なものも存在する。

しかし、ランダム化することによる臨床試験の信頼性の向上は疑う余地はないことから、明らかな腫瘍縮小が得られにくい治療法を評価し、希望するすべての患者に治療への参加のチャンスを与える新しいランダム化試験のデザインも提唱されている (図1)。

#### 4) 治療標的と臨床試験のデザイン

癌免疫療法は、治療標的の有無や、HLAの種類により治療効果が異なると想定されている。多くの癌免疫療法では有望と想定される患者集団のみを対象としている試験が大部分であるが、実際に想定通りの差があるかどうかは臨床試験を実施しない限り明らかではない。分子標的治療薬の臨床試験においても同様な議論がされており<sup>3)</sup>、これ

らの点を明らかにするための臨床試験デザインも提唱されている (図2)。

#### ■おわりに

癌免疫療法はその臨床試験の手法がいまだ未成熟な段階ではあるが、有望な癌治療戦略の1つとして米国はすでに国をあげて開発に取り組んでいる。我が国においても臨床試験に関わる多職種の専門家からの免疫療法に対する理解も深まりつつあり、癌免疫療法の実用化をめざして質の高い臨床試験を遂行するための努力が開始されている。

#### 文 献

- 1) <http://clinicaltrials.gov/>
- 2) <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm182443.htm>
- 3) 山本精一郎, 分子標的治療薬の評価, 日本臨床, 2009, Vol.67, Suppl.1, 430~437.
- 4) Chang, A.E, Ganz, P.A, Hayes, D.F, et al. (Eds.) *Oncology, An evidence-based approach*. Springer, 2006.
- 5) Rubinstein L, Crowley J, Ivy P, et al. Randomized Phase II Designs. *Clin Cancer Res*, 2009 15: 1883-1890.
- 6) Hoering A, LeBlanc M, Crowley JJ. Statistics in Clinical Cancer Research: Randomized Phase III Clinical Trial Designs for Targeted Agents. *Clin Cancer Res* 2008 14: 4358-4367.



## 第4節 胆嚢・胆管がん

### 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分類と日本の癌取扱い規約では、肝内胆管がんは原発性肝がんに分類されている。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、乳頭部がんも含めてメディカルニーズについて述べる。

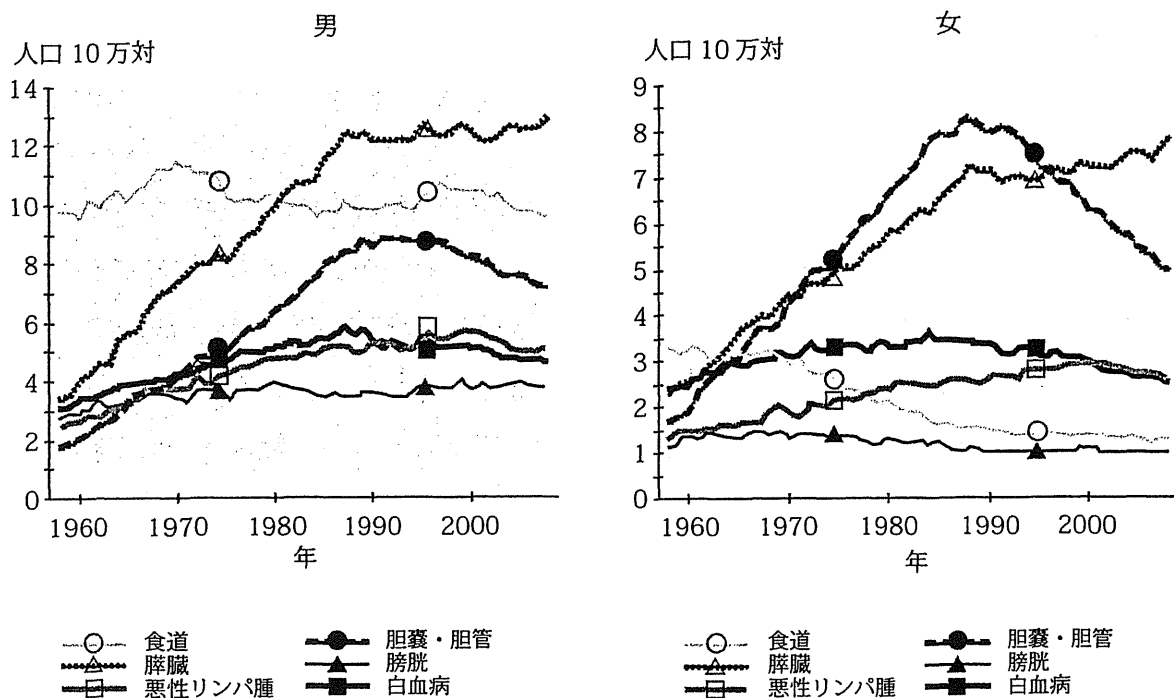
### 1. 疫学について

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1, 2)。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<sup>1)</sup>。WHO Mortality Databaseによると、表2に示す通り、日本の死亡者数の登録が圧倒的に多い。

表1 日本の胆道がん死亡者数(2008年)

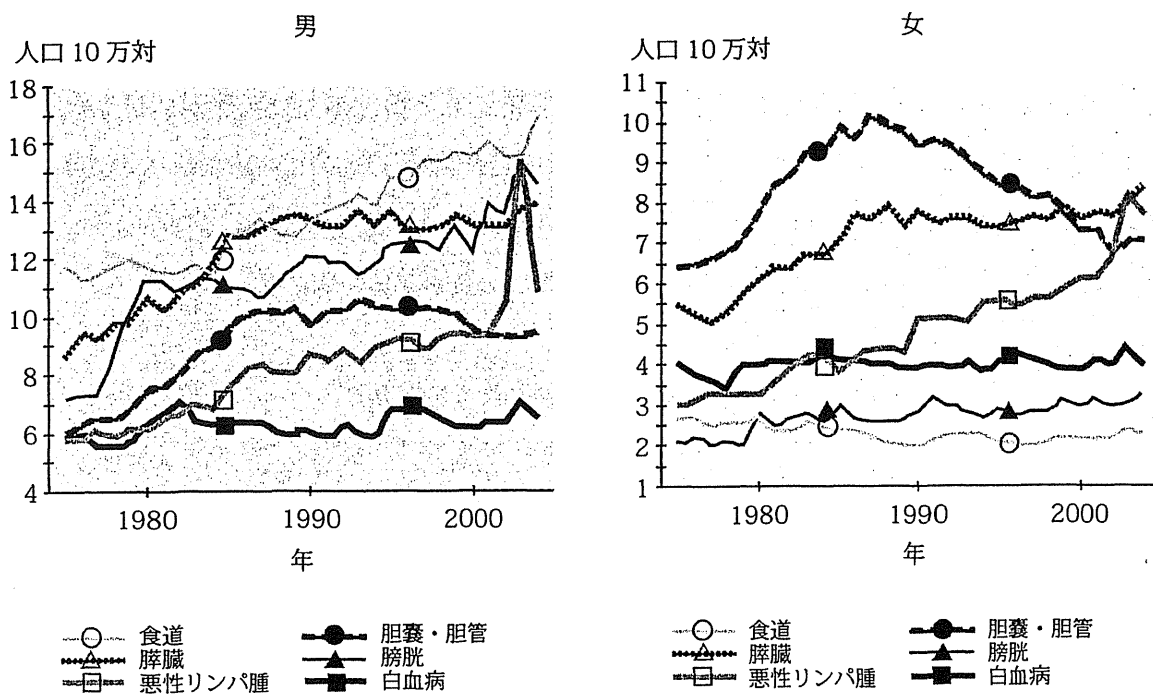
ICDコード (ICD10)	分類	死亡者数
C22.1	肝内胆管	3068
C23	胆嚢	6500
C24.0	肝外胆管	9611
C24.1	Vater 乳頭膨大部	968
C24.8	胆道の境界部病巣	36
C24.9	胆道, 部位不明	196
		合計: 20379

WHO Mortality Database



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 1 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

図 2 部位別がん年齢調整罹患率の推移 (1975 年 -2004 年)

表2 各国の胆道癌死亡者数 (2005年, 2006年)

2005		2006	
Japan	19392*	Japan	19582
United States of America	6984	Germany	5221
Germany	5149	Italy	4088
Republic of Korea	3336	Republic of Korea	3396
Brazil	2833	France	2672
France	2530	Mexico	2260
Mexico	2319	United Kingdom	2155
United Kingdom	2024	Thailand	2111
Poland	1881	United Kingdom, England and Wales	1883
Chile	1860	Poland	1796

WHO Mortality Database

\* C22.1 肝内胆管, C2.3 胆嚢癌, C24.0 肝外胆管, C24.1 Vater 乳頭膨大部, C24.8 胆道の境界部病巣, C24.9 胆道・部位不明の合計

## 2. どのような薬物治療をしていますか？

現時点で、現在、胆道がん保険適応が承認された薬剤は UFT (ユーエフティ<sup>®</sup>), ドキソルビシン (アドリアシン<sup>®</sup>), シタラビン (キロサイド<sup>®</sup>, 他剤との併用のみ), ゲムシタビン (ジェムザール<sup>®</sup>), S-1 (ティーエスワン<sup>®</sup>) 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<sup>®</sup> など) の併用療法が標準治療レジメンとして受け入れられていくと予想される。Valle らは 2009 年の ASCO-GI で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。410 名の進行胆道がん患者が、ゲムシタビン 1000mg/m<sup>2</sup> を day1, 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 25mg/m<sup>2</sup> とゲムシタビン 1000mg/m<sup>2</sup> を day1, day8 に投与し 3 週間ごとに繰り返すレジメンを 8 サイクル行う群 (B 群) に割り付けられ投与が行われた。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 ヶ月, B 群で 11.7 ヶ月 (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, Grade3/4 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, 全体で Grade3/4 の有害事象発生頻度は両群で大きな差はなかった (表 1)。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。この試験では ABC-02 と同様のレジメン (12 サイクルまで継続) が用いられ, プライマリーエンドポ

ABC-02-Results :  
Overall Survival (ITT)

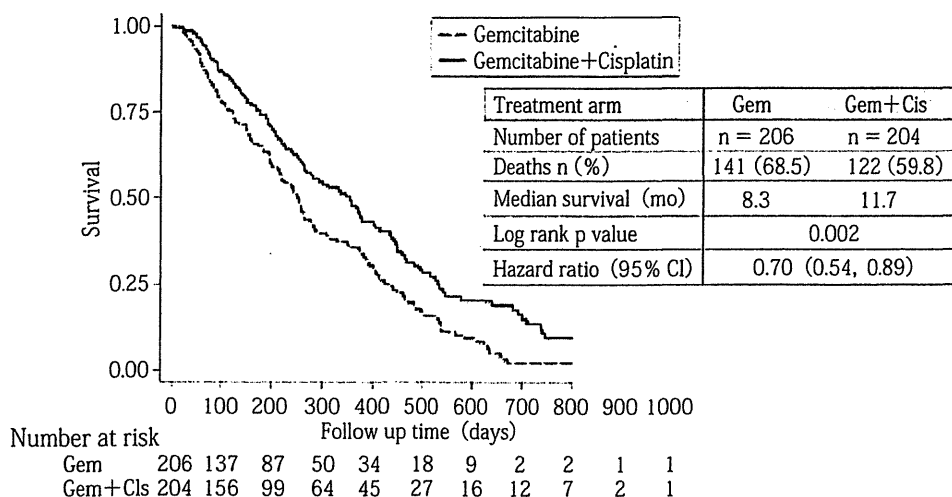


図3 ABC-02 試験における2群の生存曲線

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，Grade3/4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。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。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，2010年3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。ゲムシタビン+シスプラチン併用療法を1次治療として行うとすると，2次治療にはわが国では保険適用があり1次治療でもある程度の実績を持った薬剤として，S-1が多用されることが予想される。しかし，現時点では胆道がんの2次治療としては標準治療が定まっていない。一方で，S-1を用いた薬剤でゲムシタビン+シスプラチン併用療法を凌駕する治療法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1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。

### 3. 海外での薬物治療の現状は？

先に述べたとおり，海外においてもゲムシタビン+シスプラチン併用療法が標準治療であり，今後最も広く用いられていくことが予想される。前述のABC-02 試験の結果が報告される以前は，ほとんどが小規模なランダム化試験や単アームの第II相試験の報告しかなかったが，その中で比

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挙げられる。一方で、胆道がん領域ではエルロチニブやラパチニブ<sup>2,3)</sup>といった分子標的治療薬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り、今後は細胞障害性薬剤との併用などにも関心が集まると思われる。分子標的治療薬との併用を考慮した際には、毒性の相加・相乗作用なども懸念され、毒性の軽い細胞障害性薬剤との併用が望まれる。シスプラチンと同じプラチナ系薬剤であり、さらに腎毒性などの毒性が比較的少ない点などからオキザリプラチンは有効性及び毒性の両方の観点から有利である可能性がある。表3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だが、ゲムシタビン+シスプラチンがベースになっているものはむしろ少数派で、それ以外のゲムシタビンをベースとした様々なレジメンが試みられていることが分かる。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<sup>4)</sup>の結果や、セツキシマブとの併用で使用経験<sup>5-7)</sup>が複数報告されており、関心の高さがうかがわれる。

表3 胆道癌を対象とした、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	rⅡ
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	rⅡ
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, rⅡ : Randomized phase Ⅱ  
Cap : Capecitabin,

## 4. 治療の満足度は？

胆道がん領域で標準治療がようやく確立したといっても、治療の目標は依然として「延命」である。また、延命効果が科学的に示された ABC-02 試験におけるゲムシタビン+シスプラチン併用療法であっても、生存期間中央値 11.7 カ月、ゲムシタビン単剤療法と比較したハザード比 0.7 と決して十分な効果とはいえず、胆道がん領域における薬物治療の満足度はまだまだ低い。安全性については、ABC-02 試験、国内におけるゲムシタビン+シスプラチン併用療法とゲムシタビンのランダム化第Ⅱ相試験のいずれにおいても許容範囲内ではあった。しかし、胆道がん領域では胆道感染の合併症が多く、ABC-02 試験でも併用療法群で感染の頻度は 16.7%と比較的高率である。より安全性、特に胆道感染のリスクが低い、または胆道感染発症時に症状増悪につながらない（免疫抑制の少ない）薬剤開発が望ましい。

## 5. 今後どのような薬剤が欲しいか

### 5.1 薬理

胆道がん患者では、胆道閉塞の状態の患者が多く、胆道閉塞に対する処置は PTCD による外ろう、ステントによる内ろう、胆管空腸吻合など対応方法も多岐にわたる。胆道内が無菌状態が保てない病状の患者、胆汁の腸肝循環の変調および機能不全状態にある患者が多いのが特徴である。胆汁排泄の薬剤の場合、外ろう患者で薬物動態が変化する可能性があることも念頭に置いて開発を進める必要がある。胆道閉塞により胆汁排泄障害がある場合、脂肪の消化吸収が不良となり脂肪便や下痢を合併する場合がある。下部胆管がん・乳頭部がんで膵頭十二指腸切除術後のケースでも下痢を合併しやすい。経口薬においては、これらの合併症に伴い薬剤の吸収に変化が生じる可能性があることを考慮する必要がある。

### 5.2 剤形・投与経路

胃がんや食道がんのように内服困難となるケースは比較的少ないため点滴薬、錠剤、どちらでも問題は少ない。胆道がんに特徴的な治療戦略としては、光力学療法（photodynamic therapy）や放射線腔内照射といった治療法があり、光力学療法で用いられる光増感剤（photosensitizer）の開発や、これらの治療法と抗がん剤との併用療法の開発も行われている。

## 6. 薬剤開発の現状は？

前述の通り、日本は胆道がん患者が多く、国際的に治療開発を先導すべき国である。ゲムシタビン、S-1 は国際的にも早い段階で保険適用が得られ、日常診療に導入された。しかしその後は薬剤開発、特に新薬開発を目的とした治験が積極的に行われているとはいえない。表4に示した通り、日本で行われている臨床試験は年を追うごとに症例集積数も増加しており、ほとんどの研究で登録症例は試験開始時の予想より早く集積している。また、保険適用が得られている薬剤を用いた医師主導臨床試験も、JCOG（日本臨床主要研究グループ）を中心に精力的に進められている。以上より、①積極的治療開発の国際的責務、② Key drug であるゲムシタビンの豊富な使用経験、③整いつつある多施設共同臨床試験の基盤、④臨床研究を行う医師の強い関心など、治療開発を行って世界を先導できる環境があり、新薬の開発を目指す製薬企業の積極的な参加が期待される。

表4 日本で行われた主な臨床試験の症例数、集積期間

	試験開始	治験/医師主導	相	症例数	施設数	集積期間
ゲムシタビン	2001年	治験	II	40例	7	2年
S-1 (後期)	2004年	治験	II	40例	7	1年
UFT + ドキソルビシン	2005年	医師主導	II	62例	8 → 14	1年
ゲムシタビン ± シスプラチン	2006年	治験	rII	83例	9	2年2ヵ月
S-1 ± ゲムシタビン	2009年	医師主導	rII	100例	16 → 18	2年の予定

## 7. 期待される薬剤のプロファイルとメーカーへの要望

細胞障害性薬剤、分子標的薬剤のいずれにおいても、単独での治療効果には限界がある。併用療法により、治療効果の改善が見込めるか否かは未知数だが、今後は細胞障害性薬剤と分子標的薬剤の併用療法に関心が寄せられていく可能性が高いと思われる。特に、現時点ではゲムシタビン + オキザリプラチンをベースとした分子標的治療薬との併用療法の研究が目につく。これらの中から次世代の標準治療が誕生する可能性も高く、オキザリプラチンは国内でも使用できるような体制はほしいところである。分子標的薬剤は、現在のところ EGFR や VEGFR をターゲットとしたチロシンキナーゼ阻害薬やモノクローナル抗体の開発が最も盛んで、それ以外には Raf, Proteasome, MET1/2, Her2/neu チロシンキナーゼ, mTOR などをターゲットとした薬剤が開発の途についている。

ABC-02 試験により海外での新薬開発における注目度は高くなっており、開発速度は上昇して

いくことが予想される。日本は欧米に遅れをとることなく、世界に先駆ける新薬開発を提案し、先導的役割を担っていくことが期待される。

## 文 献

- 1) Gatto M, Bragazzi MC, Semeraro R, et al : Cholangiocarcinoma : Update and future perspectives. Dig Liver Dis, 2010
- 2) Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al : Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. J Clin Oncol 24 : 3069-74, 2006
- 3) 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 64 : 777-83, 2009
- 4) 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, 2010
- 5) Paule B, Herelle MO, Rage E, et al : Cetuximab plus gemcitabine-oxaliplatin (GEMOX) in patients with refractory advanced intrahepatic cholangiocarcinomas. Oncology 72 : 105-10, 2007
- 6) 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 6 : 190, 2006
- 7) 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) 18 : 426, 2006



塩酸ゲムシタピン… 略号GEM 商品名ジェムザール®



ジェムザール®  
注射用200mg

### GEM 適応となるがん、位置づけ

- GEMは、日本では膵臓がん、胆道がん、非小細胞肺がん、尿路上皮がんで保険適用となっている抗がん剤で、消化器がんのうち、**膵臓がん**ではGEM単剤投与が標準治療として位置づけられています。
- 胆道がんでは、日本ではシスプラチンが現時点では未承認ですが、**シスプラチンとGEMの併用**が世界的な標準治療として提唱されています<sup>1)</sup>。
- 単剤で投与する以外に、ほかの抗がん剤(S-1やシスプラチンなど)と併用する場合があります。

### GEM 投与スケジュール

1回1,000mg/m<sup>2</sup>を点滴静注(30分)し、週1回の投与を3週連続投与後、4週目を休業します(p.74参照)。

### GEM 適応条件、禁忌

- 外科切除の適応とならない進行・再発膵臓がん、胆道がんに用いられますが、治療を行うにあたっては患者さんの希望や全身状態を考慮して行う必要があります。**PSが3以上**の患者さんや、**腹水**が著しく貯留しているような患者さんに対しては、化学療法の効果が期待しづらく、緩和治療が一般には勧められます。また、心筋梗塞や消化管出血などの重篤な合併症や既往症を有する患者さんに対しては、化学療法の適応を慎重に検討する必要があります。
- 治療に際しては、腫瘍の評価とともに、血液生化学検査、尿検査、心電図検査、胸部単純X線検査などを行い、主要臓器の機能が保たれていることを確認します。
- **高度な骨髄抑制**のある患者さんや**重症感染症**を合併している患者さんは投与禁忌です。
- X線写真や臨床所見上、明らかな**間質性肺炎**または**肺線維症**のある患者さんや、過去に**胸部への放射線療法**を施行している患者さんも、肺疾患の増悪や重篤な食道炎・肺臓炎の危険があるため禁忌とされています。

### GEM 投与時・取り扱い上の注意事項

投与時… GEMの投与にあたっては、効果や副作用が影響を受けることがあるため、**投与時間(30分)が大幅にずれないように**注意する必要があります。

曝露時の注意… 皮膚にGEMが付着した場合は、直ちに石けんで**よく洗浄**し、粘膜に付着した場合は多量の流水でよく洗い流します<sup>2)</sup>。

血管外漏出… GEMはこれまでに血管外漏出による壊死などの報告が国内外でなく、血管外漏出時にステロイドなどの処置は必要ないとされています<sup>3)</sup>。



## 調製に関する注意事項

安定性… GEMは室温保管で安定であり、生理食塩水で40mg/mLに溶解し室温保管しても、3日間は十分に安定であることが報告されています<sup>4)</sup>。

配合性… GEMを生理食塩水で溶解したときのpHは約3と酸性を示すため、アルカリ性の注射薬剤との配合には注意が必要です。配合直後より白濁や混濁が認められる薬剤には、水溶性プレドニン<sup>®</sup>注射薬、ファンギゾン<sup>®</sup>注射薬、デノシン<sup>®</sup>注射薬があります。また、ラステット<sup>®</sup>注射薬、5-FU注射薬、メソトレキセート<sup>®</sup>注射薬との配合により、3～6時間後に結晶の析出が認められています<sup>4)</sup>。原則的には**単剤投与**とします。



## 副作用

骨髄抑制…

GEM投与開始後1週程度で出現し、3投1休で投与した場合はday14～20に最低値となる傾向があります。グレード3以上の白血球減少、好中球減少はそれぞれ10～20%、25～30%程度であり、一方グレード3以上の血小板減少は5%前後です。発熱性好中球減少症や感染を認めた場合は抗菌薬の投与を行い、血小板数が著明に減少した場合は2万/mm<sup>3</sup>を保つように輸血を検討します。

悪心・食欲不振…

GEM投与開始後1～2日以内に、悪心や食欲不振などの消化器症状が現れることがあります(悪心5～10%、食欲不振5～30%)。症状が強い場合はステロイドや5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬などの前投薬を考慮します。また、悪心が持続する場合は経口の制吐薬を考慮します。なお、GEM投与後の発熱や疲労感、発疹に対しても、ステロイドの前投薬が有効なことがあります。

間質性肺炎…

GEMの投与を受けた患者さんの1.4%に間質性肺炎が起こることが報告されており、咳・息切れなどの呼吸器症状や著明な疲労感、高熱の持続を認めた場合も、間質性肺炎を疑って検査する必要があります。また、4コース以上を経過してからも発症することがあるため、長期投与になってからも注意が必要です。間質性肺炎を認めた場合は**GEMの投与を中止**し、重篤な場合はステロイド投与を行います。



## 患者指導

GEMは外来での通院治療が基本となります。そのため、治療を行う際には副作用に関する情報を事前に指導し、患者さん本人が副作用出現時の体調の変化、異常を自覚できるようにする必要があります。また、それぞれの副作用に関して具体的な対策を指導することも必要です(例：好中球減少時の感染予防に関する対策)。

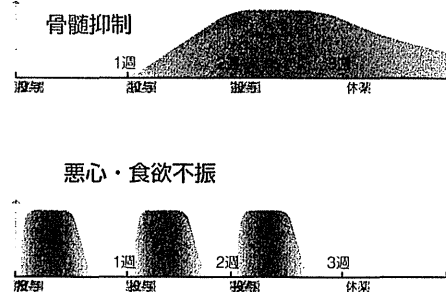


## 値段のめやす

GEM1,000mg1バイアルで約2万5,000円です。自己負担3割、体表面積1.5m<sup>2</sup>の患者さんの場合、1コースの治療で薬剤費は約34,000円となります。

※引用参考文献はp.76に記載

副作用発現時期の目安



# 特集にあたって

堀之内 秀仁, 奥坂拓志

## 1 がんを common disease と意識せざるをえない時代

「common disease」というと、高血圧（国民の5割弱）、糖尿病（国民の1割以上）、などが念頭にあがります。一方、「34万4,000人」、この数字は心疾患（17万9,000人）、脳血管疾患（12万1,000人）をはるかに超える、悪性新生物の年間死亡者数です。平成21年の人口動態統計によれば、総死亡数は114万4,000人とされており、国民の3割ががんという病名で亡くなる時代が到来しています。（図1）

実際、がんの専門施設でなくとも、病棟には少なからずがんと診断され治療を行っている患者さんが入院しています。感冒、高血圧、糖尿病といった疾患が一般人口での頻度の通りに訪れる外来診療とは異なり、入院診療ではそれらの疾患は影をひそめ、むしろがんを「common disease」として意識せざるを得ない状況になっています。

## 2 がん診療を敬遠しがちな研修医

では、病棟の第一線でがん患者さんの診療にあたる若い医師の準備は整っているのでしょうか。聞こえてくる声のなかには、「がんの治療は複雑」、「抗がん剤の効果や副作用を理解するのが難しい」、「がん患者さんにどのように接してよいかわからない」、「がん診療は死に直結する印象が強くてストレス」など、がん診療が「縁遠い」存在としてとらえられているのではないかと思わせるものも多い印象です。

がん診療を縁遠いものにしてしている理由は複合的です。なかでも大きいのは、① 卒前教育（学生時代の教育）、初期研修中の教育の不足、② 外来化学療法や内服によるがん治療の普

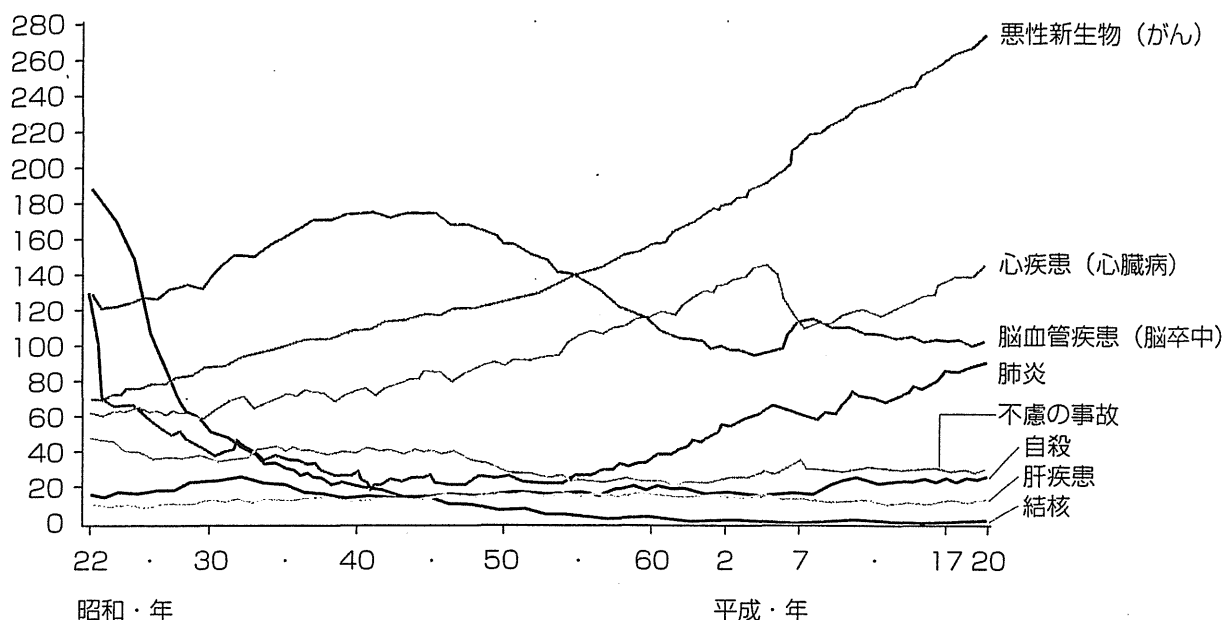


図1 日本における主要死因別死亡率の推移 (人口10万対)  
文献1より引用.

及, ではないかと思われます。

がん医療の先進国ともいえる米国においてがん診療の中心的な役割を果たしている「腫瘍内科」は, 日本の大学では講座として存在しない場合が多く, まだまだ普及していません。必然的に, 一部の大学を除いて, 学部教育に体系的な「臨床腫瘍学」は盛り込まれていない状況が長らく続いています。若い医師の皆さんにとって, がん診療は学部教育の段階からすでに縁遠いものになってしまっているのです。

また, 世界的な方向性として, がん治療の外来への移行が進んでいます。できるだけもとの仕事や日常生活を維持しながら治療を行うことによってもたらされる患者のQOLの向上のために, 点滴化学療法剤の安全対策の普及, 化学療法副作用対策の推進, 内服治療薬の開発が進んできています。その結果, 国立がん研究センターで行われる化学療法の実に7割が通院治療で実施され, 入院のうえ行われる化学療法は3割まで減少してきています。初期研修は主に入院診療の場で修練を積むことが多く, 必然的に若い医師はがん患者のすべての治療経過を見ることはできず, ともすると合併症や緩和ケアのための入院診療ばかりを担当することになってしまいがちです。

### 3 本特集の目的

今回の特集では, 国立がん研究センターで日夜がん患者の診療にあたっている医師を執筆陣に迎えました。まずはがん診療の基本ともなる患者とのコミュニケーションや疼痛緩和, そして抗がん剤の作用機序について学びます。そのうえで各論では, 各種のがんについて治療の全体像(病期分類, 標準治療, 治療成績, 予後)をつかむことができるように解説し