

進行胆道癌を対象としたゲムシタビン+S-1 併用療法と S-1 単剤療法のランダム化第Ⅱ相試験

グループ代表者

静岡県立静岡がんセンター 消化器内科 朴 成和
連絡先：〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007
TEL：055-989-5222 FAX：055-989-5634
e-mail: n.boku@scchr.jp

研究代表者

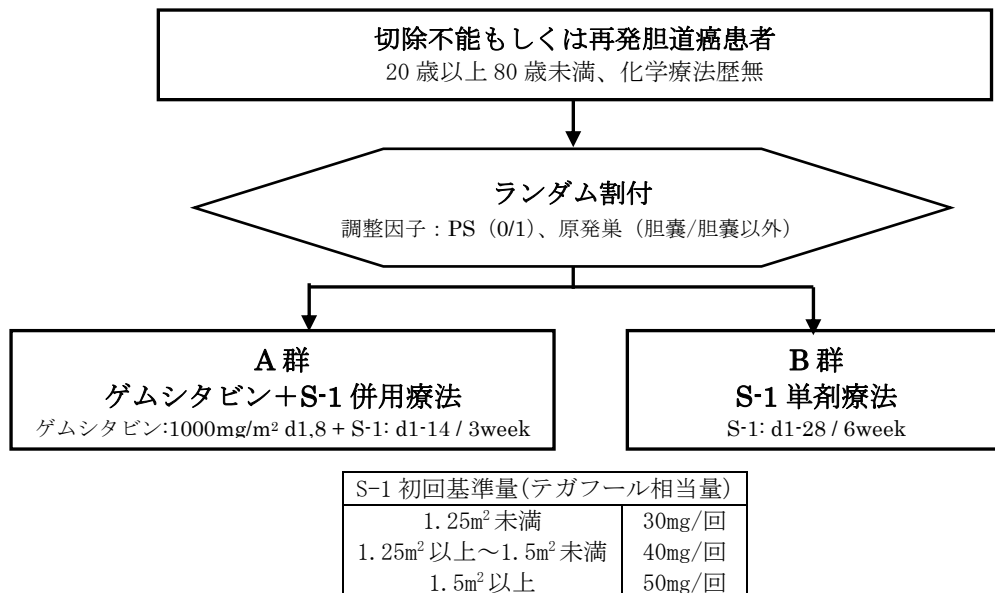
国立がんセンター中央病院 肝胆膵内科 奥坂 拓志
連絡先：〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL：03-3542-2511 FAX：03-3542-3815
e-mail: tokusaka@ncc.go.jp

研究事務局

国立がんセンター中央病院 肝胆膵内科 森実 千種
連絡先：〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL：03-3542-2511 FAX：03-3542-3815
e-mail: cmorizan@ncc.go.jp

2007年 3月6日 プロトコールコンセプト第1版作成
2007年 3月21日 プロトコールコンセプト第2版作成
2007年 4月8日 プロトコールコンセプト第3版作成
2007年 5月12日 プロトコールコンセプト第4版作成

0. シェーマ



1. 目的

化学療法施行歴がない切除不能及び再発胆道癌患者（肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌）を対象として、ゲムシタビンと S-1 の併用療法群と S-1 単独療法群の有効性と安全性を評価し、より有効な治療法を選択する。

プライマリーエンドポイント：全生存期間

セカンダリーエンドポイント：有害事象発生割合、奏効割合（測定可能病変を有する症例のみ）、無増悪生存期間、2 次治療の有無とその内容（投与量、スケジュールも含めた治療方法、2 次治療の期間、中止理由、重篤な有害事象の発生頻度）

2. 背景

2.1 疾患背景と試験の対象

2.1.1 対象疾患

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さし、肝内胆管、肝外胆管、胆嚢、乳頭部がこれに含まれる。胆道癌とはこれらの臓器から発生する癌を指し、複数の疾患の総称である。UICC 分類や国内の癌取り扱い規約の分類上は肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌が胆道癌に分類され、肝内胆管癌は原発性肝癌に分類される。これは外科的切除術における術式や切除範囲などを論ずる際には適した分類法である。一方、薬物療法をはじめとする内科的治療を考えた際には、胆管上皮から発生し腺癌を主体とするといった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が肝癌よりもむしろ胆道癌に類似していることから肝内胆管癌は胆道癌に含めて考えられることが多い。実際国際的には胆道癌を対象とした化学療法の臨床試験の多くが、肝内胆管癌も対象疾患に含めており、日常診療においても胆道癌として薬物療法の治療方針が決定されることが多い。以上より、本臨床試験でも国際的慣習に従い肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌を対象とする。

2.1.2 疫学的事項

わが国の胆道癌（肝内胆管癌をのぞく）による 2004 年の年間死亡数は人口動態統計のがん死亡データによると 16,359 人である。これは悪性腫瘍全体の 5.2% を占め、膵癌に続き第 6 位の死亡数である。国際的にはチリやチェコスロバキア、ハンガリーなどとともにわが国は本疾患による標準化死亡比が高い傾向にある。また、わが国の年齢調整死亡率は最近 10 年間横ばいからわずかに減少傾向にある。肝内胆管癌のわが国における正確な年間死亡者数は不明であるが、各施設の症例調査を元に集計された第 16 回全国原発性肝癌追跡調査報告によると原発性肝癌全体の 3.63% が肝内胆管癌で、人口動態統計のがん死亡データによると原発性肝癌全体の 2004 年の年間死亡者数は 34507 人であることを考慮すると、肝内胆管癌の年間死亡数はおよそ 1200 人程度と推定される。

2.1.3 疾患の特徴

胆道癌取り扱い規約によると組織学的分類は腺癌、腺扁平上皮癌、扁平上皮癌、小細胞癌、腺内分泌細胞癌などに分類される（表 1）。胆道癌においては腺癌が 90% 以上を占め、腺扁平上皮癌が約 2% でこれに続く。原発性肝癌取り扱い規約によると、肝原発の上皮性悪性腫瘍の組織学的分類は肝細胞癌（94%）、肝内胆管癌（腺癌と特殊型に細分される）（4%）、胆管嚢胞腺癌（0.1%）、混合型肝癌（肝細胞癌と胆管細胞癌の混合型：0.7%）、肝芽腫（0.1%）、未分化癌に分類される。本臨床試験では、日常診療で共通の治療指針が適応される胆道癌取り扱い規約の腺癌、腺扁平上皮癌と、原発性肝癌取り扱い規約の肝内胆管癌のうち、腺癌を対象とする。胆道癌においては、切除術のみが根治を期待できる治療法であるが乳頭部癌では 1-2 割、肝内胆管癌で 3-4 割、肝外胆管癌では 6-7 割が診断時にすでに切除不能な進行例である。また切除後も 7-8 割が再発する難治癌である。厚生労働省がん研究助成金計画研究 16-15 「進行膵・胆道がんに対する標準的全身化学療法の確立に関する研究」（古瀬班）において国内の 9 施設で 2001 年 4 月から 2003 年 3 月の 3 年間に非切除治療（全身・動注化学療法、放射線療法、化学放射線療法、緩和医療）を行った胆道癌を対象に症例調査（以下古瀬班胆道症例調査）を行った。合計 413 例のうち、全身化学療法を行った 199 例の結果を表 2 に示す。原発巣により、患者数、化学療法への感受性や予後にばらつきを認めるが、患者数は乳頭部癌で少なく、化学療法への感受性は乳頭部癌、胆嚢癌で比較的良好で、予後は胆嚢癌が不良である傾向が見られた。

表 1. 胆道癌取扱い規約による胆道癌の組織型分類

a. 腺癌	d. 小細胞癌
1. 乳頭腺癌	e. 腺内分泌細胞癌
2. 管状腺癌	f. 未分化癌
3. 充実腺癌	g. 絨毛癌
4. 粘液癌	h. 癌肉腫
5. 印鑑細胞癌	i. AFP 産生腺癌
b. 腺扁平上皮癌	j. カルチノイド腫瘍
c. 扁平上皮癌	k. 分類不能腫瘍

表 2 切除不能胆道がん症例調査

	N	奏効割合	生存期間中央値
肝内胆管癌	54 (26%)	5.6%	8.5 ヶ月
肝外胆管癌	37 (18%)	5.4%	10.2 ヶ月
胆嚢癌	102 (49%)	10.8%	6.5 ヶ月
乳頭部癌	14 (7%)	21.4%	9.4 ヶ月

2.2 対象疾患における標準治療

切除不能胆道癌に対する標準治療は確立していない。各種ガイドラインでは局所進行例、遠隔転移例とも臨床試験への参加が重要な選択肢として挙げられている。日常臨床の現場では遠隔転移を有する例については全身化学療法もしくは緩和ケアが選択肢に挙がる。遠隔転移のない局所進行例では緩和ケア、放射線療法(体外照射もしくは腔内照射)、化学放射線療法、全身化学療法のいずれかが、選択肢として挙げられる。局所コントロールの観点から新しい治療法として期待されているものとしてはヘマトポルフィリンなど光刺激で細胞毒性を示す化合物を体内に投与し、これが腫瘍に取り込まれた時点でレーザーなどを局所に投与する光力学療法 (photodynamic therapy) がある。現在局所進行例に対してどのモダリティが最も優れているかについてはわかっていないため、日常診療における局所進行例に対する治療方針のコンセンサスは得られていない。しかし①胆道癌において外来通院が可能で治療効果も期待されている魅力的な全身化学療法が国内外で開発され、臨床応用されていること②胆道癌における放射線療法を含む治療法はほとんどが1ヶ月以上の治療の間、入院が必要となり、限られた予後の患者にとって大きな負担となりえる割に、治癒は望めず生存期間中央値 9-12 ヶ月程度と満足のいく治療成績は得られていないことなどから、全身化学療法が選択される場面も多い。古瀬胆道症例調査では非切除療法が施行された UICC 第 6 版 Stage II、III 症例(局所進行はほぼこの病期に一致すると考えられる)のうち、全身化学療法が 39%に、放射線療法もしくは化学放射線療法が 32%に施行されていた。これはゲムシタピンが臨床応用される前のデータなので、現在はさらに全身化学療法が多用されている可能性が高い。疾患の性質が比較的類似しており治療開発などにおいても参考される機会が多い膵癌の領域では、局所進行例に対し以前は化学放射線療法が標準治療とされてきたが、ゲムシタピンの登場以降、全身化学療法が選択される機会が多くなってきている。2006 年の ASCO で 5FU+シスプラチン併用化学放射線療法とゲムシタピン単剤による全身化学療法を比較するランダム化比較試験の結果でゲムシタピン単剤群の延命効果を示す第 III 相試験の結果が報告された。この臨床試験では膵癌に対する化学放射線療法の標準的レジメンと考えられている 5-FU 単剤+放射線療法のレジメンが用いられていない点、化学放射線療法の治療成績がほかの報告と比べて不良である点、症例数が少ない点などから試験結果の解釈は慎重にするべきであるが、局所進行型の胆膵領域癌の治療戦略に大きなインパクトを与えたことは事実である。

この様に、日常診療の現場では、局所進行例には局所療法、といった他の癌腫での治療戦略は胆膵領域癌においては必ずしも当てはまらず、全身化学療法の選択肢も十分に考慮される。

胆道癌に対する全身化学療法の開発状況

本臨床試験は全身化学療法の開発を目的としたものであるため、全身化学療法の開発状況につき詳述する。わが国で現在保険診療において使用可能な抗がん剤は UFT、アドリアマイシン、ゲムシタピン、シタラピン(他の抗がん剤との併用のみ)である。表 3 に胆道癌を対象とした単剤療法の臨床試験を、表 4 に胆道癌を対象とした併用療法の主な臨床試験(奏効割合が 20%以上の試験)、表 5 に胆道癌を対象としたランダム化試験を示す。報告されている臨床試験は単アームの試験や、小規模な比較試験のみで大規模な第 III 相試験の報告はない。予後に関しては生存期間中央値 7-10 ヶ月程度の報告が多い。単剤では 5-FU 系薬剤やゲムシタピンにおいて比較的良好な成績が報告されており、併用療法の Key drug としても多く用いられている。日常臨床においても 5-FU 系薬剤もしくはゲムシタピンが Key drug として用いられていることが多い。我が国ではゲムシタピンの胆道癌に対する適応拡大の承認が得られて以降、特にゲムシタピンが広く臨床応用されており、コミュニティスタンダードといえる。国際的には、英国を中心に行われたゲムシタピン単剤とゲムシタピン+シスプラチンのランダム化第 II 相試験(ABC-01 試験)の結果が 2006 年に学会報告された(ゲムシタピン群(44 例)対 ゲムシタピン+シスプラチン群(42 例); 奏効割合: 15.2% 対 24.3%、増悪までの期間の中央値: 4.0 ヶ月 対 8.0 ヶ月、6 ヶ月無増悪生存割合: 47.7% 対 57.1%)。この成績を元にゲムシタピン単剤とゲムシタピン+シスプラチンの併用療法のランダム化第 III 相試験(ABC-02 試験)が現在進行中である。この試験の結果、どちらかの群の延命効果が示された場合は胆道癌に対する標準療法として受け入れられると予想される。一方、両群の生存期間に差が認められなかった場合は、対照群と考えられているゲムシタピン単剤療法がコミュニティスタンダードとして認識されていくことになる可能性が高い。我が国でも海外のデータの再現性を評価することを目的にゲムシタピン単剤とゲムシタピン+シスプラチンの併用療法のランダム化第 II 相試験が進行中である(2006 年 9 月から 84 例を目標症例数として実施中である。今回計画した臨床試験と対象患者、参加施設は一部重複する。順調に症例集積が進めば、実施時期は重複しない可能性が高いが、重複する場合は当該施設はゲムシタピン単剤とゲムシタピン+シスプラチンの併用療法のランダム化第 II 相試験への症例登録が終了次第、本臨床試験への症例登録を開始することとする)。その他今回計画した臨床試験と参加施設、対象患者、実施時期が重複する可能性のあ

る胆道癌の臨床試験としては、現在肝内胆管癌に対するシスプラチンの動注化学療法の第II相試験が古瀬班で計画されている。もし実施時期が重なる場合は本臨床試験への症例登録を優先させる。現在東京大学を中心とした6施設でゲムシタビン+S-1の併用療法（投与量、スケジュールは異なる）の第II相試験が症例集積中であるが、参加施設はJCOG消化器がん内科グループと重複しない。NCI Canadaでは、ゲムシタビン単独療法とゲムシタビンとカペシタビン併用療法との無作為化比較試験を計画中である。

表3 胆道癌を対象とした単剤療法の臨床試験

regimen	phase	RR	n	MST	year	author
Mitomycin C	II	10%	34	4.5m	1993	Taal
Cisplatin	II	8%	13	5.5m	1994	Okada
Irinotecan	II	8%	39	-	2002	Alberts
Irinotecan	II	8%	25	10m	2001	Sanz-Altamira
Paclitaxel	II	0%	15	-	1996	Jones
Docetaxel	II	0%	17	-	1999	Pazdur
Docetaxel	II	20%	25	8m	2001	Papkostas
Exatecan	II	5%	42	7m	2005	Abou-Alfa
Erlotinib	II	8%	42	7.5m	2006	Philip
S-1	II	21%	19	8.3m	2004	Ueno
S-1	II	35%	40	9.4m	2006	Furuse
Capecitabine	-	14%	63	9.9m	2004	Patt
Gemcitabine	II	26%	23	13.1m	2005	Park
Gemcitabine	II	18%	40	7.6m	2006	Okusaka
Gemcitabine	II	13%	24	7.2m	2003	Lin

RR: response rate, MST: median survival time

表4 胆道癌を対象とした併用療法の主な臨床試験

regimen	phase	RR	n	MST	year	author
GEM+5-FU+LV	II	21%	30	4.7m	2004	Hsu
GEM+Capecitabine	II	31%	45	14m	2005	Knox
GEM+Capecitabine	II	32%	44	14m	2005	Cho
GEM+Oxaliplatin	II	26%	31	11m	2006	Harder
GEM+Oxaliplatin	II	36%	33	15.4m	2004	Andre
GEM+CDDP	II	33%	27	10m	2006	Park
GEM+CDDP	II	28%	43	8.3m	2005	Thongprasert
GEM+CDDP	II	35%	29	11m	2006	Kim
5-FU+low dose CDDP	II	43%	42	7.4m	2006	Kobayashi
5-FU+IFN	II	34%	35	12m	1996	Patt
5-FU+ADR+CDDP+IFN	II	21%	41	14m	2001	Patt
5-FU+LV+CBDCa	II	21%	14	5m	1998	Sanz-Altamira
5-FU+CDDP+LV	II	34%	29	9.5m	2002	Taieb
EPI+CDDP+UFT+LV	II	23%	40	3.7m	2005	Park
Capecitabine+CDDP	II	21%	42	9.1m	2003	Kim

GEM:Gemcitabine, CDDP:Cisplatin, IFN:Interferon, ADR:Doxorubicin, LV:Leucovorin, CBDCa:Capecitabine

表5 胆道癌を対象としたランダム化比較試験

regimen	phase	RR	n	MST	p	year	author
5-FU		10%	30	NA			
5-FU+STZ	RCT	13%	26	NA	NA	1984	Falkson
5-FU+MeCCNU		10%	31	NA			
5-FU		0%	18	NA	n.s.	1994	Takada
5-FU+ADR+Mitomycin C	RCT	0%	18	NA			
BSC		NA	19	2.5m			
5-FU+LV+Etoposide	RCT	NA	18	6.9m	0.1	1996	Glimelius
5-FU+LV+Mitomycin C		25%	20	9.9m			
GEM	rII	16%	19	6.5m		1999	Rader
GEM+Mitomycin C		20%	25	6.7m			
Capecitabine+Mitomycin C	rII	31%	26	9.3m		2004	Kornek
5-FU		7%	29	5m			
5-FU+LV+CDDP	rII	19%	29	8m		2005	Ducreux
5-FU+LV+Etoposide		15%	27	12m			
Epirubicin +5-FU+CDDP	III	19%	27	9m	0.2	2005	Rao
GEM		15%	44	-			
GEM+CDDP	ABC-01	24%	42	-	NA	2006	Valle

GEM:Gemcitabine, CDDP:Cisplatin, STZ: streptozosin, MeCCNU: methyl-CCNU, ADR:Doxorubicin, BSC: best supportive care, LV:Leucovorin, NA: not applicable, n.s.: not significant

2.3 対象 Stage の特定

本臨床試験は全身化学療法の開発を目指し、将来計画する第III相試験における試験治療の候補を決定することを目的としている。後述するが、現在英国を中心にゲムシタビン単剤とゲムシタビン+シスプラチン併用療法のランダム化第III相試験(ABC-02 試験)が行われており、これにより決定された標準治療法が将来的に計画する第III相試験の対照群として設定される可能性が高い。そのため本臨床試験の対象はできるだけABC-02 試験に準じた設定が望ましい。ABC-02 試験では対象病期は切除不能な局所進行、遠隔転移、再発例となっている。これは腫瘍因子によって切除不能となった胆道癌および再発胆道癌全体をさす。ABC-02 試験以外の胆道癌を対象とした全身化学療法の臨床試験においても、そのほとんどで局所進行例は対象疾患に含まれており、さらに2.2対象疾患における標準治療で述べたとおり、現在の日常診療における治療指針を考慮しても局所進行例を全身化学療法の臨床試験への対象疾患に含めることに問題は無いと考えられる。しかし局所進行例に対する治療指針は確立されたエビデンスに基づいたものではなく、放射線療法や化学放射線療法、光力学療法も治療の選択肢になりえることから、本臨床試験の参加につき患者同意を得る際には必ずこれらの選択肢にも言及することとし、同意説明文にも明記することとした。

胆道癌の Stage 分類と切除適応について

胆道癌の Stage 分類には UICC 分類（第6版から AJCC 分類と同一内容）、日本の胆道癌取扱い規約、肝門部胆管癌に対して Memorial Sloan-Kettering から提唱されている T 分類、肝外胆管癌における胆管内の進展範囲を区分する Bismuth 分類などが挙げられる。本試験では国際的に最も汎用されている UICC 第6版を用いる。しかし胆道癌の切除適応の判断において臨床病期は有用ではないといわれており、他臓器への進展、脈管（動脈・門脈）への浸潤、胆道内の進展範囲といった因子から決定されるが、いずれも解剖学的に非常に複雑な臓器で切除適応決定には熟練した外科医の判断が必要である。NCCN のガイドラインでも早い段階での外科医へのコンサルトの指示が記載されている。胆道癌における切除不能因子を完全に規定することは困難であるが、ほぼ以下の因子に集約できる。なお、特殊な場合を除き再発胆道癌の場合は切除適応にならない。

切除不能因子

肝外胆管癌、乳頭部癌、胆嚢癌

転移因子

- a 遠隔転移を認める
- b 16 番リンパ節転移を認める
- c 肝十二指腸間膜や脾頭部周囲リンパ節に塊状転移(bulky metastasis)を認める

脈管浸潤因子

- d 固有肝動脈、総肝動脈、腹腔動脈、上腸間膜動脈のいずれかに浸潤を認める

- e 左右両側の肝動脈枝に浸潤を認める
 - f 門脈本幹への強い浸潤や閉塞、あるいは左右両側の門脈枝に浸潤を認める
- 胆管内進展因子
- g 肝の片葉の脈管（門脈もしくは動脈）への浸潤もしくは肝の片葉の萎縮を認め、かつその反対側への胆管内進展を2次分枝レベルまで認める
 - h 両側の胆管の2次分枝レベルまで胆管内進展を認める

肝内胆管癌：上記 a~g の因子に加え

- i 肝の両葉に多発性腫瘍を認める

以上より、切除不能の定義を以下のごとく設定した。

切除不能の定義：上記の切除不能因子のうち少なくとも一つの因子が画像もしくは開腹所見で診断されており、さらに外科医へのコンサルトもしくは外科との合同カンファレンスなどで切除不能であると判断された状態を切除不能と定義する。

本臨床試験における対象は、上記切除不能の定義に当てはまる胆道癌患者か、再発胆道癌患者とした。

2.3 試験治療について

2.3.1 試験薬剤

ゲムシタピン（ジェムザール®）

ゲムシタピンは代謝拮抗剤に分類される抗癌剤で、細胞内で三リン酸化物に代謝され、DNAの合成を阻害する。また、三リン酸化物濃度は細胞内で長時間維持され、固形癌に対して強い殺細胞作用を示す。我が国では進行胆道癌患者40例（肝内胆管癌は除外）を対象に後期第Ⅱ相試験が多施設共同で行われた。1例 Grade4 の溶血性尿毒症症候群が認められたが薬剤の中止により軽快した。また、Grade3/4 の主な毒性は好中球減少30%、白血球減少12.5%、貧血10%、ALT上昇15%、 γ -GTP 上昇12.5%で、忍容性があると考えられた。治療効果については奏効割合17.5%（7/40）、無増悪生存期間中央値2.6ヶ月、生存期間中央値7.6ヶ月、1年生存割合25%と良好な治療成績が報告された。この試験の結果、日本では2006年6月にゲムシタピンに対し胆道癌の適応拡大が承認された。

S-1（商品名：ティーエスワン®）

S-1は、5-FUのプロドラッグであるテガフルにモジュレーターであるギメラシルとオテラシルカリウムを配合した、経口の抗癌剤であり、5-FUの血中濃度を高めて抗腫瘍効果を増強すること、およびそれに付随して起こる消化管毒性を軽減することを目的として開発された。S-1の臨床試験は1993年から開始され、現在までに胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌に対し良好な治療成績が報告され保険適応承認が得られている。一方、S-1は胆道癌でも期待されており、進行胆道がん患者19例（肝内胆管がんは除外）に対し前期第Ⅱ相試験が行われた。主なGrade3以上の毒性は、食欲不振10.5%（2/19）と疲労10.5%（2/19）で、奏効割合21%（4/19）、増悪までの期間の中央値が3.7ヶ月、生存期間中央値8.3ヶ月、1年生存割合21.1%と良好な治療成績が報告された（2次化学療法は4例に行われ、そのうちゲムシタピンは0例）。これを受け、進行胆道癌患者41例（肝内胆管癌は除外）を対象に多施設共同後期第Ⅱ相試験が行われた。Grade4好中球減少から敗血症性ショック、DICとなり死亡に至った例が1例報告されたものの、主なGrade3以上の毒性はリンパ球減少18%、ヘモグロビン減少8%、疲労8%と低頻度で、忍容性があると考えられた。また、奏効割合35%（14/41）、増悪までの期間の中央値が3.7ヶ月、生存期間中央値9.4ヶ月、1年生存割合32.5%と良好な治療成績が報告された（2次化学療法は11例に行われ、そのうちゲムシタピンは3例）。これらの結果をもとに現在S-1の胆道癌に対する適応拡大を申請中である。

2.3.2 治療レジメン

胆道癌に対する標準治療法は確定していないが、ゲムシタピンや5-FU系薬剤で比較的良好な成績が報告されており、併用療法の際のKey drugとして用いられることが多い。5-FU系薬剤を用いた併用療法においてはプラチナ系薬剤やアントラサイクリン系薬剤などとの併用が多く報告されている。しかし国内で行ったUFT+ドキシソルビシンの併用療法（UFD療法）の後期第Ⅱ相試験では、進行胆道癌61例が登録され、毒性は軽微ながら奏効率は3例（5%）のみで、治療効果には限界が見られた。国際的にもゲムシタピンを含む併用療法がより注目される傾向にある。ゲムシタピンを含む併用療法では、ABC-02試験でのシスプラチンに代表されるプラチナ系薬剤や、それ以外では5-FU系薬剤との併用で良好な治療成績が報告され、期待されている。5-FUはゲムシタピンと相乗効果を有することが前臨床試験で知られており、特に膵癌の領域で5-FU系薬剤とゲムシタピンの併用療法に関する研究が進んでいる。膵癌初回治療例を対象として行われた5-FU+ゲムシタピンとゲムシタピン単剤療法の第Ⅲ相試験では、併用療法群における延命効果は証明されなかったが（生存期間中央値：6.7ヶ月 vs. 5.4ヶ月、 $p=0.09$ ）、5-FU系の内服抗がん剤であるカペシタピンとゲムシタピンの併用療法とゲムシタピン単剤を比較した第Ⅲ相試験（局所進行膵癌と遠隔転移を有する膵癌が対象）では、併用療法群において延命効果が示された（生存期間中央値：7.4ヶ月 vs. 6.0ヶ月、 $p=0.026$ ）。我が国では進行膵癌に対してゲムシタピン+S-1の併用療法（GS療法）の第Ⅰ相試験が行われ、その試験で決定された推奨用量で第Ⅱ相試験が行われた（ゲムシタピン 1000mg/m² day1, 8 + S-1 80mg/m² day1-14, 21日毎）。奏効割合46%、無増悪生存期間中央値5.9ヶ月、生存期間中央値10.3ヶ月、主なGrade3以上の毒性は好中球減少（80%）、血小板減少（22%）、食欲不振（17%）、発疹（7%）、嘔気（6%）で、Grade3以上の好中球減少を伴う感染を1例で認めたものの治療関連死はなかった。この併用療法は安全性が許容範囲で、良好な治療効果を認めるため今後の標準治療の候補として期待されており、現在進行膵癌患者を対象として第Ⅲ相試験が計画されている（ゲムシタピン単剤 対 S-1単剤 対 ゲムシタピン+S-1の併用療法）。しかし、先のGS療法の第Ⅱ相試験では毒性プロファイルは許容されるものであったものの、好中球減少、嘔気、食欲不振などの有害事象を理由として、プロトコール規準

もしくは医師の判断により行われた減量 (30/54 例)、中止 (22/52 例) が予想以上に高率であった。これは長期治療継続を困難にし、日常診療における一般化を妨げる可能性があるため、計画中の第Ⅲ相試験では併用療法群において S-1 を減量 (80→65mg/m²) し、中止、減量基準が見直されたレジメン (modified-GS 療法) を用いることとなった。以上より、①胆道癌においてはゲムシタビン+プラチナ系薬剤もしくはゲムシタビン+5-FU 系薬剤で良好な成績が報告され期待が寄せられていること、②胆道癌において S-1 単剤療法で 5-FU 系薬剤を含む他の単剤療法を凌駕する良好な成績が報告されていること、③膵癌においてゲムシタビン+S-1 の併用療法で良好な成績が報告されていること、などからゲムシタビン+S-1 の併用療法は胆道癌においても今後の標準治療の候補となりえるレジメンであると考えられる。本臨床試験では膵癌で現在計画中の第Ⅲ相試験と同じ治療レジメン (modified-GS 療法) を採用することとした。

一方、胆管炎などの合併症を併発しやすい胆道癌においては、併用療法よりも好中球減少などの血液毒性がより軽微な単剤療法の方が適している可能性もある。S-1 においては、21-31%と単剤療法では最も高い奏効割合と比較的良好な生存期間が、国内での 2 つの第Ⅱ相試験で一貫して示されており、血液毒性も軽度であることが報告されている。国際的に注目されているゲムシタビンと並んでこの S-1 の治療成績は単剤療法として最も期待ができるものの一つと言える。

以上より、将来的に第Ⅲ相試験を行う際の試験治療としてより有望なレジメンを選択することを目的としてゲムシタビン+S-1 の併用療法と S-1 単剤療法のランダム化第Ⅱ相試験を計画した。

2.4 試験デザインとその後の展望

上述したように現在胆道癌に対する標準治療は無く、ABC-02 試験の結果が待たれている。ABC-02 試験の結果、標準治療が確立したとしても、切除不能胆道癌は依然根治不可能で予後不良な疾患に変わり無く、更なる治療法の開発が必要である。将来的に第Ⅲ相試験を計画する際に、最も有望な試験治療を選択することを目的とし、選択デザインでのランダム化第Ⅱ相試験を計画した。また、S-1 単剤群においては、治療無効となった際に、Key drug としてもっとも注目されている薬剤の一つであるゲムシタビンが 2 次治療として高頻度に投与されると予想されるため、全生存期間での評価が望ましい。そのためプライマリーエンドポイントは全生存期間を用いることとした。

本臨床試験の単剤群で採用した S-1 単剤療法に関する安全性の情報としては前期、後期第Ⅱ相試験があり、許容範囲であると考えられる。一方、併用療法群で採用した modified-GS 療法の胆道癌に関する安全性のデータは存在しない。膵癌においても modified-GS 療法の安全性データは今後施行される第Ⅲ相試験において明らかにされていく予定である。膵癌における研究では、modified-GS 療法より S-1 の投与量が多い GS 療法の第Ⅱ相試験において、可逆的でコントロール可能な範囲の有害事象の頻度は S-1 単剤療法よりも高かったものの、治療関連死はなかった。一方、胆道癌を対象とした S-1 単剤療法の後期第Ⅱ相試験において Grade4 の好中球減少から DIC となり死亡した例が 1 例報告されている。以上を勘案すると本プロトコルにおける単剤療法と併用療法の間で重篤な有害事象の頻度に大きな差があるとは考えにくい。可逆性でコントロール可能な有害事象の頻度より、死に至る可能性のある重篤な有害事象の頻度のほうが臨床上重要であるため、本臨床試験では両群の治療に伴うリスクは同等と考える。この前提の下、本試験では選択デザインを用いる。

ただし、現在 modified-GS 療法の安全性データがないことから、本試験では定期モニタリングにおいて治療関連死亡、Grade3/4 の好中球減少を伴う感染、Grade3 以上の非血液毒性の発生頻度を評価することとする。これにより当初の見込みと異なり、明らかに一方の試験アームでこれら毒性の発生頻度が高いことが観察された場合には試験デザインの変更を検討することとする。例えば、各治療法の毒性に応じたハンディキャップを考慮した上で次の第Ⅲ相試験の試験治療を選択できるように選択デザインを修正したデザインへの変更を想定している。

なお、本臨床試験では S-1 単剤群では 2 次化学療法としてゲムシタビンが高頻度で施行され、modified-GS 療法群では 2 次化学療法がおこなわれる頻度は低いことが予想される。そのため、両治療のリスク・ベネフィットを勘案する際、2 次治療の有無及び有害事象情報も加味する必要がある。そのため、本臨床試験では 2 次治療の有無とその内容 (投与量、スケジュールも含めた治療方法、2 次治療の期間、中止理由、重篤な有害事象の発生頻度) をセカンダリーエンドポイントとして評価することとした。有害事象については両群において 2 次治療の期間中の、治療関連死亡、Grade3/4 の好中球減少を伴う感染、Grade3 以上の非血液毒性の発生頻度を評価する。

安全性について当初の見込みと大きく変わらない限り、本試験で観察された生存期間が少しでも良好なレジメンを次の第Ⅲ相試験の試験治療群とし、この対象に対する標準治療を対照群とした第Ⅲ相試験を実施することを予定している。なお、現在の見込みでは先行する ABC-02 試験の結果によってこの対象に対する標準治療が定まることを想定している。

3. 患者選択基準

3.1 選択基準

- (1) 本プロトコル 2.1.4 で規定する切除不能の定義に当てはまる胆道癌 (肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌) もしくは再発胆道癌患者症例。
 - (2) 胆道癌取扱規約の腺癌、腺扁平上皮癌と、原発性肝癌取扱規約の肝内胆管癌*のうちの腺癌と診断、もしくは矛盾しない所見が得られている患者。すなわち以下のいずれかに該当する。
 - ① 組織生検にて上記病理診断が得られている。
 - ② 過去の外科切除で上記病理診断が得られており、臨床的に再発もしくは転移が確認されている。
 - ③ 組織生検もしくは細胞診にて腺癌の病理所見が得られ、かつ上記の組織型に矛盾しない画像所見が得られている。
- ※混合型、胆管嚢胞腺癌は含まない
- (3) 胆道癌に対する治療歴 (手術、減黄術は除く) がない患者
 - (4) Performance Status (ECOG) が 0、1 のいずれかである。
 - (5) 経口摂取が可能である。
 - (6) 登録時の年齢が 20 歳以上 80 歳未満。

- (7) 以下の条件を全て満たす。
- ① ヘモグロビン：10g/dl 以上
 - ② 白血球数：3000/mm³ 以上
 - ③ 好中球数：1500/mm³ 以上
 - ④ 血小板数：10 万/mm³ 以上
 - ⑤ AST(GOT)：減黄処置*なしの場合：≤100IU、減黄処置*ありの場合：≤150IU
 - ⑥ ALT(GPT)：減黄処置*なしの場合：≤100IU、減黄処置*ありの場合：≤150IU
 - ⑦ 総ビリルビン：減黄処置*なしの場合：≤2mg/dl、減黄処置*ありの場合：≤3mg/dl
*経皮的胆道ドレナージ (PTCD、ステント)、内視鏡的胆道ドレナージ (ENBD, ERBD, ステント)、バイパス手術のいずれかの方法
 - ⑧ 血清クレアチニン：1.3mg/dl 以下
- (8) 本試験の参加に関して、患者本人からの文書による同意が得られている。

4. 治療計画

4.1 プロトコール治療

4.1.1 ゲムシタビン+S-1 併用療法

3 週を 1 コースとしてゲムシタビンおよび S-1 を以下の投与日に投与する。プロトコール治療中止の規準に抵触しない限り治療を続行する。

ゲムシタビン

day1 および day8 に投与し、day15 は休薬する。1 回あたり 1,000mg/m² を生理食塩水 100ml に希釈し、末梢静脈または中心静脈より 30 分間で点滴静注する。

S-1

S-1 の投与は体表面積に合わせ 1 回量を次の基準量 (表 1) とし、朝食後および夕食後の 1 日 2 回、day1 から day14 まで連日投与し、day15 から day21 までは休薬する。

表 1. 初回基準量 (1 回量)

	初回基準量 (テガフル相当量)
1.25m ² 未満	30mg/回
1.25m ² 以上～1.5m ² 未満	40mg/回
1.5m ² 以上	50mg/回

4.1.2 S-1 単剤療法

S-1 の投与は体表面積に合わせ 1 回量を次の基準量 (表 2) とし、朝食後および夕食後の 1 日 2 回、day1 から day28 まで連日経口投与し、day29 から day42 までは休薬する。6 週を 1 コースとして、プロトコール治療中止の規準に抵触しない限り治療を続行する。

表 2. 初回基準量

	初回基準量 (テガフル相当量)
1.25m ² 未満	40mg/回
1.25m ² 以上～1.5m ² 未満	50mg/回
1.5m ² 以上	60mg/回

4.2 プロトコール治療中止・

完了規準

4.2.1 プロトコール治療完了の定義

本試験では、両群とも中止規準に該当しなければプロトコール治療は継続され、プロトコール治療完了はないため、プロトコール中止規準のみ規定する。

4.2.2 プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。中止後の後治療は規定しない。「プロトコール治療中止」と判断した後に「後治療」としてプロトコール治療と同一の治療を行うことは許容しない。

- ① プロトコール治療無効と判断
 - 1) 画像診断にて明らかな増悪を認める。
 - 2) 臨床的に明らかな増悪を認める。
- ② 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - 1) 投与期間中にアナフィラキシー、心毒性、脳血管障害、間質性肺炎などの生命の危機をもたらす有害事象を認めた場合
 - 2) 白質脳症などの重篤な後遺症を残す恐れのある有害事象を認めた場合
 - 3) その他有害事象により、担当医が中止が必要と判断した場合
- ③ 患者拒否、または医師の判断により治療の継続が困難と判断された場合
- ④ 前コースの抗癌剤最終投与日から、28 日を超えても次コースが開始できなかった場合
- ⑤ プロトコール治療中の死亡

5. 効果判定の方法と判定基準

5.1 効果判定基準：Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(RECIST)を用いる。

- ・ ゲムシタビン+S-1 併用療法群：2 コース毎
- ・ S-1 単剤群：1 コース毎

5.2 評価のモダリティ

両群とも造影 CT もしくは造影 MRI で行う。肺転移巣は単純 CT、単純 MRI でも可能。

6. エンドポイントと統計学的考察

現在の日常診療の現状を考慮すると、S-1 単剤群において、1 次治療が無効となった際には 2 次治療としてわが国で保険承認済みのゲムシタビンが用いられる頻度が高いと予想される。現在胆道癌の 2 次治療の有用性は確立していないものの、国際的に Key drug として期待されているゲムシタビンが 2 次治療として高頻度で行われる事は無視できず、2 次治療も含めた総合的な評価が望まれる。したがって本臨床試験のプライマリーエンドポイントは、全生存期間が適切と考えた。

6.1 プライマリーエンドポイントとセカンダリーエンドポイント

プライマリーエンドポイント：全生存期間

セカンダリーエンドポイント：有害事象発生割合、奏効割合（測定可能病変を有する症例のみ）、無増悪生存期間、2 次治療の有無とその内容（投与量、スケジュールも含めた治療方法、2 次治療の期間、中止理由、重篤な有害事象の発生頻度）

6.2 ランダム化の層別因子

古瀬胆道症例調査で得られたデータ(n=413)のうち、Stage2-4、PS0-2 の患者 383 例を対象に Cox 回帰を用いた多変量解析を行った。性別、年齢、施設、切除歴の有無、原発巣、PS、Stage の因子につき多変量解析を行った結果、原発巣、PS、Stage が有意な予後因子であることが示された。以上の結果を参考に、ランダム化の層別因子としては、原発巣（胆嚢/胆嚢癌以外）、PS (0/1)、Stage (II、III/IV) を用いることとする。

6.3 統計学的考察

胆道癌（肝内胆管癌をのぞく）S-1 単剤の前期、後期第 II 相試験の結果から S-1 単剤療法の生存期間中央値 8-9 ヶ月、1 年生存割合 20-30%程度の生存曲線が予想される。この成績は 2 次化学療法が 2 割程度に行われた成績である。本臨床試験では S-1 単剤群では 2 次化学療法としてゲムシタビンが高頻度で施行されることが予想される。一方、ゲムシタビン+S-1 の併用療法については、胆道癌を対象とした過去の参考データはない。胆道癌を対象とした併用療法の治療成績のうち現在有望視されているものとしてはゲムシタビン+シスプラチン、ゲムシタビン+オキザリプラチン、ゲムシタビン+カペシタビンなどが挙げられ、生存期間中央値 10-14 ヶ月、1 年生存割合は 40-50%前後の生存曲線が期待される。

以上より 1 年生存割合 30%をベースと考え、それに比べて 10%の上乗せ効果のある治療法がある状況でその治療法を選択できる確率が 80%以上、85%以上、90%以上となるようにサンプルサイズを求めるとそれぞれ 1 群あたり 33 例（両群併せて 66 例）、49 例（両群併せて 98 例）、75 例（両群併せて 150 例）となる。毒性評価の精度および実施可能性も考慮し、両群併せて 98 例を予定登録数とする。

また、「2.4 試験デザインとその後の展望」で述べたとおり、定期モニタリングによる毒性評価を基にして試験デザインが不適切であると考えられた場合にはデザインの変更を検討する。

7. 集積見込み

国内で胆道癌に対して行った多施設共同研究の前例は少ないが、厚生労働省がん研究助成金計画研究 16-14「進行膵・胆道がんに対する標準的全身化学療法の確立に関する研究」厚生労働省厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業（第 3 次対がん総合戦略研究事業）「切除不能膵がんに対する治療法の確立に関する研究」合同班会議において行った「進行胆道癌に対する UFT、doxorubicin 併用全身化学療法の臨床後期第 II 相試験（以下 UFD 試験）」が参考になる。UFD 試験では 1 年間（2005/4-2006/3）に 62 例が登録された。今回予定したランダム化第 II 相試験は UFD 試験とほぼ同様の患者集団が対象である。UFD 試験の参加施設は試験開始時に 8 施設で試験期間中に徐々に参加施設が増加し、試験終了時点で 14 施設となった（うち 10 施設は JCOG 消化器がん内科グループの施設）。全期間を 14 施設で登録したと計算しても、現在 JCOG 消化器がん内科グループは 36 施設あるため少なくとも同等以上、つまり 1 年で 60 例以上の集積速度が見込める。

ランダム化試験になるため患者同意が得られにくくなる可能性を考慮しても、2 年間で 98 例の集積は可能であると見込まれる。

8. その他の特記事項

本試験の対象疾患に含まれる肝内胆管癌に対して第 II 相試験は行われておらず、安全性、有効性に関して十分な情報が無い。よって本試験では、定期モニタリングなどにより、定期的に毒性の程度や頻度をチェックし、予想されるレベルを超えていると判断される場合は対象疾患からの除外を含む試験計画の変更を行うこと、および予期されない有害事象は JCOG の安全性情報報告システムに従って報告、審査され、必要に応じて施設への情報伝達を行うことなどの取り決めを設け、患者の安全性の確保に努めることとする。

ゲムシタビンの肝内胆管癌に対する投与に関しては保険適応承認が得られていないため、保険査定の対象となる可能性があり、その場合は各参加施設が費用を負担することとなる。しかし、本疾患は胆道癌を含めて治療戦略が考慮される場合が多い上に、進行症例で肝内から肝門部にかけて広範に腫瘍が進展している場合などは肝門部領域の肝外胆管癌との区別が難しい。以上の理由から日常診療においても肝内胆管癌に対し多くの場合保険診療でゲムシタビンが投与されているのが現状である。そのため保険査定を受ける可能性は高くはないと考えられる。

9. 研究班

本臨床試験は平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業「切除不能胆道がんに対する治療法の確立に関する研究」の分担研究の一部として行う。