

上咽頭がんに対するゲムシタピンの適応拡大について

2026年1月29日、上咽頭がんに対するゲムシタピン（GEM）が、①局所進行例に対する導入療法（シスプラチンとの併用療法として）、および②再発・転移例に対する緩和的化学療法として適応拡大となった。その背景となるエビデンスについて概説する。

① 局所進行例に対する導入療法として推奨されるゲムシタピンの使用方法

頭頸部癌診療ガイドライン 2025 年度版 [1] CQ4-2 に示されているように、局所進行上咽頭がん（LA-NPC）の基本的な治療戦略は化学放射線療法（CRT）であり、同ガイドライン CQ4-3 にある記載やメタアナリシス [2] の結果の如く、CRT に導入化学療法（induction chemotherapy: IC）や術後化学療法（adjuvant chemotherapy: AC）を組み合わせることによって、病勢制御や生存割合の改善が得られることが示されている。

そのなかでゲムシタピン+シスプラチン（GC）療法は、中国臨床腫瘍学会（CSCO）と米国臨床腫瘍学会（ASCO）から発信されているガイドライン [3]、および最新版の NCCN ガイドライン [4] において、LA-NPC に対する IC として推奨されているレジメンの一つである。LA-NPC における IC-GC の有用性は中国にて実施されたランダム化比較試験（RCT） [5] で示されており、TNM 分類第 7 版における III-IV 期、かつ World health organization (WHO) 分類における非角化型（WHO-Type II/III）に該当する、18-64 歳の LA-NPC 480 例を対象とし、強度変調放射線治療（IMRT）を用いた CRT（シスプラチン: 100mg/m²/day 1, 3 週毎×3 コース）を行う群と、IC-GC（ゲムシタピン: 1000 mg/m²/days 1 and 8, シスプラチン: 80 mg/m²/day 1, 3 週毎×3 コース）後に CRT を行う群に 1 : 1 割付する試験デザインが採用された。主要評価項目である無再発生存期間（RFS）は IC-GC 群で有意に良好であり（3 年 RFS: 76.5% vs. 85.3%, ハザード比 [HR]: 0.51, 95%信頼区間 [CI]: 0.34-0.77, p=0.001）、副次的評価項目である無局所再発生存期間（LRRFS）における差は認めなかった（3 年 LRRFS: 91.0% vs. 91.8%, HR: 0.77, 95%CI: 0.42-1.41）ものの、無遠隔再発生存期間（DRFS; 3 年 DRFS: 84.4% vs. 91.1%, HR: 0.43, 95%CI: 0.25-0.73）および全生存期間（OS; 3 年 OS: 90.3% vs. 94.6%, HR: 0.43, 95%CI: 0.24-0.77）で良好な成績を示した。急性期の有害事象としては IC-GC 群において血液毒性の発生頻度が高かったが発熱性好中球減少の発生は 1 名（0.4%）のみであり、晩期有害事象についても両群のプロファイルは同等で、唯一末梢神経障害（1.7% vs. 10.1%）が多く見られたたが大半がグレード 1-2 であったと報告されている。

一方で、AC として GC 療法の有用性を示した RCT [6] の結果も中国から報告されている。TNM 分類第 7 版における N2/N3 に該当し、WHO 分類の非角化型（WHO-Type II/III）である、18-65 歳の LA-NPC 240 例を対象とし、CRT（シスプラチン: 100mg/m²/day 1, 3 週毎×3 コース）を行ったあとに、AC としてシスプラチン+フルオロウラシル療法（CF; シスプラチン: 80mg/m²/day 1, フルオロウラシル: 1000 mg/m²/days 1-4, 3 週毎×3 コース）を

受ける群と、GC(ゲムシタビン: 1000 mg/m²/days 1 and 8, シスプラチン: 80 mg/m²/day 1, 3 週毎×3 コース) を受ける群に 1:1 割付された。主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)はAC-GC群で有意に良好(3年PFS: 71.5% vs. 83.9%, HR: 0.54, 95%CI: 0.32-0.93, p=0.023)であり、副次的評価項目であるOSにおける差は認めなかったものの(3年OS: 94.0% vs. 90.7%, HR: 1.17, 95%CI: 0.51-2.66)、局所再発割合(LRR; 3年LRR: 13.2% vs. 2.6%, HR: 0.33, 95%CI: 0.12-0.90)と遠隔再発割合(DMR; 3年DMR: 22.3% vs. 10.9%, HR: 0.50, 95%CI: 0.26-0.98)はAC-GC群で低い割合であった。急性期の有害事象としてはAC-GC群において白血球/好中球減少が多い傾向にあり、AC-GC群において1例発熱性好中球減少による敗血症にて治療関連死が報告されている。晩期有害事象については両群のプロファイルは同等で、Grade 3以上の毒性は聴力低下が主で、大半がGrade 1-2であったと報告されている。ただし、現時点で各種ガイドライン [3, 4] においてCRT後のACとしてのGC療法は、N2/N3症例に限定されたエビデンスであり、かつOSにおけるメリットが明らかでないことから、推奨レジメンに挙げられていないことに注意を要する。

以上から、LA-NPCにおいてGC療法を用いた集学的治療は重要な治療選択肢の一つと言えるであろう。特に、ICとしてのGC療法はOS改善のインパクトが示唆され、各種ガイドラインでも推奨されているレジメンである。一方、CRT後のACとしてのGC療法は、OS改善のインパクトは乏しいもののメタアナリシスで推奨されており、選択肢の一つと考えられるが、本邦においては保険適用となっていない。

GC療法を使用するにあたっては、上記 pivotal 試験の対象が限定されていること、特に組織型についてはアジア圏において好発する Epstein-Barr (EB ウイルス) が関与するリンパ上皮癌 (WHO-Type III) を主とする WHO 分類における非角化型を対象としており、角化型 (WHO-Type I) やそれ以外の組織型は対象に含まれていないことに注意が必要である。

② 再発・転移例に対する緩和的化学療法として推奨されるゲムシタビンの使用方法

局所進行期で発見される症例が大半を占める上咽頭がんでは、初回治療としてプラチナ製剤を含む集学的治療が行われている場合が多く、再発・転移上咽頭がん (RM-NPC) の治療選択においても、頭頸部癌診療ガイドライン 2025 年度版 [1] CQ12-4/12-5 に示されている「プラチナ製剤感受性/抵抗性」の概念が重要となってくる。

プラチナ感受性 RM-NPC については、かつては RCT による直接比較のエビデンスはないもののプラチナ製剤を含む多剤併用化学療法の感受性が高いことが知られていたことから、CF 療法をはじめとするレジメンが汎用されていた。RM-NPC を対象とした世界初の RCT [7] は中国で実施され、WHO 分類における Type I-III に該当する 18 歳以上の RM-NPC 362 例を対象とし、CF 療法 (シスプラチン: 80mg/m²/day 1, フルオロウラシル: 1000 mg/m²/days 1-4, 3 週毎に最大 6 コース) を標準治療、GC 療法 (ゲムシタビン: 1000 mg/m²/days 1 and 8, シスプラチン: 80 mg/m²/day 1, 3 週毎に最大 6 コース) を試験治療として 1:1 割付する試験デザインであった。主要評価項目である PFS は GC 群で有意に良好

(PFS 中央値: 5.6 ヲ月 vs. 7.0 ヲ月, HR: 0.55, 95%CI: 0.44-0.68, $p < 0.0001$) であり、副次的評価項目である奏効割合 (ORR; 42% vs. 64%, relative risk: 1.5, 95%CI: 1.2-1.9) および OS (OS 中央値: 20.9 ヲ月 vs. 29.1 ヲ月, HR: 0.62, 95%CI: 0.45-0.84) においても改善を認め、長期フォローアップの報告 [8] においても上記の差は維持されていた (PFS 中央値: 5.6 ヲ月 vs. 7.0 ヲ月, HR: 0.54, 95%CI: 0.43-0.67, OS 中央値: 18.6 ヲ月 vs. 22.1 ヲ月, HR: 0.72, 95%CI: 0.58-0.90)。有害事象としては GC 群において血液毒性が、CF 群において粘膜炎が多く見られたが、両群における毒性プロファイルに大きな差はなかったと報告されている。

一方で、プラチナ製剤抵抗性 RM-NPC において GEM 単剤療法は重要な治療オプションの一つであることが最新版の NCCN ガイドライン [4] において示されている。中国で実施されたプラチナ製剤の治療歴のある RM-NPC 32 例を対象とした GEM 単剤療法 (ゲムシタビン: 1000 mg/m²/days 1, 8, 15, 4 週毎) の第 II 相試験 [9] では、ORR: 43.8%、PFS 中央値: 5.1 ヲ月、OS 中央値: 16.0 ヲ月と報告されている。また RM-NPC は免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の効果が良好であることが知られており、同ガイドラインでも抗 programmed death (PD) -1 抗体である、Tripalimab・ニボルマブ・ペムブロリズマブ・Penpulimab・Tislelizumab も重要な治療選択肢に位置づけられている。KEYNOTE-122 試験 [10] は、プラチナ製剤抵抗性の RM-NPC 233 例を対象とした世界初の global RCT であり、ペムブロリズマブ単剤療法 (200 mg/body, 3 週毎) を試験治療群、GEM 単剤療法 (ゲムシタビン: 1250 mg/m²/days 1, 8, 3 週毎)・カベシタビン単剤療法 (1000-1200 mg/m², twice daily on days 1-14, 3 週毎)・ドセタキセル単剤療法 (75 mg/m²/day 1, 3 週毎)のいずれかを使用する医師選択治療を標準治療群とし、1:1 割付する試験デザインであった。主要評価項目である OS は両群で有意差を認めず (OS 中央値: 17.2 ヲ月 vs. 15.3 ヲ月, HR: 0.90, 95%CI: 0.67-1.19, $p = 0.2262$)、副次的評価項目である ORR (ORR; 23.0% vs. 26.0%) および PFS (PFS 中央値: 4.1 ヲ月 vs. 5.5 ヲ月, HR: 1.28, 95%CI: 0.94-1.75) においても差を認めなかった。また、医師選択治療群において最も多く選択されたのが GEM 単剤療法であり、サブグループ解析にて他のレジメンと比較して効果が良好であった。

以上から、プラチナ製剤感受性 RM-NPC に対する GC 療法と、プラチナ製剤抵抗性 RM-NPC に対する GEM 単剤療法は重要な治療オプションの一つと考えられる。本邦における用法・用量は、GC 療法は「ゲムシタビン: 1000 mg/m²/days 1 and 8, シスプラチン: 80 mg/m²/day 1, 3 週毎」であり、GEM 単剤は「ゲムシタビン: 1000 mg/m²/days 1, 8, 15, 4 週毎」となっており、導入化学療法としての GC 療法の投与回数は 3 コースに限定されている。なお近年、プラチナ製剤感受性 RM-NPC を対象とした複数の RCT [11-13]において、GC+抗 PD-1 抗体療法の GC 療法に対する優越性が示されており、最新版の NCCN ガイドライン [4] では GC+Tripalimab が推奨レジメンと位置づけられているが、GC 療法へのいずれの抗 PD-1 抗体の併用も、本邦では保険適用外/未承認であることに注意を要する。

参考文献

1. 頭頸部癌診療ガイドライン 2025 年度版. 日本頭頸部癌学会 編. 金原出版. 2025 年.
2. Blanchard P, Lee AWM, Carmel A, et al. Meta-analysis of chemotherapy in nasopharynx carcinoma (MAC-NPC): An update on 26 trials and 7080 patients. *Clin Transl Radiat Oncol* 2022; 32: 59-68.
3. Chen YP, Ismalia N, Chua MLK, et al. Chemotherapy in combination with radiotherapy for definitive-intent treatment of stage II-IVA nasopharyngeal carcinoma: CSCO and ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2021; 39: 840-859.
4. NCCN guidelines for Head and Neck Cancers. version 1. 2026.
https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
5. Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 381: 1124-1135.
6. Liu LT, Liu H, Huang Y, et al. Concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant cisplatin-gemcitabine versus cisplatin-fluorouracil chemotherapy for N2-3 nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24: 798-810.
7. Zhang L, Huang Y, Hong S, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 1883-1892.
8. Hong S, Zhang Y, Yu G, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin at first-line therapy for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: Final overall survival analysis of GEM20110714 phase III study. *J Clin Oncol* 2021; 39: 3273-3282.
9. Zhang L, Zhang Y, Huang PY, et al. Phase II clinical study of gemcitabine in the treatment of patients with advanced nasopharyngeal carcinoma after the failure of platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 61: 33-38.
10. Chan ATC, Lee VHF, Hong RL et al. Pembrolizumab monotherapy versus chemotherapy in platinum-pretreated, recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer (KEYNOTE-122): an open-label, randomized, phase III trial. *Ann Oncol* 2023; 34: 251-261.
11. Yang Y, Pan J, Wang H, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer: A multicenter phase 3 trial (RATIONALE-309). *Cancer Cell* 2023; 41: 1061-1072.
12. Yang Y, Qu S, Li J, et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): A multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 1162-1174.

13. Mai HQ, Chen QY, Chen D, et al. Toripalimab plus chemotherapy for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: The JUPITER-02 randomized clinical trial. *JAMA* 2023; 330: 1961-1970.