

特集 がん薬物療法の最前線

肝胆膵がんに対する薬物療法の最前線

昭和大学臨床薬理研究所臨床腫瘍診断学部門

昭和大学医学部内科学講座（腫瘍内科学部門）

和田 聡

1. はじめに

近年のがん治療薬開発の発展に伴いさまざまなタイプのがん治療薬が開発された。これまでの抗がん剤治療と共に分子標的薬および免疫治療薬が台頭してきた。また最近では多くの併用療法の臨床試験が行われており、免疫治療薬との併用療法の臨床試験だけでも既に2,000を超えている。肝胆膵領域のがんは、他のがん種に比較して予後が悪く、また新規治療薬の開発も遅れていたが、近年になり有望な治療薬も承認されるようになった。このようにがんの中でも比較的治療が難しい肝胆膵領域の最新の薬物療法について本項目で述べる。

2. 肝細胞がんに対する薬物療法

肝細胞がんは慢性肝障害を基に発症することが多い。そのため薬物療法を行う際には肝予備能を評価して適応か否かを判断する。主に用いられる肝予備能評価がChild-Pugh分類であり、Child-Pugh分類がA又はBの患者が薬物療法の対象となる。全身薬物療法は肝外転移および脈管侵襲を認める患者以外にも、肝内転移が4個以上の場合にも適応となる(図1)。

進行肝細胞がんに対する薬物療法の歴史は浅く、2008年にソラフェニブとプラセボを比較した二重盲検ランダム化比較試験(SHARP試験)の報告で、ソラフェニブ群がプラセボ群と比較して生命予後を改善することの報告から始まる^{1,2)}。これまでにこのような大規模な二重盲検ランダム化比較試験で生命予後を改善する報告はなく、この試験が生命予後改善を示した最初の臨床試験であり、これにより一次治療としてソラフェニブが進行肝細胞がんの標準治療として使用されてきた。それ以降一次治療とし

てさまざまな薬物がソラフェニブと比較されたが、長い間ソラフェニブに対する優越性又は非劣勢を示した薬剤は認められなかった。

2017年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)にて、レンパチニブとソラフェニブを比較する第Ⅲ相臨床試験(REFLECT試験)の結果が報告され、初めてソラフェニブに対して非劣勢が証明された³⁾。

2020年になり、がん免疫療法(免疫チェックポイント阻害剤)が肝細胞がんに対して初めて一次治療の併用療法として承認された。抗PD-L1抗体薬であるテセントリクとVEGF阻害剤であるアバスタチンの併用療法が、全身薬物療法未施行の切除不能な肝細胞がんを対象に実施された第Ⅲ相臨床試験(IMbrave150試験)において、ソラフェニブ単剤と比較して死亡リスクを42%減少させた⁴⁾。これにより現在では、薬物療法適応の一次治療としてテセントリクとアバスタチンの併用療法が推奨される(図2)。

進行肝細胞がんの二次治療として、これまでさまざまな薬剤がプラセボを対照として検討されたが、ほとんど優越性を示すことが出来なかった。しかし2017年に、プラセボ対照二重盲検第Ⅲ相試験(RESORCE試験)が行われ、ソラフェニブに対して病勢進行を認めた患者において、レゴラフェニブ群がプラセボ群と比較して有意に生存期間延長を示され、進行肝細胞がんにおける二次治療の標準治療として使用されるようになった⁵⁾。ラムシルマブは、ソラフェニブ治療後の二次治療としてプラセボ対照二重盲検第Ⅲ相試験(REACH試験)において生存期間の延長を認めなかったが、サブグループ解析にて血清AFP高値(400 ng/ml以上)の症例において生存期間延長効果を認めた^{6,7)}。このため、ソラフェニブ治療後の症例で、血清AFP高値(400 ng/ml以上)かつChild-Pugh分類Aの症例においてラム

シルマブの使用が推奨される。さらに2020年になり、ソラフェニブ治療歴のある進行肝細胞がんに対して、カボザンチニブとプラセボを比較した第Ⅲ相試験（CELESTIAL 試験）が行われ、カボザンチニブ投与群において、プラセボ群と比較して全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）、奏効率がともに有意に改善した⁸⁾。本研究は国内のCELESTIAL-2003第Ⅲ相試験でも同様の結果が得られ二次治療以降での使用が可能となった。

上記薬剤以外にも近年有望な治療開発が行われている。切除不能肝細胞がん患者に対するマルチキナーゼ阻害薬であるレンバチニブと抗PD-1抗体薬であるペンブロリズマブ併用療法の有効性と安全性を検証した第Ⅰb相臨床試験（KEYNOTE-524 試験）にて、客観的奏効率（ORR）が約46%を示し良好な抗腫瘍効果が認められた⁹⁾。現在レンバチニブを対象とした第Ⅲ相ランダム化比較試験（LEAP-002 試験）が行われその結果が注目されている。その他にもソラフェニブ又はレンバチニブを対象とした抗

PD-1抗体薬であるニボルマブと抗CTLA-4抗体薬であるイピリムマブの併用療法のランダム化第Ⅲ相比較試験（CheckMate9DW）や抗PD-L1抗体薬であるデュルバルマブと抗CTLA-4抗体薬であるトレメリムマブの併用療法のランダム化第Ⅲ相比較試験（HIMALAYA）が行われておりその結果が期待される。

3. 胆道がんに対する薬物療法

胆道がんは肝内胆管がん・肝外胆管がん・胆嚢がん・十二指腸乳頭部がんからなる。胆道がんに対する薬物療法は基本的には外科的切除が不可能な患者に使用される（図3）。切除不能胆道がん患者の予後は極めて不良であり、有効な薬物療法の開発が望まれてきた。しかし、胆道がんは全身状態が不良な患者が多く、また胆管炎や敗血症を併発しやすい疾患でもあるため化学療法の実施が必ずしも容易でないことが多い。さらに欧米では患者数が少なく大規模な臨床試験が実施しにくいことなどから、切除不能胆道がんに対して行われてきた臨床試験は、単群の試験や小規模な比較試験のみで大規模な第Ⅲ相試験がこれまで行われていなかった。

胆道がんに対しては古くから5-FU系薬剤やゲムシタビンがkey drugとして多く用いられてきており、単剤あるいは併用療法の第Ⅱ相試験が多数実施されてきた。特にゲムシタビンは、日本で行われた

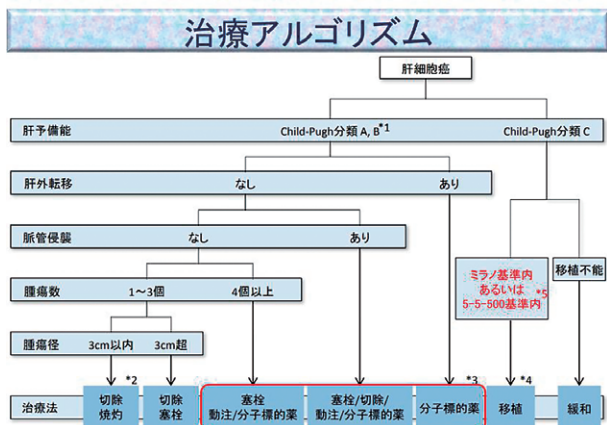


図 1



図 2

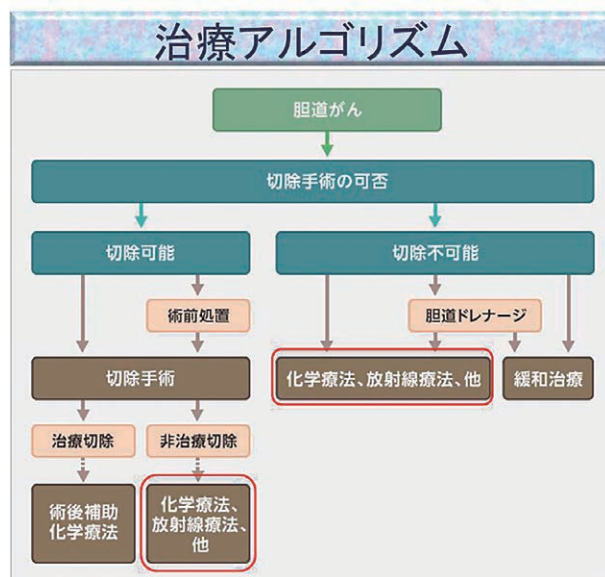


図 3

第Ⅱ相試験の成績より胆道がんに対する適応が認められ、わが国で広く使用されている¹⁰⁾。国際的にも胆道がんが臨床的に膵臓がん類似の性格を有し、ゲムシタピンが膵臓がんに対する標準治療薬であることなどから、ゲムシタピンが胆道がんに対するコミュニティスタンダードとして国内外で受け入れられてきた。またわが国ではS-1が2本の第Ⅱ相試験の結果、胆道がんに対する適応が認められている^{11,12)}。英国では切除不能胆道がんに対するゲムシタピン単剤療法とゲムシタピンとシスプラチン併用療法（GC療法）とを比較するランダム化第Ⅱ相試験（ABC-01試験）、続いて第Ⅲ相試験（ABC-02試験）が実施された^{13,14)}。ABC-02試験では、GC療法群の生存期間がゲムシタピン単剤療法群と比較して有意に良好であることが報告された（生存期間中央値：11.7か月対8.1か月，ハザード比0.64， $p < 0.001$ ）。背景因子ごとにみた生存期間のハザード比（サブグループ解析）は、進行度（局所進行0.47，遠隔転移0.74），原発巣（肝内胆管0.57，肝外胆管0.73，胆嚢0.61，乳頭部0.62），PS（PS0 0.50，PS1 0.68，PS2 0.90），前治療（無0.65，有0.64）であり，PS2では両群間の差が小さかったが，他のいずれの因子においてもGC療法が良好な傾向であった。ブリッジングスタディとして，日本でも切除不能胆道がん患者を対象にランダム化第Ⅱ相試験（BT22試験）が行われ，ABC-02試験と類似する傾向が認められた（生存期間中央値11.2か月対7.7か月）¹⁵⁾。GC療法は第Ⅲ相試験で延命効果が示された初めてのレジメンであり，また重篤な毒性が少なく外来での実施も可能であることから患者負担も比較的軽く，国際的な標準治療として現在でも幅広く使用されている。また日本ではゲムシタピン単剤療法とゲムシタピンとS-1併用療法（GS療法）とを比較する第Ⅱ相臨床試験（JCOG0805試験）が実施された¹⁶⁾。その結果，GS療法群の生存期間および無増悪生存期間が，ゲムシタピン単剤療法群と比較して良好であることが報告された（生存期間中央値：12.5か月対9.0か月，ハザード比0.86，無増悪生存期間：7.1か月対4.2か月，ハザード比0.44）。さらにゲムシタピンとシスプラチン併用療法（GC療法）とゲムシタピンとS-1併用療法（GS療法）とを比較するランダム化第Ⅲ相試験（JCOG1113/FUGA-BT試験）が実施された¹⁷⁾。

その結果，GC療法群とGS療法群でほぼ同等な生存期間が示された（生存期間中央値：13.4か月対15.1か月，ハザード比0.945，無増悪生存期間：5.8か月対6.8か月，ハザード比0.864）。最近の臨床試験では，ゲムシタピンとシスプラチン併用療法（GC療法）とゲムシタピンとシスプラチンとS-1併用療法（GCS療法）とを比較するランダム化第Ⅲ相試験（KHBO1401/MITSUBA試験）が実施された¹⁸⁾。それにより，GCS療法が有意に全生存期間（OS）を延長することが示された（生存期間中央値：13.5か月対12.6か月，ハザード比0.79，無増悪生存期間：7.4か月対5.5か月，ハザード比0.74）。

切除不能胆道がんに対する二次治療に関しては，まだ十分なエビデンスは構築されていない。そのため，本邦で保険適応となっている主なレジメンである，ゲムシタピン，S-1，ゲムシタピンとシスプラチン併用療法（GC療法），ゲムシタピンとS-1併用療法（GS療法）が実臨床では使用されている。ゲムシタピンを中心としたファーストラインの化学療法に不応となった切除不能胆道がんを対象としたS-1単剤療法については，奏効率7.5～22.7%，median PFS（progression-free survival）/TTP（time-to-progression）2.5～5.5か月，median OS（overall survival）7.3～13.5か月と報告されている。一方で5FUを中心としたファーストラインの化学療法に不応となった切除不能胆道がんを対象としたゲムシタピン単剤療法については，奏効率6.9%，median PFS/TTP 1.6か月，median OS 4.1か月という成績であった。欧米では二次治療としてFOLFOXと症状緩和とを比較するランダム化第Ⅲ相試験（ABC-06試験）が実施され，生存期間（OS）を延長することが示された（生存期間中央値：6.2か月対5.3か月，ハザード比0.69）¹⁹⁾。ただし，本試験では日本人患者は含まれておらず，日本ではまだ未承認である。

胆道がんに対する保険承認薬は上記の通りであるが，近年さまざまな臨床試験が行われている。まず，胆道がんは比較的遺伝子異常が多く認められており²⁰⁾（図4），それぞれのゲノム異常に基づいた個別化医療の臨床試験が行われている。HER2遺伝子増幅に対するHER2阻害剤，FGFR1-3融合遺伝子に対するFGFR阻害剤，IDH1/2遺伝子変異に対するIDH阻害剤，NTRK1/2/3融合遺伝子に対する

ゲノム異常	肝内胆管がん (n=412)	肝外胆管がん (n=57)	胆嚢がん (n=85)
Total genomic alterations/patient	3.6	4.4	4
clinically relevant GA/patient	2	2.1	2
ERBB2 Amplification	4%	11%	16%
BRAF Substitutions	5%	3%	1%
KRAS Substitutions	22%	42%	11%
PIK3CA Substitution	5%	7%	14%
FGFR1-3 Fusions and Amplifications	11%	0%	3%
CDKN2A/B Loss	27%	17%	19%
IDH1/2 Substitutions	20%	0%	0%
ARID1A Alterations	18%	12%	13%
MET amplification	2%	0%	1%

図 4

NTRK 阻害剤の臨床試験が行われている。また免疫チェックポイント阻害剤の臨床試験も施行されているが、単剤での臨床効果は3～13%程度であり、単剤では厳しい状況から、現在では併用療法の臨床試験が行われている^{21, 22)}。

4. 膵臓がんに対する薬物療法

膵臓がんと診断された患者の予後は極めて不良で、5年生存率は約8%である。治癒を見込める治療が手術療法であるため手術可能な患者は手術を優先して行う。全米総合がん情報ネットワーク National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインにおいて、膵臓がんは切除判定基準として“resectable (切除可能)”, “borderline resectable (切除境界)”, “unresectable (切除不能)” の3段階に分けられている。本邦でも膵癌取扱い規約第7版で切除可能性分類 (Resectability Classification) が登場し、局所の浸潤程度と遠隔転移の有無などによりNCCNガイドラインと同様に分類されている (図5)。

切除可能膵臓がんであっても予後が不良であるため、近年では薬物療法と手術を組み合わせることが多い。術前補助化学療法としてゲムシタビンとS-1を併用した術前補助療法と手術単独群のランダム化第Ⅲ相試験 (Prep-02/JSAP-05 試験) が本邦で行われ、生存期間 (OS) を延長することが示された (生存期間中央値: 36.7 か月対 26.7 か月, ハザード比 0.72)²³⁾。肉眼的根治切除が行われた膵臓がんに対する術後補助化学療法としては、S-1 単剤療法・ゲムシタビン単剤療法・ゲムシタビン+カペシタビン併用療法 (保険未収載) および modified FOLFIRINOX 療法 (保険未収載) において有用性が示されている。

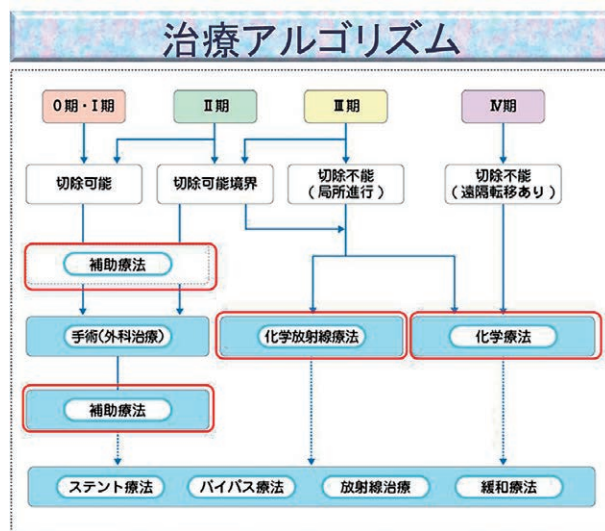


図 5

ドイツを中心に、膵臓がん切除後の354例をゲムシタビン単剤による術後補助化学療法群と切除単独群とに無作為に割り付けたCONKO-001臨床試験が行われ、術後補助化学療法による無再発生存期間および生存期間の有意な延長が示された^{24, 25)}。日本で行われた118例の患者を対象としたJSAP-02試験でも同様の結果が得られている。その後、日本においてゲムシタビン単剤療法とS-1単剤療法の第Ⅲ相比較試験 (JASPAC 01 試験) が行われた。本試験では385例が登録され、その結果5年生存率および生存期間中央値はS-1群: 44.1%・46.5 か月, ゲムシタビン群: 24.4%・25.5 か月であり、S-1のゲムシタビンに対するハザード比 0.57 ($p < 0.0001$) であることから、S-1はゲムシタビンに比べ膵臓がん術後の全生存を有意に改善することが示された²⁶⁾。その他日本では承認されていないが、ゲムシタビン+カペシタビン併用療法を検証したESPAC-4臨床試験により、ゲムシタビン+カペシタビン併用療法はゲムシタビン単剤療法に比べ膵臓がん術後の全生存を有意に改善することが示された ($p = 0.032$)²⁷⁾。またフランスとカナダからは、modified FOLFIRINOX療法とゲムシタビン単剤療法を比較した多施設共同無作為化第Ⅲ相試験 (PRODIGE 24-ACCORD 24/CCTG PA 6 試験) が行われ、主要評価項目である無病生存期間でmodified FOLFIRINOX療法群の優越性が示された (ハザード比 0.58, $p < 0.0001$)²⁸⁾。

切除境界膵臓がん (BR膵癌) に対しては手術先

行ではなく、術前補助療法後に治療効果を再評価し、治療切除可能か否かの検討を行った後に実施することが提案されている。しかし、現時点ではBR膵癌に限定して術前補助化学療法の有効性を検証したランダム化比較試験は認めないため、BR膵癌に術前補助化学療法が有効であるという明確なエビデンスはない。近年BR膵癌に対する術前補助療法の臨床試験が非常に盛んに行われており、今後BR膵癌に対する術前補助化学療法に関する報告は増加することが予想される。従って、近い将来にはBR膵癌に対する術前補助化学療法のエビデンスが集積されることが期待される。今後の課題として、①全ての切除境界膵臓がんが術前治療が必要かという問題（適応症例の選定）、②化学療法あるいは放射線化学療法の選択、③至適薬物療法のレジメン、④切除境界膵臓がん門脈浸潤のみ（BR-PV）と動脈浸潤もある（BR-A）の治療方針などが挙げられる。

局所進行切除不能膵臓がんは、原発巣による大血管浸潤にて切除は困難であるが明らかな遠隔転移を認めない病態で、他のがん種に比し、治療後早期から遠隔転移を生じる割合が高い。治療法として、化学放射線療法、化学療法単独があり、どの治療法が最も優れているかについて検討が進められてきた。化学放射線療法においては、ある特定のレジメンを推奨する強いエビデンスはないものの、第I、II相臨床試験を中心とした症例集積研究の結果から、生存期間と忍容性における有用性を推測し、フツ化ピリミジン系抗がん薬、またはゲムシタビンとの同時併用療法が提案されている。

切除不能膵臓がんに対する全身化学療法の開発は、局所進行切除不能例と遠隔転移例の両者を含む患者集団を切除不能膵臓がんとして臨床試験が行われてきた。その臨床試験によって延命効果が示された治療法は、局所進行例と遠隔転移例の両者に対する標準治療として位置づけられている。近年では、両者を区別した治療法の開発も進められているが、局所進行切除不能膵臓がんは約25%に過ぎないためまだエビデンスは乏しい。ゲムシタビン単剤療法は、切除不能膵臓がんを対象として行われたランダム化比較試験によりフルオロウラシルを上回る延命効果と症状緩和効果が報告され、第一選択肢として用いられてきた²⁹⁾。わが国で行われた第II相臨床試験においても従来の化学放射線療法（フルオロウラ

シル併用）に劣らない成績が報告されたことから、切除不能膵臓がんに対する標準治療として位置づけられている³⁰⁾。ゲムシタビンの登場以降、一次治療として本治療法を対照群とするランダム化試験が数多く行われ、その結果、わが国で薬事承認が得られている治療法は5本認める（①ゲムシタビン+エルロチニブ併用療法、②S-1単剤療法、③ゲムシタビン+S-1併用療法、④FOLFIRINOX療法、⑤ゲムシタビン+ナブパクリタキセル併用療法）。①ゲムシタビン+エルロチニブ併用療法を検討した第III相試験（PA.3試験）では、ゲムシタビン+エルロチニブ併用療法の延命効果はゲムシタビン単剤療法を有意に上回ることが報告された（ハザード比0.82）³¹⁾。しかし、本試験に含まれる局所進行例は24.3%であり、サブグループ解析では局所進行例に対する延命効果は不十分である可能性が示唆されている（ハザード比0.94）。②S-1単剤療法・③ゲムシタビン+S-1併用療法は、それぞれゲムシタビン単剤療法とのランダム化第III相比較試験（GEST試験）が行われ、S-1単剤療法についてはゲムシタビン単剤療法と生存期間における非劣性が示された（ハザード比0.96）³²⁾。一方、ゲムシタビン+S-1併用療法は、ゲムシタビン単剤療法を有意に上回る延命効果は示されなかった（ハザード比0.88）³²⁾。しかし、局所進行例においては、24%しか含まれていないが、そのサブグループ解析では有望な成績（ハザード比0.67）が示されていることから、局所進行膵臓がんに対する有効性は完全に否定されたわけではない。しかし、このようなnegative studyのサブグループ解析の結果からは明確な結論を導き出すことはできず、今後の検討課題である。④FOLFIRINOX療法（オキサリプラチン、イリノテカン、フルオロウラシル、（レボ）ホリナートカルシウム併用療法）のフランスで行われた第III相臨床試験（Prodige4-ACCORD11試験）では、生存期間中央値が11.1か月であり、対照群であるゲムシタビン療法の生存期間中央値6.8か月に対して統計学的有意な延長が得られた（ハザード比0.57, $p < 0.001$ ）³²⁾。一方、有害事象である発熱性好中球減少と末梢神経感覚性ニューロパチーのリスク比は1.5を超えており、有害事象に対する十分な注意が必要である。日本人におけるFOLFIRINOX療法の有効性と安全性を確認するために、単アーム第II相臨床試験が実施され、

36 人に対して FOLFIRINOX 療法が投与された。生存期間中央値は 10.7 か月で第Ⅲ相試験の結果とほぼ同等であったが、発熱性好中球減少が 22.2% と高率に合併した³³⁾。そのため、日本では減薬した FOLFIRINOX 療法の有効性と安全性を評価するため、5FU 急速投与をなくし、イリノテカンの投与量を減量した modified FOLFIRINOX 療法の単アーム第Ⅱ相臨床試験が、69 名に対して行われた。発熱性好中球減少の合併率は 8.7% と減少し、その生存期間中央値も 11.2 か月と原法の有効性と遜色ない結果であった³⁴⁾。⑤ゲムシタピン+ナブパクリタキセル併用療法の第Ⅲ相臨床試験 (MPACT 試験) では、ゲムシタピン+ナブパクリタキセル療法の生存期間中央値は 8.5 か月であり、対照群であるゲムシタピン療法との生存期間中央値 6.7 か月に対して統計学的有意に生存期間を延長した (ハザード比 0.72, $p < 0.001$)³⁵⁾。一方、有害事象である間質性肺炎、末梢神経感覚性ニューロパチーおよび疲労のリスク比は 1.5 を超えており、適切な対策が必要である。特に、間質性肺炎はときに重篤化することが知られており、喫煙者や肺気腫を合併するなど間質性肺炎の高危険群への投与は十分な注意が必要である。日本人に対するゲムシタピン+ナブパクリタキセル療法の有効性と安全性を確認するために、単アーム第Ⅱ相試験が実施され、34 人に対してゲムシタピン+ナブパクリタキセル療法が行われた。その生存期間中央値は 13.5 か月で、海外第Ⅲ相試験の結果を大きく上回った³⁶⁾。一方で、発熱性好中球減少の合併率は 5.9% と FOLFIRINOX 療法と比して低率であった。切除不能膵臓がんに対する一次化学療法は、PS などの全身状態が良好であれば、FOLFIRINOX 療法やゲムシタピン+ナブパクリタキセル併用療法が優先的に選択されているのが現状である。今後の臨床データの蓄積や前向き試験により、どのような患者にどの治療を選択すべきかを明らかにしていく必要がある。

一次療法不応後の切除不能膵臓がんに対する二次化学療法としては、①ゲムシタピン関連レジメン後ではフルオロウラシル関連レジメンを提案、②フルオロウラシル関連レジメン後ではゲムシタピン関連レジメンを提案、③ MSI-H であればペムプロリズマブが提案される。2020 年になり、イリノテカンのナノリポソーム化製剤である nanoliposomal irinotecan

と 5FU/LV の併用療法における第Ⅲ相臨床試験 (NAPOLI-1) が行われ、対照群の 5FU/LV 療法に比べて明らかな延命効果が示された (全生存期間中央値 6.1 か月に対して対照群 5FU/LV 療法が 4.2 か月) (ハザード比 0.67, $p = 0.012$)³⁷⁾。日本でもランダム化第Ⅱ相臨床試験が実施され同様の結果が得られ承認されている。一次治療で進行を認めたマイクロサテライト不安定性が高い (MSI-H) 固形腫瘍におけるペムプロリズマブを評価した単群の第Ⅱ相臨床試験では、膵臓がんを含む 12 の異なる原発臓器のがん症例 86 例が登録された。2 年生存割合は 64%、奏効割合は 58% と極めて高い有効性が報告されている。膵臓がん 8 例では完全奏効 25%、部分奏効 38%、奏効割合は 63% であった^{38, 39)}。これにより、ペムプロリズマブは MSI-H でがん腫を問わず有効性が示され、2018 年本邦でも保険適用が承認された。

切除不能膵臓がんにおいても薬物療法の治療効果が得られる患者が増え、一次治療後の維持療法の研究開発も進んでいる。切除不能転移性膵臓がん患者の約 5~7% に BRCA1/2 遺伝子変異を認める。この患者群を対象として、16 週間以上の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で病勢進行が認められなかった BRCA 遺伝子変異陽性 (mBRCA) 転移性膵臓がんに対して維持療法としてのオラパリブの有効性を検証した第Ⅲ相臨床試験 (POLO 試験) が行われた⁴⁰⁾。オラパリブ群の生存期間中央値は 7.4 か月に対してプラセボ群では 3.8 か月であり、統計学的有意に生存期間の延長が認められた (ハザード比 0.53, $p = 0.0038$)。この結果より欧米では臨床使用が承認されている (日本では希少疾病用医薬品として指定)。膵臓がんは PD-L1 発現が低く、かつリンパ球浸潤が少ない腫瘍であり、また腫瘍特異的変異抗原 (neoantigen) の発現も多くないことから、免疫チェックポイント阻害剤が効きにくいがん腫と言われ、実際にこれまでの免疫チェックポイント阻害薬単剤における臨床試験での有用性は証明されていない。現在免疫チェックポイント阻害剤を含む併用療法の臨床試験が行われている。

5. 終わりに

肝胆膵がん領域は、これまで他のがん種に比較して使用できる薬が少ない領域ではあったが、最近の

ハイスベックなゲノム解析や免疫チェックポイント阻害剤の開発により使用できる薬も増えてきた。今後はさまざまな薬物療法が開発され、直接比較検証されていない薬物療法が多く承認される事が予想され、個々の病態に応じた個別化医療が進むものと思われ、より一層の患者病態把握が重要になるだろう。

文 献

- 1) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;**359**:378-390.
- 2) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, *et al.* 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.* 2009;**10**:25-34.
- 3) Kudo M, Finn RS, Qin S, *et al.* Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;**391**:1163-1173.
- 4) Finn RS, Qin S, Ikeda M, *et al.* Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;**382**:1894-1905.
- 5) Bruix J, Qin S, Merle P, *et al.* Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;**389**:56-66.
- 6) Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, *et al.* Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;**16**:859-870.
- 7) Zhu AX, Finn RS, Galle PR, *et al.* Ramucirumab in advanced hepatocellular carcinoma in REACH-2: the true value of alpha-fetoprotein. *Lancet Oncol.* 2019;**20**:e191.
- 8) Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, *et al.* Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;**379**:54-63.
- 9) Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, *et al.* Phase Ib study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2020;**38**:2960-2970.
- 10) Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, *et al.* Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006;**57**:647-653.
- 11) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, *et al.* Phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer.* 2004;**91**:1769-1774.
- 12) 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**:849-855.
- 13) Valle JW, Wasan H, Johnson P, *et al.* Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study-the UK ABC-01 study. *Br J Cancer.* 2009;**101**:621-627.
- 14) Valle J, Wasan H, Palmer DH, *et al.* Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010;**362**:1273-1281.
- 15) 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**:469-474.
- 16) Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, *et al.* Randomized phase II study of gemcitabine plus S-1 versus S-1 in advanced biliary tract cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0805). *Cancer Sci.* 2013;**104**:1211-1216.
- 17) Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, *et al.* Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: the FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial. *Ann Oncol.* 2019;**30**:1950-1958.
- 18) Sakai D, Kanai M, Kobayashi S, *et al.* Randomized phase III study of gemcitabine, cisplatin plus S-1 (GCS) versus gemcitabine, cisplatin (GC) for advanced biliary tract cancer (KHBO 1401-MITSUBA). *Ann Oncol.* 2018;**29**(Suppl 8):viii205.
- 19) Martinez FJ, Shroff RT. Biliary tract cancers: systemic therapy for advanced disease. *Chin Clin Oncol.* 2020;**9**:5. (accessed 2020 Dec 18)
- 20) Ross JS, Wang K, Javle MM, *et al.* Comprehensive genomic profiling of biliary tract cancers to reveal tumor-specific differences and frequency of clinically relevant genomic alterations. *J Clin Oncol.* 2015;**33** Suppl:4009.
- 21) Ueno M, Ikeda M, Morizane C, *et al.* Nivolumab alone or in combination with cisplatin plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable or recurrent biliary tract cancer: a non-randomised, multicentre, open-label, phase I study.

- Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:611-621.
- 22) Piha-Paul SA, Oh DY, Ueno M, *et al.* Efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced biliary cancer: results from the KEYNOTE-158 and KEYNOTE-028 studies. *Int J Cancer.* 2020;147:2190-2198.
 - 23) Motoi F, Kosuge T, Ueno H, *et al.* Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05). *Jpn J Clin Oncol.* 2019;49:190-194.
 - 24) Oettle H, Post S, Neuhaus P, *et al.* Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297:267-277.
 - 25) Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, *et al.* Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA.* 2013;310:1473-1481.
 - 26) Uesaka K, Boku N, Fukutomi Ai, *et al.* Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet.* 2016;388:248-257.
 - 27) Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, *et al.* Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389:1011-1024.
 - 28) Conroy T, Hammel P, Hebbar M, *et al.* FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2395-2406.
 - 29) 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;15:2403-2413.
 - 30) Ishii H, Furuse J, Boku N, *et al.* Phase II study of gemcitabine chemotherapy alone for locally advanced pancreatic carcinoma: JCOG0506. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40:573-579.
 - 31) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, *et al.* Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group. *J Clin Oncol.* 2007;25:1960-1966.
 - 32) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, *et al.* FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:1817-1825.
 - 33) Okusaka T, Ikeda M, Fukutomi A, *et al.* Phase II study of FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Sci.* 2014;105:1321-1326.
 - 34) Ozaka M, Ishii H, Sato T, *et al.* A phase II study of modified FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018;81:1017-1023.
 - 35) von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, *et al.* Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013;369:1691-1703.
 - 36) Ueno H, Ikeda M, Ueno M, *et al.* Phase I/II study of nab-paclitaxel plus gemcitabine for chemotherapy-naïve Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77:595-603.
 - 37) Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, *et al.* Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, openlabel, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387:545-557.
 - 38) Le DT, Durham JN, Smith KN, *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357:409-413.
 - 39) Teng MW, Ngiow SF, Ribas A, *et al.* Classifying cancers based on T-cell infiltration and PD-L1. *Cancer Res.* 2015;75:2139-2145.
 - 40) Golan T, Hammel P, Reni M, *et al.* Maintenance olaparib for germline BRCA-Mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:317-327.



和田 聡

昭和大学臨床薬理研究所臨床腫瘍診断学部門

昭和大学医学部内科学講座（腫瘍内科学部門）