

表4 肝細胞癌に対する血管内皮増殖因子阻害薬の主な第I, II相臨床試験

class of anti-VEGF agent	targets	study design	n	response rate	disease control rate	median PFS	median OS	author	year	
bevacizumab		Phase II	30	10%	80%	6.5mo	-	Schwartz	2006 ²¹⁾	
GEMOX/ bevacizumab	antibody	VEGF	Phase II	33	20%	47%	5.3mo	9.6mo	Zhu	2006 ²²⁾
bevacizumab/ erlotinib			Phase II	34	21%	79%	9.0mo	19.0mo	Thomas	2007 ²³⁾
sorafenib	small-molecule inhibitor	Raf/VEGFR-2, 3/ PDGFR	Phase II	137	2%	42%	4.2mo	9.2mo	Abou-Alfa	2006 ²⁴⁾
		Phase I	25	4%	80%	4.9mo	15.6mo	Furuse	2008 ²⁷⁾	
sunitinib	small-molecule inhibitor	VEGFR-2/ PDGFR/c-Kit	Phase II	26	4%	42%	4.1mo	11.6mo	Zhu	2007 ²⁶⁾
		Phase II	37	3%	38%	4.8mo	10.4mo	Faivre	2007 ²⁹⁾	

GEMOX ; gemcitabine + oxaliplatin, cape ; capecitabine, ox ; oxaliplatin, response ; complete response + partial response, disease control ; complete response + partial response + stable disease, PFS ; progression-free survival, OS ; overall survival

表5 進行肝細胞癌患者における sorafenib と placebo の無作為化第III相試験の試験デザイン³⁰⁾

主要評価項目	overall survival time to symptomatic progression
副次評価項目	time to progression
デザイン	国際多施設共同 二重盲検化プラセボ対照ランダム化第III相試験 (sorafenib 群 vs. placebo 群)
割付因子	門脈腫瘍栓 and/or 肝外転移 ECOG PS 地域
仮説	median survival time を7カ月から9.7カ月 (40%) に改善 検出力90%, $\alpha=0.02$ (片側), 予定症例数560例, 死亡数424例

VEGFR-1/3, PDGFR- β などを標的とするマルチキナーゼ阻害薬である。肝細胞癌においても Raf キナーゼの高発現が認められ, RAF/MEK/ERK シグナル伝達経路が肝細胞癌発症に関与しているとの報告がある²⁵⁾。また sorafenib の第I相試験では肝細胞癌例でPRが得られていた²⁶⁾。以上の背景から, 米国やヨーロッパなどで sorafenib 400mg, 1日2回経口投与により進行肝細胞癌に対する有効性と安全性を確認する第II相試験が行われた²⁶⁾。その結果, 奏効率は2%と低率であったが, 十分な忍容性が確認され, 無増悪期間 (TTP) 中央値4.2カ月, OS 中央値9.2カ月と有効性も期待される結果であった (表3)。わが国では日本人肝細胞癌患者での薬物動態, 安全性, 推奨用量などを明らかにする目的で第I相試験が行われた²⁷⁾。その結果, 他病腫, 米国・ヨーロッパと同様の薬物動態および忍容性が確認され, 推奨用量も400mg, 1

日2回と決定された (表3)。同試験では症例数は少ないものの, 有効性も同等であった。一方, sunitinib は VEGFR-2, PDGFR, c-Kit を主な標的とした sorafenib に類似のマルチキナーゼ阻害薬である。日本では肝細胞癌に対する臨床試験は行われていないが, 米国とヨーロッパを中心に二つの第II相試験が行われた。その結果, 奏効率が3~4%, PFS 中央値4.1~4.8カ月, OS 中央値10.4~11.6カ月と sorafenib とほぼ同等の成績が報告され^{28,29)}, 今後の開発が期待されている。

sorafenib によるプラセボコントロール 無作為化比較試験

上述の sorafenib の肝細胞癌に対する前臨床データおよび第I, II相試験の結果をもとに, プラセボコン

表6 進行肝細胞癌患者における sorafenib と placebo の無作為化第Ⅲ相試験の患者背景³⁰⁾

	sorafenib	placebo
N	299	303
median age	67歳	68歳
male	87%	87%
region europe	88%	87%
etiology HCV/HBV/alcohol/other	29/19/26/26%	27/18/26/29%
ECOG PS 0	54%	54%
Child-Pugh A	95%	98%
BCLC stage C	82%	83%

BCLC stage ; Barcelona Clinic Liver Cancer staging classification

表7 進行肝細胞癌患者における sorafenib と placebo の無作為化第Ⅲ相試験の結果³⁰⁾

	sorafenib	placebo	HR (sorafenib/placebo)	p-value
N	299	303		
median overall survival	10.7mo	7.9mo	0.69	0.0006
time to progression	5.5mo	2.8mo	0.58	0.000007
overall response				
PR	2.3%	0.7%		
SD	71%	67%		
PD	18%	24%		
progression-free rate at 4 month	62%	42%		
serious adverse event (SAE)	52%	54%		
drug-related treatment emergent SAE	13%	9%		

トロールによる無作為化比較試験 SHARP (sorafenib HCC assessment randomized protocol) trialが実施された³⁰⁾。本試験の試験デザインを表5にまとめた。主な患者選択基準は、組織学的な肝細胞癌の確認、進行肝細胞癌、ECOG PS 0-2, Child-Pugh A, 全身化学療法歴なし、などである。

2005年3月～2006年4月までに sorafenib 群299例、placebo 群303例が登録された。治療は sorafenib 400mg/回、1日2回内服、あるいは placebo 1日2回内服に割り振られ、両群の患者背景に有意な差はみられなかった(表6)。

主要評価項目である OS は sorafenib 群10.7カ月、placebo 群7.9カ月であり、ハザード比0.69 (95% CI: 0.55-0.87; $p=0.0006$) と両者間に明らかな統計学的有意差を認めた。もうひとつの主要評価項目である症状増悪までの期間では差は認められなかった。副次評価項目である TTP は sorafenib 群5.5カ月、placebo 群2.8カ月であり、ハザード比0.58 (95% CI: 0.45-0.74; $p=0.000007$) と両者間に明らかな統計学的有意差を認めた(表7)。有害事象について

は両群に差はなく、主な Grade 3/4の有害事象は下痢 (sorafenib vs. placebo: 11% vs. 2%), 手足皮膚反応 (8% vs. 1%), 疲労感 (10% vs. 15%), 出血 (6% vs. 9%) であった。sorafenib は十分な忍容性があり、進行肝細胞癌患者の生存期間を延長した初めての治療薬である。これらは臨床的に意義のある結果であり、sorafenib は進行肝細胞癌に対する第一選択の治療法になり得るものと報告された。本試験の評価において、患者背景でヨーロッパからの登録が90%近くと偏っていること、対象を Child-Pugh A のみに限られていることが問題点としてあげられる。この結果をわが国にそのまま導入してよいかという点について、肝細胞癌の病因が C 型肝炎関連30%弱と少なく、70%程度が C 型肝炎感染陽性の日本と差がみられることも指摘されている。

肝細胞癌の全身化学療法は、一定の抗腫瘍効果が得られても肝障害や静脈瘤出血などの有害事象により生存期間の改善につながらないことが多い。今回の SHARP 試験でも重篤な有害事象は sorafenib 群 52%、placebo 群54%と高頻度に認められたが、治療

関連と考えられる有害事象はそれぞれ13%と9%と低く、差も認められていない。肝細胞癌患者では全身化学療法実施時の有害事象が肝細胞癌や肝硬変など原病の関与がきわめて大きいものと考えられる。sorafenibは2007年すでに欧米で肝細胞癌への適応が承認されており、今後わが国でも保険適応承認が期待されている。肝細胞癌での適応においては、sorafenibは高い忍容性が確認されている一方で、特徴的な薬物有害反応やさまざまな合併症に対応する必要がある。

おわりに

肝細胞癌においても分子標的薬の適応により初めて生存期間の延長に寄与する化学療法が確立した。今後、新しい分子標的薬や併用治療などの開発や補助療法など適応の拡大が期待されるなど、肝細胞癌における治療戦略も大きく変わっていくものと考えられる。また一方、実地医療において分子標的治療の適切な適応と副作用対策などの実施が必要である。

文 献

- 1) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班：科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン、2005年版、金原出版、東京、2005。
- 2) Bruix, J. and Llovet, J. M.: Prognostic prediction and treatment in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 35 : 519-524, 2002.
- 3) Ando, E., Tanaka, M., Yamashita, F., Kuromatsu, R., Yutani, S., Fukumori, K., Sumie, S., Yano, Y., Okuda, K. and Sata, M.: Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis : Analysis of 48 cases. *Cancer*, 95 : 588-595, 2002.
- 4) 左近賢人, 永野浩昭, 山本為義, 太田英夫, 中村将人, 丸橋繁, 堂野恵三, 中森正二, 梅下浩司, 門田守人 : 肝細胞癌の動注化学療法 : リザーバーによる動注化学療法 : インターフェロン併用動注化学療法, 肝胆腫瘍の化学療法. 肝胆腫, 46 : 583-589, 2003.
- 5) Lai, C. L., Wu, P. C., Chian, 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.
- 6) Chow, P. K., Tai, B. C., Tan, C. K., Machin, D., Win, K. M., Johnson, P. J., Soo, K. C.: Asian-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group : High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma : A multicenter randomized controlled trial. *Hepatology*, 36 : 1221-1226, 2002.
- 7) Barbare, J. C., Bouché, O., Bonnetain, F., Raoul, J. L., Rougier, P., Abergel, A., Boige, V., Denis, B., Bianchi, A.,

Pariente, A., Milan, C. and Bedenne, L.: Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 23 : 4338-4346, 2005.

- 8) Lai, C. L., Wu, P. C., Lok, A. S., Lin, H. J., Ngan, H., Lau, J. Y., Chung, H. T., Ng, M. M., Yeoh, E. K. and Arnold, M.: Recombinant alpha 2 interferon is superior to doxorubicin for inoperable hepatocellular carcinoma : A prospective randomised trial. *Br. J. Cancer*, 60 : 928-933, 1989.
- 9) Llovet, J. M., Sala, M., Castells, L., Suarez, Y., Vilana, R., Bianchi, L., Ayuso, C., Vargas, V., Rodés, J. and Bruix, J.: Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 31 : 54-58, 2000.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Ito, Y., Sasaki, Y., Horimoto, M., Wada, S., Tanaka, Y., Kasahara, A., Ueki, T., Hirano, T., Yamamoto, H., Fujimoto, J., Okamoto, E., Hayashi, N. and Hori, M.: Activation of mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinases in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 27 : 951-958, 1998.
- 14) Philip, P. A., Mahoney, M. R., Allmer, C., Thomas, J., Pitot, H. C., Kim, G., Donehower, R. C., Fitch, T., Picus, J. and Erlichman, C.: Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J. Clin. Oncol.*, 23 : 6657-6663, 2005.
- 15) Thomas, M. B., Chadha, R., Glover, K., Wang, X., Morris, J., Brown, T., Rashid, A., Dancey, J. and Abbruzzese, J. L.: Phase 2 study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 110 : 1059-1067, 2007.
- 16) Ramanathan, R. K., Belani, C. P., Singh, D. A., Tanaka, M., Lenz, H. J., Yen, Y., Kindler, H. L., Iqbal, S., Longmate, J. and Gandara, D. R.: Phase II study of lapatinib, a dual inhibitor of epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase 1 and 2 (Her2/Neu) in patients (pts) with advanced biliary tree cancer (BTC) or hepatocellular cancer (HCC). A

- California Consortium (CCC-P) Trial. *J. Clin. Oncol.*, 2006 Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 24 : 181s, (abstr 4010), 2006.
- 17) Gruenewald, V., Wilkens, L., Gebel, M., Greten, T. F., Kubicka, S., Ganser, A., Manns, M. P. and Malek, N. P. : A phase II open-label study of cetuximab in unresectable hepatocellular carcinoma : Final results. *J. Clin. Oncol.*, 2007 Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 25 : 222s, (abstr 4598), 2007.
 - 18) Zhu, A. X., Stuart, K., Blaszkowsky, L. S., Muzikansky, A., Reitberg, D. P., Clark, J. W., Enzinger, P. C., Bhargava, P., Meyerhardt, J. A., Horgan, K., Fuchs, C. S. and Ryan, D. P. : Phase 2 study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 110 : 581~589, 2007.
 - 19) Louafi, S., Hebbler, M., Rosmorduc, O., Tesmoingt, C., Asnacios, A., Romano, O., Fartoux, L., Artru, P., Poynard, T. and Taieb, J. : Gemcitabine, oxaliplatin (GEMOX) and cetuximab for treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) : Results of the phase II study ERGO. *J. Clin. Oncol.*, 2007 Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 25 : 221s, (abstr 4594), 2007.
 - 20) Poon, R. T., Ho, J. W., Tong, C. S., Lau, C., Ng, I. O. and Fan, S. T. : Prognostic significance of serum vascular endothelial growth factor and endostatin in patients with hepatocellular carcinoma. *Br. J. Surg.*, 91 : 1354~1360, 2004.
 - 21) Schwartz, J. D., Schwartz, M., Lehrer, D., Cohen, E., Sung, M., Kinkhabwala, M., Siegel, A., Holloway, S., Ocean, A. and Wadler, S. : Bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) for patients without metastasis and without invasion of the portal vein. *J. Clin. Oncol.*, 2006 Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 24 : 213s (abstr 4144), 2006.
 - 22) Zhu, A. X., Blaszkowsky, L. S., Ryan, D. P., Clark, J. W., Muzikansky, A., Horgan, K., Sheehan, S., Hale, K. E., Enzinger, P. C., Bhargava, P. and Stuart, K. : Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 24 : 1898~1903, 2006.
 - 23) Thomas, M. B., Chadha, R., Iwasaki, M., Glover, K. and Abbruzzese, J. L. : The combination of bevacizumab (B) and erlotinib (E) shows significant biological activity in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J. Clin. Oncol.* 2007 Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 25 : 214s (abstr 4567), 2007.
 - 24) Huynh, H., Nguyen, T. T., Chow, K. H., Tan, P. H., Soo, K. C. and Tran, E. : Over-expression of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) kinase (MEK)-MAPK in hepatocellular carcinoma : Its role in tumor progression and apoptosis. *BMC Gastroenterol.*, 3 : 19, 2003.
 - 25) Strumberg, D., Richly, H., Hilger, R. A., Schleucher, N., Korfee, S., Tewes, M., Faghih, M., Brendel, E., Voliotis, D., Haase, C. G., Schwartz, B., Awada, A., Voigtmann, R., Scheulen, M. E. and Seeber, S. : Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J. Clin. Oncol.*, 23 : 965~972, 2005.
 - 26) 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.
 - 27) 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.
 - 28) Zhu, A. X., Sahani, D. V., di Tomaso, E., Duda, D., Sindhvani, V., Yoon, S. S., Blaszkowsky, L. S., Clark, J. W., Ryan, D. P. and Jain, R. K. : A phase II study of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2007 Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 25 : 231s (abstr 4637), 2007.
 - 29) Faivre, S. J., Raymond, E., Douillard, J., Boucher, E., Lim, H. Y., Kim, J. S., Lanzalone, S., Lechuga, M. J., Sherman, L. and Cheng, A. : Assessment of safety and drug-induced tumor necrosis with sunitinib in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J. Clin. Oncol.* 2007 Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 25 : 149s (abstr 3546), 2007.
 - 30) Llovet, J. M., Ricci, S., Mazzaferro, V., Hilgard, P., Raoul, J., Zeuzem, S., Poulin-Costello, M., Moscovici, M., Voliotis, D., Bruix, J. For the SHARP Investigators Study Group : Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J. Clin. Oncol.* 2007 Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 25 : 962s (abstr LBA1), 2007.

化学療法による治療成績

古瀬純司*

索引用語：肝内胆管癌，全身化学療法，肝動注化学療法，術後補助療法

1 はじめに

肝内胆管癌に対する治療は、切除が唯一の根治治療であり、化学療法は一般に切除不能進行例や術後再発例に行われる。今回検索した範囲では、これまで肝内胆管癌のみを対象とした化学療法の臨床試験はない。肝内胆管癌はUICCによるTNM分類や肝癌取扱い規約上、原発性肝癌として扱われているが^{1,2)}、その大部分を占める肝細胞癌とは治療戦略も化学療法の感受性も異なる。したがって、肝外胆管癌や胆嚢癌など胆道癌に準じて化学療法が行われているのが現状である。一方で肝内胆管癌は、肝外胆管癌と異なり、肝内病変の進行による肝不全が予後決定因子となる場合も少なくないことから、肝内病変のコントロールを目的に放射線療法や肝動脈注入化学療法も治療選択のひとつとして考えられる。本稿では肝内胆管癌に対する化学療法について最近の動向を含め治療成績を概説する。

2 肝内胆管癌の治療成績

これまで肝内胆管癌はもちろん胆道癌の多数例によるprospectiveな検討はない。以下、うしろ向き研究と臨床試験のpooled analysisからみた肝内胆管癌の治療成績をまとめる。

切除不能胆道癌における化学療法の治療成績を検討するため、厚生労働省がん助成金研究にて³⁾、非切除治療のうしろ向き研究が実施された。2000年4月から2003年3月までの3年間に非切除治療を実施された413例中、化学療法は207例(50.2%)に行われていた。用いられた化学療法のレジメンは、大きくFluorouracil-based, S-1, gemcitabine (GEM), 5-FU + doxorubicin+mitomycin (FAM), cisplatin (CDDP)-based, その他の6グループに分けられた。胆道癌全体の治療成績は奏効率9.2%, 全生存期間(OS)中央値7.7カ月、1年生存率28.4%であり、肝内胆管癌54例ではOS中央値8.7カ月、1年生存率34.3%であった(表1)⁴⁾。

Eckelらは同様に胆道癌に有効な薬剤を検

Junji FURUSE: Chemotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma

*杏林大学医学部腫瘍内科学 [〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2]

表1 胆道癌化学療法の疾患別治療成績：うしろ向き研究と臨床試験の pooled analysis of clinical trials から

	多施設共同後ろ向き研究 ⁴⁾				Pooled analysis of clinical trials ⁵⁾		
	n	Response	Median OS	1-year%	n	Response	Median OS
Total	207	9.2%	7.7 mo	28.4%	2,810	22.6%	8.2 mo
ICC	54	5.6%	8.7 mo	34.3%	471	20.2%	9.3 mo
ECC	37	5.4%	10.1 mo	39.6%			
GB	102	10.8%	6.5 mo	16.9%	500	34.4%	7.2 mo
AM	14	21.4%	9.3 mo	45.7%	-	-	-
						P=0.000	p=0.048

ICC : intrahepatic cholangiocarcinoma, ECC : extrahepatic cholangiocarcinoma,
GB: gallbladder carcinoma, AM Ampullary Vater cancer, OS : overall survival

索する目的で、1985年から2006年までに公表された104の第II相試験(112治療群、2,810例)を集めたpooled analysisの結果を報告している⁵⁾。それによると化学療法全体の治療成績は、奏効率22.6%、病勢コントロール率(CR+PR+SD率)57.3%、増悪までの期間(TTP)中央値4.1カ月、OS中央値8.2カ月であり、TTPがOSと最もよく相関していたとしている($r=0.73$, $P=0.000$)。薬剤としてはGEMとCDDPが有望な薬剤として挙げられている。この報告では、胆嚢癌と肝内・肝外を含む胆管癌に分けた疾患別の検討も行われ、奏効率は胆嚢癌34.4%、胆管癌20.2% ($P<0.0001$)、OS中央値は胆嚢癌7.2カ月、胆管癌9.3カ月 ($P=0.048$)と胆管癌は胆嚢癌に比べ奏効率は低いものの、予後はよいという結果が報告されている(表1)。

これらのretrospectiveあるいはpooled analysisでは化学療法施行例の生存期間において、胆管癌は胆嚢癌よりよさそうであり、肝内胆管癌は肝外胆管癌より予後不良のようである。しかし、この結果が化学療法の適応となる対象の違いか、あるいは化学療法そのものの感受性、すなわち有効性や毒性による

違いかについては明らかではない。

3 胆道癌および肝内胆管癌に対する化学療法の臨床試験

2000年以降に報告された主な化学療法の治療成績を示す(表2)。フッ化ピリミジン系、プラチナ系薬剤、GEMを中心とした化学療法が多く行われている⁶⁻²⁷⁾。上述の第II相試験におけるpooled analysisの結果を踏まえて、奏効率20%以上、TTP4.1カ月、OS 8.2カ月以上のレジメンをみると(表2網掛け)、単剤ではGEM、併用療法ではS-1+CDDPあるいはGEM-based regimenでcapecitabine(Cape)、CDDPあるいはoxaliplatin(OX)を含むものが残る。特にGEM+CapeあるいはOXでは、奏効率30%以上、OS 14カ月以上の成績が報告されている。胆道癌化学療法は、GEM、プラチナ系薬剤、S-1やCapeの新規フッ化ピリミジン系薬剤を中心とした併用療法の開発が有望と考えられる。

表3に部位別に記載がある臨床試験の結果をまとめた。肝内胆管癌のみでの治療成績が示されているのは、わずかにEPI/CDDP/Cape併用とGEM/docetaxel併用のレジメン

表2 最近の胆道癌に対する全身化学療法の治療成績 (2000年以降に発表され、患者数30以上の臨床試験)

Regimen	n				Response	PFS/TTP	OS	Author	year
	Total*	ICC	ECC	GB					
Single agent									
5FU/folinic acid	30	—	—	—	6.7%	4.7 mo	14.8 mo	Malik	2003 ⁶¹
Gemcitabine (2200 mg/m ²)	32		22	10	21.9%	5.6 mo	11.5 mo	Penz	2001 ⁷¹
Gemcitabine (800 mg/m ²)	30		14	14	30.0%	7.0 mo	14.0 mo	Tsavaris	2004 ⁸¹
Gemcitabine (1000 mg/m ²)	40	0	12	22	17.5%	2.6 mo	7.6 mo	Okusaka	2006 ⁹¹
CPT-11	36		13	23	8.0%	2.7 mo	7.0 mo	Alberts	2002 ¹⁰¹
Erlotinib	42	15	9	16	7.1%	2.6 mo	7.5 mo	Philip	2006 ¹¹¹
S-1	40	0	15	20	32.5%	3.7 mo	9.4 mo	Furuse	2008 ¹²¹
Combination									
DXR/CDDP/5FU/IFN	38		22	19	21%	6.0 mo	14.0 mo	Patt	2001 ¹³¹
CDDP/capecitabine	42	14	9	19	21.4%	3.7 mo	9.1 mo	Kim TW	2003 ¹⁴¹
S-1/CDDP	51	25	10	16	30.0%	4.8 mo	8.7 mo	Kim YJ	2008 ¹⁵¹
EPI/CDDP/5FU	37	0	5	32	19%	—	5.9	Morizane	2003 ¹⁶¹
EPI/CDDP/UFT/LV	40	9	17	11	22.5%	3.7 mo	7.9 mo	Park KH	2005 ¹⁷¹
EPI/CDDP/capecitabine	43	15	22	6	39.5%	5.2 mo	8.0 mo	Park SH	2006 ¹⁸¹
UFT/DXR	61	18	11	29	6.6%	1.6 mo	6.3 mo	Furuse	2008 ¹⁹¹
Gemcitabine/docetaxel	43	2	15	26	9.3%	5.2 mo	11.0 mo	Kuhn	2002 ²⁰¹
Gemcitabine/5FU/LV	30	16	2	5	20.0%	3.7 mo	4.7 mo	Hsu	2004 ²¹¹
Gemcitabine/5FU/LV	42	19	5	14	11.9%	4.6 mo	9.7 mo	Alberts	2005 ²²¹
Gemcitabine/capecitabine	45		22	23	31.1%	7.0 mo	14.0 mo	Knox	2005 ²³¹
Gemcitabine/capecitabine	45	14	16	7	31.8%	6.0 mo	14.0 mo	Cho	2005 ²⁴¹
Gemcitabine/oxaliplatin	33	16	4	11	35.5%	5.7 mo	15.4 mo	Andre	2004 ²⁵¹
Gemcitabine/CDDP	30	0	0	30	36.6%	4.1 mo	4.6 mo	Doval	2004 ²⁶¹
Gemcitabine/CDDP	40	35	3	1	27.5%	4.7 mo	8.4 mo	Thongprasert	2005 ²⁷¹

* : Anuplla of Vater cancerを含む, NM : not mentioned, PFS : progression-free survival, TTP : time to progression, OS : overall survival, ICC : intrahepatic cholangiocarcinoma, ECC : extrahepatic cholangiocarcinoma, GB : gallbladder, 5FU : fluorouracil, DXR : doxorubicin, CDDP : cisplatin, IFN : interferon, EPI : epirubicin, LV : leucovorin.

のみであり、十分な検討はされていない。
(肝内and/or肝外)胆管癌と胆嚢癌との比較
はいくつかみられるが、結果は一定してい
ない。GEM (800 mg/m²)の試験ではPFSもOS

も胆嚢癌で有意に良好であり、GEM/cape併
用療法では胆管癌で有意に良好である。一
方、DXR/CDDP/5FU/IFNやS-1/CDDP、
GEM/docetaxel、GEM/5FU/LVでは両者に

表3 胆道癌の部位別治療成績

Regimen	N			Response			PFS/TTP			OS			Author	year
	ICC	ECC	GB	ICC	ECC	GB	ICC	ECC	GB	ICC	ECC	GB		
Single agent														
Gemcitabine (800mg/m ²)	14	14	14	27.5%	35.7%	35.7%	3.6 mo	6.4 mo (p=0.03)	11.4 mo	17.1 mo (p=0.021)			Tsavaris	2004 ⁸
CPT-11	13	23	23	8.0%	9.0%	9.0%	3.2 mo	2.7 mo	6.1 mo	7.0 mo			Alberts	2002 ¹⁰
S-1	0	15	20	26.7%	45.0%	45.0%	-	-	-	9.3 mo	8.1 mo		Furuse	2008 ¹²
Combination														
DXR/CDDP/5FU/IFN	22	19	19	9.5%	35.3%	35.3%	-	-	18.1 mo	11.5 mo (NS)			Patt	2001 ¹³
CDDP/capecitabine	14	9	19	14.0%	11.0%	32.0%	-	-	-	-			Kim TW	2003 ¹⁴
S-1/CDDP	25	10	16	-	-	-	-	NS	-	NS			Kim YJ	2008 ¹⁵
EPI/CDDP/capecitabine	15	22	6	-	-	-	-	-	8.2 mo	8.0 mo			Park SH	2006 ¹⁸
Gemcitabine/docetaxel	2	15	26	-	-	-	-	-	10 mo	12 mo			Kuhn	2002 ²⁰
Gemcitabine/5FU/LV	16	2	5	-	NS	NS	-	-	-	-			Hsu	2004 ²¹
Gemcitabine/5FU/LV	19	5	14	10.5%	15.8%	15.8%	4.6 mo	5.2 mo	9.9 mo	7.2 mo			Alberts	2005 ²²
Gemcitabine/capecitabine	22	23	23	27.3%	34.8%	34.8%	9.0 mo (p=0.026)	4.4 mo	19.0 mo (p=0.011)	6.6 mo			Knox	2005 ²³
Gemcitabine/capecitabine	14	16	7	36.0%	25.0%	57.0%	-	-	-	-			Cho	2005 ²⁴
Gemcitabine/oxaliplatin	16	4	11	21.4%	54.4%	54.4%	-	-	-	-			Andre	2004 ²⁵
Gemcitabine/CDDP	0	0	30	-	-	36.6%	-	4.1 mo	-	4.6 mo			Doval	2004 ²⁶
Gemcitabine/CDDP	35	3	1	27.5%	-	-	4.7 mo	-	8.4 mo	-			Thongprasert	2005 ²⁷

PFS: progression-free survival, TTP: time to progression, OS: overall survival, ICC: intrahepatic cholangiocarcinoma, ECC: extrahepatic cholangiocarcinoma, GB: gallbladder, NS: not significant, 5FU: fluorouracil, DXR: doxorubicin, CDDP: cisplatin, EPI: epirubicin, LV: leucovorin.

表4 肝内胆管癌に対する肝動注化学療法の治療成績

HAI regimen	Combined therapy	n	Metastasis*	Response	PFS	OS	Major toxicity	Author	Year
5FU/DXR or EPI/MMC/CDDP	No	11	4 (36%)	45.5%	12 mo	25 mo	Cholangitis, weakness, myelo-suppression	Tanaka	2002 ²⁸
5FU/CDDP	No	30**	29 (97%)	39.9%	7.1 mo	13.2 mo	Neutropenia, stomatitis, nausea, vomiting, diarrhea	Cantore	2005 ²⁹
5FU/DXR/CDDP	No	2	No	1/2 (50%)	-	12 mo, 22 mo	No	Wada	2004 ³⁰
5FU/CDDP	Post surgery	1	No	PD	4 mo	6.4 mo	Liver dysfunction	Hayashi	2005 ³¹
CDDP/LV/5FU	Gemcitabine iv	1	Bone	PR	12 mo	17+ mo	Vomiting, leukopenia, thrombocytopenia	Nishizawa	2006 ³²
CDDP/LV/5FU	No	1	No	PR	-	12+ mo	Anorexia, myelo-suppression	Kudoh	2007 ³³

* : extrahepatic metastasis, ** : including 5 patients with gallbladder cancer, PFS : progression-free survival, OS : overall survival, 5FU : fluorouracil, DXR : doxorubicin, EPI : epirubicin, MMC : mitomycin C, CDDP : cisplatin, LV : leucovorin.

差は認めていない。胆道癌における化学療法の有効性については、疾患により化学療法の

感受性に差があるのか、たんに進行度など背景因子の違いなのか、明らかではない。胆道

表5 2008年米国臨床腫瘍学会(ASCO)で報告された胆道癌化学療法の治療成績

Regimen	Primary site	Study	n	PR	PR + SD	PFS	OS	Author	Abstract #
Bevacizumab/ erlotinib	Biliary tract	phase II	34	20.0%	32.0%	-	-	Holen	4522 ³⁵⁾
GEMOX + cetuximab	ICC/ECC/GB	phase II	22	57.0%	86.0%	9.0 mo	-	Gruenberger	4586 ³⁶⁾
Sorafenib	Cholangiocarcinoma	phase II	46	2.2%	32.6%	3.0 mo	4.0 mo	Dealis	4590 ³⁷⁾

PR: partial response, SD: stable disease, PFS: progression-free survival, OS: overall survival, ICC: intrahepatic cholangiocarcinoma, ECC: extrahepatic cholangiocarcinoma, GB: gallbladder, GEMOX: gemcitabine + oxaliplatin.

癌の化学療法は本来疾患別での治療開発が望ましいが、症例数に限りがあり、大規模な臨床試験は実施困難である。したがって、疾患や進行度などの適切な層別化をした無作為化比較試験が必須と考えられる。

4 肝内胆管癌に対する 肝動注化学療法

肝動注化学療法は、直接肝動脈に抗がん剤を注入することにより、全身投与に比べ高い局所濃度が得られ、より良好な抗腫瘍効果が期待できるという理論に基づく治療法である。肝内病変が広範囲に進行した例では肝内病変をコントロールすることにより、予後の改善が得られる可能性がある。これが肝動注化学療法も、ひとつの選択肢として挙げられる理由である。これまで少数例での検討ではあるが、5-FU単独あるいは5-FUにCDDP, doxorubicin (DXR), epirubicin (EPI)などを組み合わせたレジメンによる治療成績や症例報告がみられる(表4)³⁶⁻³⁹⁾。Cantoreらは、30例と比較的多数例でEPI, CDDP, 5-FUの3剤併用による動注化学療法の第II相試験を行っている。それによると奏効率39.9%、PFS中央値7.1カ月、OS中央値13.2カ月と良好な成績が認められている。主な毒性は好中球減少、粘膜炎、悪心、嘔吐、下痢であり、

Grade 3の毒性は11例37%に認められたが、十分な忍容性があるとしている。その他は1例報告が多く、十分なエビデンスはないのが現状である。現在、日本腫瘍IVR研究グループによるGEM肝動注化学療法の第I/II相試験や、国立がんセンターを中心としたグループによるCDDP動注化学療法の第II相試験など、前向き臨床試験が行われている。今後、動注化学療法の有効性の検証と全身化学療法と、どう使い分けるかなど考慮すべき課題が多いと考えられる。

5 最後に

日本肝癌研究会の調査によると、肝内胆管癌全体の生存率は1年49.2%、5年19.6%、非切除例では1年59.5%、5年17.4%と極めて不良であり³⁴⁾、有効な化学療法の確立は重要な課題である。胆道癌においても多くの臨床試験が行われ、期待できる治療法も報告されつつある。最近では分子標的薬による治療も試みられ、今年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)では胆道癌の化学療法に関する演題はいずれも分子標的薬を用いたものであった(表5)。中でもGEM/OX/cetuximabの併用による第II相試験では奏効率57%、PFS中央値9.0カ月と非常に良好な成績が報告されており、次相試験への展開が期待される³⁶⁾。わ

が国でも GEM や S-1 に加え、分子標的薬を絡めた治療開発が望まれる。

文 献

- 1) Sobin LH, Wittekind C : TNM classification of Malignant Tumours (Sixth edition). International Union Against Cancer (UICC), Wiley-Liss, New York, 84-86, 2002
- 2) 日本肝癌研究会 : 臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約2008年2月第5版. 東京, 金原出版, 2008
- 3) 古瀬純司 : 厚生労働省がん研究助成金研究. 平成17年度がん研究助成金 研究報告. 進行膵・胆道がんに対する標準的全身化学療法の実立に関する研究. <http://www.ncc.go.jp/jp/mhlw-cancer-grant/index.html#16>
- 4) Yonemoto N, Furuse J, Okusaka T et al : A multicenter retrospective analysis of survival benefits of chemotherapy for unresectable biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol* 37 : 843-851, 2007
- 5) Eckel F, Schmid RM : Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 96 : 896-902, 2007
- 6) Malik IA, Aziz Z : Prospective evaluation of efficacy and toxicity of 5-FU and folinic acid (Mayo Clinic regimen) in patients with advanced cancer of the gallbladder. *Am J Clin Oncol* 26 (2) : 124-126, 2003
- 7) Penz M, Kornek GV, Raderer M et al : Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* 12 (2) : 183-186, 2001
- 8) Tsavaris N, Kosmas C, Gouveris P et al : Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer. *Invest New Drugs* 22 (2) : 193-198, 2004
- 9) 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* 57 (5) : 647-653, 2006
- 10) Alberts SR, Fishkin PA, Burgart LJ et al : North Central Cancer Treatment Group. CPT-11 for bile-duct and gallbladder carcinoma: a phase II North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) study. *Int J Gastrointest Cancer* 32 (2-3) : 107-114, 2002
- 11) Philip PA, Mahoney MR, Allmer C et al : Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* 24 (19) : 3069-3074, 2006
- 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 ; [Epub ahead of print]
- 13) Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD et al : Phase II trial of cisplatin, interferon alpha-2b, doxorubicin, and 5-fluorouracil for biliary tract cancer. *Clin Cancer Res* 7 (11) : 3375-3380, 2001
- 14) Kim TW, Chang HM, Kang HJ et al : Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced biliary cancer. *Ann Oncol* 14 (7) : 1115-1120, 2003
- 15) Kim YJ, Im SA, Kim HG et al : A phase II trial of S-1 and cisplatin in patients with metastatic or relapsed biliary tract cancer. *Ann Oncol* 19 (1) : 99-103, 2008
- 16) Morizane C, Okada S, Okusaka T et al : Phase II study of cisplatin, epirubicin, and continuous-infusion 5-fluorouracil for advanced biliary tract cancer. *Oncology* 64 (4) : 475-476, 2003
- 17) Park KH, Choi IK, Kim SJ et al : The efficacy of epirubicin, cisplatin, uracil/tegafur, and leucovorin in patients with advanced biliary tract carcinoma. *Cancer* 103 (11) : 2338-2343, 2005
- 18) Park SH, Park YH, Lee JN et al : Phase II study of epirubicin, cisplatin, and capecitabine for advanced biliary tract adenocarcinoma. *Cancer* 106 (2) : 361-365, 2006
- 19) 古瀬純司 : 厚生労働省がん研究助成金研究. 平成18年度がん研究助成金 研究報告. 進行膵・胆道がんに対する標準的全身化学療法の実立に関する研究. <http://ganjoho.ncc.go.jp/pro/mhlw-cancer-grant/2006/keikaku/16-14.pdf>
- 20) Kuhn R, Hribaschek A, Eichelmann K et al : Out-patient therapy with gemcitabine and docetaxel for gallbladder, biliary, and cholangio-carcinomas. *Invest New Drugs* 20 (3) : 351-356, 2002
- 21) Hsu C, Shen YC, Yang CH et al : Weekly gemcitabine plus 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil/leucovorin for locally advanced or metastatic carcinoma of the biliary tract. *Br J Cancer* 90 (9) : 1715-1719, 2004
- 22) Alberts SR, Al-Khatib H, Mahoney MR et al : Gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in advanced biliary tract and gallbladder carcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II trial. *Cancer* 103 (1) : 111-118, 2005
- 23) Knox JJ, Hedley D, Oza A et al : Combining gem-

- citabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 23 (10) : 2332-2338, 2005
- 24) Cho JY, Paik YH, Chang YS et al : Capecitabine combined with gemcitabine (CapGem) as first-line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. *Cancer* 104 (12) : 2753-2758, 2005
- 25) Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O et al : Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 15 (9) : 1339-1343, 2004
- 26) Doval DC, Sekhon JS, Gupta SK et al : A phase II study of gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naive, unresectable gall bladder cancer. *Br J Cancer* 90 (8) : 1516-1520, 2004
- 27) Thongprasert S, Napapan S, Charoentum C et al : Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 16 (2) : 279-281, 2005
- 28) Tanaka N, Yamakado K, Nakatsuka A et al : Arterial chemoinfusion therapy through an implanted port system for patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma—initial experience. *Eur J Radiol* 41 (1) : 42-48, 2002
- 29) Cantore M, Mambrini A, Fiorentini G et al : Phase II study of hepatic intraarterial epirubicin and cisplatin, with systemic 5-fluorouracil in patients with unresectable biliary tract tumors. *Cancer* 103 (7) : 1402-1407, 2005
- 30) 和田浩志, 永野浩昭, 堂野恵三, 他 : 5-FU, Adriamycin, CDDP (FAP) による3剤併用肝動注化学療法が奏効した局所進行胆管細胞癌の2例. *癌と化学療法* 31 (11) : 1711-1713, 2004
- 31) 林 伸泰, 蓮池康徳, 福地成晃, 他 : 集学的治療により効果の得られた高度進行性胆管細胞癌の1例. *癌と化学療法* 32 (11) : 1852-1854, 2005
- 32) 西澤俊宏, 樋口 肇, 高石官均, 他 : 肝動注化学療法が有効であった肝内胆管癌の1例. *癌と化学療法* 33 (11) : 1657-1659, 2006
- 33) 工藤啓介, 土居浩一, 大地哲史, 他 : 食道癌術後に発症した胆管癌に対し肝動注化学療法が著効した1例. *癌と化学療法* 34 (12) : 1993-1995, 2007
- 34) 日本肝癌研究会追跡調査委員会 : 第17回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2002~2003). *肝臓* 48 (3) : 117-140, 2007
- 35) Holen KD, Mahoney MR, LoConte NK et al : Efficacy report of a multicenter phase II trial testing a biologic-only combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer (BC) : A Phase II Consortium (P2C) study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 26 : 218s (abstract #4522) , 2008
- 36) Gruenberger B, Schueller J, Kaczirek K et al : Efficacy results of cetuximab plus gemcitabine-oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma: A single centre phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 26 : 234s (abstract #4586) , 2008
- 37) Dealis C, Bertolini F, Malavasi N et al : A phase II trial of sorafenib (SOR) in patients (pts) with advanced cholangiocarcinoma (CC) . *Proc Am Soc Clin Oncol* 26 : 235s (abstract #4590) , 2008

*

*

*

特集

国際共同臨床試験

国際共同臨床試験の現状と課題

2) 肝・胆道・膵がん*

古瀬純司**

Key Words: global registration study, hepatocellular carcinoma, biliary tract cancer, pancreatic cancer, systemic chemotherapy

はじめに

最近の肝・胆道・膵がんにおける新たな薬剤としては、2006年6月胆道がんに対して塩酸ゲムシタピン(GEM)が、2006年8月膵がんと2007年8月胆道がんに対してS-1が保険適応に承認されている。これらはいずれも40例程度の小規模な第II相試験に基づいたものであり、国内のみの試験であった。一方、2006年4月、抗がん剤の承認申請に必要な臨床試験の骨子をまとめた「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」が改訂され、「非小細胞肺癌、胃がん、大腸がん、乳がん等の患者数が多いがん腫では、延命効果を中心に評価する第III相試験の成績を承認申請時に提出することが必須」とすることが示された。肝、胆道、膵がんはこの中に名前があがっていないものの、新規薬剤の適応承認においては同様の比較試験による延命効果など明確な臨床的有用性の検証が必要となっている。さらに新規抗がん剤、とくに分子標的薬の開発は海外を中心として行われており、国際共同試験に参加しないとわが国での適応承認が大幅に遅れ、有効性と安全性を確認する時代遅れの臨床試験を国内のみで実施せざるを得ないことに

なる。その例が1998年に実施された膵がんに対するGEMの第I相試験であり、2007年のGEM+erlotinib第II相試験である。すなわち、肝・胆道・膵がんにおいても今後は延命効果をprimary endpointとした大規模な第III相の国際臨床試験が必須の時代となってきている。本項では肝・胆道・膵がんにおける化学療法の特徴と国際共同臨床試験の現状と課題について述べる。

肝細胞がん

1. 臨床的特徴

原発性肝がんの90%以上が肝細胞がんであり、世界では5番目に多いがん腫である。年間約626,000名の新規患者が診断され、地域別にみると、東アジア37,000名、日本40,000名、ヨーロッパ32,000名、米国19,000名の年間発症数が報告されている¹⁾。とくに米国、ヨーロッパではC型肝炎の増加に伴い、肝細胞がんの発症数が増加している。肝細胞がんの病因はB型、C型肝炎ウイルス感染、アルコール性肝硬変、アフラトキシン、非アルコール性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis: NASH)など多彩であり、東アジア諸国、アフリカ諸国ではB型肝炎、日本ではC型肝炎が主な病因であるなど地域による差が大きいのも特徴である²⁾。

肝細胞がんの治療では、一般にがん進行度のみならず肝障害度を考慮した治療選択が行われ、肝切除などの局所療法から化学療法までその治

* Global study for hepatobiliary and pancreatic cancer.

** Junji FURUSE, M.D., Ph.D.: 杏林大学医学部内科学腫瘍科(〒181-8611 三鷹市新川6-20-2); Department of Internal Medicine, Medical Oncology School of Medicine, Kyorin University, Mitaka 181-8611, JAPAN

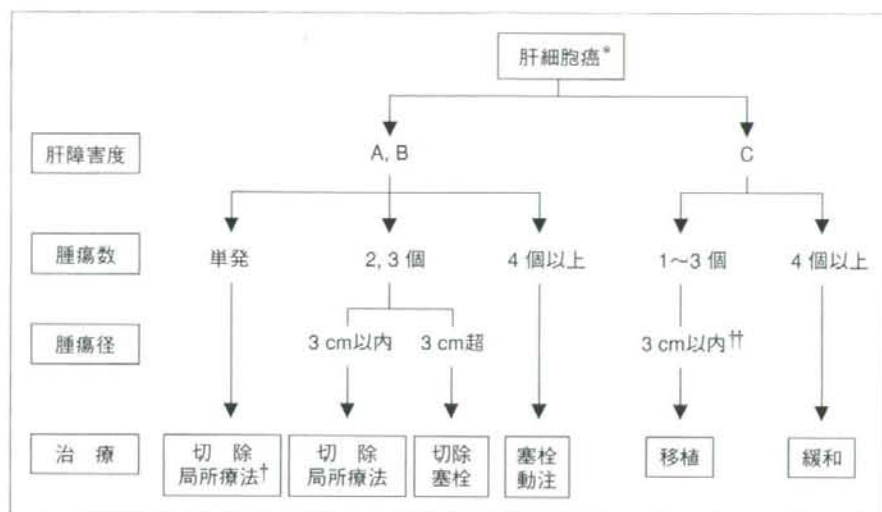


図1 肝細胞がん治療アルゴリズム

* 脈管侵襲，肝外転移がある場合には別途記載，† 肝障害度 B，腫瘍径 2 cm 以内では選択，
 †† 腫瘍が単発では腫瘍径 5 cm 以内
 (文献⁹⁾より引用改変)

療法は多岐にわたる。さらに日本、米国、ヨーロッパ、アジア諸国など地域により治療戦略が異なる点も少なくない。たとえば、肝移植は欧米では priority が非常に高いのに対し、日本では原則的に生体肝移植という制約があり、肝機能の不良な例にのみ行われている。また、肝動脈化学塞栓療法(TACE)もわが国をはじめ東アジア諸国、スペイン、イタリアなど一部のヨーロッパでは切除不能例に対する標準治療として確立しているものの、米国や上記以外のヨーロッパ諸国などではそれほど一般化していない。

このような疫学的特徴や治療選択の多様性、地域性など肝細胞がんにおける国際共同試験には多くの困難・課題がみられている。しかし、肝細胞がんに対する治療選択について、日本では肝がん診療ガイドラインによる肝細胞がん治療アルゴリズムが公表され⁹⁾、国際的には Barcelona group による Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging classification¹⁰⁾ がヨーロッパを中心に用いられるようになってきた(図1, 2)。すなわち一定の基準で治療を行っていく環境が整い、臨床試験の対象や必要性がガイドラインを使って議論できるようになったことは国際共同臨床試験の実施にとって大きな進歩である。

2. 臨床試験の現状

上述のように肝細胞がんでは多様な治療法が行われ、いずれも延命に関するエビデンスや異なる modality の優劣に関するエビデンスは十分とはいえない。肝切除と局所壊死療法あるいはエタノール注入療法とラジオ波焼灼療法のランダム化比較試験(RCT)が行われているが¹¹⁻¹³⁾、臨床試験の質や規模などからエビデンスとして確立しているとはいえない。TACEについては最近のRCTやメタアナリシスから生存期間の延長が確認され¹⁴⁾、定着してきている。しかし、これらの手技を比較する大規模な臨床試験は技術の差などから国際共同試験としてきわめて難しいものと考えられる。

一方、化学療法に関しては他の多くのがん腫と同様、臨床試験が実施しやすい分野である。肝細胞がんの化学療法では20%以上の奏効率¹⁵⁾が示されたレジメンはいくつか認められているが、RCTにより生存期間の延長が確認された治療法はなかった。最近では分子標的薬を用いた臨床試験が数多く行われるようになってきており、なかでも sorafenib のプラセボコントロールによるRCTは国際試験として実施され、初めて生存期間の延長が示された¹⁶⁾。以下、肝細胞がんにおける sorafenib の開発について述べる。

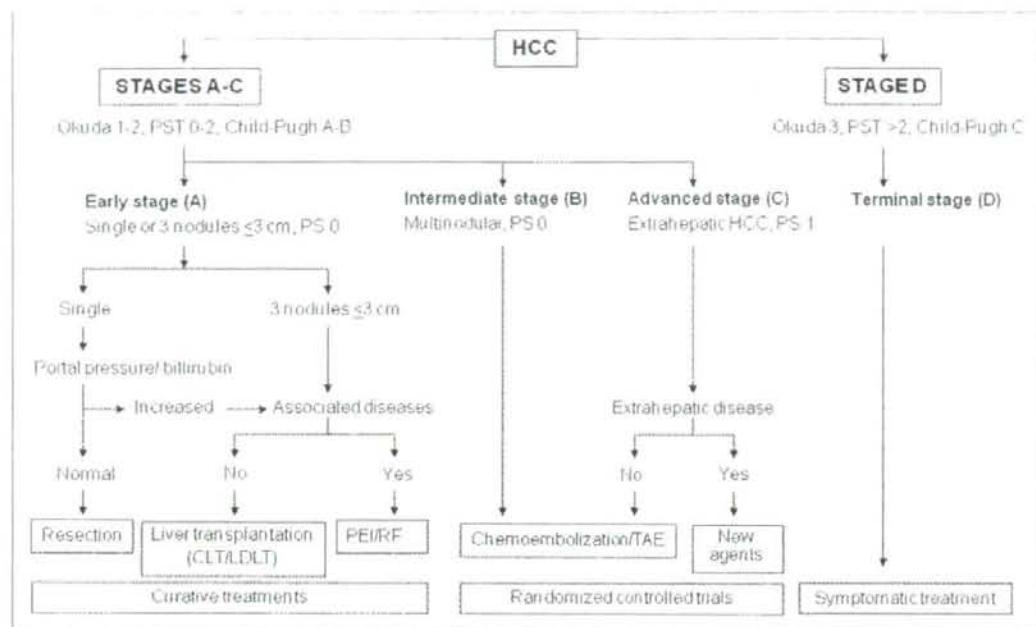


図2 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging classification (文献⁵⁾より引用)

表1 肝細胞がんに対するSorafenibの臨床第I相, II相試験

Study	Phase II study ¹³⁾	Japanese Phase I study ¹⁴⁾
N	137	25
Dose	400mg bid	200, 400mg bid
Response	2%	4%
Stable disease	39%	76%
Disease control rate	42%	80%
Median time-to progression	4.2 mo	4.9 mo
Median overall survival	9.2 mo	15.6 mo

3. Sorafenibの臨床試験

SorafenibはRAFキナーゼ, vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-1-3, platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)- β などを標的とするマルチキナーゼ阻害薬である。肝細胞がんにおいてもRafキナーゼの高発現が認められ, RAF/MEK/ERKシグナル伝達経路が肝細胞がん発症に関与しているとの報告がある¹¹⁾。またsorafenibの第I相試験では肝細胞がん例でpartial response (PR)が得られていた¹²⁾。これらの背景から, 米国やヨーロッパなどでsorafenib 400mg, 1日2回経口投与量により進行肝細胞がんに対する有効性と安全性を確認する第II相試験が行われた¹³⁾。その結果, 奏効率は2%と低率であっ

たが, 十分な忍容性が確認され, 無増悪期間(TTP)中央値4.2か月, 全生存期間(OS)中央値9.2か月と有効性も期待される結果であった(表1)。

これらのsorafenibの肝細胞がんに対する前臨床データおよび第I, II相試験の結果を下に今回のプラセボコントロールによる無作為化比較試験Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol (SHARP) trialが実施された¹⁰⁾。2005年3月から2006年4月までにsorafenib群299例, placebo群303例が登録された。主な結果を表2に示す。主要評価項目であるOS中央値はsorafenib群10.7か月, placebo群7.9か月であり, ハザード比0.69 (95%CI: 0.55-0.87; $P=0.0006$)と両者間に明らかな統計学的有意差を認めた。副次評価項目で

表2 進行肝細胞がん患者におけるsorafenibとplaceboの無作為化第III相試験(SHARP Trial)

	Sorafenib	Placebo	P-value
N	299	303	
Median age	67歳	68歳	
Male	87%	87%	
Region Europe	88%	87%	
Etiology HCV/HBV/Alcohol/other	29/19/26/26%	27/18/26/29%	
ECOG PS 0	54%	54%	
Child-Pugh A	95%	98%	
BCLC stage C	82%	83%	
Median overall survival	10.7 mo	7.9 mo	0.0006
Time to progression	5.5 mo	2.8 mo	0.000007
Overall response			
PR	2.30%	0.70%	
SD	71%	67%	
PD	18%	24%	
Progression-free rate at 4 month	62%	42%	
Serious adverse event (SAE)	52%	54%	
Drug-related treatment emergent SAE	13%	9%	

PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease (文献¹⁵⁾より引用)

あるTTP中央値はsorafenib群5.5か月、placebo群2.8か月であり、ハザード比0.58(95%CI: 0.45-0.74; $P=0.000007$)とOSと同様両者間に明らかな統計学的有意差を認めた。有害事象については両群に差はなく、主なGrade 3/4の有害事象は下痢(sorafenib vs. placebo: 11% vs. 2%), 手足皮膚反応(8% vs. 1%), 疲労感(10% vs. 15%), 出血(6% vs. 9%)であった。Sorafenibは十分な忍容性があり、進行肝細胞がん患者の生存期間を延長した初めての全身治療であり、今後進行肝細胞がん患者に対する第一選択の治療法となっていくものと結論された。

一方、本試験では国際試験としての課題もいくつかあげられた。まず、患者登録の90%近くがヨーロッパからと偏っている。無治療をコントロールにおくデザインを受け入れられるか否かという点で、米国からはほとんど登録されなかったし、日本からも参加できなかった経緯がある。また本試験では、対象がChild-Pugh Aの肝機能良好例のみに限られている。化学療法の対象となるChild-Pugh Bの中等度肝障害例での情報が少ないことが実際の臨床上から問題点としてあげられている。つまり、肝細胞がんでは進行度だけでなく、肝機能も考慮した臨床試験を組む困難性がある。

わが国では日本人肝細胞がん患者での薬物動態、安全性、推奨用量などを明らかにする目的で第I相試験が行われた¹⁴⁾。その結果、他がんと同様、米国・ヨーロッパなどと同等の薬物動態および忍容性が確認され、推奨用量も400mg、1日2回と決定された。同試験では症例数は少ないものの、有効性も同等であった(表1)。上述のように日本からはSHARP trialには参加できなかったが、sorafenibを用いたTACE後の補助療法¹⁶⁾のRCTが日本を中心に韓国との共同試験として行われている。

4. 肝細胞がんにおける国際試験の必要性和課題

現在新規分子標的薬の開発が活発に行われている。Sorafenib類似のマルチキナーゼ阻害薬sunitinibはヨーロッパ中心と米国での第II相試験が行われ¹⁵⁾¹⁶⁾、いずれも良好な結果が得られたことから、現在第III相の国際共同試験が予定されている。その他新しいVEGFR阻害剤など多くの分子標的薬が開発され、治験が行われつつある。このように肝細胞がんでは新しい薬剤が次々と開発されており、日本、アジアを含む国際共同試験が必須の時代となってきている。肝細胞がんの背景肝障害、疫学的特徴、治療選択の多様性、地域性など国際共同試験には多くの困難性

があることは確かだが、むしろそれらを考慮した国際試験が必要であり、適切な前層別などの試験デザインが求められる。

胆道がん

これまで行われた臨床試験はほとんどが第II相試験であり、大規模な第III相試験に基づく標準治療は確立していない。最近の第II相試験をみると、GEM, cisplatinあるいはoxaliplatinのプラチナ製剤, capecitabineなど新規フッ化ピリミジン剤が中心となっている。わが国では2002年以降、GEMやS-1単独療法の治療が行われた。GEMでは奏効率17.5%, OS中央値7.6か月、S-1では奏効率32.5%, OS中央値9.4か月と単剤としては良好な成績が得られ¹⁷⁾¹⁸⁾、GEMが2006年6月、S-1が2007年8月、それぞれ保険適応に承認された。国際的にはGEM-based併用療法が多く試みられているが標準治療といえるものはない。その中で英国で行われたGEM単独とCDDP+GEM併用のランダム化第II相試験においてCDDP+GEM併用療法で有効性が期待され¹⁹⁾、現在大規模第III相試験が行われている。わが国でもGEMの市販後試験として英国のレジメンを用いたGEM単独とCDDP+GEM併用のランダム化第II相試験が実施された。現在、JCOG試験としてS-1単独とGEM+S-1併用のランダム化第II相試験が計画されており、さらにその後これらのランダム化比較試験を参考に標準治療の確立に向けた第III相試験を行う戦略が描かれている。

欧米では胆道がんは比較的稀な疾患であり、企業による国際試験はなかなか行われてこなかった。わが国ではGEM, S-1と治療が実施され、さらに第III相試験の実施に向けて着実に計画を進めている。胆道がんの多いアジア諸国を中心に臨床試験を行っていく意義は十分あり、日本が中心となりうる領域である。肝細胞がんや膵がんでは国際共同試験の経験が積み重ねられつつあり、胆道がんでも実行に移される時期に入っている。

膵がん

1. 海外でのエビデンスと日本の対応

切除不能膵がんに対するGEMと5-fluorouracil (5-FU)のRCTによりGEMの症状緩和効果だけで

なく延命効果に対する有効性が確認され²⁰⁾、GEMは国際的な標準治療薬として確立した。この試験においてGEMは1,000mg/m²を週1回、7週投与、1週休薬(1コース目)を行った後、2コース目以降は3週投与、1週休薬を繰り返すという投与方法が用いられた。わが国で実施された膵がんの治療では、1コース目から1,000mg/m²を週1回、3週投与、1週休薬を繰り返すという方法が行われており、7週投与、1週休薬が可能かどうか、を確認する必要があった。そこで、膵がんのみを対象とする第I相試験が実施され、7週投与、1週休薬後、3週投与、1週休薬の投与方法が可能であること、症例数が少ないもののほぼ同様の治療成績が得られたことから²¹⁾、2001年4月膵がんへの適応承認が得られた。しかし、わが国の膵がんに対するGEMの用法用量は1,000mg/m²を週1回、3週投与、1週休薬を繰り返すという方法が採用され、海外での7週投与、1週休薬後、3週投与、1週休薬と異なってしまったことはその後海外の臨床試験を導入する際の問題点となった。

GEMが標準治療との位置づけがされた後、GEM単独治療の成績を越えるべく多くの新しい治療法の開発が行われてきた。その中で、2005年米国臨床腫瘍学会(ASCO)会議において、カナダを中心に行われたGEM単独とGEM+erlotinib併用療法によるRCTによりerlotinib併用療法がGEM単独に比べ有意に生存期間を延長したという結果が報告された²²⁾。Erlotinibはepidermal growth factor receptor(EGFR)のtyrosine kinase(TK)を選択的に阻害する分子標的薬であり、EGFRの過剰発現を高率に認める膵がんでもその効果が期待されていた。2005年11月には米国で、2007年1月にはヨーロッパでGEM+erlotinib療法が膵がんへの適応に承認された。この試験では両群のOSで統計学的有意差を認めたものの、OS中央値の差が2週間弱というわずかなものであり、さらに間質性肺炎など有害事象も認めたことから、GEM単独に代わる標準治療として普及するに至ってはいない。しかし、きわめて予後不良の膵癌において治療選択の幅が広がったことは一つの進歩としてとらえられている。わが国ではGEM+erlotinib療法の安全性と有効性を確認するため、106例以上という

多数例での単アームの第II相試験が実施されている。Gefitinibやerlotinibの非小細胞肺癌における研究では、これらのEGFR-TK阻害剤の効果はEGFR遺伝子変異と関係があることや腺がん、女性、喫煙歴なし、東洋人で高い有効性が認められることが明らかとなっている²⁴⁾。日本でのGEM+erlotinibの第II相試験により、erlotinibの有効性が期待できる対象が絞り込める、あるいは日本人での間質性肺炎など有害事象の発症がどうか、などが明らかにできれば肺癌の化学療法の進歩につながる意義は十分にある。また、カナダの試験でのGEMの投与法は「7週投与、1週休薬後、3週投与、1週休薬」であり、わが国で通常行われている「3週投与、1週休薬」と異なっていたが、海外でも7週連続投与がそれほど多くないこと、これまでの日本のGEMの成績が海外と同等であることから、わが国のerlotinib併用におけるGEMの投与は「3週投与、1週休薬」で行われ、課題が1つ解決されたことも大きい。しかし、海外の大規模な第III相試験の確認のための試験という位置づけであることも確かである。

2. その後の分子標的薬の臨床試験

上記のGEM+erlotinib併用療法において、OS中央値の差がわずかとはいえ有意差が示されたことから、他の分子標的薬に期待が集まっていた。EGFRに対する抗体薬cetuximabとVEGFに対する抗体薬であるbevacizumabは大腸がんなどで高い有効性が示され、肺癌でもGEMとの併用による第II相試験では良好な成績が得られていた²⁴⁾²⁵⁾。それを受けて、米国のstudy groupであるSouthwest Oncology Group (SWOG)でGEM+cetuximab、Cancer and Leukemia Group B (CALGB)でGEM+bevacizumabの第III相試験が行われ、2007年ASCO会議で結果が報告された。いずれもerlotinibより期待が大きく、当然併用群での良好な成績が期待されており、わが国ではその結果がpositiveならerlotinibと同様に安全性と有効性を追試する単アームの第II相試験を行わざるを得ない状況であった。しかし、結果はいずれもnegativeであり²⁶⁾²⁷⁾、第II相試験と比較してみると、Performance statusの違いなど背景因子の差がこのような結果に結びついた可能性があった。幸か不幸か海外の第III相試験の確認のみに終始していた日本

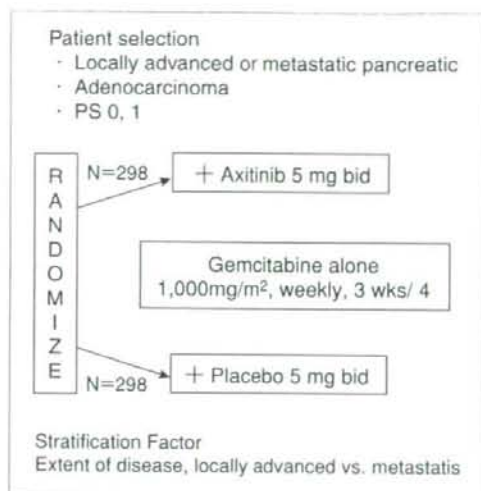


図3 Gemcitabine (GEM)単独とGEM+axitinibの第III相試験

の肺癌化学療法の臨床試験が断ち切られたことだけは良かったかもしれない。

3. 肺癌における今後の国際臨床試験

わが国では独自の開発としてS-1の治験とGEM+S-1併用療法の臨床試験が行われてきた。S-1単独では奏効率37.5%、OS中央値8.8か月と良好な成績が得られ²⁸⁾、GEM+S-1併用療法ではさらにそれらを上回る成績が報告されている²⁹⁾。現在、GEM単独、S-1単独、GEM+S-1併用療法の3群によるRCTが日本と台湾との共同試験として実施されている。S-1は胃がんなど日本を中心にアジア諸国との国際共同試験が行われており、肺癌でもこのような日本からの国際試験が行われた意義は大きい。

一方、製薬会社主導の治験は日本も含めた国際共同治験の方向が大きな流れとなっている。VEGFRを主な標的として阻害するaxitinib (AG-013736)はGEMとの併用療法によるランダム化第II相試験が行われ、2007年ASCO会議で報告された³⁰⁾。GEM単独に比べ併用療法のコスト比0.74と良好な結果が得られたことから、現在20か国を超える国際共同治験として第III相試験が実施され(図3)、日本も2008年1月から多施設で参加している。先に述べた日本だけで安全性と有効性を追試するような試験から、世界と同時進行の開発の時代に入った意義は大きいといえる。

表3 肝・胆道・膵がんにおける国際共同臨床試験の困難性

肝細胞がん	<ul style="list-style-type: none"> ・国、地域により、肝炎ウイルス感染、アルコールなど疫学の差が大きい。 ・国、地域により治療方針が異なる。 ・国、地域による診断能の差が大きい。 ・肝硬変の重症度が予後に大きくかかわるため、医療水準の差が肝細胞がんの予後に大きく関連する。
胆道がん	<ul style="list-style-type: none"> ・欧米で稀ながんのため、企業主導の試験が難しい。 ・胆管がん、胆嚢がん、乳頭部がんの総称であり、国、地域で罹患率に差がある。 ・胆管がん、胆嚢がん、乳頭部がんそれぞれのがんで治療や予後が異なる。
膵がん	<ul style="list-style-type: none"> ・予後がきわめて不良であり、医療環境の違う多国籍での臨床試験が難しい。 ・米国のstudy groupによる大規模試験が多かったが、企業による国際試験が行われるようになってきている。

まとめ

表3にまとめとして肝・胆道・膵がんにおける国際共同臨床試験の困難性をあげた。しかし、肝細胞がんや膵がんではこれら乗り越えて、現在日本からも参加した国際試験が行われており、またいくつか計画されている。今後これらの領域での日本の役割はますます大きくなっていくものと考えられる。

文献

- 1) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74.
- 2) McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, et al. International trends and patterns of primary liver cancer. *Int J Cancer* 2001; 94: 290.
- 3) Bosch FX, Ribes J, Cléries R, et al. Epidemiology of Hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 191.
- 4) 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究班・編. 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン, 2005年版, 東京: 金原出版; 2005.
- 5) Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in Hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 519.
- 6) Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321.
- 7) Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129: 122.
- 8) Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228: 235.
- 9) Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429.
- 10) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: 962s (abstract #18A11).
- 11) Ito Y, Sasaki Y, Horimoto M, et al. Activation of mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinases in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 27: 951.
- 12) Strumberg D, Richly H, Hilger RA, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 965.

- 13) Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 4293.
- 14) Furuse J, Ishii H, Nakachi K, et al. Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2008 ; 99 : 159.
- 15) Zhu AW, Sahani DV, di Tomaso E, et al. A phase II study of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007 ; 25 : 231s (abstract #4637).
- 16) Faivre SJ, Raymond E, Douillard J, et al. Assessment of safety and drug-induced tumor necrosis with sunitinib in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007 ; 25 : 149s (abstract #3546).
- 17) 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.
- 18) 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 Jan 23 ; [Epub ahead of print].
- 19) Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al. Gemcitabine, alone or in combination with cisplatin, in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma (CC) and other biliary tract tumors : A multicenter, randomized, phase II (the UK ABC-01) study. *Am Soc Clin Oncol 2006 Gastrointestinal Cancers Symposium*. Abstract #98.
- 20) 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.
- 21) Okada S, Ueno H, Okusaka T, et al. Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2001 ; 31 : 7.
- 22) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1960.
- 23) Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 123.
- 24) Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A, et al. Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer : a multicenter phase II Trial. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2610.
- 25) Kindler HL, Friberg G, Singh DA, et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 8033.
- 26) Philip PA, Benedetti J, Fenoglio-Preiser C, et al. Phase III study of gemcitabine[G] plus cetuximab [C] versus gemcitabine in patients[pts] with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma [PC] : SWOG S0205 study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007 ; 25 : 199s (abstract #LBA4509).
- 27) Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) versus gemcitabine plus placebo (P) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC) : A preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 80303. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007 ; 25 : 199s (abstract #4508).
- 28) Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, et al. A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008 ; 61 : 615.
- 29) Ueno H, Okusaka T, Furuse J, et al. A multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy (GS therapy) in patients with metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007 ; 25 : 210s (abstract #4550).
- 30) Spano J, Chodkiewicz C, Maurel J, et al. A randomized phase II study of axitinib (AG-013736) and gemcitabine versus gemcitabine in advanced pancreatic cancer, preceded by a phase I component. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007 ; 25 : 210s (abstract #4551).