

## 5. Acknowledgment

This work was supported in part by a grant from The Japanese Society of Gastroenterology.

## 6. References

- Al-Hajj, M., Wicha, M.S., Benito-Hernandez, A., Morrison, S.J., & Clarke, M.F. (2003). Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, Vol. 100, No. 7, pp.3983-3988, 0027-8424 (Print)
- Androutsellis-Theotokis, A., Leker, R.R., Soldner, F., Hoepfner, D.J., Ravin, R., Poser, S.W., Rueger, M.A., Bae, S.K., Kittappa, R., & McKay, R.D. (2006). Notch signalling regulates stem cell numbers in vitro and in vivo. *Nature*, Vol. 442, No. 7104, pp.823-826, 1476-4687 (Electronic) 0028-0836 (Linking)
- Artavanis-Tsakonas, S., Rand, M.D., & Lake, R.J. (1999). Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. *Science*, Vol. 284, No. 5415, pp.770-776, 0036-8075 (Print) 0036-8075 (Linking)
- Bao, S., Wu, Q., McLendon, R.E., Hao, Y., Shi, Q., Hjelmeland, A.B., Dewhirst, M.W., Bigner, D.D., & Rich, J.N. (2006). Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature*, Vol. 444, No. 7120, pp.756-760, 1476-4687 (Electronic)
- Boman, B.M., & Huang, E. (2008). Human colon cancer stem cells: a new paradigm in gastrointestinal oncology. *J Clin Oncol*, Vol. 26, No. 17, pp.2828-2838, 1527-7755 (Electronic)
- Bonnet, D., & Dick, J.E. (1997). Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med*, Vol. 3, No. 7, pp.730-737, 1078-8956 (Print)
- Clarke, M.F., Dick, J.E., Dirks, P.B., Eaves, C.J., Jamieson, C.H., Jones, D.L., Visvader, J., Weissman, I.L., & Wahl, G.M. (2006). Cancer stem cells--perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells. *Cancer Res*, Vol. 66, No. 19, pp.9339-9344, 1538-7445 (Electronic)
- Clement, V., Sanchez, P., de Tribolet, N., Radovanovic, I., & Ruiz i Altaba, A. (2007). HEDGEHOG-GLI1 signaling regulates human glioma growth, cancer stem cell self-renewal, and tumorigenicity. *Curr Biol*, Vol. 17, No. 2, pp.165-172, 0960-9822 (Print) 0960-9822 (Linking)
- Dean, M., Fojo, T., & Bates, S. (2005). Tumour stem cells and drug resistance. *Nat Rev Cancer*, Vol. 5, No. 4, pp.275-284, 1474-175X (Print)
- Decaens, T., Godard, C., de Reynies, A., Rickman, D.S., Tronche, F., Couty, J.P., Perret, C., & Colnot, S. (2008). Stabilization of beta-catenin affects mouse embryonic liver growth and hepatoblast fate. *Hepatology*, Vol. 47, No. 1, pp.247-258, 1527-3350 (Electronic)
- Deng, G., Kakar, S., Okudiara, K., Choi, E., Sleisenger, M.H., & Kim, Y.S. (2009). Unique methylation pattern of oncostatin m receptor gene in cancers of colorectum and other digestive organs. *Clin Cancer Res*, Vol. 15, No. 5, pp.1519-1526, 1078-0432 (Print)
- Diehn, M., Cho, R.W., Lobo, N.A., Kalisky, T., Dorie, M.J., Kulp, A.N., Qian, D., Lam, J.S., Ailles, L.E., Wong, M., Joshua, B., Kaplan, M.J., Wapnir, I., Dirbas, F.M., Somlo, G., Garberoglio, C., Paz, B., Shen, J., Lau, S.K., Quake, S.R., Brown, J.M., Weissman, I.L., & Clarke, M.F. (2009). Association of reactive oxygen species levels and

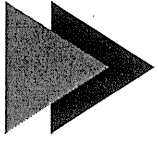
- radioresistance in cancer stem cells. *Nature*, Vol. 458, No. 7239, pp.780-783, 1476-4687 (Electronic)
- Fan, X., & Eberhart, C.G. (2008). Medulloblastoma stem cells. *J Clin Oncol*, Vol. 26, No. 17, pp.2821-2827, 1527-7755 (Electronic) 0732-183X (Linking)
- Fan, X., Khaki, L., Zhu, T.S., Soules, M.E., Talsma, C.E., Gul, N., Koh, C., Zhang, J., Li, Y.M., Maciaczyk, J., Nikkhah, G., Dimeco, F., Piccirillo, S., Vescovi, A.L., & Eberhart, C.G. (2010). NOTCH pathway blockade depletes CD133-positive glioblastoma cells and inhibits growth of tumor neurospheres and xenografts. *Stem Cells*, Vol. 28, No. 1, pp.5-16, 1549-4918 (Electronic) 1066-5099 (Linking)
- Fialkow, P.J. (1976). Clonal origin of human tumors. *Biochim Biophys Acta*, Vol. 458, No. 3, pp.283-321, 0006-3002 (Print)
- Fre, S., Huyghe, M., Mourikis, P., Robine, S., Louvard, D., & Artavanis-Tsakonas, S. (2005). Notch signals control the fate of immature progenitor cells in the intestine. *Nature*, Vol. 435, No. 7044, pp.964-968, 1476-4687 (Electronic) 0028-0836 (Linking)
- Giles, R.H., van Es, J.H., & Clevers, H. (2003). Caught up in a Wnt storm: Wnt signaling in cancer. *Biochim Biophys Acta*, Vol. 1653, No. 1, pp.1-24, 0006-3002 (Print)
- Hanahan, D., & Weinberg, R.A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, Vol. 100, No. 1, pp.57-70, 0092-8674 (Print)
- Heinrich, P.C., Behrmann, I., Haan, S., Hermanns, H.M., Muller-Newen, G., & Schaper, F. (2003). Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*, Vol. 374, No. Pt 1, pp.1-20, 0264-6021 (Print)
- Hill, R.P., & Perris, R. (2007). "Destemming" cancer stem cells. *J Natl Cancer Inst*, Vol. 99, No. 19, pp.1435-1440, 1460-2105 (Electronic)
- Jordan, C.T., Guzman, M.L., & Noble, M. (2006). Cancer stem cells. *N Engl J Med*, Vol. 355, No. 12, pp.1253-1261, 1533-4406 (Electronic)
- Kamiya, A., Kinoshita, T., Ito, Y., Matsui, T., Morikawa, Y., Senba, E., Nakashima, K., Taga, T., Yoshida, K., Kishimoto, T., & Miyajima, A. (1999). Fetal liver development requires a paracrine action of oncostatin M through the gp130 signal transducer. *EMBO J*, Vol. 18, No. 8, pp.2127-2136, 0261-4189 (Print)
- Kim, M.S., Louwagie, J., Carvalho, B., Terhaar Sive Droste, J.S., Park, H.L., Chae, Y.K., Yamashita, K., Liu, J., Ostrow, K.L., Ling, S., Guerrero-Preston, R., Demokan, S., Yalniz, Z., Dalay, N., Meijer, G.A., Van Criekinge, W., & Sidransky, D. (2009). Promoter DNA methylation of oncostatin m receptor-beta as a novel diagnostic and therapeutic marker in colon cancer. *PLoS ONE*, Vol. 4, No. 8, pp.e6555, 1932-6203 (Electronic)
- Kinoshita, T., & Miyajima, A. (2002). Cytokine regulation of liver development. *Biochim Biophys Acta*, Vol. 1592, No. 3, pp.303-312, 0006-3002 (Print)
- Korkaya, H., & Wicha, M.S. (2009). HER-2, notch, and breast cancer stem cells: targeting an axis of evil. *Clin Cancer Res*, Vol. 15, No. 6, pp.1845-1847, 1078-0432 (Print) 1078-0432 (Linking)
- Lee, J., Son, M.J., Woolard, K., Donin, N.M., Li, A., Cheng, C.H., Kotliarova, S., Kotliarov, Y., Walling, J., Ahn, S., Kim, M., Totonchy, M., Cusack, T., Ene, C., Ma, H., Su, Q., Zenklusen, J.C., Zhang, W., Maric, D., & Fine, H.A. (2008). Epigenetic-mediated dysfunction of the bone morphogenetic protein pathway inhibits differentiation of glioblastoma-initiating cells. *Cancer Cell*, Vol. 13, No. 1, pp.69-80, 1535-6108 (Print)

- Li, C., Heidt, D.G., Dalerba, P., Burant, C.F., Zhang, L., Adsay, V., Wicha, M., Clarke, M.F., & Simeone, D.M. (2007). Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res*, Vol. 67, No. 3, pp.1030-1037, 0008-5472 (Print) 0008-5472 (Linking)
- Li, Y., Welm, B., Podsypanina, K., Huang, S., Chamorro, M., Zhang, X., Rowlands, T., Egeblad, M., Cowin, P., Werb, Z., Tan, L.K., Rosen, J.M., & Varmus, H.E. (2003). Evidence that transgenes encoding components of the Wnt signaling pathway preferentially induce mammary cancers from progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, Vol. 100, No. 26, pp.15853-15858, 0027-8424 (Print) 0027-8424 (Linking)
- Liu, S., Dontu, G., Mantle, I.D., Patel, S., Ahn, N.S., Jackson, K.W., Suri, P., & Wicha, M.S. (2006). Hedgehog signaling and Bmi-1 regulate self-renewal of normal and malignant human mammary stem cells. *Cancer Res*, Vol. 66, No. 12, pp.6063-6071, 0008-5472 (Print) 0008-5472 (Linking)
- Lobo, N.A., Shimono, Y., Qian, D., & Clarke, M.F. (2007). The biology of cancer stem cells. *Annu Rev Cell Dev Biol*, Vol. 23pp.675-699, 1081-0706 (Print)
- Lombardo, Y., Scopelliti, A., Cammareri, P., Todaro, M., Iovino, F., Ricci-Vitiani, L., Gulotta, G., Dieli, F., de Maria, R., & Stassi, G. (2011). Bone morphogenetic protein 4 induces differentiation of colorectal cancer stem cells and increases their response to chemotherapy in mice. *Gastroenterology*, Vol. 140, No. 1, pp.297-309, 1528-0012 (Electronic) 0016-5085 (Linking)
- Merchant, A.A., & Matsui, W. (2010). Targeting Hedgehog--a cancer stem cell pathway. *Clin Cancer Res*, Vol. 16, No. 12, pp.3130-3140, 1078-0432 (Print) 1078-0432 (Linking)
- Merle, P., Kim, M., Herrmann, M., Gupte, A., Lefrancois, L., Califano, S., Treppe, C., Tanaka, S., Vitvitski, L., de la Monte, S., & Wands, J.R. (2005). Oncogenic role of the frizzled-7/beta-catenin pathway in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, Vol. 43, No. 5, pp.854-862, 0168-8278 (Print)
- Moon, R.T., Kohn, A.D., De Ferrari, G.V., & Kaykas, A. (2004). WNT and beta-catenin signalling: diseases and therapies. *Nat Rev Genet*, Vol. 5, No. 9, pp.691-701, 1471-0056 (Print) 1471-0056 (Linking)
- Notta, F., Mullighan, C.G., Wang, J.C., Poepl, A., Doulatov, S., Phillips, L.A., Ma, J., Minden, M.D., Downing, J.R., & Dick, J.E. (2011). Evolution of human BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia-initiating cells. *Nature*, Vol. 469, No. 7330, pp.362-367, 1476-4687 (Electronic) 0028-0836 (Linking)
- Nowell, P.C. (1976). The clonal evolution of tumor cell populations. *Science*, Vol. 194, No. 4260, pp.23-28, 0036-8075 (Print) 0036-8075 (Linking)
- Nusslein-Volhard, C., & Wieschaus, E. (1980). Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature*, Vol. 287, No. 5785, pp.795-801, 0028-0836 (Print) 0028-0836 (Linking)
- O'Brien, C.A., Pollett, A., Gallinger, S., & Dick, J.E. (2007). A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature*, Vol. 445, No. 7123, pp.106-110, 1476-4687 (Electronic)
- Ober, E.A., Verkade, H., Field, H.A., & Stainier, D.Y. (2006). Mesodermal Wnt2b signalling positively regulates liver specification. *Nature*, Vol. 442, No. 7103, pp.688-691, 1476-4687 (Electronic)
- Pannuti, A., Foreman, K., Rizzo, P., Osipo, C., Golde, T., Osborne, B., & Miele, L. (2010). Targeting Notch to target cancer stem cells. *Clin Cancer Res*, Vol. 16, No. 12, pp.3141-3152, 1078-0432 (Print) 1078-0432 (Linking)

- Pardal, R., Clarke, M.F., & Morrison, S.J. (2003). Applying the principles of stem-cell biology to cancer. *Nat Rev Cancer*, Vol. 3, No. 12, pp.895-902, 1474-175X (Print)
- Peacock, C.D., & Watkins, D.N. (2008). Cancer stem cells and the ontogeny of lung cancer. *J Clin Oncol*, Vol. 26, No. 17, pp.2883-2889, 1527-7755 (Electronic) 0732-183X (Linking)
- Piccirillo, S.G., Reynolds, B.A., Zanetti, N., Lamorte, G., Binda, E., Broggi, G., Brem, H., Olivi, A., Dimeco, F., & Vescovi, A.L. (2006). Bone morphogenetic proteins inhibit the tumorigenic potential of human brain tumour-initiating cells. *Nature*, Vol. 444, No. 7120, pp.761-765, 1476-4687 (Electronic)
- Ricci-Vitiani, L., Lombardi, D.G., Pilozzi, E., Biffoni, M., Todaro, M., Peschle, C., & De Maria, R. (2007). Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature*, Vol. 445, No. 7123, pp.111-115, 1476-4687 (Electronic)
- Rudin, C.M., Hann, C.L., Laterra, J., Yauch, R.L., Callahan, C.A., Fu, L., Holcomb, T., Stinson, J., Gould, S.E., Coleman, B., LoRusso, P.M., Von Hoff, D.D., de Sauvage, F.J., & Low, J.A. (2009). Treatment of medulloblastoma with hedgehog pathway inhibitor GDC-0449. *N Engl J Med*, Vol. 361, No. 12, pp.1173-1178, 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking)
- Sanchez, P., Clement, V., & Ruiz i Altaba, A. (2005). Therapeutic targeting of the Hedgehog-GLI pathway in prostate cancer. *Cancer Res*, Vol. 65, No. 8, pp.2990-2992, 0008-5472 (Print) 0008-5472 (Linking)
- Singh, S.K., Hawkins, C., Clarke, I.D., Squire, J.A., Bayani, J., Hide, T., Henkelman, R.M., Cusimano, M.D., & Dirks, P.B. (2004). Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature*, Vol. 432, No. 7015, pp.396-401, 1476-4687 (Electronic)
- Takebe, N., Harris, P.J., Warren, R.Q., & Ivy, S.P. (2010). Targeting cancer stem cells by inhibiting Wnt, Notch, and Hedgehog pathways. *Nat Rev Clin Oncol*, Vol. 8, No. 2, pp.97-106, 1759-4782 (Electronic) 1759-4774 (Linking)
- Tan, X., Yuan, Y., Zeng, G., Apte, U., Thompson, M.D., Cieply, B., Stolz, D.B., Michalopoulos, G.K., Kaestner, K.H., & Monga, S.P. (2008). Beta-catenin deletion in hepatoblasts disrupts hepatic morphogenesis and survival during mouse development. *Hepatology*, Vol. 47, No. 5, pp.1667-1679, 1527-3350 (Electronic) 0270-9139 (Linking)
- Thompson, M.D., & Monga, S.P. (2007). WNT/beta-catenin signaling in liver health and disease. *Hepatology*, Vol. 45, No. 5, pp.1298-1305, 0270-9139 (Print) 0270-9139 (Linking)
- Varga, A.C., & Wrana, J.L. (2005). The disparate role of BMP in stem cell biology. *Oncogene*, Vol. 24, No. 37, pp.5713-5721, 0950-9232 (Print) 0950-9232 (Linking)
- Varjosalo, M., & Taipale, J. (2008). Hedgehog: functions and mechanisms. *Genes Dev*, Vol. 22, No. 18, pp.2454-2472, 0890-9369 (Print) 0890-9369 (Linking)
- Vermeulen, L., De Sousa, E.M.F., van der Heijden, M., Cameron, K., de Jong, J.H., Borovski, T., Tuynman, J.B., Todaro, M., Merz, C., Rodermond, H., Sprick, M.R., Kemper, K., Richel, D.J., Stassi, G., & Medema, J.P. (2010). Wnt activity defines colon cancer stem cells and is regulated by the microenvironment. *Nat Cell Biol*, Vol. 12, No. 5, pp.468-476, 1476-4679 (Electronic) 1465-7392 (Linking)
- Viale, A., De Franco, F., Orleth, A., Cambiaghi, V., Giuliani, V., Bossi, D., Ronchini, C., Ronzoni, S., Muradore, I., Monestiroli, S., Gobbi, A., Alcalay, M., Minucci, S., & Pelicci, P.G. (2009). Cell-cycle restriction limits DNA damage and maintains self-

- renewal of leukaemia stem cells. *Nature*, Vol. 457, No. 7225, pp.51-56, 1476-4687 (Electronic)
- Von Hoff, D.D., LoRusso, P.M., Rudin, C.M., Reddy, J.C., Yauch, R.L., Tibes, R., Weiss, G.J., Borad, M.J., Hann, C.L., Brahmer, J.R., Mackey, H.M., Lum, B.L., Darbonne, W.C., Marsters, J.C., Jr., de Sauvage, F.J., & Low, J.A. (2009). Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, Vol. 361, No. 12, pp.1164-1172, 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking)
- Wang, Z., Li, Y., Banerjee, S., & Sarkar, F.H. (2009). Emerging role of Notch in stem cells and cancer. *Cancer Lett*, Vol. 279, No. 1, pp.8-12, 1872-7980 (Electronic) 0304-3835 (Linking)
- Wilson, A., & Radtke, F. (2006). Multiple functions of Notch signaling in self-renewing organs and cancer. *FEBS Lett*, Vol. 580, No. 12, pp.2860-2868, 0014-5793 (Print) 0014-5793 (Linking)
- Woodward, W.A., Chen, M.S., Behbod, F., Alfaro, M.P., Buchholz, T.A., & Rosen, J.M. (2007). WNT/beta-catenin mediates radiation resistance of mouse mammary progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, Vol. 104, No. 2, pp.618-623, 0027-8424 (Print) 0027-8424 (Linking)
- Yamashita, T., Budhu, A., Forgues, M., & Wang, X.W. (2007). Activation of hepatic stem cell marker EpCAM by Wnt-beta-catenin signaling in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, Vol. 67, No. 22, pp.10831-10839, 1538-7445 (Electronic)
- Yamashita, T., Forgues, M., Wang, W., Kim, J.W., Ye, Q., Jia, H., Budhu, A., Zanetti, K.A., Chen, Y., Qin, L.X., Tang, Z.Y., & Wang, X.W. (2008a). EpCAM and alpha-fetoprotein expression defines novel prognostic subtypes of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, Vol. 68, No. 5, pp.1451-1461, 1538-7445 (Electronic)
- Yamashita, T., Honda, M., & Kaneko, S. (2008b). Application of Serial Analysis of Gene Expression in cancer research. *Curr Pharm Biotechnol*, Vol. 9, No. 5, pp.375-382, 1873-4316 (Electronic)
- Yamashita, T., Ji, J., Budhu, A., Forgues, M., Yang, W., Wang, H.Y., Jia, H., Ye, Q., Qin, L.X., Wauthier, E., Reid, L.M., Minato, H., Honda, M., Kaneko, S., Tang, Z.Y., & Wang, X.W. (2009). EpCAM-positive hepatocellular carcinoma cells are tumor-initiating cells with stem/progenitor cell features. *Gastroenterology*, Vol. 136, No. 3, pp.1012-1024, 1528-0012 (Electronic)
- Yamashita, T., Honda, M., Nio, K., Nakamoto, Y., Takamura, H., Tani, T., Zen, Y., & Kaneko, S. (2010). Oncostatin m renders epithelial cell adhesion molecule-positive liver cancer stem cells sensitive to 5-Fluorouracil by inducing hepatocytic differentiation. *Cancer Res*, Vol. 70, No. 11, pp.4687-4697, 1538-7445 (Electronic) 0008-5472 (Linking)
- Yang, W., Yan, H.X., Chen, L., Liu, Q., He, Y.Q., Yu, L.X., Zhang, S.H., Huang, D.D., Tang, L., Kong, X.N., Chen, C., Liu, S.Q., Wu, M.C., & Wang, H.Y. (2008). Wnt/beta-catenin signaling contributes to activation of normal and tumorigenic liver progenitor cells. *Cancer Res*, Vol. 68, No. 11, pp.4287-4295, 1538-7445 (Electronic)
- Yauch, R.L., Dijkgraaf, G.J., Alicke, B., Januario, T., Ahn, C.P., Holcomb, T., Pujara, K., Stinson, J., Callahan, C.A., Tang, T., Bazan, J.F., Kan, Z., Seshagiri, S., Hann, C.L., Gould, S.E., Low, J.A., Rudin, C.M., & de Sauvage, F.J. (2009). Smoothed mutation confers resistance to a Hedgehog pathway inhibitor in medulloblastoma. *Science*, Vol. 326, No. 5952, pp.572-574, 1095-9203 (Electronic) 0036-8075 (Linking)

- Zhao, C., Blum, J., Chen, A., Kwon, H.Y., Jung, S.H., Cook, J.M., Lagoo, A., & Reya, T. (2007). Loss of beta-catenin impairs the renewal of normal and CML stem cells in vivo. *Cancer Cell*, Vol. 12, No. 6, pp.528-541, 1535-6108 (Print) 1535-6108 (Linking)
- Zhao, C., Chen, A., Jamieson, C.H., Fereshteh, M., Abrahamsson, A., Blum, J., Kwon, H.Y., Kim, J., Chute, J.P., Rizzieri, D., Munchhof, M., VanArsdale, T., Beachy, P.A., & Reya, T. (2009). Hedgehog signalling is essential for maintenance of cancer stem cells in myeloid leukaemia. *Nature*, Vol. 458, No. 7239, pp.776-779, 1476-4687 (Electronic)
- Zou, G.M. (2008). Cancer initiating cells or cancer stem cells in the gastrointestinal tract and liver. *J Cell Physiol*, Vol. 217, No. 3, pp.598-604, 1097-4652 (Electronic)



## 4. 抗癌剤【肝胆膵】

ふる せじゅんじ  
古瀬純司

杏林大学医学部 内科学腫瘍内科

### 最近の動向

肝細胞癌では RAF, VEGFR-1-3, PDGFR- $\beta$ などを標的とするマルチキナーゼ阻害薬 sorafenib が第Ⅲ相試験により標準治療薬として確立し、さらに他剤あるいは局所療法との併用など様々な形で臨床試験が進められている。また、新規分子標的薬も開発されつつあり、第Ⅰ, Ⅱ相試験の段階の薬剤も多く、またいくつかの薬剤は sorafenib との head to head の比較試験や sorafenib 耐性後の治療薬として有用性が検証されている。胆道癌では GEM 単独と GEM+cisplatin 併用療法による大規模な比較試験が行われ、GEM+cisplatin 併用療法が標準治療として確立した。また、GEM+oxaliplatin 併用療法 (Gemox) と支持療法との比較試験により、Gemox による生存期間の延長が確認されている。さらに GEM + S-1 併用療法や分子標的薬の臨床試験が進められている。膵癌では分子標的薬を含め、いくつかの大規模な比較試験が行われているが、GEM 単独治療に変わる標準治療は確立していない。術後補助療法でも 5-FU+leucovorin 併用療法と GEM との比較試験などが報告されているが、依然 GEM 単独が標準治療として認識されている。

### はじめに

肝・胆道・膵癌は、いずれも予後不良であり、これまで薬剤の感受性の低い癌腫として認識されてきた。しかし、切除不能の状態や術後補助療法など薬物療法の役割はますます重要となっており、新しい薬剤の開発に伴って、標準治療も確立してきている。

肝細胞癌ではソラフェニブが局所治療の適応とならない進行癌に対する標準治療薬と位置づけられ、さらに適応拡大に向けた臨床試験や、新しい分子標的薬の開発が活発に行われている。一方、胆道・膵癌においては塩酸ゲムシタビン (GEM) が基本的薬剤であり、GEM を中心に臨床試験が進められている。胆道癌と膵癌ではそれぞれエビデンスが異なり、標準治療も変わりつつある。本項では、肝・胆道・膵癌における薬物療法の最新の動向をまとめる。

## 肝細胞癌

## 1. Sorafenib による新しい展開

肝細胞癌の治療は一般に局所治療が主体であり、標準的薬物療法は確立していなかった。一方、肝外転移例や局所治療では制御不能困難な例に対する全身治療の必要性も大きく、有効な薬物療法の確立が望まれていた。Sorafenib は EGFR の下流である RAF キナーゼと血管新生に関係する VEGFR-1-3, PDGFR- $\beta$  などを標的とするマルチキナーゼ阻害薬であり、プラセボ対照ランダム化比較試験 (SHARP 試験, Asia-pacific 試験) において生存期間の延長が報告された<sup>1,2)</sup>。我が国でも sorafenib は、2009 年 5 月、保険適応に承認され、肝臓学会のコンセンサス会議において、Child-Pugh A の肝機能良好、かつ血管浸潤、TACE 不応、あるいは肝外転移例に適応が推奨されている<sup>3)</sup>。

さらに、sorafenib と他剤併用療法や局所治療との併用療法など、多くの臨床試験が実施されている。Sorafenib と他剤の併用療法では、tegafur/uracil, octreotide, doxorubicin の成績が報告されている (表 1)<sup>4~6)</sup>。肝細胞癌の化学療法の治療成績は、sorafenib の SHARP 試験と Asia-pacific 試験でみられたように (表 1)、患者背景や地域によって治療成績は大きく異なり、単アームの試験では評価は難しい。Sorafenib+doxorubicin は doxorubicin 単独との比較であり、改めて sorafenib の有用性が示されたが<sup>6)</sup>、sorafenib+doxorubicin 併用療法の有用性は評価できない。これらの併用療法の治療成績は単純に比較できないが、SHARP 試験と Asia-pacific 試験の成績と比べて、sorafenib-based

- 1) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 359 : 378-390, 2008
- 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 10 : 25-34, 2009
- 3) Arai S, Sata M, Sakamoto M et al : Management of hepatocellular carcinoma : Report of Consensus Meeting in the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009) . Hepatol Res 40 : 667-685, 2010
- 4) Hsu CH, Shen YC, Lin ZZ et al : Phase II study of combining sorafenib with metronomic tegafur/uracil for advanced hepatocellular carcinoma. J Hepatol 53 : 126-131, 2010
- 5) Prete SD, Montella L, Caraglia M et al : Sorafenib plus octreotide is an effective and safe treatment in advanced hepatocellular carcinoma : multicenter phase II So.LAR. study. Cancer Chemother Pharmacol 66 : 837-844, 2010
- 6) Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ et al : Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma : a randomized trial. JAMA 304 : 2154-2160, 2010

表 1 肝細胞癌に対する化学療法の実験

Regimen	n	Response rate	Median PFS/ TTP	Median OS	Author (year)
Sorafenib	299	2.3%	5.5 mo	10.7 mo <sup>a</sup>	Llovet (2008) <sup>1)</sup>
Placebo	303	0.7%	2.8 mo	7.9 mo <sup>a</sup>	
Sorafenib	150	3.3%	2.8 mo	6.5 mo <sup>b</sup>	Cheng (2009) <sup>2)</sup>
Placebo	76	1.3%	1.4 mo	4.2 mo <sup>b</sup>	
Sorafenib/tegafur/uracil	53	8%	3.7 mo	7.4 mo	Hsu (2010) <sup>4)</sup>
Sorafenib/octreotide	50	10%	7.0 mo	12.0 mo	Prete (2010) <sup>5)</sup>
Sorafenib/doxorubicin	47	4%	6.0 mo	13.7 mo <sup>c</sup>	Abou-Alfa (2010) <sup>6)</sup>
Doxorubicin	49	2%	2.7 mo	6.5 mo <sup>c</sup>	
Bevacizumab/capecitabine	45	9%	2.7 mo	5.9 mo	Hsu (2010) <sup>8)</sup>
Pegylated arginine deiminase	71	0	1.8 mo	7.3 mo	Yang (2010) <sup>9)</sup>
TSU-68	35	8.6%	2.1 mo	13.1 mo	Kanai (2010) <sup>10)</sup>

PFS : progression-free survival, TTP : time-to progression, OS : overall survival

<sup>a</sup> Hazard ratio (sorafenib/placebo) 0.69 (95% CI : 0.55 ~ 0.87), p<0.001

<sup>b</sup> Hazard ratio (sorafenib/placebo) 0.68 (95% CI : 0.50 ~ 0.93), p=0.014

<sup>c</sup> Hazard ratio (sorafenib+doxorubicin/doxorubicin) 0.49 (95% CI : 0.3 ~ 0.8), p=0.006



併用療法では概して良好な成績が得られている。現在、sorafenib 単独と sorafenib 併用療法との大規模な比較試験もいくつか行われており、結果が期待される。Sorafenib と局所治療の併用としては、肝動脈化学塞栓療法(TACE)、切除やラジオ波焼灼療法などとの併用療法が試みられている。TACE 後の sorafenib のプラセボ対照比較試験は日本と韓国の共同試験として実施され、まだ論文化されていないが、sorafenib の有効性は示唆されたものの、統計学的な有意差は得られなかった。一方、スイスから TACE との同時併用での第 I 相試験が報告されている。本試験では、sorafenib は TACE の 7 日前から内服を開始し、TACE 中も休薬なく継続されている。Sorafenib は 200 mg あるいは 400 mg を 1 日 2 回内服 (bid) で用いられ、その結果、sorafenib 単独治療と同様の 400 mg bid での忍容性が確認され、推奨用量とされている<sup>7)</sup>。現在、sorafenib をはじめいくつかの分子標的薬と TACE との併用治療による大規模な比較試験が進められている。

## 2. 新規薬剤の開発

現在、Sorafenib に続いて、多くの新しい薬剤が一次治療あるいは二次治療で開発されている。最近報告された薬剤としては、Pegylated arginine deiminase (ADI-PEG 20)、TSU-68 が挙げられる (表 1)。ADI-PEG 20 はアルギニン代謝酵素 arginine deiminase を polyethylene glycol (PEG) に結合させたもので、アルギニンを減少させることにより、肝細胞癌やメラノーマなどをはじめとする癌細胞に対する抗腫瘍効果が期待される薬剤である。この第 I / II 相試験では、十分な安全性が示され、奏効例は認められなかったものの、病勢安定から有効性が期待されると結論された。TSU-68 は VEGFR, PDGFR, FGFR などのマルチキナーゼ阻害薬であり、我が国で第 I / II 相試験が行われた。Sorafenib 同様、奏効率は低いものの、病勢安定効果は十分期待され、TACE との併用治療として大規模な臨床試験が実施されている。抗 VEGF 抗体薬である bevacizumab は、早くから肝細胞癌で単剤あるいは多剤併用療法として臨床試験が行われてきたが、適応承認につながる大規模な試験は行われていない。今回論文化された bevacizumab と capecitabine 併用療法も単アームの第 II 相試験であり、治療成績も特別優れたものとはいえないようである (表 1)。

## 胆道癌

### 1. Gemcitabin を中心とした臨床試験

胆道癌における化学療法はこれまで大規模な比較試験は行われておらず、標準治療は確立していなかったが、gemcitabine (GEM) を中心に多くの第 II 相試験が行われてきた。その中で、英国で行われた GEM 単独と GEM/cisplatin 併用 (GC 療法) のランダム化第 II 相試験 (ABC-01 試験) において、GEM 単独に比べ、GEM+cisplatin 併用療法 (GC 療法) の有用性が示唆され<sup>11)</sup>、

- 7) Dufour JF, Hoppe H, Heim MH et al : Continuous administration of sorafenib in combination with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma : results of a phase I study. *Oncologist* 15 : 1198-1204, 2010
- 8) Hsu CH, Yang TS, Hsu C et al : Efficacy and tolerability of bevacizumab plus capecitabine as first-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 102 : 981-986, 2010
- 9) Yang TS, Lu SN, Chao Y et al : A randomised phase II study of pegylated arginine deiminase (ADI-PEG 20) in Asian advanced hepatocellular carcinoma patients. *Br J Cancer* 103 : 954-960, 2010
- 10) Kanai F, Yoshida H, Tateishi R et al : A phase I/II trial of the oral antiangiogenic agent TSU-68 in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010 (Apr 14) [Epub ahead of print]
- 11) 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* 101 : 621-627, 2009

表2 切除不能胆道癌に対する化学療法の臨床試験

Regimen	n	Response rate	Median PFS	Median OS	Author (year)
Gemcitabine	206	15.5%	5.0 mo	8.3 mo <sup>a</sup>	Valle (2010) <sup>12)</sup>
Gemcitabine/cisplatin	204	26.1%	8.0 mo	11.7 mo <sup>a</sup>	
Gemcitabine	42	11.9%	3.7 mo	7.7 mo	Okusaka (2010) <sup>13)</sup>
Gemcitabine/cisplatin	41	19.5%	5.8 mo	11.2 mo	
Best supportive care	27	0	2.8 mo	4.5 mo <sup>b</sup>	Sharma (2010) <sup>14)</sup>
5-FU/leucovorin	28	14.3%	3.5 mo	4.6 mo	
Gemcitabine/oxaliplatin	26	30.7%	8.5 mo	9.5 mo <sup>b</sup>	
Gemcitabine/S-1	35	34.3%	5.9 mo	11.6 mo	Sasaki (2010) <sup>15)</sup>
Gemcitabine/cisplatin/5-FU	21	33%	13.4 mo	18.8 mo	Yamashita (2010) <sup>17)</sup>
Gemcitabine/cisplatin/5-FU/EPI	37	43%	7.9 mo	12.1 mo	Cereda (2010) <sup>18)</sup>
Sorafenib	46	2%	2.3 mo	4.4 mo	Bengala (2010) <sup>19)</sup>
Bevacizumab/erlotinib	53	12%	4.4 mo	9.9 mo	Lubner (2010) <sup>20)</sup>
Gem/oxaliplatin/bevacizumab	35	40%	7.0 mo	12.7 mo	Zhu (2010) <sup>21)</sup>
Gem/oxaliplatin/cetuximab	30	63%	8.8 mo	15.2 mo	Gruenberger (2010) <sup>22)</sup>

5-FU : fluorouracil, EPI : epirubicin, PFS : progression-free survival, OS : overall survival

<sup>a</sup> Hazard ratio (Gemcitabine+cisplatin/gemcitabine) 0.64 (95% CI : 0.52 ~ 0.80), p<0.001

<sup>b</sup> Hazard ratio (Gemcitabine/oxaliplatin /best supportive care) 0.44 (95% CI : 0.22 ~ 0.86), p=0.01

ひき続いて大規模な第Ⅲ相試験 (ABC-02 試験) が行われた。その結果, GEM 単独群に比べ, GC 療法群で有意な生存期間の延長が確認された (表 2)<sup>12)</sup>。我が国でも ABC-02 試験と同様のレジメンでランダム化比較試験 (BT-22 試験) が行われ, ほぼ同じ結果が得られている (表 2)<sup>13)</sup>。これらの試験では, GEM は通常の用法用量の 1000 mg/m<sup>2</sup>, 30 分点滴静注, cisplatin は 1 回 25 mg/m<sup>2</sup> の低用量を 1 時間点滴静注で, いずれも週 1 回, 2 週連続投与後, 1 週休薬の 3 週を 1 サイクルとして投与された。Cisplatin の投与量を少なくしたことが毒性をマイルドにし, 良い結果につながったと推察されている。

GEM+oxaliplatin (Gemox) 療法は, これまでの第Ⅱ相試験により, GC 療法と同等の成績が得られていたが, 今回, 胆嚢癌患者を対象とした支持療法と fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) あるいは Gemox の化学療法の比較試験が報告された。それによると, 支持療法と 5-FU/LV では生存期間に差は認めなかったが, Gemox 療法では有意に生存期間の改善が得られている (表 2)<sup>14)</sup>。これらの比較試験の結果に基づき, 我が国では GC 療法が, 国際的には GC あるいは Gemox 療法が標準治療として認識されてきている。

GEM とフッ化ピリミジン薬との併用療法でも多くの第Ⅱ相試験が行われている。我が国で実施された GEM+S-1 併用療法 (GS 療法) は, 奏効率 30%, PFS 中央値 5.9 ヶ月, OS 中央値 11.6 ヶ月と良好な成績が得られており (表 2)<sup>15)</sup>, S-1 単独と GS 療法あるいは GC 療法の位置づけが臨床上的課題となっている。

12) Valle J, Wasan H, Palmer DH et al : Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 362 : 1273-1281, 2010

13) 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* 103 : 469-474, 2010

14) Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK et al : Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer : a randomized controlled study. *J Clin Oncol* 28 : 4581-4586, 2010

15) Sasaki T, Isayama H, Nakai Y et al : Multicenter, phase II study of gemcitabine and S-1 combination chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 65 : 1101-1107, 2010

日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) では S-1 と GEM+TS-1 併用によるランダム化比較第Ⅱ相試験が実施され<sup>16)</sup>, すでに 100 例を越す登録が終了している。さらに, GEM+ プラチナ +5-FU による 3 剤併用治療も試みられている<sup>17,18)</sup>。

## 2. 分子標的薬を用いた臨床試験

胆道癌でも分子標的薬を用いた臨床試験が行われ, 第Ⅱ相試験の結果がいくつか報告されている。肝細胞癌の標準治療薬として確立した sorafenib は胆道癌では PFS, OS とも期待された結果は得られていない<sup>19)</sup>。また, 作用機序の異なる分子標的薬同士の併用として, bevacizumab+erlotinib (EGFR チロシンキナーゼ阻害薬) 療法による第Ⅱ相試験が行われ, 有望な治療成績が得られているが<sup>20)</sup>, 今後大規模な比較試験が行われるかどうかは難しい。抗 EGFR 抗体 cetuximab あるいは bevacizumab と Gemox との併用療法による第Ⅱ相試験では, 上乗せ効果が示唆され (表 2)<sup>21, 22)</sup>, 特に cetuximab ではランダム化第Ⅱ相試験が実施されている。今後, 適応承認につながるような大規模な臨床試験の実施が期待される。

## 膵 癌

### 1. 切除不能例に対する化学療法

1997 年, GEM と 5-FU によるランダム化比較試験により GEM の有用性が報告されて以来, GEM が切除不能膵癌に対する標準治療として確立している。その後, 5-FU, CDDP, irinotecan など様々な殺細胞性薬剤と GEM との併用療法が試みられたが, 明らかな生存期間の延長が得られた治療法は認められていない。これらの比較試験のメタアナリシスでは, 全身状態の良好な患者でプラチナ製剤あるいは capecitabine との併用が選択肢の一つとして挙げられている。我が国では GS 療法が試みられ, その評価は GEM 単独, S-1 単独, GS 療法の大規模な比較試験の結果待ちの状態である。韓国でも GS 療法の第Ⅱ相試験が行われ, その結果が報告されているが<sup>23)</sup>, 日本での第Ⅱ相試験ほどの成績は得られていない (表 3)。一方, 胃癌や大腸癌では 5-FU とプラチナ製剤と

- 16) Takashima A, Morizane C, Ishii H et al : Randomized phase II study of gemcitabine plus S-1 combination therapy vs. S-1 in advanced biliary tract cancer : Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 0805). *Jpn J Clin Oncol* 40 : 1189-1191, 2010
- 17) Yamashita Y, Taketomi A, Itoh S et al : Phase II trial of gemcitabine combined with 5-fluorouracil and cisplatin (GFP) chemotherapy in patients with advanced biliary tree cancers. *Jpn J Clin Oncol* 40 : 24-28, 2010
- 18) Cereda S, Passoni P, Reni M et al : The cisplatin, epirubicin, 5-fluorouracil, gemcitabine (PEFG) regimen in advanced biliary tract adenocarcinoma. *Cancer* 116 : 2208-2214, 2010
- 19) Bengala C, Bertolini F, Malavasi N et al : Sorafenib in patients with advanced biliary tract carcinoma : a phase II trial. *Br J Cancer* 102 : 68-72, 2010
- 20) Lubner SJ, Mahoney MR, Kolesar JL et al : Report of a multicenter phase II trial testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer : a phase II Consortium study. *J Clin Oncol* 28 : 3491-3497, 2010
- 21) Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS et al : Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome : a phase 2 study. *Lancet Oncol* 11 : 48-54, 2010
- 22) Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U et al : Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer : a phase 2 study. *Lancet Oncol* 11 : 1142-1148, 2010

表 3 切除不能膵癌に対する化学療法の臨床試験

Regimen	n	Response rate	Median PFS	Median OS	Author (year)
Gemcitabine/S-1	38	32%	5.4 mo	8.4 mo	Oh (2010) <sup>23)</sup>
5-FU/leucovorin/cisplatin → gemcitabine	102	19%	3.4 mo	6.6 mo	Dahan (2010) <sup>24)</sup>
Gemcitabine → 5-FU/leucovorin/cisplatin	100	22%	3.5 mo	8.0 mo	
Gemcitabine/cetuximab	372	8%	3.4 mo	6.3 mo	Philip (2010) <sup>26)</sup>
Gemcitabine	371	7%	3.0 mo	5.9 mo	
Gemcitabine/bevacizumab	302	13%	3.8 mo	5.8 mo	Kindler (2010) <sup>27)</sup>
Gemcitabine/placebo	300	10%	2.9 mo	5.9 mo	

5-FU : fluorouracil, PFS : progression-free survival, OS : overall survival

の併用療法が標準治療として用いられている。膵癌において5-FU/leucovorin/cisplatin から GEM へ、あるいは逆に GEM から 5-FU/leucovorin/cisplatin へ、を比べる比較試験が行われている。その結果は、生存期間に全く差はなく、やはり GEM が一次治療として妥当と結論されている (表 3)<sup>24)</sup>。

分子標的薬と GEM との併用療法もいくつか大規模な比較試験によって検証されている。GEM+erlotinib 併用療法はこれまで唯一 GEM 単独に対して統計学的に有意な生存期間の延長が得られた治療法であるが、その差は OS 中央値で 0.3 ヶ月程度とわずかであった<sup>25)</sup>。さらに、cetuximab と bevacizumab が GEM との併用療法として期待され、大規模な第 III 相試験が実施された。これらはいずれも第 II 相試験で良好な成績が得られていたが、第 III 相試験では有用性は示されなかった<sup>26, 27)</sup>。第 II 相試験では全身状態の良好な症例のみが登録されたのに対し、第 III 相試験では performance status 2 の全身状態が低下した症例が少なくなかったことなどが影響したものと考えられる。第 II 相試験から III 相試験に進む際の対象の設定や試験デザインなど、慎重に計画する必要がある。

## 2. 切除不能局所進行癌に対する化学療法

切除不能局所進行例における標準治療は、1980 年代に米国で行われた放射線療法と化学放射線療法のランダム化比較試験により、化学放射線療法と考えられてきた。一方、局所進行例でも画像上診断できない微小な遠隔転移を有する例が少なくないことや、放射線療法で局所コントロールが得られても遠隔転移による病態増悪を高率に認めることなどから、有効な化学療法が必須と考えられている。むしろ、GEM が切除不能膵癌の標準治療となって以降、局所進行膵癌に対しても化学療法単独治療も広く行われるようになった。これまで、局所進行膵癌に対する GEM 化学療法と化学放射線療法とのランダム化比較試験が国外で 2 本実施されたが、相反する結果が得られており、その優劣について一定のコンセンサスは得られていない。

日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) で実施された、切除不能局所進行膵癌のみを対象とした GEM 単独治療の第 II 相試験では、50 例が登録され、OS 中央値 15 ヶ月、1 年生存率 64% と良好な成績が報告されている<sup>28)</sup>。GEM 単独治療は安全性にも優れており、現状では GEM 化学療法が局所進行膵癌に対する標準的な治療法として広く行われている。しかし、化学放射線療法で 2 年を超える長期生存例が多くみられる傾向があり、GEM 併用あるいは capecitabine や S-1 の新規経口フッ化ピリミジン薬併用放射線療法などの新しい治療法も試みられてきた。さらに局所進行膵癌患者には、治療開始後早期に増悪がみられ、結果的に毒性の強い化学放射線療法を実施すべきでないと思われる症例が少なからず含まれる。したがって、化学療法を先行させ、増悪がなかった対象に絞って化学放射線療法を実施する治療戦略がより適切と考えられる。このような考えから、GEM-based 化学療法を先行させ、化学放射線療法を行う治療が行わ

- 23) Oh DY, Cha Y, Choi IS et al : A multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination chemotherapy in patients with unresectable pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 65 : 527-536, 2010
- 24) Dahan L, Bonnetain F, Ychou M et al : Combination 5-fluorouracil, folinic acid and cisplatin (LV5FU2-CDDP) followed by gemcitabine or the reverse sequence in metastatic pancreatic cancer : final results of a randomised strategic phase III trial (FFCD 0301). *Gut* 59 : 1527-1534, 2010
- 25) 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* 25 : 1960-1966, 2007
- 26) Philip PA, Benedetti J, Corless CL et al : Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma : Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol* 28 : 3605-3610, 2010
- 27) Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D et al : Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer : phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303) . *J Clin Oncol* 28 : 3617-3622, 2010
- 28) Ishii H, Furuse J, Boku N, Okusaka T et al : Phase II study of gemcitabine chemotherapy alone for locally advanced pancreatic carcinoma : JCOG0506. *Jpn J Clin Oncol* 40 : 573-579, 2010

表4 膵癌に対する術後補助療法のランダム化比較試験

Regimen	n	Median OS	2-year OS	5-year OS	p-value	Trial (year)
No 5FU-RT	144	17.9 mo	41%	20%	0.05	ESPAC-1 (2004) <sup>33)</sup>
5FU-RT+/- 5FU	145	15.9 mo	29%	10%		
Observation or 5FU-RT	142	15.5 mo	30%	8%	0.009	
5FU/folic acid	147	20.1 mo	40%	21%		
Gemcitabine	179	22.8 mo	48.5%	21%	0.005	CONKO-001 (2008) <sup>30,31)</sup>
Observation	175	20.2 mo	40.0%	9%		
Gemcitabine	58	22.3 mo	48.3%	23.9%	0.19	JSAP-02 (2009) <sup>32)</sup>
Observation	60	18.4 mo	40.0%	10.6%		
5FU/folic acid	551	23.0 mo	48.1%	NA	0.39	ESPAC-3 (2010) <sup>34)</sup>
Gemcitabine	537	23.6 mo	49.1%	NA		
Gemcitabine	45	24.4 mo	50.2%	NA	—	EORTC/FFCD/GERCOR (2010) <sup>35)</sup>
Gemcitabine/radiotherapy	45	24.3 mo	50.6%	NA	—	

OS : overall survival, NA : not assessed

れている。我が国から、GS療法を3ヵ月実施し、その後GEM併用放射線療法を行い、手術適応があれば、開腹手術を実施する治療の前向きな臨床試験の結果が報告され、PFS中央値8.1ヵ月、OS中央値14.4ヵ月と良好な成績が報告されている<sup>29)</sup>。また、20例中3例がdown stageにより切除が可能となった。今後、GEM化学療法と化学放射線療法の組合せによる新しい治療法の開発が期待される。

### 3. 術後補助療法

膵癌では切除後も高率に再発を認め、その予後改善には有効な補助療法が必須であり、これまで多くのランダム化比較試験が行われてきた。GEMが切除不能膵癌の標準治療となつて、術後補助療法においてもGEMが適応され、手術単独治療との比較試験により、GEMが標準治療と位置づけられている<sup>30~32)</sup>。

それより先に、英国を中心に5-FU+ folic acid併用療法 (FF療法) と化学放射線療法、手術単独の比較試験 (ESPAC-1試験) の結果から、FF療法の有用性が示されていた<sup>33)</sup>。ESPAC-1に続いて、FF療法とGEMとの大規模な比較試験がESPAC-3として実施されたが、両群の生存期間に差はなく、重篤な有害事象の発生頻度からみるとGEMが適当とされている (表4)<sup>34)</sup>。

一方、ESPAC-1では術後補助療法としての放射線療法はむしろ否定的に結論されていたが、十分なコンセンサスは得られていない。今回、根治切除後のGEM単独治療とGEM併用化学放射線療法のランダム化第II相試験が実施され、その結果が報告されている<sup>35)</sup>。本試験は化学放射線療法として、GEM 300 mg/m<sup>2</sup>を週1回投与、放射線照射50.4 Gyが実施され、その毒性など feasibilityの評価を主目的として行われた。試験治療群において、grade 4の

29) Nakachi K, Furuse J, Kinoshita T et al : A phase II study of induction chemotherapy with gemcitabine plus S-1 followed by chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 66 : 527-534, 2010

30) 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* 297 : 267-277, 2007

31) Neuhaus P, Riess H, Post S et al : CONKO-001 : Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol* 26 : 2008 (May 20 suppl ; abstr LBA4504)

32) Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y et al : A randomized phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer : Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* 101 : 908-915, 2009

33) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al : A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350 : 1200-1210, 2004

骨髄毒性あるいは胃炎など消化器毒性を2例(4.7%)に認めたが、忍容性は得られたとされ、第Ⅲ相試験による検証が示唆されている。しかし、有効性について、生存期間はGEM単独とほぼ同等とされている(表4)。

### まとめ

肝細胞癌と胆道癌では、それぞれ大規模な第Ⅲ相試験により新しい標準化学療法が確立し、新たな治療法の開発が進められている。膵癌ではいくつかの大規模な比較試験が行われているが、術後補助療法および切除不能膵癌ともに依然GEM単独治療が標準治療である。今後、新しい分子標的薬の開発も含めて、治療成績の向上が期待される。

- 34) Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C et al : Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection : a randomized controlled trial. JAMA 304 : 1073-1081, 2010
- 35) Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F et al : Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer : a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. J Clin Oncol 28 : 4450-4456, 2010

# 原発性肝臓に対する化学療法

## 肝細胞癌の治療

- 原発性肝臓のほとんどを占める肝細胞癌では、肝切除など局所治療が中心である。
- 肝臓診療ガイドラインによる肝細胞がん治療アルゴリズムでは、肝障害度と腫瘍の進行度から肝切除、ラジオ波による局所壊死療法（RFA）、肝動脈化学塞栓療法（TACE）の局所治療が選択される（図1）<sup>1)</sup>。
- 肝動注療法がTACEの適応とならない進行癌に行われる。
- ソラフェニブ（ネクサバル®）の臨床試験の結果から、わが国でも2009年5月、保険適応に承認された。

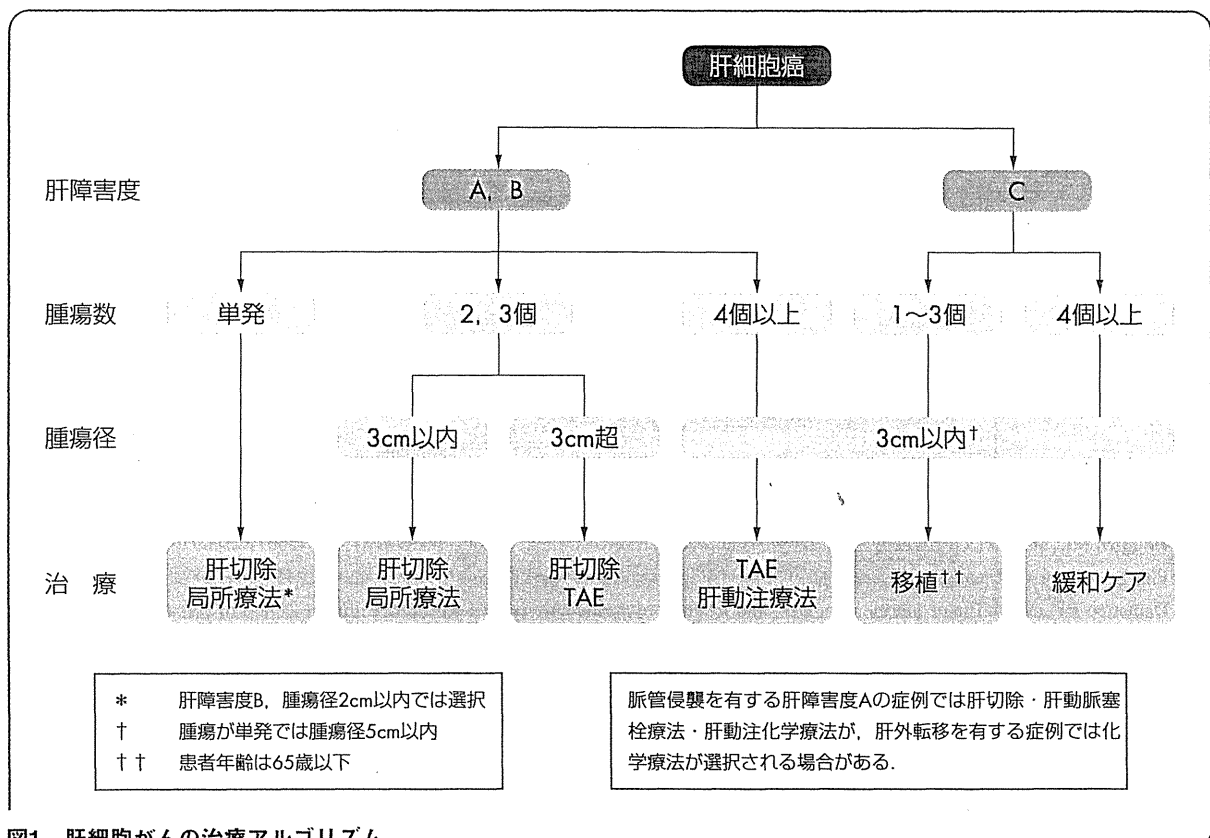


図1 肝細胞がんの治療アルゴリズム

TAE：肝動脈塞栓療法

（文献1）より転載

- ソラフェニブは肝機能の良好 (Child-Pugh A) かつ肝外転移例, 脈管浸潤例, あるいは TACEの適応とならない例での標準治療と位置付けられている (図2)<sup>2)</sup>.
- ソラフェニブの切除あるいはラジオ波治療後の補助療法, TACEとの併用, 肝動注療法との併用での安全性や有効性はいずれも確認されていない.

## ■ ソラフェニブの臨床試験

### ■ 1 ソラフェニブ

- 上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor ; EGFR) の下流であるRafキナーゼと VEGFR-1,3, PDGFR- $\beta$  など血管新生のシグナル伝達を標的とするマルチキナーゼ阻害薬である.
- 第 I 相試験により, 400mg/回, 1日2回内服, 連日投与が次相の用法・用量と決定された<sup>3)</sup>.

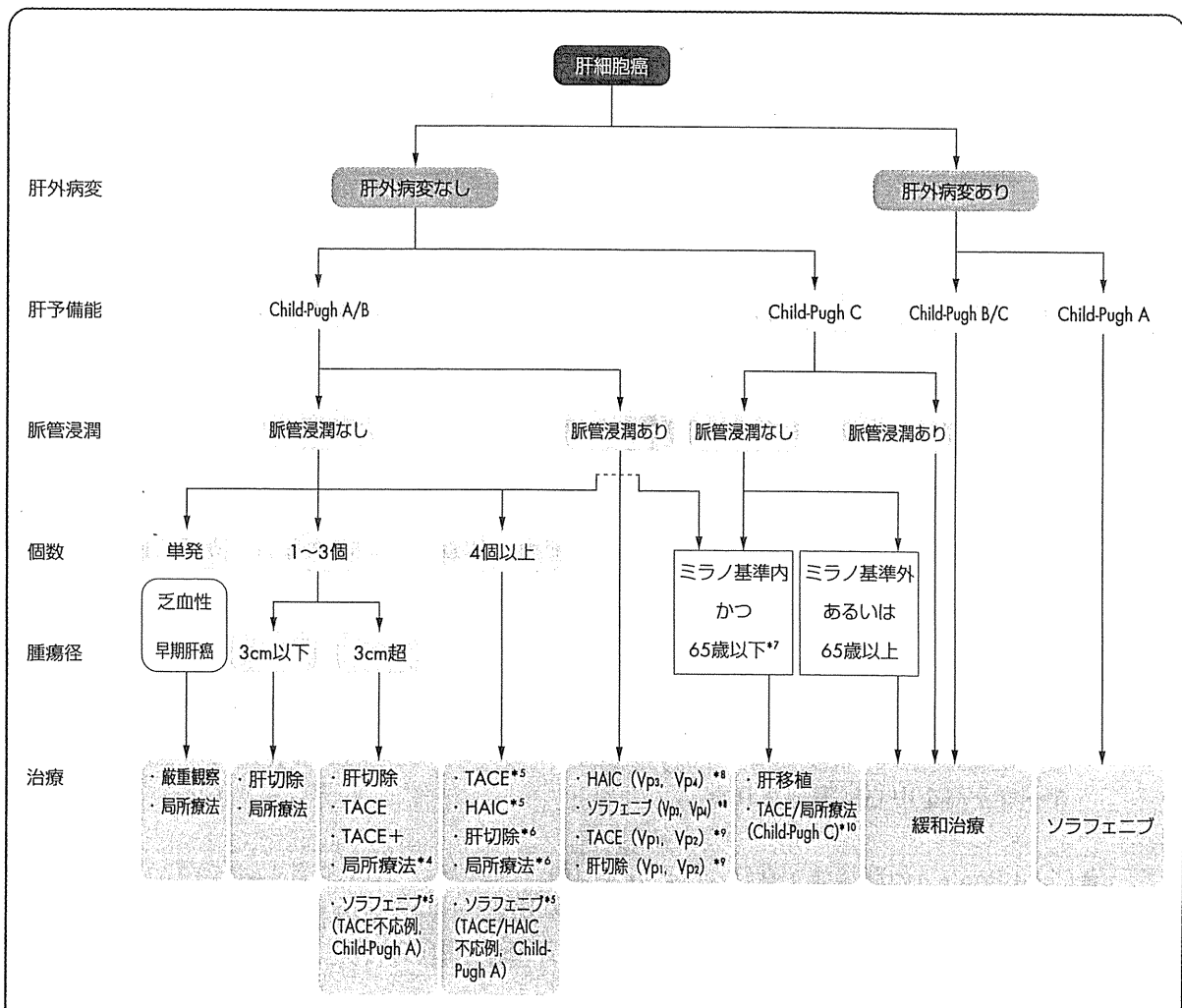


図2 肝細胞癌の治療アルゴリズム

(文献2) より転載)



## 2 進行肝細胞癌に対する第Ⅱ相試験<sup>4)</sup>

- 肝細胞癌患者を対象に多数例で有効性と安全性をみることを目的として第Ⅱ相試験が実施された。
- 対象はChild-Pugh AとBの肝細胞癌患者137例（Child-Pugh A 98例，B 38例，不明1例）であり，400mg/回，1日2回内服，連日投与が用いられた。
- 奏効率は2.2%と低かったものの，増悪までの期間（TTP）中央値5.5ヵ月，全生存期間（OS）中央値9.2ヵ月と有効性が示唆された。
- 安全性についてもグレード3の毒性は疲労感9.5%，下痢8.0%，手足皮膚反応5.1%と忍容性が得られた。
- Child-Pugh A 14例，B 8例での薬物動態では，AUCとC<sub>max</sub>がChild-Pugh Aに比べBでやや高かったが，有意な差は認めなかった。

## 3 日本人肝細胞癌患者での第Ⅰ相試験<sup>5)</sup>

- 薬物動態，安全性，推奨用量などを明らかにする目的で実施された。
- 他の固形癌や米国・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/回，1日2回と決定された。
- Child-Pugh AとBも薬物動態上大きな差は認めなかった。
- 症例数は27例と少ないものの，TTP中央値4.9ヵ月，OS中央値15.6ヵ月と良好な結果が得られた。
- 主な有害事象は表1の通りであり，皮疹，下痢，体重減少，高血圧，疲労がChild-Pugh Aに比べBで多く認められた。

## 4 SHARP試験<sup>6)</sup>

- 進行肝細胞癌を対象としたソラフェニブによるプラセボ対照ランダム化比較試験であり，ヨーロッパを中心に実施された。
- Child-Pugh Aの肝機能が良好な例のみが対象とされた。
- ソラフェニブは400mg/回，1日2回内服，連日投与が用いられた。
- OS，TTPともにソラフェニブ群で有意に良好であった（表2）。

表1 ソラフェニブの臨床試験で認められた主な有害事象

有害事象	SHARP試験 <sup>6)</sup> (n=299)	Asia-Pacific試験 <sup>7)</sup> (n=150)	日本の第 I 相試験 <sup>5)</sup> (n=27)
皮疹	16%	20%	56%
下痢	39%	26%	56%
手足皮膚反応	21%	45%	44%
疲労	22%	20%	37%
体重減少	9%	—	30%
掻痒	8%	—	30%
脱毛	14%	25%	29%
食欲低下	14%	13%	22%
高血圧	5%	19%	19%
皮膚乾燥	8%	—	11%
悪心	11%	11%	—
嘔吐	5%	—	—
声の変化	6%	—	—
肝機能異常	<1%	—	—
腹痛	8%	—	—
出血	7%	—	—

表2 進行肝細胞癌患者におけるソラフェニブによるプラセボ対照無作為化第 III 相試験 (SHARP試験およびAsia-Pacific試験) の治療成績

	SHARP 試験 <sup>6)</sup>		Asia-Pacific 試験 <sup>7)</sup>	
	ソラフェニブ	プラセボ	ソラフェニブ	プラセボ
症例数	299	303	150	76
全生存期間中央値	10.7 カ月 <sup>a</sup>	7.9 カ月	6.5 カ月 <sup>c</sup>	4.2 カ月
無増悪期間中央値	5.5 カ月 <sup>b</sup>	2.8 カ月	2.8 カ月 <sup>d</sup>	1.4 カ月
抗腫瘍効果				
PR	2.3%	0.7%	3.3%	1.3%
SD	71%	67%	54%	27.6%
PD	18%	24%	30.7%	54%
治療関連有害事象の頻度	80%	52%	81.9%	38.7%

ハザード比 (ソラフェニブ/プラセボ) : <sup>a</sup> 0.69 (p<0.001), <sup>b</sup> 0.58 (p<0.001), <sup>c</sup> 0.68 (p=0.014), <sup>d</sup> 0.57 (p=0.0005)  
PR : partial response, SD : stable disease, PD : progressive disease

## 5 Asia-Pacific試験<sup>7)</sup>

- B型肝炎の多いアジアを中心に実施されたプラセボ対照ランダム化比較試験である。
- SHARP試験と同様の対象で、同じ用法用量が用いられた。
- TTP, OS自体はSHARP試験に比べて不良であったが、ハザード比は同等の成績が得られた (表2)。
- SHARP試験との違いは、performance status (PS) が悪い症例が多い、BCLC stage Cの割合が高い、肝外転移、特に肺転移が多いなど、患者背景の違いによるものと推察されている。

## ■ ソラフェニブの適応

- 病理学的あるいは臨床的に肝細胞癌と診断されている。
- 切除手術，ラジオ波焼灼療法などの局所壊死療法の適応がない，肝動脈化学塞栓療法の効果が見込めない，あるいは実施が困難である。
- 肝機能が保たれている（Child-Pugh分類A）。
- 重篤な合併症がない。

## ■ 有害事象とその対策

### 1 一般的な注意

- 頻度の高い有害事象は手足皮膚反応，下痢，疲労，高血圧，食思不振などである（表1）。
- 経口剤による治療は原則として外来通院で開始されることが多く，頻度の高い有害事象については予め患者に十分な説明を行い，対策を講じておく必要がある。
- 皮疹，手足皮膚反応，高血圧，肝障害などは治療開始から1～2週の早期に起こることが多く，初めの4週間は少なくとも週1回のチェックが必要である。
- 肝性脳症，肝不全が治療開始後早期に発現することがあり，注意勧告が行われている。200IU/mLを超えるAST/ALTの上昇，あるいは2.0mg/dL以上の総ビリルビン値の上昇を認めた場合は直ちに中止するなど，適切な対応が必要である。

### 2 手足皮膚反応

- 足に合った履きやすい靴，圧のかかる手作業は控える。など手足の保護，保湿剤の塗布による角質化の防止など，予防の重要性を十分指導する。
- 発現した場合はその程度に応じて，ステロイド軟膏，鎮痛剤，休薬などの対応を行う。

### 3 休薬・減量

- 日常生活に支障のするような手足皮膚反応，重篤な肝障害（200IU/mLを超えるAST/ALTの上昇，2.0 mg/dL以上の総ビリルビン値の上昇），持続する高度の下痢，その他重篤な非血液毒性が認められた場合，直ちに休薬する。
- 回復後，治療を継続するメリット・デメリットを考慮し，可能なら減量して治療を再開する。

● 減量方法は、下記のとおりである。

- ・ ソラフェニブ 400mg/回, 1日2回内服⇒400mg/回, 1日1回内服
- ・ ソラフェニブ 400mg/回, 1日1回内服⇒400mg/回, 1日1回隔日内服

(古瀬純司/北村 浩/廣川 智/高須充子/長島文夫)

■ 参考文献

- 1) 日本肝臓学会編：科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン2009年版. 金原出版, 東京, 2009.
- 2) 日本肝臓学会編：肝臓診療マニュアル, 第2版. 医学書院, 東京, 2010.
- 3) Strumberg D, 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*, 23 :965-972, 2005.
- 4) Abou-Alfa GK, et al : Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 24: 4293-4300, 2006.
- 5) Furuse J, et al : Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*, 99: 159-165, 2008.
- 6) Llovet JM, et al : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 359: 378-390, 2008.
- 7) Cheng AL, 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*, 10: 25-34, 2009.