

<特集「消化器内科診療の進歩2022～未来に向けて～」>

## 消化器がん薬物療法の最前線

土 井 俊 文\*<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学

<sup>2</sup>京都府立医科大学附属病院がんゲノム医療センター

### The Overview and Updates of the Pharmacotherapy for Gastrointestinal Cancers

Toshifumi Doi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Department of Molecular Gastroenterology and Hepatology,  
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

<sup>2</sup>*Cancer Genome Medical Center, University Hospital,  
Kyoto Prefectural University of Medicine*

### 抄 録

切除不能消化器がんは依然として予後不良であり、薬物療法が治療の中心となっている。近年、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤、がん遺伝子パネル検査など、従来の殺細胞性抗がん剤とは異なる治療戦略が、消化器がん領域にも広がりを見せ、臓器毎に行われていたがん薬物療法から遺伝子変異に基づいた臓器横断的な治療への転換期を迎えている。特に、近年多くの薬剤が承認された肝細胞がんや、一次治療から免疫チェックポイント阻害剤が使用されるようになった食道がん・胃がんは従来と治療法が一変している。また、食道がんの術後補助療法としてニボルマブが承認されるなど、術後治療においても薬物療法の使用範囲が広がっており、消化器内科・消化器外科・放射線科など多くの診療科にわたる連携が重要性を増している。日進月歩で変化を見せる消化器がん薬物療法について最新の治療法を概説する。

キーワード：消化器がん、薬物療法、免疫チェックポイント阻害剤。

### Abstract

Unresectable gastrointestinal cancer still has a poor prognosis, and pharmacotherapy is considered to play an important role. Recently, new therapeutic strategies such as molecular targeted therapy, immune checkpoint inhibitors and comprehensive genome profiling has been spreading in the gastrointestinal cancer field. Now, we are moving toward the era of tumor-type agnostic therapy.

Especially, many drugs have been approved for hepatocellular carcinoma in recent years and immune

令和4年4月25日受付 令和4年5月9日受理

\*連絡先 土井俊文 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地

t-doi@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.131.06.441

checkpoint inhibitors can now be used for the first line treatment of esophageal and gastric cancer. Treatments for such cancers have changed dramatically from the past. This review will summarize the latest evidence of the pharmacotherapy for gastrointestinal cancers.

**Key Words:** Gastrointestinal cancer, Chemotherapy, Immune checkpoint inhibitor.

## はじめに

2021年のがん罹患患者数予想では、大腸がん156,700人、胃がん130,500人、膵臓がん44,000人などとされ、肝臓がん・食道がん・胆道がんも含めた消化器がんががん全体の約42%を占める。消化器がんの治療は、手術治療のみならず内視鏡治療や放射線治療などが目を見張る進歩を遂げている一方、根治切除不能な消化器がんでは、従来通り薬物療法の占める役割が大きい。また、食道がんや膵臓がんなどで新たに周術期治療における薬物療法が承認されるなど、薬物療法の使用機会も増加している。薬物療法は従来の殺細胞性抗がん剤による治療から、分子標的薬・免疫チェックポイント阻害剤・がんゲノム医療と急速な変化を見せており、治療にあたってはより専門的な知識が求められるようになってきている。本稿では、消化器がんにおける最

新の薬物療法について概説する。

## 食道がん (図1)

### A. 周術期治療

#### 1) 術前補助化学療法

cStage I～III (cT1b～cT3)の胸部食道がんでは胸腹部食道亜全摘+リンパ節郭清が行われる。cStage II, III 食道扁平上皮がんを対象に術前CF療法(シスプラチン+フルオロウラシル)+外科切除と、外科切除+術後CF療法を比較したJCOG9907試験において、全生存期間(OS)が術前CF療法群で良好な結果となり、CF療法による術前補助化学療法が標準治療とされてきた<sup>1)</sup>。一方、海外では術前補助化学放射線療法の優越性がメタ解析で示されるなど<sup>2)</sup>、術前化学療法と術前化学放射線療法のいずれが優れているかは臨床的疑問とされてきた。2022年に報告されたJCOG1109 NExT試験は、術前DCF療

- **Stage I**  
手術・根治的放射線療法(CF療法+RT60Gy)
- **Stage II / III**  
術前DCF療法+手術(+術後ニボルマブ)  
術前放射線療法+手術+術後ニボルマブ  
耐術能なし 根治的放射線療法(CF療法+RT50.4Gy)
- **Stage IVa**  
放射線療法(CF療法+RT60Gy)
- **Stage IVb**  
一次治療: CF+ペムブロリズマブ  
CF+ニボルマブ, ニボルマブ+イピリムマブ  
ネダプラチン+5FU, FOLFOX  
  
二次治療: ニボルマブ, ペムブロリズマブ (CPS≥10)  
パクリタキセル, ドセタキセル

図1 食道がん薬物療法の方針

CF療法: シスプラチン+フルオロウラシル, RT: 放射線療法, DCF療法: ドセタキセル+シスプラチン+フルオロウラシル, FOLFOX: フルオロウラシル+レボホリナートカルシウム+オキサリプラチン, CPS: combined positive score

法（ドセタキセル＋シスプラチン＋フルオロウラシル）＋外科切除，術前化学放射線療法（CF療法＋放射線療法）＋外科切除，術前CF療法＋外科切除を比較した第Ⅲ相試験であり，OS中央値がDCF療法群は未到達，CF＋放射線療法群は7.0年，CF療法群は5.6年と，DCF療法群がCF療法群より良好な結果が報告され，新たにDCF療法が食道扁平上皮がんに対する標準的術前治療となった．一方で，術前化学放射線療法群はCF療法群に対して良好な傾向ではあったが統計学的有意差は示せなかった<sup>3)</sup>．DCF療法は高い有効性の反面，好中球減少などのリスクが高いが，当科ではDay3にベグフィルグラスチムを投与することで，好中球減少や発熱性好中球減少のリスクを低下させる可能性があることを報告している<sup>4)</sup>．

## 2) 術後補助化学療法

外科切除単独と外科切除＋術後CF療法を比較したJCOG9204では，術後リンパ節転移陽性例において術後CF療法による再発抑制効果を認めた<sup>5)</sup>．しかし，JCOG9907により術前化学療法が標準となり，食道がんでは術後補助化学療法は行われない時代が続いた．そのような状況で行われたCheckMate577試験では，術前化学放射線療法を行いR0切除されたcStage II-III食道がん，病理学的完全奏効に至らなかった症例に対して術後ニボルマブとプラセボを比較し，主要評価項目である無病生存期間の中央値はニボルマブ群22.4か月，プラセボ群11.0か月であり，ニボルマブ群で有意に良好であった<sup>6)</sup>．この結果，術前化学放射線療法施行例では，術後ニボルマブが標準となった．JCOG1109の結果から今後は術前DCF療法が増加すると見込まれるが，術前DCFを行った場合に術後ニボルマブがCheckMate577試験と同等の効果を示すかは今後の臨床的課題である．

## B. 根治的放射線療法

### 1) cStage I

JCOG9708においてcStage I食道がんに対する化学放射線療法が，完全奏効割合87.5%，5年生

存割合75.5%と有効な治療成績を示した<sup>7)</sup>ことを背景に，JCOG0502では内視鏡的治療の適応とならないcStage I食道がんを対象とし，食道切除術と化学放射線療法（CF療法＋放射線療法60Gy/30Fr）の比較を行った<sup>8)</sup>．救済治療を含めたOSにおいて，化学放射線療法が食道切除術に劣らないことが示され，cStage I食道がんに対する標準治療のひとつとなった．

### 2) cStage II-III

cStage II-III食道扁平上皮がんに対して根治的放射線療法（CF療法＋放射線療法60Gy）の治療効果を検討したJCOG9906で，3年生存割合は44.7%と報告され<sup>9)</sup>，外科的切除が困難な症例に対する代替療法と位置付けられた．放射線線量については，標準線量（50.4Gy）に対する高線量（64.8Gy）の優越性を示せず，高線量で治療関連死が多かったことから<sup>10)</sup>，シスプラチン75mg/m<sup>2</sup>，day1，フルオロウラシル1000mg/m<sup>2</sup>，day1-4に放射線療法50.4Gy/28Frを加えたRadiation Therapy Oncology Group（RTOG）レジメンが世界的に最も普及している．本邦でもJCOG0909においてRTOGレジメンが採用され，救済治療も含めた3年生存割合が74.2%とJCOG9906より良好な成績が報告され，放射線療法による晩期毒性も軽微であった<sup>11)</sup>．

### 3) cStage IV a

外科的切除は困難だが，病変が根治的な照射野に局限している場合には，根治的放射線療法が行われる．具体的には腫瘍が周囲臓器に直接浸潤している場合や，リンパ節転移が鎖骨上リンパ節までにとどまる場合である．CF療法＋放射線療法60Gyが一般的であるが，近年のDCF療法の良好な結果を踏まえ，現在切除不能局所進行胸部食道扁平上皮がんに対して，化学放射線療法または導入化学療法（DCF療法）後の救済治療を比較する第Ⅲ相試験（JCOG1510）が進行中である<sup>8)</sup>．

### C. cStage IV b・再発食道がん

#### 1) 一次治療

JCOG9407で遠隔転移を伴う進行・再発食道がんに対してCF療法の奏効率33.3%, OS6.7か月と報告され<sup>12)</sup>, 本邦ではみなし標準治療として広く用いられてきたが, 最近重要な報告が相次いでいる. まず, KEYNOTE-590試験は切除不能進行・再発食道がんの一次治療におけるCF療法に対するペムプロリズマブ+CF療法の優越性を検証するランダム化第Ⅲ相試験である. 食道扁平上皮がんかつPD-L1 combined positive score (CPS)  $\geq 10$ の患者集団だけでなく, 扁平上皮がんの患者集団, PD-L1 CPS  $\geq 10$ の患者集団, 全登録患者においてもOSの延長が示され, ペムプロリズマブ+CF療法が新たに標準治療となった<sup>13)</sup>. また, ニボルマブについても進行食道扁平上皮がんの一次治療として, ニボルマブ+イピリムマブ併用療法およびニボルマブ+化学療法の併用療法はいずれも, 化学療法単独と比べてOSを有意に延長することが報告され, 今後, 保険診療で使用可能になると期待される. 術前補助化学療法で標準治療となったDCF療法は, 切除不能・再発食道がんでも注目されており, 第Ⅰ/Ⅱ相試験で奏功割合62%, 生存期間中央値11.9か月と良好な成績を示し<sup>14)</sup>, 現在DCF療法とCF療法のランダム化比較試験(JCOG1314)が進行中である.

#### 2) 二次治療

フツ化ピリミジンとプラチナ製剤での一次治療が無効となった症例に対して, 殺細胞性抗がん剤と免疫チェックポイント阻害剤(ニボルマブ, ペムプロリズマブ)のランダム化比較試験が行われ, いずれも免疫チェックポイント阻害剤群で生存期間の延長効果を認めた<sup>15)16)</sup>. 両薬剤とも本邦で保険収載されたが, ペムプロリズマブについてはPD-L1陽性(CPS  $\geq 10$ )例に限り使用可能である. 一次治療でCF療法+ペムプロリズマブを使用した場合には, 従来にならないパクリタキセルやドセタキセルを使用することになる.

## 胃 がん (図2)

### A. 周術期治療

#### 1) 術後補助化学療法

Stage II-ⅢのD2郭清が行われた胃がん患者に対して, 手術+術後S-1療法と手術単独を比較する第Ⅲ相試験(ACTS-GC試験)が行われ, OSにおいてS-1療法群の優越性が示され術後補助治療の標準治療となっている<sup>17)</sup>. 同じ対象に対し韓国で行われたCLASSIC試験では, 術後カペシタビン+オキサリプラチン療法(CapeOX)と手術単独が比較され, 3年無再発生存割合が有意にCapeOX群で良好であった<sup>18)</sup>. さらに, D2リンパ節郭清を伴うR0切除を行ったStageⅢ胃がんを対象とする, ドセタキセル+S-1療法(DS療法)とS-1療法を比較するJACCRO GC-07試験が行われ, 主要評価項目である3年無再発生存割合が有意にDS療法で良好であり, StageⅢ胃がんに対する新たな術後補助療法の標準治療となっている<sup>19)</sup>.

### B. 進行・再発胃がん

#### 1) 一次治療 (HER2陰性胃がん)

S-1療法に対するS-1+シスプラチン療法(SP療法)の優越性がSPIRITS試験で示され, 日本の標準治療として長く使用されてきた<sup>20)</sup>.

また, S-1+オキサリプラチン療法(SOX療法)をSP療法と比較する第Ⅲ相試験(G-SOX試験)も行われ, OSと無増悪生存期間(PFS)ではほぼ同等の成績であった<sup>21)</sup>. REAL-2試験<sup>22)</sup>やMETGastric試験<sup>23)</sup>の結果を踏まえ, CapeOX療法やフルオロウラシル+レボホリナートカルシウム(LV)+オキサリプラチン療法(FOLFOX療法)も使用可能となっている. そのような中で近年新たな報告がなされ, 胃がんの薬物療法は変革期を迎えている. ATTRACTION-4試験は, 日本・韓国・台湾で行われた第Ⅱ/Ⅲ相試験であり, HER2陰性進行胃がん・食道胃接合部がんに対し, SOX療法またはCapeOX療法へのニボルマブの上乗せ効果を検討した. OSの延長は示されなかったが, 主要評価項目であるPFSの延長は示された<sup>24)</sup>. 国際共同第Ⅲ相試験であ

る CheckMate 649 試験では、CapeOX療法または FOLFOX療法に対するニボルマブの上乗せ効果が検討された。PD-L1発現がCPS $\geq$ 5におけるOSとPFSが主要評価項目として設定され、全登録例の約60%がPD-L1 $\geq$ 5であり、OS・PFSともに化学療法+ニボルマブ群で良好な成績であった。また、副次的評価項目であるCPS $\geq$ 1または全登録例でも有意なOS延長を認めた<sup>25)</sup>。以上の結果より、ニボルマブ+化学療法が切除不能・再発HER2陰性胃がんに対する標準的な一次治療となった。

新規治療としては、FGFR2b陽性HER2陰性切除不能胃がんにおいて、一次治療としてmFOLFOX6に対してFGFR阻害剤のペマリツマブを上乗せすることで、OSが延長することがFIGHT試験で示されアメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) 承認に至っている<sup>26)</sup>。

## 2) 一次治療 (HER2陽性胃がん)

胃がんでは約15-20%でHER2遺伝子増幅を伴うことが知られている<sup>27)</sup>。ToGA試験において、免疫組織化学染色法 (IHC) 3+またはIHC2+か

つ蛍光 in situハイブリダイゼーション (FISH) 陽性例でトラスツズマブのCF療法またはカペシタビン+シスプラチン療法 (XP) に対する主要評価項目であるOSの上乗せ効果が示され<sup>28)</sup>、HER2陽性胃がんに対する一次治療の標準治療と位置づけられている。現在では、CapeOX+トラスツズマブ療法や<sup>29)</sup>、SOX+トラスツズマブ療法<sup>30)</sup>、SP+トラスツズマブ療法<sup>31)32)</sup>も推奨レジメンとなっている。

## 3) 二次治療

胃がんの二次治療については、Best supportive care (BSC) と比較して化学療法 (イリノテカンやタキサン) の有用性が報告されてきた<sup>33)35)</sup>。VEGFR抗体薬であるラムシルマブは、REGARD試験でBSCに対するOSの優越性が示され<sup>36)</sup>、RAINBOW試験ではパクリタキセル毎週療法に対するラムシルマブのOSへの上乗せ効果が示されたことから、パクリタキセル+ラムシルマブが二次治療の標準治療となった<sup>37)</sup>。また、アルコール不耐でも使用可能なnab-パクリタキセルは、ABSOLUTE試験でパクリタキセル療法に対する非劣性が示され<sup>38)</sup>、nab-パクリタキセル+

### ➤ 術後化学療法

S-1、CapeOX、DS

### ➤ 進行再発 一次治療 (HER2陰性)

XP, SP, SOX, CapeOX, FOLFOX  
SOX+ニボルマブ, CapeOX+ニボルマブ, FOLFOX+ニボルマブ

### ➤ 進行再発 一次治療 (HER2陽性)

XP+Tmab, SP+Tmab, SOX+Tmab, CapeOX+Tmab

### ➤ 進行再発 二次治療

ラムシルマブ+パクリタキセル  
MSI-high ペムプロリズマブも可能

### ➤ 進行再発 三次治療

HER2陰性 ニボルマブ, FTD/TPI, イリノテカン  
HER2陽性 T-DXd

図2 胃がん薬物療法の方針

胃がん治療ガイドライン第6版に基づいて作成。

CapeOX：カペシタビン+オキサリプラチン，DS；ドセタキセル+S-1，XP：カペシタビン+シスプラチン，SP：S-1+シスプラチン，SOX：S-1+オキサリプラチン，FOLFOX：フルオロウラシル+レボホリナートカルシウム+オキサリプラチン，Tmab：トラスツズマブ，FTD/TPI：トリフルリジン/チピラシル，T-DXd：トラスツズマブ デルクステカン



ラムシルマブについても第Ⅱ相試験で安全性と有効性が示され<sup>39)</sup> 実臨床でも使用されている。KEYNOTE-158<sup>40)</sup>の結果、高頻度マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability-high: MSI-high) を有する固形がんに対してペムプロリズマブが承認され、また、KEYNOTE-061でもMSI-highを有する胃がんで、ペムプロリズマブ単独療法はパクリタキセル単独療法を上回る成績を示し<sup>41)</sup>、MSI-highを有する胃がんの二次治療としてペムプロリズマブが推奨されている。ただし、パクリタキセル+ラムシルマブ併用療法との直接比較はなされていない。

#### 4) 三次治療

ATTRACTION-2試験において、2レジメン以上の治療歴を有する胃がんに対してニボルマブがプラセボに対してOSの有意な延長を示し2017年に保険適用となった<sup>42)</sup>。また、同様に2レジメン以上の治療歴を有する胃がんに対して、トリフルリジン/チピラシル (FTD/TPI) とプラセボを比較する第Ⅲ相試験 (TAGS試験) が実施され、FTD/TPI群においてOSの有意な延長を認め<sup>43)</sup>。また、二次治療で使用されることが減少したイリノテカンも推奨レジメンとされている。

トラスツズマブを含む2レジメン以上の前治療が行われたHER2陽性胃がんに対して、トラスツズマブ デルクステカン (T-DXd) と医師選択治療 (イリノテカンまたはパクリタキセル) を比較したDESTINY-Gastric01試験において、T-DXd群は有意な奏功割合の向上とOSの延長効果が認められ2020年9月に適応追加されている<sup>44)</sup>。

## 大腸がん

### A. 周術期治療

#### 1) 術後補助化学療法

術後補助化学療法の適応はR0切除が行われたStageⅢ大腸がんであり、再発リスクが高いStageⅡ症例にも考慮される。StageⅡ-Ⅲの結腸がんを対象とし、フルオロウラシル+LV (LV5FU2療法) とLV5FU2療法にオキサリプラチンを追加したFOLFOX4療法を比較する

MOSAIC試験が行われFOLFOXで有意に良好な結果であった<sup>45)</sup>。また、CapeOX療法とLV5FU2療法を比較したXELOXA試験でもCapeOX療法の良好な成績が報告された<sup>46)</sup>。現状、FOLFOX療法、CapeOX療法に加え、カペシタビン単独、テガフル・ウラシル配合剤 (UFT) + LV療法、S-1療法も推奨薬剤となっている。

### B. 切除不能進行・再発大腸がん

#### 1) 一次治療

オキサリプラチンまたはイリノテカンのいずれかと、フルオロピリミジンを組み合わせた二剤併用 (doublet) レジメンに、分子標的薬である血管新生阻害薬もしくは抗EGFR抗体薬を組み合わせる併用療法が基本である。FOLFOX療法とFOLFIRI療法 (フルオロウラシル+LV+イリノテカン) はどちらを先行しても効果が同等であることが示されている<sup>47)</sup>。治療にあたりRAS遺伝子とBRAF V600E遺伝子変異を測定するRASKET-BやMSI検査を行い方針を決定する。抗VEGF抗体薬であるベバシズマブは、FOLFOX/CapeOX療法に対してPFSの上乗せ効果を示しており<sup>48)</sup>、さらにSOX+ベバシズマブ<sup>49)</sup>、FOLFIRI+ベバシズマブ<sup>50)</sup>、IRIS (イリノテカン+S-1)+ベバシズマブ<sup>51)</sup>もFOLFOX/CapeOX+ベバシズマブに対して非劣性が証明され標準的一次治療とされている。

抗EGFR抗体薬 (セツキシマブ、パニツムマブ) とFOLFOXやFOLFIRIとの併用療法はRAS遺伝子野生型症例において有効性が報告されている<sup>52)53)</sup>。RAS遺伝子野生型症例のベバシズマブと抗EGFR抗体薬の選択において、左側結腸原発では抗EGFR抗体薬の効果が高く、右側結腸原発ではベバシズマブの効果が高い可能性が報告されており<sup>54)</sup>、RAS野生型の左側結腸原発症例では抗EGFR抗体薬が第一選択となる。抗EGFR抗体薬はCapeOXなどの経口薬との併用療法は有用性が確認されていない点に注意を要する。

TRIBE試験においてFOLFOXIRI (フルオロウラシル+LV+オキサリプラチン+イリノテカン)+ベバシズマブは、FOLFOX+ベバシズマブ

より良好な成績であり、特にBRAF V600E 遺伝子変異陽性で有効であった<sup>55)</sup>。そのため、腫瘍縮小を狙う症例やBRAF V600E変異陽性例でFOLFOXIRI + ベバシズマブが良い適応になる。

ミスマッチ修復機能欠損 (deficient mismatch repair: dMMR) や MSI-high を有する切除不能進行大腸がんの一次治療においてペムプロリズマブが標準化学療法群と比較して良好なPFSを示し、ペムプロリズマブが一次治療から使用可能となった<sup>56)</sup>。ただ、OSでは有意差がなく、PFSでも生存曲線が交差するなど、患者選択に課題を残している。

## 2) 二次治療, 三次治療

二次治療の殺細胞性抗がん剤は、一次治療でオキサリプラチンベースの場合はイリノテカンベース、一次治療でイリノテカンベースの場合にはオキサリプラチンベースの治療を行う。一次治療でベバシズマブ併用療法が不応となった場合に、二次治療でもベバシズマブを継続使用すること (bevacizumab beyond progression: BBP) でOSが延長することが報告されている<sup>57)</sup>。また、ベバシズマブ以外の血管新生阻害薬 (ラムシルマブ<sup>58)</sup>、アフリベルセプト<sup>59)</sup>) も一次治療でのオキサリプラチン不応症例に対してFOLFIRI療法への上乗せ効果が証明されているが、この血管新生阻害剤3剤の使い分けの方法は確立していない。オキサリプラチンベース + ベバシズマブ併用療法に不応後の二次治療として、FOLFIRI + パニツムマブとFOLFIRI + ベバシズマブを比較した試験では、治療効果に差を認めなかった<sup>60)</sup>。RAS遺伝子変異野生型症例には、一次治療で抗EGFR抗体薬を使用していない場合には二次治療または三次治療で抗EGFR抗体薬を使用することが推奨されている。

BEACON CRC試験では、BRAF V600E変異陽性の既治療切除不能結腸直腸がんに対して、エンコラフェニブ (BRAF阻害剤) + ビニメチニブ (MEK阻害剤) + セツキシマブ群 (triplet)、エンコラフェニブ + セツキシマブ群 (doublet)、セツキシマブ + イリノテカンまたはFOLFIRI群の3群比較が行われた。triplet群、doublet群と

もにイリノテカンベースの対照群より良好なOSを示し、本邦でも承認を受け使用可能となっている<sup>62)</sup>。

dMMR/MSI-high切除不能・進行大腸がんでは、二次治療以降でニボルマブ単剤<sup>63)</sup>、ニボルマブ + イピリムマブ療法<sup>64)</sup>の有効性が報告され保険適用となっている。ニボルマブ + イピリムマブ併用療法は単剤と比較して免疫関連有害事象が強く出するため注意が必要である。

また、フッ化ピリミジン、イリノテカン、オキサリプラチンおよび抗EGFR抗体薬に不応・不耐となったRAS野生型かつHER2陽性の切除不能・進行大腸がんに対し、ペルツズマブ + トラスツズマブ療法の効果を検証したTRIUMPH試験でOS8.8-10.1か月と良好な成績を示した<sup>65)</sup>。この試験ではIHCやFISHのみならず、circulating tumor DNA (ctDNA) でのHER2増幅でも参加可能であった。また、MyPathway試験で抗EGFR抗体薬の治療歴の有無でペルツズマブ + トラスツズマブ療法の効果に差がなかったことから<sup>66)</sup>、抗EGFR抗体薬の投与歴がなくても推奨される。

## 3) 後方治療

上述した治療に不応の大腸がんを対象にFTD/TPI<sup>67)</sup> や、マルチキナーゼ阻害薬のレゴラフェニブ<sup>68)</sup> とプラセボの第Ⅲ相試験が行われ、いずれもOSの延長が報告されている。現時点で両者の使い分けに明確なエビデンスはなく、有害事象プロファイルに応じて選択する。

## 肝細胞がん

肝細胞がんでは外科切除以外にもラジオ波焼灼療法 (RFA) や経皮的エタノール注入療法 (PEIT) などの局所治療、肝動脈化学塞栓療法 (TACE) など多岐にわたる治療があるが、本稿では切除不能がんに対する薬物療法について記載する。

### A. 切除不能肝細胞がん

#### 1) 一次治療

2008年にSHARP試験で進行肝細胞がんに対し

てRAF1, VEGFRなどのマルチキナーゼ阻害剤であるソラフェニブとプラセボが比較され、ソラフェニブが有意に生存期間を延長することを示し<sup>69)</sup>、薬物療法の標準治療と位置付けられた。同じくマルチキナーゼ阻害剤であるレンバチニブは、主要評価項目であるOSにおいてソラフェニブに対する非劣性が証明された<sup>70)</sup>。

また、Child-Pugh Aの切除不能な肝細胞がんに対して、免疫チェックポイント阻害剤であるアテゾリズマブとベバシズマブの併用療法は、ソラフェニブに対してOSの延長効果が示され新たに一次治療の標準治療となった。アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法の適応とならない場合には、ソラフェニブまたはレンバチニブが使用される。

## 2) 二次治療

二次治療としてはソラフェニブ不応後の症例を対象としたマルチキナーゼ阻害剤の試験が複数報告されている。レゴラフェニブはソラフェニブ後の二次治療としてはじめて有用性が示された薬剤であり、プラセボと比較して有意なOS延長を認め2017年に承認された<sup>71)</sup>。ラムシルマブはVEGFR-2に対する抗体であり、AFP値400ng/mL以上のソラフェニブ不耐肝細胞がんに対してOSの延長を認めた<sup>72)</sup>。カボザンチニブはMET, VEGFR, AXLなどに対するマルチキナーゼ阻害剤であり、国際共同第Ⅲ相試験(CELESTIAL試験)において、ソラフェニブ治療歴のある肝細胞がんに対して、プラセボを対照としてOSとPFSの有意な延長を認めた<sup>73)</sup>。日本人患者に対しても効果が確認され2020年に承認を受けている。ESMOガイドラインでは、一次治療にアテゾリズマブ+ベバシズマブの場合には、二次治療としてソラフェニブ、レンバチニブ、カボザンチニブ、レゴラフェニブ、ラムシルマブの使用が推奨され、レンバチニブの場合にはソラフェニブ、カボザンチニブ、レゴラフェニブ、ラムシルマブを、ソラフェニブの場合にはカボザンチニブ、レゴラフェニブ、ラムシルマブの使用を推奨している<sup>74)</sup>。

## 胆道がん

### A. 術後補助治療

#### 1) 術後補助化学療法

BILCAP試験で十二指腸乳頭部がんを除く胆道がんに対して、術後カペシタビン単独療法の有用性が検証された<sup>75)</sup>。Intention-to-treat解析ではOS中央値が手術単独群36.4か月に対し、カペシタビン群で51.1か月と良好な傾向であったが、ハザード比0.81 ( $p = 0.097$ )と優越性を示すには至らなかった。一方、per-protocol解析ではハザード比0.75 ( $p = 0.028$ )と有意差を認めた。現時点で国際的なコンセンサスは得ておらず、日本でもカペシタビンが胆道がんに承認されておらず標準治療とは認識されていない。

### B. 切除不能胆道がん

#### 1) 一次治療

切除不能胆道がんに対する国際的な標準レジメンはゲムシタビン+シスプラチン(GC)療法である。ゲムシタビン単独療法とGC療法の第Ⅲ相比較試験(ABC-02試験)において、GC群のOS延長効果を認めている<sup>76)</sup>。本邦で行われたJCOG1103試験(FUGA-BT)はゲムシタビン+S-1(GS)療法とGC療法の第Ⅲ相比較試験であり、GC療法に対するGS療法の非劣性が示された<sup>77)</sup>。さらに、ゲムシタビン+シスプラチン+S-1(GCS)療法とGC療法を比較する第Ⅲ相試験(MITSUBA)が行われ、GCS群においてOSの優越性が示された<sup>78)</sup>。以上の結果より、本邦ではGCS療法、GS療法、GC療法のいずれもが一次治療として使用可能となっている。

また、胆道がんではFGFR阻害剤の治療開発が進んでおり、ペミガチニブはFIGHT-302試験<sup>79)</sup>、インフィグラチニブはPROOF301試験<sup>80)</sup>で、FGFR2遺伝子再構成を持つ胆道がんの一次治療としてGC療法との比較試験が開始されている。

#### 2) 二次治療

胆道がんは承認薬が少なく、ゲムシタビン、シスプラチン、S-1のみしか使えない状況が続い



たため、GC療法後はS-1しか選択の余地がなかった。イギリスで行われた二次治療に関する第Ⅲ相試験（ABC-06試験）でmFOLFOXとactive symptom controlが比較され、二次治療としてmFOLFOXの有効性が証明されたが<sup>81)</sup>、本邦では保険承認がなく使用できない。

がん遺伝子パネル検査の普及により状況が変わりつつあり、選択的FGFR1-3阻害経口薬であるペミガチニブは、第Ⅱ相試験（FIGHT-202試験）でFGFR融合遺伝子または遺伝子再構成を認める胆道がんのコホートで、奏効率35.5%、病勢コントロール率82.2%と高い有効性を示し本邦でも保険適用となっている<sup>82)</sup>。また、IDH阻害剤イボシデニブがClarIDHy試験の結果プラセボに対してPFSの優越性を示しFDA承認となるなど<sup>83)</sup>、胆道がんでは遺伝子パネル検査が有用と考えられており、ESMOでも消化器がん唯一胆道がんでの遺伝子パネル検査を推奨している<sup>84)</sup>。

## 膵臓がん (図3)

### A. 周術期治療

#### 1) 術前補助化学療法

切除可能膵癌を対象にGS療法とupfront surgeryとを比較した第Ⅱ/Ⅲ相試験（Prep-

02/JSAP05試験）が行われ、OS中央値はGS群36.7か月、upfront surgery群26.6か月とGS療法群で有意に良好な結果となり、切除可能膵癌には術前GS療法を行うことが標準となり広く導入されている<sup>85)</sup>。切除可能境界（borderline resectable: BR）膵癌については術前化学療法や術前化学放射線療法が使用されることが多いが、現時点で定まったエビデンスは存在しない。現在、本邦でBR膵癌に対する術前治療として、ゲムシタビン+ nabパクリタキセル（GnP）療法と化学放射線療法（S-1）の比較試験（GABARNANCE試験）が進行している。

#### 2) 術後補助化学療法

JASPAC-01試験では膵癌切除後の補助化学療法としてゲムシタビンに対し、S-1がOS、PFSともに有意に延長することが示され<sup>86)</sup>、日本における膵癌術後補助化学療法の標準治療となっている。また、海外からはゲムシタビンに対して、ゲムシタビン+カペシタビン療法<sup>87)</sup>や、フルオロウラシル+LV+オキサリプラチン+イリノテカン（FOLFIRINOX）療法<sup>88)</sup>の有用性も報告されている。

- **術前補助化学療法**  
ゲムシタビン+S-1
- **術後補助化学療法**  
S-1
- **UR-LA**  
化学療法 or 化学放射線療法
- **UR-M 一次治療**  
ゲムシタビン+nabパクリタキセル  
FOLFIRINOX (modified)
- **UR-M 二次治療**  
ゲムシタビンベース後 nal-IRI+5FU/LV  
gBRCA1/2m 白金製剤後の維持 オラパリブ

図3 膵臓がん薬物療法の方針

FOLFIRINOX：フルオロウラシル+レボホリナートカルシウム+イリノテカン+オキサリプラチン，nal-IRI+5FU/LV：リボソーム化イリノテカン+フルオロウラシル+レボホリナートカルシウム，gBRCA1/2m：生殖細胞系列BRCA1/2変異陽性

## B. 局所進行切除不能膵癌 (UR-LA)

UR-LA膵癌に対して化学療法単独と化学放射線療法との比較は、優劣の矛盾した結果が複数報告されておりコンセンサスを得ていない<sup>89)90)</sup>。遠隔転移を伴う膵癌に対する化学療法の進歩に伴い、遠隔転移例にならった治療選択をされる機会が増えており、UR-LA膵癌に対するGnP療法とmodified FOLFIRINOX療法の比較試験(JCOG1407)が行われたが、第一選択薬を決めるには至らなかった<sup>91)</sup>。

## C. 遠隔転移を伴う切除不能膵癌 (UR-M)

### 1) 一次治療

GEST試験は、UR-M膵癌に対するゲムシタピン単独療法、S-1単独療法、GS療法の第Ⅲ相比較試験であり、GS療法のゲムシタピン単独療法に対する優越性は示されなかったが、S-1単独療法のゲムシタピン単独療法に対する非劣性が示され<sup>92)</sup>、ゲムシタピンとともに一次治療として選択可能である。ゲムシタピン+エルロチニブ併用療法はゲムシタピン単独療法に対する優越性を示したが<sup>93)</sup>、有益性と間質性肺炎などの有害事象とのバランスから使用される機会は少ない。

FOLFIRINOX療法とゲムシタピン単独療法を比較した第Ⅲ相試験(ACCORD11試験)において、OS中央値はFOLFIRINOX群11.1か月、ゲムシタピン群6.8か月(HR0.57,  $p < 0.001$ )とFOLFIRINOX療法は有意に予後改善効果を認めた<sup>94)</sup>。発熱性好中球減少など有害事象の懸念から、本邦では減量レジメンであるmodified FOLFIRINOX療法の第Ⅱ相試験が行われ<sup>95)</sup>、OS中央値は11.2か月と原法と同等の効果を示し現在では原法より汎用されている。

MPACT試験はGnP療法とゲムシタピン単独療法を比較する第Ⅲ相試験であり、OS中央値はGnP群8.5か月、ゲムシタピン群6.7か月(HR0.72,  $p < 0.001$ )とGnP群で良好な結果となり<sup>96)</sup>、現在ではGnP療法がUR-M膵癌に対する一次治療として最も使用されているレジメンである。以上の結果より、現在GnP療法とFOLFIRINOX療法が並列した一次治療とされて

いるが、明確な患者選択方法は確立されていない。

### 2) 二次治療

二次治療以降のレジメンは標準化されておらず、ゲムシタピンベースの治療後にはフルオロウラシル、フルオロウラシルベースの治療後にはゲムシタピン関連レジメンが選択される。ゲムシタピン関連レジメン不応例に対して、リポソーム化イリノテカン(nanoliposomal irinotecan: nal-IRI)とフルオロウラシル+LVの併用療法(nal-IRI+5FU/LV)と5FU/LV療法とを比較した第Ⅲ相試験(NAPOLI-1試験)が行われ、OS中央値は6.1 vs 4.2か月で有意にnal-IRI+5FU/LV療法で良好な成績であった<sup>97)</sup>。2020年にnal-IRIが本邦で承認され、ゲムシタピン関連レジメン不応後の標準治療となっている。

生殖細胞系列のBRCA1/2変異陽性(gBRCA1/2m)で遠隔転移を有する膵癌に対して、プラチナ製剤を含む一次治療後の維持療法としてPARP阻害剤であるオラパリブの有用性がPOLO試験で検証された<sup>98)</sup>。PFS中央値がオラパリブ群7.4か月、プラセボ群3.8か月(HR0.53,  $p = 0.004$ )と有意にオラパリブで良好な結果であり、2020年12月に保険収載されている。

## おわりに

エビデンスの確立しているものを中心に、消化器がんに対する薬物療法の現状を記載したが、その他にも多くの臨床試験が進行中である。特にがん遺伝子パネル検査の普及に伴い、臓器毎の治療から遺伝子変異に基づいた臓器横断的な治療への移行している途上であることから、既存の殺細胞性抗がん剤との組み合わせを考えると治療選択肢が、加速度的に増加しており、今後さらに複雑化すると予想される。消化器領域に限らず、がん薬物領域では、適切な医療を提供するために最新の知見をアップデートすることが望まれる。

土井俊文に開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Ando N, Kato H, Igaki H, Shinoda M, Ozawa S, Shimizu H, Nakamura T, Yabusaki H, Aoyama N, Kurita A, Ikeda K, Kanda T, Tsujinaka T, Nakamura K, Fukuda H. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Annals of surgical oncology*. 19: 68-74, 2012.
- 2) Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, GebSKI V. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 12: 681-692, 2011.
- 3) Kato K, Ito Y, Daiko H, Ozawa S, Ogata T, Hara H, Kojima T, Abe T, Bamba T, Watanabe M, Kawakubo H, Shibuya Y, Tsubosa Y, Takegawa N, Kajiwara T, Baba H, Ueno M, Machida R, Nakamura K, Kitagawa Y. A randomized controlled phase III trial comparing two chemotherapy regimen and chemoradiotherapy regimen as neoadjuvant treatment for locally advanced esophageal cancer, JCOG1109 NEXt study. *Journal of Clinical Oncology*. 40: 238-238, 2022.
- 4) Ishikawa T, Yasuda T, Okayama T, Dohi O, Yoshida N, Kamada K, Uchiyama K, Takagi T, Konishi H, Shiozaki A, Fujiwara H, Konishi H, Naito Y, Teramukai S, Itoh Y. Early administration of pegfilgrastim for esophageal cancer treated with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil: A phase II study. *Cancer science*. 110: 3754-3760, 2019.
- 5) Ando N, Iizuka T, Ide H, Ishida K, Shinoda M, Nishimaki T, Takiyama W, Watanabe H, Isono K, Aoyama N, Makuuchi H, Tanaka O, Yamana H, Ikeuchi S, Kabuto T, Nagai K, Shimada Y, Kinjo Y, Fukuda H. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study-JCOG9204. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 21: 4592-4596, 2003.
- 6) Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, Mendez G, Feliciano J, Motoyama S, Lievre A, Uronis H, Elimova E, Grootsholten C, Geboes K, Zafar S, Snow S, Ko AH, Feeney K, Schenker M, Kocon P, Zhang J, Zhu L, Lei M, Singh P, Kondo K, Cleary JM, Moehler M. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. 384: 1191-1203, 2021.
- 7) Kato H, Sato A, Fukuda H, Kagami Y, Udagawa H, Togo A, Ando N, Tanaka O, Shinoda M, Yamana H, Ishikura S. A phase II trial of chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708). *Japanese journal of clinical oncology*. 39: 638-643, 2009.
- 8) Terada M, Hara H, Daiko H, Mizusawa J, Kadota T, Hori K, Ogawa H, Ogata T, Sakanaka K, Sakamoto T, Kato K, Kitagawa Y. Phase III study of tri-modality combination therapy with induction docetaxel plus cisplatin and 5-fluorouracil versus definitive chemoradiotherapy for locally advanced unresectable squamous-cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG1510: TRIANGLE). *Japanese journal of clinical oncology*. 49: 1055-1060, 2019.
- 9) Kato K, Muro K, Minashi K, Ohtsu A, Ishikura S, Boku N, Takiuchi H, Komatsu Y, Miyata Y, Fukuda H. Phase II study of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for Stage II-III esophageal squamous cell carcinoma: JCOG trial (JCOG 9906). *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 81: 684-690, 2011.
- 10) Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, Okawara G, Rosenthal SA, Kelsen DP. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 20: 1167-1174, 2002.
- 11) Ito Y, Takeuchi H, Ogawa G, Kato K, Onozawa M, Minashi K, Yano T, Nakamura K, Tsushima T, Hara H, Okuno T, Hironaka S, Nozaki I, Ura T, Chin K, Kojima T, Seki S, Sakanaka K, Fukuda H, Kitagawa Y. A single-arm confirmatory study of definitive chemoradiotherapy (dCRT) including salvage treatment in patients (pts) with clinical (c) stage II/III esophageal carcinoma (EC)(JCOG0909). *Journal of Clinical Oncology*. 36: 4051-4051, 2018.
- 12) Hayashi K, Ando N, Watanabe H, Ide H, Nagai K,

- Aoyama N, Takiyama W, Ishida K, Isono K, Makuuchi H, Imamura M, Shinoda M, Ikeuchi S, Kabuto T, Yamana H, Fukuda H. Phase II evaluation of protracted infusion of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG) Trial (JCOG9407). *Japanese journal of clinical oncology*. 31: 419-423, 2001.
- 13) Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, Kojima T, Metges JP, Li Z, Kim SB, Cho BC, Mansoor W, Li SH, Sunpaweravong P, Maqueda MA, Goekkurt E, Hara H, Antunes L, Fountzilias C, Tsuji A, Oliden VC, Liu Q, Shah S, Bhagia P, Kato K. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet (London, England)*. 398: 759-771, 2021.
- 14) Hironaka S, Tsubosa Y, Mizusawa J, Kii T, Kato K, Tsushima T, Chin K, Tomori A, Okuno T, Taniki T, Ura T, Matsushita H, Kojima T, Doki Y, Kusaba H, Fujitani K, Taira K, Seki S, Nakamura T, Kitagawa Y. Phase I/II trial of 2-weekly docetaxel combined with cisplatin plus fluorouracil in metastatic esophageal cancer (JCOG0807). *Cancer science*. 105: 1189-1195, 2014.
- 15) Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, Chin K, Kadowaki S, Ahn MJ, Hamamoto Y, Doki Y, Yen CC, Kubota Y, Kim SB, Hsu CH, Holtved E, Xynos I, Kodani M, Kitagawa Y. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 20: 1506-1517, 2019.
- 16) Kojima T, Shah MA, Muro K, Francois E, Adenis A, Hsu CH, Doi T, Moriaki T, Kim SB, Lee SH, Bennouna J, Kato K, Shen L, Enzinger P, Qin SK, Ferreira P, Chen J, Girotto G, de la Fouchardiere C, Senellart H, Al-Rajabi R, Lordick F, Wang R, Suryawanshi S, Bhagia P, Kang SP, Metges JP. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 38: 4138-4148, 2020.
- 17) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 357: 1810-1820, 2007.
- 18) Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, Kim HH, Choi JH, Kim HK, Yu W, Lee JI, Shin DB, Ji J, Chen JS, Lim Y, Ha S, Bang YJ. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 15: 1389-1396, 2014.
- 19) Yoshida K, Kodera Y, Kochi M, Ichikawa W, Kakeji Y, Sano T, Nagao N, Takahashi M, Takagane A, Watanabe T, Kaji M, Okitsu H, Nomura T, Matsui T, Yoshikawa T, Matsuyama J, Yamada M, Ito S, Takeuchi M, Fujii M. Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine Improves Efficacy in Patients With Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of JACCRO GC-07, a Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 37: 1296-1304, 2019.
- 20) Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, Miyashita K, Nishizaki T, Kobayashi O, Takiyama W, Toh Y, Nagaie T, Takagi S, Yamamura Y, Yanaoka K, Orita H, Takeuchi M. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*. 9: 215-221, 2008.
- 21) Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, Gotoh M, Fuse N, Sugimoto N, Nishina T, Amagai K, Chin K, Niwa Y, Tsuji A, Imamura H, Tsuda M, Yasui H, Fujii H, Yamaguchi K, Yasui H, Hironaka S, Shimada K, Miwa H, Hamada C, Hyodo I. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 26: 141-148, 2015.
- 22) Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *The New England journal of medicine*. 358: 36-46, 2008.
- 23) Shah MA, Bang YJ, Lordick F, Alsina M, Chen M, Hack SP, Bruey JM, Smith D, McCaffery I, Shames DS, Phan S, Cunningham D. Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma: The METGastric Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*. 3: 620-627,



- 2017.
- 24) Kang YK, Chen LT, Ryu MH, Oh DY, Oh SC, Chung HC, Lee KW, Omori T, Shitara K, Sakuramoto S, Chung IJ, Yamaguchi K, Kato K, Sym SJ, Kadowaki S, Tsuji K, Chen JS, Bai LY, Oh SY, Choda Y, Yasui H, Takeuchi K, Hirashima Y, Hagihara S, Boku N. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 23: 234-247, 2022.
- 25) Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Campos Bragagnoli A, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Kowalyszyn R, Karamouzis MV, Bruges R, Zander T, Pazo-Cid R, Hitre E, Feeney K, Cleary JM, Poulart V, Cullen D, Lei M, Xiao H, Kondo K, Li M, Ajani JA. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 398: 27-40, 2021.
- 26) Wainberg ZA, Enzinger PC, Kang Y-K, Yamaguchi K, Qin S, Lee K-W, Oh SC, Li J, Turk HM, Teixeira AC, Cardelliño GG, Guardeno R, Mitra S, Yang Y, Collins H, Catenacci DVT. Randomized double-blind placebo-controlled phase 2 study of bemarituzumab combined with modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) in first-line (1L) treatment of advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (FIGHT). *Journal of Clinical Oncology.* 39: 160-160, 2021.
- 27) 中田晃暢, 成田有季哉, 室圭. 【消化器癌の薬物治療 up-to-date】 切除不能進行・再発胃癌に対する最新の化学療法. *消化器クリニカルアップデート*. 3: 16-24, 2021.
- 28) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Ruschoff J, Kang YK. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 376: 687-697, 2010.
- 29) Ryu MH, Yoo C, Kim JG, Ryoo BY, Park YS, Park SR, Han HS, Chung IJ, Song EK, Lee KH, Kang SY, Kang YK. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 51: 482-488, 2015.
- 30) Yuki S, Shinozaki K, Kashiwada T, Kusumoto T, Iwatsuki M, Satake H, Kobayashi K, Esaki T, Nakashima Y, Kawanaka H, Emi Y, Komatsu Y, Shimokawa M, Makiyama A, Saeki H, Oki E, Baba H, Mori M. Multicenter phase II study of SOX plus trastuzumab for patients with HER2 (+) metastatic or recurrent gastric cancer: KSCC/HGCSG/CCOG/PerSeUS 1501B. *Cancer chemotherapy and pharmacology.* 85: 217-223, 2020.
- 31) Miura Y, Sukawa Y, Hironaka S, Mori M, Nishikawa K, Tokunaga S, Okuda H, Sakamoto T, Taku K, Nishikawa K, Moriwaki T, Negoro Y, Kimura Y, Uchino K, Shinozaki K, Shinozaki H, Musha N, Yoshiyama H, Tsuda T, Miyata Y, Sugimoto N, Shirakawa T, Ito M, Yonesaka K, Yoshimura K, Boku N, Noshio K, Takano T, Hyodo I. Five-weekly S-1 plus cisplatin therapy combined with trastuzumab therapy in HER2-positive gastric cancer: a phase II trial and biomarker study (WJOG7212G). *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association.* 21: 84-95, 2018.
- 32) Kurokawa Y, Sugimoto N, Miwa H, Tsuda M, Nishina S, Okuda H, Imamura H, Gamoh M, Sakai D, Shimokawa T, Komatsu Y, Doki Y, Tsujinaka T, Furukawa H. Phase II study of trastuzumab in combination with S-1 plus cisplatin in HER2-positive gastric cancer (HERBIS-1). *Br J Cancer.* 110: 1163-1168, 2014.
- 33) Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, Dogan Y, Gebauer B, Schumacher G, Reichardt P. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer—a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 47: 2306-2314, 2011.
- 34) Kang JH, Lee SI, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, Hwang IG, Lee SC, Nam E, Shin DB, Lee J, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK, Park SH. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *Journal of clinical oncology : official journal of the*

- American Society of Clinical Oncology. 30: 1513-1518, 2012.
- 35) Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, Mansoor W, Fyfe D, Madhusudan S, Middleton GW, Swinson D, Falk S, Chau I, Cunningham D, Kareclas P, Cook N, Blazeby JM, Dunn JA. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 15: 78-86, 2014.
- 36) Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, Dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalberg JR, Chau I, Campbell W, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L, Schwartz JD, Tabernero J. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 383: 31-39, 2014.
- 37) Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim TY, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 15: 1224-1235, 2014.
- 38) Shitara K, Takashima A, Fujitani K, Koeda K, Hara H, Nakayama N, Hironaka S, Nishikawa K, Makari Y, Amagai K, Ueda S, Yoshida K, Shimodaira H, Nishina T, Tsuda M, Kurokawa Y, Tamura T, Sasaki Y, Morita S, Koizumi W. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE): an open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology.* 2: 277-287, 2017.
- 39) Bando H, Shimodaira H, Fujitani K, Takashima A, Yamaguchi K, Nakayama N, Takahashi T, Oki E, Azuma M, Nishina T, Hironaka S, Komatsu Y, Shitara K. A phase II study of nab-paclitaxel in combination with ramucirumab in patients with previously treated advanced gastric cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 91: 86-91, 2018.
- 40) Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang YJ, Frommer RS, Shah M, Ghorri R, Joe AK, Pruitt SK, Diaz LA, Jr. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 38: 1-10, 2020.
- 41) Fuchs CS, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandala M, Ryu MH, Fornaro L, Olesinski T, Caglevic C, Chung HC, Muro K, Van Cutsem E, Elme A, Thuss-Patience P, Chau I, Ohtsu A, Bhagia P, Wang A, Shih CS, Shitara K. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: 2-year update of the randomized phase 3 KEYNOTE-061 trial. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association.* 25: 197-206, 2022.
- 42) Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, Chung HC, Chen JS, Muro K, Kang WK, Yeh KH, Yoshikawa T, Oh SC, Bai LY, Tamura T, Lee KW, Hamamoto Y, Kim JG, Chin K, Oh DY, Minashi K, Cho JY, Tsuda M, Chen LT. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 390: 2461-2471, 2017.
- 43) Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau HT, Prokharau A, Alsina M, Ghidini M, Faustino C, Gorbunova V, Zhavrid E, Nishikawa K, Hosokawa A, Yalcin S, Fujitani K, Beretta GD, Van Cutsem E, Winkler RE, Makris L, Ison DH, Tabernero J. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018.
- 44) Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, Chung HC, Kawakami H, Yabusaki H, Lee J, Saito K, Kawaguchi Y, Kamio T, Kojima A, Sugihara M, Yamaguchi K. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 382: 2419-2430, 2020.
- 45) André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M,

- Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 350: 2343-2351, 2004.
- 46) Haller DG, Taberero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, Hill M, Gilberg F, Rittweger K, Schmoll HJ. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 29: 1465-1471, 2011.
- 47) Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Coureau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 22: 229-237, 2004.
- 48) Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzen F, Cassidy J. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 26: 2013-2019, 2008.
- 49) Yamada Y, Takahari D, Matsumoto H, Baba H, Nakamura M, Yoshida K, Yoshida M, Iwamoto S, Shimada K, Komatsu Y, Sasaki Y, Satoh T, Takahashi K, Mishima H, Muro K, Watanabe M, Sakata Y, Morita S, Shimada Y, Sugihara K. Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 14: 1278-1286, 2013.
- 50) Yamazaki K, Nagase M, Tamagawa H, Ueda S, Tamura T, Murata K, Eguchi Nakajima T, Baba E, Tsuda M, Moriwaki T, Esaki T, Tsuji Y, Muro K, Taira K, Denda T, Funai S, Shinozaki K, Yamashita H, Sugimoto N, Okuno T, Nishina T, Umeki M, Kurimoto T, Takayama T, Tsuji A, Yoshida M, Hosokawa A, Shibata Y, Suyama K, Okabe M, Suzuki K, Seki N, Kawakami K, Sato M, Fujikawa K, Hirashima T, Shimura T, Taku K, Otsuji T, Tamura F, Shinozaki E, Nakashima K, Hara H, Tsushima T, Ando M, Morita S, Boku N, Hyodo I. Randomized phase III study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (WJOG4407G). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 27: 1539-1546, 2016.
- 51) Yamada Y, Denda T, Gamoh M, Iwanaga I, Yuki S, Shimodaira H, Nakamura M, Yamaguchi T, Ohori H, Kobayashi K, Tsuda M, Kobayashi Y, Miyamoto Y, Kotake M, Shimada K, Sato A, Morita S, Takahashi S, Komatsu Y, Ishioka C. S-1 and irinotecan plus bevacizumab versus mFOLFOX6 or CapeOX plus bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (TRICOLORE): a randomized, open-label, phase III, noninferiority trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 29: 624-631, 2018.
- 52) Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Taberero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocáková I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Williams R, Rong A, Wiezorek J, Sidhu R, Patterson SD. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 369: 1023-1034, 2013.
- 53) Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, Heinemann V, Tejpar S, Melezínek I, Beier F, Stroh C, Rougier P, van Krieken JH, Ciardiello F. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 33: 692-700, 2015.
- 54) Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, Heinemann V, Van Cutsem E, Pignon JP, Taberero J, Cervantes A, Ciardiello F. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomised trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2017.
- 55) Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, Mezi S, Tomasello G, Ronzoni M, Zaniboni A, Tonini G, Carlomagno C, Allegrini G, Chiara S, D'Amico M, Granetto C, Cazzaniga M, Boni L, Fontanini G, Falcone A. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup

- analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* 16: 1306-1315, 2015.
- 56) André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fouchardiere C, Rivera F, Elez E, Bendell J, Le DT, Yoshino T, Van Cutsem E, Yang P, Farooqui MZH, Marinello P, Diaz LA, Jr. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 383: 2207-2218, 2020.
- 57) Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, von Moos R, Viéitez JM, Bouché O, Borg C, Steffens CC, Alonso-Orduña V, Schlichting C, Reyes-Rivera I, Bendahmane B, André T, Kubicka S. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 14: 29-37, 2013.
- 58) Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, Ciuleanu TE, Portnoy DC, Van Cutsem E, Grothey A, Prausová J, Garcia-Alfonso P, Yamazaki K, Clingan PR, Lonardi S, Kim TW, Simms L, Chang SC, Nasroulah F. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 16: 499-508, 2015.
- 59) Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko V, Ferry D, McKendrick J, Polikoff J, Tellier A, Castan R, Allegra C. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 30: 3499-3506, 2012.
- 60) Shitara K, Yonesaka K, Denda T, Yamazaki K, Moriwaki T, Tsuda M, Takano T, Okuda H, Nishina T, Sakai K, Nishio K, Tokunaga S, Yamanaka T, Boku N, Hyodo I, Muro K. Randomized study of FOLFIRI plus either panitumumab or bevacizumab for wild-type KRAS colorectal cancer-WJOG 6210G. *Cancer science.* 107: 1843-1850, 2016.
- 61) Hecht JR, Cohn A, Dakhil S, Saleh M, Piperdi B, Cline-Burkhardt M, Tian Y, Go WY. SPIRITT: A Randomized, Multicenter, Phase II Study of Panitumumab with FOLFIRI and Bevacizumab with FOLFIRI as Second-Line Treatment in Patients with Unresectable Wild Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical colorectal cancer.* 14: 72-80, 2015.
- 62) Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, Wasan H, Ciardiello F, Loupakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau HT, Garcia-Alfonso P, Pfeiffer P, Orlov S, Lonardi S, Elez E, Kim TW, Schellens JHM, Guo C, Krishnan A, Dekervel J, Morris V, Calvo Ferrandiz A, Tarpgaard LS, Braun M, Gollerkeri A, Keir C, Maharry K, Pickard M, Christy-Bittel J, Anderson L, Sandor V, Tabernero J. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 381: 1632-1643, 2019.
- 63) Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, Desai J, Hill A, Axelson M, Moss RA, Goldberg MV, Cao ZA, Ledeine JM, Maglinte GA, Kopetz S, André T. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 18: 1182-1191, 2017.
- 64) Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, Morse MA, Van Cutsem E, McDermott R, Hill A, Sawyer MB, Hendlisz A, Neyns B, Svrcek M, Moss RA, Ledeine JM, Cao ZA, Kamble S, Kopetz S, André T. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 36: 773-779, 2018.
- 65) Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, Esaki T, Kato K, Komatsu Y, Yuki S, Masuishi T, Nishina T, Ebi H, Sawada K, Taniguchi H, Fuse N, Nomura S, Fukui M, Matsuda S, Sakamoto Y, Uchigata H, Kitajima K, Kuramoto N, Asakawa T, Olsen S, Odegaard JI, Sato A, Fujii S, Ohtsu A, Yoshino T. Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Nature medicine.* 27: 1899-1903, 2021.
- 66) Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, McWilliams RR, Fakhri M, VanderWalde A, Swanton C, Kurzrock R, Burris H, Sweeney C, Bose R, Spigel DR, Beattie MS, Blotner S, Stone A, Schulze K, Cuchelkar V, Hainsworth J. Pertuzumab plus trastuzumab for



- HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol.* 20: 518-530, 2019.
- 67) Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, Yamazaki K, Shimada Y, Tabernero J, Komatsu Y, Sobrero A, Boucher E, Peeters M, Tran B, Lenz HJ, Zaniboni A, Hochster H, Cleary JM, Prenen H, Benedetti F, Mizuguchi H, Makris L, Ito M, Ohtsu A. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 372: 1909-1919, 2015.
- 68) Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouche O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England).* 381: 303-312, 2013.
- 69) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 359: 378-390, 2008.
- 70) Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet (London, England).* 391: 1163-1173, 2018.
- 71) Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Breder V, Gerolami R, Masi G, Ross PJ, Song T, Bronowicki JP, Ollivier-Hourmand I, Kudo M, Cheng AL, Llovet JM, Finn RS, LeBerre MA, Baumhauer A, Meinhardt G, Han G. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England).* 389: 56-66, 2017.
- 72) Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, Blanc JF, Chung HC, Baron AD, Pfiffer TE, Okusaka T, Kubackova K, Trojan J, Sastre J, Chau I, Chang SC, Abada PB, Yang L, Schwartz JD, Kudo M. 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.* 16: 859-870, 2015.
- 73) Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, Cicin I, Merle P, Chen Y, Park JW, Blanc JF, Bolondi L, Klumpen HJ, Chan SL, Zagonel V, Pressiani T, Ryu MH, Venook AP, Hessel C, Borgman-Hagey AE, Schwab G, Kelley RK. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 379: 54-63, 2018.
- 74) Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, Nault JC, Neumann U, Ricke J, Sangro B, Schirmacher P, Verslype C, Zech CJ, Arnold D, Martinelli E. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 30: 871-873, 2019.
- 75) Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, Anthony A, Corrie P, Falk S, Finch-Jones M, Wasan H, Ross P, Wall L, Wadsley J, Evans JTR, Stocken D, Praseedom R, Ma YT, Davidson B, Neoptolemos JP, Iveson T, Raftery J, Zhu S, Cunningham D, Garden OJ, Stubbs C, Valle JW, Bridgewater J. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 20: 663-673, 2019.
- 76) Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, Madhusudan S, Iveson T, Hughes S, Pereira SP, Roughton M, Bridgewater J. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 362: 1273-1281, 2010.
- 77) Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, Katayama H, Ueno M, Ikeda M, Ozaka M, Okano N, Sugimori K, Fukutomi A, Hara H, Mizuno N, Yanagimoto H, Wada K, Tobimatsu K, Yane K, Nakamori S, Yamaguchi H, Asagi A, Yukisawa S, Kojima Y, Kawabe K, Kawamoto Y, Sugimoto R, Iwai T, Nakamura K, Miyakawa H, Yamashita T, Hosokawa A, Ioka T, Kato N, Shioji K, Shimizu K, Nakagohri T, Kamata K, Ishii H, Furuse J. Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract can-

- cer: the FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 30: 1950-1958, 2019.
- 78) Sakai D, Kanai M, Kobayashi S, Eguchi H, Baba H, Seo S, Taketomi A, Takayama T, Yamaue H, Ishioka C, Sho M, Takeyama Y, Fujimoto J, Toyoda M, Shimizu J, Goto T, Yoshimura K, Hatano E, Nagano H, Ioka T. Randomized phase III study of gemcitabine, cisplatin plus S-1 (GCS) versus gemcitabine, cisplatin (GC) for advanced biliary tract cancer (KHBO1401-MITSUBA). *Annals of Oncology*. 29: viii205, 2018.
- 79) Bekaii-Saab TS, Valle JW, Van Cutsem E, Rimassa L, Furuse J, Ioka T, Melisi D, Macarulla T, Bridgewater J, Wasan H, Borad MJ, Abou-Alfa GK, Jiang P, Lihou CF, Zhen H, Asatiani E, Félix L, Vogel A. FIGHT-302: first-line pemigatinib vs gemcitabine plus cisplatin for advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 rearrangements. *Future oncology (London, England)*. 16: 2385-2399, 2020.
- 80) Makawita S, G KA-A, Roychowdhury S, Sadeghi S, Borbath I, Goyal L, Cohn A, Lamarca A, Oh DY, Macarulla T, R TS, Howland M, Li A, Cho T, Pande A, Javle M. Infigratinib in patients with advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 gene fusions/translocations: the PROOF 301 trial. *Future oncology (London, England)*. 16: 2375-2384, 2020.
- 81) Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, Falk S, Gillmore R, Wadsley J, Patel K, Anthoney A, Maraveyas A, Iveson T, Waters JS, Hobbs C, Barber S, Ryder WD, Ramage J, Davies LM, Bridgewater JA, Valle JW. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 22: 690-701, 2021.
- 82) Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, Paulson AS, Borad MJ, Gallinson D, Murphy AG, Oh DY, Dotan E, Catenacci DV, Van Cutsem E, Ji T, Lihou CF, Zhen H, Félix L, Vogel A. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 21: 671-684, 2020.
- 83) Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, Cleary JM, Catenacci DV, Borad MJ, Bridgewater J, Harris WP, Murphy AG, Oh DY, Whisenant J, Lowery MA, Goyal L, Shroff RT, El-Khoueiry AB, Fan B, Wu B, Chamberlain CX, Jiang L, Gliser C, Pandya SS, Valle JW, Zhu AX. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 21: 796-807, 2020.
- 84) Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, Normanno N, Scarpa A, Robson M, Meric-Bernstam F, Wagle N, Stenzinger A, Bonastre J, Bayle A, Michiels S, Bièche I, Rouleau E, Jezdic S, Douillard JY, Reis-Filho JS, Dienstmann R, André F. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of Oncology*. 31: 1491-1505, 2020.
- 85) Unno M, Motoi F, Matsuyama Y, Satoi S, Matsumoto I, Aosasa S, Shirakawa H, Wada K, Fujii T, Yoshitomi H, Takahashi S, Sho M, Ueno H, Kosuge T. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP-05). *Journal of Clinical Oncology*. 37: 189-189, 2019.
- 86) Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, Okamura Y, Konishi M, Matsumoto I, Kaneoka Y, Shimizu Y, Nakamori S, Sakamoto H, Morinaga S, Kainuma O, Imai K, Sata N, Hishinuma S, Ojima H, Yamaguchi R, Hirano S, Sudo T, Ohashi Y. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet (London, England)*. 388: 248-257, 2016.
- 87) Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, Faluy O, O'Reilly DA, Cunningham D, Wadsley J, Darby S, Meyer T, Gillmore R, Anthoney A, Lind P, Glimelius B, Falk S, Izbicki JR, Middleton GW, Cummins S, Ross PJ, Wasan H, McDonald A, Crosby T, Ma YT, Patel K, Sherriff D, Soomal R, Borg D, Sothi S, Hammel P, Hackert T, Jackson R, Büchler MW. 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 (London, England)*. 389: 1011-1024, 2017.
- 88) Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, Choné L, Francois E, Artru P, Biagi

- JJ, Lecomte T, Assenat E, Faroux R, Ychou M, Volet J, Sauvanet A, Breysacher G, Di Fiore F, Cripps C, Kavan P, Texereau P, Bouhier-Leporrier K, Khemissa-Akouz F, Legoux JL, Juzyna B, Gourgou S, O'Callaghan CJ, Jouffroy-Zeller C, Rat P, Malka D, Castan F, Bachet JB. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 379: 2395-2406, 2018.
- 89) Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouché O, Bosset JF, Aparicio T, Mineur L, Azzedine A, Hammel P, Butel J, Stremmsdoerfer N, Maingon P, Bedenne L. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 19: 1592-1599, 2008.
- 90) Loehrer PJ, Sr., Feng Y, Cardenas H, Wagner L, Brell JM, Cella D, Flynn P, Ramanathan RK, Crane CH, Alberts SR, Benson AB, 3rd. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 29: 4105-4112, 2011.
- 91) Ozaka M, Ueno M, Ishii H, Mizusawa J, Katayama H, Kataoka T, Okusaka T, Ikeda M, Miwa H, Kaneko S, Maesono T, Mizuno N, Yamamoto T, Kawamoto Y, Todaka A, Kamata K, Hisano T, Fujimori N, Furuse J. Randomized phase II study of modified FOLFIRINOX versus gemcitabine plus nab-paclitaxel combination therapy for locally advanced pancreatic cancer (JCOG1407). *Journal of Clinical Oncology*. 39: 4017-4017, 2021.
- 92) Ueno H, Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, Yanagimoto H, Boku N, Fukutomi A, Sugimori K, Baba H, Yamao K, Shimamura T, Sho M, Kitano M, Cheng AL, Mizumoto K, Chen JS, Furuse J, Funakoshi A, Hatori T, Yamaguchi T, Egawa S, Sato A, Ohashi Y, Okusaka T, Tanaka M. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 31: 1640-1648, 2013.
- 93) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figier A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W. 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 Trials Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 25: 1960-1966, 2007.
- 94) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardiere C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Pere-Verge D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 364: 1817-1825, 2011.
- 95) Ozaka M, Ishii H, Sato T, Ueno M, Ikeda M, Uesugi K, Sata N, Miyashita K, Mizuno N, Tsuji K, Okusaka T, Furuse J. A phase II study of modified FOLFIRINOX for chemotherapy-naive patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 81: 1017-1023, 2018.
- 96) Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 369: 1691-1703, 2013.
- 97) Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, Dean A, Shan YS, Jameson G, Macarulla T, Lee KH, Cunningham D, Blanc JF, Hubner RA, Chiu CF, Schwartzmann G, Siveke JT, Braiteh F, Moyo V, Belanger B, Dhindsa N, Bayever E, Von Hoff DD, Chen LT. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 387: 545-557, 2016.
- 98) Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, Park JO, Hochhauser D, Arnold D, Oh DY, Reinacher-Schick A, Tortora G, Algül H, O'Reilly EM, McGuinness D, Cui KY, Schlienger K, Locker GY, Kindler HL. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 381: 317-327, 2019.

## 著者プロフィール



土井 俊文 Toshifumi Doi

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学・助教

略 歴：2007年 京都府立医科大学医学部 卒業

社会保険京都病院（現：JCHO 京都鞍馬口医療センター）研修医

2009年 大津市民病院 消化器内科 専攻医

2013年 京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学 入学

2017年 京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学 修了

京都第一赤十字病院 消化器内科 医長

2019年 京都第一赤十字病院 臨床腫瘍部 兼任

2020年 現職

専門分野：消化器がん薬物療法，胆膵内視鏡，腫瘍免疫学

- 主な業績：1. Yoshida J, Ishikawa T, Doi T, Ota T, Yasuda T, Okayama T, Sakamoto N, Inoue K, Dohi O, Yoshida N, Kamada K, Uchiyama K, Takagi T, Konishi H, Naito Y, Itoh Y. Clinical significance of soluble forms of immune checkpoint molecules in advanced esophageal cancer. *Med Oncol*. 2019 May 27; **36** (7): 60. doi: 10.1007/s12032-019-1285-x.
2. Sakakida T, Sato H, Doi T, Kawakami T, Nakatsugawa Y, Nishimura K, Yamada S, Fujii H, Tomatsuri N, Okuyama Y, Kimura H, Yoshida N. A Bile Duct Stone Formation around a Fish Bone as a Nidus after Pancreatoduodenectomy. *Case Rep Gastroenterol*. 2018 Feb 13; **12** (1): 69-75.
3. Doi T, Ishikawa T, Okayama T, Oka K, Mizushima K, Yasuda T, Sakamoto N, Katada K, Kamada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Naito Y, Itoh Y. The JAK/STAT pathway is involved in the upregulation of PD-L1 expression in pancreatic cancer cell lines. *Oncol Rep*. 2017 Mar; **37** (3): 1545-1554.
4. Ishikawa T, Yasuda T, Doi T, Okayama T, Sakamoto N, Gen Y, Dohi O, Yoshida N, Kamada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Konishi H, Yagi N, Kokura S, Naito Y, Itoh Y. The amino acid-rich elemental diet Elental® preserves lean body mass during chemo- or chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Oncol Rep*. 2016 Aug; **36** (2): 1093-100.
5. Ishikawa T, Adachi S, Okayama T, Kokura S, Mizushima K, Doi T, Matsuyama T, Sakamoto N, Katada K, Kamada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Naito Y, Itoh Y, Yoshikawa T. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 inhibition increases the antitumor activity of adoptive T-cell therapy when carried out with naive rather than differentiated T cells. *Oncol Rep*. 2015 May; **33** (5): 2545-52.