

CQ5-2-1 遠隔転移を有する膵癌に対して推奨される一次化学療法は何か？

【推奨】

遠隔転移を有する膵癌に対する一次化学療法としては、FOLFIRINOX療法、ゲムシタビン塩酸塩単剤治療、ゲムシタビン塩酸塩＋エルロチニブ塩酸塩併用治療、またはS-1単剤治療が推奨される(グレードA)。ただし、FOLFIRINOX療法は、化学療法に十分な経験のある医師のもとで、全身状態(PS)、年齢、骨髄機能、黄疸・下痢の有無、UGT1A1の遺伝子多型などを考慮し、実施に際しては、緊急時にも適切な対応ができるよう、有害事象に対する十分な観察と対策が必要である。

■エビデンス

切除不能膵癌の7-8割は遠隔転移を有しており、残りの2-3割が局所進行例である。膵癌に対する化学療法の開発は、従来、切除不能膵癌を対象として進められてきたが、近年では遠隔転移例のみを対象とする臨床試験も報告されている。これまでに報告された臨床試験の結果から、遠隔転移を有する膵癌に対して推奨される一次化学療法について検討した。

1. ゲムシタビン塩酸塩単剤治療

1997年BurrissらはKarnofsky performance status(KPS)50-70%の症例を70%含む切除不能膵癌患者126例に対してゲムシタビン塩酸塩とフルオロウラシルの第III相試験を行った。ゲムシタビン塩酸塩群の生存期間中央値が5.65カ月でフルオロウラシル群(4.41カ月)に比し有意($p=0.0025$)に延長し、ゲムシタビン塩酸塩群の1年生存率が18%でフルオロウラシル群(2%)に比し有意に良好であった。ゲムシタビン塩酸塩群の無増悪生存期間中央値は2.33カ月であり、フルオロウラシル群(0.92カ月)に比し有意($P=0.0025$)に延長したことを明らかにした。さらに、ゲムシタビン塩酸塩群の症状緩和効果は23.8%で、フルオロウラシル群(4.8%)に比し有意($p=0.0022$)に効果が認められたことから¹⁾(レベルII)、ゲムシタビン塩酸塩単剤が切除不能膵癌患者に対する第一選択薬として位置づけられた。

その後、マトリックスメタロプロテアーゼであるマリマスタット^{*2)}、BAY12-9566^{*3)}、エキサテカン^{*4)}とゲムシタビン塩酸塩とを各々比較する第III相試験が行われたが²⁻⁴⁾(レベルII)、これらの試験においてもゲムシタビン塩酸塩の生存期間が有意に延長あるいは延長する傾向が示されている。

2. ゲムシタビン塩酸塩をベースとした併用療法(表6)

ゲムシタビン塩酸塩は種々の抗癌剤と併用され、ゲムシタビン塩酸塩単剤と比較検討されてきた^{5-23,25-30)}(レベルII)。このうち、ゲムシタビン塩酸塩単剤に対して生存期間における優越性が示されたのは、ゲムシタビン塩酸塩＋エルロチニブ塩酸塩併用療法²³⁾(レベルII)とゲムシタビン塩酸塩＋ナブパクリタキセル^{*}併用療法²⁰⁾(レベルII)の2つの治療法のみであった(後述)。

多くの試験では有意な延命効果は示されなかったが、これらの試験のメタアナリシスが数本報告されている。ゲムシタビン塩酸塩＋プラチナ製剤(オキサリプラチンあるいはシスプラチン^{*})の併用療法とゲムシタビン塩酸塩単剤のpooled analysisでは、生存期間のHRが0.81($p=0.031$)であり、このうち

PS=0の患者においてはHR:0.72(p = 0.063)で、より有用であったことが明らかにされた³²⁾(レベルI)。その他のメタアナリシスでは

- ゲムシタビン塩酸塩+抗がん剤(カペシタビン*、フルオロウラシル、プラチナ製剤、イリノテカン塩酸塩のいずれか)併用³³⁾(レベルI)
- ゲムシタビン塩酸塩+カペシタビン*併用³⁴⁾(レベルI)
- ゲムシタビン塩酸塩+オキサリプラチン併用³⁴⁾(レベルI)
- ゲムシタビン塩酸塩+プラチナ製剤併用^{35,36)}(レベルI)
- ゲムシタビン塩酸塩+フルオロウラシル併用^{35,37)}(レベルI)

が有用であると報告されているが、複数の異なるレジメンを解析しているため、特定のレジメンの有用性を示しているものではない。

米国では癌の家族歴、特に膵癌の家族歴がある転移病変を有する膵癌患者にプラチナ製剤を含む化学療法を行うと、膵癌の家族歴のない患者に比し有意に生存期間が延長するとの報告がなされた³⁸⁾(レベルIv)。『NCCNガイドライン』(2014年版)でも遺伝性膵癌の可能性がある転移病変を有する膵癌患者に対してゲムシタビン塩酸塩+シスプラチン*の併用の推奨度がカテゴリ-2Aに変更されており、一部の遺伝子変異を有する患者においてシスプラチン*併用治療が有用な治療のひとつとして挙げられている。今後、わが国においても検証していく必要があると考えられる。

3. ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法

エルロチニブ塩酸塩は上皮成長因子受容体のチロシンキナーゼを選択的に阻害する分子標的治療薬である。切除不能膵癌569名を対象に、ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用群、ゲムシタビン塩酸塩単剤群の2群に分けた第III相試験²³⁾(表6)では、ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用群の生存期間中央値は6.2カ月で、ゲムシタビン塩酸塩単剤群(5.9カ月)より有意に生存期間の延長が認められた。一方、エルロチニブ塩酸塩には有害事象として発疹などの皮膚症状が高頻度に報告されている。欧米でのランダム化二重盲検第III相臨床試験において282例中203例(72%)に発疹が認められ²³⁾(レベルII)、切除不能膵癌を対象としたゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用の国内第II相臨床試験において、106例中99例(93.4%)に発疹が認められたが、93.8%がgrade2以下であった³⁹⁾(レベルIII)。一方、発疹のgrade 2以上の群の平均生存期間、1年生存率はgrade 1以下の群に比し有意に良好であった²³⁾。ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法の延命効果は大きくなく、また有害事象が増強する傾向を認めることから、ゲムシタビン塩酸塩単剤療法を完全に凌駕する新たな標準治療としてのコンセンサスは得られていない。わが国においても切除不能膵癌患者107例に対して国内第II相試験が行われ、ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法の生存期間中央値が9.23カ月と比較的良好であり忍容性も示されたため、わが国でも保険適用が承認されている³⁹⁾(レベルIII)。

4. S-1単剤治療

わが国においてS-1は種々の癌に対して用いられているが、膵癌に対しても国内後期第II相試験が

実施され、奏効率は37.5%で、無増悪生存期間中央値は3.7カ月、生存期間中央値は9.2カ月であった⁴⁰⁾(レベルIII)。さらに、日本および台湾の切除不能膵癌に対するゲムシタビン塩酸塩+S-1併用療法(GS療法)、ゲムシタビン塩酸塩単剤、S-1単剤の第III相試験(GEST試験)が行われ、ゲムシタビン塩酸塩単剤とS-1単剤の比較では生存期間のHRが0.96、97.5%CIが0.78~1.18であり、ゲムシタビン塩酸塩単剤に対するS-1単剤の非劣性が示された。QOLはゲムシタビン塩酸塩単剤とS-1単剤で差が認められなかった³⁴⁾(レベルII)。

S-1単剤治療の有害事象としてGEST試験では食欲不振、下痢、口内炎などの消化器症状が高頻度に認められており、また、腎機能障害のある患者では有害事象が出やすいことから慎重投与が望まれる。

5. ゲムシタビン塩酸塩+S-1 併用療法(GS療法)

切除不能膵癌に対してゲムシタビン塩酸塩単剤あるいはS-1単剤治療の有用性が報告されてきたことから、ゲムシタビン塩酸塩+S-1併用療法の有用性についてわが国で検討されている⁴¹⁾(レベルIII)^{42,43)}(レベルII)。GEST試験ではゲムシタビン塩酸塩+S-1併用療法(GS療法)、ゲムシタビン塩酸塩単剤の生存期間中央値はそれぞれ10.1カ月、8.8カ月で、HR:0.88であり、GS療法の生存期間はゲムシタビン塩酸塩単剤と比較して有意な改善は認められなかった⁹⁾(レベルII)。

6. オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩、フルオロウラシル、ホリナートカルシウム併用療法(FOLFIRINOX療法)

PS0-1の遠隔転移を有する膵癌患者324例を対象にオキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩、フルオロウラシル、ホリナートカルシウム併用療法(FOLFIRINOX療法)群、ゲムシタビン塩酸塩単剤群に無作為に分け検討した。FOLFIRINOX療法の生存期間は11.1カ月、ゲムシタビン塩酸塩単剤は6.8カ月であり、HRは0.57(95%CI:0.45~0.73、 $p<0.001$)とFOLFIRINOX療法において有意な生存期間の延長を認めた。FOLFIRINOX療法の有害事象としては、grade 3以上の好中球減少(45.7%)、発熱性好中球減少症(5.4%)、血小板減少(9.1%)、下痢(12.7%)、末梢神経障害(9.0%)が、ゲムシタビン塩酸塩単剤より高頻度に出現していた³¹⁾(レベルII)。わが国でもFOLFIRINOX療法の第II相試験が行われ、生存期間中央値10.7カ月、無増悪生存期間中央値5.6カ月、奏効率38.9%と海外の試験と遜色ない成績が報告されている⁴⁴⁾(レベルIII)。ただし、grade 3以上の白血球減少が44.4%、好中球減少77.8%、発熱性好中球減少症22.2%とさらに強い毒性が報告されており、また、試験には厳格な適格基準をみだす条件の良い膵癌患者のみが登録されている点にも留意する必要がある。よって、FOLFIRINOX療法の適応に関しては、全身状態(PS)、年齢、骨髄機能(好中球数、血小板数)、黄疸や下痢の有無など十分に考慮し、適切と判断される患者に対しては第一選択とすることを勧告されるべきである。イリノテカン塩酸塩の代謝に関与するUGT1A1の遺伝子多型に関しても、イリノテカン塩酸塩による重篤な副作用(特に好中球数減少)発現の可能性が高くなるため、事前に検査すべきである。また、イリノテカン塩酸塩は胆汁排泄型の薬剤であり、胆道の閉塞や胆管ステントトラブルにより有害事象が増強される可能性があるため、膵頭部癌症例や胆管ステント留置例では注意が必要である。治療開始後も、骨髄抑制、発

熱性好中球減少症、消化器毒性(下痢、食欲不振、悪心・嘔吐)、末梢神経障害などの有害事象に十分注意を払い、適切かつ迅速に対応する必要がある。

7. ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル*併用療法

ナブパクリタキセル*はアルブミンにパクリタキセルを結合させナノ粒子化した製剤で、前臨床試験、臨床第 I、II 相試験の結果、ゲムシタビン塩酸塩との併用によりゲムシタビン塩酸塩単剤を上回る効果が期待されてきた。遠隔転移を有する肺癌患者 842 例を対象に行われた第 III 相試験の結果、ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル*併用群の生存期間中央値は 8.5 カ月、ゲムシタビン塩酸塩単剤群は 6.7 カ月、HR は 0.72(95%CI: 0.617~0.835、 $p=0.000015$)であり、両群間には有意な差が認められた。ゲムシタビン塩酸塩単剤に比べゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル*併用療法は重篤な有害事象の増加が少なく、忍容性も示されたことから²⁰⁾(レベル II)、ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル*併用療法は遠隔転移を有する肺癌患者の今後の有力な治療法のひとつとなる可能性がある。わが国では現時点で保険未収載であり、現在国内での治験が進行中である。

■明日への提言

遠隔転移を有する肺癌に対して推奨される一次化学療法として、従来のゲムシタビン塩酸塩単剤治療、ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法、S-1 単剤治療に加え、2013 年 12 月に FOLFIRINOX 療法が保険収載されたことにより、治療選択肢が広がった。ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル*併用療法に関しても、日本人の有効性と安全性を明らかにすべく国内試験が進行中である。一方、どの治療法をどのような患者に適応すべきかは十分に明らかにされておらず、今後の臨床データの蓄積や前向き臨床試験などにより明確にされることを期待したい。

表 6 切除不能膵癌に対する主なランダム化比較試験

報告者 報告年	抗がん薬	患者数	生存期間中央値 (月)	ハザード比 (95%CI)	p値
Burris ¹⁾ 1997	GEM	63	5.7	NA	<0.01
	フルオロウラシル	63	4.4		
Berlin ⁵⁾ 2002	GEM	162	5.4	NA	0.09
	GEM+フルオロウラシル	160	6.7		
Riess ⁶⁾ 2005	GEM	236	6.2	NA	0.68
	GFF	230	5.9		
Herrmann ⁷⁾ 2007	GEM	159	7.2	NA	0.23
	GEM+カペシタビン*	160	8.4		
Cunningham ⁸⁾ 2009	GEM	266	6.2	0.86 (0.72-1.02)	0.08
	GEM+カペシタビン*	267	7.1		
Ueno ⁹⁾ 2013	GEM	277	8.8	0.96 (0.78-1.18)	<0.01
	S-1	280	9.7		
	GEM+S-1	275	10.1		
Colucci ¹⁰⁾ 2002	GEM	54	4.6	NA	0.48
	GEM+シスプラチン*	53	6.9		
Heinemann ¹¹⁾ 2006	GEM	97	6.0	0.80 (NA)	0.15
	GEM+シスプラチン*	98	7.5		
Colucci ¹²⁾ 2010	GEM	199	8.3	1.10 (0.89-1.35)	0.38
	GEM+シスプラチン*	201	7.2		
Louvet ¹³⁾ 2005	GEM	156	7.1	0.83 (0.65-1.05)	0.13
	GEM(FDR)+オキサリプラチン	157	9.0		
Poplin ¹⁴⁾ 2009	GEM	275	4.9	0.83 (0.69-1.00)	0.04
	GEM(FDR)	277	6.2		
	GEM(FDR)+オキサリプラチン	272	5.7		
Rocha Lima ¹⁵⁾ 2004	GEM	180	6.6	NA	0.79
	GEM+イリノテカン塩酸塩	180	6.3		
Stathopoulos ¹⁶⁾ 2006	GEM	70	6.5	NA	0.97
	GEM+イリノテカン塩酸塩	60	6.4		
Abou-Alfa ¹⁷⁾ 2006	GEM	174	6.2	NA	0.52
	GEM+エキサテカン*	175	6.7		
Oettle ¹⁸⁾ 2005	GEM	282	6.3	0.98 (0.82-1.18)	0.85
	GEM+ペメトレキセド*	283	6.2		
Von Hoff ¹⁹⁾ 2013	GEM	430	6.7	0.72 (0.62-0.83)	<0.01
	GEM+ナブパクリタキセル*	431	8.5		
Bramhall ²⁰⁾ 2002	GEM	119	5.4	0.99 (0.76-1.30)	0.95
	GEM+マリマスタット*	120	5.4		
Van Cutsem ²¹⁾ 2004	GEM	347	6.0	1.03 (0.86-1.23)	0.75
	GEM+ティピファンブ*	341	6.3		
Moore ²²⁾ 2007	GEM	284	5.9	0.82 (0.69-0.99)	0.04
	GEM+エルロチニブ塩酸塩	285	6.2		
Van Cutsem ²³⁾ 2009	GEM+エルロチニブ塩酸塩	301	6.0	0.89 (0.74-1.07)	0.21
	GEM+エルロチニブ塩酸塩+ペバシズマブ*	306	7.1		
Kindler ²⁴⁾ 2010	GEM	300	5.9	1.04 (0.88-1.24)	0.95
	GEM+ペバシズマブ*	302	5.8		
Philip ²⁵⁾ 2010	GEM	371	5.9	1.06 (0.91-1.23)	0.23
	GEM+セツキシマブ*	372	6.3		
Kindler ²⁶⁾ 2011	GEM	316	8.3	1.01 (0.79-1.30)	0.54
	GEM+アキシチニブ*	316	8.5		
Gonçalves ²⁷⁾ 2012	GEM	52	9.2	1.27 (0.84-1.93)	0.23
	GEM+ソラフェニブ*	52	8.0		
Rougier ²⁸⁾ 2013	GEM	275	7.8	1.17 (0.92-1.47)	0.20
	GEM+アフリベルセプト*	271	6.5		
Renj ²⁹⁾ 2005	GEM	47	NA	0.65 (0.43-0.99)	0.047
	PEFG*	51	NA		
Conroy ³⁰⁾ 2011	GEM	171	6.8	0.57 (0.45-0.73)	<0.01
	FOLFIRINOX	171	11.1		

GEM : ゲムシタピン塩酸塩, FDR : 定速静注法 (fixed dose rate infusion), GFF : ゲムシタピン塩酸塩+フルオロウラシル+ホリナートカルシウム, PEFG : ゲムシタピン塩酸塩+シスプラチン*+フルオロウラシル+エビルビシン*, FOLFIRINOX : オキサリプラチン+イリノテカン塩酸塩+フルオロウラシル+ホリナートカルシウム

■引用文献

- 1) =2013年度版の1)
- 2) =2)
- 3) =3)
- 4) =4)
- 5) =7)
- 6) Riess H, Helm A, Niedergethmann M, et al. A randomised, prospective, multicenter, phase III trial of gemcitabine, 5-fluorouracil (5-FU), folinic acid vs. gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; 23(16S) : 1092s (abstr 4009)
- 7) =10)
- 8) =11)
- 9) =34)
- 10) =12)
- 11) =13)
- 12) Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1645-1651.
- 13) Chao Y, Wu CY, Wang JP, et al. A randomized controlled trial of gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine alone in the treatment of metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013 ; 72 : 637-642.
- 14) =14)
- 15) =15)
- 16) =16)
- 17) =17)
- 18) =18)
- 19) =19)
- 20) Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 1691-1703.
- 21) =21)
- 22) =20)
- 23) =5)
- 24) Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 2231-2237.
- 25) =22)
- 26) =23)
- 27) =25)
- 28) Gonçalves A, Gilibert M, François E, et al. BAYPAN study: a double-blind phase III randomized trial comparing gemcitabine plus sorafenib and gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2012 ; 23 : 2799-2805.
- 29) Rougier P, Riess H, Manges R, et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group phase III study evaluating aflibercept in patients receiving first-line treatment with gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2013 ; 49 : 2633-2642.
- 30) Reni M, Cordio S, Milandri C, et al. Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2005 ; 6 : 369-376.
- 31) =38)
- 32) =26)
- 33) =27)
- 34) =28)

- 35) =29)
- 36) =30)
- 37) =31)
- 38) =32)
- 39) =6)
- 40) =33)
- 41) =35)
- 42) =36)
- 43) =37)
- 44) Ikeda K, Okusaka T, Fukutomi A, et al. Phase 2 study of FOLFIRINOX as 1st-line therapy for metastatic pancreatic cancer. JSCO 2013 oral presentation (O15-1)