

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、またはゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法が推奨される(グレードA)。ただし、化学療法に十分な経験のある医師のもとで、全身状態(PS)や骨髄機能などより、これらの治療法が適切と判断される症例を選択して実施する。これらの治療法が適切と判断されない場合は、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)。

### ■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<sup>1)</sup>(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<sup>\*2)</sup>、BAY12-9566<sup>\*3)</sup>、エキサテカン<sup>\*4)</sup>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<sup>2-4)</sup>(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<sup>5-23,25-30)</sup>(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<sup>23)</sup>(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<sup>20)</sup>(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<sup>\*</sup>)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<sup>32)</sup>(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<sup>33)</sup>(レベルI)
- ゲムシタビン塩酸塩+カペシタビン\*併用<sup>34)</sup>(レベルI)
- ゲムシタビン塩酸塩+オキサリプラチン併用<sup>34)</sup>(レベルI)
- ゲムシタビン塩酸塩+プラチナ製剤併用<sup>35,36)</sup>(レベルI)
- ゲムシタビン塩酸塩+フルオロウラシル併用<sup>35,37)</sup>(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<sup>38)</sup>(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<sup>23)</sup>(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<sup>23)</sup>(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<sup>39)</sup>(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<sup>23)</sup>。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<sup>39)</sup>(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<sup>40)</sup>(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<sup>34)</sup>(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<sup>41)</sup>(レベルIII)<sup>42,43)</sup>(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<sup>9)</sup>(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、レボ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grade 3以上の有害事象としては、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<sup>31)</sup>(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おり<sup>44)</sup>(レベルIII)、2013年12月に「治癒切除不能な膵癌」に対する薬事承認を取得した。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いる点や、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、適切と判断される症例を選択して実施する。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。

FOLFIRINOX療法は、その強い毒性が懸念され、2014年の本ガイドライン改訂時には他の治療法と並列での推奨としていたが、有効性の面ではゲムシタビン塩酸塩単剤を有意に上回る治療法であり、承認後の実臨床での経験も蓄積されつつあることから、第一選択での推奨とした。

\*注:本邦では活性のあるL体のみのレボホリナートカルシウムとして開発され、保険適用となっている。

## 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ある。遠隔転移を有する膵癌患者 861 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 カ月であり、HR は 0.72(95%CI: 0.62~0.83、 $p<0.001$ )と両群間に有意な差を認めた。ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法の grade 3 以上の有害事象は、ゲムシタビン塩酸塩単剤に比べ、好中球減少(38%)、白血球減少(31%)、疲労(17%)、末梢神経障害(17%)、下痢(6%)が高頻度に出現していたが、血小板減少(13%)、貧血(13%)、発熱性好中球減少症(3%)の頻度は同程度であった<sup>20)</sup>(レベル II)。わが国で行われた第 I/II 相試験でも、奏効率 44.1%、無増悪生存期間中央値 5.6 カ月、生存期間中央値 13.5 カ月と良好な成績が報告されており、grade 3 以上の有害事象として白血球減少(52.9%)と好中球減少(67.6%)が海外の試験より高頻度に見られたものの、発熱性好中球減少症は 2.9%と海外試験と同頻度であり、忍容性も示されている<sup>45)</sup>(レベル III)。この結果により、2014 年 12 月に「治療切除不能な膵癌」に対して薬事承認を取得している。

ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法のゲムシタビン塩酸塩単剤に対する生存期間の HR は 0.72(FOLFIRINOX 療法は 0.57)であったが、消化器毒性や発熱性好中球減少症の点から忍容性は FOLFIRINOX 療法に優ると考えられ、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膵癌患者に対する有力な治療法のひとつと位置づけられる。以上より、ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法を FOLFIRINOX 療法と同様に第一選択での推奨とした。

## ■明日への提言

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、2014 年 12 月にゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法が保険収載された。膵癌診療ガイドラインの推奨も 2013 版では「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)」、改訂版では「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。」、今回の再改訂版では「FOLFIRINOX 療法、またはゲムシタビン塩酸塩＋ナブパクリタキセル併用療法が推奨される(グレード A)。ただし、化学療法に十分な経験のある医師のもとで、全身状態(PS)や骨髄機能などより、これらの治療法が適切と判断される症例を選択して実施する。これらの治療法が適切と判断されない場合は、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)。」と変更され、治療選択肢が広がった。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 <sup>1)</sup> 1997	GEM	63	5.7	NA	<0.01
	フルオロウラシル	63	4.4		
Berlin <sup>5)</sup> 2002	GEM	162	5.4	NA	0.09
	GEM+フルオロウラシル	160	6.7		
Riess <sup>6)</sup> 2005	GEM	236	6.2	NA	0.68
	GFF	230	5.9		
Herrmann <sup>7)</sup> 2007	GEM	159	7.2	NA	0.23
	GEM+カペシタビン*	160	8.4		
Cunningham <sup>8)</sup> 2009	GEM	266	6.2	0.86 (0.72-1.02)	0.08
	GEM+カペシタビン*	267	7.1		
Ueno <sup>9)</sup> 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 <sup>10)</sup> 2002	GEM	54	4.6	NA	0.48
	GEM+シスプラチン*	53	6.9		
Heinemann <sup>11)</sup> 2006	GEM	97	6.0	0.80 (NA)	0.15
	GEM+シスプラチン*	98	7.5		
Colucci <sup>12)</sup> 2010	GEM	199	8.3	1.10 (0.89-1.35)	0.38
	GEM+シスプラチン*	201	7.2		
Louvvet <sup>13)</sup> 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 <sup>14)</sup> 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 <sup>15)</sup> 2004	GEM	180	6.6	NA	0.79
	GEM+イリノテカン塩酸塩	180	6.3		
Stathopoulos <sup>16)</sup> 2006	GEM	70	6.5	NA	0.97
	GEM+イリノテカン塩酸塩	60	6.4		
Abou-Alfa <sup>17)</sup> 2006	GEM	174	6.2	NA	0.52
	GEM+エキサテカン*	175	6.7		
Oettle <sup>18)</sup> 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 <sup>19)</sup> 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 <sup>20)</sup> 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 <sup>21)</sup> 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 <sup>22)</sup> 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 <sup>23)</sup> 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 <sup>24)</sup> 2010	GEM	300	5.9	1.04 (0.88-1.24)	0.95
	GEM+ペバシズマブ*	302	5.8		
Philip <sup>25)</sup> 2010	GEM	371	5.9	1.06 (0.91-1.23)	0.23
	GEM+セツキシマブ*	372	6.3		
Kindler <sup>26)</sup> 2011	GEM	316	8.3	1.01 (0.79-1.30)	0.54
	GEM+アキシチニブ*	316	8.5		
Gonçalves <sup>27)</sup> 2012	GEM	52	9.2	1.27 (0.84-1.93)	0.23
	GEM+ソラフェニブ*	52	8.0		
Rougier <sup>28)</sup> 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		
Reni <sup>29)</sup> 2005	GEM	47	NA	0.65 (0.43-0.99)	0.047
	PEFG*	51	NA		
Conroy <sup>30)</sup> 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) Okusaka T, Ikeda M, Fukutomi A, et al. Phase II study of FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Sci.* 2014 ; 105 : 1321–6.
- 45) Kasuga A, Ueno H, Ikeda M, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics (PK) of weekly nab-paclitaxel (P) plus Gemcitabine (G) in Japanese patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (MPC): phase I/ II trial. APA/JPS 45<sup>th</sup> Anniversary Meeting (abstr 14200)