

消化器疾患診療の最前線

21. 進行膵癌に対する薬物療法の現況

北海道大学病院 消化器内科
 助教 結城敏志
 北海道大学病院 腫瘍センター
 診療教授 小松嘉人
 北海道大学病院 消化器内科
 教授 坂本直哉

はじめに

切除不能進行膵癌に対する治療は5-FUに対する優越性を示した¹⁾塩酸ゲムシタピン(GEM)が長きにわたり標準的薬物療法の地位を揺るぎないものとしてきた。それ以降、GEMと他の薬剤との併用療法が開発されてきたが、その大部分はGEM単剤への優越性を示すことができず、唯一、優越性を示したGEM+エルロチニブ併用療法においても、生存期間中央値はGEM単剤の5.91ヵ月に対し、エルロチニブ併用で6.24ヵ月(ハザード比0.82、 $p=0.038$)²⁾と臨床医を十分に満足させるものではなかった。

本邦では2006年8月にS-1が膵癌に対して適応追加となり³⁾、日本オリジナルの治療としてGEM+S-1併用療法(GS療法)の第II相試験が複数行われ、有望視される結果を元に第III相試験(GEST試験)へと移行したものの、残念ながらGEM単剤療法に対する優越性を示すことができず(GEM単剤8.8ヵ月 vs GS療法10.1ヵ月、ハザード比0.88、 $p=0.15$)⁴⁾、GEM単剤を遙かに凌駕する新治療の出現が待ち望まれていた。

FOLFIRINOX療法の華々しい登場

2010年6月、シカゴで開催された米国臨床腫瘍

学会(American Society of Clinical Oncology: ASCO)のOral会場にて膵癌薬物療法の歴史を大きく変える発表がなされた。フランスの研究グループから発表された遠隔転移を有する膵癌に対してGEM単剤療法に対するFOLFIRINOX療法の優越性を検証したACCORD-11試験⁵⁾である。FOLFIRINOX療法は5-FU、レボホリナート、オキサリプラチン、イリノテカンの4剤併用療法であり、図1に示すスケジュールで投与し、これを2週間ごとに繰り返す治療法である。

本試験は全生存期間を主要評価項目に設定し、ハザード比0.70(GEM単剤7ヵ月→FOLFIRINOX療法10ヵ月)を見込んで開始されたが、生存期間中央値はGEM単剤が6.8ヵ月であるのに対して、FOLFIRINOX療法で11.1ヵ月(ハザード比0.57、 $p<0.001$)と驚異的な成績が報告された(図2)。また、無増悪生存期間(GEM単剤3.3ヵ月 vs FOLFIRINOX療法6.4ヵ月、ハザード比0.47、 $p<0.001$)、奏効率(GEM単剤9.4% vs FOLFIRINOX療法31.6%、 $p<0.001$)のいずれもFOLFIRINOX療法が優越性を示し、完全勝利を収めた。驚異的な有効性を示したものの懸念されるのは有害事象であり、Grade 3以上の有害事象は、好中球数減少(21.0% vs 45.7%、 $p<0.001$)、発熱性好中球減少症(1.2% vs 5.4%、 $p=0.03$)、血小板数減少(3.6% vs 9.1%、 $p=0.04$)、下痢(1.8% vs 12.7%、 $p<0.001$)、末梢性感覚ニューロパチー(0% vs 9.0%、 $p<0.001$)においてFOLFIRINOX療法で有意に高率であり、有害事象に対する対応が重要な鍵になることが示された。

本邦においても日本人に対する安全性と有効性を検証するためにFOLFIRINOX療法の第II相臨床試験⁶⁾が行われ、36例と少人数の試験ではあるものの、主要評価項目の奏効率が38.9%と原法と同等以上の有効性を示した。しかし、日本人におけるGrade 3以上の好中球数減少、発熱性好中球減少症の頻度はそれぞれ77.8%、22.2%と原法との相違が見受けられた。このように高率にGrade 3以上の有害事象が生じるため、ACCORD-11試験が

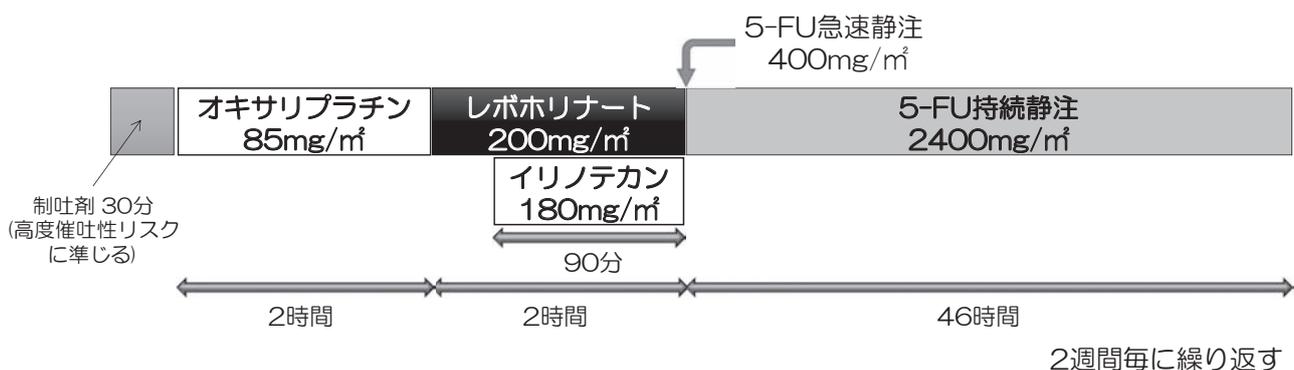


図1: FOLFIRINOX療法の投与スケジュール

報告された後、海外では減量レジメン (modified FOLFIRINOX ; mFOLFIRINOX) の開発が開始され、報告が行われてきた⁷⁾。本邦でも5-FU急速静注を除き、イリノテカンを150mg/m²に減量したmFOLFIRINOX療法の第II相試験⁸⁾が報告され、奏効率 37.7%、無増悪生存期間中央値 5.5ヵ月、生存期間中央値 11.2ヵ月と原法に匹敵する有効性を示した一方、Grade 3以上の有害事象は好中球数減少46.4%、発熱性好中球減少症 8.7%と上記Full doseの第II相臨床試験と比較し、低率で収まっている。日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group : JCOG) では局所進行膵癌を対象とした新規試験において、このmFOLFIRINOXレジメンを採用しており、実地診療においても汎用されることが予想される。

安全性と有効性のバランスがとれた

GEM+ナブパクリタキセル療法

FOLFIRINOXの登場から遅れること2.5年、2013年1月、サンフランシスコで開催された2013 Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI) にて新たな一次化学療法の試験結果が報告された。遠隔転移を有する膵癌の初回化学療法としてGEM単剤に対するGEM+ナブパクリタキセル (nab-PTX) 療法の優越性を検証したM-PACT試験である⁹⁾。nab-PTXはパクリタキセルと人血清アルブミンからなるナノ粒子パクリタキセル製剤であり、アルブミンと結合させることにより溶媒なしで投与可能となった。それにより過敏症予防のための前投薬不要、点滴時間の短縮、アルコール過敏症患者への投与を可能とした薬剤である。本併用療法は第I/II相試験¹⁰⁾が先行して実施され、推奨用量はGEM 1000mg/m²+nab-PTX 125mg/m²を1、8、15日目に投与し、4週毎に繰り返す投与方法となった (図3)。症例数は少ないものの、12.2ヵ月の生存期間中央値を報告し、標準治療であるGEM単剤に対する優越性を検証することになった経緯がある。

M-PACT試験は転移性膵癌患者を対象とした無作為化比較第III相試験であり、主要評価項目の全生

存期間においてハザード比 0.769を見込んで開始されたが、生存期間中央値はGEM単剤が6.7ヵ月であるのに対して、GEM+nab-PTX療法で8.5ヵ月 (ハザード比 0.72, p<0.001) とnab-PTXの上乗せによる生存期間延長が示された (図4)。また、無増悪生存期間 (GEM単剤 3.7ヵ月 vs GEM+nab-PTX療法 5.5ヵ月、ハザード比 0.69, p<0.001)、奏効率 (GEM単剤 7% vs GEM+nab-PTX療法 23%, p<0.001) のいずれもGEM+nab-PTX療法が優越性を示した。Grade 3以上の有害事象に関しては、好中球数減少 (27% vs 38%)、発熱性好中球減少症 (1% vs 3%)、血小板数減少 (9% vs 13%)、下痢 (1% vs 6%)、末梢性感覚ニューロパチー (1% vs 17%) とマネージメントに難渋するようなものではなかった。

本邦においても日本人に対する安全性と有効性を検証するためにGEM+nab-PTX療法の第I/II相臨床試験¹¹⁾が行われ、34例と少数数の試験ではあるものの、原法と同量での安全性が示された。有効性に関しても奏効率 58.8%、無増悪生存期間中央値 6.5ヵ月、生存期間中央値 13.5ヵ月と原法と同等以上の有効性を示されている。

おわりに

GEM+nab-PTX療法は生存期間・無増悪生存期間共にFOLFIRINOX療法には劣るハザード比ではあるが、その有害事象の程度から本邦の一次化学療法として頻用されているレジメンである。現在は若年者で良好な全身状態の症例にFOLFIRINOX療法

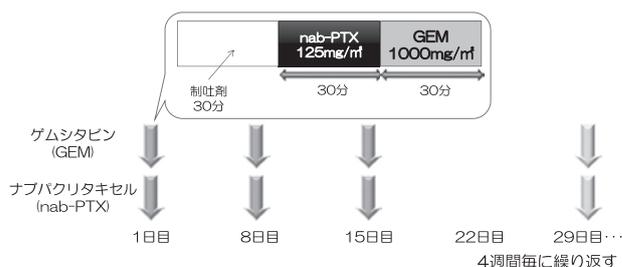


図3: GEM+nab-PTX療法の投与スケジュール

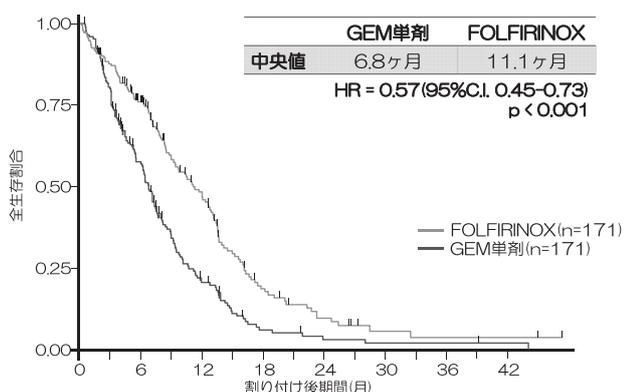


図2: ACCORD-11試験: 全生存期間

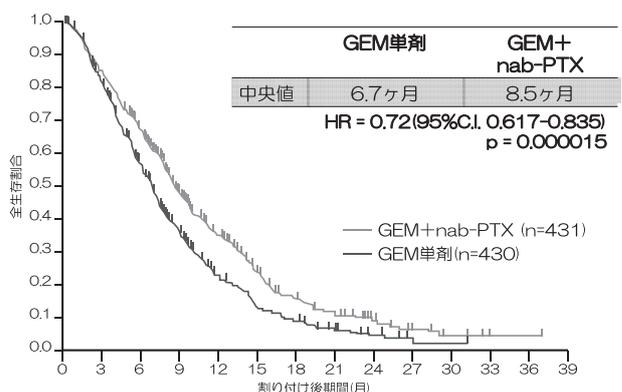


図4: M-PACT試験: 全生存期間

が選択されるケースが多いが、今後はこの2つの有効レジメンをどのように選択していくかを議論する必要がある。

北海道が生んだ昭和の名横綱、千代の富士も膵癌に打ち勝つことはできなかった。予後不良の代名詞として名高い膵癌に対して、FOLFIRINOX療法・GEM+nab-PTX療法で満足することなく、さらなる治療成績向上を目指して、開発を進めていく必要があると考える。

参考文献

- 1) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997 Jun;15 (6) :2403-13.
- 2) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. 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. *J Clin Oncol.* 2007 May 20;25 (15) :1960-6.
- 3) Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, et al. A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008 Apr;61 (4) :615-21.
- 4) Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. 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. *J Clin Oncol.* 2013 May 1;31 (13) :1640-8.
- 5) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011 May 12;364 (19) :1817-25.
- 6) 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 Oct;105 (10) :1321-6.
- 7) Mahaseth H, Brucher E, Kauh J, et al. Modified FOLFIRINOX regimen with improved safety and maintained efficacy in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas.* 2013 Nov;42 (8) :1311-5.
- 8) Ueno M, Ozaka M, Ishii H, et al. Phase II study of modified FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer. *ASCO Annual Meeting, 2016*
- 9) Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013 Oct 31;369 (18) :1691-703.
- 10) Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol.* 2011 Dec 1;29 (34) :4548-54.
- 11) Ueno H, Ikeda M, Ueno M, et al. Phase I/II study of nab-paclitaxel plus gemcitabine for chemotherapy-naïve Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016 Mar;77 (3) :595-603.

北海道医報ファイルについて

北海道医報本誌を1年分綴ることができるファイルを用意しております。

ご希望の方には無償にてお送りいたしますので、下記まで送付先ならびに希望数をご連絡ください。

記

申込先：北海道医師会事業第一課

〒060-8627 札幌市中央区大通西6丁目

TEL 011-231-7661 FAX 011-252-3233

E-mail ihou@m.douji.jp

