

CQ

生殖細胞系列 *BRCA1/2* の病的バリエーションの保有者で、一次治療のプラチナレジメンに一定期間病勢進行が抑えられた遠隔転移を有する膵癌患者に対してオラパリブによる維持療法は推奨されるか？

ステートメント

オラパリブによる維持療法を治療選択肢の一つとして提案する。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：C（弱い）]

解説

PARP 阻害薬のオラパリブによる維持療法は、生殖細胞系列 *BRCA1/2* 遺伝子(g*BRCA*)の病的バリエーションの保有者で、一次治療のプラチナレジメンで16週以上病状進行が抑えられた遠隔転移を有する膵癌患者に対しプラセボと比べて無増悪生存期間を延長することがPOLO試験で示された（中央値7.4ヵ月 vs 3.8ヵ月、ハザード比0.53、95%信頼区間0.35–0.82¹⁾）。本邦ではオラパリブは2020年12月に「*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法」として薬事承認された。コンパニオン診断薬である BRACAnalysis 診断システム検査も同時に承認されており、検査のアクセスに関しても体制が整備されている。全生存期間では統計学的な有意差を認めなかったが、後治療の関与も推測される。後治療を受けた患者の割合はオラパリブ群では48.9%であったのに対しプラセボ群は74.2%と多く、さらにプラセボ群では14.5%の患者がPOLO試験外でオラパリブを含むPARP阻害薬の投与を受けていた。2021年1月のGastrointestinal Cancers Symposiumで報告された全生存期間の最終結果でも統計学的な有意差は認めなかったが、3年生存割合は33.9%であった（プラセボ群は17.8%）²⁾。

NCCNのガイドラインではFOLFIRINOX療法が奏効した場合、より副作用の少ないレジメン（カペシタビン単独療法、5FU±イリノテカン塩酸塩、FOLFOX療法）で維持療法を行うことも提案されているが³⁾、本邦の膵癌診療ガイドラインでは治療が奏効した場合の維持療法の有用性についてはこれまで言及されておらず、切除不能膵癌に対する化学療法では投与継続困難な有害事象の発現または病態が明らかに進行するまで投与することが提案されてきた。オラパリブの主な有害事象としては貧血や疲労が挙げられるが、FOLFIRINOX療法およびmodified FOLFIRINOX療法で見られるような末梢神経障害に関しては報告されていない^{1, 4, 5)}。QOLスコアに関してもPOLO試験ではプラセボ群と有意差はなかったと報告されている¹⁾。

プラセボと比べて生存期間延長という益が示されておらず、ガイドライン作成委員会では「提案」は強すぎるという意見も出たが、内服薬による治療選択肢が新たに増え、またFOLFIRINOX/modified FOLFIRINOX療法の継続と比べると害は軽減することから、ステ

ートメントは「オラパリブによる維持療法を治療選択肢の一つとして提案する」とした。

▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
9%（4名）	78%（36名）	2%（1名）	0%（0名）	11%（5名）

明日への提言

gBRCA に病的バリエーションを有する膵癌の頻度は膵癌全体の約5%と高くはないものの、オラパリブは卵巣癌、乳癌、前立腺癌に対しても本邦で保険承認されており、膵癌においても実地臨床で投与可能となったことは意義が大きいと考える。本ステートメントではPOLO試験と同じく一次治療の遠隔転移を有する膵癌患者に対象を限定したが、国内承認は「BRCA 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法」であり、一次治療で遠隔転移例という制約はない。さらなる検討が進み、より広い病態にエビデンスが集積することを期待したい。

引用文献

1. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 2019 Jul 25;381(4):317-327. （ランダム）
2. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Overall survival from the phase 3 POLO trial: Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. Journal of Clinical Oncology 2021 39:3_suppl, 378-378. （ランダム）
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:Pancreatic Adenocarcinoma. Version 1:2021. <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/pancreas/english/pancreatic.pdf>（ガイドライン）
4. 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. （非ランダム）
5. Ozaka M, Ishii H, Sato T, et al. A phase II study of modified FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2018 Jun;81(6):1017-1023. （非ランダム）