

【SC-4 CQの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issues)				
近年の膵癌に対する化学療法の開発は、局所進行切除不能例と遠隔転移例を区別した治療開発がすすめられている。これまでに報告された臨床試験の結果から、局所進行切除不能膵癌に対する一次化学療法として何が推奨されるか、また切除不能症例のうち切除可能となる症例はどの程度あるのか、などが明確になれば治療法を選択するうえで大きな助けになることが期待される。				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	☒ 指定なし・ ()			
疾患・病態	局所進行切除不能膵癌、一次化学療法			
地理的要件	指定なし			
その他				
I (Interventions)		C (Comparisons, Controls, Comparators)		
FOLFIRINOX療法、ゲムシタビン+ナブパ		ゲムシタビン単独療法		
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O ₁	全生存期間の延長	益	9 点	○
O ₂	奏効割合	益	6 点	○
O ₃	発熱性好中球減少症	害	6 点	○
O ₄	末梢神経障害	害	6 点	○
O ₅	間質性肺炎	害	6 点	○
O ₆	食欲不振	害	6 点	○
O ₇	悪心	害	6 点	○
O ₈	下痢	害	5 点	○
O ₉	疲労	害	5 点	○
O ₁₀	コンバージョン手術への移行率	益	4 点	×
作成したCQ				
局所進行切除不能膵癌に対して一次化学療法は何が推奨されるか？				

【SR-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	肺癌診療ガイドライン
対象	局所進行切除不能肺癌
介入	FOFIRINOX
対照	ゲムシタビン

* バイアスリスク，非直接性

各ドメインの評価は「高（－2）」，「中／疑い（－1）」，「低（0）」の3段階。

まともは「高（－2）」，「中（－1）」，「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

* * 上昇要因

各項目の評価は「高（＋2）」，「中（＋1）」，「低（0）」の3段階。

まともは「高（＋2）」，「中（＋1）」，「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカムごとに別紙にまとめる。

エビデンス総体

エビデンス総体								リスク人数（アウトカム率）												
アウトカム	研究数 デザイン／	* バイアス リスク	* 非一貫性	* 不精確性	* 非直接性	* その他（出版バ イアスなど）	* （観察研究） 上昇要因	対照群 分母	対照群 分子	(%)	介入群 分母	介入群 分子	(%)	効果指標 （種類）	効果指標 統合値	95 % 信頼区 間	の強さ * * エビデ ンス	* * * 重要 性	コメント	
全生存期間	RCT/1	0	0	0	-2	0		171			171			HR	0.57	0.45-0.73	弱(C)	9		
発熱性好中球減少 傾向	RCT/1	0	0	0	-1	0		189	2	1.2	166	9	5.4	RR	4.58	1.005- 20.89	中(B)	6		
間質性肺炎	RCT/1	0	0	0	-1	0		NA	NA	NA	NA	NA	NA				非常に 弱(D)	6		
末梢神経障害	RCT/1	0	0	0	-1	0		169	0	0	166	15	9	RR	31.56	1.90-52.14	中(B)	5		
疲労	RCT/1	0	0	0	-2	0		169	30	17.8	165	39	23.6	RR	1.33	0.87-2.04	中(B)	5		
奏効割合	RCT/1	0	0	0	-2	0		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	中(B)	8		
食欲不振	RCT/1	0	0	0	-1	0		225	NA	NA	215	NA	NA	NA	NA	NA	中(B)	5		
全生存期間	準RCT/1	-2	0	0	0	0					62				1年生 生存割合	95% CI, 64.9-86.0	弱(C)	9		
発熱性好中球減少 傾向	準RCT/1	-2	0	0	0	0						62	5		8.1		弱(C)	6		
間質性肺炎	準RCT/1	-2	0	0	0	0						NA	NA				非常に 弱(D)	6		
末梢神経障害	準RCT/1	-2	0	0	0	0						62	16		25.8		弱(C)	5		
疲労	準RCT/1	-2	0	0	0	0						62	3		4.8		弱(C)	5		
奏効割合	準RCT/1	-2	0	0	0	0						62			29.1		弱(C)	8		
食欲不振	準RCT/1	-2	0	0	0	0						62	10		16.1		弱(C)	5		

コメント（該当するセルに記入）

【SR-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイド ライン	膵癌診療ガイドライン
対象	局所進行切除不能膵癌
介入	ゲムシタビン＋ナブパクリタキセル
対照	ゲムシタビン

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は「高（－2）」、「中／疑い（－1）」、「低（0）」の3段階。
まともは「高（－2）」、「中（－1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

*上昇要因
各項目の評価は「高（＋2）」、「中（＋1）」、「低（0）」の3段階。
まともは「高（＋2）」、「中（＋1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。
アウトカムごとに別紙にまとめる。

エビデンス総体								リスク人数（アウトカム率）						効果指標（種類）	効果指標統合値	95％信頼区間	の強さ *エビデンス	*重要性	コメント
アウトカム	研究数 デザイン／	*バイアスリスク	*非一貫性	*不精確性	*非直接性	*その他（出版バイアスなど）	*（観察研究） 上昇要因	対照群分母	対照群分子	（％）	介入群分母	介入群分子	（％）						
全生存期間	RCT/1	0	0	0	-2	0		430			171			HR	0.72	0.62-0.83	弱(C)	9	
発熱性好中球減少 翔	RCT/1	0	0	0	-1	0		402	6	1	421	14	3	RR	2.23	0.86-5.74	中(B)	6	
間質性肺炎	RCT/1	0	0	0	-1	0		NA	NA	NA	NA	NA	NA				非常に弱(D)	6	
末梢神経障害	RCT/1	0	0	0	-1	0		402	3	1	421	70	17	RR	22.28	7.07-70.19	中(B)	5	
疲労	RCT/1	0	0	0	-1	0		402	27	7	421	70	17	RR	2.48	1.62-3.78	中(B)	5	
奏効割合	RCT/1	0	0	0	-2	0		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	中(B)	8	
食欲不振	RCT/1	0	0	0	-1	0		225	NA	NA	215	NA	NA	NA	NA	NA	中(B)	5	
全生存期間	RCT/1	-2	0	0	0	0					63				1年生 存割合	70.7－89.9	弱(C)	9	
発熱性好中球減少 翔	RCT/1	-2	0	0	0	0					63	3	4.8				弱(C)	6	
間質性肺炎	RCT/1	-2	0	0	0	0					N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	非常に弱(D)	6	
末梢神経障害	RCT/1	-2	0	0	0	0					63	23	36.5				弱(C)	5	
疲労	RCT/1	-2	0	0	0	0					63	0	0				弱(C)	5	
奏効割合	RCT/1	-2	0	0	0	0					63		42.1				弱(C)	8	
食欲不振	RCT/1	-2	0	0	0	0					63	4	6.3				弱(C)	5	

コメント（該当するセルに記入）

診療ガイド ライン	膵癌診療ガイドライン
対象	局所進行切除不能膵癌
介入	S1
対照	ゲムシタビン

アウトカムごとに別紙にまとめる。

エビデンス総体								リスク人数（アウトカム率）												
アウトカム	研究数	研究デザイン	*バイアスリスク	*非一貫性	*不精確性	*非直接性	*その他（出版バイアスなど）	*（観察研究） *上昇要因	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標（種類）	効果指標統合値	95%信頼区間	の強さ *エビデンス	*重要 *性	コメント
全生存期間	RCT/1		0	0	0	-1	0		277			171			HR	0.72	0.62-0.83	中(B)	9	
発熱性好中球減少 翔	RCT/1		0	0	0	-1	0		273	1	0.4	272	1	3	RR	2.23	0.86-5.74	中(B)	6	
間質性肺炎	RCT/1		0	0	0	-1	0		273	5	1.8	272	0	0	RR	0.09	0.01-1.64	中(B)	6	
末梢神経障害	RCT/1		0	0	0	-1	0		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	5		
疲労	RCT/1		0	0	0	-1	0		273	10	3.7	272	18	6.6	RR	1.81	0.85-3.84	中(B)	5	
奏効割合	RCT/1		0	0	0	-1	0		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	中(B)	8		
食欲不振	RCT/1		0	0	0	-1	0		273	NA	NA	215	NA	NA	NA	NA	中(B)	5		

[illegible]

【SR-11 システマティックレビューレポートのまとめ】

1. エビデンス収集 本邦において局所進行切除不能膵癌に対する薬事承認が得られており、日常診療において使用可能な一次化学療法には、ゲムシタビン塩酸塩単独療法、S-1 単独療法、FOLFIRINOX 療法、ゲムシタビン塩酸塩+ ナブパクリタキセル併用療法がある。よって、CQ「局所進行切除不能膵癌に対して推奨される一次化学療法は何が推奨されるか?」に対しては、この4つの化学療法レジメンが候補となり、本CQでの検討対象とした。また、化学療法の治療開発は、遠隔転移例と局所進行例の両者を合わせた切除不能膵癌を対象として進められてきた経緯があるため、エビデンスの収集においては、局所進行例のみに限定せずに行った。検索対象データベースと検索式は次の通りである。

"pancreatic neoplasms/drug therapy"[majr] AND (advanced[tiab] OR unresectable[tiab] OR inoperable[tiab]) AND "first-line"[tiab] AND (english[la] OR japanese[la]) AND 2020:2024/01[dp]

上記にて検索した結果、PubMed で 162 件を特定。ハンドサーチ 4 件を加え一次スクリーニングで 26件を採用、二次スクリーニングでは第 3 相試験ではない文献、統計的にゲムシタビンとの比較を担保していない文献 22 件を削除し、4 件を採用した。

2. 各アウトカムの結果

ゲムシタビン塩酸塩単独療法を除く 3つの化学療法レジメンのエビデンスは、すべてゲムシタビン塩酸塩単独療法を対照群とした第 3 相比較試験の結果に基づくものであった。S-1単独療法、切除不能膵癌を対象とした 1 編の RCT (Ueno 2013)のみであり、局所進行例は 24%含まれていた。FOLFIRINOX 療法、ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法は RCT が 1 編ずつ(Conroy 2011、Von Hoff 2013)であったが、どちらも遠隔転移例のみを対象としていた。局所進行膵癌を対象としたFOLFIRINOX 療法、ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法を比較したRCTは第 2 相試験 (Ozaka 2023)ではあるが、症例設定根拠としてゲムシタビン塩酸塩単独療法の1年生存割合を閾値として設定しており、統計学的な比較可能性を担保していた。

1全生存期間

S-1 単独療法のハザード比は、0.96(95%信頼区間 0.78-1.18)でありS-1 単独療法のゲムシタビン塩酸塩単独療法に対する非劣性は示された。FOLFIRINOX 療法、ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法のハザード比は、0.57(95%信頼区間 0.45-0.73)、0.72(95%信頼区間 0.62-0.83)と報告されており、ゲムシタビン塩酸塩単独療法に対する優越性が報告されている。FOLFIRINOX療法とゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法を比較したRCTの結果より、閾値として設定したゲムシタビン塩酸塩単独療法の1年生存割合53%をFOLFIRINOX療法とゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法いずれも大きく超える結果を示した。

【RC-1 推奨文草案（Individual perspective）】

1. CQ 局所進行切除不能膵癌に対して一次化学療法は何が推奨されるか？		
2. 推奨文草案 FOLFIRINOX療法を行うことを提案する。 ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法を行うことを提案する。 上記が行えない場合、ゲムシタビン塩酸塩単独療法、S-1単独療法を行うことを提案する。		
3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や意向（検討したアウトカム別に、一連の価値観を想定する） 本CQに対する推奨の作成にあたっては、第3相試験やそれに準ずる試験の結果を重要視した。「全生存期間(の延長)」を最も重要とする益のアウトカムとし、治療関連死のリスクやQOLの低下に影響する重要な有害事象である「発熱性好中球減少症」、「間質性肺炎(ILD)」、「末梢神経障害」、「疲労」を害のアウトカムとして採用した。本邦での日常診療において、局所進行切除不能膵癌に対して使用されているゲムシタビン塩酸塩単独療法、S-1単独療法、FOLFIRINOX療法、およびゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法の4つのレジメンを本CQに対する検討対象とした。		
4. CQ に対するエビデンス総体の総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ） A（強） B（中） C（弱） D（非常に弱い）		
5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）		
推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☒ いいえ	エビデンスの強さは C
益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☒ いいえ	益の確実性が確かではない（非直接性）

推奨の強さに考慮すべき要因

患者・市民の価値観・希望や好み、負担の確実さ（あるいは相違）、医療費のうち自己負担分、患者の立場から見たその他の資源利用など：

従来、膵癌に対する全身化学療法は局所進行例と遠隔転移例の者を対象として治療開発が試みられてきた経緯があり、局所進行切除不能膵癌のみを対象とした試験は少ないため、遠隔転移例も含めた切除不能膵癌に対する臨床試験での治療成績を評価した。また、本邦において切除不能膵癌に対して保険適用が認められている治療レジメンの中には、遠隔転移例のみを対象とした臨床試験の結果に基づくものもあるが、すでに日常診療において局所進行切除不能膵癌に対して使用されており、これまでの治療開発の経緯から遠隔転移例で示された有効性はそのまま局所進行例に外挿してよいとする考えもあることから、検討に加えるべきと判断した。本CQに対する推奨は、局所進行切除不能膵癌のみに対する強いエビデンスに基づいたものとはいえないものの、ゲムシタビン単独療法と比較してFOLFIRINOX療法、ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル療法は良好な治療成績が報告されており、第一選択としては両治療法を提案し、FOLFIRINOX療法、ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル療法が行えない場合、ゲムシタビン塩酸塩単独療法または同レジメンに対する非劣性を示しているS1単独療法を提案した。

6. 費用対効果の観点からの留意事項（費用対効果を検討した場合のみ記載するが、臨床的な推奨とは別に扱う）：

評価未実施

LC2/MC2

【SC-4 CQの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題（key clinical issues）				
病態進行または有害事象により一次化学療法を中止した膵癌患者に対しては、適切な二次化学療法によって生存期間の延長が期待される。一方、一次化学療法による有害事象の影響や腫瘍進行に伴いより悪化した状態であることが多く、種々の条件で選択すべき治療法は異なる。切除不能膵癌に対して二次化学療法を行う場合、どのような患者にどの治療法が推奨されるかを明らかにすることは、日常臨床における治療選択の助けとなる。				
CQの構成要素				
P（Patients, Problem, Population）				
性別	指定なし			
年齢	☒ 指定なし・（ ）			
疾患・病態	切除不能膵癌・二次化学療法			
地理的要件	指定なし			
その他				
I（Interventions）		C（Comparisons, Controls, Comparators）		
OFF療法、mFOLFOX6療法、S-1、ゲムシタピン、SOX、IRIS、S-1+LV、nanoliposomal irinotecan+5FU+LV		Best supportive care、FF療法		
O（Outcomes）のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O ₁	全生存期間	益	9 点	○
O ₂	発熱性好中球減少症	害	6 点	○
O ₃	間質性肺炎	害	6 点	○
O ₄	末梢神経障害	害	5 点	○
O ₅	疲労	害	5 点	○
O ₆	食欲不振	害	5 点	○
O ₇	下痢	害	4 点	×
O ₈	無増悪生存期間	益	4 点	×
O ₉	奏効割合	益	3 点	×
O ₁₀			点	
作成したCQ				
切除不能膵癌に対して二次化学療法は何が推奨されるか？				

診療ガイド ライン	膵癌診療ガイドライン2022
対象	一次化学療法で病態が進行・二次化学療法
介入	nal-IRI/FF
対照	FF

アウトカムごとに別紙にまとめる。

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

診療ガイド ライン	膵癌診療ガイドライン2022
対象	一次化学療法で病態が進行・二次化学療法
介入	nal-IRI
対照	FF

アウトカムごとに別紙にまとめる。

エビデンス総体								リスク人数（アウトカム率）													
アウトカム	研究数 デザイン	*バイアスリスク	*非一貫性	*不精確性	*非直接性	*その他（出版バイアスなど）	*上昇要因（観察研究）	対照群分母	対照群分子（生存月）	(%) (生存期間では95% CI)	介入群分母	介入群分子（生存月）	(%) (生存期間では95% CI)	効果指標（種類）	効果指標統合値	95%信頼区間	の強さ	*エビデンス	*重要性	コメント	
全生存期間	RCT/1	-1	-2	0	-1	-2	0	149	4.2	3.6-4.9	151	4.9	4.2-5.6	HR	0.99	0.77-1.28	弱(C)		9	単剤ではOS延長効果なし	
発熱性好中球減少症	N/A																				
間質性肺炎	N/A																				
末梢神経障害	N/A																				
疲労	RCT/1	-1	-2	0	-1	-2	0	134	5	3.7	147	9	6.1	RR	1.64	0.56-4.77	弱(C)		5	両群で大差なし	
食欲不振	RCT/1	-1	-2	0	-1	-2	0	134	3	2.2	147	13	8.8	RR	3.95	1.15-13.56	弱(C)		5	nal-IRI群で有意に高頻度	

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-7 評価シート エビデンス総体】

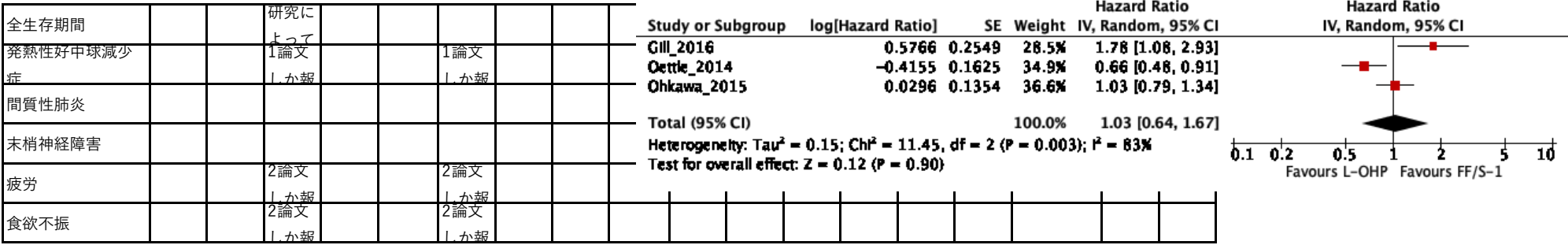
診療ガイドライン	肺癌診療ガイドライン2022
対象	一次化学療法で病態が進行・二次化学療法
介入	オキサリプラチンを含むレジメン
対照	フルオロウラシル関連レジメン、BSC

* バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は「高（-2）」、「中／疑い（-1）」、「低（0）」の3段階。
まともは「高（-2）」、「中（-1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

** 上昇要因
各項目の評価は「高（+2）」、「中（+1）」、「低（0）」の3段階。
まともは「高（+2）」、「中（+1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。
アウトカムごとに別紙にまとめる。

エビデンス総体								リスク人数（アウトカム率）														
アウトカム	研究数 デザイン／	* バイアス リスク	* 非一貫性	* 不精確性	* 非直接性	* その他（出版バイアスなど）	* 観察研究（観察研究）	対照群 分母	存期間 分子（生 月）	対照群 分母	（％） （生存期間 では95％ CI）	介入群 分母	存期間 分子（生 月）	（％） （生存期間 では95％ CI）	効果指標 （種類）	効果指標 統合値	95％ 信頼区間	の強さ * エビ デンス	* * * 重要 性	コメント		
全生存期間	RCT/3	-1	-2	-1	-1	0	0	265				265			HR	1.03	0.64-1.67	中(B)	9			
発熱性好中球減少症	RCT/1	-1	-2	-1	0	-2	0	49	0	0		53	2	3.8	RR	4.63	0.23-94.10	非常に弱(D)	6	Gill, 2016のみ報告あり		
間質性肺炎	N/A																					
末梢神経障害	RCT/3	-1	0	0	-1	0	0	265	1	0.4		265	9	3.4	RR	4.87	1.07-22.13	弱(C)	5	Grade3以上、オキサリプラチン群で有意に登		
疲労	RCT/2	-1	-1	-1	0	-1	0	181	6	3.3		189	11	5.8	RR	1.91	0.25-14.95	弱(C)	5	Gill, 2016、Ohkawa, 2015のみ報告あり		
食欲不振	RCT/2	-1	-1	-1	0	-1	0	216	18	8.3		212	23	10.8	RR	1.23	0.69-2.19	弱(C)	5	Oettle, 2014、Ohkawa 2015のみ報告		

コメント（該当するセルに記入）



「全生存期間」

1編のRCT (Pelzer, 2011) から切除不能膵癌に対する二次化学療法はbest supportive careと比較してOFF療法は全生存期間の延長が認められた。GEMベースレジメンによる一次治療不応の膵癌に対して、FF/ナノリポソーマルイリノテカン併用療法の有用性を検証した第3相試験 (Wang-Gillam, 2016) の結果から、FF/ナノリポソーマルイリノテカン併用療法はFF療法と比較して有意に生存期間が延長した (HR 0.67, 95% CI 0.49–0.92, $P=0.012$)。一方、ナノリポソーマルイリノテカン単独療法はFF療法に対して生存期間の延長は示されなかった (HR 0.99, 95% CI 0.77–1.28, $P=0.94$)。

また、GEMベースの一次治療で進行した膵癌に対して、modified FOLFIRINOX療法はS-1と比較して有意に生存期間が延長した (HR 0.4, 95% CI 0.2–0.7, $P=0.048$) (Go, 2021)。GEMベースレジメンによる一次治療後の二次治療として、フルオロウラシル+オキサリプラチンの有用性を検証した第3相試験は2編 (Oettle, 2014, Gill, 2016)、ランダム化第2相試験は1編 (Ohkawa, 2015) 報告されており、OFF療法がFF療法に対して生存期間の延長を示した報告 (HR 0.66, 95%CI 0.48–0.91, $P=0.010$)、FOLFOX6療法がFF療法に対して生存期間の延長を示さなかった報告 (HR 1.68, $P=0.03$)、S-1+オキサリプラチン療法がS-1に対して生存期間の延長を示さなかった報告 (HR 1.03, $P=0.82$) と一貫性が認められなかった。これらのメタアナリシスではフルオロウラシルに対してオキサリプラチンの上乗せ効果は認められなかった (HR 1.03, $P=0.90$)。一方、一次治療としてFOLFIRINOX後の二次治療としてのゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法の前向きコホート研究 (Portal, A. 2015) におけるOS中央値は8.8ヶ月 (95% CI 6.2–9.7) であった。

【RC-1 推奨文案（Individual perspective）】

1. CQ 切除不能膀胱癌に対して二次化学療法は何が推奨されるか？
2. 推奨文案 1) ゲムシタビン塩酸塩関連レジメン後ではFF/イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤を提案する 2) ゲムシタビン塩酸塩関連レジメン後ではFOLFIRINOX療法を含むフルオロウラシル関連レジメンを提案する 3) フルオロウラシル関連レジメン後ではゲムシタビン塩酸塩関連レジメンを提案する 4) 高頻度マイクロサテライト不安定性であればペムプロリズマブ単独療法を提案 5) 腫瘍遺伝子変異量高スコアであればペムプロリズマブ単独療法（保険未収載）を提案 6) NTRK融合遺伝子を認めれば、エントロクタチニブ単独療法あるいはラロトクタチニブ単独療法を提案
3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や意向（検討したアウトカム別に、一連の価値観を想定する） 本CQに対する推奨の作成に当たっては、第3相試験における全生存期間の結果を重要視し、第3相試験に登録された患者数、ランダム化第2相試験の結果も参考にした。ゲムシタビン塩酸塩関連レジメン後のFOLFIRINOXおよびその減量レジメンは、適用可能であれば検討に値すると結論した。
4. CQ に対するエビデンス総体の総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ） A（強） <u>B（中）</u> C（弱） D（非常に弱い）

5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）		
推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	☒ はい ☐ いいえ	エビデンスの強さはB
益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☒ いいえ	有害事象の発現頻度はレジメンによって異なる
推奨の強さに考慮すべき要因		
患者・市民の価値観・希望や好み、負担の確実さ（あるいは相違）、医療費のうち自己負担分、患者の立場から見たその他の資源利用など： 保険診療で実施可能な治療を希望する。		
6. 費用対効果の観点からの留意事項（費用対効果を検討した場合のみ記載するが、臨床的な推奨とは別に取り扱う）：		

スコープで取り上げた重要臨床課題（key clinical issues）				
進行膵癌における標準治療の開発を目的とした臨床試験において、高齢者を対象とした試験は少ない。しかし社会の急激な高齢化に伴い、臨床試験に参加する患者層と実際に診療する患者層との間にズレが生じている。高齢者では、合併疾患や加齢に伴う臓器機能の低下など、非高齢者と同様のレジメンの適用が困難なことも少なくない。また生存期間の延長以外にもQOLの維持など、治療目標も異なる可能性あり、高齢者に推奨する適切なレジメンを明確にすることは重要で				
CQの構成要素				
P（Patients, Problem, Population）				
性別	指定なし			
年齢	☐ 指定なし・（ <u>76歳以上</u> ）			
疾患・病態	進行膵癌、一次化学療法			
地理的要件	指定なし・			
その他				
I（Interventions）		C（Comparisons, Controls, Comparators）		
FOLFIRINOX療法、ゲムシタビン+ナブパクリタキセル併用療法、S-1単独療法		ゲムシタビン単独療法		
O（Outcomes）のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O ₁	全生存期間の延長	益	9 点	○
O ₂	疲労	害	7 点	○
O ₃	食欲不振	害	6 点	○
O ₄	末梢神経障害	害	6 点	○
O ₅	下痢	害	5 点	○
O ₆	腫瘍縮小効果	益	3 点	×
O ₇	無増悪生存期間の延長	益	3 点	×
O ₈	発熱性好中球減少症	害	3 点	×
O ₉			点	
O ₁₀			点	
作成したCQ				
高齢者の進行膵癌に対して、一次化学療法は何が推奨されるか？				

【SC-4 CQの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題（key clinical issues）				
進行膵癌における標準治療の開発を目的とした臨床試験において、高齢者を対象とした試験は少ない。しかし社会の急激な高齢化に伴い、臨床試験に参加する患者層と実際に診療する患者層との間にズレが生じている。高齢者では、合併疾患や加齢に伴う臓器機能の低下など、非高齢者と同様のレジメンの適用が困難なことも少なくない。また生存期間の延長以外にもQOLの維持など、治療目標も異なる可能性あり、高齢者に推奨する適切なレジメンを明確にすることは重要で				
CQの構成要素				
P（Patients, Problem, Population）				
性別	指定なし			
年齢	☐ 指定なし・（ <u>76歳以上</u> ）			
疾患・病態	進行膵癌、一次化学療法			
地理的要件	指定なし・			
その他				
I（Interventions）		C（Comparisons, Controls, Comparators）		
FOLFIRINOX療法、ゲムシタビン+ナブパクリタキセル併用療法、S-1単独療法		ゲムシタビン単独療法		
O（Outcomes）のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O ₁	全生存期間の延長	益	9 点	○
O ₂	疲労	害	7 点	○
O ₃	食欲不振	害	6 点	○
O ₄	末梢神経障害	害	6 点	○
O ₅	下痢	害	5 点	×
O ₆	腫瘍縮小効果	益	3 点	×
O ₇	無増悪生存期間の延長	益	3 点	×
O ₈	発熱性好中球減少症	害	3 点	×
O ₉			点	
O ₁₀			点	
作成したCQ				
高齢者の進行膵癌に対して、一次化学療法は何が推奨されるか？				

診療ガイド ライン	膵癌診療ガイドライン
対象	高齢者
介入	FOLFIRINOX
対照	ゲムシタビン

アウトカムごとに別紙にまとめる。

コメント（該当するセルに記入）

悪心などとして報告か。

【SR-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイド ライン	膀胱癌診療ガイドライン
対象	高齢者
介入	GEM+nab-P
対照	ゲムシタビン

* バイアスリスク, 非直接性

各ドメインの評価は「高（-2）」、「中／疑い（-1）」、「低（0）」の3段階。

まとめは「高(-2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

* * 上昇要因

各項目の評価は「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）」の3段階。

まとめは「高 (+2)」、「中 (+1)」、「低 (0) の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカムごとに別紙にまとめる。

エビデンス総体

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

診療ガイド ライン	膵癌診療ガイドライン
対象	高齢者
介入	GEM+S-1
対照	ゲムシタビン

アウトカムごとに別紙にまとめる。

[illegible]

11以上

[illegible]

診療ガイド ライン	膵癌診療ガイドライン
対象	高齢者
介入	S-1
対照	ゲムシタビン

アウトカムごとに別紙にまとめる。

[illegible]

以上

[illegible]

「全生存期間」 エビデンスレベル C

高齢者切除不能膵癌の一次化学療法はゲムシタビンと比較して、FOLFIRINOX、GEM+nab-P、GEM+S-1、S-1の報告があるが、多くは後ろ向き観察研究であり、エビデンスは限定的である。GnPとS-1は、統計学的有意差はないものの、ハザード比が1を下回り、ゲムシタビンより良好な可能性がある。FOLFIRINOXはコホート研究はないが、有効性がゲムシタビンと比較して、著しく劣るとの報告もない。GS療法については、第Ⅲ相試験で優越性をゲムシタビンに対し示せておらず、遠隔転移、局所進行膵癌の一次治療の推奨からは除外されており、本CQに対しても、推奨から除外した。

【RC-1 推奨文案（Individual perspective）】

1. CQ
高齢者の進行膀胱癌に対して一次化学療法は何が推奨されるか？

2. 推奨文案
高齢者の進行膀胱癌に対しての一次化学療法は、Performance statusや併存疾患を考慮して
1) ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法
2) ゲムシタビン塩酸塩単独療法
3) S-1単独療法

3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や意向（検討したアウトカム別に、一連の価値観を想定する）
高齢者のエビデンスは限定的であり、観察研究を主として評価することはやむを得ない。

4. CQ に対するエビデンス総体の総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

A（強） B（中） C（弱） D（非常に弱い）

5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）

推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☒ いいえ	コホート研究が限られている。 年齢が75歳以上で報告された研究が少ない。
益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☒ いいえ	報告毎に差がある。

推奨の強さに考慮すべき要因
患者・市民の価値観・希望や好み，負担の確実さ（あるいは相違），医療費のうち自己負担分，患者の立場から見たその他の資源利用など：

高齢者の全身状態は個々にかなり差があることに注意すべきである。

6. 費用対効果の観点からの留意事項（費用対効果を検討した場合のみ記載するが，臨床的な推奨とは別に取り扱う）：

スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issues)

切除可能境界（borderline resectable, BR）膵癌に対しては手術先行ではなく、術前補助療法後に治療効果を再評価することが提案されている。しかし術前補助療法として化学療法がよいのか、あるいは化学放射線療法がよいのか、さらにレジメンについても定まっておらず、臨床現場では試行錯誤が重ねられている。BR膵癌に対する適切な術前補助療法を明確にすることは重要である。

CQの構成要素

P (Patients, Problem, Population)

性別	指定なし
年齢	☒ 指定なし・（ ）
疾患・病態	BR膵癌、術前
地理的要件	指定なし
その他	

I (Interventions)

C (Comparisons, Controls, Comparators)

ゲムシタビン+ナブパクリタキセル併用療法、FOLFIRINOX療法（mFOLFIRINOX療法）、ゲムシタビン+S-1併用療法、S-1併用放射線療法、カペシタビン併用放射線療法、ゲムシタビン併用放射線療法、多剤併用化学放射線療法

upfront surgery

O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O ₁	全生存期間	益	9 点	○
O ₂	疲労	害	6 点	○
O ₃	間質性肺炎	害	6 点	○
O ₄	発熱性好中球減少症	害	6 点	○
O ₅	消化管出血	害	5 点	○
O ₆	手術合併症	害	5 点	○
O ₇	下痢	害	4 点	×
O ₈	食欲不振	益	4 点	×
O ₉	R0切除割合	害	3 点	×
O ₁₀	末梢神経障害	害	3 点	×
作成したCQ				
切除可能境界膵癌に対して術前補助療法は何が推奨されるか？				

upfront surgery vs CRT

【SR-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	膵癌診療ガイドライン2025
対象	BR膵癌
介入	CRT
対照	upfront surgery

エビデンスの強さはRCTは"強 (A) "からスタート、観察研究は"弱 (C) "からスタート
*各ドメインは"高 (-2) "、"中/疑い (-1) "、"低 (0) "の3段階
**上昇要因は"高 (+2) "、"中 (+1) "、"低 (0) "の3段階。
***エビデンスの強さは"強 (A) "、"中 (B) "、"弱 (C) "、"非常に弱 (D) "の4段階
****重要性はアウトカムの重要性 (1~9)

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

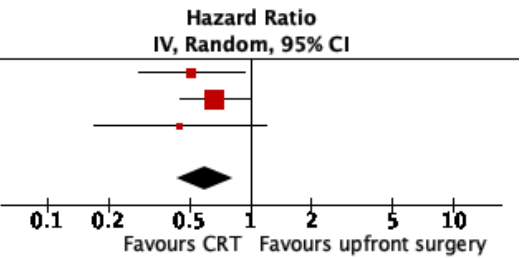
リスク人数 (平均値、標準偏差)							
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	平均値差 ・標準化平均値	標準偏差

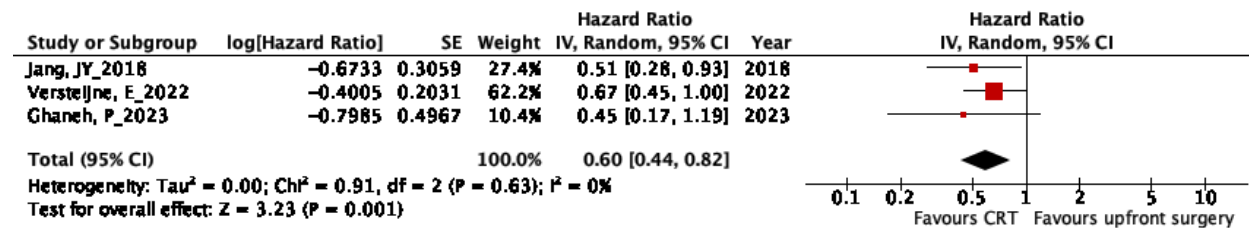
エビデンス総体

エビデンス総体								リスク人数（アウトカム率）											
アウトカム	研究数 デザイン／	* バイアス リスク	* 非一貫性	* 不精確性	* 非直接性	* その他（出版バイアスなど）	* * （観察研究） 上昇要因	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標（種類）	効果指標統合値	95%信頼区間	の強さ ***エビデンス	* * * 重要性	コメント
全生存期間	RCT/3	-2	0	-1	0	0	0	113			97			HR	0.6	0.44–0.82	中(B)	9	
疲労	RCT/1	-2	0	-2	0	0	0	23	0	0	27	0	0	RR	NA		弱(C)	6	
間質性肺炎	RCT/0																		
発熱性好中球減少症	RCT/1	-2	0	-2	0	0	0	28	0	0	14	0	0	RR	NA		弱(C)	6	
消化管出血	RCT/0																		
手術合併症	RCT/0																		

コメント (該当するセルに記入)

		非盲検		1試験 では 1試験 のみで			Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI	Year
		非盲検		1試験 のみで			Jang, JY_2018	-0.6733	0.3059	27.4%	0.51 [0.28, 0.93]	2018
		非盲検		1試験 のみで			Versteijne, E_2022	-0.4005	0.2031	62.2%	0.67 [0.45, 1.00]	2022
							Ghaneh, P_2023	-0.7985	0.4967	10.4%	0.45 [0.17, 1.19]	2023
							Total (95% CI)			100.0%	0.60 [0.44, 0.82]	
		非盲検		1試験 のみで			Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.91, df = 2 (P = 0.63); I ² = 0%					
							Test for overall effect: Z = 3.23 (P = 0.001)					





upfront surgery vs CTx

【SR-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	膵癌診療ガイドライン2025
対象	BR膵癌
介入	化学療法
対照	upfront surgery

エビデンスの強さはRCTは"強 (A)"からスタート、観察研究は"弱 (C)"からスタート

*各ドメインは"高 (-2) "、"中/疑い (-1) "、"低 (0) "の3段階

* * 上昇要因は"高 (+2) "、"中 (+1) "、"低 (0) "の3段階。

***エビデンスの強さは"強 (A) "、"中 (B) "、"弱 (C) "、"非常に弱 (D) "の4段階

**** 重要性はアウトカムの重要性 (1~9)

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数 (平均値、標準偏差)						平均値差 ・標準化平均 値差	標準偏差差
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差		

エビデンス総体

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

「全生存期間」

切除可能境界膵癌（BR膵癌）に対してupfront surgeryを対照として術前治療としての化学療法併用放射線療法（CRT）と比較した3編のRCT（Jang, JY. 2018、Versteijne, E. 2022、Ghaneh, P_2023）のメタアナリシスの結果から、CRTはupfront surgeryと比較して全生存期間の延長が認められた（HR 0.60, 95% CI 0.44–0.82, P=0.001）。ただし1編は早期終了し結果を公表（Jang, JY. 2018）、1編ではBR膵癌はサブグループ（Versteijne, E. 2020）、1編では4群のランダム化第2相試験（Ghaneh, P_2023）であった。

BR膵癌を対象にupfront surgeryと術前化学療法を比較した1編のRCT（Ghaneh, P_2023）では、化学療法としてGEM+capcitabineとFOLFIRINOXをわせて比較しており、HRは0.22（95% CI 0.09-0.52）であった。GEM+capcitabine、FOLFIRINOXを個別でupfront surgeryと比較はしておらず、サンプル数はupfront surgeryで31、GEM+capcitabineとFOLFIRINOXあわせて39であった。

BR膵癌を対象に術前化学療法と術前CRTを比較した1編のRCT（Ikeda, M_2024）では、化学療法としてGEM+nab-PTX、CRTとしてS-1併用RTが比較された第3相試験であり、HRは0.786（95% CI 0.489–1.265）であった。どちらもみなし標準としたRCTであり差があるとは結論づけられていないが、長期ではCRTが良い傾向であった。ASCO2024での発表であり論文化されていない。

BR腭癌を対象に術前治療としてFOLFIRINOXとGEM+nab-PTXを比較した1編のRCT（Yamaguchi, J_2022）では、HRは0.787（95% CI 0.340–1.822）であり、どちらがより有効かは結論できなかった。

BR腭癌を対象に術前治療としてmFOLFIRINOXとmFOLFIRINOX後にRTを追加する治療（mFOLFIRINOX+RT）を比較した1編のRCT（Katz, MHG_2022）では、HRは示されていないが対照群（mFOLFIRINOX）の生存期間中央値は29.8か月（95% CI 21.6–36.6）、介入群（mFOLFIRINOX後にRT）の生存期間中央値は17.1か月（95% CI 12.8–24.4）であり、mFOLFIRINOXが良好であった。

【RC-1 推奨文草案（Individual perspective）】

1. CQ		
切除可能境界膵癌に対して術前補助療法は何が推奨されるか？		
2. 推奨文草案		
切除可能境界膵癌に対する術前補助療法として、 1) 化学放射線療法を行うことを提案する 2) 化学療法を行うことを提案する		
3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や意向（検討したアウトカム別に、一連の価値観を想定する） 本CQに対する推奨の作成に当たっては、全生存期間の延長に対して第3相試験の結果を重要視した。		
4. CQ に対するエビデンス総体の総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）		
○A（強） ●B（中） ○C（弱） ○D（非常に弱い）		
5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）		
推奨の強さに影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・ 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・ 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	○ ● はい いいえ	第3相試験の結果であるが、途中で試験中止、BR膵癌はサブグループ、4群のランダム化比較試験、であるなど必ずしも十分なエビデンスではなかった。
益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・ 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・ 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいのほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる。	● ○はい いいえ	化学放射線療法、化学療法ともに手術単独よりも全生存期間の延長が期待できる。ただし害のアウトカムの評価は十分ではない。
推奨の強さに考慮すべき要因		
患者・市民の価値観・希望や好み、負担の確実さ（あるいは相違）、医療費のうち自己負担分、患者の立場から見たその他の資源利用など：		
6. 費用対効果の観点からの留意事項（費用対効果を検討した場合のみ記載するが、臨床的な推奨とは別に取り扱う）：		
健康保険の適用となる治療法である		

膵癌診療ガイドライン2025

MC-1

山口大学医学部
井岡達也、高橋秀典

以前のガイドラインからの変更点

- 対照をゲムシタビン単剤から、ゲムシタビン＋ナブパクリタキセル療法（以下、**GNP療法**）に変更しました。

今回の課題（１）

- NALIRIFOX療法の扱い

NALIRIFOX療法は、NAPOLI-3試験にて、GNP療法に統計学的有意に生存期間の延長を示したが、本邦未承認

一方で、オニバイド自体は販売されているため、強く推奨すると適応外使用が増えてしまわないか？

今回の課題（2）

- JCOG1611試験の結果の扱い

学会発表のみで、論文がpublishされていない

ESMO2022では、GNPの生存曲線は明らかに良好

ただし、統計学的にはNegative Study

ESMO2024では、統計学的有意にGNP>FOLFORINOX/ S-IROX

主解析（論文）は、ESMO2022の解析

R腭癌NACの件もあるので、本当は論文を待ちたかったです

SR-3 二次スクリーニングで除外した論文

Author	Journal	試験治療	対照治療	HR
Tempero M	Ann Oncol. 2021	GNP+Ibrutinib (n=211)	GNP (n=213)	mOS 9.7m vs. 10.8m P value=0.32225
Sunil R	JCO 2018	GNP+PEGPH20 (n=166)	GNP (n=113)	0.96 95%CI, 0.57-1.61
Bekaii-Saab T	Eclinical Medicine 2023	GNP+Napabucasin (n=565)	GNP (n=569)	1.07 95%CI, 0.93-1.23

SR-5 評価シート (OS)

アウトカム		生命予後を延長する																							
個別研究		バイアスリスク*																							
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他			非直接性*					リスク人数(アウトカム率)										
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Conroy, 2011	RCT	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	171	6.8m		171	11.1m		HR	0.57	0.45-0.73
von Hoff, 2013	RCT	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	430	6.7m		431	8.5m		HR	0.72	0.62-0.83
Ohba, 2022	RCT	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	176	17.0m		175	14.0m		HR	1.29	0.98-1.70
Wainberg, 2023	RCT	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	387	9.2m		383	11.1m		HR	0.83	0.70-0.99
Nichetti, 2022	準RCT																383	11.1m		1756	10.4m		HR	1.18	1.00-1.39
Nichetti, 2022	準RCT																433	11.7m		383	11.1m		HR	1.06	0.81-1.36

推奨文案

ステートメント

- 遠隔転移を有する膵癌に対する一次化学療法として、
 - 1) ゲムシタビン塩酸塩＋ナブパクリタキセル併用療法を行うことを推奨する。
 - 2) FOLFIRINOX療法を行うことを推奨する。
 - 3) NALIRIFOX療法を行うことを推奨する
(ただし、現時点で国内承認は得られていない)。
[推奨の強さ：強い、エビデンスの確実性（強さ）：A（強）]
- ただし、全身状態や年齢などから上記治療が適さない患者に対しては、
 - 4) ゲムシタビン塩酸塩単剤治療を行うことを提案する。
 - 5) S-1単剤治療を行うことを提案する。
[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：A（強）]