

CQ5-2-2 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か？

【推奨】

局所進行切除不能膵癌に対する一次化学療法として、ゲムシタビン塩酸塩単剤治療、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】

CQ5-2-1に述べられているように、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。すなわち、局所進行切除不能例と遠隔転移例の両者を含んだ患者集団が切除不能膵癌として臨床試験に登録され、その臨床試験によって延命効果を示した治療法は、局所進行切除不能例と遠隔転移例の両者に対する標準治療と位置づけられてきた。

このような経緯より本CQ（局所進行切除不能膵癌）に関するエビデンスの多くは、CQ5-2-1に記述されているため、ここではできるだけ重複をさけて、相違のある部分を中心に記述をした。

1. 切除不能膵癌（遠隔転移例を含む）に対する第Ⅲ相試験からのエビデンス

CQ5-2-1に詳述されているように、切除不能膵癌（遠隔転移例を含む）に対する第Ⅲ相試験によって統計学的に優越性あるいは非劣性が証明されている化学療法レジメンは、ゲムシタビン塩酸塩単剤治療1)、ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ併用療法2)、S-1単剤治療3)、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)4)、ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法5)の5レジメンである。このうち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については、これらの有用性を検証した第Ⅲ相試験が遠隔転移例のみ（局所進行切除不能例を含まない）を対象として実施されているため、局所進行切除不能例に対する推奨に関してはエビデンスが不足している。一方、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単剤治療についての第Ⅲ相試験には、局所進行切除不能例と遠隔転移例の両者が対象とされており、本ガイドライン2013年版においては局所進行切除不能膵癌・遠隔転移を有する膵癌に対する一次化学療法として、この3レジメンが推奨されている。

切除不能膀胱癌に対して実施された第Ⅲ相試験のうち、局所進行切除不能例のみの成績（サブグループ解析）が報告されているものを表1に示す。

これらの報告の中で、ゲムシタビン塩酸塩+S-1併用療法が局所進行切除不能例においては唯一良好な傾向が認められているが、その後の追跡調査では有意差は消失している6)。一方、進行膀胱癌（局所進行+遠隔転移）に対する3つのランダム化試験、GEST試験3)、JACCRO PC-01試験（第Ⅱ相試験）7)、GEMSAP試験（第Ⅱ相試験）8)を基に局所進行膀胱癌サブグループに対するゲムシタビン塩酸塩+S-1併用療法の有用性を検証する目的で行われた統合解析が行われた。その結果、ゲムシタビン塩酸塩単独療法に対するゲムシタビン塩酸塩+S-1併用療法のハザード比（95%信頼区間）は0.708（0.527-0.951）で有意に良好であると報告された9)。本報告は統合解析であり、その位置づけを明確にするために、更なる検討が必要である。

ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法は全症例（局所進行切除不能例と遠隔転移例）においては生存期間において有意差が認められたが、局所進行切除不能例のみの解析においては両群間の差はほとんどみられなかった2)。

FOLFIRINOX療法およびゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル療法は前述のように第Ⅲ相試験が遠隔転移例のみを対象として実施されたため、局所進行膀胱癌に対する治療効果は十分には明らかにされていないものの、NCCNのガイドラインでは局所進行膀胱癌に対する治療選択肢として挙げられている。わが国でも「切除不能膀胱癌」に対して保険適用が認められており、局所進行膀胱癌に適用することが可能となっている。今後の臨床データの蓄積や前向き臨床試験などにより、局所進行膀胱癌における位置づけを明確にしていく必要がある。

2. 局所進行切除不能膀胱癌のみに対する第Ⅲ相試験からのエビデンス

2013年のASCOにおいて局所進行切除不能膀胱癌のみを対象とした第Ⅲ相試験であるLAP 07試験の結果が発表された10)。本試験では局所進行切除不能膀胱癌患者を、ゲムシタビン塩酸塩単剤治療群とゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法群にランダムに割り付けて4か月間の治療を行い（R1フェーズ）、そ

の間の病勢のコントロールが可能であった患者をさらに化学療法継続（2か月）群と化学放射線療法群にランダムに割り付けている（R2フェーズ）。R2フェーズの化学療法または化学放射線療法終了後は、R1フェーズでゲムシタビン塩酸塩単剤治療が実施された患者は無治療経過観察とされ、R1フェーズでゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法が実施された患者にはエルロチニブ塩酸塩のみが継続されている。本試験の主要評価項目は、R2フェーズに移行した患者グループにおける生存期間で、化学放射線療法の優越性を検討しているが、副次評価項目として、エルロチニブ塩酸塩の生存期間に対する上乗せ効果を検討している。その結果、生存期間中央値はゲムシタビン塩酸塩単剤治療群が13.6か月、ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法が11.9か月であり、エルロチニブ塩酸塩の生存期間に対する上乗せ効果は認められず、むしろエルロチニブ塩酸塩投与群が不良な傾向であった（HR=1.19、p=0.09）。さらに、エルロチニブ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し2）、薬価が高額で患者への経済的負担も大きい。

前版（2013年版）においては局所進行切除不能膵癌・遠隔転移を有する膵癌に対する一次化学療法として、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単剤治療の3レジメンを推奨（グレードA）としたが、2013年12月に治癒切除不能膵癌に対する化学療法としてFOLFIRINOX療法が保険収載されたことをふまえた2014年7月の改訂では、局所進行切除不能膵癌のみを対象として実施されたLAP07試験において、エルロチニブ塩酸塩の生存期間に対する上乗せ効果が認められなかったことから、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としてゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法は推奨から除外した。さらに、FOLFIRINOX療法は第III相試験が遠隔転移を有する膵癌患者を対象に行われており、局所進行切除不能膵癌に対するエビデンスがなく、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としての推奨から除外した。

2014年12月に治癒切除不能膵癌に対する化学療法としてゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル療法が保険収載されたことをふまえ、今回再改訂を行った。ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル療法も第III相試験が遠隔転移を有する膵癌患者を対象に行われており、局所進行切除不能膵癌に対するエビデンスはなく、今回の再改訂でも、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としての推奨から除外した。また、ゲムシタビン塩酸塩+S-1併用療法については、消化器症状などの副作用が増強する可能性もあり、その有用性についてはさらなる検証が必要である。

【明日への提言】

遠隔転移を有する膵癌患者においてはFOLFIRINOX、ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法などの新しい治療が開発されており、局所進行切除不能膵癌においてもより有効で、さらに患者負担も小さな治療の確立が望まれる。

【引用文献】

- 1) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Stornioli AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. 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;15: 2403-13.
- 2) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. 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;25:1960-6.
- 3) Ueno H, Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, Yanagimoto H, Boku N, Fukutomi A, Sugimori K, Baba H, Yamao K, Shimamura T, Sho M, Kitano M, Cheng AL, Mizumoto K, Chen JS, Furuse J, Funakoshi A, Hatori T, Yamaguchi T, Egawa S, Sato A, Ohashi Y, Okusaka T, Tanaka M. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 (GS) versus S-1 versus gemcitabine (GEM) in unresectable advanced pancreatic cancer (PC) in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol*, 2013; 31:1640-8.
- 4) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1817-25.
- 5) Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjuland SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Taberner J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in

pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 1691-1703.

6) Fukutomi A, Okusaka T, Sugimori K, Ueno H, Ioka T, Ohkawa S, Boku N, Yamao K, Mizumoto K, Furuse J, Funakoshi A, Hatori T, Yamaguchi T, Egawa S, Sato A, Ohashi Y, Cheng A, Tanaka M. Updated results of the GEST study: Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 (GS) versus S-1 versus gemcitabine (GEM) in unresectable advanced pancreatic cancer in Japan and Taiwan. *J Clin Oncol* 2012 30, (suppl; abstract 4035).

7) Ozaka M, Matsumura Y, Ishii H, Omuro Y, Itoi T, Mouri H, Hanada K, Kimura Y, Maetani I, Okabe Y, Tani M, Ikeda T, Hijioka S, Watanabe R, Ohoka S, Hirose Y, Suyama M, Egawa N, Sofuni A, Ikari T, Nakajima T. Randomized phase II study of gemcitabine and S-1 combination versus gemcitabine alone in the treatment of unresectable advanced pancreatic cancer (Japan Clinical Cancer Research Organization PC-01 study). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012 69: 1197-1204.

8) Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, Sasahira N, Tsujino T, Toda N, Kogure H, Matsubara S, Ito Y, Togawa O, Arizumi T, Hirano K, Tada M, Omata M, Koike K. A multicentre randomised phase II trial of gemcitabine alone vs gemcitabine and S-1 combination therapy in advanced pancreatic cancer: GEMSAP study. *Br J Cancer* 2012; 106: 1934-1939.

9) Nakai Y, Okusaka T, Ikari T, Isayama H, Furuse J, Ishii H, Imai S, Okamura S, Hamada C. Analysis of prognostic factors in locally advanced and metastatic pancreatic cancer treated with gemcitabine or gemcitabine and S-1 chemotherapy using individual patient data from three randomized studies. *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 3; abstr 223)

10) Hammel P, Huguet F, Laethem, D JV, et al. Comparison of chemoradiotherapy (CRT) and chemotherapy (CT) in patients with a locally advanced pancreatic cancer (LAPC) controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: Final results of the international phase III LAP 07 study. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr LBA4003)

- 11) Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schönekeas H, Rost A, Neuhaus H, Haag C, Clemens M, Heinrich B, Vehling-Kaiser U, Fuchs M, Fleckenstein D, Gesierich W, Uthgenannt D, Einsele H, Holstege A, Hinke A, Schalhorn A, Wilkowski R. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 3946-52.
- 12) Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T, Zaniboni A, Ducreux M, Aitini E, Taïeb J, Faroux R, Lepere C, de Gramont A; GERCOR; GISCAD. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 3509-16.
- 13) Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, Miller WH Jr, Jeffrey GM, Cisar LA, Morganti A, Orlando N, Gruia G, Miller LL. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 3776-83.
- 14) Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, Oettle H, Vervenne WL, Szawlowski A, Schoffski P, Post S, Verslype C, Neumann H, Safran H, Humblet Y, Perez Ruixo J, Ma Y, Von Hoff D. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22:1430-8.
- 15) Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, Brown PD, Baillet M, and Buckels JAC. A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2002; 87: 161-7.
- 16) Kindler HL, Ioka T, Richel DJ, Bennouna J, Létourneau R, Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, Park YS, Ohkawa S, Springett GM, Wasan HS, Trask PC, Bycott P, Ricart AD, Kim S, Van Cutsem E. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic

adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. Lancet Oncol. 2011; 12: 256-62.

表1 切除不能膵癌に対する第Ⅲ相試験における局所進行膵癌のみの成績(サブグループ解析)

報告者 報告年	抗がん薬	患者数	生存期間中央値	ハザード比95%CI	P値
Ueno3) 2012	GEM S-1	66 68	12.7月 13.8月	0.84(0.57-1.12)	NA
Ueno3) 2012	GEM GEM+S-1	66 68	12.7月 15.9月	0.67(0.46-0.99)	NA
Heinemann11) 2006	GEM GEM+シスプラチン	20 20	10.4月 10.3月	NA	NA
Louvet12) 2005	GEM GEM+オキサリプラチン	47 50	10.3月 10.3月	NA	NA
Rocha Lima13) 2004	GEM GEM+イリノテカン	24 27	11.7月 9.8月	NA	NA
Van Cutsem14) 2004	GEM GEM+ティピファニブ	80 82	264日 335日	NA	0.2
Bramhal15) 2002	GEM GEM+マリマスタット	32 36	290日 266日	1.13(0.66 - 1.94)	0.67
Moore5) 2007	GEM GEM+エルロチニブ	71 67	NA NA	0.94(0.63 - 1.39)	NA
Kindler16) 2011	GEM GEM+アキシチニブ	73 77	10.6月 9.5月	NA	NA