

I. 膵癌

4. 内科治療の進歩

上野 秀樹 奥坂 拓志

要 旨

進行膵癌に対する世界的な標準治療はgemcitabine (GEM)であり、さらに現在では非劣性が証明された治療としてS-1が、優越性が証明された治療としてGEM + erlotinibとFOLFIRINOXが存在する。また、第III相試験では有意差が示されなかったが、生存期間が良い傾向を示した治療としてはGEM + capecitabine, GEM + oxaliplatin, GEM + S-1などが挙げられる。本稿ではこれらの治療の開発経緯や、実臨床での使用について解説する。また、局所進行膵癌に対しては選択肢の一つである化学放射線療法についても言及する。

[日内会誌 101:29~36, 2012]

Key words 膵癌, 化学療法, 放射線療法, 臨床試験

はじめに

本稿では、浸潤性膵管癌（以下、膵癌）に対する内科治療について解説する。

computed tomography (CT) などにて膵癌と診断された場合、まずは切除可能かどうかを検討する。肝や大動脈周囲リンパ節などに明らかな転移を認めた場合や、たとえ転移はなくても腹腔動脈幹や上腸間膜動脈に癌の浸潤を認めた場合は切除不能と判断され、内科治療の対象になる。なお、前者は遠隔転移膵癌 (metastatic pancreatic cancer), 後者は局所進行膵癌 (locally advanced pancreatic cancer) と呼ばれ、TNM (AJCC/UICC) 分類ではそれぞれステージIVとステージIIIに相当する。膵癌は早期発見が困

難なことから、これらの進行膵癌は膵癌患者全体の約8割を占めている。また、たとえ切除術を受けても高頻度に再発することから、実際はほとんどの膵癌患者が内科治療を受けることになる。

内科治療には、化学療法や放射線療法などのような延命を目的にした抗癌治療と、疼痛コントロールなどを目的にした緩和治療がある。膵癌患者は疼痛や食欲不振、悪心などの症状を有することが多いため、緩和治療は早い段階から積極的に行うことが望ましい。一方抗癌治療に関しては、化学療法が現在はその中心的役割を果たしているが、癌の状態や患者の状態を考慮して治療の適用や選択肢を慎重に検討していくことになる。一般に、performance status (PS) が3以上の全身状態が不良な患者に対しては抗

国立がん研究センター中央病院肝胆膵腫瘍科

Pancreatic Tumor: Progress in Diagnosis and Treatment. Topics: I Pancreatic carcinoma; 4. Progress of non-surgical treatment for pancreatic cancer.

Hideki Ueno and Takuji Okusaka: Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital, Japan.

表 1. 進行膵癌に対するGEM中心併用療法の第III相試験

治療	生存期間中央値 (月)	P値	報告者	文献
GEM vs. GEM+5-FU	5.4 vs. 6.7	0.09	Berlin	J Clin Oncol 2002
GEM vs. GEM+5-FU+leucovorin	6.2 vs. 5.9	0.68	Riess	ASCO 2005
GEM vs. GEM+capecitabine	7.2 vs. 8.4	0.23	Herrmann	J Clin Oncol 2007
GEM vs. GEM+capecitabine	6.2 vs. 7.1	0.08	Cunningham	J Clin Oncol 2009
GEM vs. GEM+S-1	8.8 vs. 10.1	0.15	Ioka	ASCO 2011
GEM vs. GEM+cisplatin	4.6 vs. 6.9	0.48	Colucci	Cancer 2002
GEM vs. GEM+cisplatin	6.0 vs. 7.5	0.15	Heinemann	J Clin Oncol 2006
GEM vs. GEM (FDR*)+oxaliplatin	7.1 vs. 9.0	0.13	Louvet	J Clin Oncol 2005
GEM vs. GEM (FDR*)+oxaliplatin	4.9 vs. 5.7	0.22	Poplin	J Clin Oncol 2009
GEM vs. GEM+irinotecan	6.6 vs. 6.3	0.79	Rocha Lima	J Clin Oncol 2004
GEM vs. GEM+irinotecan	6.5 vs. 6.4	0.97	Stathopoulos	Br J Cancer 2006
GEM vs. GEM+exatecan	6.2 vs. 6.7	0.52	Abou-Alfa	J Clin Oncol 2006
GEM vs. GEM+pemetrexed	6.3 vs. 6.2	0.85	Oettle	Ann Oncol 2005
GEM vs. GEM+marimastat	5.4 vs. 5.4	0.95	Bramhall	Br J Cancer 2002
GEM vs. GEM+tipifarnib	6.0 vs. 6.4	0.75	Van Cutsem	J Clin Oncol 2004
GEM vs. GEM+erlotinib	5.9 vs. 6.2	0.038	Moore	J Clin Oncol 2007
GEM vs. GEM+cetuximab ¹⁾	5.9 vs. 6.3	0.23	Philip	J Clin Oncol 2010
GEM vs. GEM+bevacizumab	5.9 vs. 5.8	0.95	Kindler	J Clin Oncol 2010
GEM vs. GEM+axitinib	8.3 vs. 8.5	0.54	Kindler	Lancet Oncol 2011

*FDR：定速静注法

癌治療の延命効果は期待できず、むしろ副作用にて病状を悪化させる可能性が高いため、緩和治療のみを行うことが勧められる。

本稿では進行膵癌に対する抗癌治療について化学療法を中心に解説し、局所進行膵癌の選択肢の一つである化学放射線療法についても述べる。

1. 進行膵癌に対する化学療法（総論）

1) 世界での開発状況

かつては、進行膵癌に対して5-fluorouracil (5-FU)などが実臨床で使用されていたものの、延命効果は証明されておらず、標準治療は確立していなかった。それを大きく変えたのが、gemcitabine (GEM)である。GEMは代謝拮抗薬に分類される抗癌薬であり、北米で行われた進行膵癌に対する5-FU vs. GEMの第III相試験で、5-FUよりも生存期間が有意に延長することが示さ

れた（生存期間中央値 (MST)：5-FU 4.41 カ月 vs. GEM 5.65 カ月, $p=0.0025$)¹⁾。この結果を受けて、1996年に膵癌に対するGEMの使用が米国の食品医薬品局 (FDA) で承認され、標準治療として世界中で使用されるようになった。

その後、より優れた治療を求めて、進行膵癌に対する化学療法の研究が活発化した。その中でも特に力を注がれたのが、GEMに他の抗癌薬を併用するGEM中心併用療法 (GEM-based combination therapy)である。1990年代後半から2000年代前半は、5-FUやcisplatinといった既存の細胞毒性薬が併用薬として使用されたが良い結果が得られなかったことから、新しい細胞毒性薬や分子標的薬との併用療法も試みられた。しかし、それらの併用療法の多くは第III相試験で生存期間の延長を証明することができなかった (表1)。

そのような状況を打ち破ったのが、2005年に米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で報告されたGEMとerlotinibの併用療法である。erlotinibは上皮成

長因子受容体 (EGFR) のチロシンキナーゼを阻害する分子標的薬であり、北米で行われた第III相試験 (PA.3 試験) にてGEM + erlotinibがGEMよりも有意に生存期間が優れていたことが示された (MST: GEM群 5.91 カ月 vs GEM + erlotinib群 6.24 カ月, $p=0.038$)²⁾。この結果を受けて、2005年に膵癌に対するerlotinibの使用が米国のFDAで承認され、現在では多くの国でerlotinibが使用されている。しかし、統計学的な優越性は示されたものの、生存期間の改善度がそれほど大きくなかったことから、副作用やコスト増などのデメリットを上回る臨床的意義は乏しいとする意見もみられ、コンセンサスは得られていない。GEM + erlotinibはGEM単独に置き換わる治療ではなく、GEM単独に追加された新たな選択肢であるといった認識が現在では一般的であり、その後行われた臨床試験でもGEM単独がコントロールアームにされることが多い (表1)。

数年前からは、他の癌腫で成功を収めた血管内皮成長因子 (受容体) (VEGF (R)) の阻害薬が膵癌でも試みられるようになったが、残念ながら良い結果は得られなかった。結局、これまでに数多くのGEM中心併用療法が期待されて試みられてきたにもかかわらず、第III相試験で生存期間の優越性を証明することができた治療は、既述したGEM + erlotinibのみであった (表1)。ただし、これらの併用療法の中には全く良い点が認められずに終わった治療もあれば、統計学的な有意差は示せなかったものの生存曲線は良好な傾向にあり、奏効割合や無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS) などが優れていた治療も存在した。特に、GEM + capecitabine やGEM + oxaliplatinに関しては、ランダム化比較試験を統合したメタアナリシスではGEM単独よりも生存期間が有意に優れていたことが報告されており³⁻⁵⁾、副作用も比較的コントロールしやすいことから、一般臨床でこれらを使用している国も存在する (日本ではcapecitabineもox-

aliplatinも膵癌に対して未承認)。

一方、GEM中心併用療法の相次ぐ失敗を受けて、GEM-free combination therapyという新たな治療戦略が近年試みられるようになった。これらのレジメンの多くは、大腸癌で良い結果を示したFOLFOXなどの5-FU-based combination regimenであったが、フランスのグループはより強い効果を求めてFOLFIRINOXと呼ばれる三剤併用療法 (5-FU/leucovorin + irinotecan + oxaliplatin) の開発を行い、遠隔転移膵癌を対象にGEM vs. FOLFIRINOXの第III相試験を実施した (Prodige 4-ACCORD 11 試験)。本研究の結果は、2010年にASCOで報告され、FOLFIRINOX群の生存期間が明らかに優れていたことが示された (MST: GEM群 6.8 カ月 vs. FOLFIRINOX群 11.1 カ月, $p<0.001$)⁶⁾。FOLFIRINOXは比較的強い骨髄抑制や消化器毒性を伴うことから、慎重な患者選択と嚴重な治療の管理が要求されるが、PS 0~1の遠隔転移膵癌に対する新たな標準治療として注目されている。

2) 日本における開発状況

前述したように、世界で行われた第III相試験で既存の治療に対する優越性を示した試験は、5-FU vs. GEM (1996)¹⁾、GEM vs. GEM + erlotinib (2005)²⁾、GEM vs. FOLFIRINOX (2010)⁶⁾の3つである。これらの試験はいずれも欧米で実施され、日本は参加していなかったことから、公表された後にこれらの治療の保険適用を目指した治験が日本では実施された。具体的には、GEMは1998年に膵癌患者を対象とした第I相試験が実施され、2001年に膵癌に対する使用が日本で承認されている。また、GEM + erlotinibに関しては2006年から第II相試験が実施され、2011年7月より保険適用が承認された。FOLFIRINOXに関しては、2011年より第II相試験が開始され、現在進行中である (従ってFOLFIRINOXは2011年8月現在日本では未承認)。現行のシステムでは、国外で承認された新薬や新規治療が日本で

保険承認されるまでには数年の歳月を要することから、もともと使用できる抗癌薬の少ない膵癌ではドラッグラグ問題として取り上げられることが多い。ドラッグラグ解消の一つの手段は、(全ての試験が参加可能なわけではないが)国際共同試験に日本が参加することであり、実際最近では日本が参加している国際共同第III相試験も存在する。

一方、日本で独自に研究が続けられてきた抗癌薬にS-1がある。S-1は日本で開発された経口のフッ化ピリミジン製剤であり、胃癌をはじめとする様々な癌腫に対する効果が報告されている。膵癌に対しては2000年より開発がはじまり、遠隔転移膵癌を対象にした二つの第II相試験で21.1~37.5%と良好な奏効割合が認められたことから2006年に保険適用が承認された。また、GEMとS-1の併用療法(GS)の開発も進められ、遠隔転移膵癌に対して44.4%~48%という高い奏効割合と10.1カ月~12.5カ月という良好なMSTが示された。

これらの結果を受け、2007年より進行膵癌を対象にしたGEM vs. S-1 vs. GSの第III相試験が、日本と台湾で実施された(GEST試験)。GEST試験は、経口薬であるS-1の非劣性とGSの優越性の検証を目的とした第III相試験であり、2011年のASCOでその結果が報告された。プライマリーエンドポイントの生存期間に関しては、MSTがGEMは8.8カ月、S-1は9.7カ月、GSは10.1カ月であり、GEMに対するS-1の非劣性が証明された($p < 0.001$)⁷⁾。一方、GSに関してはGEMよりも生存曲線は良い傾向にあったものの、統計学的には有意差は示されなかった($p = 0.15$)。なお、奏効割合とPFS(中央値)に関しては、GEMが13%と4.1カ月に対しGSは29%と5.7カ月であり、GSが有意に優れており、生存期間を考慮したQOL(quality of life)解析でもGSが優れていた($p = 0.003$)。副作用はGEMでは骨髄抑制が、S-1では消化器毒性が、GSでは両者が高い傾向に

あったが、いずれの群でも重篤な副作用は少なく、十分な忍容性が認められた。

以上より、S-1に関しては非劣性が認められたことから、進行膵癌に対する標準治療であることが本研究により証明された。S-1は経口薬という利便性を有することから一次治療として臨床の場で使用される機会が今後増えるであろう。ただし、生存曲線、安全性、quality of life(QOL)解析などに関しては、GEMとS-1の間に差が認められなかったことから、S-1はGEMに置き換わる治療というよりは、新たに加わった標準治療の一つであるといった認識が妥当と思われる。現時点では、GEMやS-1の効果を事前に予測できるバイオマーカーはみつかっていないことから、それぞれの利点や毒性プロファイルを患者に説明した上で、患者の好みに合わせて使い分けていくことが現実的な方法である。なお、これまでに報告された第III相試験の結果(表1)と比較すると、GEST試験のGEM単独群のMSTは8.8カ月と良好だった。本試験では6割近い患者が二次治療でS-1を受けており、これが予後改善に貢献した可能性は高い。以上より、PS0~1の進行膵癌患者に対しては、GEMとS-1はいずれもkey drugであり、両者をできる限り使っていくことが順番よりも重要であると思われる。

一方、GSに関しては、奏効割合やPFSはGEMよりも勝っていたものの、生存期間での優越性は証明することができず、標準治療にはならなかった。GEM+capecitabineなどの他の試験と同様にPFSが優れていたにもかかわらず生存期間で有意差が認められなかった最大の理由は、前述したクロスオーバーの影響が考えられる。従って、GEST試験は、GEMとS-1を同時(concurrent)に使用する必要はなく、連続性(sequential)に使用すれば良いといったことを示した試験であるとも解釈される。ただし、有意差は認められなかったものの生存期間はGSが良好な傾向を示し、忍容性も十分に認められたことや、PFSやQOL

表 2. 第Ⅲ相試験もしくはメタアナリシスの結果

試験治療群	総試験数	総患者数 (試験群)	ハザード比*	95%信頼区間
GEM+erlotinib ²⁾	1	285	0.82	0.69～0.99
GEM+プラチナ系 ³⁾	5**	623	0.85	0.76～0.96
GEM+5-FU系 ³⁾	6**	901	0.90	0.81～0.99
GEM+capecitabine ⁴⁾	3**	468	0.86	0.75～0.98
GEM+S-1 ⁷⁾	1	275	0.88	0.71～1.08***
FOLFIRINOX ⁶⁾	1	171	0.57	0.45～0.73

*GEM単独群に対する試験治療群のHazard ratio for death

**第Ⅲ相試験単独ではなくメタアナリシスにて有意差が示されている

***97.5%信頼区間

解析はGEMより優れていたことから、実臨床でのGSの使用は完全に否定されたわけではないと考える。

2. 進行膵癌に対する化学療法 (各論)

前述したように、進行膵癌に対する世界的な標準治療はGEMであり、さらに現在では非劣性が証明された治療としてS-1が、優越性が証明された治療としてGEM+erlotinibとFOLFIRINOXが存在する。また、第Ⅲ相試験では統計学的な優越性は証明されなかったが、生存期間が良い傾向を示しリスクベネフィットのバランスが比較的良いと思われる治療としてはGEM+capecitabine, GEM+oxaliplatin, GSなどが挙げられる。表2にそれぞれの第Ⅲ相試験やメタアナリシスで示された、新規治療のハザード比を示す。

一般にPSが良くない(2以上)の患者に対しては、GEM単独もしくは緩和ケアが考慮される。PSが良好(0~1)の患者に対しては、GEM単独に加えて、上記の治療選択肢が個々の患者の状態やその国の医療事情などに基づいて検討される。以下、日本で膵癌に対して使用可能な、GEM, S-1, GS, GEM+erlotinibと、保険適用にはなっていないが治験が進行中のFOLFIRINOXについて解説する。

1) GEM

主な副作用は骨髄抑制と悪心、食欲不振などの消化器症状、疲労など。発熱や皮疹もよく認められる(表3)。消化器症状や発熱、皮疹に対してはGEM投与時にステロイド(例, dexamethasone 6.6 mg)の併用が有効なことが多い。好中球減少は高頻度だが、発熱性好中球減少は稀。2%前後に間質性肺疾患(ILD)を合併することが報告されており、呼吸器症状に注意する必要がある。効果や副作用に影響する可能性があるため、投与時間(30分)は適切に守る。胸部への放射線療法との併用は重篤な食道炎、肺臓炎を起こす可能性があり禁忌とされている。

2) S-1

主な副作用は、下痢、口内炎などの消化器症状と、骨髄抑制。その他、疲労、色素沈着などが認められる(表3)。

GEMと比較すると骨髄抑制やILDの頻度は低いため、それらのリスクが高い患者はS-1の良い適用である。一方、腎機能障害患者では副作用が強くなる可能性があり注意を要する。また、経口薬であるため病院での治療時間や通院回数を減らせるといった利便性を有するが、薬剤の管理を患者自身に依存することから、治療前に十分な説明を患者や家族に行う必要がある。

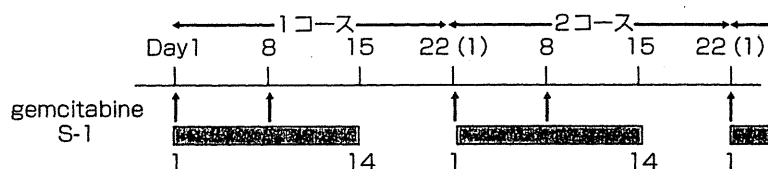
3) GS

GEST試験で用いられたGSのレジメンを図1

表 3. 主な有害事象

有害事象	GEM ⁷⁾ (n=273)		S-1 ⁷⁾ (n=272)		GEM+S-1 ⁷⁾ (n=267)		GEM+erlotinib ⁸⁾ (n=106)		FOLFIRINOX ⁶⁾ * (n=171)	
	Any (%)	≥G3 (%)	Any (%)	≥G3 (%)	Any (%)	≥G3 (%)	Any (%)	≥G3 (%)	Any (%)	≥G3 (%)
ヘモグロビン減少	80	14	68	10	85	17	72	14	90	8
白血球減少	76	19	43	4	88	38	80	29	NA	NA
好中球減少	68	41	34	9	83	62	69	35	80	46
血小板減少	78	11	46	2	81	17	73	9	75	9
ALT上昇	58	15	42	6	60	11	56	9	65	7
疲労	45	4	53	7	66	5	53	3	87	24
脱毛	11	—	3	—	18	—	NA	NA	33	—
皮疹	28	1	19	1	41	4	93**	3	NA	NA
食欲不振	58	7	66	11	65	9	71	14	NA	NA
下痢	21	1	39	6	38	5	49	2	73	13
口内炎	14	0	25	1	34	2	36	0	NA	NA
悪心	43	2	54	2	55	5	53	6	NA	NA
嘔吐	27	1	32	2	34	5	NA	NA	61	15
発熱性好中球減少	0.4	0.4	0.4	0.4	2	2	NA	NA	7.2	5.4
間質性肺疾患	3	2	0.4	0	2	1	8.5	2	NA	NA
末梢神経障害	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	71	9

NA：データ未報告 *FOLFIRINOXの有害事象は2010 ASCOの報告スライドも参照 **び瘡様皮膚炎含む
ALT：alanine aminotransferase



- ▶ gemcitabineは1回量1,000 mg/m²をDay 1とDay 8に30分間の点滴静注で投与する。
- ▶ S-1は体表面積に合わせた投与量（下記）を朝食後と夕食後の1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。
- ▶ 21日間を1コースとして、明らかな病状の悪化や継続不能な副作用を認めない限り投与を繰り返す。

体表面積	S-1投与量
1.25 m ² 未満	60 mg/日
1.25 m ² 以上～1.5 m ² 未満	80 mg/日
1.5 m ² 以上	100 mg/日

※1日量のS-1投与量が60 mgの場合は朝40 mg夕20 mgに分割して投与する。

図 1. gemcitabineとS-1の併用療法の1例（文献7より引用）

に示す。GEST試験では、グレード3以上の好中球減少が62%に認められたが、ほとんどは一過性であり、発熱性好中球減少は2%であった(表3)。その他、食欲不振などの消化器症状、皮疹、色素沈着などが、GEMやS-1の単独治療よりも高

頻度に認められたものの、多くはコントロール可能で重篤な副作用は稀であった。

標準治療ではないが、既述したようなメリットがいくつかみられることがGEST試験で報告された。

Oxaliplatin	85 mg/m ²	2時間かけて点滴静注
Leucovorin	400 mg/m ²	2時間かけて点滴静注
Irinotecan	180 mg/m ²	1.5時間かけて点滴静注
5-FU	400 mg/m ²	急速静注
5-FU	2400 mg/m ²	46時間かけて点滴静注

1コース=2週間
臨床試験では6カ月の投与が推奨された

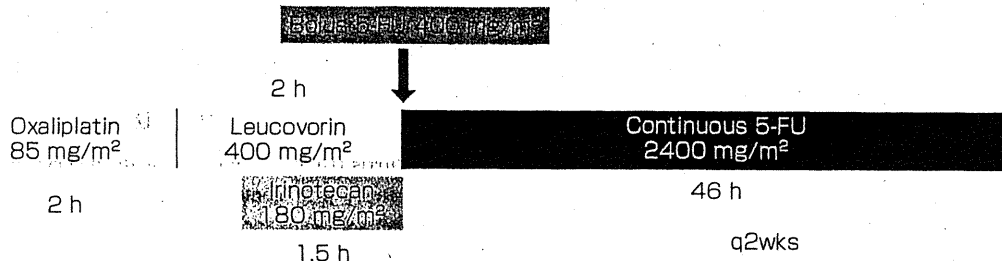


図2. FOLFIRINOX療法 (文献6より引用)

4) GEM+erlotinib

通常のGEMの投与スケジュールに加え、erlotinib 100 mgを連日経口投与する。主な副作用は、食欲不振、下痢などの消化器症状と皮疹(ざ瘡様皮膚炎含む)、疲労などである(表3)。我が国では、国内の第II相試験を経て2011年7月より膵癌に対する保険適用が承認された。しかし同試験では8.5%の患者にILDが認められたことから⁸⁾、現在は限られた施設と専門医のもとで、慎重な患者選択(PS 0~1、十分な説明のもとに危険性を十分理解した患者のみ)と非常に厳密な検査・観察スケジュール(体重、血圧、脈拍、体温、SpO₂、採血、尿検査はGEM投与日に必須、胸部X線は最低2週間1回、胸部CTは4週間に1回、KL-6もしくはSP-Dは月に1回必須)に従うことが要求されている。また、投与前登録と特定使用成績調査が全患者に対して実施されている。

グレード2以上の皮疹が出現した場合はしない場合よりも予後が良いことが知られているが、erlotinibの効果の予測に役立つバイオマーカーは膵癌ではみつかっていない。

5) FOLFIRINOX (本邦保険未承認)

第III相試験で用いられたFOLFIRINOX療法の治療レジメンを示す(図2)。本試験ではPS 0~1で年齢75歳以下の遠隔転移を有する膵癌患者のみが対象とされた。日本では保険適用になっておらず、日本人における安全性も確認されていないため、現在は臨床試験でのみ施行されている。

主な副作用は、骨髄抑制と、悪心、嘔吐、食欲不振、下痢などの消化器症状、疲労など(表3)。骨髄抑制が強く、42.5%の患者でG-CSF (granulocyte-colony stimulating factor)の投与が行われ、5.4%の患者でグレード3以上の発熱性好中球減少が認められた。

3. 局所進行膵癌に対する化学放射線療法

局所進行膵癌に対しては、以前は米国で行われたランダム化比較試験の結果に基づき5-FUを併用した放射線療法(化学放射線療法)が標準治療とされていた。しかし、GEMが登場した後は、化学放射線療法がGEMよりも優れている

表 4. 局所進行膵癌に対する治療成績

治療	相	患者数	全生存期間		
			中央値(月)	1年生存割合(%)	2年生存割合(%)
GEM ⁷⁾	第Ⅲ相	66	12.7	NA	NA
S-1 ⁷⁾	第Ⅲ相	68	13.8	NA	NA
GEM+S-1 ⁷⁾	第Ⅲ相	68	15.9	NA	NA
S-1 併用放射線療法 ⁹⁾	第Ⅱ相	61	16.2	72	26

NA：データ未報告

ことを示す明らかなエビデンスは無く、実臨床では簡便で副作用の少ない化学療法が選択されることが多い。

我が国ではS-1を併用した放射線療法の第Ⅱ相試験が実施され、MST16.2カ月、2年生存割合26%という比較的良好な成績が報告されている(表4)⁹⁾。化学放射線療法に関しては今後、化学療法とのランダム化比較試験や、より優れた治療法の開発、患者選択に有用なバイオマーカー研究などにより、意義が明確になることが期待される。

おわりに

本稿では、進行膵癌に対する内科治療について解説した。膵癌に対しては今なおGEMが国際的な標準治療薬であるが、さまざまな治療選択肢が増えつつある。治療成績はまだ満足できるものではないが、分子標的薬を含む新規抗癌薬の開発や、個別化治療に有用なバイオマーカーの研究が近い将来ブレイクスルーをもたらすことを期待したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：奥坂拓志：講演料 (日本イーライリリー)、研究費・助成金 (中外製薬)

文 献

- 1) Burris HA, 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* 15: 2403-2413, 1997.
- 2) Moore MJ, 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* 25: 1960-1966, 2007.
- 3) Heinemann V, et al: Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 8: 82, 2008.
- 4) Cunningham D, et al: Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 27: 5513-5518, 2009.
- 5) Hu J, et al: A meta-analysis of gemcitabine containing chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J Hematol Oncol* 4: 11, 2011.
- 6) Conroy T, et al: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 364: 1817-1825, 2011.
- 7) Ioka T, et al: 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* 29: 2011 (suppl: abstr 4007).
- 8) Okusaka T, et al: Phase II study of erlotinib plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable pancreatic cancer. *Cancer Sci* 102: 425-431, 2011.
- 9) Ioka T, et al: A multicenter phase II trial of S-1 with concurrent radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 28: 2010 (suppl: abstr 4058).

M.L.P.

2012 vol.29 no.1

Medical Practice

内科総合誌

1

胆・膵疾患診療の最前線

新しいガイドラインによる有用な実地診療

● 座談会

実地医家が胆・膵疾患診療に
どのように関与できるか

● この症例から何を学ぶか

膵頭部腫瘍性病変の1例

● One Point Advice

● 今月の話題

ゲムワイド関連解析に基づいた個別化医療

● 知っておきたいこと アラカルト

耳管機能異常

● 連載

医師が知っておきたい、
外来で役立つ栄養・食事療法のポイント

文光堂

今月のテーマ

胆・膵疾患診療の最前線

●新しいガイドラインによる有用な実地診療

●扉	白鳥 敬子	5
●総説/新しいガイドラインとその活用		
急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドラインの使いかた —内科治療と外科治療のタイミング—	栗原 俊夫ほか	6
慢性膵炎 —診断の進めかたと診療ガイドライン(2009)の使いかた—	下瀬川 徹	18
膵癌の早期診断に向けて —危険因子群の設定と早期発見の進めかた—	多田 稔ほか	26
●座談会		
実地医家が胆・膵疾患診療にどのように関与できるか 出席者：和田 攻・白鳥 敬子・砂村 眞琴・多田 稔		33
●セミナー/知っておくべき臨床知識		
血中膵酵素・腫瘍マーカーの読みかた・活用のしかた	門前 正憲ほか	51
胆・膵疾患の画像診断のポイントとコツ —腫瘍性病変を中心に—	今岡 大ほか	55
胆嚢隆起性病変の鑑別診断の進めかたと治療方針	三村 享彦ほか	60
胆石症の診療と治療方針の実際	田妻 進ほか	67
急性膵炎—新しい重症度判定と治療の実際—	平田 公一ほか	73
新しいガイドラインによる膵仮性嚢胞の診断と治療の実際	三好 広尚ほか	79
自己免疫性膵炎の診断と治療のすすめかた	神澤 輝実ほか	85
嚢胞性膵腫瘍の診断と対処のポイント —SCN, MCN, IPMNをめぐって—	鈴木 裕ほか	89
膵内分泌腫瘍を疑うポイントと検査の進めかた	肱岡 真之ほか	95
●トピックス		
膵切除後のNAFLD(非アルコール性脂肪肝)	伊佐地秀司	101
インクレチン関連薬と膵炎	丹藤 雄介ほか	106
●治療/最新の治療戦略とその成果—病診連携のために—		
胆道癌の治療方針と外科治療	野島 広之ほか	111

M.P.

本文デザイン：神田昭夫
表紙デザイン：Yamaoka Design Office

胆管狭窄に対するステント治療の最前線 —悪性胆道狭窄症例に対する戦略—	花田 敬士ほか	117
ERCP・乳頭処置後急性膵炎の予防対策	峯 徹哉ほか	123
慢性膵炎・膵石症および仮性嚢胞・仮性動脈瘤の治療	辻 忠男ほか	127
膵癌の治療方針と外科治療	皆川 紀剛ほか	135
膵胆道癌化学療法の前線	坂本 康成ほか	140
進行膵胆道癌に対する疼痛緩和治療	林 和彦	145
●この症例から何を学ぶか		
膵頭部腫瘍性病変の1例	高山 敬子ほか	150
● Self-assessment test		156

●連載欄

One Point Advice ●

おっぴいの恨みは怖い?	富山 聡子	161
学校保健における イベントレコーダーの活用	春木 宏介	161
急速進行性糸球体腎炎(RPGN)診断 のために AKIとCKDのはざままで 忘れてはならない腎疾患	山縣 邦弘	162
脳動脈解離	古田 芳彦	162
納豆リバーズ	長尾 毅彦	163
第五の vital sign は?	阪本 直也	163
抑うつ状態の C 型肝炎患者の インターフェロン治療は?	野村 秀幸	164
メカタのミカタ	斎藤 知栄	164

転移・再発固形癌治療における アドバンス・ケア・ プランニング	辻 靖	165
大切だけど不完全な添付文書	大野 能之	165
テレビ視聴時間と生活習慣病	森田 啓行	166
医師よ、地域に来たれ	神田 享勉ほか	166
前兆のある片頭痛について —前兆の特徴とは—	寺本 純	167
肺疾患と全身の身体所見	桂田 直子ほか	167
排尿後の高血圧クリーゼ	平田結喜緒	168
検査値の記憶について	森本 一平	168

今月の話題●ゲノムワイド関連解析に基づいた個別化医療 鎌谷 直之 — 170

知っておきたいことア・ラ・カルト●耳管機能異常 安井 拓也 — 172

医師が知っておきたい、外来で役立つ栄養・食事療法のポイント●

第3回 脂肪肝・NAFLD・NASH②栄養・食事指導の実際 加藤 昌彦ほか — 178

膵胆道癌化学療法の最前線

坂本康成・上野秀樹・奥坂拓志

国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科/さかもと・やすなり うえの・ひでき おくさか・たくじ

A. 膵 癌

緒 言●

膵癌に対しては外科的治療が唯一の根治療法であるが、一般的には早期発見が困難で、診断時に約80%の症例が切除不能な状態であり、治癒切除例でもその大半に癌再発を認める。これらの切除不能な局所進行例、遠隔転移例、術後再発例に対しては、全身化学療法を含んだ治療が第一選択となり、今なお膵癌治療における全身化学療法の果たす役割は大きい。

標準治療—GEM中心の10年—●

1997年にBurrissらが進行膵癌患者を対象とした比較試験で、ゲムシタビン塩酸塩(GEM:商品名ジェムザール)が5-FUと比較して症状緩和効

果(23.8%対4.8%, $p=0.0022$)および生存期間中央値 median survival time (MST) 5.65ヵ月対4.41ヵ月, $p=0.0025$ で有意にすぐれていることを報告して以降、進行膵癌患者に対してはGEM単剤療法が標準治療とされた。わが国でも2001年に保険適用となってから約10年間にわたり切除不能膵癌に対する治療の中心的役割を担ってきたが、生存期間、治療成績は十分に満足できるものではない。その後も生存期間の延長を目指してGEM+ α の併用療法の臨床試験が複数行われてきたが(表1)、統計学的に有意にすぐれていたものはGEM+エルロチニブ(erlotinib:商品名タルセバ)のみである。GEM+エルロチニブについても予後の改善度はそれほど大きくなく、MSTでは0.3ヵ月の改善であった。2011年7月に治癒切除不能膵癌に対しての保険承認が追加され、わが

表1 GEM+ α の主な第Ⅲ相臨床試験の結果

試験	著者	発表年	MST(月)	p値
GEM vs. GEM+5-FU	Berlin ら	2001	5.4 vs 6.7	0.09
GEM vs. GEM+シスプラチン	Colucci ら	2002	4.6 vs 6.9	0.48
GEM vs. GEM+marimastat	Bramhall ら	2002	5.5 vs 5.5	0.95
GEM vs. GEM+シスプラチン	Heinemann ら	2003	6.0 vs 7.5	0.15
GEM vs. GEM+イリノテカン	Rocha Lima ら	2003	6.6 vs 6.3	0.79
GEM vs. GEM+オキサリプラチン	Louvet ら	2004	7.1 vs 9.0	0.13
GEM vs. GEM+ペメトレキセド	Oettle ら	2004	6.3 vs 6.2	0.85
GEM vs. GEM+exatecan	Abou-Alfa ら	2004	6.2 vs 6.7	0.52
GEM vs. GEM+tipifarnib	Van Cutsem ら	2004	6.1 vs 6.4	0.75
GEM vs. GEM+5-FU+LV	Riess ら	2005	6.2 vs 5.9	0.68
GEM vs. GEM+カベシタビン	Herrmann ら	2005	7.2 vs 8.4	0.23
GEM vs. GEM+エルロチニブ	Moore ら	2005	5.9 vs 6.2	0.038
GEM vs. GEM+オキサリプラチン	Poplin ら	2006	4.9 vs 5.7	0.22
GEM vs. GEM+セツキンマブ	Philip ら	2007	5.9 vs 6.4	0.23
GEM vs. GEM+パバシズマブ	Kindler ら	2007	5.9 vs 5.8	0.95
GEM vs. GEM+カベシタビン	Cunningham ら	2009	6.2 vs 7.1	0.08
GEM vs. GEM+axitinib	Kindler ら	2009	8.5 vs 8.3	0.54

GEM=ゲムシタビン塩酸塩

- 切除不能進行膵癌に対しては全身化学療法が第一選択となる。
- ゲムシタピン塩酸塩(GEM), S-1, 両者の併用療法, GEM+エルロチニブ療法などの選択肢があり, 患者の状態や希望を考慮して選択する。

表2 GEST試験における各群の投与方法

レジメン	内容	投与日	投与間隔
GEM群	GEM 1,000 mg/m ²	day 1, 8, 15	4週ごと
S-1群	80 mg/body : BSA < 1.25 m ² S-1 100 mg/body : 1.25 ≤ BSA < 1.50 m ² 120 mg/body : 1.50 ≤ BSA	day 1~28	6週ごと
GEM+S-1群	GEM 1,000 mg/m ² 60 mg/body : BSA < 1.25 m ² S-1 80 mg/body : 1.25 ≤ BSA < 1.50 m ² 100 mg/body : 1.50 ≤ BSA	GEM : day 1, 8 S-1 : day 1~14	3週ごと

GEM=ゲムシタピン塩酸塩

(文献1)より引用)

BSA=Body Surface Area : 体表面積

国で使用可能となっている。

経口フッ化ピリミジン製剤のS-1(商品名ティーエスワン)はわが国で開発が進められた薬剤で, 遠隔転移を有する膵癌患者を対象としたS-1単独療法の第II相試験で奏効割合は21.1~37.5%, MSTは5.6~9.2ヵ月と報告されており, 2006年8月に膵癌に対して保険適用となった。これらの結果から2007年よりわが国と台湾において, 進行膵癌に対するS-1の有効性を検証するための第III相ランダム化比較試験(GEST)が行われ, その結果が2011年のアメリカ臨床腫瘍学会(ASCO)で報告された。GESTの各群レジメンを表2に示す。GESTはperformance status(PS)が0もしくは1と良好かつ未治療の切除不能進行膵癌患者に対し, GEM単剤治療を対照群としてS-1の非劣性, およびGEM+S-1併用(GS)療法の優越性を検討した3群間の比較試験であった。主要評価項目のMSTは, GEM対S-1対GS: 8.8ヵ月対9.7ヵ月対10.1ヵ月で, 統計学的にS-1の非劣性は証明されたものの, GSの優越性は証明されなかった。ただ, 副次評価項目の無増悪生存期間は, GEM対S-1対GS: 4.1ヵ月対3.8ヵ月対5.7ヵ月であり, GEMに対してS-1の非劣性およびGSの優越性が証明された。奏効割合は, GEM対S-

1対GS: 13%対21%対29%で, S-1, GSともにGEMを上回った。GESTにより, 進行膵癌患者に対する治療としてS-1はGEMとほぼ同等の効果を有する標準治療であることが示され, GS療法も一つの選択肢になり得ることが示唆された¹⁾。

局所進行膵癌●

切除不能局所進行膵癌に対しては, 化学療法以外に化学放射線療法も選択肢になり得るが, GEMが登場して以降, 化学療法よりも化学放射線療法がすぐれているとする明確なエビデンスがないため, 化学療法が選択されることが多い。局所進行膵癌に対するGEMの成績に関しては, 日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)により2005年から行われたGEM単剤治療の第II相試験(JCOG0506)で, MSTが15ヵ月, 1年生存割合64%であった。また, GESTのサブグループ解析では, 局所進行膵癌に対してGEM単剤のMSTは12.7ヵ月と報告されている。化学放射線療法に関しては, S-1併用放射線療法(S-1: 80 mg/m²放射線治療日内服+放射線照射1.8 Gy/回×28回(5.5週))の第II相試験が行われ, MSTが16.2ヵ月, 1年生存割合が72%と比較的良好な結果であったが, 化

- 膵癌の術後補助化学療法は、現時点では GEM を使用して行われることが多い。
- GEM 耐性膵癌に対する二次治療は、日本での S-1 のほか、欧米では 5-FU や オキサリプラチンを用いたものも検討されている。

学放射線療法が普及するには比較試験で化学療法よりもすぐれた結果を示す必要がある。

術後補助化学療法●

欧州で行われた第Ⅲ相試験(CONKO-001)では GEM による術後補助化学療法が経過観察群を生存期間で上回り、わが国の JSAP-02 試験でもそれを支持する結果であった。GEM は効果、安全性のバランス面ですぐれており、現時点における標準治療と考えられる。GEM の投与期間についての明確なエビデンスはないが、CONKO-001 では投与期間が約 6 ヶ月に設定されており、同様の期間で行われることが多い。

GEM 不応後の二次治療●

GEST や後述する ACCORD11 試験の結果から、GEM を含まない一次治療を行う選択肢が増えたが、GEM 不応例に対する治療開発は引き続き重要な課題である。GEM 耐性膵癌を対象とした S-1 単剤療法の第Ⅱ相臨床試験では奏効割合が 15% と報告されている。その他、ASCO2008 には GEM 不応後の二次治療としての CONKO-003 試験の報告があり、オキサリプラチン、5-FU と葉酸 (folic acid) 併用の OFF 療法が 5-FU と葉酸の併用の FF 療法と比較し、MST (26 週間 vs 13 週間, $p = 0.014$) と無増悪生存期間の中央値 (13 週間 vs 9 週間, $p = 0.012$) において有効性を示した²⁾。ACCORD11 試験の結果も含め、欧米においては初回あるいは二次化学療法として 5-FU やオキサリプラチンを含む全身化学療法が用いられており、日本人患者においても GEM 耐性膵癌に対し有効な治療方法となる可能性がある。

今後の展望●

フランスにおいて化学療法未治療の遠隔転移を有

する膵癌患者を対象として、GEM 単独療法とオキサリプラチン(L-OHP)+イリノテカン(CPT-11)+5-FU/ロイコボリン(LV)併用療法(FOLFIRINOX 療法)を比較した第Ⅲ相試験(ACCORD11 試験)が実施された。ASCO2010 での報告によると、MST の差が 4.3 ヶ月と、FOLFIRINOX 療法において大幅な生存期間の延長を示した(GEM 群対 FOLFIRINOX 群: 6.8 ヶ月対 11.1 ヶ月, $p < 0.001$)³⁾。2011 年 8 月現在、わが国でも数施設で第Ⅱ相臨床試験が行われており、日本人における安全性と有効性が検討されている。分子標的薬に関しては、表 1 に示した通り、残念ながらエルロチニブ以外有効な薬剤が見つかっていないが、新しい薬の開発は続いており、今後の展開を期待したい。

癌ワクチン治療としては、血管内皮増殖因子受容体 vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-2/キナーゼドメイン受容体を特異的に認識し、腫瘍新生血管内皮細胞を特異的に傷害する細胞傷害性 T 細胞を誘導するペプチドワクチンである OTS102 の第Ⅲ相試験がすでに行われ、その解析結果が待たれている。

B. 胆道癌

緒言●

外科手術のみが根治を期待できる治療法であるが、乳頭部癌では 1~2 割、肝内胆管癌で 3~4 割、肝外胆管癌では 6~7 割が診断時に切除不能な進行癌である^{4,5)}。切除不能胆道癌に対する臨床試験は小規模なものが多く、MST が 7~10 ヶ月程度と報告されてきた。また、胆道癌は治療切除後も 5~8 割が再発する難治癌であり、やはり全身化学療法の果たす役割は大きい。なお肝内胆管癌は、外科手術での扱いが肝細胞癌と共通するため、UICC 分類と日本の癌取り扱い規約では原発性肝癌に分類されるが、胆管上皮から腺癌を主体と

- 進行胆道癌に対する標準治療は GEM+シスプラチン(CDDP)である。
- 日本では S-1 も使用されている。

表3 わが国で行われた切除不能胆道癌に対する主な第Ⅱ相臨床試験

	患者数	奏効率(%)	無増悪生存期間	MST(月)	1年生存率(%)	報告者	報告年
CEF(シスプラチン, エピルビシン, 5-FU)	37	19	NA	5.9	24	Morizane	2003
ユーエフティー	19	5	1.0	8.8	21.1	Ikeda	2005
ユーエフティー+ゲムシタピン塩酸塩	24	12.5	2.5	7.6	19.7	Furuse	2006
ゲムシタピン塩酸塩	40	17.5	2.6	7.6	25	Okusaka	2006
S-1(前期)	19	21.1	3.5	8.3	21.1	Ueno	2004
S-1(後期)	40	35	3.5	9.4	32.5	Furuse	2008

して発生し、遠隔転移をきたしやすいという性質から、内科治療、特に薬物療法においては胆道癌に含めることが多い。

標準治療—GEM から GEM+CDDP へ—●

わが国では切除不能胆道癌に対して表3に示すような第Ⅱ相試験が行われてきた。比較的良好的成績を示したGEM, S-1はそれぞれ2006年6月、2007年8月に胆道癌に対し保険が適用され、一般臨床で使用されてきた。わが国において切除不能、再発胆道癌患者を対象としたGEM+S-1療法対S-1単独療法の無作為化比較第Ⅱ相試験(JCOG0805)が行われており、その結果が待たれる。

2006年に英国を中心に行われたGEM単剤とGEM+シスプラチン(CDDP:商品名ランダ、ブリプラチン)のランダム化比較第Ⅱ相試験(ABC-01)では、GEM単剤群対GEM+CDDP群で、奏効割合は15.2%対24.3%、無増悪生存期間中央値は4.0ヵ月対8.0ヵ月、6ヵ月無増悪生存割合は47.7%と57.1%であった。

ASCO2009には、同グループの第Ⅲ相試験(ABC-02)の結果が報告され、MSTは単剤群で8.3ヵ月、併用群で11.7ヵ月、ハザード比0.70とGEM+CDDP群で有意な生存期間の延長を認め、

有害事象も許容範囲内であった⁶⁾。同時期に日本で行われたGEM対GEM+CDDPのランダム化比較第Ⅱ相試験(BT22試験)でも、OSは単剤群で7.7ヵ月、併用群で11.2ヵ月とほぼ同様の結果であった。いずれもGEMは1,000 mg/m²をday 1, 8, 15に投与し28日を1コースとし、GEM+CDDPはGEM 1,000 mg/m²とCDDP 25 mg/m²をday 1, 8に投与し21日を1コースと設定した。BT22試験においては、CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)におけるGrade 3, 4の有害事象は、GEM群対GEM+CDDP群で、好中球減少が(38.1%対56.1%)、血小板減少(7.1%対39.0%)、白血球減少が(19.0%対29.3%)、ヘモグロビン減少が(16.7%対36.6%)、γ-GTP上昇が(35.7%対29.3%)であり、腎障害はGEM+CDDP群41名のうち1名にGrade 3の急性腎不全がみられたのみであり、忍容性ありと判断された。以上から切除不能胆道癌に対する標準治療は、GEM+CDDP療法と考えられるようになり、2011年8月にCDDPはわが国でも胆道癌において保険承認された。GEM+CDDP療法においては外来通院治療可能であるが、腎機能障害や嘔気などの消化器毒性が強く現れることがあるため、十分な補液と制吐剤の使用が必要である。表4に当院におけるGEM+CDDP療法のレ

● 進行胆管癌においても、ワクチンや分子標的薬を用いたレジメンでの臨床試験が行われており、結果が期待されている。

表4 当院における切除不能胆道癌に対する GEM+CDDP 療法の投与方法

Rp1	メインルート：3号維持液(ソリタ T3, ソルデム 3A など)	500 ml	3 時間
	側管：生理食塩水	500 ml	
Rp2	デキサメタゾン(デカドロン, デキサートなど)	6.6 mg	15 分
	グラニセトロン(カイトリルなど)	1 mg	
	生理食塩水	50 ml	
Rp3	シスプラチン(ブリプラチン, ランダなど)	25 mg/m ²	1 時間
	生理食塩水	10 ml	
Rp4	ゲムシタビン塩酸塩(ジェムザール)+	1,000 mg/m ²	30 分
	生理食塩水	100 ml	
Rp5	生理食塩水	50 ml	15 分

ジメンを示す。

今後の展望●

進行胆道癌に対しては GEM+CDDP が標準治療だが、現在、至適血漿内濃度を保ちやすい速度 (1,000 mg/m²/100 分) で静注する定速静注 GEM にオキサリプラチンを併用する試験 (GEMOX) が行われ、その結果が待たれる。

また、胆管癌においては約 8 割で過剰発現をしているといわれている WT-1 蛋白を抗原として投与し、これに対する抗原特異的な細胞傷害性 T 細胞を誘導する、という WT-1 ワクチン療法についても治療効果が期待され、現在臨床試験が行われている。

分子標的薬に関しても研究が進められている。ASCO2009 では、GEMOX に cetuximab を併用する群と併用しない群の比較試験 (BINGO) が行われ、中間解析では主要評価項目であった 4 ヶ月無増悪生存割合が、併用群で 61% (95% 信頼区間 20~70%)、非併用群で 44% (同 36~83%) であり最終解析結果が待たれる。また、ABC-02 試験を行ったグループで、GEM+CDDP に VEGFR

チロシンキナーゼ阻害薬の cediranib を併用する群と併用しない群を比較する ABC-03 試験が行われている。

文 献

- 1) Ioka, T. et al : 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 29 (suppl ; abstr 4007), 2011
- 2) Pelzer, U. et al : A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study. J Clin Oncol 26 (suppl ; abstr 4508), 2008
- 3) Conroy, T. et al : FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 364 (19) : 1817-1825, 2011
- 4) Nakagawa, T. et al : Biliary tract cancer treatment : results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Surg 9 : 569-575, 2002
- 5) 日本肝癌研究会 : 第 17 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2002~2003). 肝臓 48 : 117-140, 2007
- 6) Valle, J. et al : Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med 362 (14) : 1273-1281, 2010

FOLFIRINOX

—初めて第Ⅲ相臨床試験で効果が認められた
ジェムザールを含まない膵癌治療レジメン—

笹木 有 佑* 上野 秀 樹* 山口 智 宏*
坂本 康 成* 近藤 俊 輔* 森 実 千 種*
奥 坂 拓 志*

索引用語：膵癌, FOLFIRINOX, ゲムシタピン, 第Ⅲ相

進行膵癌に対する化学療法では、1997年に gemcitabine (GEM) vs fluorouracil (5-FU) の第Ⅲ相試験においてGEMの延命効果と症状緩和効果が示されて以降、GEM単独療法が標準治療とされてきた¹⁾。しかし生存期間中央値(MST)が約6カ月とその治療成績は良好といえるものではなかった。その後GEM+ α の多剤併用療法が数多く試みられたが、第Ⅲ相試験にて全生存期間が有意に優れていたのは2005年に報告されたGEM+erlotinib療法のみである²⁾。GEM based-regimenの相次ぐ失敗を受け、近年はGEM free-regimenが試みられるようになってきた。大腸癌に対して使用されている5-FU/leucovorin (LV) + oxaliplatin (L-OHP)併用療法であるFOLFOX療法が27.6%の奏効割合を認め、また5-FU/

LV+irinotecan (CPT-11)併用療法であるFOLFIRI療法が37.5%の奏効割合と12.1カ月のMSTを認めるなど、少数例の第Ⅱ相試験では良好な結果が得られたものもあった^{3,4)}。しかし、第Ⅲ相試験であるFFCD0301試験⁵⁾では5-FU/leucovorin (LV) + cisplatin療法はGEM単剤療法よりも全生存期間において有意差が認められなかったうえに、毒性は強いという結果であった。そんな中GEMに対する明瞭な優越性を第Ⅲ相試験(PRODIGE4/ACCORD 11試験)で示したのが5-FU/LV+CPT-11+L-OHP併用療法(FOLFIRINOX療法)である⁶⁾。

FOLFIRINOX療法に用いられている薬剤のうち、CPT-11とL-OHPとLVは現在膵癌に対して本邦未承認である。これら薬剤の

Yusuke SASAKI *et al* : FOLFIRINOX- α first gemcitabine free-regimen evaluated in phase III trial for pancreatic cancer-

*国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科 [〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1]

Oxaliplatin	85 mg/m ²	2時間かけて点滴静注
Leucovorin	400 mg/m ²	2時間かけて点滴静注
Irinotecan	180 mg/m ²	1.5時間かけて点滴静注
5-FU	400 mg/m ²	急速静注
5-FU	2,400 mg/m ²	46時間かけて点滴静注

2週ごと投与

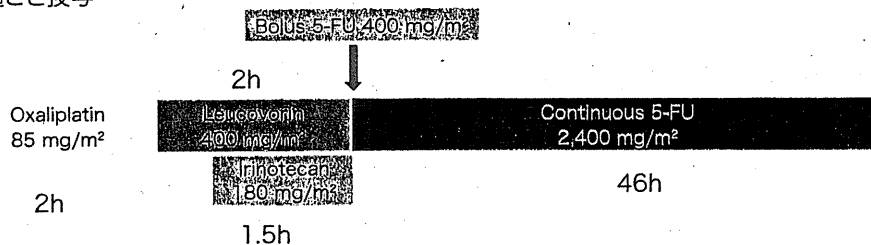


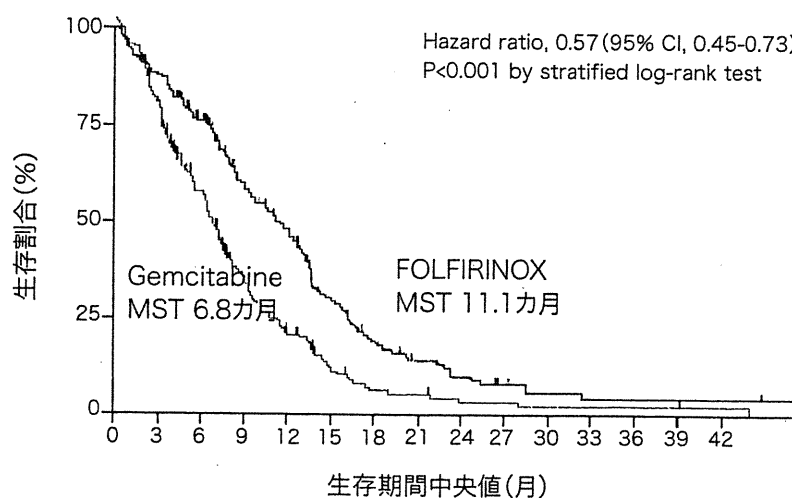
図1 FOLFIRINOX療法(文献6より引用)

膵癌に対する臨床試験の成績を振り返ってみると、2007年に本邦から報告された膵癌初回化学療法例を対象としたCPT-11単剤療法の後期第Ⅱ相試験では、奏効割合27.0%と成績良好であった⁷⁾。しかし海外で行われたGEM + CPT-11併用療法vs GEM単剤療法の第Ⅲ相試験では、奏効割合ではGEM + CPT-11群が有意に優っていたものの(16.1% vs 4.4%) (p<0.001)、延命効果は認められなかった(6.3カ月 vs 6.6カ月)⁸⁾。一方、2007年の初回治療例を対象としたCPT-11 + 5-FU/LV併用療法の第Ⅱ相試験では、奏効率37.5%、MST 12.1カ月と優れた成績が示されている⁹⁾。

GEM + L-OHP併用療法vs GEM単剤療法を比較した第Ⅲ相試験はこれまで2つ報告されている。2005年のGERCOR-PⅢ試験¹⁰⁾ではGEM + L-OHP群がGEM単独群よりも奏効割合において有意に上回っていた(26.8% vs 17.3%) (p=0.04)が、全生存期間では有意差が付かなかった(9.0カ月 vs 7.1カ月) (p=0.13)。2009年のECOG-6201試験¹¹⁾でも同様に生存期間の有意なベネフィットは得られなかった。しかし、GEM耐性膵癌を

対象として5-FU/LVと5-FU/LV + L-OHP併用療法を比較したCONKO-003試験¹²⁾では無増悪生存期間(PFS)中央値(13週 vs 9週) (p=0.012)、MST (26週 vs 13週) (p=0.014)ともにL-OHP併用群が有意に優れていた。

上述のCPT-11とL-OHPそれぞれの抗腫瘍効果に加え、CPT-11の活性代謝物であるSN-38とL-OHPを併用することで殺細胞作用が相乗効果を示すことが*in vitro*で示されている¹³⁾。また、CPT-11とL-OHPの代謝経路は異なるため薬物相互作用に関する懸念はないと考えられたことから、フランスで5-FU/LV + CPT-11 + L-OHP併用療法(FOLFIRINOX療法)の第Ⅰ相試験が行われた¹⁴⁾。この試験は固形腫瘍患者34例(うち膵癌は6例)に対して、5-FU/LVに併用投与するCPT-11とL-OHPの最大耐用量(MTD)と推奨用量(RD)を決定するものであった。結果、好中球減少を主な用量制限毒性としたMTDはL-OHP/CPT-11 85/220 mg/m²、RDは85/180 mg/m²であった。この試験から決定された推奨用量(L-OHP 85 mg/m², CPT-11 180 mg/m², LV 400 mg/m², 5-FU bolus



No. at Risk

Gemcitabine	171	134	89	48	28	14	7	6	3	3	2	2	2	1
FOLFIRINOX	171	146	116	81	62	34	20	13	9	5	3	2	2	2

図2 PRODIGE4/ACCORD 11試験の生存曲線(文献6より改編)

400 mg/m², 5-FU持続静注 2,400 mg/m²)を performance status (PS) 0～1で化学療法未治療の局所進行または転移性膵癌患者46例に投与した第Ⅱ相試験では、奏効割合26%, MST 10.2カ月と良好な結果が得られた¹⁵⁾。毒性はGrade3以上の好中球減少が52%, 嘔吐が17%にみられるなど高頻度であったが治療関連死は認められず、安全性も確認された。なおこの試験では11例の局所進行膵癌症例が含まれており、MST 15.7カ月と良好な結果が示されていたが、局所進行病変は線維形成反応が強いため治療効果の評価が困難だったと報告されている。以上の成績を踏まえて2004年から開始されたのがGEM単剤療法とFOLFIRINOX療法を比較した第Ⅲ相試験であるPRODIGE4/ACCORD11試験⁶⁾である。フランスから報告されたこの試験は75歳以下でPS0～1の転移性膵癌患者342名を対象とし、標準治療であるGEM群と試験治療のFOLFIRINOX群に1:1ランダム割り付けされた。同試験で使用されたFOLFIRINOX

療法のレジメンを図1に示す。プライマリーエンドポイントは全生存期間で、セカンダリーエンドポイントはPFS、奏効割合、安全性、QOLであった。両群とも6カ月間の投与が計画されたが、効果が持続した患者に対しては治療の継続が個々に検討された。ただし6カ月を越えてFOLFIRINOXが投与された患者はFOLFIRINOX群の7.6%のみであった。

試験の結果、FOLFIRINOX群はGEM単独群よりも全生存期間(11.1カ月 vs 6.8カ月)(ハザード比0.57; 95% CI, 0.45～0.73; p<0.001)(図2), PFS(6.4カ月 vs 3.3カ月)(ハザード比0.47; 95% CI, 0.37～0.59; p<0.001), 奏効割合(31.6% vs 9.4%)(p<0.001)のすべてにおいて有意に優れていた。なお、二次治療を施行された割合はFOLFIRINOX群の80%(主にGEM療法), GEM群の85%(主にFOLFOX療法)とほぼ同等であり、二次治療開始後からの平均生存期間も両群間に差はなかった。

毒性に関してはFOLFIRINOX群はGEM群

表1 PRODIGE4/ACCORD 11試験の主な有害事象(文献6より改編)

有害事象	FOLFIRINOX	Gemcitabine	P value
	(n = 171)	(n = 171)	
	患者数 / 全患者数 (%)		
血液毒性			
好中球減少	75/164 (45.7)	35/167 (21.0)	<0.001
発熱性好中球減少	9/166 (5.4)	2/169 (1.2)	0.03
血小板減少	15/165 (9.1)	6/168 (3.6)	0.04
貧血	13/166 (7.8)	10/168 (6.0)	NS
非血液毒性			
全身倦怠感	39/165 (23.6)	30/169 (17.8)	NS
嘔吐	24/166 (14.5)	14/169 (8.3)	NS
下痢	21/165 (12.7)	3/169 (1.8)	<0.001
感覚性神経障害	15/166 (9.0)	0/169	<0.001
ALT上昇	12/165 (7.3)	35/168 (20.8)	<0.001
血栓塞栓症	11/166 (6.6)	7/169 (4.1)	NS

よりも Grade3 以上の好中球減少, 発熱性好中球減少, 血小板減少, 下痢, 感覚神経障害が有意に多かった(表1)。胆管炎は両群とも認めなかった。42.5%がG-CSFを使用したにもかかわらず5.4%にGrade3以上の発熱性好中球減少を認めるなど, 骨髄抑制や消化器毒性が強いレジメンであると考えられる。しかし治療関連死は稀で忍容性は示されており, QOL解析でも両群間に明らかな差は認められなかった。

以上の結果から FOLFIRINOX 療法は National Comprehensive Cancer Network の治療ガイドラインにおいて, 全身状態の良い患者に対し有望な治療法とされている¹⁶⁾。

ただし, この PRODIGE4/ACCORD11 試験の結果から FOLFIRINOX 療法を進行膵癌に対する化学療法の第一選択として導入するにはいくつかの問題点がある。一つはこの試験の対象は PS0 ~ 1 の転移性膵癌に限られていたことであり, 局所進行膵癌や PS2 以上の症例に対する有効性や安全性は明らかにされていない。報告された FOLFIRINOX の毒性を

考慮すると PS2 以上の症例に同治療を行うことは難しいと思われる。一方, 局所進行例に関しては前述の第 II 相試験で MST が 15.7 カ月と比較的良好な結果が報告されているため, 転移性膵癌と同様に効果が期待できるかもしれない¹⁵⁾。

またこの試験には日本人が参加していなかったため, 日本人における安全性や効果は確認されていない。そのため本邦では 2011 年より第 II 相試験(治験)が開始され, 現在進行中である。ただし結腸・直腸癌に対する報告ではあるが, FOLFIRINOX 療法で用いられている L-OHP の用量(85 mg/m²を 2 週ごと)を 5-FU/LV (LV 400 mg/m², 5-FU bolus 400 mg/m², 5-FU 持続静注 2,400 mg/m²)と併用した mFOLFOX6 療法は日本人に対する忍容性が確認されている¹⁷⁾。CPT-11 (180 mg/m²を 2 週ごと)と 5-FU/LV を併用した FOLFIRI 療法でも同様である¹⁸⁾。

また, PRODIGE4/ACCORD11 試験では血中ビリルビン値が正常上限の 1.5 倍以上の症例は CPT-11 の毒性が強く出現する⁶⁾とし