

て除外しているが、加えて本邦の治験では CPT-11 の活性代謝物である SN-38 の排泄に影響を及ぼす2つの遺伝子多型(UGT1A1 * 6, UGT1A1 * 28)のいずれかのホモ接合体および両方のヘテロ接合体として有している患者は毒性が強まる懸念がある^{19,20)}として除外されている。さらに PRODIGE4/ACCORD11 試験では膵頭部癌の割合が全体の 39% と比較的少ないことから、好中球減少時に胆管炎を起こすリスクのある胆道ドレナージ症例を意図的に避けた可能性も指摘されている²¹⁾。

今後 FOLFIRINOX 療法が一般診療で使われるようになった場合は、高い奏効割合を期待して切除可能例や borderline resectable 症例に対する術前補助療法として行う治療戦略も考えられ得る。海外からは切除不能の局所進行膵癌 12 例に術前補助療法として FOLFIRINOX 療法を行い、4 例が R0 切除可能になったとの報告がある²²⁾。

日本ではまずは CPT-11 や L-OHP, LV の保険適用を目指して臨床試験を行っていくことになるが、将来的には PS 良好の進行膵癌症例では重要な選択肢のひとつになっていく可能性が高い治療法であると思われる。

文 献

- 1) Burris HA 3rd, Moore MJ, Anderson 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* 15 : 2403-2413, 1997
- 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* 25 : 1960-1966, 2007
- 3) Marwan G, Fadi F, Joseph K et al : FOLFOX-6 combination as the first-line treatment of locally advanced and/or metastatic pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 30 : 15-20, 2007
- 4) Taïeb J, Lecomte T, Aparicio T et al : FOLFIRI.3, a new regimen combining 5-fluorouracil, folinic acid and irinotecan, for advanced pancreatic cancer: results of an association des Gastro-Enterologues Oncologues (Gastroenterologist Oncologist Association) multicenter phase II study. *Ann Oncol* 18 : 498-503, 2007
- 5) Dahan L, Bonnetain F, Ychou M et al : Combination 5-fluorouracil, folinic acid and cisplatin (LV5FU2-CDDP) followed by gemcitabine or the reverse sequence in metastatic pancreatic cancer: final results of a randomized strategic phase III trial (FFCD 0301) . *Gut* 59 : 1527-1534, 2010
- 6) Conroy T, Designe F, Ychou M et al : FOLFIRINOX versus Gemcitabine for metastatic pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 364 : 1817-1825, 2011
- 7) Ueno H, Okusaka T, Funakoshi A et al : A phase II study of weekly irinotecan as first-line therapy for patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 59 : 447-454, 2007
- 8) Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R et al : 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* 22 : 3776-3783, 2004
- 9) Taïeb J, Lecomte T, Aparicio T et al : FOLFIRI.3, a new regimen combining 5-fluorouracil, folinic acid and irinotecan, for advanced pancreatic cancer: results of an Association des Gastro-Enterologues Oncologues (Gastroenterologist Oncologist Association) multicenter phase II study. *Ann Oncol* 18 : 498-503, 2007
- 10) Louvet C, Labianca R, Hammel P et al : 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* 23 : 3509-3516, 2005
- 11) Poplin E, Feng Y, Berlin J et al : Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma

- E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 27 : 3778-3785, 2009
- 12) Pelzer U, Kubica K, Stieler J et al : A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study. *J Clin Oncol* 26 : abstr 4508, 2008
 - 13) Zeghari-Squalli N, Raymond E, Cvitkovic E et al : Cellular pharmacology of the combination of the DNA topoisomerase I inhibitor SN-38 and the diaminocyclohexane platinum derivative oxaliplatin. *Clin Cancer Res* 5 : 1189-1196, 1999
 - 14) Ychou M, Conroy T, Seitz JF et al : An open phase I study assessing the feasibility of the triple combination: oxaliplatin plus irinotecan plus leucovorin/5-fluorouracil every 2 weeks in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol* 14 : 481-489, 2003
 - 15) Conroy T, Paillot B, Francois E et al : Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer-a Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study. *J Clin Oncol* 23 : 1228-1236, 2005
 - 16) NCCN clinical practice guidelines in oncology pancreatic adenocarcinoma V.2.2010
 - 17) Shimizu T, Satoh T, Tamura K et al : Oxaliplatin/fluorouracil/leucovorin (FOLFOX4 and modified FOLFOX6) in patients with refractory or advanced colorectal cancer: post-approval Japanese population experience. *Int J Clin Oncol* 12 : 218-223, 2007
 - 18) Fuse N, Doi T, Ohtsu A et al : Safety of irinotecan and infusional fluorouracil/leucovorin (FOLFIRI) in Japan: a retrospective review of 48 patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 13 : 144-149, 2008
 - 19) Ando Y, Saka H, Ando M et al : Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res* 60 : 6921-6926, 2000
 - 20) Innocenti F, Undevia SD, Iyer L et al : Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol* 22 : 1382-1388, 2004
 - 21) Saif MW, Chabot J : Chemotherapy: Metastatic pancreatic cancer-is FOLFIRINOX the new standard? *Nat Rev Clin Oncol* 8 : 452-453, 2011
 - 22) Hosein PJ, Kawamura C, MacIntyre J et al : Pilot study of neoadjuvant FOLFIRINOX in locally advanced pancreatic carcinoma. *J Clin Oncol* 29 : Abstract 324, 2011

* * *

癌と化学療法

Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy

Vol. 39
March 2012

No. 3

特集

膀胱診療の最新トピックス

総説

サイコオンコロジーの重要性

Current Organ Topics

骨・軟部腫瘍
薬物療法の基盤的研究の現状

膵癌の化学療法・化学放射線療法

上野 秀樹 奥坂 拓志*

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(3):357-363, March, 2012]

Systemic Chemotherapy and Chemoradiotherapy for Advanced Pancreatic Cancer: Hideki Ueno and Takuji Okusaka
(Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital)

Summary

Currently, we are able to use S-1 with gemcitabine and erlotinib, as well as gemcitabine alone, as first-line therapy for advanced pancreatic cancer. In addition, a clinical trial of FOLFIRINOX is underway in Japan. On the other hand, chemoradiotherapy is considered to be one of the treatments of choice for locally advanced pancreatic cancer. This review summarizes current knowledge about non-surgical treatment for advanced pancreatic cancer, mainly based on the results of recent clinical trials. **Key words:** Pancreatic cancer, Clinical trial, Chemotherapy, Chemoradiotherapy, Corresponding author: Hideki Ueno, Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

要旨 現在進行膵癌に対しては、gemcitabine (GEM) 以外に GEM+erlotinib や S-1 といった複数の治療が選択可能になっており、FOLFIRINOX の治験も進行中である。また、局所進行膵癌に対しては化学放射線療法も選択肢の一つとされている。本稿ではこれらの非切除治療について、最近の臨床試験の話題を中心に解説する。

はじめに

膵癌に対して根治が期待できる治療は外科切除のみである。しかし、早期発見が難しいことから、80%近い患者は切除困難な進行癌として発見されており、たとえ切除を受けても80%以上が再発してしまう。したがって予後改善のためには、非切除治療の進歩が必要不可欠であり、化学療法や化学放射線療法の臨床試験が積極的に行われてきた。本稿ではこれらの非切除治療について最近の話題を中心に解説する。

I. 対象と治療の選択肢

外科切除の適用がないと判断された切除不能・再発膵癌患者が非切除治療の対象になる。その際に、膵癌の病期と performance status (PS) が治療の選択肢を検討する上で重要になる。膵癌の病期分類には UICC の TNM

分類や日本膵臓学会の分類が存在し、それらの方法は若干異なるが一般臨床においては、切除不能膵癌を「局所進行膵癌: locally advanced pancreatic cancer」と「遠隔転移を伴う膵癌 (転移性膵癌): metastatic pancreatic cancer」に分ければよい。局所進行膵癌とは、明らかな遠隔転移は認めないが上腸間膜動脈などへの浸潤のために切除が困難な膵癌のことで、UICC の TNM 分類のⅢ期に相当する。局所進行膵癌は切除不能膵癌の約 1/3 を占めており、転移性膵癌よりも予後が一般に良好である。なお、切除後の再発例に関しては、遠隔転移例と同じように扱うことが多い。

病期と PS に基づく治療選択肢を図1に示す。PS 3以上の全身状態不良例に対しては、緩和ケアを中心とした治療が通常行われる。一方、全身状態良好 (PS 0~1) 例は化学療法など積極的治療のよい適用であり、その際には標準治療だけでなく臨床試験も考慮される。

* 国立がん研究センター中央病院・肝胆膵腫瘍科 (肝胆膵内科)

II. 化学療法について

1. 化学療法開発の歴史

図2に進行膵癌に対する化学療法開発の歴史を示す。太字で示した四つの第Ⅲ相試験〔fluorouracil (5-FU) vs gemcitabine (GEM), GEM vs GEM+erlotinib (PA 3 試験), GEM vs FOLFIRINOX (PRODIGE 4/ACCORD 11 試験), および GEM vs S-1 vs GEM+S-1 (GEST 試験)〕が標準治療の確立に影響を与えた pivotal trial である。1996年以前は、進行膵癌に対する化学療法の延命効果は明らかにされておらず、標準治療は存在していなかったが、5-FU vs GEMの第Ⅲ相試験にてGEMの延命効果と症状緩和効果が示され、それ以降GEMが標準治療に位置付けられた¹⁾。その後、GEMを中心とする多剤併用療法 (GEM-based regimen) が積極的に試みられたが、第Ⅲ相試験にてGEMに対する生存期間の優越性が証明されたのは、2005年に報告された上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤のerlotinibをGEMに併用した治療のみである²⁾。2000年代後半になるとGEM-based regimenの相次ぐ失敗を受け、GEMを含まない併用療法 (GEM-free regimen) が検討されるようになり、2010

年にはFOLFIRINOX (5-FU/Leucovorin+irinotecan+oxaliplatin) のGEMに対する明瞭な優越性が第Ⅲ相試験にて示された³⁾。

一方日本では、海外の第Ⅲ相試験でpositiveな結果になった新規治療を保険承認するための治験が行われてきた。具体的には、GEMは第Ⅰ相試験を経て2001年に、erlotinibは第Ⅱ相試験 (JO20302/JO21097 試験)⁴⁾を経て2011年に膵癌に対する保険適用が承認された (FOLFIRINOXは2011年より第Ⅱ相試験中)。また、わが国で開発された経口のフッ化ピリミジン製剤のS-1の研究も2000年代前半より進められ、第Ⅱ相試験を経て2006年に膵癌に対する使用が承認された。さらに2011年にはGEMに対するS-1の非劣性が第Ⅲ相試験にて証明され、米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で報告されている⁵⁾。

以上より、第Ⅲ相試験でのエビデンスがある治療としてはGEMに加えて、非劣性が証明されたS-1と、優越性が証明されたGEM+erlotinib, FOLFIRINOXが存在する。また、個々の第Ⅲ相試験では優越性は示されなかったものの、メタアナリシスでGEMに対する有意差が認められた治療には、GEM+capecitabineやGEM+S-1, GEM+oxaliplatin (ただし、GEM+oxaliplatinのGEMは定速静注法という通常と異なる使用法が採用されている) があり⁶⁻⁹⁾、これらの治療を実臨床で使用している国も存在する。表1にこれらの治療の第Ⅲ相試験での成績を示す。

2. 化学療法の実際

前述したように、進行膵癌に対しては現在いくつかの選択肢が考えられるようになった。それらのなかで、実際にどの治療を選択するかは、PSなどの患者の状態、病

	PS 0	1	2	3以上
局所進行膵癌	化学療法・化学放射線療法			緩和ケア
転移性膵癌 再発膵癌	化学療法			緩和ケア

PS: performance status

図1 病期とPSに基づく治療選択肢

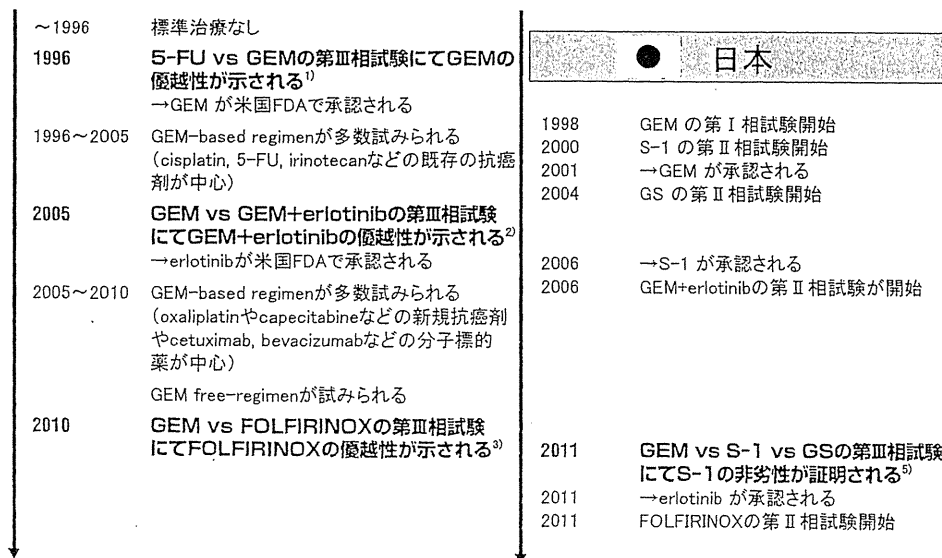


図2 進行膵癌に対する化学療法開発の歴史

表1 進行膵癌に対する主な治療の成績

報告者	レジメン	患者数	PFS		D値	OS		生存割合		D値
			中央値 (月)	95% CI		中央値 (月)	(%)	中央値 (月)	95% CI	
非劣性										
Ioka ら ⁵⁾	S-1	280	3.8	1.09	<0.02**	9.7	38.7	0.96	<0.001**	
	GEM	277	4.1	0.90-1.33*		8.8	35.4	0.78-1.18*		
優越性										
Moore ら ²⁾	GEM+erlotinib	285	3.8	0.77	0.004	6.2	23	0.82	0.038	
	GEM	284	3.6	0.64-0.92		5.9	17	0.69-0.99		
Louvet ら ⁶⁾	GEM+oxaliplatin	157	5.8	0.78	0.04	9.0	NA	0.83	0.13	
	GEM	156	3.7	0.59-0.99		7.1	NA	0.65-1.05		
Poplin ら ⁷⁾	GEM+oxaliplatin	272	2.7	NA	0.10	5.7	21	0.88	0.22	
	GEM	275	2.6	NA		4.9	16	0.73-1.05		
Herrmann ら ⁸⁾	GEM+capecitabine	160	4.3	NA	0.10	8.4	32	0.87	0.23	
	GEM	159	3.9	NA		7.2	30	0.69-1.10		
Cunningham ら ⁹⁾	GEM+capecitabine	267	5.3	0.78	0.004	7.1	24.3	0.86	0.077	
	GEM	266	3.8	0.66-0.93		6.2	22	0.72-1.02		
Ioka ら ⁵⁾	GEM+S-1	275	5.7	0.66	<0.001	10.1	40.7	0.88	0.15	
	GEM	277	4.1	0.54-0.81*		8.8	35.4	0.71-1.08*		
Conroy ら ³⁾	FOLFIRINOX	171	6.4	0.47	<0.001	11.1	48.4	0.57	<0.001	
	GEM	171	3.3	0.37-0.59		6.8	20.6	0.45-0.73		

PFS: 無増悪生存期間, OS: 全生存期間, GEM: gemcitabine, FOLFIRINOX: fluorouracil/leucovorin+irinotecan+oxaliplatin, NA: データ未報告, *:97.5% CI, **:非劣性に対する p 値

表2 進行膵癌に対する主な治療の有害事象

有害事象	GEM ¹⁾ (n=273)		S-1 ²⁾ (n=272)		GEM+S-1 ³⁾ (n=267)		GEM+erlotinib ⁴⁾ (n=106)		FOLFIRINOX ⁵⁾ (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
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
疲労	45	4	53	7	66	5	53	3	87	24
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した, **: 痊癒様皮膚炎含む
FOLFIRINOX は日本人におけるデータなし

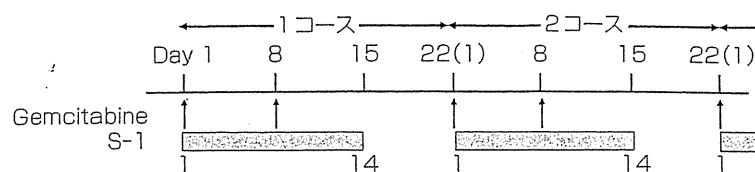
期などの癌の状態, 患者の希望, その他(保険適用の状況など)を考慮し, 個々の患者ごとに適切と思われる治療方針を選択していくことになる。日本においては現在 GEM 以外に, S-1 と GEM+erlotinib が承認されている。それらの治療と, 現在治験中の FOLFIRINOX について以下に解説する(なお, これらの治療の成績は表1を,

有害事象は表2を参照のこと)。

1) GEM+erlotinib

a: 投与方法

通常の GEM の投与に加え, erlotinib 100 mg を食事の1時間以上前または食後2時間以降に1日1回経口投与する。発疹, 下痢などの副作用にて減量を要する場合



- > 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3 GemcitabineとS-1の併用療法の1例⁹⁾

は、副作用が回復した後50 mg/日を投与する。肝チトクロームP450で代謝されるため、影響を及ぼす可能性のある飲食(グレープフルーツなど)や薬剤(クラリスロマイシンなど)に注意する。

b: 対象

対象は進行膵癌患者。ただし、日本で行われた治験では8.5%に間質性肺炎患者が認められたことから⁹⁾、当面は全身状態良好の初回治療例を対象とすることが推奨されており、①患者に予測される利益と不利益(副作用)を十分に説明し同意を得ること、②十分な安全対策の下で慎重に治療を行うことが要求されている。具体的には2011年10月現在、全例調査が行われており、使用は専門的な施設・医師に限定され、治験並みのスケジュール管理が必要とされている。

c: 主な副作用

皮膚毒性(瘡瘍様皮疹、皮膚乾燥、掻痒症など)、消化器毒性(下痢、口内炎、食欲不振など)がerlotinibの主な副作用である。重篤な副作用としては、間質性肺炎患者の他、重度の肝機能障害、下痢、角膜潰瘍などが報告されているため、これらの症状の出現や悪化に注意する。

d: コメント

GEMに唯一第Ⅲ相試験で優越性を示したGEM-based regimenである。ただし、第Ⅲ相試験で示された延命効果はそれほど大きくなく、膵癌に関しては有望なバイオマーカーも発見されていないことから、副作用や医療費の増加に見合う臨床的意義があるかどうかに関してはコンセンサスが得られていない。特に日本人における安全性についてはさらなる情報の集積が望まれており、治療を行う際は間質性肺炎などの副作用に十分注意する必要がある。

2) S-1, GEM+S-1

a: 投与方法

S-1単剤は体表面積に基づいた投与量を朝食後および

夕食後の1日2回、28日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。GEM+S-1に関してはいくつかの方法が報告されており、図3に第Ⅲ相試験(GEST試験)で用いられたレジメンを示す。

b: 対象

対象は経口摂取良好な進行膵癌患者。GEST試験はPS0～1の患者を対象としており、全身状態良好な患者がよい適用である。腎機能障害時には配合剤ギメラシルの腎排泄が低下し、毒性が強くなる可能性があるため注意する。また、抗真菌剤フルシトシンとの併用は禁忌である。

c: 主な副作用

消化器毒性(食欲不振、悪心、下痢、口内炎など)と骨髄抑制(白血球減少、好中球減少など)がS-1の主な副作用である。GEM+S-1ではこれらの副作用、特に骨髄抑制が増強する可能性があり、皮疹も高頻度に認められる。多くの副作用はコントロール可能だが、有害事象を適切に対処するために患者に十分な説明を行うことが重要である。

d: コメント

S-1はGEMと同等の効果と安全性を有する薬剤であることがGEST試験で示されたため、進行膵癌に対する第一選択になり得る。GEMとS-1に関しては、どちらを優先すべきかよりも、両者を可能な範囲内で使い切ることが重要と思われる。GEM+S-1はGEMに対する延命効果が証明されなかったため標準治療にはならなかったが、高い奏効割合、無増悪生存期間の有意な延長、QALY(生活の質で調整した生存年数)の有意な改善などがGEST試験で示されている。

3) FOLFIRINOX

a: 投与方法

第Ⅲ相試験で使用されたレジメンを図4に示す。日本

Oxaliplatin 85 mg/m² 2時間かけて点滴静注
 Leucovorin 400 mg/m² 2時間かけて点滴静注
 Irinotecan 180 mg/m² 1.5時間かけて点滴静注
 5-FU 400 mg/m² 急速静注
 5-FU 2,400 mg/m² 46時間かけて点滴静注

1 コース=2週間
 臨床試験では6か月の投与が推奨された

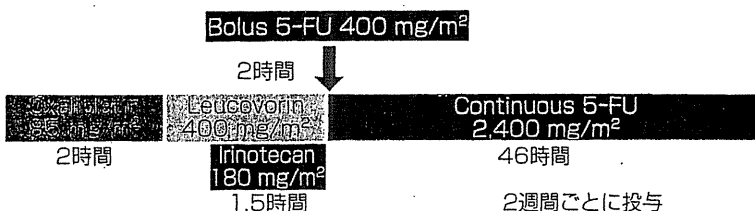


図 4 FOLFIRINOX 療法³⁾

表 3 局所進行膵癌に対する治療の成績

報告者	相 試	治療法	患者数	奏効割合 (%)	無増悪生存期間 (月)			全生存期間 (月)		
					中央値	6ヵ月割合 (%)	1年割合 (%)	中央値	1年割合 (%)	2年割合 (%)
化学療法										
Ishii ら ¹²⁾	II	GEM	50	NA	NA	NA	NA	15.0	64.0	NA
Ioka ら ⁵⁾	III	GEM	66*	9	6.2	NA	NA	12.7	NA	NA
		S-1	68*	20	4.7	NA	NA	13.8	NA	NA
		GEM+S-1	68*	30	10.7	NA	NA	15.9	NA	NA
化学放射線療法										
Okusaka ら ¹³⁾	II	GEM+RT	42	21	4.4	NA	NA	9.5	28	23
Ioka ら ¹⁴⁾	II	S-1+RT	61	27	9.7	68	32	16.2	72.0	26
Sudo ら ¹⁵⁾	II	S-1+RT	34	41	8.7	NA	NA	16.8	70.6	NA
Shinchi ら ¹⁶⁾	II	S-1+RT	50	30	6.7	NA	NA	14.3	62	27
化学療法→化学放射線療法										
Nakachi ら ¹⁷⁾	II	GEM+S-1 →S-1+RT	20	NA	8.1	70	NA	14.4	54.2	NA

GEM: gemcitabine, RT: radiation, NA: データ未報告, *: サブグループ解析

人における本治療の安全性は確立しておらず、治験が進行中である。

b: 対 象

対象は PS 0~1 の転移性膵癌 (局所進行膵癌や PS 2 以上の膵癌患者に対する有効性や安全性は明らかにされていない)。なお, irinotecan の活性代謝物である SN-38 の排泄に影響を及ぼす二つの遺伝子多型 (UGT1A1*6, UGT1A1*28) については, いずれかをホモ接合体またはいずれもヘテロ接合体で有している患者は毒性が強まる懸念があり, 日本の治験では除外されている。

c: 主な副作用

強い骨髄抑制と消化器毒性が認められる。第 III 相試験では 40% 以上の患者が granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) を必要とし, 5.4% にグレード 3 以上の発熱性好中球減少が認められたことから, 慎重な患者選

択と嚴重な治療管理が必要である。

d: コメント

FOLFIRINOX は表 1 に示すように, 明らかな無増悪生存期間と全生存期間の延長を示したことから PS 0~1 の転移性膵癌に対する新たな標準治療になり得る。ただし, 毒性が強いことからすべての PS 0~1/転移性膵癌患者が FOLFIRINOX の対象になるわけではない。また, 日本人における安全性や効果は確認されておらず, 現時点では臨床試験の範囲内で行うべきである。

III. 化学放射線療法について

局所進行膵癌に対しては, GEM が登場する前までは, 5-FU を併用した放射線療法 (化学放射線療法) が米国で行われたランダム化比較試験の結果に基づき標準治療とされていた。しかし, 局所進行膵癌に対する GEM の

治療成績は化学放射線療法の成績と大差ないことが第Ⅲ相試験のサブグループ解析の結果などから示唆されるようになると、副作用や費用などの面で優れる GEM が一般臨床で広く行われるようになった。しかしこの問題を解決するためには、GEM と化学放射線療法の比較試験が必要であり、実際に二つランダム化比較試験が実施されている。一つはフランスのグループが行った試験 (FFCD/SFRO 試験) で、GEM と 5-FU+cisplatin 併用放射線療法が比較され¹⁰⁾、もう一つは米国で行われた試験 (ECOG 4201 試験) で、GEM と GEM 併用放射線治療が比較された¹¹⁾。しかし両試験とも症例集積不良のため目標症例数に到達せずに中止となり、プライマリーエンドポイントの生存期間に関しては、FFCD/SFRO 試験では GEM が、ECOG 4201 試験では化学放射線療法が優れていたという異なった結果が示されたため、この問題は未解決のままである。

表 3 に近年日本で行われた局所進行膵癌に対する化学療法や化学放射線療法の治療成績を示す^{5,12-17)}。GEST 試験のサブグループ解析では GEM+S-1 が、化学放射線療法に関しては S-1 併用放射線療法が単アームの第Ⅱ相試験で良好な成績を示しているが、GEM 単剤より優れているかは明らかではない。

IV. 現在進行中の研究について

癌の増殖に関与している insulin-like growth factor receptor 1 (IGF-1R) の抗体製剤である AMG 479 と GEM の併用療法はランダム化第Ⅱ相試験でよい傾向が認められたため¹⁸⁾、現在 GEM+プラセボとの国際共同 (日本も参加している) 第Ⅲ相試験が進行中である。また、アルブミン結合 paclitaxel (nab-paclitaxel) と GEM の併用療法は第Ⅰ/Ⅱ相試験で奏効割合 48%、生存期間中央値 12.2 か月という良好な結果を示し¹⁹⁾、第Ⅲ相試験が行われている。その他、Hedgehog 阻害剤などの新規分子標的薬やペプチドワクチンなど開発も試みられており、膵癌治療の選択肢がさらに広がることが期待される。また選択肢の増加に伴い、有効な薬剤を治療前に予測できるようなバイオマーカーの研究は今後さらに重要になると考える。局所進行膵癌に関しては、化学療法を導入後、病状が進行しなかった患者のみに化学放射線療法を行う戦略も検討されはじめており¹⁷⁾、今後の成果を期待したい。

おわりに

進行膵癌に対する非切除治療についてレビューした。近年治療の選択肢が広がり、多くの患者が非切除治療のメリットを受けられるようになった。しかし、長期生存

に関しては相変わらず厳しい状況が続いており、膵癌の分子生物学的な特徴に基づく画期的な治療が開発されることが期待される。

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 pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 15(6): 2403-2413, 1997.
- 2) Moore JM, 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* 25(15): 1960-1966, 2007.
- 3) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, *et al*: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 364(19): 1817-1825, 2011.
- 4) Okusaka T, Furuse J, Funakoshi A, *et al*: Phase II study of erlotinib plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable pancreatic cancer. *Cancer Sci* 102(2): 425-431, 2011.
- 5) Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, *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.
- 6) Louvet C, Labianca R, Hammel P, *et al*: Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOP and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 23(15): 3509-3516, 2005.
- 7) Poplin E, Feng Y, Berlin J, *et al*: Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 27(23): 3778-3785, 2009.
- 8) Harrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, *et al*: Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 25(16): 2212-2217, 2007.
- 9) Cunningham D, Chau I, Stocken DD, *et al*: Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 27(33): 5513-5518, 2009.
- 10) Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, *et al*: Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 19(9): 1592-1599, 2008.
- 11) Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H, *et al*: Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an eastern cooperative oncology group trial. *J Clin Oncol* 29(31): 4105-4112, 2011.
- 12) Ishii H, Furuse J, Boku N, *et al*: Phase II study of gemcitabine chemotherapy alone for locally advanced pancreatic carcinoma: JCOG0506. *Jpn J Clin Oncol* 40(6): 573-579, 2010.
- 13) Okusaka T, Ito Y, Ueno H, *et al*: Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 91(4): 673-677, 2004.

- 14) Ioka T, Ikeda M, Ito Y, *et al*: A multicenter phase II trial of S-1 with concurrent radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 8(15 Suppl): Abstr 4058, 2010.
 - 15) Sudo K, Yamaguchi T, Ishihara T, *et al*: Phase II study of oral S-1 and concurrent radiotherapy in patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80(1):119-125, 2011.
 - 16) Shinchi H, Maemura K, Mataka Y, *et al*: A phase II study of oral S-1 with concurrent radiotherapy followed by chemotherapy with S-1 alone for locally advanced pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011. [Epub ahead of print]
 - 17) Nakachi K, Furuse J, Kinoshita T, *et al*: A phase II study of induction chemotherapy with gemcitabine plus S-1 followed by chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 66(3): 527-534, 2010.
 - 18) Kindler HL, Richards DA, Stephenson J, *et al*: A placebo-controlled, randomized phase II study of conatumumab (C) or AMG 479 (A) or placebo (P) plus gemcitabine (G) in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (mPC). *J Clin Oncol* 28(15 Suppl): Abstr 4035, 2010.
 - 19) 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* 29(34):4548-4554, 2011. [Epub ahead of print]
-

膵・胆道癌 FRONTIER

2

2012 March
Vol.2 No.1

— Frontiers in Pancreato-Biliary Cancer —

■座談会

『膵癌化学療法 of 標準治療を検証する

— JACCRO PC-01, GEMSAP, GEST 試験の結果をどう捉えるか —

■誌上ディベート

『非切除胆道癌の肝門部胆管狭窄に対する
内視鏡的胆管ステント留置術: メタリック or プラスティック』

■治療現場最前線

パンキャンジャパン—膵がん啓発活動

■外科手術手技の実際—コツと工夫

『DP-CAR (腹腔動脈合併尾側膵切除) の実際』

■膵癌・胆道癌—診断・治療 Q&A

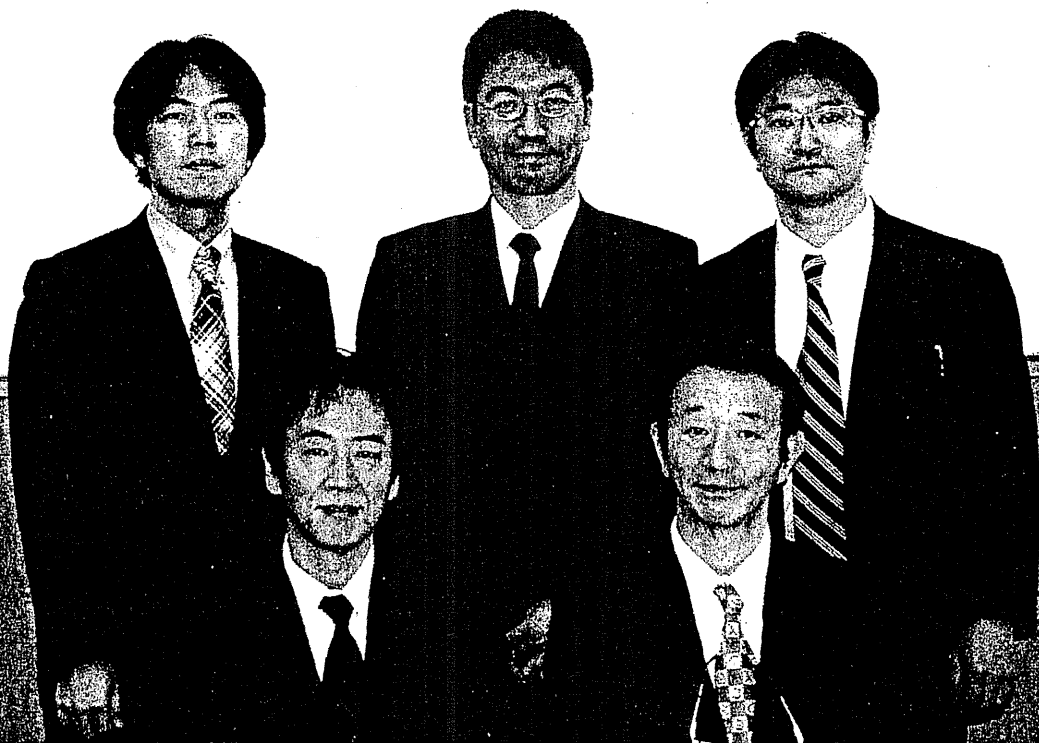
Q1 膵・胆道癌の診断に PET 検査はどのように活用できるのでしょうか

Q2 分枝型 IPMN (膵管内乳頭粘液性腫瘍) の
進行度診断と手術適応について教えてください

■期待される最新研究

病診連携システムを用いた膵癌の早期診断

■ Clinical Report ■ ESMO Report ■ ASCO GI Report ■



MISSION 座

早期診断が難しいために手術適応が全体の20~30%にとどまる膵癌では、化学療法に対する期待は大きく、化学療法の領域における進展なくしては、治療成績を改善することは難しいのが現状である。本邦における膵癌化学療法のエビデンスとして、key drugであるゲムシタビンの単独療法に対するゲムシタビン+S-1併用療法あるいはS-1単独療法を比較検討した臨床試験が実施され、海外臨床試験と比べて良好な成績が得られている。

本座談会では、臨床試験を含め膵癌化学療法に精通されている先生方にお集まりいただき、本邦において実施されたJACCRO PC-01, GEMSAP, GEST試験について概説いただき、3試験で得られた結果を基に膵癌化学療法の標準治療について討議いただいた。

膵癌化学療法 of 標準治療を検証する

—JACCRO PC-01, GEMSAP, GEST試験の

結果をどう捉えるか—



兵頭 一之介 筑波大学医学医療系消化器内科学 教授
石井 浩 がん研有明病院消化器内科 副部長
伊佐山 浩通 東京大学医学部附属病院消化器内科 助教
坂本 純一 名古屋大学大学院医学系研究科社会生命科学 教授
上野 秀樹 国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科 医長

(発言順, 敬称略)

I 切除不能膵癌における 主な海外臨床試験

兵頭 本日は、膵癌治療において豊富な臨床経験を有するとともに、多くの臨床試験にも従事されている先生方にお集まりいただき、本邦における数々のエビデンスを基に、膵癌化学療法の標準治療について検討していきたいと思えます。

切除不能膵癌においてpositiveな結果が示された主な海外臨床試験を振り返ると(表1)、まず、1997年にBurrissらがはじめてフルオロウラシル(5-FU)に対するゲムシタピンの優越性を示した報告があります。それまで5-FUという選択肢しか存在しなかった膵癌治療において、新たにゲムシタピンという薬剤が登場したことにより、それ以降、ゲムシタピンが切除不能膵癌の標準治療として位置づけられてきました。

その後も新たな化学療法レジメンの開発は行われ、ゲムシタピンを中心に殺細胞薬や分子標的治療薬の併用等による臨床試験が試みられましたが、すべてnegativeな結果しか得られませんでした。このような状況のなか、2007年にMooreらが、ゲムシタピン単独療法と比べてゲムシタピン+

エルロチニブ併用療法が生存期間を有意に改善することを報告し、また、2011年のConroyらの報告では、ゲムシタピン単独療法に比べてFOLFIRINOX(5-FU+オキサリプラチン+イリノテカン+レボホリナート)療法で大きな生存のベネフィットが得られる可能性が示されています。

II 切除不能膵癌治療における 本邦からのエビデンス

1. JACCRO PC-01試験

兵頭 本邦では、現在までに膵癌に対する主な治療薬として、ゲムシタピン、S-1およびエルロチニブの3剤が承認されていますが、特に臨床試験においては、key drugであるゲムシタピンを中心に、ゲムシタピン単独療法に対するゲムシタピン+S-1(GS)併用療法やS-1単独療法の有用性が検討されています(表2)。

それでは、本邦におけるエビデンスとして、第II相臨床試験であるJACCRO PC-01試験からご解説いただきたいと思えます。まず、試験概要について石井先生にお願いします。

石井 JACCRO PC-01試験は、腺癌と診断された切除不能の局所進行または転移性膵癌を対象とし、1st-line治療におけるゲムシタピン単独とGS併用を比較したランダム化第II相臨床試験になります(図1)。本試験の特徴として、GS併用群における用量を両剤の最大投与量でそれぞれ設定していることから、他の臨床試験と比べて治療強度が高いという点が挙げられます。主要評価項目は抗腫瘍効果とし、2007年3月~2010年8月の登録期間中に117例が組み入れられています。

兵頭 本試験の登録が終わった時期は、第III相臨床試験のGEST試験終了から約1年後になりますね。

石井 本試験は集積に難儀したため、予定していた試験終了時期より遅くなったという経緯があります。

試験結果ですが、患者背景は両群間で偏りは認められず、平均治療期間もほぼ同等でした。抗腫瘍効果は、奏効率(ORR)および病勢コントロール率(DCR)がゲムシタピン単独群で6.8%および44.1%、GS併用群で28.3%および64.2%を示し、GS併用群において抗腫瘍効果が有意に高いことが示されました

(それぞれ $p=0.005$, $p=0.039$)。副次評価項目である無増悪生存期間(PFS)中央値は、ゲムシタピン単独群の3.78ヵ月に比べてGS併用群で6.15ヵ月と有意な延長を認め($p=0.0007$)、また、生存期間(OS)中央値においても、ゲムシタピン単独群で7.99ヵ月、GS併用群で13.7ヵ月と両群で有意差を認めました($p=0.035$)。

安全性評価では、GS併用群でグレード3~4の好中球減少および血小板減少の発現が多い傾向が認められました。後治療については、ゲムシタピン単独後はS-1単独あるいはGS併用を選択する症例が多く、GS併用後は推奨すべきレジメンが存在しないことから、Best Supportive Careに移行する症例が約半数を占めました。

兵頭 サブグループ別の解析についてはいかがでしょうか。

石井 局所進行および転移性別に行ったサブグループ解



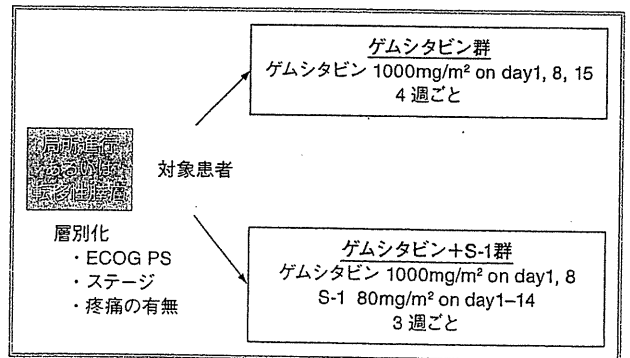
兵頭一之介氏

進行膵癌のランドマークトライアル

発表年 発表誌 発表者	レジメン	対象 患者数	生存期間 中央値 (月)	1年生 生存率 (%)
1997 J Clin Oncol Burris, et al.	5-FU vs ゲムシタピン	63 63	4.4 ($\Delta 1.3$) 5.7	2 18
2007 J Clin Oncol Moore, et al.	ゲムシタピン+プラセボ vs ゲムシタピン+エルロチニブ	284 285	5.9 ($\Delta 0.3$) 6.2	17 23
2011 N Engl J Med Conroy, et al.	ゲムシタピン vs FOLFIRINOX	171 171	6.8 ($\Delta 4.3$) 11.1	21 48

JACCRO PC-01, GEMSAP, GEST各試験の概要

試験名	レジメン	対象 患者	奏効率 (%)	無増悪 生存期間 中央値(月)	生存期間 中央値 (月)
JACCRO PC-01	ゲムシタピン vs ゲムシタピン+S-1	59 53	6.8 28	4.7 6.0	8.3 14
	ゲムシタピン vs ゲムシタピン+S-1	106	9.4 19	3.6 5.4	8.7 14
GEST	ゲムシタピン vs S-1	277 280	13 21	4.1 3.8	8.8 9.7
	ゲムシタピン+S-1	275	29	5.7	10.1



試験デザイン—JACCRO PC-01試験

析では、ORRは局所進行においてゲムシタピン単独群とGS併用群で有意差を認めませんでした。転移性ではゲムシタピン単独群の7.3%に比べてGS併用群で30.0%と有意に高いことが示されました($p=0.011$)。また、OSに関しても、転移性においてゲムシタピン単独群の7.7ヵ月に対し、GS併用群で12.9ヵ月と有意差を認めました($p=0.029$)。

本試験の結論として、切除不能膵癌に対し、GS併用療法はゲムシタピン単独療法に比べて強力な抗腫瘍効果を

有することが証明されたと考えられました。

2. GEMSAP試験

兵頭 次に、JACCRO PC-01試験と同じ第II相臨床試験であるGEMSAP試験についてご説明ください。

伊佐山 GEMSAP試験は、未治療で切除不能の局所進行または転移性膵癌を対象に、ゲムシタピン単独とGS併用の有効性および安全性を比較したランダム化第II相臨床試験になります。ただし、ゲムシタピン単独ではクロスオーバーが前提となるため、本試験はゲムシタピンとS-1の順次投与と併用投与による有用性を比較するという意味合いを含む臨床試験として位置づけられると考えます。

本試験に先立って行われたパイロット試験(Nakai Y, et al. Oncology. 2009; 77: 300-303)において、4週ごと投与のGS併用群でORR 31%、無増悪期間中央値10ヵ月およびOS中央値20ヵ月と非常に良好な成績が得られたことから、本試験は、他の試験で採用している3週レジメンではなく、4週レジメンでGS併用群の投与方法を設定した点が特徴になります。2006年7月～2009年2月の登録期間中に106例が登録され、層別化は施設およびステージとしています(図2)。
 塚本 局所進行と転移性では層別化はされていないということでしょうか。

伊佐山 ステージの4aと4bで局所進行と転移性に層別化されると考えていただければと思います。

試験結果ですが、患者背景は両群間に偏りを認めず、また、Dose Intensityは、ゲムシタピン単独群で予定投与量の82.4%、GS併用群でゲムシタピン97.8%、S-1 89.8%を示しました。主要評価項目であるPFS中央値は、ゲムシタピン単独群の3.6ヵ月に対し、GS併用群では5.4ヵ月と有意な延

長が認められました(p=0.035)。

副次評価項目である抗腫瘍効果について、ORRはゲムシタピン単独群とGS併用群で有意差を認めませんでした。DCRはゲムシタピン単独群の56.6%に比べてGS併用群では79.2%と有意に高いことが示されました(p=0.021)。本試験とJACCRO PC-01試験を比較すると、GS併用群におけるDCRに違いが認められますが(79.2% vs 64.2%)、その理由としてJACCRO PC-01試験ではGS併用群に評価不能症例が多くみられたことが関係していると考えられました。OS中央値は、ゲムシタピン単独群8.8ヵ月、GS併用群13.5ヵ月と4.7ヵ月の差がみられたものの有意差を認めませんでした。一方、1年生存率はゲムシタピン単独群30.2%、GS併用群52.8%とGS併用群において有意に高いことが示されました(p=0.031)。

兵頭 毒性および後治療についてはいかがでしょうか。

伊佐山 安全性については、GS併用群でS-1投与に起因する消化器毒性の発現が多く認められたものの、好中球減少をはじめとする血液毒性の発現率は低い傾向にありました。また、グレード3～4の有害事象の発現率をみると、ゲムシタピン単独群の53.8%と比べ、GS併用群では43.1%と低い傾向が示されました。

2nd-line以降の治療として、本試験ではイリノテカンあるいはオキサリプラチンの選択が可能であったため、GS併用群においても3、4剤目を使用した症例が多い傾向がみられました。

兵頭 サブグループ解析の結果についてお教えてください。

伊佐山 OSについてサブグループ別に解析したところ、局所進行あるいは転移性において両群で有意差は認められませんが、局所進行のGS併用群で中央値が約2年と非常に良好であったことは注目に値すると考えられました。また、Karnofsky Performance Status scale(KPS)100あるいは90以下の症例を対象に解析した結果、KPS 100ではゲムシタピン単独群と比べてGS併用群でOSの有意な



石井 浩氏

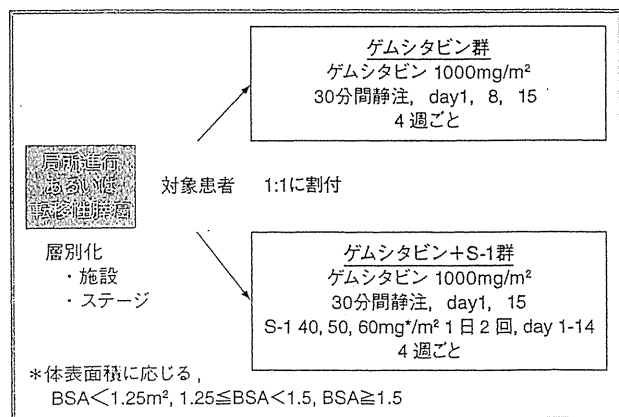


図2 試験デザイン—GEMSAP試験

延長が認められました(p=0.011)。ただし、本解析は症例数が少ないため、結論を得るためには今後さらなる検討が必要であると考えます。

最後に本試験の結論ですが、4週レジメンによるGS併用療法は、ゲムシタビン単独療法と比べてPFSをはじめとする有効性評価項目において良好な成績が得られるとともに、忍容性も高かったことから、切除不能膵癌における標準治療の1つになり得るものと考えられました。

3. GEST試験



伊佐山浩通氏

兵頭 2つの第II相臨床試験の結果を検証する位置づけにあるGEST試験についてご解説ください。

上野 本邦および台湾の共同試験であるGEST試験は、未治療で切除不能の局所進行または転移性膵癌を対象に、OSを主要評価項目として、ゲムシタビン単独に対するS-1単独の非劣性、およびGS併用の優越性を検証したランダム化第III相臨床試験になります(図3)。2007年7月~2009年10月の登録期間中に834例が組み入れられています。

兵頭 本試験は、本邦で承認された薬剤を使用して最良の治療法を決定する目的で行われました。それでは、試験結果についてお願いします。

上野 患者背景は3群間で隔たりを認めず、3群とも局所進行は転移性の約1/3でした。OS中央値は、ゲムシタビン単独群で8.8ヵ月、S-1単独群で9.7ヵ月およびGS併用群で10.1ヵ月を示し、ゲムシタビン単独群に対するS-1単独群の非劣性は認められたものの、GS併用群の優越性は認められませんでした(それぞれp<0.001, p=0.15, 図4)。副次評価項目であるPFS中央値は、ゲムシタビン単独群、S-1単独群およびGS併用群でそれぞれ4.1ヵ月、3.8ヵ月および5.7ヵ月を示し、ゲムシタビン単独群と比べS-1単独群の非劣性およびGS併用群の優越性がそれぞれ認められました(それぞれp=0.02, p<0.001)。また、ORRにおいても、ゲムシタビン単独群の13%に対し、S-1単独群21%およびGS併用群

29%とそれぞれ有意に高いことが示されました(それぞれp=0.02, p<0.001)。

安全性評価では、ゲムシタビン単独群で血液毒性、S-1単独群で消化器毒性、GS併用群ではその両者の発現が多い傾向にありましたが、3群とも薬剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現率は約10%、治療関連死も稀であったことから、忍容性に問題を認めませんでした。兵頭 本試験ではQOLについても解析されていますが、その結果はいかがでしょうか。

上野 EQ-5D(Euro QOLの5項目法)により死亡例を0として扱うQOL解析を行ったところ、ゲムシタビン単独群と比べてGS併用群でQOLが有意に良好であるという結果が得ら

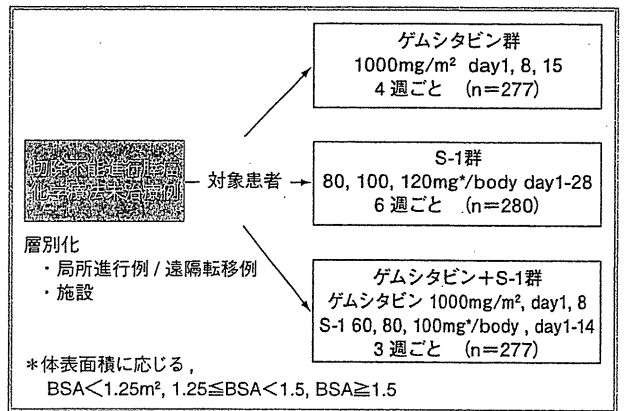


図3 試験デザイン—GEST試験

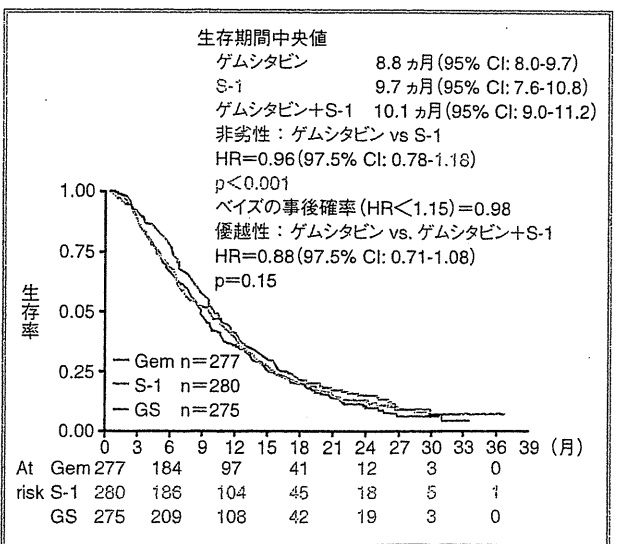


図4 全生存期間—GEST試験

れました(p=0.003)。また、QALY(Quality Adjusted Life Years: 質調整生存年)解析の結果においても、ゲムシタピン単独群と比べ、GS併用群ではQOLが良好な状態が1.34ヵ月延長することが分かりました。

兵頭 サブグループ解析ではどのような結果が得られましたか。

上野 サブグループ別の解析をみると、ゲムシタピン単独群と比べてS-1単独群ではOSの結果に差を示す因子は認められませんでした。GS併用群では局所進行およびPS 1でOSが良好な傾向を認めました。局所進行症例では、PFS中央値においてもゲムシタピン単独群に比べGS併用群で4.5ヵ月の延長が認められることから、この結果がOSに反映したものと示唆されました。

また、PSおよび局所進行・転移性別にOSを比較したところ、PS 1の転移性およびPS 0の局所進行症例においてGS併用群の成績が良好でした。さらに、後治療に移行できなかった症例において、GS併用群のOSが良好な傾向を認めたことから、これはPS 1との関連性を検討する上で興味深い結果であると考えられました。

兵頭 本試験のまとめをお願いします。

上野 本試験の結果、ゲムシタピン単独療法に対するS-1単独療法の非劣性は証明され、ゲムシタピンと同等の有効性および安全性を示すS-1は切除不能肺癌に対する標準治療の1つになり得るものと考えられました。

一方、GS併用療法は、ゲムシタピン単独療法に対し、OSにおける優越性は認められませんでした。その理由として、ゲムシタピン単独療法では70%が2nd-line治療に移行し、そのうち51%がS-1を含むレジメンによる治療を行っていたこと(クロスオーバー)が関係していると考えられました。ただし、GS併用療法は、ゲムシタピン単独療法と比べてPFS、ORR、QALYは良好であり、さらに忍容性も認められることから、実地臨床における使用を完全に否定するものではなく、局所進行あるいはPS 1の転移性症例等、一部のポピュレーションに対しては有効な可能性があることと示唆されました。

4. GEST試験を統計学的視点から考察する

—非劣性試験の意義と解釈—

兵頭 GEST試験ではゲムシタピン単独に対するS-1単独の非劣性が検証されましたが、そこで得られた結果について、統計学的な視点から考察を加えていただきたいと思えます。まず、非劣性試験における意義と問題点についてご解説いただきます。

坂本 非劣性試験は、治療効果について、事前に設定し

た非劣性マージンを基準に新治療とそれまでの標準治療の間に差がない(劣っていない)ことを検証するために行われますが、非劣性の証明については非常に解釈が難しい問題を含む場合があることが知られています。

優越性試験と異なる点の1つとして、この非劣性マージンがサンプルサイズの決定やp値の変動に大きく関係することが挙げられます。Pre-specified ruleを厳密に適用し、非劣性試験をデザインして解析した場合、本当に必要とされるサンプルサイズは優越性試験よりもはるかに大きく、既存の非劣性試験のなかで必要なサンプルサイズを満たした研究はきわめて少ないことが知られています(D'Agostino RB Sr, et al. Stat Med. 2003; 22: 169-186)。また、非劣性試験では、非劣性マージンを小さく設定するほどp値が変動して有意差が認められず、非劣性であるという確証が得られ難くなります(図5)。つまり、非劣性試験においては、非劣性マージンが試験結果を大きく左右することから、その設定に際しては慎重に行う必要があるといえます。

兵頭 GEST試験における非劣性マージンの設定お



上野 秀樹氏

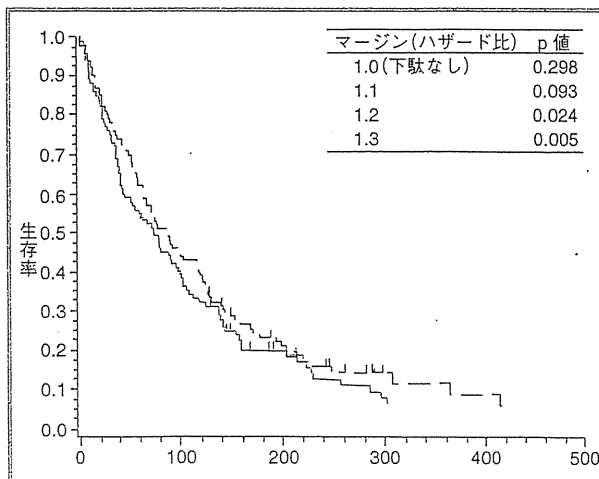


図5 非劣性試験におけるマージンの設定とp値の変動

よびその解釈についてご意見をお聞かせください。

坂本 既存の臨床試験のなかには非劣性マージンが不明な研究も多く見受けられますが、今回ご報告があったGEST試験に関しては、非劣性マージンは1.33と設定されています。問題は、この1.33が適切であるかということになります。

非劣性の証明のみで標準治療として薬剤が認められた既存の臨床試験をみると、進行大腸癌の標準治療として5-FU+ホリナートに対するカペシタビンの非劣性を検証した海外臨床試験における非劣性マージンは1.11、また、本邦に

おいて実施された進行胃癌に対する5-FU、イリノテカン+シスプラチンおよびS-1による3群比較試験(JCOG9912試験)の非劣性マージンは1.16であり、それぞれ厳しい基準が設けられています。これらの試験と比較した場合、非劣性マージンを1.33に設定したGEST試験で有意差が認められたという理由のみで、S-1はゲムシタビンに替わる標準治療の1つであると結論づけることは、統計学的理論の観点上、難しいのではないかと考えます。

兵頭 GEST試験では、設定された非劣性マージンについて議論の余地があり、統計学的な解釈からすると、現時点ではS-1を積極的に推奨する状況とは言い切れないというご指摘ですね。

上野 国内外でのGEST試験の報告の際には非劣性マージンに関する指摘はありませんでしたが、実際に示されたS-1のOSのハザード比が0.96(97.5%信頼区間:0.78-1.18、図4)と良好だった点が一般的には受け入れられたのではないかと感じています。



実地臨床におけるゲムシタビン単独、S-1単独およびGS併用療法の適応

兵頭 それでは、GEST試験の結果を踏まえ、実地臨床に

おけるゲムシタビンとS-1の使い分けについて考えたいと思います。

上野 GEST試験の結果より、標準治療であるゲムシタビンに加えて、S-1という選択肢が1つ増えたという解釈ができると考えます。ただし、現時点において、ゲムシタビンとS-1の使い分けについて明確な指標はないため、実地臨床においては、患者さんの状態や希望に応じて使い分けていくことになると思います。

伊佐山 自施設におけるゲムシタビンおよびS-1の使用経験より、効果は両剤でほぼ同等であると考えますが、4週投与2週休薬のスケジュールでS-1を投与した場合、S-1のほうがやや副作用が多く認められるため、実地臨床における標準治療はゲムシタビンになると思います。ただし、切除不能膀胱癌に対し、S-1というオプションが1つ増えたことは意義深いことであると考えます。

兵頭 次に、3試験で有用性が検討されたGS併用療法について、実地臨床のなかで対象となり得るポピュレーションを教えてください。

石井 3試験の結果より、自施設では切除不能膀胱癌のなかでも多発肝転移が認められ、腫瘍量が多いPS 1等の症例、つまり化学療法が奏効しなければ早期に亡くなるような症例に対してGS併用療法を推奨しています。

伊佐山 GEST試験の解析結果より、現時点におけるGS併用療法の適応として、石井先生のご意見は妥当であると考えます。

上野 GEST試験において、2nd-line治療まで移行できなかった症例のOSを比較すると、3群のなかでGS併用群が最も良好であるという結果が得られています。膀胱癌においては、PSが良好であっても2nd-line治療まで移行できない症例も見受けられるため、そのような症例に対しては1st-line治療からGS併用療法が適応になると考えますが、事前にその対象を見定めることが難しいという問題もあります。一方、GEST試験のサブグループ解析によってGS併用療法の有用性が示唆された局所進行症例にも注目しています。

兵頭 局所進行においてGS併用療法の成績が良好である点は、今後の臨床試験を検討する上で示唆に富む結果であったといえますが、局所進行症例に対してGS併用療法の効果が示唆された理由についてはどのようにお考えですか。

上野 現在得られているデータから考察すると、GS併用療法におけるDose Intensityは局所進行症例で良好な傾向があります。遠隔転移によってさまざまな症状が発現し

た症例では、GS併用療法のマネジメントが難しい場合が多いのに対し、経口摂取も良好な局所進行症例では設定した治療レジメンによる投与量を確保できるのではないかと考えています。また、局所進行と転移性膵癌では生物学的特性も異なる可能性があるため、膵癌のなかでも比較的良好な遠隔転移のみられない膵癌に対しては、強力なGS併用療法によってPFSを延長させるという選択も考慮されると考えます。

IV 膵癌治療における今後の展望

兵頭 術後補助療法においてもゲムシタピン単独は標準治療とされていますが、現在進行中の術後補助療法に関する臨床試験はありますか。

上野 本邦では、膵癌の術後補助療法に関する第Ⅲ相臨床試験として、ゲムシタピン単独に対するS-1単独の非劣性を検証する試験(JASPAC01)およびゲムシタピン単独に対するGS併用の優越性を検証する試験(JSAP-04)が進行中です。切除例を対象にした第Ⅱ相臨床試験でGS併用による良好な成績が示されたことから、術後補助療法におけるGS併用の有用性に期待が向けられています。

兵頭 他の消化器癌では、組織型の違いによる薬剤の治療効果について事後的な解析が行われることがありますが、GEST試験で組織型別のサブグループ解析を行う予定はありますか。

上野 そのような解析は今のところ予定していませんが、膵癌治療においてはゲムシタピンとS-1の2剤が選択肢とされることから、両剤の治療効果を予測できるバイオマーカーの同定には期待しています。現在、膵癌組織においては、

HENT1の発現とゲムシタピンの感受性やDPDの発現とS-1の効果について、その関係が注目されています。

坂本 他の消化器癌領域で行われている研究と同じように、今後、膵癌領域においても、治療効果と遺伝子変異の有無を解析する研究やゲノムワイド関連解析(Genome-Wide Association Study:GWAS)の手法を用いて複数の遺伝的原因を解明する研究等が必要になると考えます。

兵頭 今後の切除不能膵癌治療において注目されるトピックは何かありますか。

俣佐山 自施設では、ゲムシタピンにアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤(ARB)を併用した症例において、OSおよびPFSが良好であることが示唆されたため、現在、第Ⅱ相臨床試験により検証を進めています。

上野 第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験で高いORRが示されたゲムシタピンとアルブミン結合性パクリタキセル併用による第Ⅲ相臨床試験の結果に注目しています。また、インスリン様成長因子Ⅰ型受容体(insulin-like growth factor-1 receptor)に対するヒト型モノクローナル抗体である(ganitumab; AMG479)、あるいは良好な治療成績が報告されているFOLFIRINOX療法等についても今後の動向が注視されます。

兵頭 本日の座談会でご報告いただいた本邦からのエビデンスより、現時点における膵癌化学療法の中心はゲムシタピン単独療法であり、S-1単独療法およびGS併用療法はオプションになり得るという結論が得られたと思います。ただし、現時点で各治療法の対象を明確に特定することは難しいため、今後、さまざまな臨床試験の結果から使い分けについて検討していく必要があると考えます。同時に、種々の新しい薬剤を用いた臨床試験も現在進行中であることから、膵癌治療の進歩に大きく貢献できるような治療法が新たに登場することを期待します。本日はありがとうございました。

Borderline Resectable 膵癌をめぐって

予後, 再発部位, 術後補助化学療法の効果
—Borderline Resectable 膵癌と切除可能膵癌の比較—

高橋進一郎¹⁾・小西 大¹⁾・木下 敬弘¹⁾・後藤田直人¹⁾
 加藤祐一郎¹⁾・小林 達伺²⁾・池田 公史³⁾・仲地 耕平³⁾
 光永 修一³⁾・大野 泉³⁾・木下 平¹⁾

要約：Borderline resectable 膵癌の予後, 再発部位, 術後補助化学療法の効果と切除可能膵癌と比較検討した。過去の浸潤性膵管癌切除例 133 例を術前 MDCT 所見により切除可能膵癌 109 例, Borderline resectable 膵癌 24 例に分類した。Borderline resectable 膵癌は切除可能膵癌と比べ予後が不良で ($p=0.03$), 局所再発が高率であった ($p<0.05$)。切除可能膵癌と比べて顕微鏡学的切除断端陽性率が高い傾向を認めた。Borderline resectable 膵癌において術後補助療法の有無による予後の差を認めず ($p=0.54$) 補助療法に関りなく 3 年以上の長期生存例を認めなかった。Borderline resectable 膵癌に対する術後補助療法の有効性については今後の検証が必要と考えられる。

Key words：膵癌, Borderline Resectable 膵癌, 再発, 術後補助化学療法

はじめに

遠隔転移がない膵癌は, 今まで腫瘍と周囲の動脈との関係によって切除可能膵癌と局所進行膵癌 (切除不能膵癌) に分類されてきた。画像診断の進歩により腫瘍と血管の関係について詳細な情報が得られるようになったが, 腫瘍が血管に近接している場合, 切除可能か局所進行か判断に迷うことが少なくない。言い換えれば, 技術的には切除可能と思われるが高頻度で癌の遺残が想定される腫瘍が認識されるようになった。最近 NCCN ガイドラインでは, 上記のような腫瘍を血管との関係により Borderline resectable 膵癌と定義している¹⁾。

Prognosis, Pattern of Recurrence and Efficacy of Postoperative Adjuvant Chemotherapy in Patients with Resected Borderline Resectable Pancreatic Cancer

Shinichiro Takahashi et al

1) 国立がん研究センター東病院肝胆膵外科 (〒 277-8577 柏市柏の葉 6-5-1)

2) 同 放射線診断部

3) 同 肝胆膵内科

Borderline resectable 膵癌は温存すべき動脈に近接した腫瘍であるため, 癌が遺残する可能性が高く, 切除可能膵癌と比較して予後不良と考えられる。したがって, 局所治療と全身化学療法を組み合わせた集学的治療により予後の改善が期待される^{2,3)}。

しかし, Borderline resectable 膵癌に対して切除可能膵癌と同様の治療法を選択し, 手術先行, 術後補助化学療法を行った場合, 想定される様に切除可能膵癌と比べて局所癌遺残度が高率であるのか, 予後が不良であるか詳細な報告は数少ない⁴⁾。

当センターでは, 今まで Borderline resectable 膵癌の多くを切除可能膵癌と同様に手術先行 (術後補助療法) で治療していた。そこで今回, 癌局所遺残度, 再発部位, 予後, 術後補助化学療法の効果と Borderline resectable 膵癌と切除可能膵癌で比較検討することとした。

I. Borderline Resectable 膵癌の定義

遠隔転移が無く MDCT 画像で①門脈・上腸間膜静脈への両側性の浸潤, ②上腸間膜動脈に腫瘍が 180 度