

10

切除不能膵癌に対する薬物療法

小林 智, 上野 誠
神奈川県立がんセンター 消化器内科肝胆膵

遠隔転移を有する膵癌に対する1次薬物療法は、2021年7月現在、FOLFIRINOX療法ならびにゲムシタビン+ナブパクリタキセル併用療法が標準治療であり、2次薬物療法は、1次薬物療法において使用していない薬剤を用いることが推奨されている。ゲムシタビンを含む1次薬物療法に不応であった場合の2次薬物療法は、ナノリポソームイリノテカン、フルオロウラシル、レボホリナートの3剤併用療法が標準治療として確立した。分子標的薬として、生殖細胞系列BRCA遺伝子変異陽性かつプラチナ感受性例に対するオラパリブ、マイクロサテライト不安定性陽性例に対するペムプロリズマブ、NTRK融合遺伝子陽性例に対するエントロクチニブおよびラロトレクチニブの有効性が示されたが、これらの遺伝子変異陽性例は少ない。局所進行膵癌への薬物療法は転移性膵癌に準じて行われるが、化学放射線療法も選択肢の1つである。

はじめに

近年、切除可能膵癌に対する周術期化学療法の発展により、膵癌の治療成績の向上が認められるものの、約8割が診断時にすでに切除不能であるため、切除不能例に対する治療開発は、膵癌全体の治療成績向上に不可欠である。切除不能膵癌は、遠隔転移を有する転移性膵癌と、遠隔転移を有さないが外科的切除が困難な局所進行切除不能膵癌に大別される。前者に対しては薬物療法が行われることが一般的であるが、後者では薬物療法だけでなく、放射線治療が選択肢である。ただし、局所進行切除不能例に対する薬物療法は転移性膵癌に準じて行われてきたため、本稿では、まず初めに転移性膵癌に対する薬物療法について述べ、続いて局所進行切除不能例に対する薬物療法について述べる。

転移性膵癌に対する薬物療法

1次薬物療法

まず1990年台にそれまで標準的に用いられていたフルオロウラシル（以下、5-FU）と、塩酸ゲムシタビン塩酸塩（以下、GEM）とのランダム化試験が行われた¹⁾。主な適格規準は、Karnofsky performance status（以下、KPS）が50以上、局所進行切除不能または遠隔転移を有し、病理学的に膵癌と診断されていることであった。本試験の主要評価項目は痛み、Performance status（以下、PS）、体重を指標とした臨床的有効割合とされたため、①KPSが80以下、②1日の鎮痛薬使用量がモルヒネ換算で10mg/日以上、③痛みのスケールが20mm以上/100mmのいずれかを満たす患者が登録された。また、

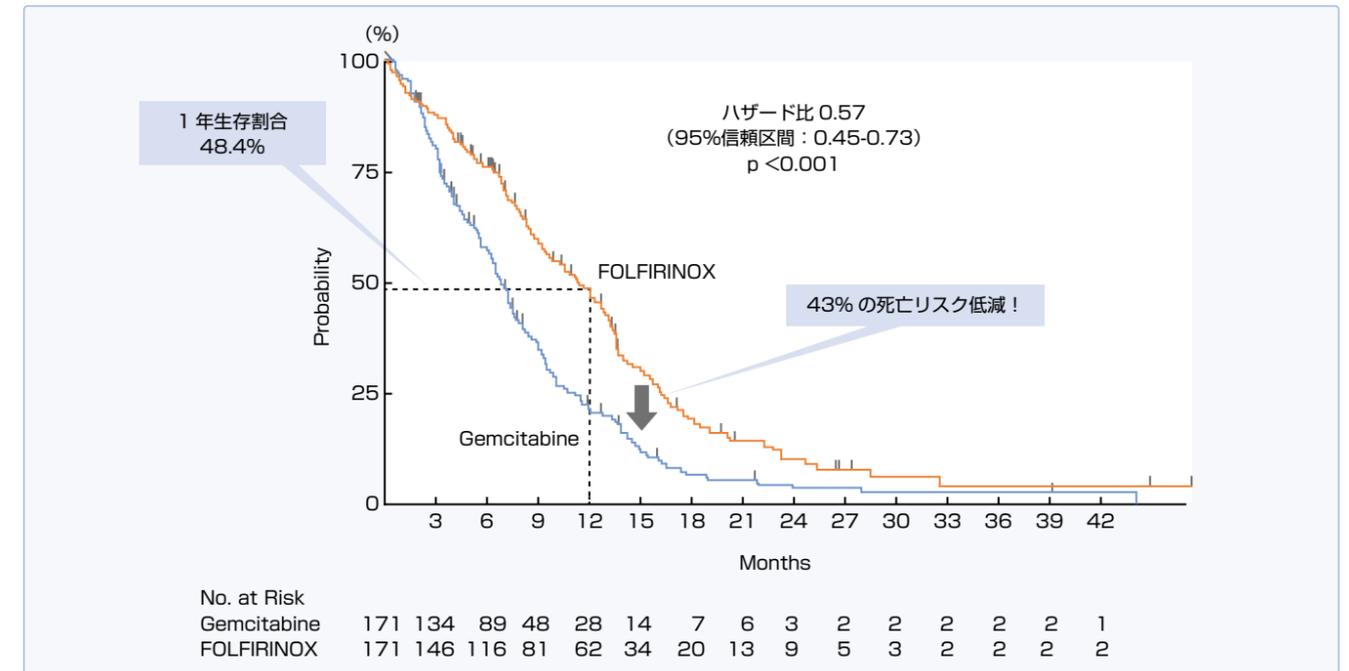


図1 ゲムシタビンに対するFOLFIRINOX療法の全生存期間延長効果
FOLFIRINOX療法はゲムシタビンに比べて、全体で43%の死亡リスク減少を示した。

副次評価項目は全生存期間、無増悪生存期間が設定された。臨床的有効割合は5-FU群が4.8%に対し、GEM群が23.8%と統計学的有意に優れ(p=0.0022)、また、全生存期間も中央値4.41か月および5.65か月とGEM群が優れていた(p=0.0025)。GEM療法は忍容性も高く、以後、GEM療法が転移性膵癌に対する標準治療となった。

その後、GEMと他剤の併用療法の開発が多く行われたが、2007年に上皮成長因子受容体(EGFR)のチロシンキナーゼ阻害薬であるエルロチニブがGEMへの優越性を示したが、わずかな上乗せ効果のみであり(全生存期間のハザード比0.82)²⁾、その毒性とのバランスからも、標準治療の1つと認識されるに留まり、引き続きGEM療法が標準治療として使用された。その後、FOLFIRINOX療法、ゲムシタビン+ナブパクリタキセル併用療法(以下、GnP療法)の有効性が報告され、2021年7月現在、遠隔転移を有する膵癌に対する標準薬物療法として使用されている。

FOLFIRINOX療法

2011年に、GEM療法とFOLFIRINOX療法の第Ⅲ相

比較試験の結果が報告された³⁾。FOLFIRINOX療法は、5-FU、レボホリナート(LV)、オキサリプラチン、イリノテカンの4剤併用療法であり、第Ⅱ相パートの主要評価項目である奏効割合は、34.1%(44例中15例)であったため、引き続いて第Ⅲ相パートが行われた。第Ⅲ相パートの主要評価項目である全生存期間は、GEM群に対するFOLFIRINOX群のハザード比が0.57(95%信頼区間:0.45-0.73、図1)、副次評価項目である無増悪生存期間はハザード比0.47(95%信頼区間:0.37-0.59)、奏効割合は31.6%および9.1%(p<0.001)であり、いずれもFOLFIRINOX群が優れていた。FOLFIRINOX療法の主な有害事象は、骨髄抑制、疲労、嘔吐、下痢、食欲不振、末梢感覚性ニューロパチーであり、これらはいずれもGrade 3以上の発現頻度がGEM療法よりも高かった(表1)。本試験はフランスのみで行われており、また最高齢が76歳までであったことから、日本でのFOLFIRINOX療法の有効性と安全性を検討する第Ⅱ相試験が年齢上限を75歳と設定して行われた⁴⁾。その結果、全生存期間中央値は10.7か月(95%信頼区間:6.9-13.2)、無増悪生存期間中央値5.6か月(95%信頼区間:3.0-