

CQ

LC2 (MC2) 切除不能膵癌に対して二次化学療法は推奨されるか？

ステートメント

1. 一次療法不応後の切除不能膵癌に対して二次化学療法を行うことを推奨する。
[推奨の強さ：強い，エビデンスの確実性（強さ）：B（中）]
2. ゲムシタビン塩酸塩関連レジメン後ではフルオロウラシル関連レジメン（FF+イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤併用療法を含む，2018年10月の投票時点では保険未承認）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）：C（弱）]
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）：C（弱）]
4. MSI-Highであればペムプロリズマブ単独療法（2018年10月の投票時点では保険未承認）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）：C（弱）]
5. *NTRK* 融合遺伝子を有する場合は，エヌトレクチニブ単独療法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）：C（弱）]

各論

II. 治療法

解説

切除不能膵癌に対する緩和ケア（best supportive care；BSC）と二次化学療法のオキサリプラチン+フルオロウラシル+ホリナートカルシウム併用療法（OFF療法）のRCT（CONKO-003）において，OFF療法の全生存期間中央値は4.8カ月であり，BSCの2.3カ月と比較して有意に良好であった（ハザード比0.45， $p=0.008$ ）¹⁾。本試験は予定登録数に達せず途中で中止されたが，進行膵癌に対する二次化学療法が延命効果を有することが示された。

その後，CONKO-003はフルオロウラシル+ホリナートカルシウム併用療法（FF療法）とOFF療法を比較する第Ⅲ相試験として再スタートした。両群160例が登録され全生存期間中央値はFF療法の3.3カ月に対してOFF療法は5.9カ月（ハザード比0.66， $p=0.010$ ）とOFF療法が有意に良好な結果であった²⁾。しかしFF療法に対して同じくオキサリプラチンを上乗せしたFOLFOX6療法の第Ⅲ相試験（PANCREOX）では，主要評価項目の無増悪生存期間中央値はFOLFOX6療法で3.1カ月，FF療法で2.9カ月と両群で差がなく（ハザード比0.98，

$p=0.91$), さらに副次評価項目の全生存期間中央値がFOLFOX6療法で6.1カ月, FF療法で9.9カ月とFOLFOX6療法が有意に下回った(ハザード比1.68, $p=0.03$)³⁾。FF療法にオキサリプラチンを加えた治療をFF療法と比較した2件の第Ⅲ相試験で全く異なる結果となったため, 2試験によるメタアナリシスを実施した。全生存期間においてFF療法にオキサリプラチンを加えたレジメンのハザード比は1.06 (95% CI 0.40-2.81) と, FF療法を上回る結果は得られなかった。しかし2つのレジメンは必ずしも同一な治療法ではないこと, PANCREOXでは両群患者数128例に達していなかったことから, オキサリプラチン併用の意義についての結論は得られていない。

イリノテカン塩酸塩のナノリポソーム化製剤であるイリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤とFF療法の併用 (FF+イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤併用療法) がFF療法に比べて明らかに延命効果を示した第Ⅲ相試験の結果が公表された⁴⁾。FF療法とイリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤の比較ではFF療法の全生存期間中央値4.2カ月に対してイリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤は4.9カ月 (ハザード比0.99, $p=0.94$), FF療法とFF+イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤併用療法の比較ではFF療法の全生存期間中央値4.2カ月に対してFF+イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤併用療法は6.1カ月 (ハザード比0.67, $p=0.012$) であった。本試験は当初FF療法とイリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤単剤を比較する2群の試験として開始され, 途中で試験デザインが変更されFF+イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤併用療法群が追加された。その結果, FF+イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤併用療法はFF療法に対して生存期間で延長を認め米国, 欧州などでは承認されている。日本でもランダム化第Ⅱ相試験が実施され, 2020年3月に適応が承認された。

メタアナリシスの結果や試験デザインの問題は残るものの, FF療法よりも延命効果に優れた化学療法 (OFF療法ないしFF+イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤併用療法) があり, BSCとの比較は十分ではないが, ゲムシタビン塩酸塩後の二次化学療法の延命効果はほぼ確実と考えられる。

わが国ではこれまでS-1単独療法がゲムシタビン塩酸塩不応膵癌に対する実質的な暫定的標準治療であった。S-1を対照としてS-1+イリノテカン塩酸塩併用療法, S-1+オキサリプラチン併用療法, あるいはS-1+ホリナートカルシウム併用療法を比較したランダム化第Ⅱ相試験が実施された⁵⁻⁷⁾。S-1+ホリナートカルシウム併用療法は第Ⅲ相試験まで進んだが⁸⁾, 延命効果を示すことはできなかった。海外ではルキシロチニブリン酸塩+カペシタビン併用療法とカペシタビン, selumetinib+MK-2206併用療法とmFOLFOX療法を比較するランダム化第Ⅱ相試験が実施されたが延命効果を示すことはできなかった^{9,10)}。

以上より, ゲムシタビン塩酸塩関連レジメン後の二次化学療法として, フルオロウラシル関連レジメンを行うことを提案する。具体的には, OFF療法, S-1単独療法が候補となる。イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤は生存期間においてFF療法への上乗せ効果が示された。

フルオロウラシル関連レジメン後の二次化学療法に関する比較試験はないが、一次化学療法として確立しているFOLFIRINOX療法やS-1単独療法は、そのもととなるRCTにおいて多くの患者が二次化学療法としてゲムシタビン塩酸塩単独療法を受けている^{11,12)}。FOLFIRINOX療法やS-1単独療法の優れた遠隔成績の一端はゲムシタビン塩酸塩による二次化学療法が担っており、フルオロウラシル関連レジメン後の二次治療では、ゲムシタビン塩酸塩が事実上の標準治療といえる。FOLFIRINOX療法不応膵癌に対する二次化学療法として、観察研究ではあるがゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法の有用性を示唆する論文が出されている¹³⁾。

以上より、フルオロウラシル関連レジメン後の二次化学療法はゲムシタビン塩酸塩を含めたレジメンを行うことを提案する。具体的には、ゲムシタビン塩酸塩単独療法やゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法が候補となる。

前治療で進行を認めたマイクロサテライト不安定性が高い(MSI-High)固形腫瘍におけるペムプロリズマブを評価した単アームの第II相試験では、膵癌を含む12の異なる原発臓器の86例が登録された。全生存期間中央値は未到達、2年生存率は64%、奏効率は58%と極めて高い有効性が報告されている。膵癌8例では完全奏効25%、部分奏効38%、奏効率は63%であった¹⁴⁾。ペムプロリズマブはMSI-Highでがん種を問わず有効性が示され、米国の承認に続き2018年12月にわが国でも保険適用が承認された(2018年10月の投票時点では保険未承認)。膵癌患者でのMSI-Highの頻度はそれほど多くないとされているが、MSI-Highであれば標準治療の効果が期待できない状況でのペムプロリズマブでの治療を提案する。

NTRK (neurotrophic tyrosine receptor kinase) 融合遺伝子は多くのがん種において報告されている腫瘍原性の遺伝子変化であり、唾液腺分泌癌、乳腺分泌癌、乳児型線維肉腫、先天性間葉芽腎腫では高頻度に認める。一方、膵癌では非常に稀であり、1%未満とされている。*NTRK*融合遺伝子を有する固形癌患者を対象としてTRK阻害薬のエヌトレクチニブを評価した1件の第I相試験と2件の第II相試験の統合解析では、膵癌を含む10臓器、19の組織型の54例が解析された。生存期間中央値は21カ月、奏効期間10カ月、無増悪生存期間は11カ月、奏効率は57%、うち完全奏効4例(7%)であった。このうち膵癌症例では3例中2例に部分奏効を認め、膵癌を含むすべての臓器で奏効を認めた¹⁵⁾。*NTRK*融合遺伝子陽性安全性対象集団(68例)におけるgrade 3以上の主な有害事象(10%以上)は貧血(12%)、体重減少(10%)と比較的軽微であり、本剤の比較試験は実施されていないものの、益と害のバランスは益が大きいと考えられた。エヌトレクチニブは2019年6月に*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌にわが国でも保険適用が承認された。膵癌における*NTRK*融合遺伝子の発現頻度は前述の如く極めて低いが、標準治療の効果が期待できない状況でも有効性が期待できることからエヌトレクチニブによる治療を提案する。

▶ 委員会投票結果

ステートメント1

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
74% (25名)	26% (9名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

ステートメント2

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
24% (8名)	73% (24名)	0% (0名)	0% (0名)	3% (1名)

ステートメント3

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
27% (9名)	73% (24名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

ステートメント4

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
0% (0名)	70% (23名)	0% (0名)	0% (0名)	30% (10名)

ステートメント5

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
14% (6名)	86% (36名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

明日への提言

膵癌に対する有効な薬剤が複数登場したことから、一次治療における強力な併用療法の開発だけでなく、二次治療、三次治療まで含めた一連の治療選択として最適なレジメンの組み合わせと、新たな薬剤の開発が必要である。

引用文献

- 1) Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. Eur J Cancer 2011; 47: 1676-81. (ランダム)
- 2) Oettle H, Riess H, Stieler JM, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. J Clin Oncol 2014; 32: 2423-9. (ランダム)
- 3) Gill S, Ko YJ, Cripps C, et al. PANCREOX: a randomized phase III study of fluorouracil/leucovorin with or without oxaliplatin for second-line advanced pancreatic cancer in patients who have received gemcitabine-based chemotherapy. J Clin Oncol 2016; 34: 3914-20. (ランダム)
- 4) Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, et al.; NAPOLI-1 Study Group. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy

- (NAPOLI-1) : a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387 (10018) : 545-57. (ランダム)
- 5) Ioka T, Komatsu Y, Mizuno N, et al. Randomised phase II trial of irinotecan plus S-1 in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2017; 116: 464-71. (ランダム)
 - 6) Ohkawa S, Okusaka T, Isayama H, et al. Randomised phase II trial of S-1 plus oxaliplatin vs S-1 in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2015; 112: 1428-34. (ランダム)
 - 7) Ueno M, Okusaka T, Omuro Y, et al. A randomized phase II study of S-1 plus oral leucovorin versus S-1 monotherapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 502-8. (ランダム)
 - 8) Ioka T, Ueno M, Ueno H, et al. TAS-118 (S-1 plus leucovorin) versus S-1 in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer: a randomised, open-label, phase 3 study (GRAPE trial). *Eur J Cancer* 2019; 106: 78-88. (ランダム)
 - 9) Hurwitz HI, Uppal N, Wagner SA, et al. Randomized, double-blind, phase II study of ruxolitinib or placebo in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic cancer for whom therapy with gemcitabine has failed. *J Clin Oncol* 2015; 33: 4039-47. (ランダム)
 - 10) Chung V, McDonough S, Philip PA, et al. Effect of selumetinib and MK-2206 vs oxaliplatin and fluorouracil in patients with metastatic pancreatic cancer after prior therapy: SWOG S1115 study randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 516-22. (ランダム)
 - 11) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al.; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-25. (ランダム)
 - 12) Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1640-8. (ランダム)
 - 13) Portal A, Pernot S, Tougeron D, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic adenocarcinoma after Folfirinnox failure: an AGEO prospective multicentre cohort. *Br J Cancer* 2015; 113: 989-95. (コホート)
 - 14) Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357: 409-13. (コホート)
 - 15) Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020; 21: 271-82. (コホート)