

膵臓がんの薬物療法

国立がん研究センター中央病院
肝胆膵内科 大場 彬博

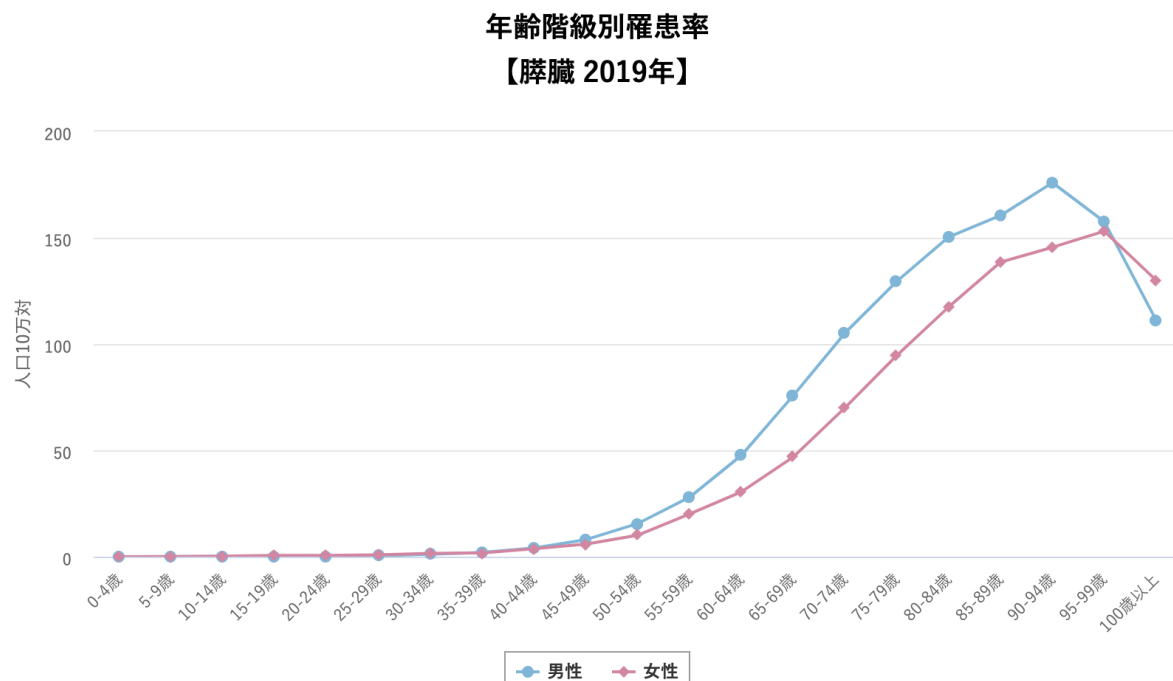


National Cancer Center Japan

膵癌の疫学

- 罹患

- 膵がんの罹患数 (2019年) は43,865例 (男性: 22,285例, 女性: 21,579例) であり, 年間約4万人, 男女比はほぼ1:1である.
- 人口10万人あたりの罹患率は34.8例である.
- 60歳台から増加し始め, 70-80歳台で多くみられる.

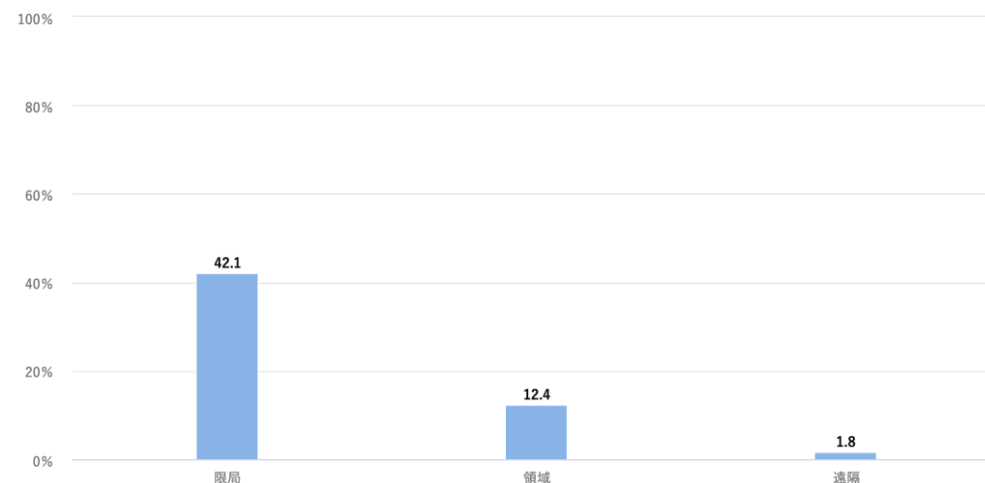


膵癌の疫学

・ 死亡

- 膵がんの死亡数 (2020年) は37,677人 (男性: 18,880人, 女性: 18,797人) であり, 年間約4万人, 男女比はほぼ1:1である.
- 肺, 大腸, 胃に次いで部位別がん死亡数の第4位 (男性: 4位, 女性: 3位) に位置する.
- 罹患数と死亡数がほぼ等しく, 5年相対生存率は8.5%であり, 部位別で最も予後不良ながんである.
- 遠隔転移を有する場合の5年相対生存率は1.8%である.
- 人口10万人あたりの死亡率は30.5人である.

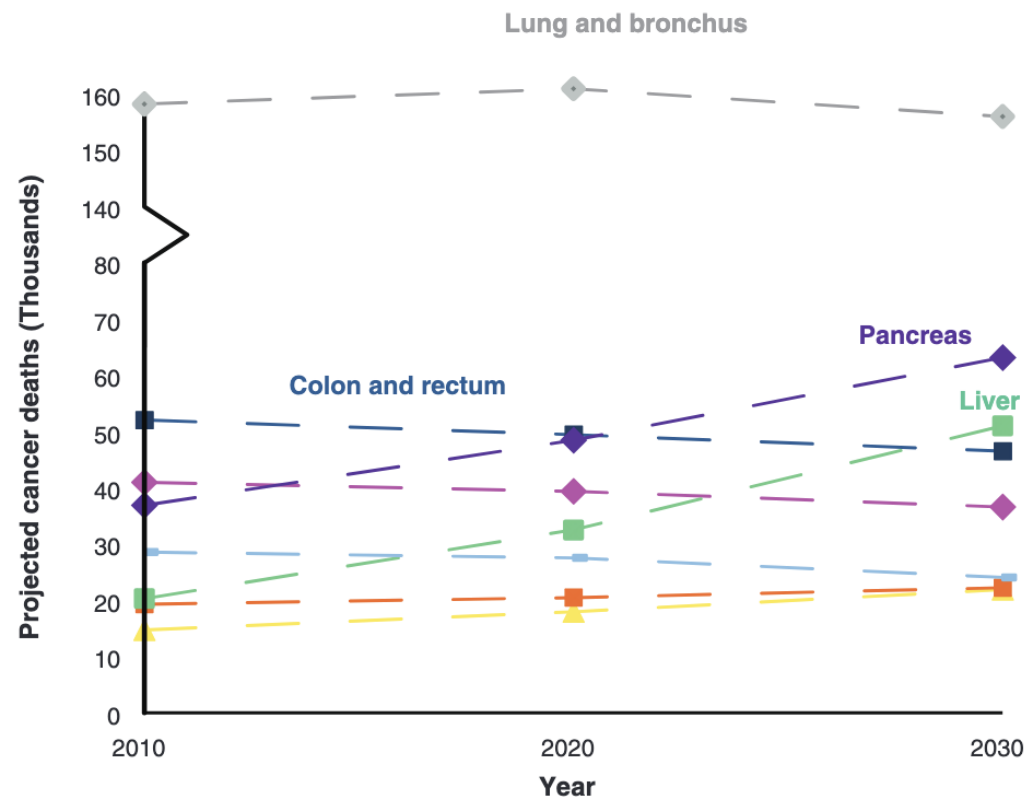
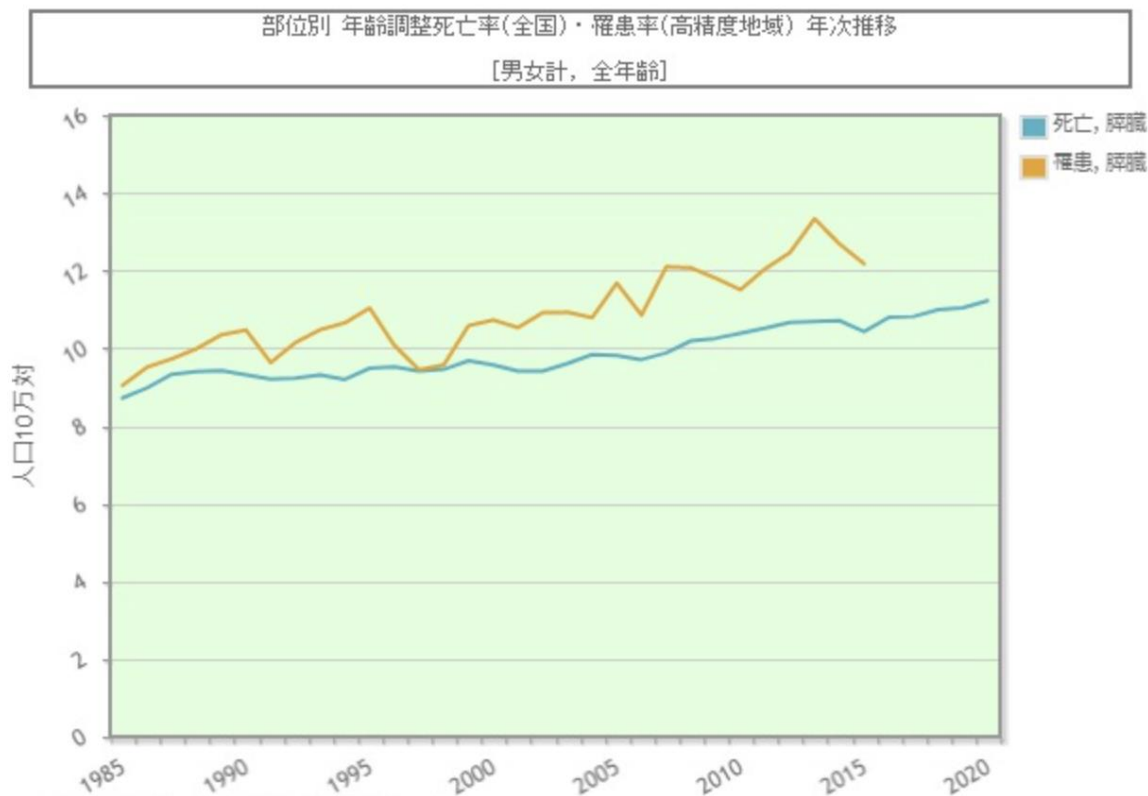
臨床進行度別 5年相対生存率
【膵臓 男女計 年診断例】



膵癌の疫学

・年次推移

- ・本邦では年齢調整罹患率, 年齢調整死亡率ともになだらかに増加している。
- ・米国では2030年までに大腸癌を抜いて, がん死亡の第2位になると予測されている。



膵癌の危険因子

| 因子 | | リスクレベル |
|------|---------|------------------------------------|
| 家族性 | 散発性膵癌 | 第一度近親者1人: 1.5–1.7倍 |
| | 家族性膵癌家系 | 第一度近親者1人: 4.5倍, 2人: 6.4倍, 3人≤: 32倍 |
| 嗜好 | 喫煙 | 1.7–1.8倍 |
| | 飲酒 | 1.1–1.3倍 |
| 生活習慣 | 糖尿病 | 1.7–1.9倍 (発症1年未満: 5.4倍) |
| | 肥満 | 1.3–1.4倍 |
| 画像 | 慢性膵炎 | 13.3–16.2倍 |
| | 膵嚢胞 | 3.0–22.5倍 |
| | 膵管拡張 | 6.4倍 |

遺伝性膵癌症候群

| 因子 | | リスクレベル |
|-----|-------------------------------------|----------|
| 遺伝性 | Peutz-Jeghers症候群 (<i>STK11</i>) | 132-140倍 |
| | 遺伝性膵炎 (<i>PRSS1</i>) | 67-87倍 |
| | 家族性異型多発母斑黒色腫症候群 (<i>CDKN2A</i>) | 13-39倍 |
| | 遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (<i>BRCA1, BRCA2</i>) | 2.3-3.5倍 |
| | Lynch症候群 (MMR遺伝子) | 4.5-11倍 |
| | 遺伝性大腸腺腫症 (<i>APC</i>) | 4.5倍 |
| | 毛細血管拡張性運動失調症 (<i>AT</i>) | 8-9倍 |
| | Li-Fraumeni症候群 (<i>TP53</i>) | 7倍 |

遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC)

- 狭義には**BRCA1**あるいは**BRCA2**の生殖細胞系列の病的バリエーションに起因するがんの易罹患者症候群で、常染色体優性遺伝。
- 膵癌では約5%に**BRCA**病的バリエーションがあるとされており、**BRCA**変異かつ**プラチナ感受性膵癌**に対し、第III相試験 (POLO試験) でPARP阻害薬である**オラパリブ**のプラセボに対するPFSの優越性が示された。
- 膵癌に対しても、**BRCA**遺伝子検査、**オラパリブ**が承認されている。

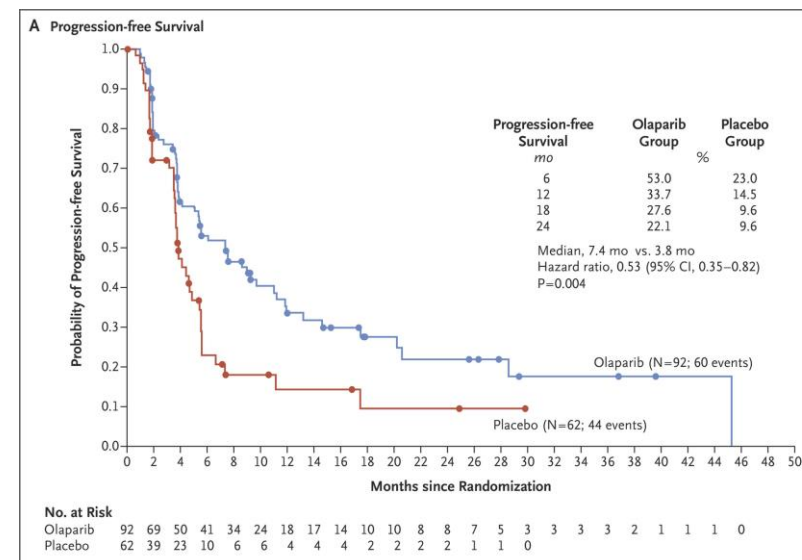
遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 診療ガイドライン

2021年版

Guidelines for Diagnosis and Treatment of Hereditary Breast and Ovarian Cancer 2021

JOHBOC

日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構 編
Japanese Organization of Hereditary Breast and Ovarian Cancer



膵癌の組織型分類

- 外分泌腫瘍
 - 漿液性腫瘍: 漿液性嚢胞腺癌 (SCC)
 - 粘液性嚢胞腫瘍: 粘液性嚢胞腺癌 (MCC)
 - 膵管内腫瘍
 - 膵管内乳頭粘液性癌 (IPMC)
 - 膵管内オンコサイト型乳頭状腺癌 (IOPC)
 - 膵管内管状乳頭腺癌 (ITPC)
 - 浸潤性膵管癌 (IDC)
 - 腺癌 (wel, mod, por)
 - 腺扁平上皮癌 (asc)
 - 粘液癌 (muc)
 - 退形成癌 (anc)
 - 腺房細胞腫瘍: 腺房細胞癌 (ACC)
- 内分泌腫瘍: 神経内分泌癌(NEC)

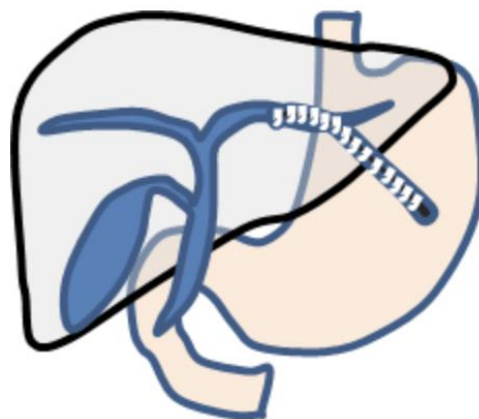
膵癌の症状

- 疼痛

- 初発症状として腹痛が約30%, 背部痛が約10%にみられる.
- 第一選択はオピオイドで診断早期より導入.
- 薬物療法抵抗性の場合には, 腹腔神経叢ブロック (CPN) を考慮.

- 閉塞性黄疸

- 初発症状の約20%, 治療経過中にも出現する.
- 基本は内視鏡的ステント留置術 (EBS), また近年超音波内視鏡下瘻孔形成術 (EUS-HGSなど) が普及し, 経皮的胆道ドレナージ (PTBD) は少なくなっている.



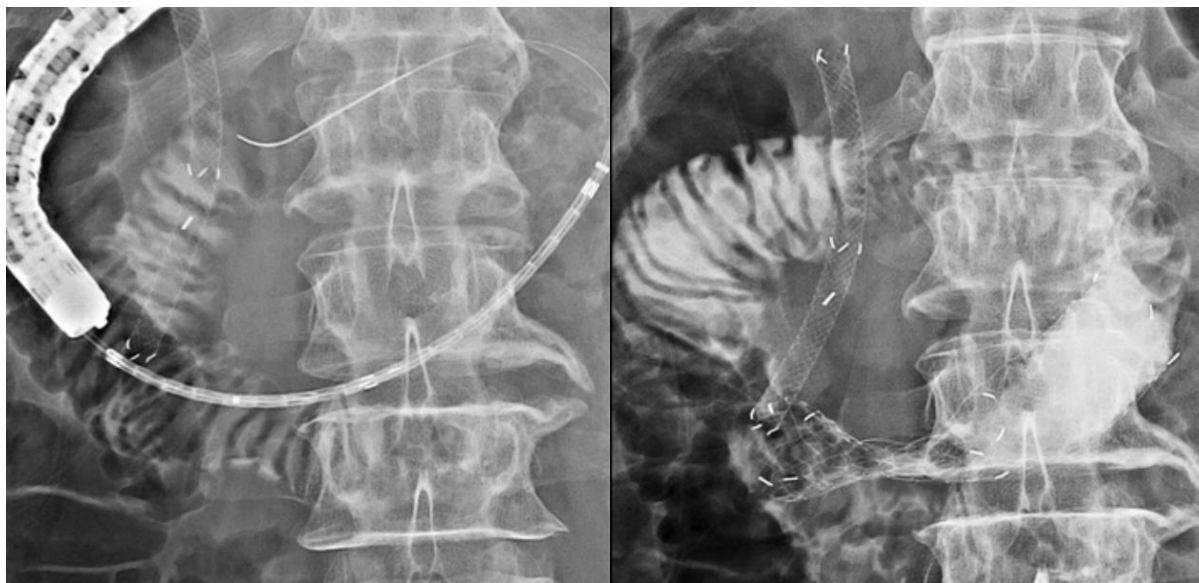
膵癌の症状

- 消化管閉塞

- 原発巣による十二指腸狭窄が多く、腹膜転移によるイレウスもみられる.
- イレウスではイリノテカンおよびナノリポソーマルイリノテカン (nal-IRI) は禁忌.

- うつ病

- 新規膵癌患者の約38–45%に抑うつ症状がみられる.
- 精神科医, 臨床心理士, ソーシャルワーカーによるサポートが重要.



膵癌の症状

- 糖尿病
 - 膵癌患者の60–81%に認める.
 - 経口血糖降下薬から開始するが, インスリンが必要なことも多い.
- 深部静脈血栓症
 - 膵癌は深部静脈血栓症 (DVT), 肺血栓塞栓症 (PE) のリスクが最も高い悪性腫瘍 (他の腺癌の4-7倍).
 - 膵癌診療ガイドライン2022年版では低分子ヘパリン, 直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC) による予防が提案されているが, いずれも保険未承認.

脾癌の症状

- 食欲不振/体重減少 (悪液質)
 - 脾癌化学療法症例では経過中に約70%に悪液質が認められる.
 - 悪液質治療薬としてアナモレリンが使用可能となっている.
- 腹水
 - 腹膜転移が原因のことが多いが, 門脈閉塞や低栄養に伴うものもあり鑑別が重要.
 - 薬物療法としては利尿剤が用いられるが, 反応性不応の難治性腹水では穿刺排液や腹水濾過濃縮再静注法, 腹腔・静脈シャント, 門脈ステント留置術などが行われる.

膵癌の問診/理学所見

- 問診

- 疼痛：出現時期, 部位, 性状
- 体重変化：割合, 期間
- 食欲：程度, 嘔吐の有無(十二指腸ステントの適応)
- 尿：尿濃染(閉塞性黄疸)
- 便：下痢, 脂肪便, 白色便(閉塞性黄疸)
- 家族歴：家族性膵癌, HBOC
- 既往歴：糖尿病, 重複癌
- 内服歴：抗血小板薬, 抗凝固薬, 経口血糖降下薬
- アレルギー歴：造影剤

- 理学所見

- 眼球結膜：黄染
- 腹部：圧痛

膵癌の臨床検査

- 血算/凝固
 - 白血球数/好中球数, Hb, 血小板数: レジメン選択 (骨髄機能)
 - PT: 閉塞性黄疸による延長
- 生化学
 - T-bil, D-bil, ALP, γ -GTP, AST, ALT: 閉塞性黄疸, レジメン選択 (肝機能)
 - **AMY, リパーゼ, エラスターゼ1**: 閉塞性膵炎
 - Cr, BUN: レジメン選択(腎機能)
 - Glu, HbA1c: 糖尿病
 - 腫瘍マーカー: CA19-9, CEA, Span-1, Dupan-2
- 遺伝子
 - **UGT1A1**: イリノテカン, nal-IRIの適応/用量選択
 - **BRACAnalysis**: オラパリブ適応
 - がん遺伝子パネル検査: 標的治療適応

膵癌の腫瘍マーカー

| 腫瘍マーカー | CA19-9 | CEA | Span-1 | Dupan-2 |
|--------|--------|--------|--------|---------|
| 感度 | 70-80% | 30-60% | 70-80% | 50-60% |

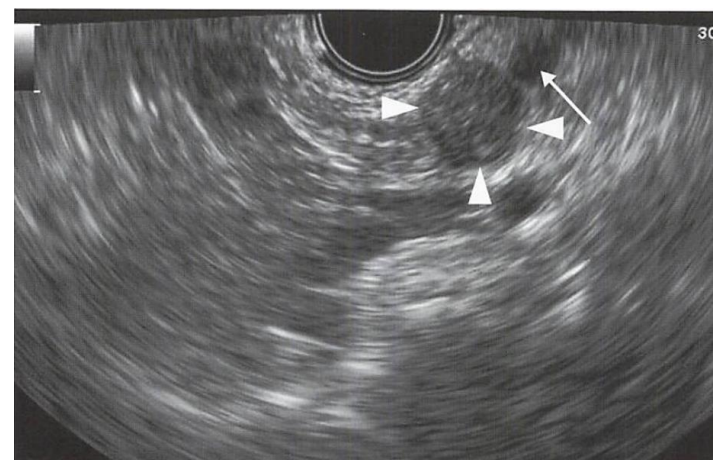
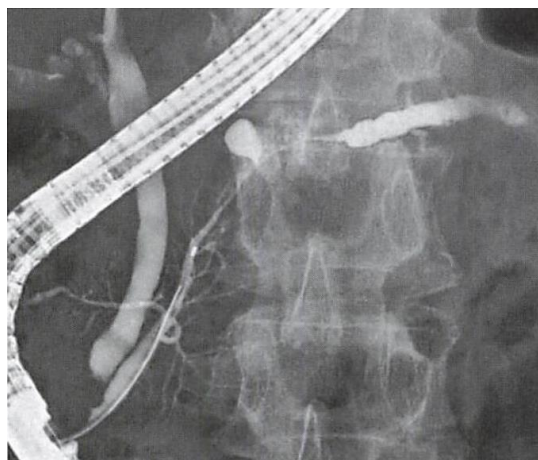
- Stage IでのCA19-9陽性率は55.6%であり, 早期診断における有用性は低い.
- 術後早期再発の予測因子になるなど, 経過のフォローアップ, 予後予測, 効果予測としては有用.
- Lewis血液型陰性例ではCA19-9が産生されず, CA19-9の前駆体であるDupan-2が有用.

膵癌の画像検査

- 造影CT: 強い推奨はこれのみ

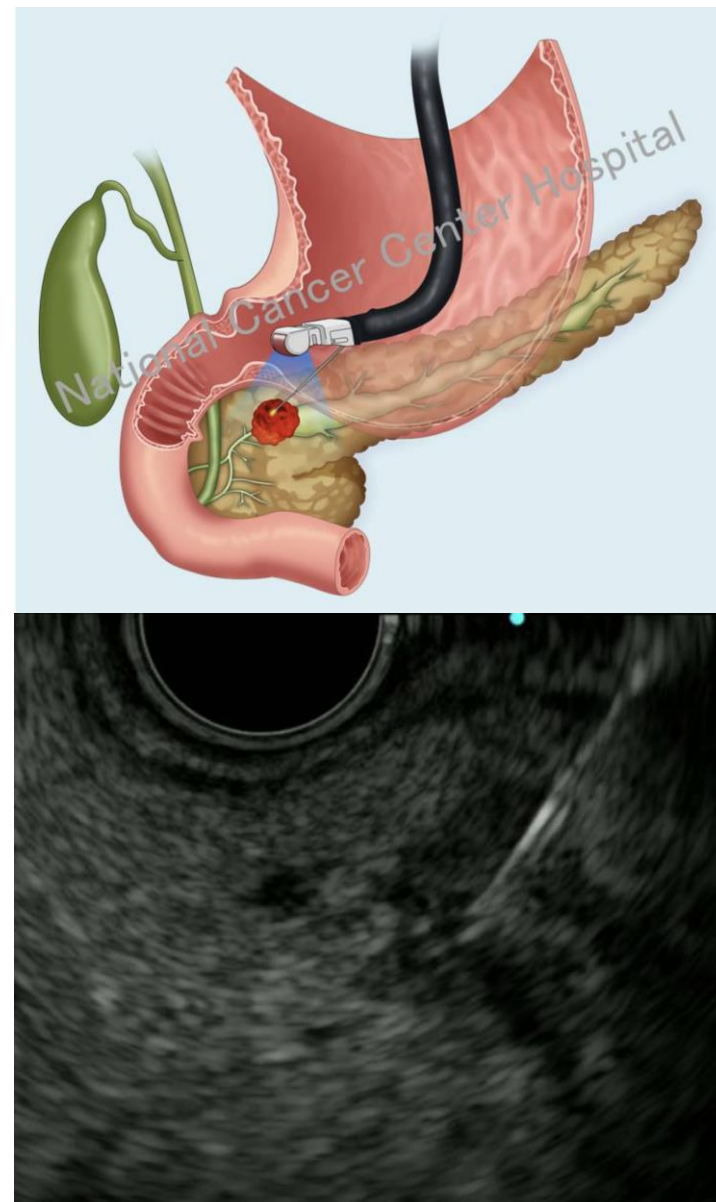
| 診断法 | 感度 | 特異度 |
|-----|-----|-----|
| US | 76% | 75% |
| CT | 91% | 85% |
| MRI | 84% | 82% |

- US: 感度/特異度低い, 簡便
- 造影MRI: EOB-MRIによる肝転移, MRCPによる膵管/胆管評価に有用
- EUS: CTより高感度, 侵襲的検査
- ERCP: 膵管狭窄の鑑別/上皮内癌の診断に有用
- PET: 行わないことを提案



膵癌の組織診断

- EUS-FNAB
 - 感度/特異度高く第一選択
 - 組織量が少ない
- 経皮肝腫瘍生検
 - 肝転移のある場合
 - 遺伝子パネル検査の成功割合高い
- ERCP下膵液細胞診
 - 上皮内癌の診断に有用, 膵炎のリスク



膵癌の病期診断

- UICC TNM 第8版と膵癌取扱い規約第7版がある.
- 膵癌取扱い規約第7版はUICC TNM 第7版に準拠していた.
- T分類やN分類, 領域リンパ節などに若干の違いがある.

UICC TNM 8th T分類

| | |
|-----|----------------------------------|
| TX | 原発腫瘍の評価が不可能 |
| T0 | 原発腫瘍を認めない |
| Tis | 上皮内癌* |
| T1 | 最大径が2cm以下の腫瘍 |
| T1a | 最大径が0.5cm以下の腫瘍 |
| T1b | 最大径が0.5cmをこえるが1cm以下の腫瘍 |
| T1c | 最大径が1cmをこえるが2cm以下の腫瘍 |
| T2 | 最大径が2cmをこえるが4cm以下の腫瘍 |
| T3 | 最大径が4cmをこえる腫瘍 |
| T4 | 腹腔動脈, 上腸間膜動脈, および/または総肝動脈に浸潤する腫瘍 |

膵癌取扱い規約第7版 T分類

| | |
|-----|---|
| TX | 膵局所進展度が評価できないもの |
| T0 | 原発腫瘍を認めない |
| Tis | 非浸潤癌 ^{注2} |
| T1 | 腫瘍が膵臓に局限しており, 最大径が20 mm以下である ^{注3} |
| T1a | 最大径が5 mm以下の腫瘍 |
| T1b | 最大径が5 mmをこえるが10 mm以下の腫瘍 |
| T1c | 最大径が10 mmをこえるが20 mm以下の腫瘍 |
| T2 | 腫瘍が膵臓に局限しており, 最大径が20 mmをこえている |
| T3 | 腫瘍の浸潤が膵をこえて進展するが ^{注4} , 腹腔動脈 (CA) もしくは上腸間膜動脈 (SMA) に及ばないもの |
| T4 | 腫瘍の浸潤が腹腔動脈 (CA) もしくは上腸間膜動脈 (SMA) に及ぶもの ^{注5} |

膵癌の進行度分類

- UICCでは予後を, 取扱い規約では治療方針を重視して分類している.
- 取扱い規約では, R or BR-PV=I,II期, BR-A or UR-LA=III期, UR-M=IV期にそれぞれ対応している.

UICC TNM 8th 病期分類

| | | | |
|------|------------|--------|----|
| 0期 | Tis | N0 | M0 |
| IA期 | T1 | N0 | M0 |
| IB期 | T2 | N0 | M0 |
| IIA期 | T3 | N0 | M0 |
| IIB期 | T1, T2, T3 | N1 | M0 |
| III期 | T1, T2, T3 | N2 | M0 |
| | T4 | Nに関係なく | M0 |
| IV期 | Tに関係なく | Nに関係なく | M1 |

膵癌取扱い規約第7版 進行度分類

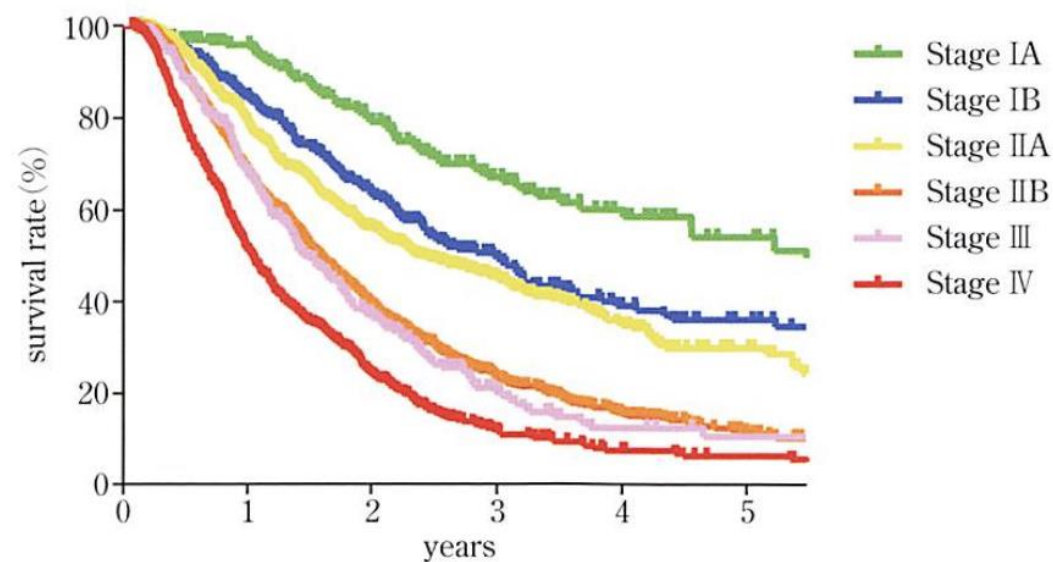
| | | | |
|-----------|--|---------------|----|
| Stage 0 | T0 ^{注)} , Tis | N0 | M0 |
| Stage IA | T1 (T1a, T1b, T1c) | N0 | M0 |
| Stage IB | T2 | N0 | M0 |
| Stage IIA | T3 | N0 | M0 |
| Stage IIB | T0, Tis ^{注)} , T1 (T1a, T1b, T1c), T2, T3 | N1 (N1a, N1b) | M0 |
| Stage III | T4 | Any N | M0 |
| Stage IV | Any T | Any N | M1 |

膵癌の切除可能性分類 (規約)

- 切除可能 (R)
 - SMV/PVの浸潤が180度未満. SMA, CA, CHAに浸潤を認めない.
- 切除可能境界 (BR)
 - **BR-PV**: SMV/PVに180度以上の浸潤を認めるが, 十二指腸下縁を超えない.
 - **BR-A**: SMA, CAに180度未満の浸潤がある. CHAに浸潤があるが, PHA, CAに浸潤がない.
- 切除不能 (UR)
 - **UR-LA** (局所進行): BR以上の浸潤がある, または大動脈に浸潤がある.
 - **UR-M** (遠隔転移): M1の場合.

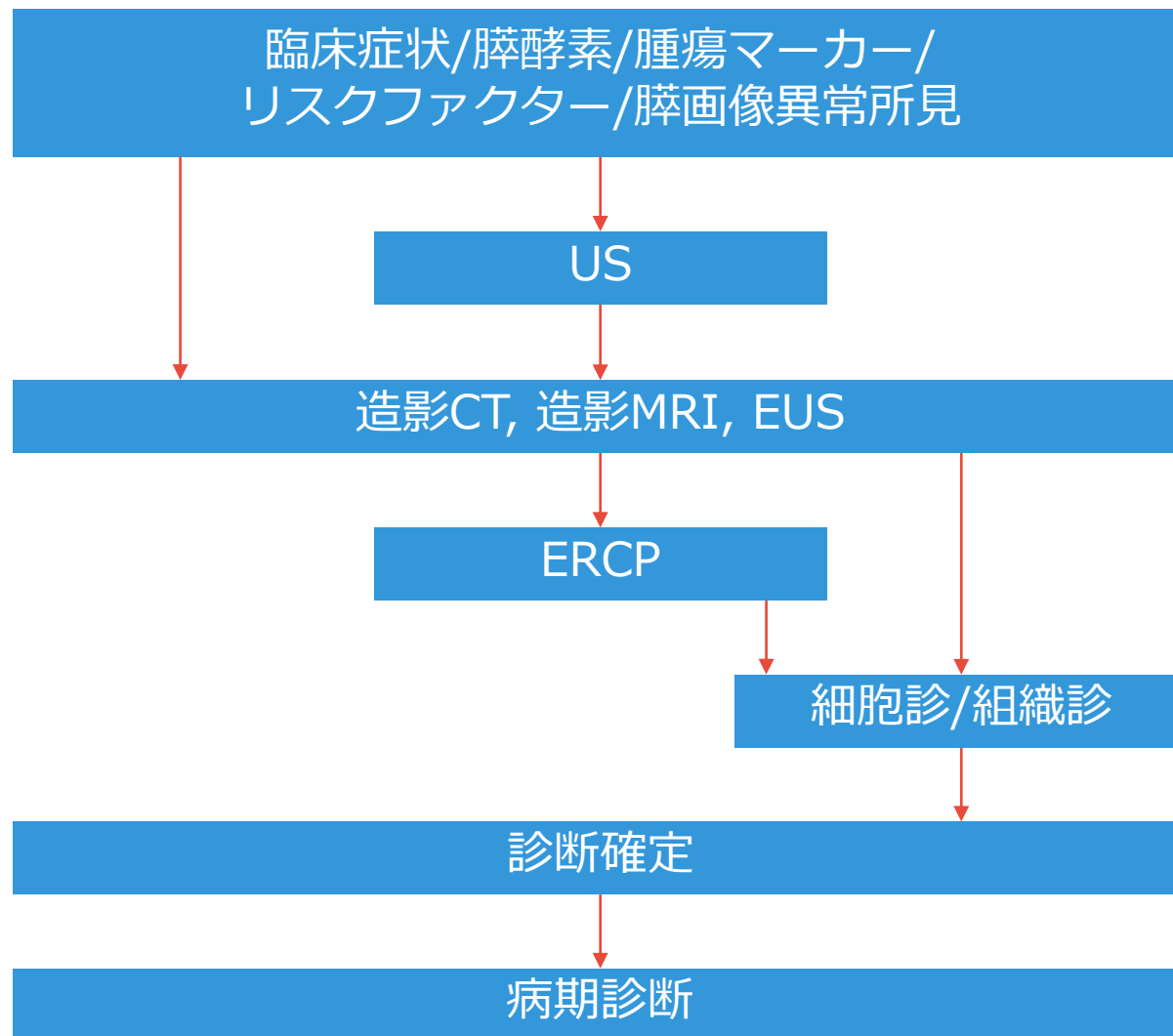
膵癌の進行度 (規約) と予後

| 進行度 (Stage) | MST (月) | 5年生存率 (%) |
|----------------|------------|--------------|
| IA | 69.4 | 54.1 |
| IB | 36.1 | 36.2 |
| IIA | 29.4 | 29.9 |
| IIB | 19.2 | 11.8 |
| III | 18.1 | 10.7 |
| IV | 12.7 | 6.5 |



- IB期でも5年生存率は30%台であり、**切除可能であっても予後不良**.
- IV期での5年生存率はわずか6.5%.

膵癌診断の流れ



膵癌の切除可能性分類と治療体系

| 切除可能性分類 | 治療方針 |
|--------------|--------------------------------------|
| 切除可能 (R) | 術前化学療法 → 手術 → 術後化学療法 |
| 切除可能境界 (BR) | 化学療法 or 化学放射線療法 → 再評価 → 手術 or 化学療法継続 |
| 局所進行 (UR-LA) | 化学療法 or 化学放射線療法 |
| 遠隔転移 (UR-M) | 化学療法 |

切除可能膵癌の治療方針

- 術前GS (ゲムシタビン+S-1) 療法

- 現在, 本邦では切除可能膵癌に対し, 6週間の術前GS療法を行うことが標準.
- 一方で国際的に標準の術前治療は存在しない.

- 手術

- 膵頭部癌では膵頭十二指腸切除術 (PD), 膵体尾部癌では膵体尾部切除 (DP) がそれぞれ行われる.

- 術後S-1療法

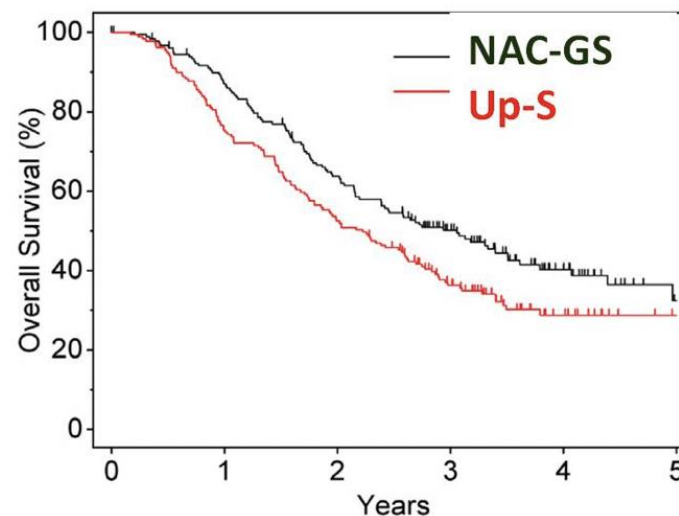
- 本邦では24週間の術後S-1療法を行うことが標準.
- 国際的にはmFOLFIRINOX療法やゲムシタビン + カペシタビン療法などが標準.

膵癌の周術期薬物療法

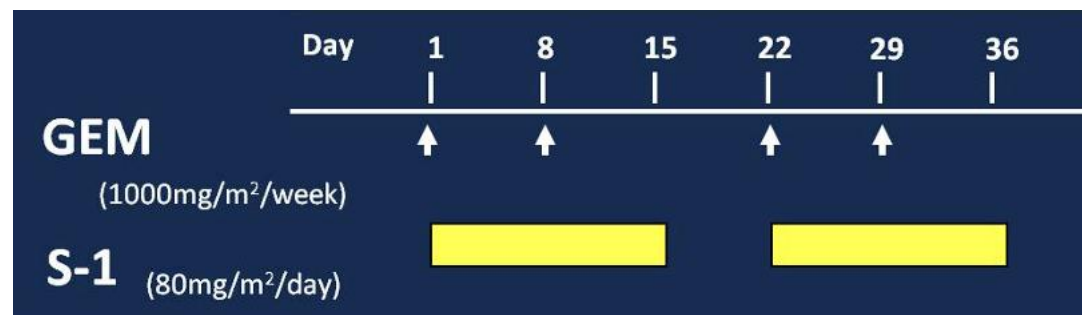
| 試験 | 群 | N | DFS(月) | HR/(P) | OS(月) | HR/(P) | 2y-OS(%) | 5y-OS(%) |
|--------------------------|----------------|-----|--------|-----------|-------|-----------|----------|----------|
| ESPAC-1 | Cx (5-FU/LV) | 147 | – | – | 20.1 | 0.71 | 40 | 21 |
| | Cxなし | 142 | – | | 15.5 | (0.009) | 30 | 8 |
| CONKO-001 | GEM | 179 | 13.4 | 0.55 | 22.8 | 0.76 | – | 20.7 |
| | Obs. | 175 | 6.7 | (<0.001) | 20.2 | (0.01) | – | 10.4 |
| JSAP-02 | GEM | 58 | 11.4 | 0.60 | 22.3 | 0.77 | 48.3 | – |
| | Obs. | 60 | 5.0 | (0.01) | 18.4 | (0.19) | 40.0 | – |
| ESPAC-3 | GEM | 537 | 14.3 | 0.96 | 23.6 | 0.94 | 49.1 | – |
| | 5-FU/LV | 551 | 14.1 | (0.53) | 23.0 | (0.39) | 48.1 | – |
| JASPAC 01 | S-1 | 192 | 22.9 | 0.60 | 46.5 | 0.57 | – | 44.1 |
| | GEM | 193 | 11.3 | (<0.0001) | 25.5 | (<0.0001) | – | 24.4 |
| ESPAC-4 | GEMCAP | 364 | 13.9 | 0.86 | 28.0 | 0.82 | 53.8 | – |
| | GEM | 366 | 13.1 | (0.082) | 25.5 | (0.032) | 52.1 | – |
| PRODIGE 24 /CCTG PA.6 | mFFX | 247 | 21.6 | 0.58 | 54.4 | 0.64 | – | – |
| | GEM | 246 | 12.8 | (<0.001) | 35.0 | (0.003) | – | – |
| APACT | GnP | 432 | 19.4 | 0.88 | 40.5 | 0.82 | – | – |
| | GEM | 434 | 18.8 | (0.18) | 36.2 | (0.045) | – | – |
| Prep-02 /JSAP-05 | neo.GS+adj.S-1 | 182 | 14.3 | 0.77 | 36.7 | 0.72 | 63.7 | – |
| | adj.S-1 | 180 | 11.3 | (0.028) | 26.7 | (0.015) | 52.5 | – |

術前GS療法

- エビデンス
 - Prep-02/JSAP-05試験
 - 手術先行に対するOSの優越性
- 適応
 - 切除可能痔癌 (試験ではBR-PVも)
 - 79歳以下
- 有効性
 - OS 36.7 mo (vs. 26.7 mo; Up-S)
- 有害事象 (\geq G3)
 - 好中球減少 (57.6%), FN (6.4%)
 - 皮疹 (8.7%), 食欲不振 (7.6%)

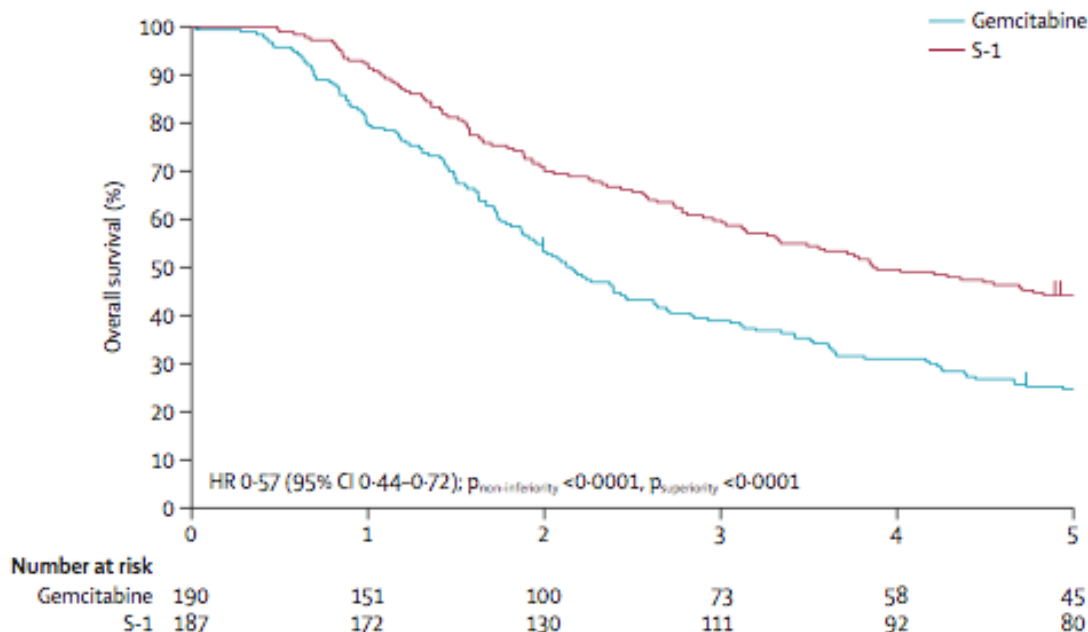


| | | | | | | |
|----------------|-----|-----|-----|----|----|---|
| Number at risk | | | | | | |
| — | 182 | 154 | 111 | 70 | 29 | 7 |
| — | 180 | 135 | 94 | 53 | 18 | 6 |



術後S-1療法

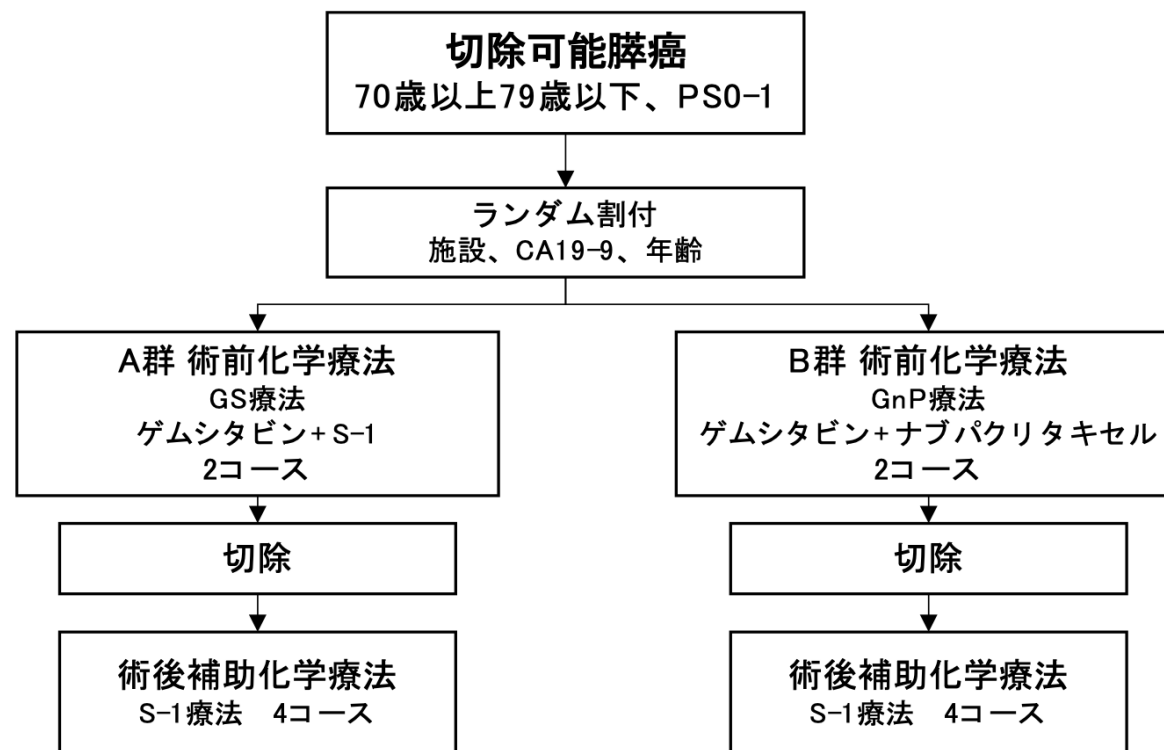
- エビデンス
 - JASPAC 01試験
 - 術後ゲムシタビンに対するOSの優越性
- レジメン
 - S-1 80 mg/m², d1–28, q6W, 4C
- 適応
 - R0, 1切除後膀胱癌, 年齢上限なし
- 有効性
 - OS 46.5 mo (vs. 25.5 mo; GEM)
- 有害事象 (≥ G3)
 - 好中球減少 (13%), 貧血 (14%)
 - 食欲不振 (8%), 疲労 (6%), 下痢 (5%)



膵癌の術後サーベイランス

- 膵癌の術後再発の多くは2年以内である.
- 術後2年間は3ヶ月おき, 術後3–5年は6ヶ月おきにサーベイランスを行う.
- サーベイランスでは腫瘍マーカー (CA19-9) 測定や造影CT検査を行う.
- 異時性残膵癌を念頭に5年以上のサーベイランスも提案されている.

JCOG2101C(PRESTIGE) (neo.GS vs. neo.GnP)

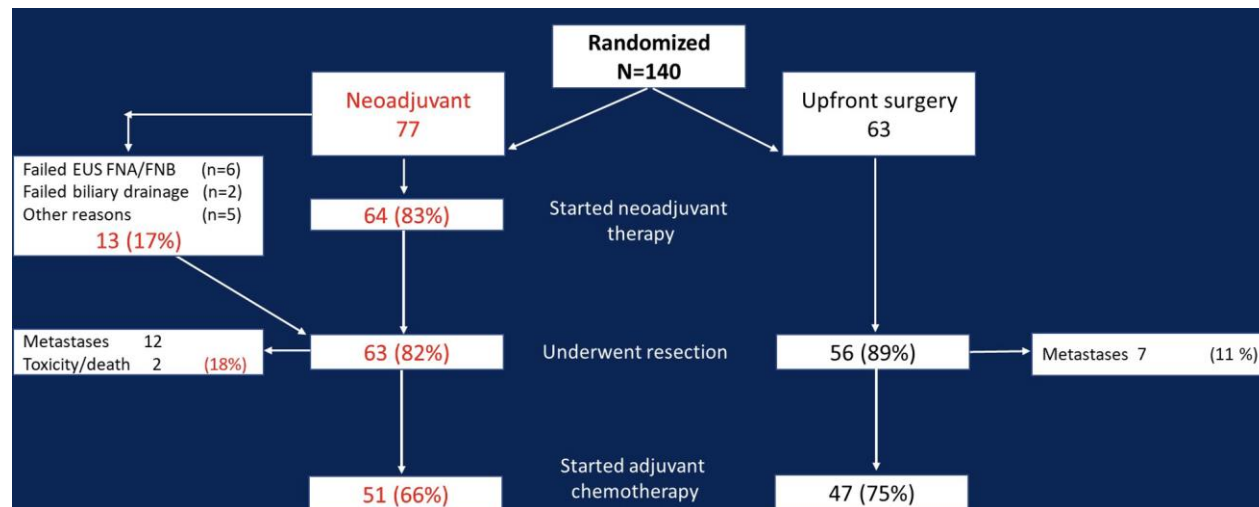
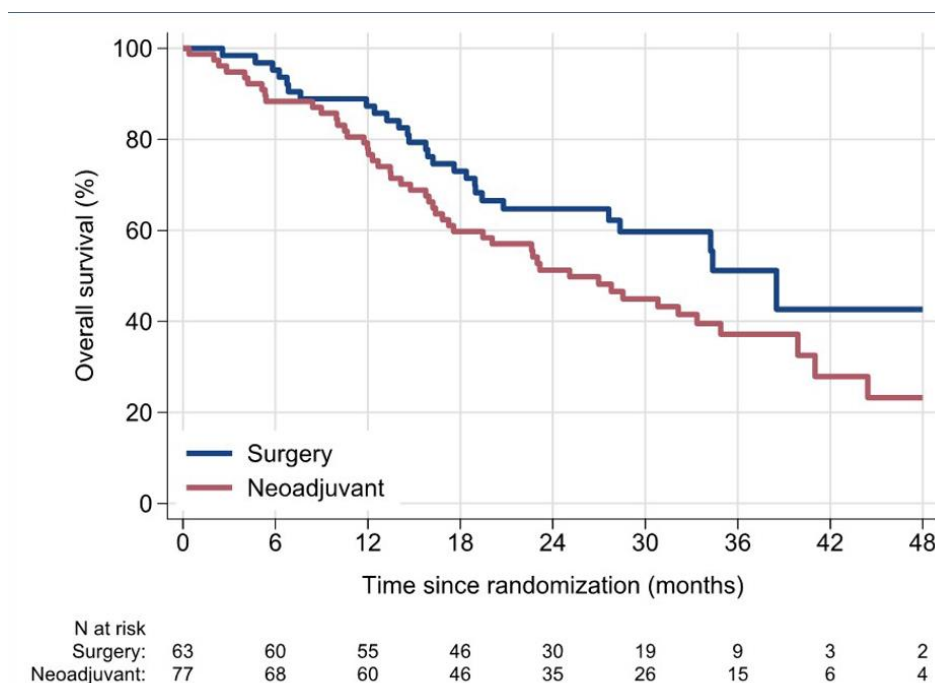
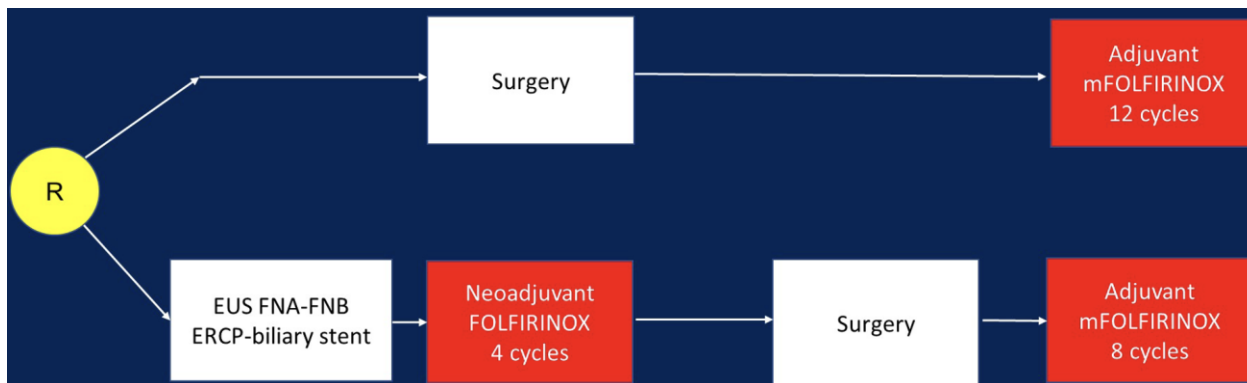


Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints : 無増悪生存期間、術前治療の奏効割合、病理学的奏効割合
非切除割合、R0切除割合、有害事象発生割合、IADL非悪化割合

- 高齢者(70代)R膵癌を対象としたneo.GS vs. neo.GnPの第III相試験.
- 術前化学療法としての最適レジメンを検討,若年者では治療強度高める余地.

neo.FOLFIRINOX (NORPACT-1)



Median overall survival
 25.1 months (neoadjuvant)
 38.5 months (upfront surgery)
 HR 1.52 (95% CI, 0.94-2.46), p=0.096

- 北欧で行われた、術前FOLFIRINOX療法と手術先行を比較した試験ではOSにおける優越性は示されず、むしろ手術先行群の方が良いという結果であった。

切除可能境界膵癌の治療方針

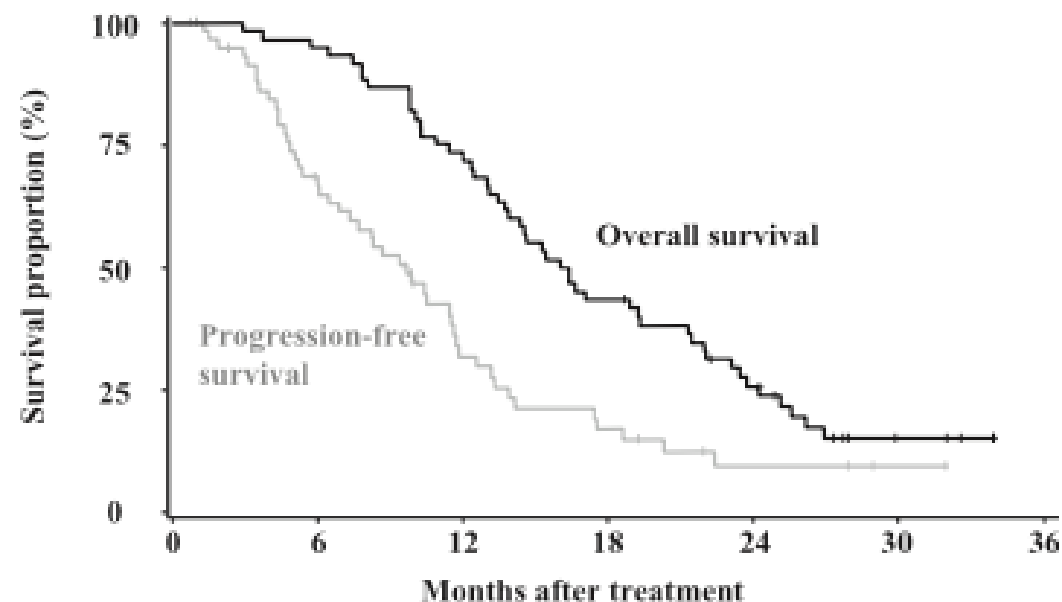
- BR膵癌では手術先行では高率に癌が遺残するため、術前療法後に再評価した上での手術が行われている。
- 術前療法としては化学療法、化学放射線療法が提案されているが、標準的なレジメンや期間は確立されておらず、各種臨床試験が進行中。
- 海外で行われた第III相試験であるPREOPANC試験では、R膵癌とBR膵癌を対象にGEM/RTと手術先行が比較検討され、BR膵癌ではGEM/RT群のOSが良好であったものの、全体集団では有意差はなくエビデンスは不十分。
- 国内では化学療法 (GEM+nab-PTX) と化学放射線療法 (S-1/RT) を比較する第II/III相試験 (GABARNANCE試験) が進行中。

局所進行膵癌の治療方針

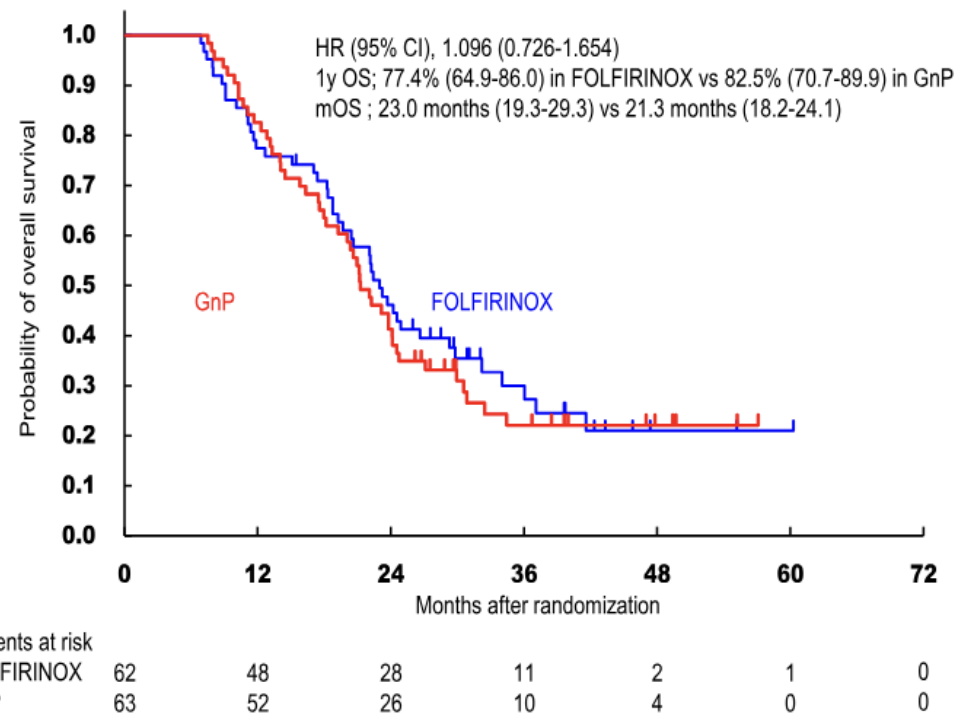
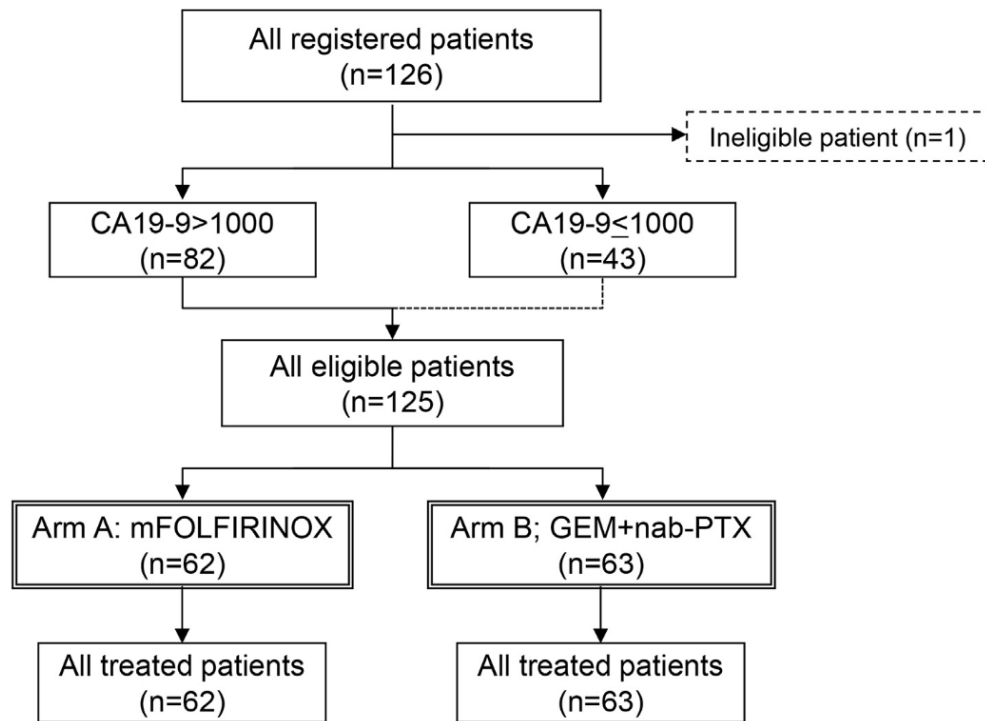
- 局所進行膵癌に対しては化学療法, 化学放射線療法が共に標準治療であり, 両者の優劣はこれまでに明らかになっていない.
- 化学療法としては, 転移・再発膵癌に用いられるレジメンが使用される.
- 放射線療法単独よりは化学放射線療法が有効なことは複数の臨床試験で示されている.
- 化学放射線療法として最適なレジメンは明らかとなっていないが, 国内では第II相試験結果に基づいてS-1/RTが行われることが多い.

S-1/RT療法

- エビデンス
 - 国内単群第II相試験
- レジメン
 - RT 50.4Gy/28fr
 - S-1 80 mg/m², 照射日
- 適応
 - 局所進行膵癌 (照射野10×10cm以内)
 - PS0-2, 年齢上限なし
- 有効性
 - OS 16.2 mo, PFS 9.7 mo, ORR 27%
- 有害事象 (≥ G3)
 - 好中球減少 (13%), 食欲不振 (6%)

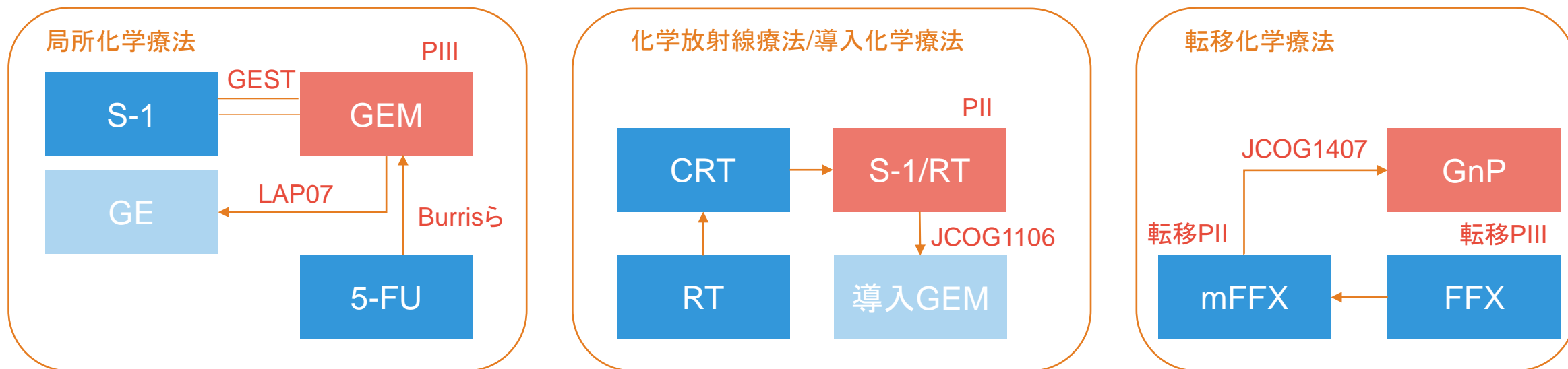


JCOG1407試験



- 局所進行膵癌に対するmFOLFIRINOXとGEM+nab-PTXのランダム化第II相試験.
- 主要評価項目である1年OSではGEM+nab-PTXがやや良好だったが, 2年OSではmFOLFIRINOXがやや良好と, 生存曲線はほぼ重なっていた.
- ORR (42.1% vs. 30.9%)やCA19-9 responseなどからGnPが有望と結論づけた.

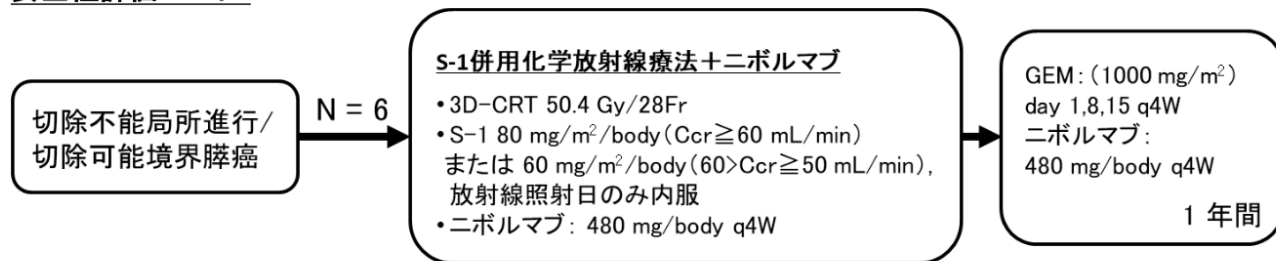
局所進行膵癌の状況整理



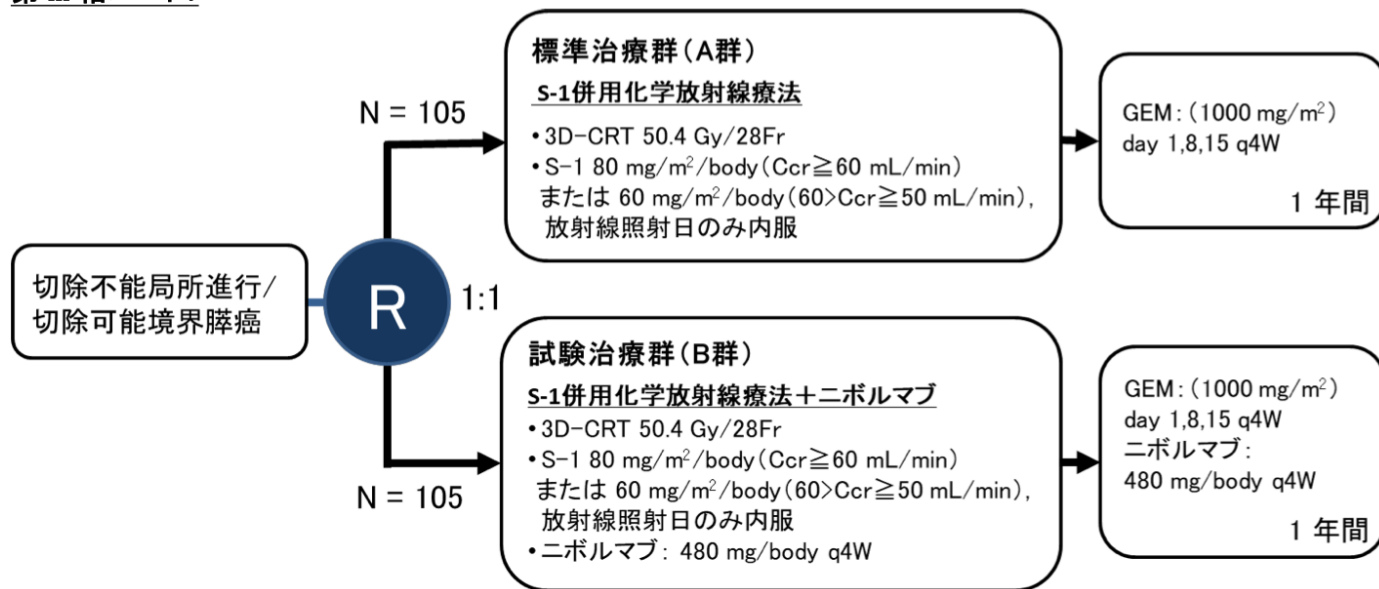
- 局所進行膵癌では, ①エビデンスのある化学療法, ②化学放射線療法 (導入化学療法の意義は否定), ③転移膵癌のみにエビデンスのある化学療法, が混在しており, 今後その整理が必要になっている。

JCOG1908E(PENETRATE) (S-1/RT+NIVO)

安全性評価パート:



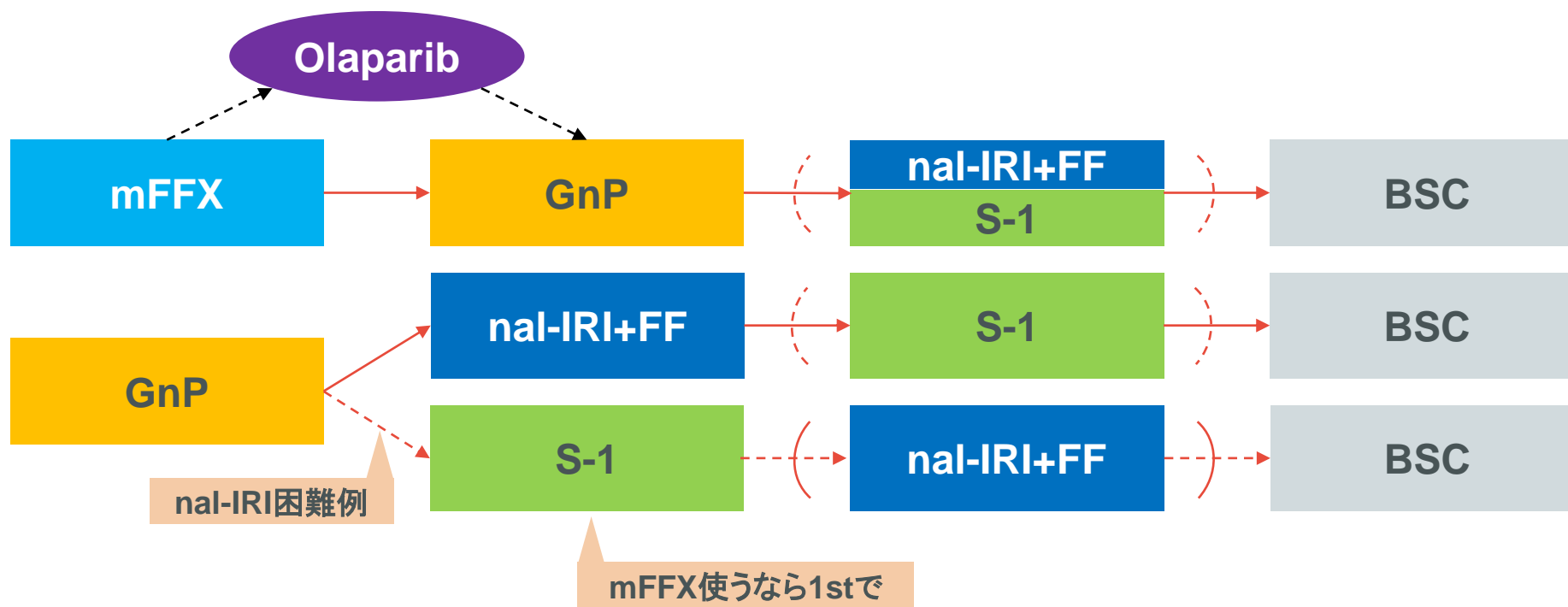
第Ⅲ相パート:



- UR-LA or BR膵がんを対象としたS-1/RT+NIVOの第Ⅲ相試験.
- Primary endpoint: OS

転移・再発膵癌の治療方針

- 化学療法のみが標準治療.
- 全身状態良好であれば, mFOLFIRINOXまたはGEM+nab-PTXから選択.
- 高齢者や全身状態不良であればGEM単剤, S-1単剤も選択肢.
- エビデンスは2次治療までで, FU系後はGEM系, GEM系後はFU系.
- 標的治療はプラチナ後のオラパリブ維持療法のみ, 免疫療法の上乗せは示されていない.



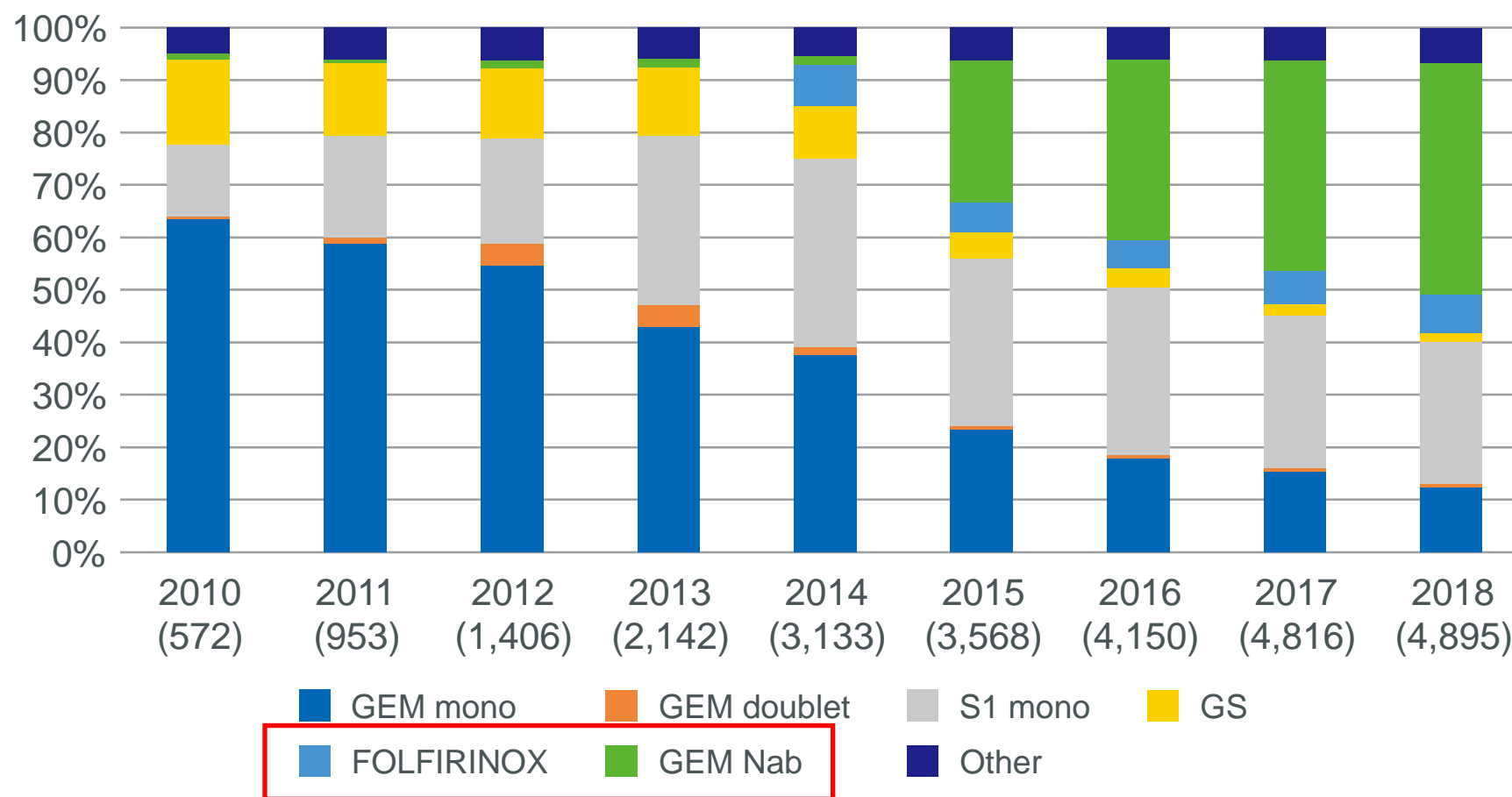
膵癌1次治療主要臨床試験結果

| 治療試験 N | GEM MPACT 430 | S-1 GEST 280* | GE PA.3 285* | FOLFIRINOX ACCORD 11 171 | GnP MPACT 431 |
|--------------|---------------------|---------------------|--------------------|--------------------------------|---------------------|
| 有効性 | | | | | |
| RR(%) | 7.2 | 21.0* | 8.6* | 31.6 | 23.0 |
| PFS(月) | 3.7 | 3.8* | 3.8* | 6.4 | 5.5 |
| OS(月) | 6.7 | 9.7* | 6.2* | 11.1 | 8.5 |
| HR(vs. GEM) | — | 0.96* | 0.82* | 0.57 | 0.72 |
| 有害事象(≥G3)(%) | | | | | |
| 好中球減少 | 27 | 9* | 24* | 46 | 38 |
| 貧血 | 12 | 10* | — | 8 | 13 |
| 血小板減少 | 9 | 2* | 10* | 9 | 13 |
| FN | 1 | 0.4* | — | 5 | 3 |
| 嘔吐 | — | 2* | — | 15 | — |
| 下痢 | 1 | 6* | 6* | 13 | 6 |

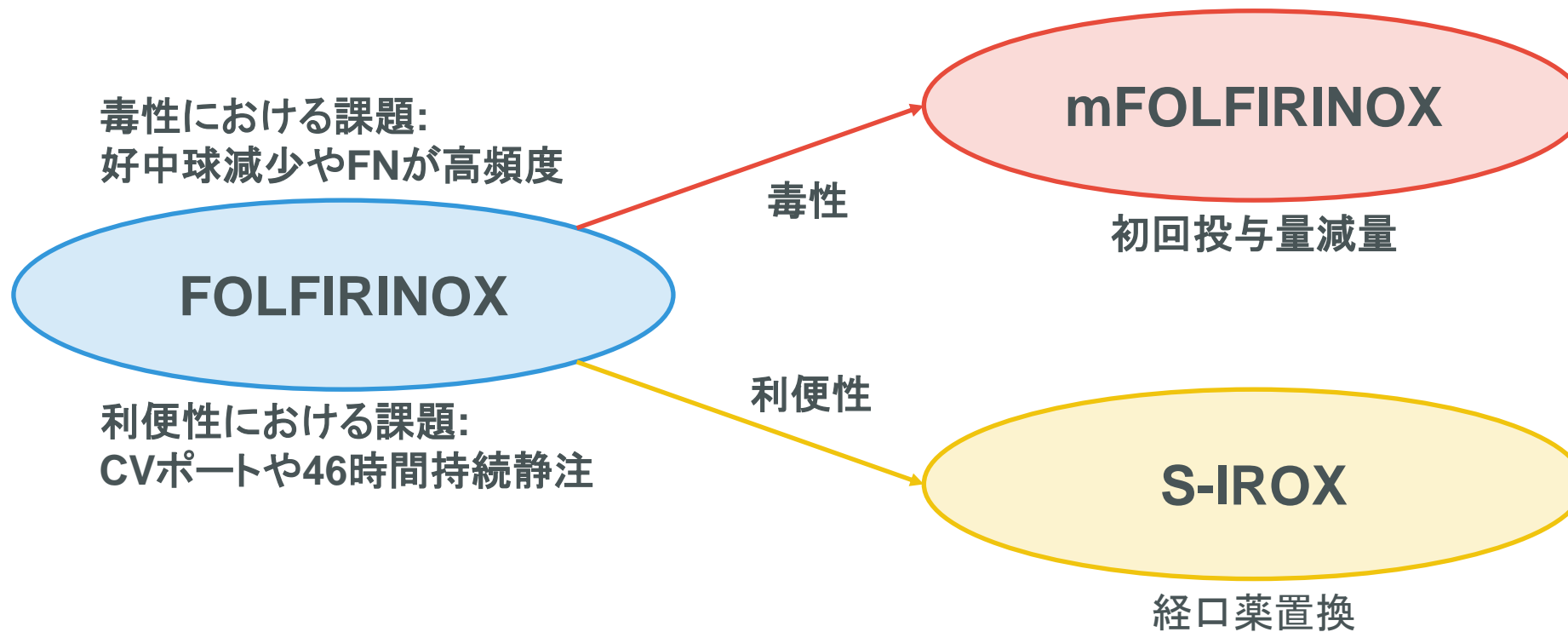
*局所進行膵癌を含む

市場占有率の推移

Chemotherapy pattern for all age groups. Gem mono, gemcitabine monotherapy
Gem doublet, combination therapy containing gemcitabine regimen except for gemcitabine+S-1
and gemcitabine+nab-paclitaxel; GS,gemcitabine+S-1; GEM Nab, gemcitabine+nab-paclitaxel



FOLFIRINOX療法の課題



有効性の向上も期待

5-FU<GEM, GEM=S-1

→ 5-FU<S-1 ?

ORRは5-FU: 0-9%, S-1: 21%

→ 5-FU<S-1 ?

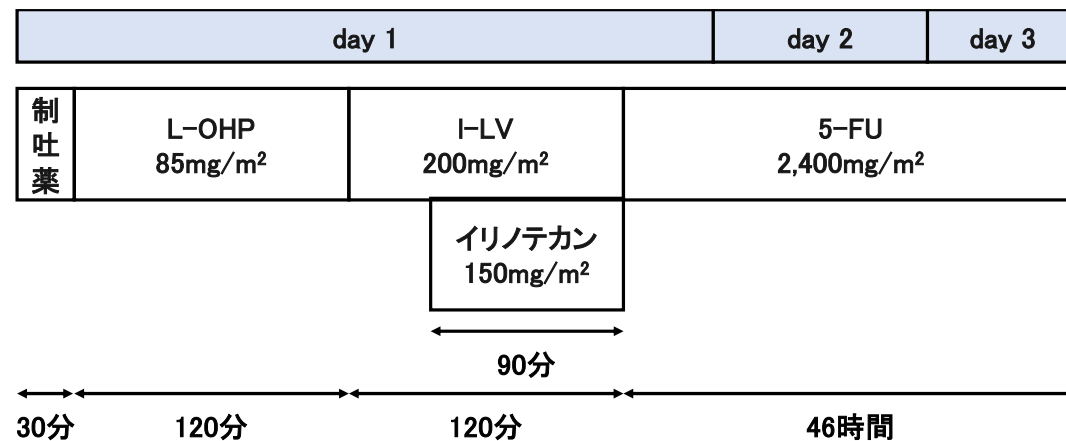
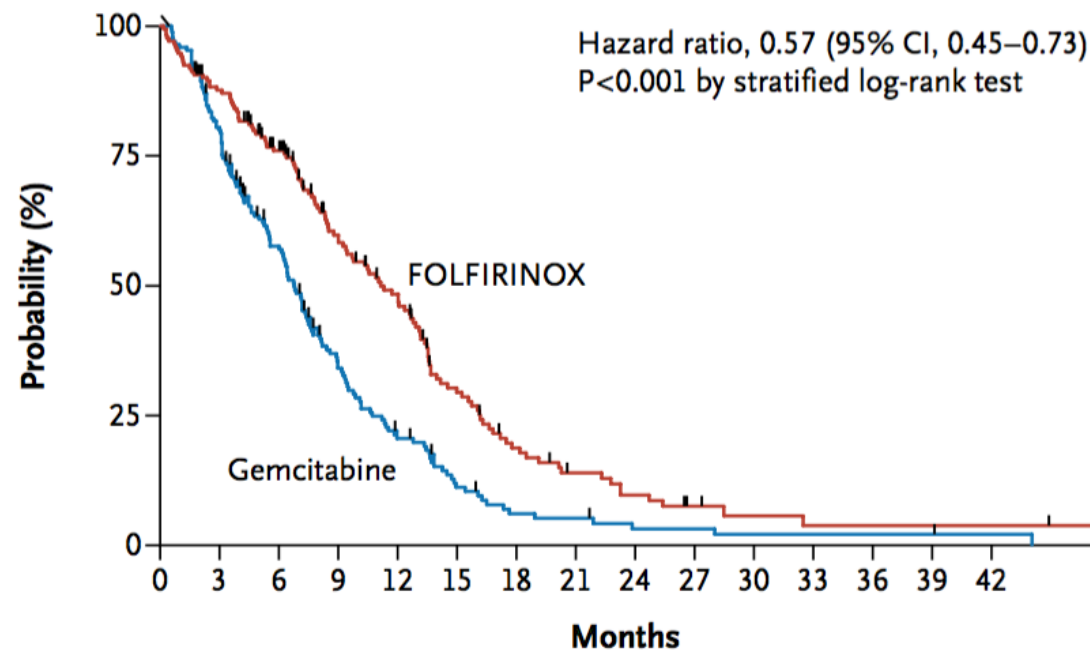
mFOLFIRINOXの臨床試験結果

| 試験(施設) 相 N | FOLFIRINOX | | mFOLFIRINOX | |
|------------------|----------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| | ACCORD 11 II/III 171 | 国内II相 II 36 | 国内II相 II 69 | Yale大学 II 75* |
| 有効性 | | | | |
| RR(%) | 31.6 | 38.9 | 37.7 | 35.1 |
| PFS(月) | 6.4 | 5.6 | 5.5 | 6.1 |
| OS(月) | 11.1 | 10.7 | 11.2 | 10.2 |
| 有害事象(≥G3)(%) | | | | |
| 好中球減少 | 46 | 78 | 46 | 12* |
| 貧血 | 8 | 11 | 4 | 5* |
| 血小板減少 | 9 | 11 | 1 | 10* |
| FN | 5 | 22 | 9 | 4* |
| 嘔吐 | 15 | — | 0 | 3* |
| 下痢 | 13 | 6 | 10 | 16* |

*局所進行膵癌を含む

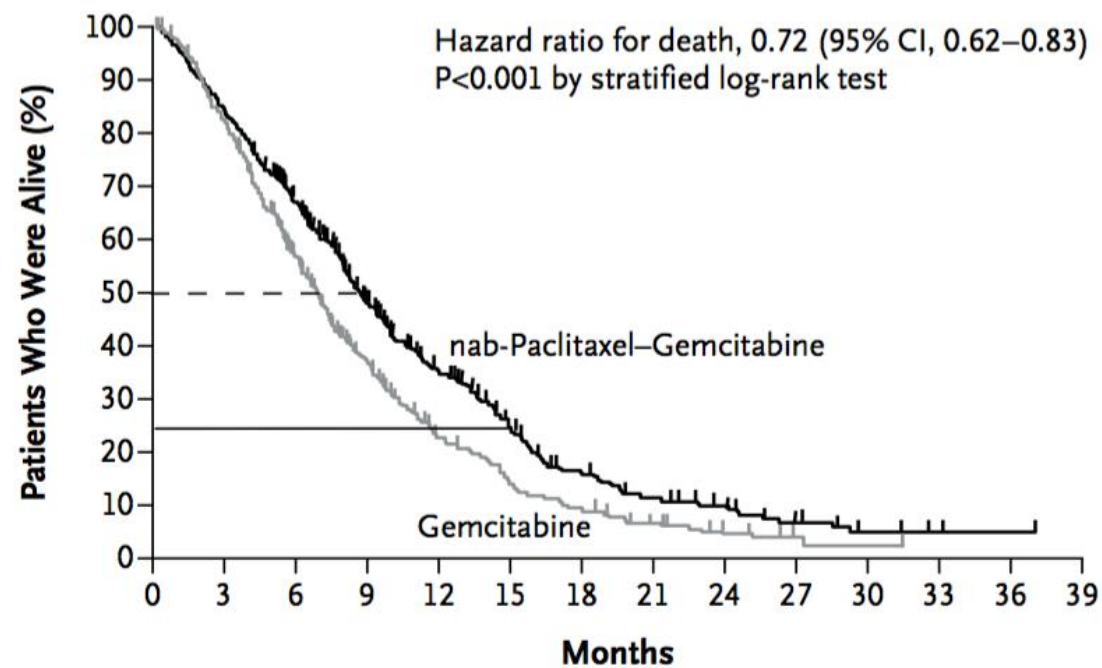
(m)FOLFIRINOX療法

- エビデンス
 - ACCORD 11試験, 国内II相試験
- 適応
 - PS0-1, 75歳以下
- 有効性
 - OS 11.2 mo, PFS 5.5 mo, ORR 37.7%
- 有害事象 (\geq G3)
 - 好中球減少 (47.8%), FN (8.7%)
 - 食欲不振 (15.9%), 下痢 (10.1%)
- 備考
 - 高度催吐性レジメン
 - 2Cで約50%に延期, 減量を要する.



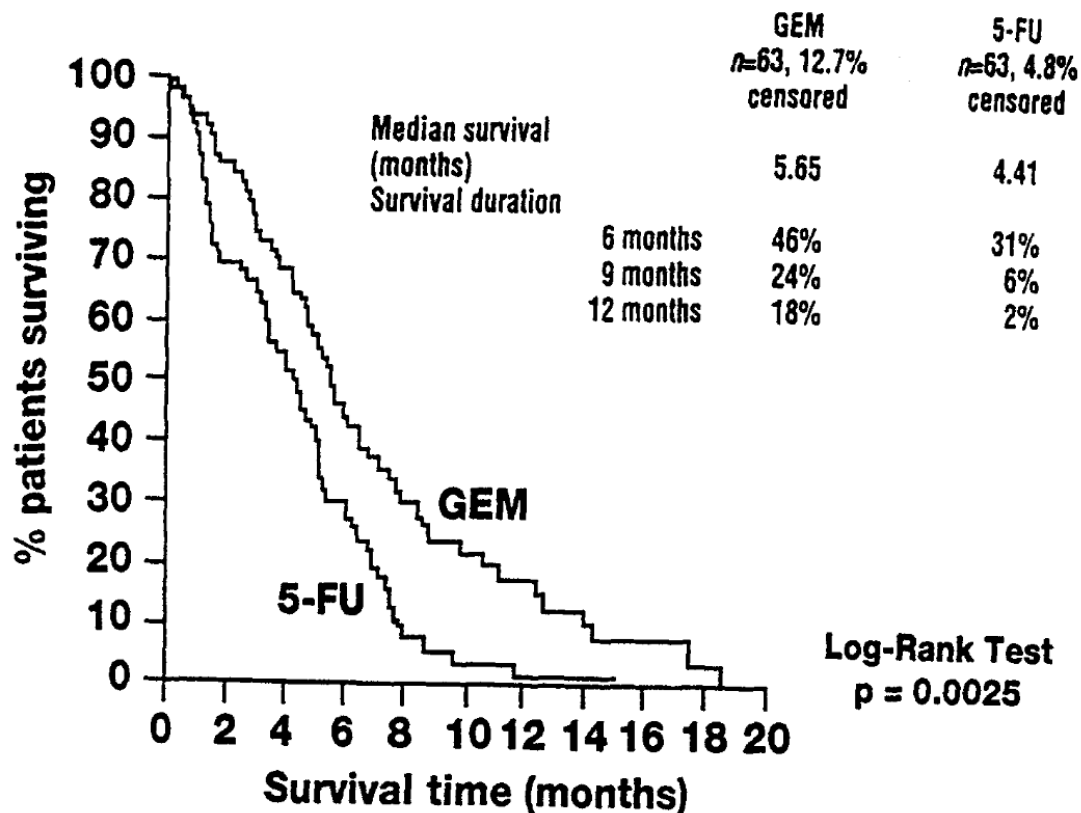
GnP療法

- エビデンス
 - MPACT試験
- レジメン
 - GEM 1,000 mg/m², d1, 8, 15
 - nab-PTX 125 mg/m², d1, 8, 15
 - q4W
- 適応
 - PS0–2, 年齢上限なし
- 有効性
 - OS 8.5 mo, PFS 5.5 mo, ORR 23%
- 有害事象 (≥ G3)
 - 好中球減少 (38%), FN (3%)
 - 疲労 (17%), 神経障害 (17%)



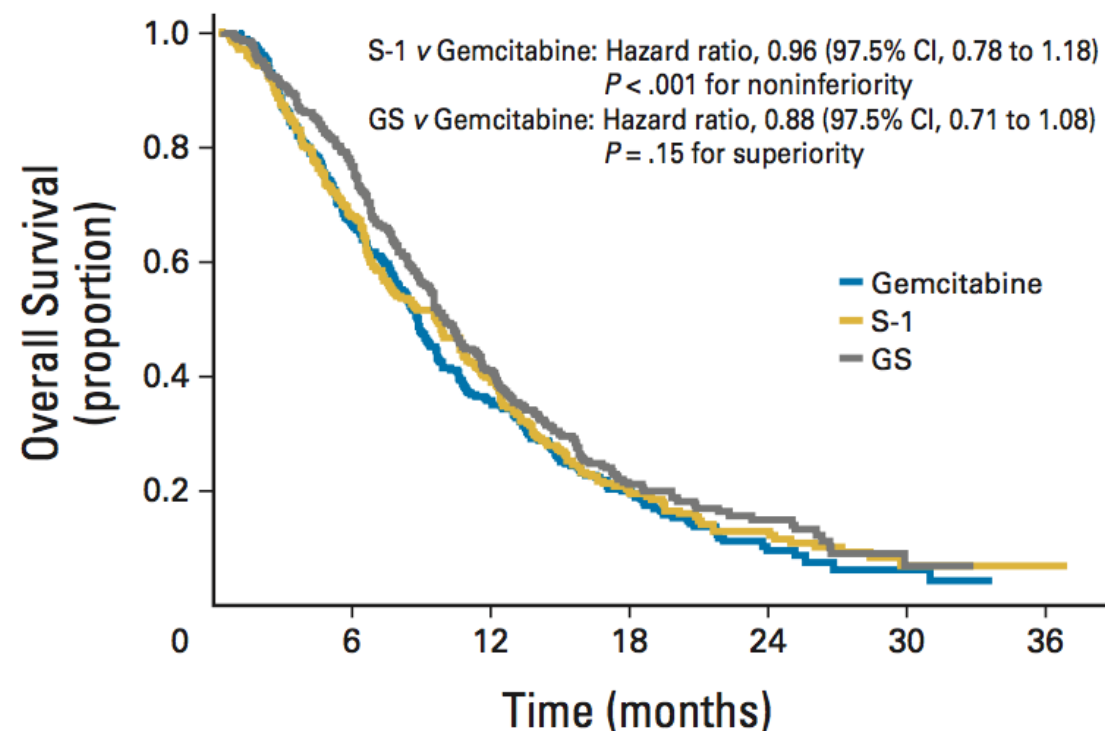
GEM単剤療法

- エビデンス
 - Burrisら第III相
 - 5-FU単剤に対するOSの優越性
- レジメン
 - GEM 1,000 mg/m², d1, 8, 15, q4W
- 適応
 - PS0-2, 年齢上限なし
- 有効性
 - OS 6.7 mo, PFS 3.7 mo, ORR 7%
- 有害事象 (≥ G3)
 - 好中球減少 (16%)
 - 疲労 (7%)



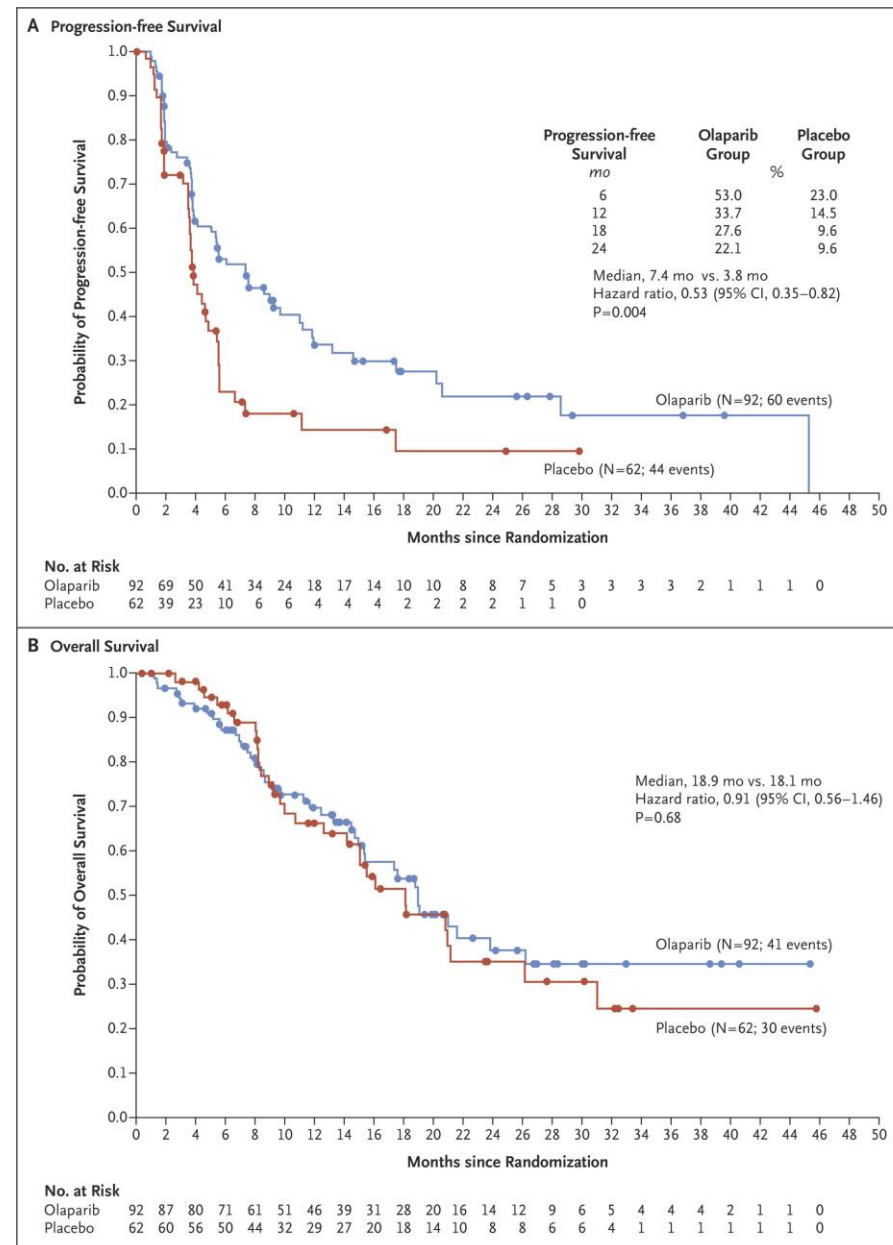
S-1単剤療法

- エビデンス
 - GEST試験
 - GEM単剤に対するOSの非劣性
- レジメン
 - 80 mg/m², d1–28, q6W
- 適応
 - PS0–2, 年齢上限なし
- 有効性
 - OS 9.7 mo, PFS 3.8 mo, ORR 21.0%
- 有害事象 (≥ G3)
 - 好中球減少 (8.8%)
 - 食欲不振 (11.4%), 疲労 (6.6%), 下痢 (5.5%)



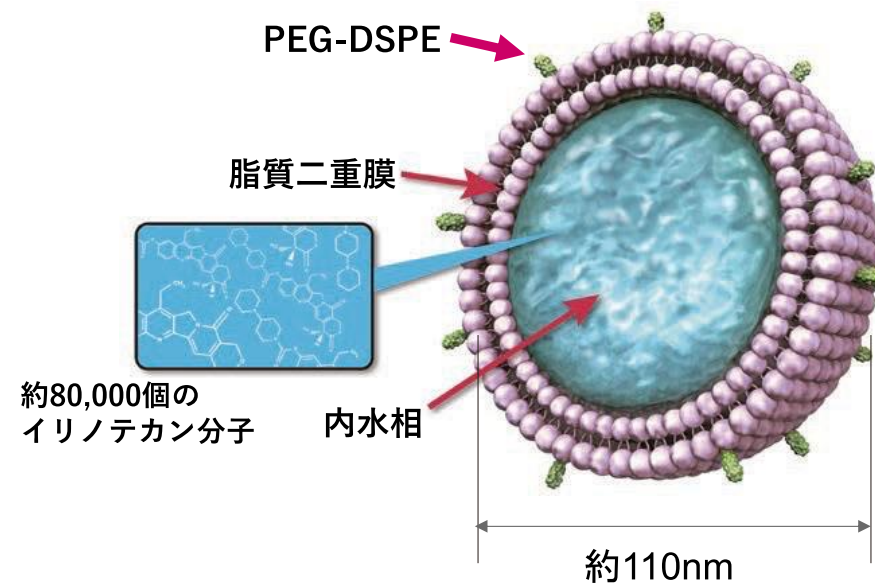
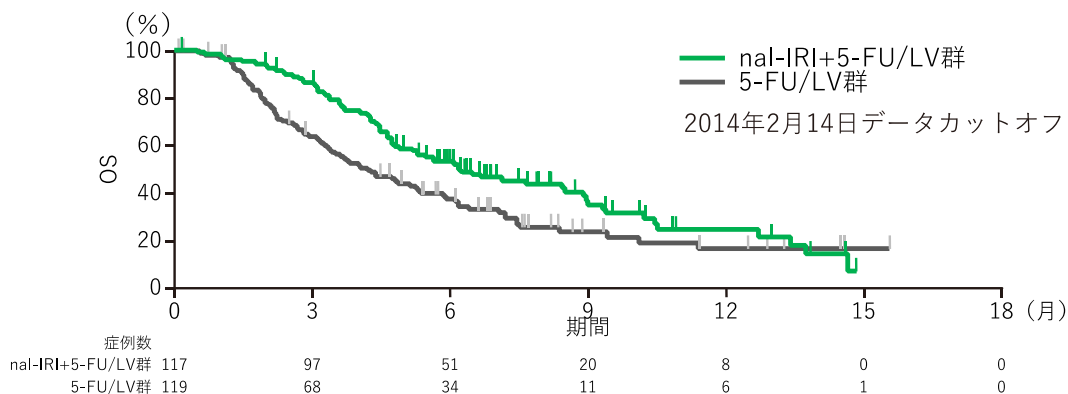
オラパリブ療法

- エビデンス
 - POLO試験
 - プラセボに対するPFSの優越性
- レジメン
 - 300mg, 2回/日, 連日
- 適応
 - gBRCA変異陽性
 - 1次治療プラチナ16週以上無増悪
- 有効性
 - PFS 7.4 mo (vs, 3.8 mo; placebo)
- 有害事象 (\geq G3)
 - 貧血 (11%), 疲労 (5%)

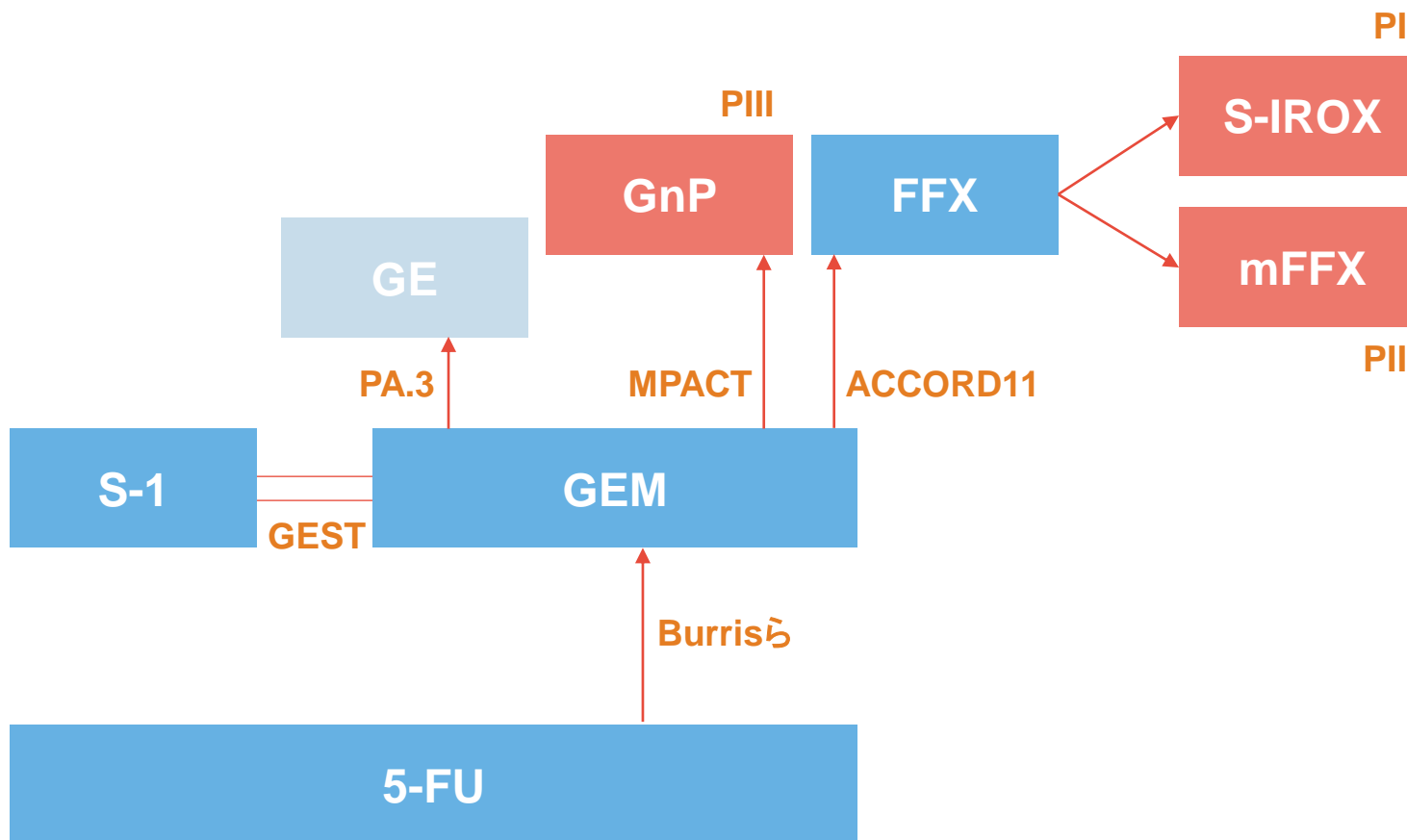


nal-IRI+FF療法

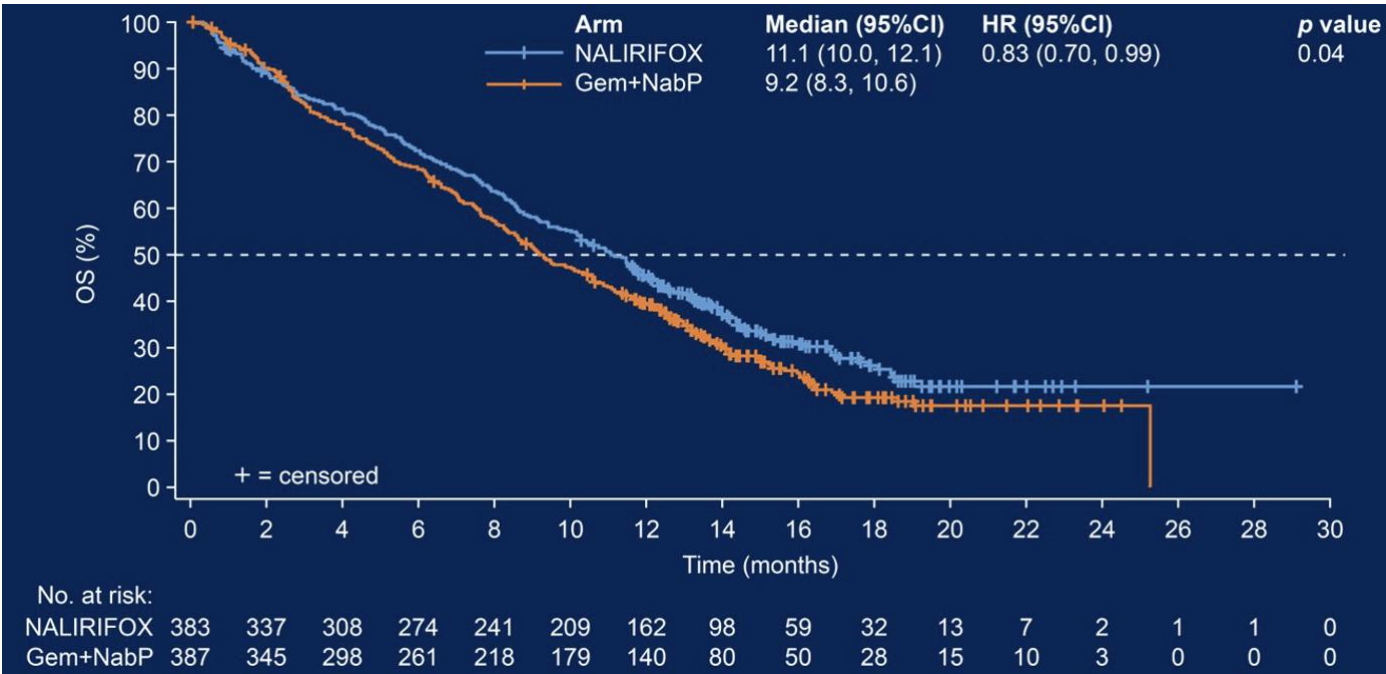
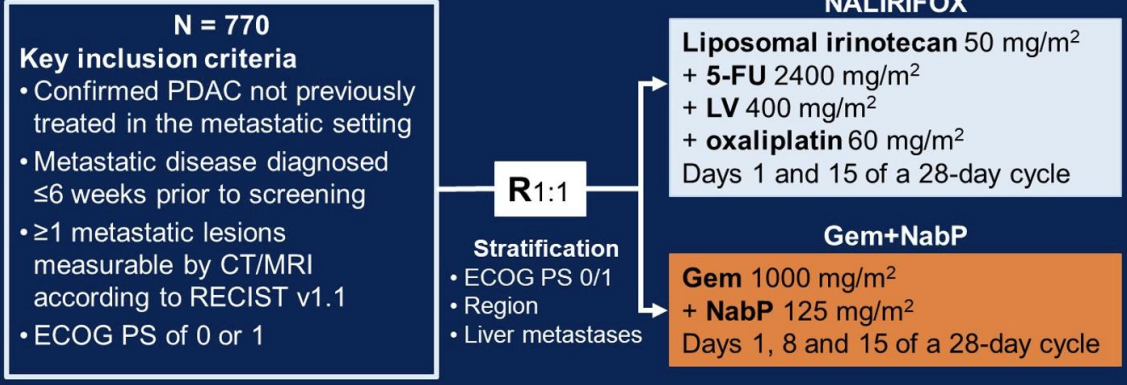
- エビデンス
 - NAPOLI-1試験
 - 5-FUに対するOSの優越性
- レジメン
 - nal-IRI 70 mg/m², I-LV 200 mg/m², d1
 - 5-FU 2,400 mg/m², d1–3 (46h)
- 適応
 - GEM系治療に不応後
 - PS0–2, 年齢上限なし
- 有効性
 - OS 6.1 mo, PFS 3.1 mo, ORR 16.2%
- 有害事象 (≥ G3)
 - 好中球減少 (27%), 下痢 (13%), 嘔吐 (11%)



転移/再発膀胱癌の状況整理



NAPOLI-3試験

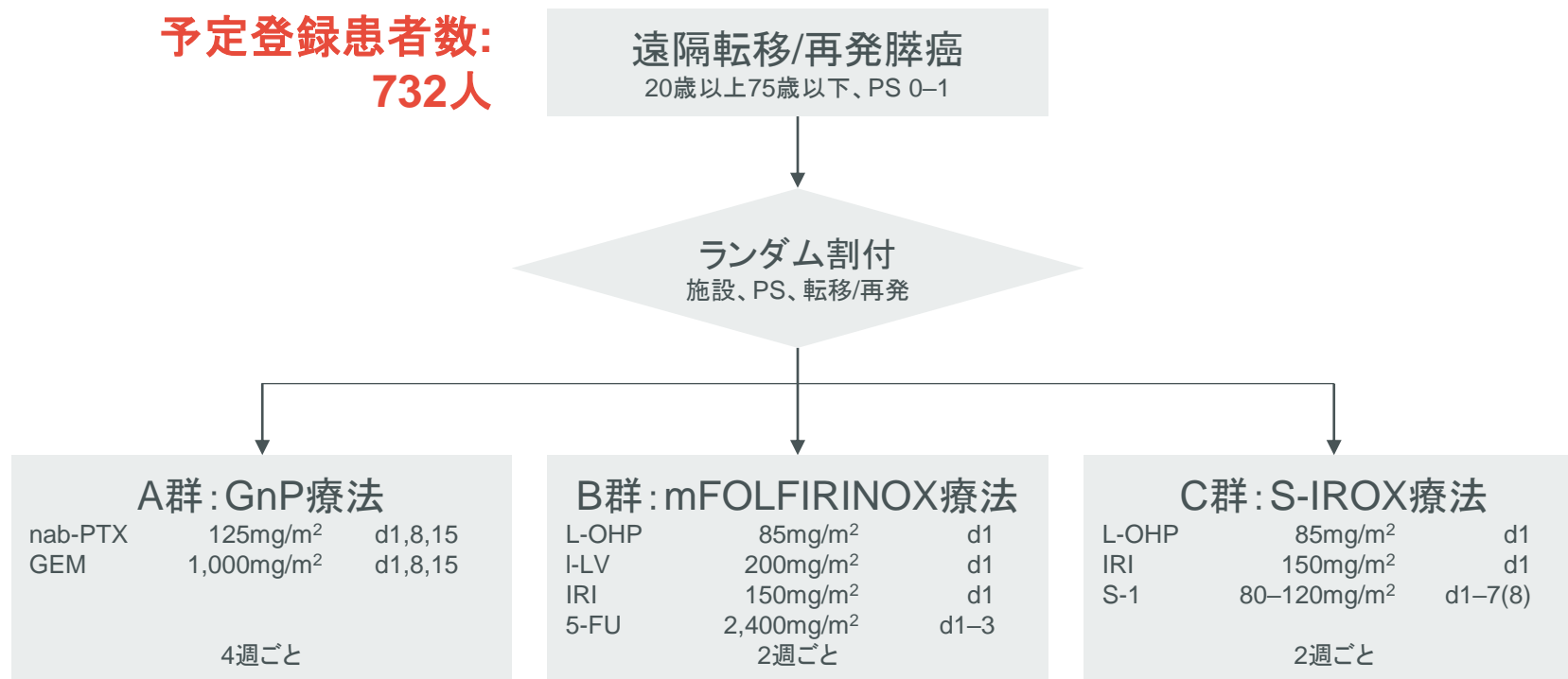


| | NALIRIFOX (N = 370) | | Gem+NabP (N = 379) | |
|--|---------------------|------------------|--------------------|-------------------|
| Any-cause TEAEs in ≥10% of patients, % ^a | Any grade | Grade 3–4 | Any Grade | Grade 3–4 |
| Hematologic | | | | |
| Neutropenia / neutrophil count decreased / febrile neutropenia | 29.5 / 20.5 / 2.4 | 14.1 / 9.7 / 2.4 | 31.9 / 18.7 / 2.6 | 24.5 / 13.5 / 2.4 |
| Anemia | 26.2 | 10.5 | 40.4 | 17.4 |
| Thrombocytopenia / platelet count decreased | 13.5 / 10.5 | 0.8 / 0.8 | 22.7 / 17.9 | 3.7 / 2.4 |
| Non-hematologic | | | | |
| Diarrhea | 70.5 | 20.3 | 36.7 | 4.5 |
| Nausea | 59.5 | 11.9 | 42.7 | 2.6 |
| Vomiting | 39.7 | 7.0 | 26.4 | 2.1 |
| Hypokalemia | 31.6 | 15.1 | 12.9 | 4.0 |
| Peripheral neuropathy | 17.8 | 3.2 | 17.4 | 5.8 |
| Peripheral sensory neuropathy | 15.1 | 3.5 | 13.5 | 2.9 |
| Paresthesia | 11.9 | 0.3 | 8.7 | 0.5 |
| Pyrexia | 10.5 | 0.8 | 23.0 | 1.6 |

- OSにおけるNALIRIFOXの優越性が示された.PFSやORRも良好な結果であった.
- 非血液毒性はNALIRIFOXで多く,G3下痢(20%),悪心(12%)など.
- アジアは3%で韓国参加も本邦は参加せず.
- 通常FOLFIRINOXとの関係などのCQは残されている.

JCOG1611(GENERATE)試験(第II/III相試験)

予定登録患者数:
732人



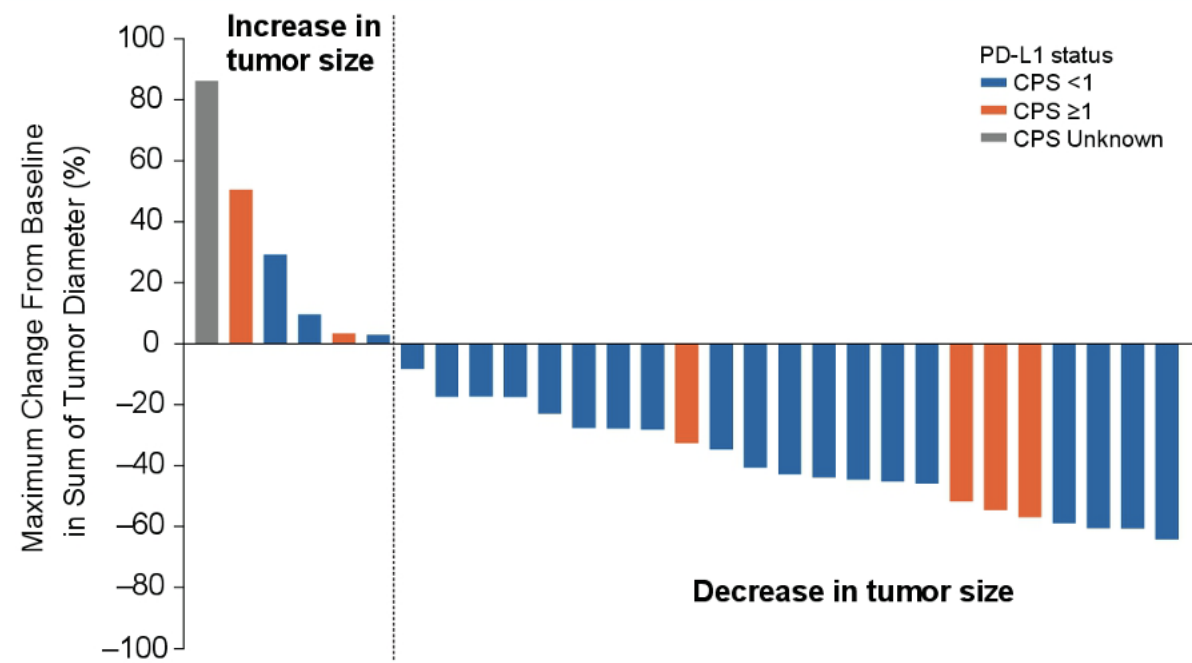
目的

遠隔転移を有するまたは再発膀胱癌患者を対象に、標準治療であるゲムシタビン+ナブパクリタキセル併用療法(GnP療法)に対する、modified FOLFIRINOX療法(mFOLFIRINOX療法)と、S-1+イリノテカン+オキサリプラチン併用療法(S-IROX療法)の優越性をランダム化第II/III相試験において検証する。

Primary endpoint

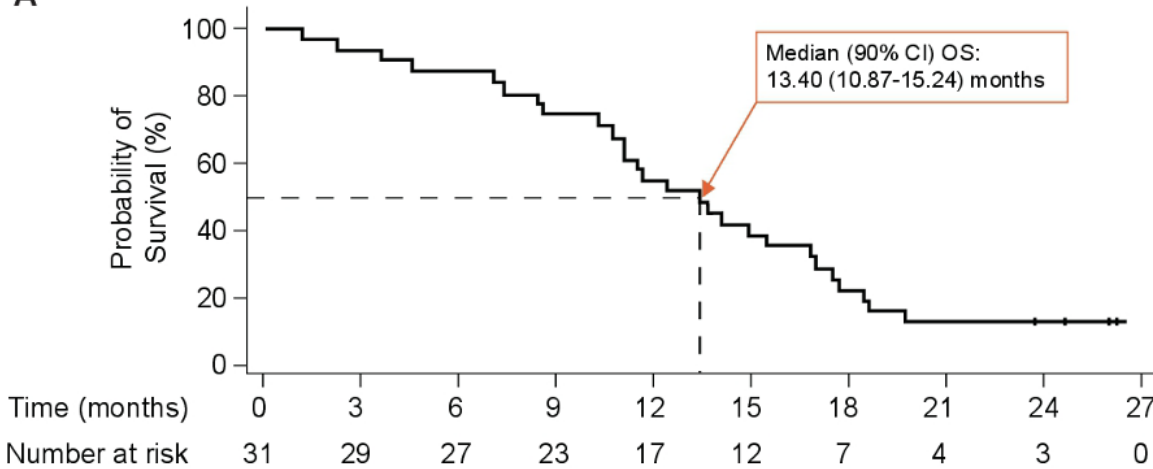
全生存期間(第III相部分)、S-IROX療法の奏効割合(第II相部分)

mFFX+NIVO第2相試験

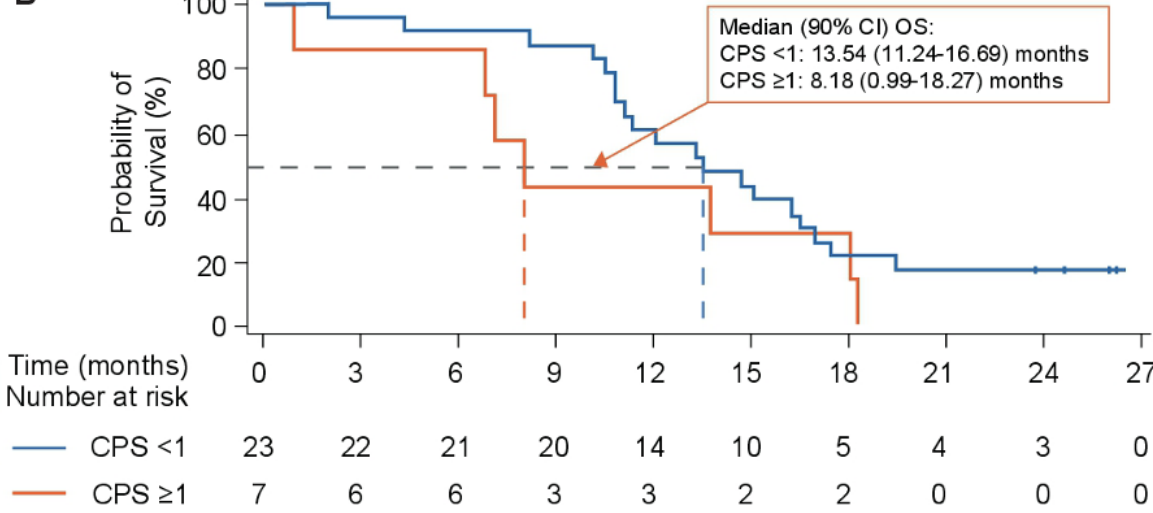


| Outcome | Rate, % (90% CI) |
|----------------------------------|------------------|
| Overall response ^a | 32.3 (18.7-48.5) |
| Complete response ^b | 0 (0-9.2) |
| Partial response ^c | 32.3 (18.7-48.5) |
| Stable disease | 38.7 (24.1-55.0) |
| Progressive disease ^d | 22.6 |
| Not evaluable | 6.5 |

A



B



- ✓ mFFXを十分に上回る有効性は示されず、本試験に基づいた第3相試験には進まなかった。
- ✓ PD-L1発現に基づいた層別化も認められなかった。

まとめ

- 膵癌はがん種別で最も予後の悪いがんの1つであり, 切除可能であってもその予後は不良.
- 切除可能性分類によって治療体系が異なり, 切除可能では手術+術前後化学療法, 切除可能境界では術前療法後に再評価, 局所進行では化学療法または化学放射線療法, 遠隔転移では化学療法が行われる.
- 全身状態良好例での化学療法はmFOLFIRINOXまたはGEM+nab-PTXが標準治療である.
- 標的治療や免疫療法の有効性は限定的で, 未だに殺細胞性抗がん薬が主体である.