

What's
New



ゲムシタビン治療歴のある遠隔転移を有する膵がんに対するイリノテカンリポソーム製剤とフルオロウラシル+フォリン酸の併用療法(NAPOLI-1試験)

Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1)

福富 晃

静岡県立静岡がんセンター消化器内科医長

はじめに

切除不能膵がんに対する標準治療として、過去20年間、ゲムシタビン(GEM)を用いた治療が行われてきた。近年では、GEM単剤療法を上回る延命効果を示したオキサリプラチン+イリノテカン+フルオロウラシル(5-FU)+フォリン酸(LV)(FOLFIRINOX療法¹⁾とGEM+nab-パクリタキセル(GnP)療法²⁾の2つの治療法も1次治療の第1選択肢として用いられている。しかし、1次治療に不応となった後の2次治療の選択肢は限られており、標準治療として広く受け入れられている治療法はない。本稿では、GEM治療歴のある膵がんに対して有効性を示したイリノテカンリポソーム製剤(nal-IRI)と5-FU/LVの併用療法(NAPOLI-1試験)についてレビューする。

nal-IRIについて

リポソームは、生体の細胞膜と同じリン脂質の二分子膜によって形成されたきわめて小さな微粒子であり、イリノテカンをリポソームの内部に封入(ナノリポソーム化)したものがnal-IRIである。ナノリポソーム化することにより、血液中での活性代謝物SN-38への変換が抑えられて通常のイリノテカンよりも長く血液中に留まり、その結果、イリノテカンやSN-38の腫瘍内濃度が上昇し、より長く維持されることが考えられている。実際、nal-IRI 120mg/m²を投与した場合の血液中のイリノテカンのAUCは、通常のイリノテカン300mg/m²投与と比べて約70倍も高くなることが示されており³⁾、またnal-IRI投与後72時間の時点でもSN-38の腫瘍内濃度は血中濃度の約5.6倍と高く維持されていたことが報告されている⁴⁾。

GEMを含む全身化学療法に不応となった遠隔転移を有する膵がん患者40例を対象とした第Ⅱ相臨床試験では、nal-IRI 120mg/m²を3週間に1回投与した結果、全生存期間(OS)中央値5.2ヵ月、1年生存割合25%と一定の抗腫瘍効果が示されるとともに、副作用に対するマネジメントも可能であったと報告された⁵⁾。この結果を受けて、NAPOLI-1試験⁶⁾が実施された。

NAPOLI-1 試験の概要

NAPOLI-1試験は14ヵ国から76施設が参加して行われた国際共同第Ⅲ相臨床試験である。GEMをベースとした全身化学療法に不応となった遠隔転移を有する膵がん患者を対象とし、18歳以上、Karnofsky performance status(KPS)70以上、膵がんが病理組織学的に確認されていること、適切な臓器機能を有していることなどが主な適格基準とされた。当初は、nal-IRI群と5-FU/LV群の2群の比較試験として開始されたが、後にプロトコルの改正により、第3の治療群としてnal-IRI+5-FU/LV併用群が追加された。ランダム化割り付けは、ベースラインのアルブミン値(40g/L以上 vs. 40g/L未満)、KPS(70, 80 vs. 90, 100)、人種(白人 vs. 東アジア人 vs. その他)によって層別化された。nal-IRI+5-FU/LV併用群は、2週間に1回、nal-IRI 80mg/m²を90分かけて投与し、続いてLV 400mg/m²を30分かけて、5-FU 2,400mg/m²を46時間かけて投与した。nal-IRI群は、3週間に1回、nal-IRI 120mg/m²を90分かけて投与した。5-FU/LV群では、週に1回、LV 200mg/m²を30分かけて投与後、5-FU 2,000mg/m²を24時間かけて投与し、これを4週投与2週休薬のスケジュールで継続した。すべての患者はUGT1A1遺伝子多型の検査を実施しており、UGT1A1*28をホモ接合体としてもつ患者の場合は、nal-IRIの投与量を20mg/m²減量して1コース目を行い、毒性が出現しなければ標準投与量へ増量した。治療は、病勢進行または許容できない毒性の発現まで継続され、画像評価やCA19-9、QOL評価は6週間ごとに実施された。主要評価項目はOSであり、副次的評価項目としては無増悪生存期間(PFS)、治療成功期間(TTF)、客観的奏効割合(ORR)、CA19-9奏効割合、症状緩和効果(clinical benefit response)、QOL、安全性であった。

2012年1月~2013年9月までに417例が登録され、nal-IRI+5-FU/LV併用群に117例、nal-IRI群に151例、5-FU/LV群に149例が割り付けられた。3つの治療群の患者背景に大きな差はなかった。遠隔転移病変に対する化学療法の治療歴として1レジメン行われていた患者が56%と多かったが、2レジメン以上の患者も32%含まれていた。残りの12%は、GEMベースの治療が術前あるいは術後補助療法として行