

④各論を総括して

奥坂拓志

国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科長

はじめに

進行膵がんは予後が極めて不良な疾患として知られており、より良い治療法の確立が今なお急務と考えられている。1997年にGemcitabine (GEM) 単独療法¹⁾、2007年にGEMとerlotinibの併用療法²⁾が進行膵がんに対する標準治療として、さらに2011年にFOLFIRINOX (FFX) 療法³⁾、2013年にGEMとnab-paclitaxel (GEM+nab-paclitaxel) の併用療法⁴⁾が遠隔転移を有する膵がんに対する新しい標準治療として、それぞれのランダム化比較試験(第Ⅲ相試験)の成績に基づいて登場した。またFFXの投与量を減じたmodified FOLFIRINOX (mFFX) がFFXの有効性を維持しつつ安全性を高める可能性がある治療法として複数の単群試験(第Ⅱ相試験)の成績が最近報告されている⁵⁾⁶⁾。日本を含む各国のガイドラインにおいても、状態のよい(PS良好な)進行膵がん患者に対してGEM+nab-PTX療法、FFX療法またはmFFX療法が推奨されており⁷⁾、これらのうちのどの治療法が最良であるのかが大きなクリニカル・クエスションとなっている。

I. 第Ⅲ相試験に基づくエビデンスのまとめ

先に述べた第Ⅲ相試験から明らかにされたのは、GEM+nab-PTX療法⁴⁾とFFX療法³⁾の各々がGEM単独療法と比較して有効性が上回ること、副作用がより強く出現することのみである。GEM+nab-PTX療法とFFX療法とを直接比較したランダム化試験はこれまでに報告されていないため、両治療法の優劣については不明である。mFFX療法は第Ⅲ相試験による検証がこれまでにないため、エビデンスの強さにおいては先の2治療法に比べると明らかに劣ると言わざるを得ない(GEM+nab-PTX療法≧FFX療法>mFFX)。

II. なぜGEM+nab-PTX vs. mFFX療法なのか？

日本では現在局所進行膵がん患者を対象にGEM+nab-PTX療法とmFFX療法を比較するランダム化第Ⅱ相試験

(JCOG1407)が進行中である。さらに遠隔転移を有する膵がん患者を対象にGEM+nab-PTX療法とmFFX療法を比較する第Ⅲ相試験(JCOG1611)の計画が進められており、まもなく登録が開始される。海外で行われている臨床試験においてもmFFX療法がプロトコル治療として採用されているものが多く、FFX療法は強いエビデンスを有するにも関わらず劣性である。これは、mFFX療法は毒性が軽減されるうえに有効性も保たれるとする単群の第Ⅱ相試験⁵⁾⁶⁾や後向き解析の結果を受けて、日常診療でFFX系レジメンを使用する場合、FFX療法ではなくmFFX療法を第1選択としている施設が多数派であるという現状を受けてのものである。ただしmFFX療法は単群の第Ⅱ相試験の結果しか得られておらず、そのレジメンも統一された単一の治療法ではないため、これらの臨床試験では標準治療ではなく試験治療としてその有用性を検証される治療法と位置づけられるべきであろう。

現時点までにGEM+nab-PTX療法とFFX療法を直接比較した試験は存在せず、日常臨床では担当医の判断や患者の希望で治療選択が行われているのが現状である。GEM+nab-PTX療法とFFX療法の有用性を示したそれぞれの第Ⅲ相試験どうしの間接的な比較より、有効性についてはFFX療法が、安全性については血液毒性や消化器毒性などの点でGEM+nab-PTX療法の方がより良好であると言われている。FFX療法をmFFX療法に置き換えることによって安全性の懸念はより低下するものの、利便性の面では皮下用ポート留置が不要なGEM+nab-PTX療法が優れている。GEM+nab-PTX療法は安全性や利便性、後向き比較解析での有効性などの点から進行膵がんに対する第一選択にする施設が多数派となっており、臨床試験をデザインする場合に本治療をコントロールとする考え方が世界的な流れとなっている。

おわりに

先に述べたように本邦では現在、GEM+nab-PTX療法とmFFX療法を比較する2つのランダム化比較試験が進められている。私たちが知る限り海外ではこの2つの治療を直接比較する臨床試験は行われていないので、これらは進行膵がんにおけるランドマークとも