☆膵臓癌レジメン

2020/10/07 改訂

GEM 療法

ゲムシタビンによる単独療法

[適応]切除不能進行膵癌

[投与スケジュール]

		1コース			
薬剤	投与量	Day 1	8	15	29
ゲムシタビン(静注)	1000 mg/m^2/day	↑	↑	↑	1週休薬 ↑

*注意：点滴速度は 30 分. 60 分以上では骨髄抑制や肝機能障害の毒性が増強される.

＜投与例＞

①グラニセトロン 1 バック　30 分

②生食 100ml+ゲムシタビン 1000 mg/m^2　30 分

□国内臨床試験における投与患者の選択基準 [1)]

項目		基準
一般状態 (Performance status : PS)		Karnofsky PS(KPS)≧50
血液検査	WBC	4000～12000/μL
	好中球	≧2000/μL
	血小板	≧10 万/μL
	Hb	≧9.5g/dl
	AST/ALT	正常値上限の 2.5 倍以下
	総ビリルビン	正常値上限の 2 倍以下
	BUN/Cr	正常値上限以下

□減量基準 [1)]

次のコースから投与量を 800mg/m^2 に減量
Grade 3 の血液毒性
血清クレアチニン：正常上限の 1.5～2 倍
総ビリルビン：正常上限の 4～5 倍
Grade 3 の悪心嘔吐
食欲減退、疲労、脱毛以外の Grade2 の非血液毒性

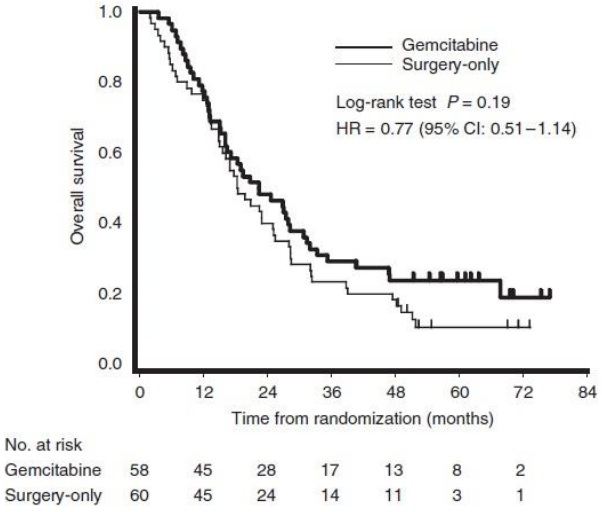
［特徴・作用機序］
代謝拮抗剤のピリミジン拮抗薬に分類される抗癌剤。
ゲムシタビン（dFdC）は細胞内で代謝されて活性型のヌクレオチドであるニリン酸化物（dFdCDP）及び三リン酸化物（dFdCTP）となり、DNA の合成を阻害する。

［治療効果］
■　術後補助化学療法
➢　CONKO-001 試験[2)]　膵癌切除後補助療法の GEM6 ヵ月間投与と経過観察の比較試験

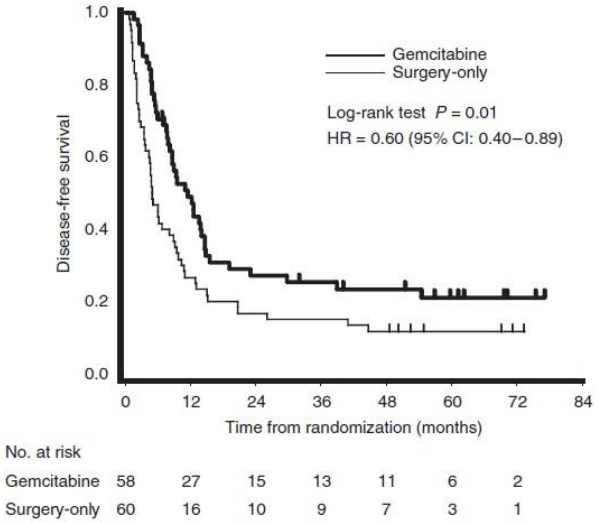
	GEM	経過観察
無再発生存期間	13.4 ヶ月	6.9 ヶ月
全生存期間	22.8 ヶ月	20.2 ヶ月
3 年生存率	36.5%	19.5%
5 年生存率	21.0%	9.0%

➢　JSAP-02 試験[3)]　膵癌切除後の GEN 単剤と手術単独の国内第 III 相比較試験

	GEM	手術単独	HR [95%CI]
全生存期間	22.3 ヶ月	18.4 ヶ月	0.77[0.51-1.14]
無再発生存期間	11.4 ヶ月	5.0 ヶ月	0.60[0.40-0.89]



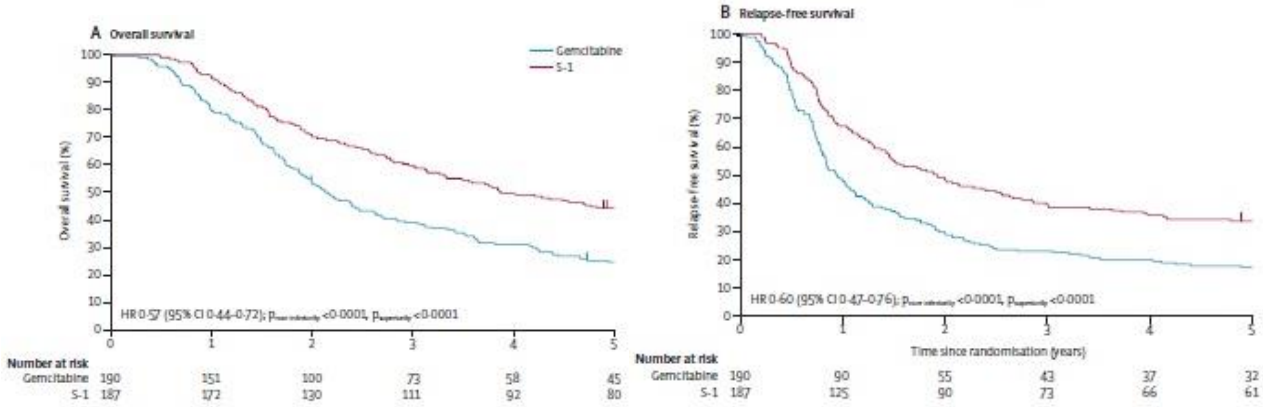
Overall survival



Disease-free survival

JASPAC—01 試験[4)]　膵癌切除後のゲムシタビン単剤と S-1 単剤の第 III 相比較試験

	S-1	GEM	HR [95%CI]
5 年全生存率	44.1%	24.4%	0.57[0.44-0.72]
5 年無再発生存率	33.3%	16.8%	0.60[0.47-0.76]



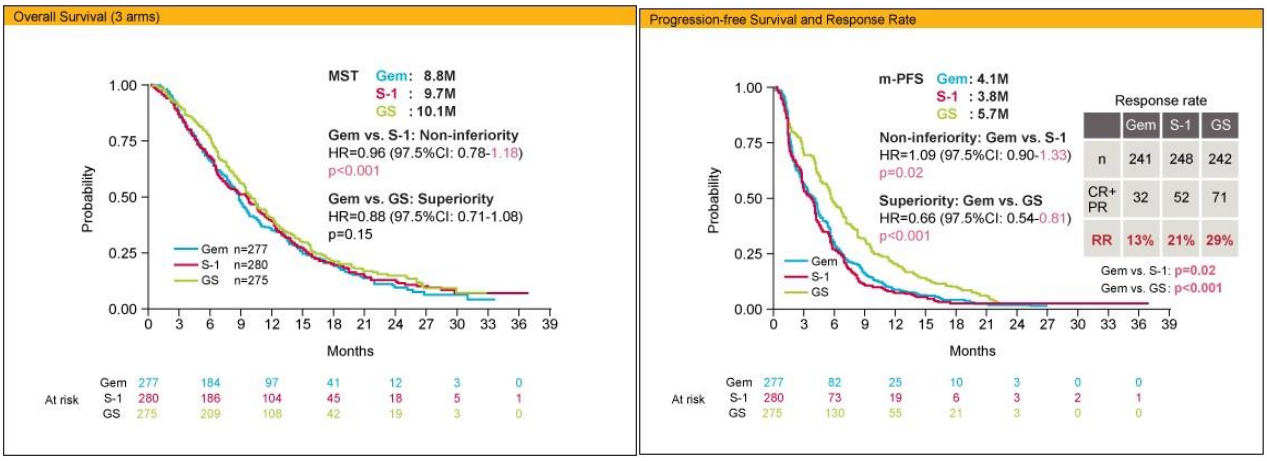
S-1 が GEM に比較して、OS、RFS を有意に延長し、膵癌切除後の標準治療となった。

■　切除不能進行膵癌

➢　GEST study [5)]

切除不能進行膵癌における GEM に対する S-1 の非劣性と GEM に対する GS の優越性を検証した無作為化比較第 III 相試験

	S-1	GEM	GS
全生存期間	9.7 ヶ月	8.8 ヶ月	10.1 ヶ月
無再発生存期間	3.8 ヶ月	4.1 ヶ月	5.7 ヶ月
奏功率	21%	13%	29%



GI cancer-net

［副作用］

➢ JSAP-02 試験[3] Grade3, 4 の GEM の有害事象

	Grade3	Grade4
白血球減少	23%	2%
好中球減少	56%	14%
Hb 低下	4%	0
血小板減少	2%	0
下痢	2%	0
発熱	2%	0
嘔気	0	2%
食欲不振	2%	2%
倦怠感	2%	0
AST	5%	0
ALT	7%	0
膿瘍	0	2%

➢ GEST study[5] 切除不能進行膵癌

Grade3 以上の有害事象発生率

	GEM	S-1	GS
白血球減少	18.7%	3.7%	37.8%
好中球減少	41.0%	8.8%	62.2%
血小板減少	11.0%	1.5%	17.2%
Hb 低下	14.3%	9.6%	17.2%
AST 増加	15.0%	5.9%	10.9%
ALT 増加	15.0%	7.7%	12.0%
Bili 増加	9.5%	14.3%	8.6%
倦怠感	3.7%	6.6%	4.9%
発疹	0.7%	0.7%	4.1%
食欲不振	7.3%	11.4%	9.4%
下痢	1.1%	5.5%	4.5%
口内炎	0	0.7%	2.2%
嘔気	1.8%	1.8%	4.5%
嘔吐	0.7%	1.5%	4.5%
発熱性好中球減少	0.4%	0.4%	1.9%
感染	2.2%	2.6%	2.2%
肺炎	1.8%	0	0.7%

［文献］

1) Okada S, et al. JJCO 31(1), 7, 2001
2) Oettle H, et al. JAMA 297: 267-277, 2007
3) Ueno H, et al. Br J Cancer 101:908-915, 2009
4) Uesaka K, et al. Lancet 388: 248-257, 2016
5) Ueno H, et al. J Clin Oncol 31: 1640-1648, 2013

-S-1 療法-

S-1 による単独療法

［適応］（１）膵癌術後補助化学療法　（２）切除不能進行膵癌

［特徴］術後化学療法として GEM より有用で、ガイドラインの推奨度も高い。

［投与スケジュール］

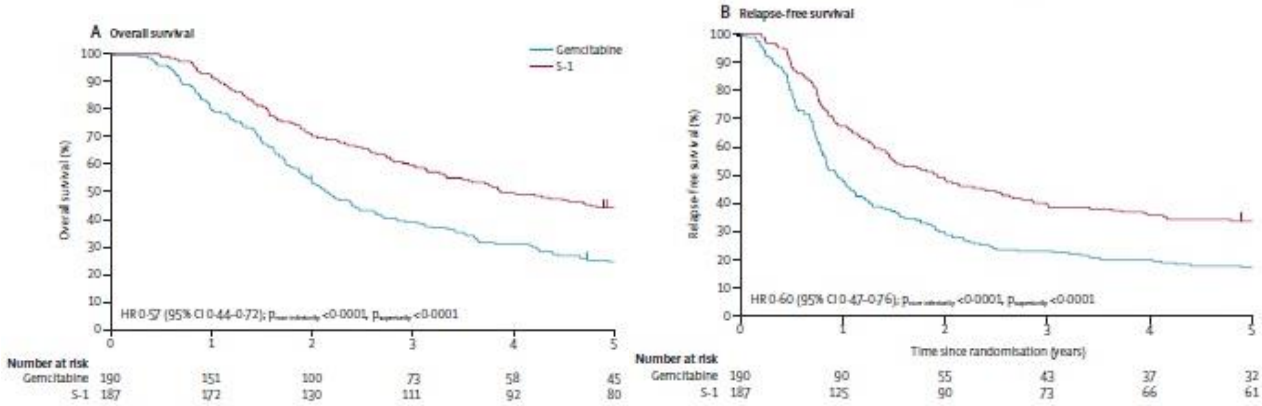
薬剤		投与量		Day 1 2 3 4 5 6 7 ……28	
		体表面積			
S-1（経口）	1日2回	1.25m^2未満	40mg/回	←→	
		1.25-1.5m^2	50mg/回	4週投与	2週休薬
		1.5m^2以上	60mg/回		

［治療成績］

■　術後補助化学療法

JASPAC—01 試験[1)]　膵癌切除後のゲムシタビン単剤と S-1 単剤の第 III 相比較試験

	S-1	GEM	HR [95%CI]
5 年全生存率	44.1%	24.4%	0.57[0.44-0.72]
5 年無再発生存率	33.3%	16.8%	0.60[0.47-0.76]



Overall survival　　Response-free survival

S-1 が GEM に比較して、OS、RFS を有意に延長し、膵癌切除後の標準治療となった。

■　進行膵癌

➢　転移性膵癌に対する第 II 相試験 [2)]

奏功率	無増悪期間中央値	生存期間中央値
37.5%	3.7 ヵ月（95%CI 2.2 - 5.6）	9.2 ヶ月（95%CI 7.5 - 10.8）

➢　進行膵癌における GEM 無効後の S-1 の効果 [3)]

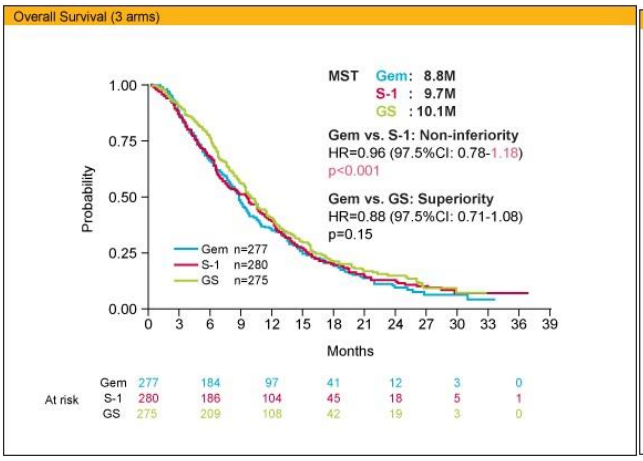
1 年生存率	無増悪期間中央値	生存期間中央値
12%	2.1 ヵ月	5.8 ヶ月

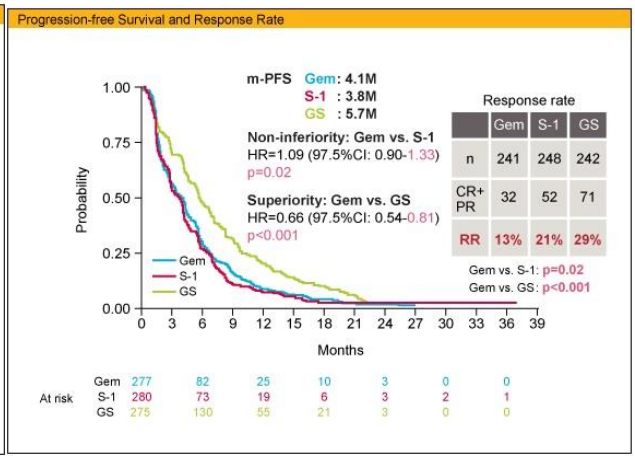
➢　GEST study [4)]

切除不能進行膵癌における GEM に対する S-1 の非劣性と GEM に対する GS の優越性を検証した無作為化比較第 III 相試験

	S-1	GEM	GS
全生存期間	9.7 ヶ月	8.8 ヶ月	10.1 ヶ月
無再発生存期間	3.8 ヶ月	4.1 ヶ月	5.7 ヶ月
奏功率	21%	13%	29%

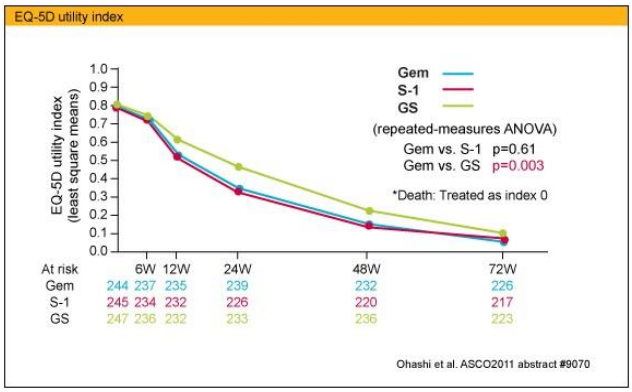
GEM 単剤に対する S-1 単剤の非劣性が証明された。





GI cancer-net

QOL の解析 [5)]



GI cancer-net

S-1 は GEM に対して QOL への悪影響を伴わずに非劣性が検証された。

［副作用］

➢ JASPAC—01 試験[1)]　術後補助化学療法

	GEM			S-1		
	全 Grade	Grade3	Grade4	全 Grade	Grade3	Grade4
白血球減少	94%	32%	13%	56%	4%	5%
好中球減少	96%	45%	27%	75%	11%	2%
Hb 低下	99%	9%	8%	93%	9%	5%
血小板減少	70%	2%	7%	43%	0	5%
AST 増加	76%	5%	0	63%	1%	0
ALT 増加	78%	4%	0	56%	1%	0
Bili 増加	13%	0	1%	45%	1%	0
Cr 増加	9%	0	1%	45%	1%	0
倦怠感	69%	5%	0	66%	5%	1%
口内炎	14%	0	0	40%	3%	0
食欲不振	55%	55	1%	64%	8%	0
嘔気	52%	2%	1%	45%	4%	0
嘔吐	25%	1%	1%	22%	2%	0
下痢	34%	0	0	47%	4%	4%
発熱	36%	1%	0	25%	3%	0
発熱性 好中球減少	2%	2%	0	1%	1%	0
感染	8%	3%	1%	7%	1%	0

➢ GEST study[4)]　切除不能進行膵癌

Grade3 以上の有害事象発生率

	GEM	S-1	GS
白血球減少	18.7%	3.7%	37.8%
好中球減少	41.0%	8.8%	62.2%
血小板減少	11.0%	1.5%	17.2%
Hb 低下	14.3%	9.6%	17.2%
AST 増加	15.0%	5.9%	10.9%
ALT 増加	15.0%	7.7%	12.0%
Bili 増加	9.5%	14.3%	8.6%
倦怠感	3.7%	6.6%	4.9%
発疹	0.7%	0.7%	4.1%
食欲不振	7.3%	11.4%	9.4%
下痢	1.1%	5.5%	4.5%
口内炎	0	0.7%	2.2%

嘔気	1.8%	1.8%	4.5%
嘔吐	0.7%	1.5%	4.5%
発熱性好中球減少	0.4%	0.4%	1.9%
感染	2.2%	2.6%	2.2%
肺炎	1.8%	0	0.7%

［文献］

1) Uesaka K, et al. Lancet 388: 248-257, 2016
2) Okusaka T, et al. Cancer Chemother Pharmacol 61:615-621, 2008
3) Todaka A, et.al. Jpn J Clin Oncol 40:567-572, 2010
4) Ueno H, et al. J Clin Oncol 31: 1640-1648, 2013
5) Hagiwara Y, et al. ESMO open 2017;2 e000151. doi:10.1136/esmoopen-2016-000151

-GS 療法-

ゲムシタビン/S-1 による２剤併用療法

［適応］ 切除不能進行再発膵癌

［投与スケジュール］

		3週1コース				
薬剤	投与量	day1	day8	day14	休薬	day22
ゲムシタビン(静注)	1000 mg/m^2/day	↑	↑		1 週	↑
S-1(経口)	60-100mg/day	←―――	―――	―――→		←―――

＜投与例＞

経口：S-1 60-100 mg/day 内服　　　朝，夕　　Day1(朝食後)～14(夕食後)

①グラニセトロン静注 3mg　１バック　　30 分

②生食 100ml+ゲムシタビン 1000 mg/m^2　　30 分

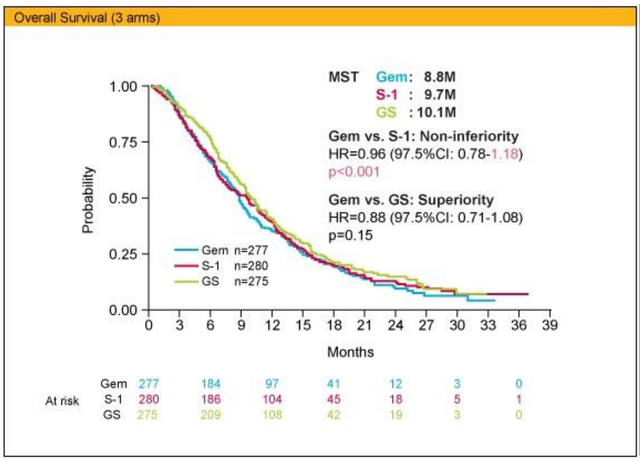
［治療成績］

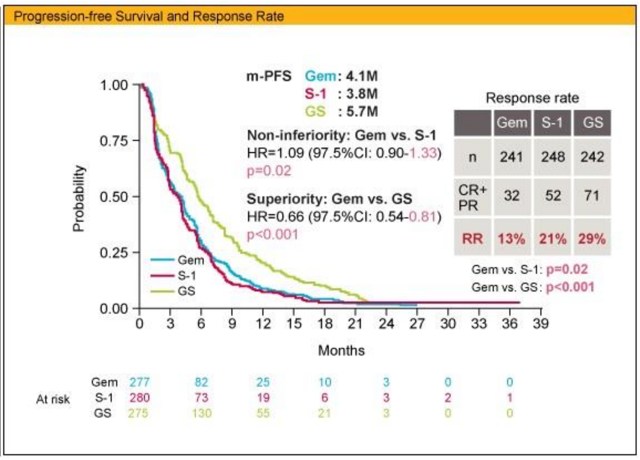
➢ GEST study [1] 無作為化比較第 III 相試験

(1)切除不能進行膵癌における GEM に対する S-1 の非劣性

(2)GEM に対する GS の優越性

	S-1	GEM	GS	GEM vs.GS の有意性
全生存期間	9.7 ヶ月	8.8 ヶ月	10.1 ヶ月	HR 0.88(97.5%CI 0.71-1.08) p=0.15
無再発生存期間	3.8 ヶ月	4.1 ヶ月	5.7 ヶ月	HR 0.66 (97.5%CI 0.54-0.61) p<0.001
奏功率	21%	13%	29%	

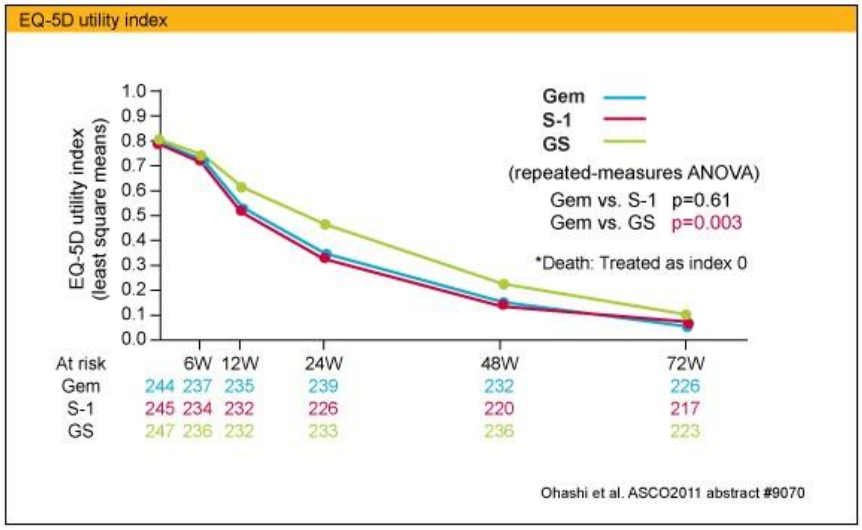




GI cancer-net

GS は GEM に対して OS に関して有意差を認めなかったが、PFS は有意に改善した。

(3)QOL の解析[2]：GS は GEM に対して有意に良好な QOL を示した。



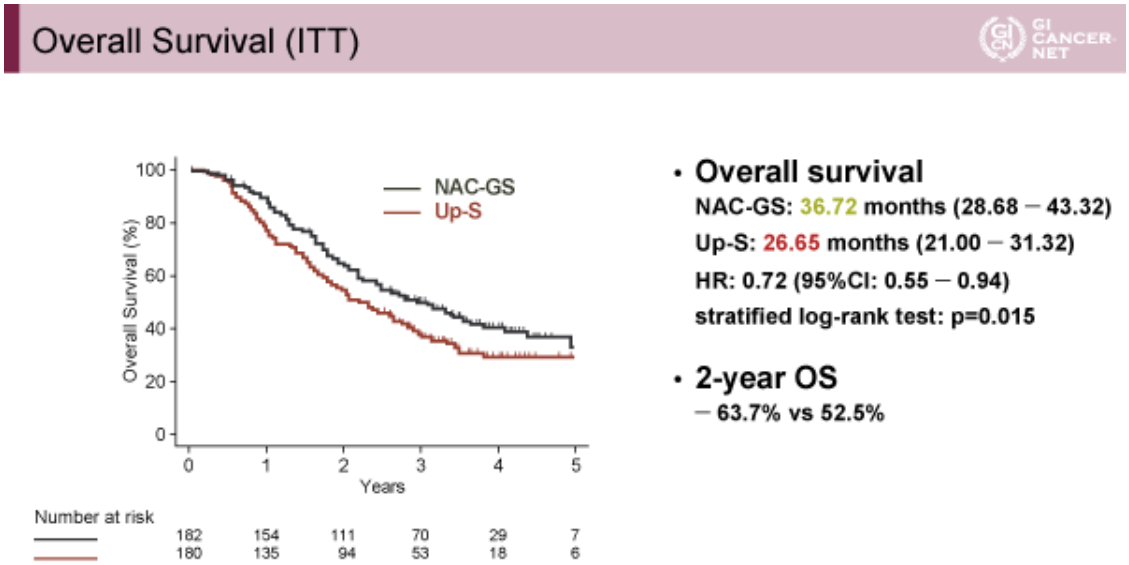
GI cancer-net

GS は GEM に比較して OS では優越性は認めなかったため、標準治療にはならないが、PFS の有意な改善と併用療法にもかかわらず、GEM に比較して QOL が良好であった。

➢ Prep-02/JSAP-05 試験[3]　切除可能膵癌に対する術前 GS 療法と術後 S-1 の無作為化第 II/III 相試験

	術前 GS	術後 S-1	HR[95%CI]
全生存期間	36.72 ヶ月	26.65 ヶ月	0.72[0.55-0.94]
2 年生存率	63.7%	52.5%	

切除可能膵癌に対する術前 GS 療法は術後 S-1 補助化学療法より生存期間延長を示し、標準治療と成り得る。



GI cancer-net

［副作用］

GEST study [1)]　　Grade3 以上の有害事象発生率

	GEM	S-1	GS
白血球減少	18.7%	3.7%	37.8%
好中球減少	41.0%	8.8%	62.2%
血小板減少	11.0%	1.5%	17.2%
Hb 低下	14.3%	9.6%	17.2%
AST 増加	15.0%	5.9%	10.9%
ALT 増加	15.0%	7.7%	12.0%
Bili 増加	9.5%	14.3%	8.6%
倦怠感	3.7%	6.6%	4.9%
発疹	0.7%	0.7%	4.1%
食欲不振	7.3%	11.4%	9.4%
下痢	1.1%	5.5%	4.5%
口内炎	0	0.7%	2.2%
嘔気	1.8%	1.8%	4.5%
嘔吐	0.7%	1.5%	4.5%
発熱性好中球減少	0.4%	0.4%	1.9%
感染	2.2%	2.6%	2.2%
肺炎	1.8%	0	0.7%

［文献］

1) Ueno H, et al. J Clin Oncol 31: 1640-1648, 2013
2) Hagiwara Y, et al. ESMO open 2017;2 e000151. doi:10.1136/esmoopen-2016-000151
3) Unno M, et al. JJCO 37, suppl.189. doi10.1200/jco.2019.37.4_suppl.189

ーnabPTX/GEM(GnP)療法ー

ゲムシタビン/アブラキサンによる2剤併用療法

［適応条件］　転移性膵癌

［投与スケジュール］

薬剤	投与量	Day1	Day8	Day15	
アブラキサン(静注)	125mg/㎡/day	↑	↑	↑	1週休薬
ゲムシタビン(静注)	1000 mg/㎡/day	↑	↑	↑	1週休薬

4週1コース

＜投与例＞

① アロキシ0.75mg バック＋デキサート6.6mg　30分

② アブラキサン125mg/㎡＋生食（アブラキサン1Vあたり生食20ml）　30分

③ 生食50ｍｌフラッシュ

④ ゲムシタビン1000 mg/㎡＋生食（ゲムシタビン200mgあたり5ml以上で溶解）30分

⑤ 生食50ｍｌフラッシュ

［特徴］

従来のパクリタキセル製剤は溶媒としてクレモホール EL 及び無水エタノールを使用していたため、過敏症予防のための前投薬を行う必要があったが、アブラキサンはそれらの溶媒を使用していないため、前投薬は必須ではなくなり点滴時間が大幅に短縮された。

［禁忌］

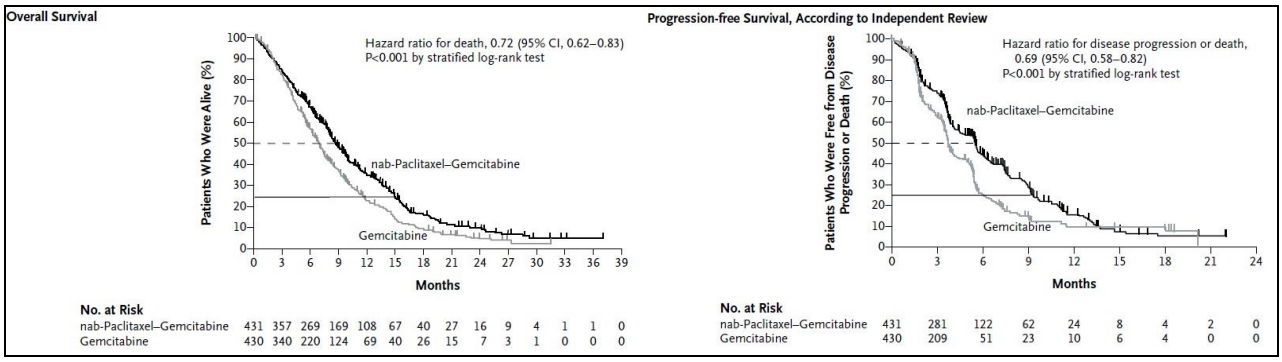
アルブミンに対して過敏症の既往歴のある患者（アブラキサンは人血清アルブミンを含むため）

［治療効果］

MPACT試験[1)]　転移性膵癌に対するGEN単剤とGEM/nab-PTXの第III相無作為化比較試験

	GEM	GEM/nab-PTX	HR [95%CI]
全生存期間	6.7ヶ月	8.5ヵ月	0.72 [0.62-0.83]
無増悪生存期間	3.7ヵ月	5.5ヵ月	0.69 [0.58-0.82]
奏功率	23%	7%	3.12 [2.18-4.66]

GEM/nab-PTXはGEM単剤より、OSもPFSも有意に良好であった。



［副作用とその対策］

主な副作用は、疲労 54%、脱毛 50%、悪心 49%。

Grade3 以上	GEM/nab-PTX	GEM
好中球減少	38%	27%
白血球減少	31%	16%
貧血	13%	12%
血小板減少	13%	9%
疲労	17%	7%
末梢性ニューロパチー	17%	<1%
下痢	6%	1%

Grade3 以上の末梢性ニューロパチー	GEM/nab-PTX	GEM
初回発現までの期間（中央値）	140 日	113 日
Grade2 に改善するまでの期間（中央値）	21 日	29 日
Grade1 以下に改善するまでの期間（中央値）	29 日	—
Nab-PTX の再開	44%	—

・ 末梢神経障害に対しては適切な減量・休薬を行うか、牛車腎気丸やビタミン B6(ピドキサール),B12(メチコバール)を投与する。
・ 筋肉痛,関節痛に対しては非ステロイド消炎鎮痛剤を投与する。

［文献］

１） Von Hoff DD, et al. N Eng J Med 369:18, 1691-1703, 2013

ーFOLFIRINOX 療法ー

5FU/ロイコボリン/イリノテカン/オキサリプラチンによる 4 剤併用療法。

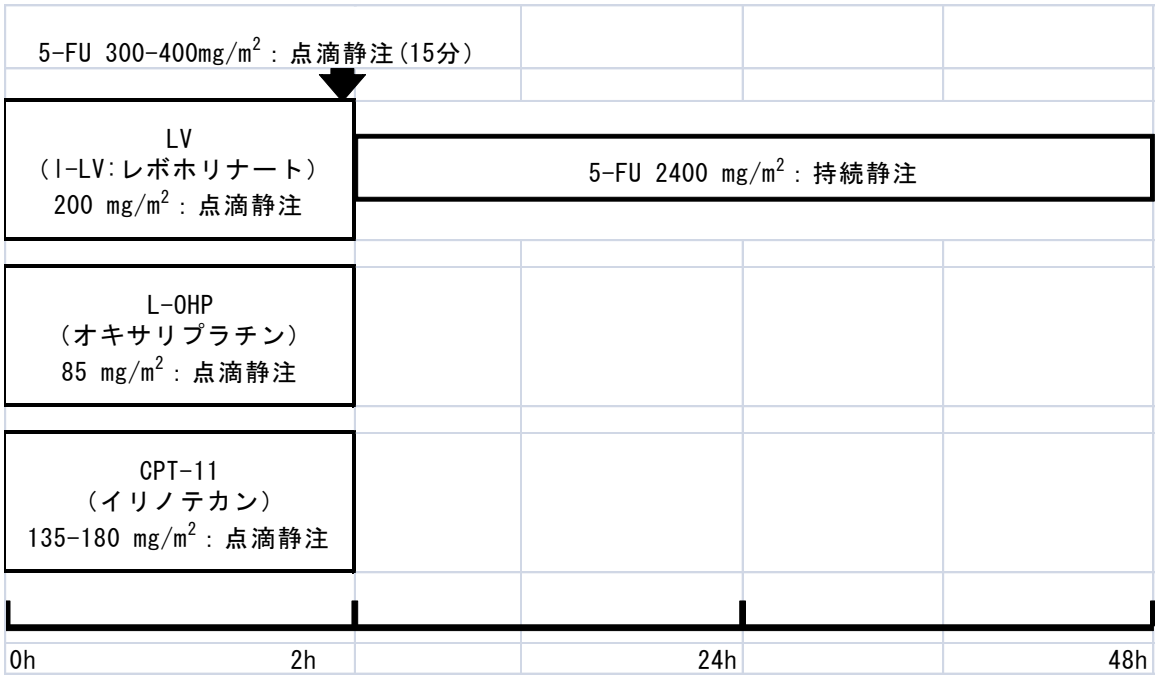
[適応]治癒切除不能進行膵癌

[特徴]

- 治癒切除不能な膵癌に対する 1 次治療の一つである。
- ACCORD11 試験（第 II/III 相試験）の結果を受け、国内での第 II 相試験が実施され同様の抗腫瘍効果および容認性が認められ、2013 年 12 月に承認された。

患者選択：FOLFIRINOX 療法、適正使用情報　改訂版を参照（2018 年 6 月）
特に膵臓診療ガイドライン 2016 年版において、患者の PS や骨髄機能などの臓器機能が保持された 75 歳までの患者に行うべき。

[投与方法]（文献 1 改変）



＜投与例＞

◆　1 日目

①制吐剤予防投与

5-HT3 受容体拮抗薬＋デキサメタゾン 3.3～9.9mg＋選択的 NK1 受容体拮抗薬の併用。

②l-LV	200mg/m2＋5%ブドウ糖液または生食 250ml	2 時間
②L-OHP	85mg/m2＋5%ブドウ糖液 250ml	2 時間
②CPT-11	150mg/m2＋5%ブドウ糖液または生食 250ml	2 時間
③5-FU	400mg/m2＋生食 100ml	15 分
④5-FU	2400mg/m2＋生食 160ml（インフューザーポンプ）	46 時間

◆　化学療法 2-4 日目
　デキサメタゾン（経口）　1～8mg/日　朝・夕
★血液検査
ケモ 1 日目：投与 24 時間以内の採血
ケモ 3、5、8、11、14 日目：血算・血液像・生化学検査（特に T-Bil）
発熱が出現した場合にはその都度採血を行い好中球減少の有無を確認する。

【modified FOLFIRINOX について】
副作用出現率が高率であることから Modify された Regimen があり、国内の癌拠点病院では Modify された Regimen（第 II 相試験[2)]）が主に使用されている。
①5-FU 急速静注の省略
②CPT-11 の 180mg/m2⇒150mg/m2 への減量
★当院においても mFOLFIRINOX を推奨する。

[治療成績][2,3)]

	遠隔転移（１次）　海外	遠隔転移（1 次）国内
奏効率	35.1%	37.7%
無増悪生存期間	6.1 か月	5.5 か月
生存期間中央値	10.2 か月	11.2 か月

[副作用][2,3)]　血液毒性、特に好中球減少の発現率が 70%

	発現頻度　海外（%）	発現頻度　国内（%）
発熱性好中球減少症	4.1	8.7
好中球減少(Grade3 以上)	12.2	47.8
血小板減少(Grade3 以上)	9.5	2.9
貧血（Grade3 以上）	5.4	4.3
下痢（Grade3 以上）	16.2	10.1
疲労（Grade3 以上）	12.2	－
悪心・嘔吐(Grade3 以上)	2.7	8.7
神経障害（Grade3 以上）	2.7	5.8
胆道炎（Grade3 以上）	－	5.8
食欲不振（Grade3 以上）	－	15.9

［減量・中止・再開基準］

【減量基準】（1 改変）

<table>
<tr><th>副作用</th><th>程度</th><th colspan="5">減量方法</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>CPT-11</td><td>L-OHP</td><td>5-FU
（急注）</td><td>5-FU
（持続）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">好中球減少</td><td>以下のいずれかの条件を満たす場合
①「2 サイクル目以降の投与可能条件」を満たさず投与を延長
②500/mm3 未満が 7 日間以上持続
③感染症または下痢を併発し、かつ 1000/mm3 未満
④発熱性好中球減少症</td><td rowspan="3">➡</td><td colspan="2" rowspan="3">①CPT-11 を優先的に減量。
②CPT-11 の投与レベルが L-OHP の投与レベルより低い場合は、CPT-11 と同じ投与レベルまで L-OHP を減量。
③投与レベルが Level-3 に達した時点で当該薬剤の投与を中止。</td><td rowspan="3">中止</td><td rowspan="3"></td></tr>
<tr><td rowspan="2">下痢（水様便）</td><td>38 度以上の発熱を伴う</td></tr>
<tr><td>Grade3 以上</td><td colspan="3">➡</td><td>減量</td></tr>
<tr><td>血小板減少</td><td>以下のいずれかの条件を満たす場合
①「2 サイクル目以降の可能条件」を満たさず投与を延長
②50000/mm3 未満</td><td>➡</td><td colspan="2">①CPT-11 を優先的に減量。
②CPT-11 の投与レベルが L-OHP の投与レベルより低い場合は、CPT-11 と同じ投与レベルまで L-OHP を減量。
③投与レベルが Level-3 に達した時点で当該薬剤の投与を中止。</td><td>中止</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="2">総ビリルビン</td><td>2.0mg/dL ＜ － ≦ 3.0mg/dL</td><td>➡</td><td>減量
(120mg/m2)</td><td colspan="3" rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>3.0mg/dL＜</td><td>➡</td><td>減量
(90mg/m2)</td></tr>
<tr><td>粘膜炎
手足症候群</td><td>Grad3 以上</td><td colspan="3">➡</td><td colspan="2">減量</td></tr>
<tr><td>末梢神経障害</td><td>投与当日に Grade2</td><td colspan="2">➡</td><td>減量
(65mg/m2)</td><td colspan="2"></td></tr>
</table>

	投与当日に Grade3	➡	休薬 （回復後に 65mg/m2 で投 与）	
	Grade4	➡	中止	

【減量時投与基準】（１改変）

投与レベル	L-OHP	CPT-11	5-FU		I -LV
			急速静注	持続静注	
Level 0 （投与開始時）	85mg/m2	180mg/m2	400mg/m2	2400mg/m2	85mg/m2
Level-1	65mg/m2	150mg/m2	中止	1800mg/m2	
Level-2	50mg/m2	120mg/m2		1200mg/m2	
Level-3	中止	中止		中止	

【2 サイクル目以降の開始基準】（1 改変）

観察/検査項目	条件
好中球数	1500/mm3 以上
血小板数	75000/mm3 以上
総ビリルビン	ULN×1.5 以下かつ黄疸を認めない
下痢（水様便）	認めない
末梢神経障害	Grade2 以下
感染症	有しない
腸管麻痺・腸閉塞	認めない
間質性肺炎・肺線維症	ない
多量の腹水・胸水	認めない
重篤な心疾患	有しない
全身状態（PS）	0-1
過敏症の既往	ない

［参考文献］

1) FOLFIRINOX 療法（治癒切除不能な膵癌）　適正使用情報　日本膵臓学会監修
2) Stein SM, et al. Br J Cancer 114:737-743, .2016. doi: 10.1038/bjc.2016.45.
3) Okusaka T, et al. Cancer Sci. 105:1321-1326. 2014. doi: 10.1111/cas.12501.

ーNal-IRI/FL 療法ー

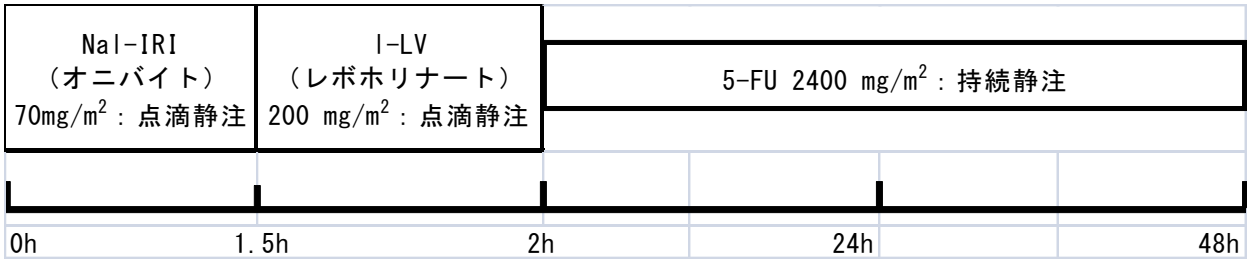
リポソーマルイリノテカン(Nal-IRI)・5FU/LV による併用療法

[適応]ゲムシタビンを含む化学療法後の転移性膵癌に対する二次治療

[特徴][1)]

- イリノテカンをリポソームのナノ粒子に封入したリポソーム型イリノテカン製剤。
- リポソームへの封入による血漿中循環時間を延長する。
- 血管透過性亢進および滞留性亢進に伴いと腫瘍への集積を増加する。
- 腫瘍組織でのイリノテカンの代謝物 SN-38 の暴露時間延長による抗腫瘍活性を増強する。

[投与スケジュール]



＜投与例＞

生食 100ml

①アロキシ 7.5mg＋デキサート 9.9mg＋生食 100ml　30 分

②オニバイト 70mg/m2+5%ブドウ糖液 500ml　90 分

③レボホリナート 200mg/m2＋5%ブドウ糖液 250ml　120 分

④フルオロウラシル 2400mg/m2+生食（インフューザー・ポンプ）　46 時間

[投与可能条件]

投与予定日に確認し、条件を満たす状態に回復するまで延期する。

好中球数	1500/mm3 以上
発熱性好中球減少症	1500/mm3 以上かつ感染がない
血小板数	10 万以上
下痢	Grade1 またはベースライン
その他の副作用	Grade1 またはベースライン

＊注意：*UGT1A1*6* もしくは *UGT1A1*28* のホモ接合体またはヘテロ接合体の患者では、**オムニバイトの開始量を 50mg/m² に減量**し、忍容性が良好な場合は、**2 コース目から 70mg/m²** にすることを考慮すること。

● 国内第 II 相試験[2)]における *UGT1A1* 遺伝子多型と有害事象

UGT1A1*6 又は*28 遺伝子多型種類	Grade3 以上の好中球減少	Grade3 以上の下痢
遺伝子多型を有しない患者	7%	18.6%
UGT1A1*6 又は*28 のホモ接合体 又はヘテロ接合体を有する患者	33.3%	0%

● 海外第 III 相試験[3)]における *UGT1A1* 遺伝子多型と有害事象

UGT1A1*28 遺伝子多型種類	Grade3 以上の好中球減少	Grade3 以上の下痢
UGT1A1*28 のホモ接合体を有する患者	13.6%	12.7%
UGT1A1*28 のホモ接合体を有しない患者	28.6%	14.3%

［投与量の調整］

● 投与再開時の減量基準

前回の投与後に以下の条件に該当する副作用出現時は、該当するごとに以下の減量を行う。

副作用	程度	減量方法
好中球減少	Grade3 以上または発熱性好中球減少	オニバイト及び 5FU を 1 段階減量
白血球減少	Grade3 以上	
血小板減少		
下痢		
悪心・嘔吐	Grade3 以上（制吐療法でも発現した場合）	オニバイトを 1 段階減量
その他	Grade3 以上	オニバイト及び 5FU を 1 段階減量

● 減量時の投与量

UGT1A1*6 もしくは*28 のホモ接合体もヘテロ接合も有さない患者

	オニバイト	フルオロウラシル
開始用量	70mg/m^2	2400mg/m^2
第 1 段階減量	50mg/m^2	1800mg/m^2
第 2 段階減量	43mg/m^2	1350mg/m^2
第 3 段階減量	中止	中止

UGT1A1*6 もしくは*28 のホモ接合体またはヘテロ接合のどちらかを有する患者

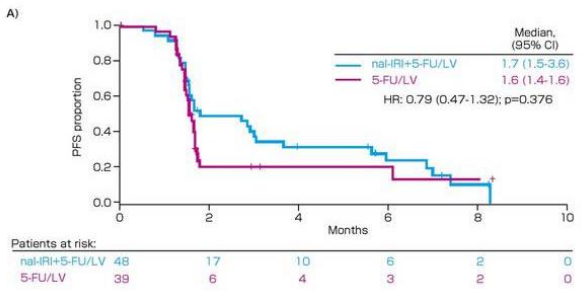
	オニバイト	フルオロウラシル
開始用量	50mg/m^2	2400mg/m^2
第 1 段階減量	43mg/m^2	1800mg/m^2
第 2 段階減量	35mg/m^2	1350mg/m^2
第 3 段階減量	中止	中止

［治療成績］

➢ 国内第 II 相試験[2)]

無増悪生存期間の比較

	Nab-IRI+5FU/LV	5FU/LV	HR [95%CI]
独立中央判定委員会評価	1.7 ヵ月	1.6 ヶ月	0.79 [0.47-1.32], p=0.376
治検担当医師評価	2.7 ヶ月	1.5 ヶ月	0.60 [0.66-0.98], p=0.039



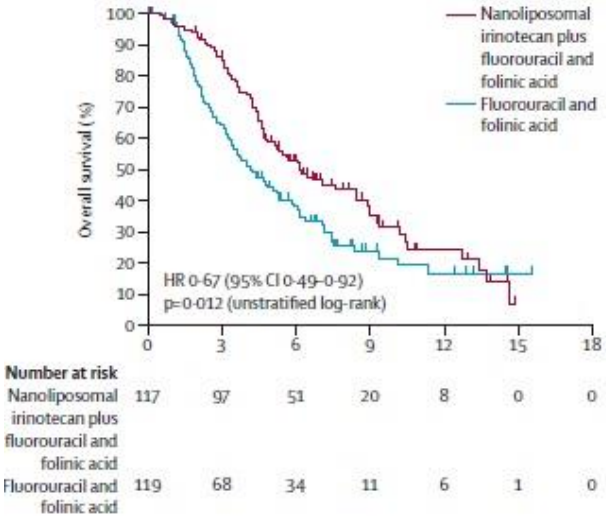
独立中央判定委員会評価

治検担当医師評価

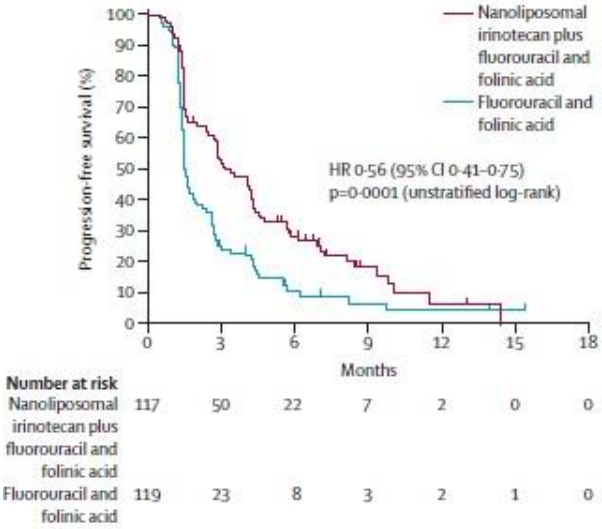
独立中央判定委員会評価では有意差はなかったが、治検担当医師評価では有意差を認めた。

➢ NAPOLI-1 試験[3)]ゲムシタビン投与後に増悪した転移性膵癌に対する海外第 III 相試験

	Nab-IRI+5FU/LV	5FU/LV	HR [95%CI]
生存期間	6.1 ヶ月	4.2 ヶ月	0.67 [0.49-0.92]
無増悪生存期間	3.1 ヵ月	1.5 ヶ月	0.56 [0.41-0.75]
CA19-9 がベースライン値から 50%以上低下した患者割合	28%	9%	p=0.0006



OS



PFS

Nab-IRI+5FU/LV は 5FU/LV に対して、OS、PFS で有意に良好。

[副作用]

➢ 国内第 II 相試験 [2)]

	Nab-IRI+5FU/LV	5FU/LV
Grade3 以上の有害事象	78%	37%
好中球減少	37%	3%
白血球減少	20%	0
下痢	17%	3%
低ナトリウム血症	9%	0
貧血	7%	3%
胆管炎	7%	0%
低カリウム血症	7%	0%
倦怠感	2%	3%
発熱性好中球減少症	2%	0
嘔気	2%	3%

➢ NAPOLI-1 試験 [3)]

	Nab-IRI+5FU/LV		5FU/LV	
	全 Grade	Grade3/4	全 Grade	Grade3/4
下痢	59%	13%	26%	4%
嘔吐	52%	11%	26%	3%
嘔気	51%	8%	34%	3%
食欲不振	44%	4%	32%	2%
倦怠感	40%	14%	28%	4%
好中球減少	39%	27%	5%	1%
貧血	38%	9%	23%	7%
低カリウム血症	12%	3%	9%	2%

［文献］

1) 上野誠. 癌と化学療法　47:955-962, 2020
2) Ioka T, et al. ESMO Asia Congress 2019.22-24 November 2019, Singapore
3) Wang-Gillan A, et al. Lancet 387:545-557, 2016