

研究課題名：切除不能局所進行膵がんに対する標準的化学放射線療法の確立に関する研究

課題番号：H23-がん臨床-一般-006

研究代表者：杏林大学医学部内科学腫瘍内科 教授 古瀬 純司

1. 本年度の研究成果

1) 本研究の全体像

現在、切除不能局所進行膵癌に対する標準的治療法としてはゲムシタビン(GEM)による化学療法が広く用いられているが、長期生存を期待した化学放射線療法も行われる。しかし、化学療法と化学放射線療法のいずれが適切か明らかではなく、推奨されるべき化学放射線療法も確立していない。本研究の目的は、切除不能局所進行膵癌に対する最も効果的な標準治療を確立することである。

本試験は日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG) 肝胆膵グループで実施し、次の2段階で臨床試験を進めている。

第一段階：S-1 併用化学放射線療法と GEM 化学療法先行 S-1 併用化学放射線療法とのランダム化第Ⅱ相試験 (JCOG1106 試験) により、より有望な化学放射線療法を選択する。

第二段階：GEM による標準化学療法と上記のランダム化第Ⅱ相試験で選択した治療法との第Ⅲ相試験を行い、切除不能局所進行膵癌に対する標準治療を確立する。

2) 本年度の研究成果

第一段階として計画した S-1 併用化学放射線療法と GEM 化学療法先行 S-1 併用化学放射線療法とのランダム化第Ⅱ相試験 (JCOG1106 試験) は、予定症例数 100 例、登録期間 2 年、追跡期間 1 年の予定で、2012 年 1 月より登録開始となった。2013 年 12 月末が登録終了の予定のところ、2013 年 9 月 20 日までに 102 例が登録され、3 ヶ月以上前倒して登録が終了した。現在追跡調査中である。

重篤な有害事象報告として、プロトコール治療中および最終プロトコール治療日から 30 日以内の死亡 1 例 (治療関連と考えられる間質性肺炎)、Grade 4 非血液毒性 2 例 (肺臓炎、肝障害) が報告されているが、試験の中断を要する重篤な有害事象は報告されていない。2013 年 5 月 10 日付の調査では登録 62 例の全生存期間中央値推定不能、1 年生存割合 66.5%、無増悪生存期間中央値 309 日、1 年無増悪生存割合 43.4%と、良好な経過が得られている。

2. 前年度までの研究成果

本研究班は 2011 年度より開始され、初年度 JCOG1106 試験の研究計画を立案し、同年 10 月 14 日、JCOG プロトコール審査委員会での承認を得た。

試験の概要は次の通りである。

【目的と試験デザイン】

S-1 放射線療法と導入 GEM+S-1 放射線療法の有効性と安全性を評価し、より有望な治療法を選択する。主要評価項目は全生存期間と設定した。

【対象患者】

膵腫瘍からの組織生検あるいは細胞診により腺癌が確認され、画像診断により遠隔転移がなく、腹腔動脈幹もしくは上腸間膜動脈への浸潤のために切除不能と診断される局所進行膵癌、原発巣と転移リンパ節が呼吸性移動を含めて 10cm×10cm 以内の照射野に含まれる症例

を対象とする。

【治療法】

A 群：S-1 放射線療法

放射線療法は1回1.8Gy、28回照射、計50.4Gyを照射する。S-1は80mg/m²を照射日のみ朝夕に分けて内服する。

B 群：導入GEM+S-1放射線療法

GEMは1回1000mg/m²/day、30分点滴静注、週1回、3週投与1週休薬を1サイクルとして、3サイクル実施する。その後28日以内に、A群と同様の化学放射線療法を行う。

A, B 群共通：S-1併用化学放射線療法終了後、維持療法として標準治療であるGEM化学療法を増悪もしくは忍容できない毒性出現まで行う。

【統計学的考察】

臨床的仮説を「導入GEM+S-1放射線療法群が生存曲線のハザード比の点推定値で上回る場合、あるいは、点推定値で劣っていてもその程度がわずかである場合（ハザード比が1.1858以下である場合）、導入GEM+S-1放射線療法を有望な治療法である」とした場合、80%以上の確率で正しい選択が行えるには、Simonの選択デザイン変法に基づいて、必要適格例数は1群49例となる。若干の不適格例を見込んで両群計100例と設定した。登録期間2年（4.17例/月を見込む）、追跡期間1年

試験の進捗状況は次の通りである。

各施設の倫理委員会での審査を経て、2012年1月より症例登録が開始され、初年度10例が登録された。

2年度目は年間51例と予定通りのペースで登録を進めた（4.25/月登録）。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

現在、切除不能局所進行膵癌に対する治療として、GEM化学療法が標準的な治療として位置づけられているが、十分な治療成績とは言えない。本研究ではGEM化学療法とS-1を用いた新しい化学放射線療法との併用により、予後の改善を目指す。また、化学療法を先行させることの有用性が確認できれば、毒性の強い化学放射線療法を適切な患者のみに実施することが可能となり、患者のみならず医療業務や医療経済上も効率的かつ有効な治療戦略に基づいた標準治療が確立できるものと考えられる。

最近、切除不能膵癌に対する化学療法として、転移例を対象にFOLFIRINOX療法とGEM+ナブパクリタキセル（G-NP）併用療法がGEMを上回る治療成績を示した。FOLFIRINOX療法はわが国でも2013年12月に適応承認が予定されている。G-NP療法も日本人における安全性と有効性を確認する治験が実施され、続いて適応が承認されるものと期待されている。これらの新しい治療を含め、従来のGEM単独を始めとする化学療法ならびに化学放射線療法の適切な治療選択と確実な実施が必要である。本研究班を中心に切除不能膵癌に対する標準治療の確立とその普及を進めることは、難治癌である膵癌治療の進歩に大きく貢献するものと考えられる。

4. 倫理面への配慮

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設け、試験参加による不利益を最小化する。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびへ

ルシンキ宣言に従い以下を遵守する。

- 1) 研究実施計画書に対し、倫理審査委員会で承認された施設のみから患者登録を行う。
- 2) 全ての患者で登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。
- 4) 研究の第三者的監視： JCOG に所属する研究班は共同で、Peer review と外部委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織し、科学性と倫理性の確保に努めている。本研究も、JCOG のプロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、科学性と倫理性を確保する。

5. 発表論文

- 1) Mitsunaga S, Ikeda M, Shimizu S, Ohno I, Furuse J, Inagaki M, Higashi S, Kato H, Terao K, Ochiai A. Serum levels of IL-6 and IL-1 β can predict the efficacy of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 2013;108:2063-9.
- 2) Ueno H, Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, Yanagimoto H, Boku N, Fukutomi A, Sugimori K, Baba H, Yamao K, Shimamura T, Sho M, Kitano M, Cheng AL, Mizumoto K, Chen JS, Furuse J, Funakoshi A, Hatori T, Yamaguchi T, Egawa S, Sato A, Ohashi Y, Okusaka T, Tanaka M. 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.
- 3) Furuse J, Ishii H, Okusaka T. The hepatobiliary and pancreatic oncology (HBPO) group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG): History and future direction. Jpn J Clin Oncol 2013;43:2-7.
- 4) Ikeda M, Ioka T, Ito Y, Yonemoto N, Nagase M, Yamao K, Miyakawa H, Ishii H, Furuse J, Sato K, Sato T, Okusaka T. A multicenter phase II trial of S-1 with concurrent radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85:163-9.
- 5) Ioka T, Katayama K, Tanaka S, Takakura R, Ashida R, Kobayashi N, Taniai H. Safety and effectiveness of gemcitabine in 855 patients with pancreatic cancer under Japanese clinical practice based on post-marketing surveillance in Japan. Jpn. J. Clin. Oncol 2013; 43, 139-4

6. 研究組織

① 研究者名	② 分担する研究項目	③ 所属研究機関及び現在の専門（研究実施場所）	④ 所属研究機関における職名
古瀬 純司	研究立案、実施、研究総括	杏林大学医学部、内科学腫瘍内科	教授
石井 浩	研究立案、実施、研究立案、研究組織の事務局	がん研究会有明病院、消化器内科	ペプチドワクチン療法担当副部長
奥坂 拓志	研究立案、実施	国立がん研究センター中央病院、肝胆膵内科	肝胆膵内科科長
福富 晃	研究立案、実施、研究事務局	静岡県立静岡がんセンター、消化器内科	医長
宮川 宏之	研究立案、実施	札幌厚生病院、第2消化器科	第2消化器科主任部長

行澤 齊悟	研究立案、実施	栃木県立がんセンター、腫瘍内科	医長
佐田 尚宏	研究立案、実施	自治医科大学、消化器・一般外科学	教授
山口 研成	研究立案、実施	埼玉県立がんセンター、消化器内科	科長兼部長
山口 武人	研究立案、実施	千葉県がんセンター、消化器内科	副病院長
池田 公史	研究立案、実施	国立がん研究センター東病院、肝胆膵内科	肝胆膵内科長
大川 伸一	研究立案、実施	神奈川県立がんセンター、消化器内科	副院長
田中 克明	研究立案、実施	横浜市立大学附属市民総合医療センター、 消化器内科学	教授
木田 光広	研究立案、実施	北里大学東病院、消化器内科学	准教授
水野 伸匡	研究立案、実施	愛知県がんセンター中央病院、 消化器内科	消化器内科医長
細川 歩	研究立案、実施	富山大学医学部附属病院、 消化器病学、腫瘍内科学	講師
片山 和宏	研究立案、実施	大阪府立成人病センター、肝胆膵内科	肝胆膵内科主任部長
中森 正二	研究立案、実施	大阪医療センター、 肝胆膵外科	統括診療部長
柳本 泰明	研究立案、実施	関西医科大学附属枚方病院、肝胆膵外科	講師
井口 東郎	研究立案、実施	四国がんセンター、 臨床研究センター腫瘍内科	臨床研究センター長
古川 正幸	研究立案、実施	九州がんセンター、 消化器病	統括診療部長
伊藤 鉄英	研究立案、実施	九州大学大学院医学研究院、 病態制御内科学	准教授
伊藤 芳紀	研究立案、実施、 放射線治療総括	国立がん研究センター中央病院、 放射線治療科、放射線腫瘍学	外来医長
中村 聡明	研究立案、実施、 放射線治療事務局	京都府立医科大学、放射線治療	特任講師
横須賀 収	研究立案、実施	千葉大学大学院医学研究院、 消化器・腎臓内科学	教授
佐野 圭二	研究立案、実施	帝京大学医学部、外科学講	教授
清水 京子	研究立案、実施	東京女子医科大学、消化器内科	准教授
峯 徹哉	研究立案、実施	東海大学医学部、内科学系消化器内科	教授
東 健	研究立案、実施	神戸大学大学院医学研究科、 内科学講座消化器内科学分野	教授