

16-15 進行膵・胆道がんに対する標準的全身化学療法的确立に関する研究

主任研究者 国立がんセンター東病院 古瀬 純 司

研究成果の要旨

本研究班の目的は、前向き臨床試験により膵・胆道がんにおける標準的全身化学療法を確立することである。切除不能局所進行膵がんにおける標準治療は5-FU併用化学放射線療法とされているが、有害事象も高率に認められ、実施困難な例も多い。ゲムシタピン(GEM)は膵がんに対する標準治療薬として広く使われており、局所進行膵がんにおいても化学放射線療法と同等の有効性が期待されている。本研究班では局所進行膵がんに対するGEM単独の前向き臨床第II相試験を計画し、平成18年1月から試験を開始した。

本研究班参加施設において切除不能胆道がんの治療法に関する症例調査を行ったところ、約50%の症例で全身化学療法が行われていた。生存期間中央値(MST)は全身化学療法で7.6ヶ月、緩和治療で2.7ヶ月であり、全身化学療法の重要性は大きく、緩和治療に比べ予後の改善が期待できると考えられた。現在保険適応のある薬剤UFTと塩酸ドキシソルピシンによる併用化学療法の有効性を明らかにするため、24例による前期第II相試験を行った。その結果、奏効率12.5%、生存期間中央値7.6ヶ月と比較的良好な治療成績が得られたことから40例以上の症例集積を目指した後期第II相試験を実施し、平成18年3月をもって62例で登録を終了した。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
古瀬 純 司	国立がんセンター東病院 医長	進行膵・胆道がんに対する全身化学療法に関する研究
奥坂 拓 志	国立がんセンター中央病院 医長	進行膵・胆道がんに対する標準的全身化学療法的确立に関する研究
船越 颯 博	独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター 医長	Gemcitabineを用いての進行膵がんの化学療法
山雄 健 次	愛知県がんセンター中央病院 部長	超音波内視鏡下穿刺法による膵・胆道癌の診断の研究
大川 伸 一	神奈川県立がんセンター 部長	進行膵癌の新しい化学療法の開発および化学療法効果判定に関する画像診断
税所 宏 光	千葉大学大学院医学研究院 教授	進行膵・胆道がんに対する標準的全身化学療法的确立に関する研究

研究報告

1 研究目的

本研究の目的は、切除不能の進行膵がんおよび胆道がんに対する全身化学療法あるいは放射線化学療法の臨床試験を多施設共同研究として行い、標準的治療法を確立することである。

2 研究方法

1) 切除不能局所進行膵がんに対する塩酸ゲムシタピン(GEM)を用いた全身化学療法の多施設共同第II相臨床試験により、局所進行膵がんに対するGEMの有効性と安全性を検討する。2) 本研究参加施設において切除不能胆道がんにおける症例調査を行い、化学療法の臨床的意義と問題点を明らかにし、適切な臨床試験の方向を検討する。3) 切除不能進行胆道がんに対するUFTと塩酸ドキソルビシン(DXR)を用いた併用化学療法の多施設共同第II相試験を実施する。

3 研究成果

1) 進行膵がんにおける研究成果

切除不能進行膵がんに対するGEMと5-フルオロウラシル(5-FU)の無作為化比較試験により、GEMの有効性が証明されたのを受け、わが国でも2001年からGEMが標準治療薬として用いられている。一方、遠隔転移のない切除不能局所進行膵がんでは1980年代に行われた化学放射線療法と放射線単独療法および化学放射線療法と全身化学療法との無作為化比較試験から化学放射線療法が標準治療と位置づけられている。しかし化学放射線療法は、重篤な合併症の頻度も高く外来治療が困難なことから、最近ではGEMによる全身化学療法も多く行われてきており、どちらを標準治療として行うべきか混乱がみられる。

本班研究の予備調査として、2004年JCOG消化器内科グループ参加施設において症例調査を行ったところ、68%の症例で放射線化学療法が行われていたが、GEMによる全身化学療法も21%の症例で行われ、両者の生存期間に差はみられなかった。また神奈川県立がんセンターにおいても局所進行膵がん34例でGEM標準用法用量による全身化学療法が行われ、後ろ向き研究により生存期間中央値(MST)11ヶ月、1年生存率45.2%と良好な成績が報告された(大川班員報告)。以上より、局所進行膵がんに対するGEM全身化学療法と化学放射線療法の無作為化比較試験の必要性が確認された。

本研究班では、局所進行膵がんに対するGEM単独化学療法の前向き研究が国内外ともに行われていないことから、

まずGEM単独化学療法の臨床第II相試験をJCOG studyとして行うこととなった。2005年12月、JCOGのプロトコール審査会で承認されたことから、2006年1月から試験が開始されている。同試験では閾値1年生存割合を25%、期待1年生存割合を5-FU化学放射線療法と同等の40%とした。予定登録数は $\alpha=0.20$ 、検出力90%、登録期間2年、追跡期間1年から算出し、計50例とした。主要評価項目は1年生存割合であり、30%以上が得られれば、化学放射線療法との無作為化比較試験を計画する。

一方、GEM単独治療が現在膵がんに対する標準化学療法として確立したとはいえ、奏効率は10%未満、生存期間中央値は6ヶ月程度と未だ満足できるものではない。本研究班においても分担研究としていくつかの研究成果が得られている。国立病院機構九州がんセンターでは標準用法用量での治療が行えない患者に対し、症例毎に個別化最大継続可能量individual Maximal Repeatable Dose (iMRD)を決定してGEMを投与する方法を試みている。その結果、400-600mg/m²の投与が行われ、MSTが8.4ヶ月と標準法と有意な差がみられなかった(船越班員報告)、千葉大学ではGEM+S-1療法の第II相試験が行われた。その結果、奏効率48%、生存期間中央値9.3ヶ月と良好な成績が認められ、GEM単独に変わりうる治療法として期待されている(税所班員報告)。また膵がんの治療成績を向上させるためには、GEM治療後の2次治療が重要であり、国立がんセンター中央病院と東病院においてGEM耐性膵がんにおけるS-1の第II相試験を行った。2005年11月予定症例数40例の登録が終了し、追跡調査中である(奥坂班員報告)。膵がんに対する化学療法の適応においては治療前の正確な診断が必須であり、組織学的診断が要求される。愛知県がんセンターでは超音波内視鏡下穿刺法による診断を行っている。同法の合併症は380例中被膜下血腫、急性門脈閉塞、仮性脾動脈瘤破裂各1例のみと安全に施行可能であり、検体採取率98%(371/380)、感度88%(287/326)、特異度100%(54/54)、正診率90%(341/380)と優れた成績を報告した。(山雄班員報告)。

2) 進行胆道がんにおける研究成果

進行胆道がんにおける非切除治療の現状を把握するため、研究班参加施設において過去3年間の症例調査を実施した。その結果、412例中全身化学療法が49.6%と約半数で行われていることが明らかとなった。全身化学療法が行われた207例を解析したところ、奏効率9.2%、MST7.7ヶ月、1年生存率28.4%であった。疾患別の奏効率、MST、1年生存率は、肝内胆管がん(n=54)では5.6%、8.7ヶ月、34.3%、肝外胆管がん(n=37)では5.4%、10.1ヶ月、

39.6%、胆嚢がん(n=102)では10.8%、6.5ヶ月、16.9%、乳頭部がん(n=14)では21.4%、9.3ヶ月、45.7%であり、疾患による差がみられた。化学療法のレジメンは大きく5FU-based、S-1、GEM、FAM、CDDP-based、その他の6グループに分類された。化学療法の生存期間に対する効果を明らかにするため、緩和治療群143例と全身化学療法の各レジメン群との比較を行い、治療効果を評価した。16項目の交絡因子をCox回帰で調整し、治療効果のハザード比とその95%信頼区間(CI)を推定したところ、GEM 0.53 (95%CI: 0.34-0.82)、CDDP-based 0.60 (95%CI: 0.60-0.99)、S-1 0.70 (95%CI: 0.37-1.29)、FAM 0.76 (95%CI: 0.44-1.29)、5FU-based 0.81 (95%CI: 0.47-1.37)であり、GEMとCDDP-based群で有意差を認めた(p=0.004、0.045)。一方、毒性についてみると、CDDP-based群では42.6%でGrade 4以上の血液学的毒性あるいはGrade 3以上の非血液毒性を認め、他のレジメンに比べ高率であった。この結果、切除不能胆道癌において全身化学療法の必要性は大きく、緩和治療に比べ予後の改善が期待できること、奏効率、生存期間はいまだ不十分であり、今後より有効な標準的治療法の開発が必要であることが明らかとなった。今回の症例調査は後ろ向き研究であるが、生存期間に対する有効性についてはGEMが最も期待できることから、GEMを中心とした大規模比較試験を行う意義があると考えられた。

現在、わが国では、胆道がん保険適応の承認されている薬剤はUFT、塩酸ドキソルビシン(DXR)、cytarabineのみである。そこで本研究班参加8施設の多施設共同研究として、保険診療範囲での有効な治療法を確立する目的に、切除不能胆道がん患者に対するUFTとDXR併用による全身化学療法(UFD)の有効性と安全性を評価する前期臨床第II相試験を行った。24例が登録され、奏効率は12.5% (95%信頼区間:2.7-32.3%)であり、Grade 4以上の血液学的毒性あるいはGrade 3以上の非血液毒性は20%の症例に認められたのみであった。現在汎用されているUFT単独療法に変わる治療法となりうること、今後新しい治療法の参照治療となりうることから、平成17年4月、後期臨床第II相試験を開始した。同試験の主要評価項目は奏効率、副次評価項目は生存期間および有害事象とした。症例数40例にて片側有意水準を5%とした検定(出現割合に関する1標本検定)を用い、閾値奏効割合を5%、目標奏効割合を15%と設定すると、検出率は74%となることから予定登録数を40例と設定した。本試験では今後胆道がんにおける大規模比較試験の実施を目指して、参加施設を11施設に増やし、9月からは14施設で

行った。試験の登録数は平成17年11月で38例となり、班会議において討議した結果、検出率をさらに上げるため、予定登録期間の平成18年3月末まで40例を超えても登録を続けることとなった。平成18年3月末において、最終的に62例の登録が行われた。今後本試験の結果を踏まえ、標準治療の確立を目指した大規模臨床試験を計画する。

4 倫理面への配慮

本研究における臨床試験では、適切な症例選択基準、治療中止基準を設け、個々の症例の安全性を確保し、試験参加による不利益を最小限にする。さらにヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則に従い、研究実施計画書のIRB承認の得られた施設のみ症例登録を可能とする。患者さんには説明文書を用いて十分な説明を行い、患者自身による同意を本人より文書で取得する。データの取り扱いに関して、直接個人を識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報の保護を遵守する。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Furuse, J., et al., Chemoradiation therapy for Locally Advanced Pancreatic Carcinoma: Intraoperative and Conformal External Beam Radiation Therapy with or without Protracted 5-fluorouracil Infusion. Focus on Pancreatic Cancer Research. Nova Science Publishers. Loft MA, editor. New York. 33-47, 2005.
2. Ishii, H., Furuse, J., et al., Chemotherapy in the treatment of advanced gallbladder cancer. Oncology. 66: 138-142, 2005.
3. Furuse, J., et al., Phase I Study of Fixed Dose Rate Infusion of Gemcitabine in Patients with Unresectable Pancreatic Cancer. Jpn J Clin Oncol 35:733-738, 2005.
4. Ishii, H., Furuse, J., et al., Primary Tumor of Pancreatic Cancer as a Measurable Target Lesion in Chemotherapy Trials. Jpn J Clin Oncol 35:601-606, 2005.
5. Ishii, H., Furuse, J., et al., Treatment Cost of Pancreatic Cancer in Japan: Analysis of the Difference after the Introduction of Gemcitabine. Jpn J Clin Oncol 35: 526-530, 2005.

6. Yonemori, K., Furuse, J., et al., Severe drug toxicity associated with a single-nucleotide polymorphism of the cytidine deaminase gene in a Japanese cancer patient treated with gemcitabine plus cisplatin. *Clin Cancer Res* 11:2620-4, 2005.
7. Ueno, H., Furuse, J., et al., A phase I study of combination chemotherapy with gemcitabine and oral S-1 for advanced pancreatic cancer. *Oncology*. 69:421-427, 2005.
8. Ishii, H., Furuse, J., et al., Impact of gemcitabine on the treatment of metastatic pancreatic cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 20: 62-66, 2005.
9. Furuse, J., et al., A phase I study of hypofractionated Radiotherapy followed by systemic chemotherapy with full-dose gemcitabine in patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*, in press.
10. Ueno, H., Okusaka, T., et al., An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology*, 68(2-3):171-178, 2005.
11. Ikeda, M., Okusaka, T., et al., A phase II trial of uracil-tegafur (UFT) in patients with advanced biliary tract carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*, 35(8):439-443, 2005.
12. Morizane, C., Okusaka, T., et al., Chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic carcinoma in elderly patients. *Oncology*, 68(4-6):432-437, 2005.
13. Saisho, T., Okusaka, T., et al., Prognostic factors in patients with advanced biliary tract cancer receiving chemotherapy. *Hepato-Gastroenterol*, 52:1654-1658, 2005.
14. Honda, T., Okusaka, T., et al., Possible detection of pancreatic cancer by plasma protein profiling, CAN-05-1851 Versuin 4. *Cancer Res.*, 65:10613-10622, 2005.
15. Okusaka, T., et al., Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, in press.
16. Ueno, H., Okusaka, T., et al., A phase I study of combination chemotherapy with gemcitabine and oral S-1 for advanced pancreatic cancer. *Oncology*, in press.
17. Ueno, H., Okusaka, T., et al., A phase II study of weekly irinotecan as first-line therapy for patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer*, in press.
18. Takezako, Y., Okusaka, T., et al., Phase II study of cisplatin, epirubicin and continuous infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced intra-hepatic cholangiocellular carcinoma. *Hepato-Gastroenterol*, in press.
19. Miyasaka, K., Funakoshi, A., et al., Inactive aldehyde dehydrogenase-2 increased the risk of pancreatic cancer among smokers in a Japanese male population. *Pancreas*, 30:95-98, 2005.
20. Ishida, S., Funakoshi, A., et al., Sp-family for transcription factors regulates human SHIP2 gene expression *Gene* 348:135-141, 2005.
21. Tanaka, M., Yamao, K., et al., International Consensus Guidelines for Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms and Mucinous Cystic Neoplasms of the Pancreas. *Pancreatology*. 29:17-32, 2005.
22. Yamao, K., et al., Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (EUS-FNAB): past, present, and future. *J Gastroenterol*. 40:1013-23, 2005.
23. Yamao, K., Complications of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (EUS-FNAB) for pancreatic lesions. *J Gastroenterol*. 40:921-3, 2005.
24. Shimizu, Y., Yamao, K., et al., Small carcinoma of the pancreas is curable: new computed tomography finding, pathological study and postoperative results from a single institute. *J Gastroenterol Hepatol*. 20:1591-4, 2005.
25. Yamao, K., Treatment strategy of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas. *J Gastroenterol*. 40:773-4, 2005.
26. Shimizu, Y., Yamao, K., et al., Late complication in patients undergoing pancreatic resection with intraoperative radiation therapy:

- gastrointestinal bleeding with occlusion of the portal system. *J Gastroenterol Hepatol.* 20:1235-40, 2005.
27. Itoi, T., Yamao, K., et al., Puncture of solid pancreatic tumors guided by endoscopic ultrasonography: a pilot study series comparing Trucut and 19-gauge and 22-gauge aspiration needles. *Endoscopy.* 37:362-6, 2005.
 28. Takahashi, K., Yamao, K., et al., Differential diagnosis of pancreatic cancer and focal pancreatitis by using EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc.* 61(1):76-9, 2005.
 29. Masaki, T., Ohkawa, S., et al., Noninvasive assessment of tumor vascularity by contrast-enhanced ultrasonography and the prognosis of patients with nonresectable pancreatic carcinoma. *Cancer.* 103:1026-1035, 2005.
 30. Nakamura, K., Saisho, H., et al., Phase I trial of oral S-1 combined with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 92(12):2134-9, 2005.
 31. Kobayashi, A., Saisho, H., et al., Evaluation of vascular signal in pancreatic ductal carcinoma using contrast enhanced ultrasonography: effect of systemic chemotherapy. *Gut.* 54(7):1047, 2005.
 32. Yamaguchi, T., Saisho, H., et al., Pancreatic juice cytology in the diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: significance of sampling by peroral pancreatoscopy. *Cancer.* 104(12):2830-6, 2005.
 33. Tsuyuguchi, T., Saisho, H., et al., The role of peroral cholangioscopy and intraductal ultrasonography in the diagnosis of biliary lesions. *Digestive Endoscopy.* 17(Suppl.): S53-S56, 2005.
 34. Fukuda, Y., Saisho, H., et al., Diagnostic utility of peroral cholangioscopy for various bile-duct lesions. *Gastrointest Endosc.* 62:374-382, 2005.
 35. Tsuyuguchi, T., Saisho, H., et al., Biliary stenting for malignant biliary obstruction. *Digestive Endoscopy.* 18: 4-5, 2005.
 1. 古瀬純司, 癌治療の新たな試み 新編III. 新しい技術・概念の応用. 経皮的局所壊死療法. 医薬ジャーナル. 638-645, 2005.
 2. 古瀬純司, がん化学療法 Update. 各論: 各臓器がんの治療. 肝細胞がん・胆道がん・膵がん. 中外医学社. 442-450, 2005.
 3. 古瀬純司, インフォームドコンセントのための図説シリーズ 膵がん. 膵がんの治療法. 放射線療法. 医薬ジャーナル社. 56-59, 2005.
 4. 古瀬純司, 他, 臨床腫瘍学の現状と展望. がん薬物療法の実践. 肝胆膵癌. *Progress in medicine.* 25: 2087-93, 2005.
 5. 奥坂拓志, 膵癌に対する治療方針と治療法の選択について: 内科的立場から. 特集 肝癌、胆道・膵癌に対する治療戦略. *FOCUS on ONCOLOGY*, 3: 12-14, 2005.
 6. 奥坂拓志, 膵癌化学療法の過去・現在・未来. *Suigan* 7, 2005 印刷中.
 7. 船越顕博, 他, 膵癌化学療法におけるゲムシタビンのインパクト Annual Review 消化器 2005 47-52, 2005.
 8. 船越顕博, 他, 消化器病セミナー 9 8 消化器癌の外来化学療法 進行膵癌の治療; 外来化学療法へるす出版, 東京 149-163, 2005.
 9. 船越顕博, 進行膵癌の治療では延命効果を重視すべきである *治療* 87: 890-892, 2005.
 10. 船越顕博, 進行膵癌のゲムシタビンによる治療 *日本醫事新報* 4258: 92-94, 2005.
 11. 大川伸一, 膵癌・胆道癌の診断と治療—最新の研究動向— A. 膵癌 VIII. 膵癌の治療 進行・再発膵癌の治療/化学療法 Gemcitabine. *日本臨床*, 64: 198-202, 2006.
 12. 須藤研太郎, 税所宏光, 遠隔転移を有する進行膵癌に対するS-1+ゲムシタビン併用療法第II相試験. *膵臓*. 20: 265, 2005.
 13. 須藤研太郎, 税所宏光, MDCTによるTS1膵癌の描出と診断精度の向上. *胆と膵*. 26(6):547-551, 2005.