

目 次

第1章 各種がん分子標的薬の臨床試験デザイン ～各フェーズ毎／エンドポイント／症例数設定～

第1節 大腸がんでの臨床試験デザイン	3
1. 第I相試験	3
2. 第II相試験	4
2.1 適切なエンドポイントは何か？, II相の省略	5
2.2 適切な試験デザインは何か	5
2.2.1 単群試験	6
2.2.2 無作為化第II相試験	6
3. 第III相試験	7
4. 製造販売後臨床試験とは	8
第2節 胃がんでの臨床試験デザイン	10
はじめに	10
1. 第I相試験	10
1.1 MTD および BED の推定	10
1.2 分子標的薬と標準的な化学療法との併用の第I相試験	11
2. 第II相試験	13
2.1 第II相試験は必要か	13
2.2 主要評価項目	14
2.3 シングルアームかランダム化第II相試験か	14
3. 第III相試験 / 大規模臨床試験	15
3.1 主要評価項目	15
3.2 試験デザイン	16
最後に	17
第3節 肝がんの臨床試験デザイン	19
はじめに	19
1. 肝細胞がんの治療	19

1.1	進行肝細胞がんの標準治療	20
1.2	Sorafenib の試験デザイン	21
2.	悪性腫瘍における分子標的薬剤の試験デザイン：エンドポイントの設定	23
2.1	第 I 相臨床試験	23
2.2	第 II 相臨床試験	23
2.3	第 III 相臨床試験	23
3.	肝細胞がんにおける臨床試験デザイン	24
	まとめ	25
第 4 節	膵がんでの臨床試験デザイン	27
	はじめに	27
1.	膵がんの概要および標準治療	27
2.	化学療法の開発状況	28
3.	進行膵がんを対象とした臨床試験デザイン	30
3.1	対象について	30
3.2	第 I 相試験	31
3.3	第 II 相試験	31
3.4	第 III 相試験	32
	おわりに	34
第 5 節	胆道がんでの臨床試験デザイン	36
	はじめに	36
1.	胆道がんの疫学について	36
2.	疾患の特徴	38
2.1	多がん種の総称	38
2.2	胆道閉塞の合併が多い	39
3.	進行胆道がん治療開発の現状	39
3.1	進行胆道がんにおける分子標的薬の開発	40
4.	各フェーズの試験デザイン	41
4.1	第 I 相試験	41
4.2	第 II 相試験	42
4.3	第 III 相試験	44

4.4 層別因子について	44
4.5 エンドポイントについて	45
最後に.....	45
第6節 肺がんの臨床試験デザイン	48
はじめに.....	48
1. 第I相試験	48
1.1 第I相試験の対象者	48
1.2 第I相試験の主要エンドポイント	48
1.3 第I相試験の実施方法	49
1.4 分子標的薬における第I相試験の特徴	49
2. 第II相試験.....	50
2.1 第II相試験の目的とエンドポイント	50
2.2 第II相試験の統計学的背景	51
2.3 分子標的薬における第II相試験の特徴	52
2.4 ランダム化第II相試験	52
2.5 第II相試験での安全性評価	53
3. 第III相試験	53
3.1 第III相試験のエンドポイント.....	54
3.2 ランダム化	54
3.3 第III相試験の統計学的事項と中間解析.....	55
3.4 優越性試験と非劣性試験	56
さいごに.....	56
第7節 卵巣がんでの臨床試験デザイン	61
はじめに.....	61
1. これまでの卵巣がん化学療法開発の変遷.....	61
2. 卵巣がんにおける分子標的治療薬.....	63
3. 血管新生阻害薬.....	63
4. VEGF (血管内皮細胞成長因子) チロシンキナーゼ阻害薬	65
5. PARP (poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase) 阻害薬	66
6. 今後の卵巣がんにおける分子標的薬の臨床試験デザインのポイント.....	68

第4節 膵がんでの臨床試験デザイン

はじめに

膵臓を原発とする悪性腫瘍の90%以上は浸潤性膵管がん (invasive ductal carcinoma) であるため、本節では浸潤性膵管がん (以下、膵がんと記載) に対する臨床試験デザインについて述べる。分子標的薬を開発する際の、がん種を問わない一般的な留意事項 (細胞毒性薬との開発上の違いなど) については他項でも触れられていると思うので、本節では膵がんの特異的な内容に焦点を当てて解説する。なお、膵がんに対する新規抗がん剤の開発は、必ずしも分子標的薬だけではないため、本節では細胞毒性薬も含めた新規治療を開発する際の臨床試験デザインについて記載する。

1. 膵がんの概要および標準治療

我が国では、膵原発の悪性腫瘍による死亡者数は増加傾向にあり、2008年には25,976人が膵がんのために亡くなっている。これは、全がん死の7.6%を占めており、がんによる死因の第5位である。膵がんを根治できる可能性のある治療は外科的切除のみであるが、発見された時点で切除の対象となる患者は2割程度しかおらず、さらに切除術を受けても術後に8割以上が再発するため、膵がん患者全体の5年生存率は5%程度に過ぎない。化学療法の進歩によって膵がん患者の生存期間はここ20年間で改善したが、長期予後は相変わらず不良である。

膵がんの好発年齢は65歳前後で、性別や人種による罹患率の大きな差は無い。全膵がん患者の中で、切除可能膵がん (日本膵臓学会 (以下JPS) -stage I, II, III) は約20%であり、明らかな遠隔転移は無いが動脈浸潤などのために切除が困難な局所進行膵がん (JPS-stage IV a) が約30%、遠隔転移膵がん (JPS-stage IV b) が約50%を占めている。切除不能膵がん (局所進行膵がんおよび遠隔転移膵がん) と切除後の再発膵がんのことを進行膵がん (advanced pancreatic cancer) と呼び、これらの症例に対して延命効果および症状緩和効果を目的とした化学療法が行われている。

進行膵がんに対する現時点での標準治療は、ゲムシタビン (GEM) である。1990年代後半に、それまで膵がんで使用されていたフルオロウラシル (5-FU) と GEM とを比較した第Ⅲ相試験が行われ、GEMの方が症状緩和効果および延命効果が有意に優れていたことが示された¹⁾。日本では、2001年に膵がんに対する保険適用が承認されている。膵がんに対するGEMの奏効率は15%程度、GEMを受けた局所進行膵がんの生存期間中央値は10～12ヶ月、遠隔転移膵がん

の生存期間中央値は6～7ヶ月（1年生存率20%前後）である。

なお、局所進行膵がんに対しては、以前は5-FUを併用した放射線療法（化学放射線療法）が広く行われていたが、現在では副作用やコストなどの負担が少ないGEMを中心とした化学療法が一般臨床で広く行われている。局所進行膵がんに対して化学放射線療法と化学療法のいずれが最適な治療であるかについてはコンセンサスが得られていないが、化学療法の臨床試験の対象には遠隔転移膵がんのみならず局所進行膵がんも含まれることが多い。

2. 化学療法の開発状況

膵がんは有効な抗がん剤が少なく、そのほとんどが進行がんであるため、新規抗がん剤への期待（ニーズ）は極めて高い。GEMが登場してから、膵がんに対する化学療法の研究は活発化し、数多くの新規治療が臨床試験で試みられてきた。GEMは安全性が高くQOLを落とさずに外来で治療することが可能なことから、より毒性の少ない治療を開発する臨床的意義は低く、有効性が同等であることの証明を目指した非劣性試験は経口薬などに限られてきた。一方、GEMの治療成績には限界があることから、多少毒性が強くても有効性の高い治療（toxic new）を開発することが臨床現場では望まれており、新規治療の優越性の証明を目指した臨床試験が活発に行われてきた。その中でも、GEMと他の抗がん剤との併用療法（GEM + X）は最も精力的に試みられてきた領域であり、5-FUやシスプラチンなどの細胞毒性薬から分子標的薬までさまざまな抗がん剤が併用されてきた（表1）。

表1 進行膵癌に対するGEM + Xの第III相試験

治療	生存期間中央値(月)	P値	報告者	文献
GEM vs. GEM + 5-FU	5.4 vs. 6.7	0.09	Berlin	J Clin Oncol 2002
GEM vs. GEM + 5-FU + leucovorin	6.2 vs. 5.9	0.68	Riess	ASCO 2005
GEM vs. GEM + Capecitabine	7.2 vs. 8.4	0.23	Herrmann	J Clin Oncol 2007
GEM vs. GEM + Capecitabine	6.2 vs. 7.1	0.08	Cunningham	J Clin Oncol 2009
GEM vs. GEM + Cisplatin	4.6 vs. 6.9	0.48	Colucci	Cancer 2002
GEM vs. GEM + Cisplatin	6.0 vs. 7.5	0.15	Heinemann	J Clin Oncol 2006
GEM vs. GEM (FDR*) + Oxaliplatin	7.1 vs. 9.0	0.13	Louvet	J Clin Oncol 2005
GEM vs. GEM (FDR*) + Oxaliplatin	4.9 vs. 5.7	0.22	Poplin	J Clin Oncol 2009
GEM vs. GEM + Irinotecan	6.6 vs. 6.3	0.79	Rocha Lima	J Clin Oncol 2004
GEM vs. GEM + Irinotecan	6.5 vs. 6.4	0.97	Stathopoulos	Br J Cancer 2006
GEM vs. GEM + Exatecan	6.2 vs. 6.7	0.52	Abou-Alfa	J Clin Oncol 2006
GEM vs. GEM + Pemetrexed	6.3 vs. 6.2	0.85	Oettle	Ann Oncol 2005
GEM vs. GEM + Marimastat	5.4 vs. 5.4	0.95	Bramhall	Br J Cancer 2002
GEM vs. GEM + Tipifarnib	6.0 vs. 6.4	0.75	Van Cutsem	J Clin Oncol 2004
GEM vs. GEM + Erlotinib	5.9 vs. 6.2	0.038	Moore	J Clin Oncol 2007
GEM vs. GEM + Cetuximab	5.9 vs. 6.3	0.23	Philip	J Clin Oncol 2010
GEM vs. GEM + Bevacizumab	5.9 vs. 5.8	0.95	Kindler	J Clin Oncol 2010

* FDR：定速静注法

しかし、これまでに試みられた GEM 中心併用療法のほとんどは、GEM 単独療法に対する優越性を証明できずに終わっている。その中で唯一、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤のエルロチニブと GEM の併用療法は、第Ⅲ相試験にて GEM 単独療法に対する生存期間の優越性を示すことに成功した²⁾。この研究では 569 人の進行膵臓がん患者が登録され、GEM +エルロチニブ群は GEM +プラセボ群よりも死亡のリスクが 18%減少することが示された。この結果に基づき、膵臓がんに対するエルロチニブの使用が欧米で承認された（日本では 2010 年 10 月現在未承認）。しかし、予後の改善が大きくなかったことから、副作用やコストの増加に見合う臨床的有益性に乏しいという意見もみられ、GEM 単独療法に置き換わるような位置づけにはなっていない。

GEM と細胞毒性薬の組み合わせに関しては、個々の第Ⅲ相試験で優越性が証明された治療は今のところないが、メタアナリシスでは 5-FU 系の抗がん剤（特にカペシタビン）やプラチナ系抗がん剤（特にオキサリプラチン）の併用に関しては GEM 単剤よりも有意に生存期間が長かったことが報告されている³⁻⁴⁾。また、現在進行中の GEM 中心併用療法では、GEM +テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（TS-1）や GEM +ナブパクリタキセル（アブラキサン）の第Ⅲ相試験が進行中であり、結果が待たれている。

GEM 中心併用療法でなかなか思わしい結果が得られないことから、最近では一次化学療法に GEM を含まない併用化学療法を試みる研究も行われている。その中でも、フランスのグループが試みた FOLFIRINOX（5-FU +ロイコボリン+イリノテカン+オキサリプラチン）は第Ⅲ相試験にて、GEM 群よりも明らかに生存期間が優れていたことが 2010 年の米国臨床腫瘍学会（ASCO）で報告されたため、注目を集めている（生存期間中央値：GEM 群 6.8 ヶ月、FOLFIRINOX 群 11.1 ヶ月、 $p < 0.0001$ ）⁵⁾。ただし、FOLFIRINOX は骨髄抑制などの副作用が強く、7.2%に発熱性好中球減少症が認められたことから、効果と安全性に関するさらなる評価が必要である。

なお、標準薬である GEM が無効であった、もしくは効かなくなった患者を対象に、二次化学療法の開発も試みられている。膵臓がんは病態が悪化し易いため、実臨床で二次治療の適用となる患者は 6 割程度であり、残りの 4 割は緩和治療の対象となる。ドイツのグループは、GEM 耐性膵臓がんに対する 5-FU +ロイコボリン vs. 5-FU +ロイコボリン+オキサリプラチンの第Ⅲ相試験を実施し、5-FU +ロイコボリン+オキサリプラチンの予後が優れていたことを示したが⁶⁾、国際的なコンセンサスは得られていない。一方、我が国では GEM 耐性例を対象に TS-1 vs. TS-1 +オキサリプラチンや TS-1 vs. TS-1 +イリノテカンのランダム化第Ⅱ相試験が進行中である。以上、GEM 耐性膵臓がんに対する二次治療開発のニーズは GEM の普及とともに増しているが、エビデンスは少なく現時点では標準治療は確立していない。

3. 進行膵がんを対象とした臨床試験デザイン

進行膵がんに対しては 1990 年代後半から GEM が標準治療とされているがその効果には限界があるため、一次治療の開発が積極的に試みられてきた。それらの中では、既述したように GEM と他の抗がん剤との併用療法 (GEM + X) が最も試みられてきた戦略である。GEM + X は GEM の毒性が比較的少ないことから多くの薬剤で実施可能であり、また標準治療薬の GEM を含むことから一次治療での開発が行いやすい (症例登録が進みやすい) といった利点を有する。一方、GEM の効果が絶対的なものではないことから、新規抗がん剤単独療法を一次治療で開発することも一般的には受け入れられてきた。ただし、過去の第Ⅲ相試験では新規抗がん剤単独療法が明らかに GEM よりも劣った結果を示した事例もあり、ある程度膵がんに対する有効性が第Ⅰ相試験やパイロットスタディなどで示されていないと、新規抗がん剤単独療法をいきなり一次治療で開発することは現在では難しいと思われる。実績の少ない新規抗がん剤単独療法に関しては、標準治療が確立していない GEM 耐性膵がんを対象にした二次治療の領域で試みることも考えられるが、無治療やプラセボをコントロールアームにした試験は受け入れられにくいことが報告されており、第Ⅲ相試験を念頭においたデザイン設計は難しい。

なお、前述したように、進行膵がんに対する第Ⅲ相試験にて FOLFIRINOX が GEM よりも生存期間を延長したことが最近報告された⁵⁾。FOLFIRINOX を標準治療とするコンセンサスはまだ得られておらず、第Ⅲ相試験のコントロールアームは引き続き GEM にすることが認められている状況だが、今後追試等にて FOLFIRINOX の安全性と有効性が再現された場合は、試験デザインも大きく変化する可能性を秘めている。

3.1 対象について

膵がんの臨床試験に限ったことではないが、臨床試験を計画する際には、試験治療が有効と思われる対象を適切に設定する必要がある。もちろん、試験治療がどのような症例に有効であるかを事前に予測することは難しいが、過去の臨床試験や前臨床試験の結果などを参考に有効性と安全性が見込まれる対象を設定する。

GEM と 5-FU やプラチナ系抗がん剤などの細胞毒性薬との組み合わせでは、performance status (PS) が 0 から 1 の全身状態良好群の方が、PS2 以上の不良群よりも効果が期待できることがメタアナリシスにて報告されている⁴⁾。また、進行膵がんはその進行度により、局所進行膵がんと遠隔転移膵がんに分けられるが、これらは予後や病態が異なることから分けて検討すべきであるという意見もある。実際、FOLFIRINOX の第Ⅲ相試験では、PS0 から 1 の全身状態良好な遠隔転移膵がんのみが対象とされ、GEM に対する生存期間の優越性が示された⁵⁾。

また、特に分子標的薬を使用する臨床試験においては、その薬剤の効果や毒性の予測に役立つようなバイオマーカーを探索する附随研究が現在盛んに行われている。有効なバイオマーカーが明らかになればより適切な集団を対象とすることが可能になることから、新規抗がん剤の開発における附随研究の重要性は高まっている。

3.2 第 I 相試験

第 I 相試験は、標準治療が無効となったさまざまながん腫の患者が対象とされることが多いが、GEM + X など膵がん患者での開発を前提とした治療では、膵がん患者のみもしくは膵がん患者を多く含む集団を対象に第 I 相試験が行われることがある。

膵がんに対して特異的な第 I 相試験のデザインは存在しないが、膵がん患者は一般に全身状態が不良であり、治療前から食欲不振、倦怠、腹痛などの有症状例が多く、糖尿病や閉塞性黄疸に対する胆道ドレナージなどを伴いやすい点に留意する必要がある。すなわち、がんの影響でさまざまな有害事象が発生する可能性が高いため、試験治療の用量制限毒性 (DLT) や毒性プロファイルを検討する際には、認められた有害事象と試験治療との関連について十分に吟味する必要がある。実際には、試験治療とがんそのものの影響とを明確に区別できないケースもあるが、試験治療の関与が否定可能な有害事象 (偶発的な胆管ステントトラブルによる肝機能障害や胆管炎など) に関しては、DLT として扱わないように試験デザインを配慮する必要がある。

第 I 相試験では安全性が重要視されるため、できるだけ全身状態が良い症例を対象にしようとする意向が働きやすいが、第 II、第 III 相試験に進展した時のことを念頭に置き、適切に基準に見合う症例を登録するよう心がけることも大切である。

なお、第 I 相試験では、薬物動態や薬力学の検討も行われることが多い。胆汁排泄される薬剤に関しては、閉塞性黄疸に対するドレナージ症例での薬物動態や毒性の検討を膵がんでは考慮する必要がある。

3.3 第 II 相試験

第 II 相試験の主目的は、特定のがん腫における抗腫瘍効果と毒性を評価し、第 III 相試験に進めるに値するかどうかを検索することである。第 II 相試験では、早期に判断することが求められるため、全生存期間などの真のエンドポイントではなく、腫瘍縮小効果や無増悪生存期間などが代替 (サロゲート) エンドポイントとして用いられることが一般的である。膵がんを対象にした第 II 相試験では、試験治療が細胞毒性薬ならば腫瘍縮小効果を主目的とすることが多い。以前は、膵原発巣は境界が不明瞭で測定しにくいことを理由に測定可能病変として扱わない臨床試験が多かったが、マルチスライス CT など画像診断技術の進歩に伴い、近年では測定できるものは膵病

変でも測定可能病変として扱う傾向にある。

膵がんを対象に施行された単アームの第Ⅱ相試験に関しては、目標症例数は概ね 40～50 例であることが多い。例えば S-1 の第Ⅱ相試験では、過去のデータに基づき膵がんに対する S-1 の閾値奏効率を 5%、期待奏効率を 20%に想定し、有意水準片側 2.5%、検出力 80%を確保するのに必要な 40 人が目標症例数に設定された⁷⁾。

一方、分子標的薬のように腫瘍縮小効果での評価が難しい薬剤に関しては、無増悪生存期間や生存期間がエンドポイントに用いられるが、これらの指標は介入される治療以外の要素によって影響を受けやすいことから、単アームでの評価の解釈が難しいという問題点を有する。従って分子標的薬に関しては、ランダム化第Ⅱ相試験が用いられることが多くなっている。例えば、GEM + アキシチニブ併用療法に関しては、ランダム化第Ⅱ相試験が以下のような設定に基づき行われた：生存期間を主要エンドポイントに設定。登録された患者を試験治療群（GEM + アキシチニブ）と対照群（GEM 単独）に 2：1 の割合で割り付ける。試験治療群の生存期間中央値を 10 ヶ月、対照群を 6 ヶ月（ハザード比 0.60）と想定し、有意水準を片側 10%に設定した場合、80%の検出力を確保できる総人数は 102 人となる。ランダム化第Ⅱ相試験にて得られたハザード比が 0.74 以下であれば、第Ⅲ相試験に進む⁸⁾。本研究では、ランダム化第Ⅱ相試験で実際に得られたハザード比が 0.71 であったため、第Ⅲ相試験が実施された。

なお、ランダム化第Ⅱ相試験には、試験治療同士を比較するランダム化選択デザインや、試験治療と標準治療を設定するデザイン（標準治療とのランダム化第Ⅱ相デザイン、ランダム化第Ⅱ／Ⅲ相デザイン、ランダム化スクリーニング試験など）があり、状況を踏まえた臨床試験を計画することが必要である。

3.4 第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験では、第Ⅰ、第Ⅱ相試験にて安全性や効果が認められた新規治療を標準治療と比較し、臨床的有用性を検証することが主目的となる。第Ⅲ相試験は実臨床での使用を視野に入れた段階にあるため、第Ⅰ、Ⅱ相試験に比べると試験への参加基準が緩和されることが多い。第Ⅲ相試験には非劣性試験と優越性試験があるが、既述したように GEM が標準治療である進行膵がんに関しては、多少毒性が増そうとも効果がより優れた治療を求める声が現場で大きいため、これまで行われた第Ⅲ相試験のほとんどは優越性を検証するための試験となっている。

第Ⅲ相試験では、全生存期間、無増悪生存期間、症状緩和効果、QOL などが主要エンドポイントになり得る。進行膵がんに関しては、かつては延命効果を示した治療が無かったこともあり、GEM が認められるきっかけとなった GEM 対 5-FU の第Ⅲ相試験では、症状緩和効果（clinical benefit response）が主要エンドポイントに採用された（ただし、本研究では延命効果

も示された)¹⁾。しかし、GEMが標準治療になってからは、ほとんどの第Ⅲ相試験で全生存期間が主要エンドポイントにされている。無増悪生存期間に関しては、進行がんであっても比較的予後が長く、セカンドラインやサードラインに有用な化学療法が存在するがん腫ならば主要エンドポイントとして用いられることもあるが、進行肺がんを対象とした第Ⅲ相試験では通常主要エンドポイントには使用されていない。

第Ⅲ相試験ではランダム化の際に、エンドポイントに大きな影響を持つ因子（予後因子）の不均等をできるだけ減らすために層別化を行うことが多いが、肺がんでは施設の他に、強い予後因子であるPS（0対1もしくは0-1対2）や病期（局所進行肺がん対遠隔転移肺がん）などが割り付け調整因子にされることが多い。

目標症例数に関しては、GEMが承認された1990年代後半から2000年代前半は、1群150人程度の比較的小規模な第Ⅲ相試験が多かった。しかし、肺がんを対象とした試験では、新規治療が標準治療（GEM）よりも大きく上回ることが現実的には難しいことが明らかになり、最近では臨床的に妥当と思われる差を十分な検出力で示すことを目標に1群250～300人に設定した大規模な試験が増えている。表2に第Ⅲ相試験でpositiveな結果を示したGEM＋エルロチニブとFOLFIRINOXの試験デザインを示す^{2,5)}。

表2 第Ⅲ相試験のデザイン例

	主要エンドポイント	目標症例数 (イベント数)	想定された効果	有意水準	検出力	実登録数	登録期間
GEM vs. GEM + Erlotinib ²⁾	全生存期間	450人 (381イベント)	ハザード比 0.75	両側5%	80%	569人	16ヶ月
GEM vs. FOLFIRINOX ⁵⁾	全生存期間	360人 (250イベント)	ハザード比 0.70	両側5%	80%	342人(中間解析にて中止)	58ヶ月

既述したようにGEM＋エルロチニブの第Ⅲ相試験では、GEM単独よりも死亡リスクが有意に減少（ハザード比0.82, P値0.038）したことが統計学的に証明されたため、米国などでの使用が承認されている。しかし生存期間中央値はGEM＋エルロチニブ群6.24ヶ月、GEM群5.91ヶ月とわずかであり、有害事象やコストなどを考慮した臨床的意義は低いとする見解もある。このような分子標的薬の臨床試験では、治療効果予測の助けとなるバイオマーカーの研究が特に重要であるが、GEM＋エルロチニブに関しては臨床的に有用なバイオマーカーはみつかっていない。

一方、FOLFIRINOXに関しては、第Ⅱ相試験の結果を踏まえ、本治療の効果が得られやすいと思われるPS良好（0-1）、遠隔転移例のみを対象を絞って第Ⅲ相試験が実施された。実際に報告された生存曲線に関しては、FOLFIRINOX群とGEM群に大きな差が認められ非常に大きなインパクトを与える結果となっている。ただし、FOLFIRINOXは毒性が強いことから、一般化される

ためにはさらなる情報（当該研究の論文化や他試験での再現性の確認）が必要と思われる。

おわりに

GEMが登場した後、さまざまな新規治療が試みられてきたが残念ながらほとんどが主要エンドポイントである生存期間の延長を示せずに終わっている。現状を打破するためには膵がんの高い効果を有する薬剤を開発することが何よりも重要であるが、たとえ良い薬剤であっても臨床試験デザインに不備があると最後まで勝ち残ることは難しい。また、得られた結果が統計学的だけでなく臨床的にも意義があるものとして認識されるためには、臨床現場に求められていることをよく知る必要がある。膵がんは本節で記載したような特徴を有するため、新しい治療を開発する際には、膵がん治療に精通した専門医と早い段階から相談し、十分に検討することが望ましい。

文 献

- 1) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 2403-13
- 2) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer : a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1960-6
- 3) Heinemann V, Boeck S, Hinke A, et al. Meta-analysis randomized trials : evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008 ; 8 : 82
- 4) Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 5513-8
- 5) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F : 5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA) : Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : (abstr 4010)
- 6) Pelzer U, Kubica K, Stieler J et al. A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : (abstr 4508)

- 7) Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, et al. A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008 ; 61 : 615-21
- 8) Spano JP, Chodkiewicz C, Maurel J, et al. Efficacy of gemcitabine plus axitinib compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer : an open-label randomised phase II study. *Lancet* 2008 ; 371) : 2101-8

Frontiers in Gastroenterology

別刷

株)メヂカルレビュー社

〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11 湯島ファーストビル
TEL (03)3835-3062

膵癌術後補助療法

大塚 大河(Otsuka, Taiga)^{*1}, 上野 秀樹(Ueno, Hideki)^{*2}, 小菅 智男(Kosuge, Tomoo)^{*3}

^{*1} 国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科, ^{*2} 同肝胆膵内科医長, ^{*3} 同肝胆膵腫瘍科科長・副院長

はじめに

膵癌は代表的な難治癌であり、現時点では切除術が根治を期待できる唯一の治療法である。しかし、切除可能な状態で発見される患者は全体の2割程度にすぎず、また、切除されたとしても多くは再発を来す。わが国における切除例の生存期間中央値は約18ヵ月、1年生存率は40～60%、2年生存率は20～36%、5年生存率は10～15%と報告されており、他の消化器癌と比べて不良である。¹⁾

切除可能な膵癌に対しては、切除術に化学療法や放射線療法などの補助療法を付加することにより、予後を改善しようとする試みがこれまで積極的に行われてきた。補助療法は施行時期により術前、術中、術後に分類されるが、本稿では、ランダム化比較試験に基づくエビデンスが豊富な術後補助療法に焦点を当てて、現状と展望を解説する。

術後補助化学放射線療法(表1)

1985年に米国のGastrointestinal Tumor Study Group(GITSG)から、膵癌に関して初めてとなるランダム化比較試験の結果が報告された²⁾。この試験では、組織学的治癒切除を受けた膵癌患者が対象とされ、術後経過観察群(対照群)に対する術後化学放射線療法群の延命効果が検討された。化学放射線療法のレジメンには、2週間の休止を間にはさむ20 Gy×2サイクルの放射線療法と、5-FUのbolus投与(500 mg/m²/回を各サイクルのはじめの3日間に投与)が用いられた。さらに化学放射線療法後には、維持化学療法として5-FU(500 mg/m²/回)が週1回投与された。化学放射線療法群の生存期間中央値は20ヵ月、経過観察群は11ヵ月で、術後補助化学放射線療法の延命効果が示唆された(p=0.035)。この試験の結果に基づき、米国では化学放射線療法が標準補助療法として認識されるようになった。しかし、症例集積不良により43人という少数での解析と

表1 補助化学放射線療法のランダム化比較試験結果

報告	治療法	n	生存期間 中央値(月)	p値	生存率(%)		
					1年	2年	5年
1985年 Kaiser (GITSG)	5-FU/RT → 5-FU	21	20	0.035	63	42	14
	経過観察	22	11		49	15	NA
1999年 Klinkenbijl (EORTC40891)	5-FU/RT	60	17.1	0.099	NA	37	20
	経過観察	54	12.6		NA	23	10
2004年 Neoptolemos (ESPAC-1)	化学放射線療法実施群	145	15.9	0.053	NA	29	10
	化学放射線療法非実施群	144	17.9		NA	41	20
2008年 Regine (RTOG97-04)	GEM → 5-FU/RT → GEM	221	18.8	0.34	NA	NA	NA
	5-FU → 5-FU/RT → 5-FU	230	16.9		NA	NA	NA
2010年 Berlin (ECOG2204)	GEM/cetuximab → Cap/RT → GEM/cetuximab	67	NA	NA	NA	35	NA
	GEM/bevacizumab → Cap/RT → GEM/bevacizumab	62	NA	NA	NA	37	NA

RT : 放射線療法, GEM : gemcitabine, Cap : capecitabine, NA : 解析なし。

なったことや、組織学的治癒切除例を対象にしたにもかかわらず、経過観察群の成績が不良であったことなどが批判された。

これを受けて、欧州では European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) の Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group により追試が実施され、1999年に結果が報告された(EORTC 40891 試験)³⁾。この研究でも 5-FU 併用化学放射線療法が用いられたが、5-FU は GITSG 試験と異なり 25 mg/kg/日 で放射線照射期間中に持続静注された。また、維持化学療法は行われなかった。114 症例に対して解析が行われ、化学放射線療法群の生存期間は経過観察群よりもよい傾向にあったが(生存期間中央値、17.1 ヶ月対 12.6 ヶ月)、有意差は認められなかった(p=0.099)。この研究以降、欧州では術後補助化学放射線療法の意義が疑問視されるようになったが、生存曲線は治療群の方がよい傾向にあったことから、検出力不足による false negative ではないかという意見も寄せられた。

European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC) により実施された ESPAC-1 試験は、このような状況を解決するために行われた大規模なランダム化比較試験である⁴⁾。この試験では、術

後の化学放射線療法のみならず化学療法も評価することが目的とされ、two-by-two factorial design という手法が採用された。登録された患者はランダムに、①化学放射線療法群、②化学療法群、③化学放射線療法+化学療法群、④経過観察群の4群のいずれかに割り付けられ、化学放射線療法を検証する際には①+③と②+④の比較が、化学療法を検証する際には②+③と①+④の比較が行われた。化学放射線療法には GITSG 試験と同じレジメンが用いられ、化学療法には 5-FU+leucovorin (LV) (5-FU 425 mg/m²/回と LV 20 mg/m²/回を Day 1 から Day 5 まで bolus 投与、28 日を 1 サイクルとして 6 サイクル施行) が採用された。289 人で最終解析が行われ、化学放射線療法に関しては、実施群の生存期間は、非実施群のそれよりもむしろ不良な傾向にあることが示唆された(生存期間中央値、15.9 ヶ月対 17.9 ヶ月、p=0.05)。この結果については、放射線療法の質や完遂率の低さ、一般的でない統計学的解析手法などに批判的な意見も寄せられたが、これまでにない規模の症例を集積した降癌補助療法の試験として評価された。

なお、ESPAC-1 までのランダム化比較試験 (GITSG, EORTC, ESPAC-1) に関してはメタ解

析も行われており、補助化学放射線療法は予後の改善に寄与しないことが報告されている(ハザード比1.02, 95%信頼区間0.85~1.24)⁵⁾。ただし、このメタ解析では、症例の大多数をESPAC-1が占めている点に注意が必要である。

一方米国でも1990年代後半に、Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), Southwest Oncology Group (SWOG)による術後補助療法の大規模なランダム化比較試験(RTOG 97-04試験)が実施された⁶⁾。本研究は術後補助化学放射線療法の臨床試験ではあったが、化学放射線療法に付加して行う化学療法に焦点が置かれた点で、これまでの試験と異なっていた。登録された患者は2群に分けられ、いずれの群にも米国では標準治療とされている5-FU併用化学放射線療法(総線量50.4 Gyの放射線療法と5-FU 250 mg/m²/日を照射期間に持続静注)が行われた。さらに、それに加わる化学療法として、5-FU(250 mg/m²/日を化学放射線療法前に3週間持続静注、後に4週間×2施行)もしくはgemcitabine(GEM)(1,000 mg/m²/回を週1回、3週間投与後1週休薬を1サイクルとして、化学放射線療法前に1サイクル、後に3サイクル施行)が割り付けられた。全症例(451人)での解析では、5-FU群とGEM群の生存期間中央値はそれぞれ16.9ヵ月と18.8ヵ月で有意差は認めなかった(p=0.34)。本研究では膵頭部癌のみ(388人)を対象にした解析も施行されており、膵頭部癌患者のみでは、5-FU群よりもGEM群の方がややよい傾向にあることが示唆されたが(生存期間中央値、16.9ヵ月対20.5ヵ月)、統計学的な差は認めなかった(p=0.09)。このようにRTOG 97-04試験では5-FU群とGEM群の間に明らかな差は認められなかったものの、米国では比較的よい傾向を示したGEMが、化学放射線療法に付加する化学療法として広く使用されるようになった。

さらに米国では、ECOGが術後補助化学療法

としてのGEMに、分子標的薬を併用することの意義を問う、ランダム化第Ⅱ相試験を実施した(E2204試験)⁷⁾。この試験では、化学放射線療法の前後にGEM+cetuximabを受ける群とGEM+bevacizumabを受ける群の比較が行われた。しかし、いずれの生存期間も過去のGEM単独の成績と比べて改善が認められなかった(2年生存率がそれぞれ35%, 37%)ことから、さらなる検証は不要と結論された。

一方、補助化学放射線療法に関しては、インターフェロン(IFN)を用いたレジメンの研究も試みられており、結果が米国のVirginia Mason Medical Centerから報告された⁸⁾。この研究で用いられた化学放射線療法は、放射線療法(計45~54 Gy)施行中に5-FU, cisplatin(CDDP), IFN α 2bを併用し、その後は5-FUのみ投与継続するものである。43人の膵頭部癌切除例を対象に解析が行われた結果、5年生存率が55%ときわめて良好であったことが示された(その後のupdated dataでは44%)。またその追試として同施設を含むAmerican College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG)により多施設共同第Ⅱ相試験(ACOSOG Z05031試験)が行われており、この研究では89人が登録され、主要評価項目である18ヵ月生存率は69%という良好な成績が認められている⁹⁾。このIFNを用いた補助化学放射線療法に関しては、後述するとおり、別のグループがランダム化比較試験を行っている。

術後補助化学療法(表2)

米国では前述のGITSGの試験以降、化学放射線療法が標準補助療法としてみなされるようになったため、補助化学療法に関する研究は主に米国以外で行われてきた。

1990年代後半にGEMが登場する以前は、5-FUを中心とした補助化学療法の研究が活発に行われた。ノルウェーのグループは Vater 乳頭部

表2 補助化学療法のランダム化比較試験結果

報告	治療法	n	生存期間 中央値(月)	p値	生存率(%)			
					1年	2年	5年	
1993年	Bakkevoid	AMF (ADR/MMC/5-FU)	30	23	0.10	70	43	4
		経過観察	31	11		45	32	8
2002年	Takada	MF (MMC/5-FU)	81	NA	NS	NA	NA	11.5
		経過観察	77	NA		NA	NA	18.0
2004年	Neoptolemos (ESPAC-1)	化学療法実施群	147	20.1	0.009	NA	40	21
		化学療法非実施群	142	15.5		NA	30	8
2006年	Kosuge (JSAP-01)	5-FU/CDDP	45	12.5	0.94	NA	NA	26.4
		経過観察	44	15.8		NA	NA	14.9
2007年	Oettle (CONKO-001)	GEM	179	22.1	0.06	72.5	47.5	22.5
		経過観察	175	20.2		72.5	42.0	11.5
2008年	Yoshitomi	GEM/UFT	50	21.2	0.28	80.0	NA	NA
		GEM	49	29.8		85.7	NA	NA
2009年	Ueno (JSAP-02)	GEM	58	22.3	0.19	77.6	48.3	23.9
		経過観察	60	18.4		75.0	40.0	10.6
2010年	Neoptolemos (ESPAC-03)	5-FU/LV	551	23.0	0.39	78.5	48.1	NA
		GEM	537	23.6		80.1	49.1	NA

RT : 放射線療法, ADR : adriamycin (doxorubicin), MMC : mitomycin C, CDDP : cisplatin, LV : leucovorin, NA : 解析なし, NS : 有意差なし.

癌を含む61人の術後患者(膵癌は47人)を対象にAMF療法(adriamycin 40 mg/m², mitomycin C 6 mg/m², 5-FU 500 mg/m²を3週ごとに合計6サイクル投与)を検討した¹⁰). AMF群30人と経過観察群31人の生存期間中央値はそれぞれ23ヵ月, 11ヵ月でありAMF群の方がよかったが, 長期間の予後では有意差は認められなかった(p=0.10)。

わが国では, 1990年代に Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas and Biliary TractがMF療法(mitomycin C+5-FU)と経過観察のランダム化比較試験を行っている¹¹). 本研究では膵癌患者173人(MF療法81人, 経過観察77人)に対して解析が行われたが, 5年生存率はそれぞれ11.5%, 18.0%で有意差は認められなかった。一方, 別のグループである Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer(JSAP)では5-FU+CDDP併用療法のランダム化比較試験(JSAP-01試験)が実施されたが, 5-FU+CDDP群45人と経過観察群

44人の生存期間中央値はそれぞれ12.5ヵ月, 15.8ヵ月で, こちらも有意差は認められなかった(p=0.94)¹²。

以上より, 5-FUを用いた補助化学療法に関しては, 3つの小規模なランダム化比較試験ではいずれも survival benefitが証明されなかった。これに対して, 5-FUを用いた化学療法で大規模なランダム化比較試験を実施し, positiveな結果を示した研究が2004年に報告された。補助化学放射線療法の項でも述べたESPAC-1試験である⁴)。5-FUとLVによる化学療法が採用され, 非実施群142人(生存期間中央値15.5ヵ月)よりも化学療法実施群147人(生存期間中央値20.1ヵ月)は有意に優れていたことが証明された(p=0.009)。また, ESPAC-1までのランダム化比較試験のメタ解析でも, 補助化学療法は予後改善に寄与していることが示された(ハザード比0.75, 95%信頼区間0.64~0.90)⁵。

1990年代後半になると, 進行膵癌に対して延命効果を示したGEMが補助療法でも試みられる

ようになった。それらの中で、最初に GEM の効果を示したランダム化比較試験は、Charité Onkologie(CONKO)というドイツのグループが実施した CONKO-001 である¹³⁾。この研究では、肉眼的治癒切除を受けた膵癌患者 354 人が対象とされ、経過観察に対する GEM の予後改善効果が検証された。GEM 群に割り付けられた患者は、1,000 mg/m² の GEM を週 1 回、3 週続けて投与した後 1 週間休薬し、これを 6 サイクルまで実施するという治療を受けた。主要評価項目は無再発生存期間で、その中央値は GEM 群 13.4 ヶ月、経過観察群 6.9 ヶ月と、GEM 群が有意に良好な結果だった ($p < 0.001$)。生存期間に関しては GEM 群の生存期間中央値は 22.1 ヶ月、経過観察群は 20.2 ヶ月であり、GEM 群でよい傾向は認められたものの有意差は示されなかった ($p=0.06$)。しかし、論文報告後に追跡調査が行われ、生存期間に関しても GEM 群が経過観察群よりも有意に予後が優れていたことが 2008 年の学会で報告された ($p=0.005$)¹⁴⁾。

術後補助化学療法としての GEM を検証する試みは、同時期に日本でも行われていた。2002 年から 2005 年にかけて実施された JSAP-02 試験である¹⁵⁾。CONKO-001 試験と同じく GEM を経過観察と比較したものであるが、GEM の投与期間が 3 サイクルであった点が異なっている。主要評価項目は生存期間で、118 人が解析対象とされた。生存期間中央値は GEM 群が 22.3 ヶ月、経過観察群が 18.4 ヶ月であり、有意差は示されなかったものの GEM 群がよい傾向にあった ($p=0.19$)。さらに、無再発生存期間に関しては、GEM 群の中央値が 11.4 ヶ月、経過観察群が 5.0 ヶ月で、有意に GEM 群が優れていた ($p=0.01$)。JSAP-02 試験と CONKO-001 試験の結果は非常に類似しており、術後補助化学療法としての GEM の有用性が再現性をもって確認されたものと考えられる。

以上より、ESPAC-1 で使用された 5-FU+LV と CONKO-001 や JSAP-02 で使用された GEM が術

後補助化学療法として有用であることが示されたが、この 2 つの治療法のいずれが優れているかは不明なままであった。そこで 5-FU+LV と GEM との比較を目的とした第 III 相試験 (ESPAC-3 試験) が実施された¹⁶⁾。この試験では、5-FU+LV は ESPAC-1、GEM は CONKO-001 で使用された方法と同じものが採用された (いずれも 6 ヶ月間施行)。なお、ESPAC-3 は当初は経過観察群も含めた 3 群比較試験が計画されていたが (version 1)、後に ESPAC-1 の結果を受けて経過観察群は除かれることになった (version 2)。2000 年から 2007 年の間に欧州を中心に日本も含めた世界各国の施設から、両群あわせて 1,088 人という多数の患者が集められた (5-FU+LV 群 551 人、GEM 群 537 人)。主要評価項目である生存期間は、5-FU+LV 群の中央値が 23.0 ヶ月、GEM 群が 23.6 ヶ月で、有意差は認められなかった ($p=0.39$)。無再発生存期間も中央値がそれぞれ 14.1 ヶ月、14.3 ヶ月であり、両者に差は認められなかった ($p=0.53$)。しかし重篤な有害事象に関しては、GEM 群の方が 5-FU+LV 群よりも少なかったことが報告された (7.5% 対 14%, $p < 0.001$)。以上より、本研究では 5-FU+LV に対する GEM の優越性は示されなかったが、安全性が高く、進行膵癌でも実績のある GEM が一般臨床で支持される結果となった。

現在進行中の膵癌補助療法のランダム化比較試験においても、多くは術後 GEM をコントロールアームとしている。ESPAC では ESPAC-4 試験として、2008 年から GEM 単独対 GEM+capecitabine のランダム化比較試験を、予定症例数 1,080 人に設定して開始している (ISRCTN96397434)。また CONKO では、進行膵癌に対して GEM+erlotinib 併用療法が延命効果を示したことを受けて¹⁷⁾、R0 症例を対象に GEM+erlotinib 併用療法対 GEM 単独のランダム化比較試験を 2008 年から行っている (CONKO-005 試験, DRKS00000247)。さらに彼らは R1 症例を対象に GEM+sorafenib 対 GEM のランダム化第 II 相試験も 2008 年から開

始している (CONKO-006, DRKS00000242)。

一方わが国では、千葉大学のグループが GEM+UFT 対 GEM のランダム化第 II 相試験を報告した¹⁸⁾。GEM+UFT 群 50 人と GEM 群 49 人の 1 年無再発率はそれぞれ 50.0 %, 49.0 % で差がなかった ($p=0.67$)。UFT と同じ経口のフッ化ピリミジン製剤である S-1 はわが国で開発され、進行膵癌に対し広く利用されている。この S-1 を用いた補助化学療法の検討が現在積極的に試みられている。1 つは Japan Adjuvant Study Group of Pancreatic Cancer (JASPAC) による、GEM 対 S-1 のランダム化比較試験である (JASPAC-01, UMIN00000655)。本研究では GEM もしくは S-1 が、通常の用量用法で 6 ヶ月間投与された。主要評価項目は生存期間であり、GEM に対する S-1 の非劣性を検証することを主目的とされている。2007 年から登録が開始され、予定されていた 360 人の登録は 2010 年に終了し、解析結果が待たれている。もう 1 つは JSAP により実施されている、GEM+S-1 対 GEM のランダム化比較試験である (JSAP-04 試験, UMIN000004410)。JSAP-04 で用いられた GEM+S-1 の用量用法 (GEM は $800 \text{ mg/m}^2/\text{回}$ を Day1 に、S-1 は $65 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ を Day1 ~ Day7 に投与し、14 日を 1 サイクルとして 6 ヶ月間投与する) は先だて行われた第 I/II 相試験 (JSAP-03) に基づいて設定された¹⁹⁾。JSAP-04 試験は GEM に対する GEM+S-1 の延命効果を検証することを主目的としており、300 人の登録が予定されている。他にも、千葉大学を中心に、GEM 単独対 S-1 単独対 GEM+S-1 のランダム化第 II 相試験も実施されている (UMIN000002000)。

その他にイタリアのグループは、進行膵癌で実施された PEFG 療法 (CDDP+epirubicin+5-FU+GEM) と GEM 単剤の第 III 相比較試験がよい結果であったこと²⁰⁾を受け、術後補助化学療法の領域でも PEFG 療法²¹⁾ や 5-FU を capecitabine に変えた PEXG 療法 (NCT01150630) について GEM 単剤とのランダム化比較試験を実施している。

術後補助化学放射線療法と 補助化学療法

EORTC は Federation Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), Groupe Coopératif Multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR) と共同で、GEM 単剤およびそれに続く GEM 併用化学放射線療法と、GEM 単剤による補助化学療法のランダム化比較試験を欧州で行っている (EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR 試験)。化学放射線療法群では、通常の GEM を 2 サイクル実施した後、GEM ($300 \text{ mg/m}^2/\text{回}$, 週 1 回投与) を併用した放射線療法 (総線量 50.4 Gy) が施行された。化学療法群は通常の GEM が 4 サイクル実施された。当初、化学放射線療法群の対照としては、経過観察群が設定されていたが変更され、上記の化学療法群となり、2004 年から症例集積が進んだ。この試験はランダム化第 II/III 相比較試験として実施されており、2010 年に第 II 相部分の結果が報告された²²⁾。第 II 相試験としての主要評価項目は化学放射線療法の実行可能性 (治療完遂率) と認容性 (重篤な有害事象の出現率) である。化学放射線療法群 45 人、化学療法群 45 人で解析され、治療完遂率はそれぞれ 73.3 %, 81.9 % であった。また、Grade 4 の有害事象はそれぞれ 4.7 %, 0 % であった。これらは規定されていた治療完遂率 $< 60 \%$ 、Grade 4 有害事象 $> 40 \%$ には抵触せず、第 III 相試験へ移行し検証すべきであると結論された。ちなみに、第 II 相での無再発生存期間は、それぞれ 11.8 ヶ月、10.9 ヶ月、生存期間中央値はそれぞれ 24.3 ヶ月、24.4 ヶ月であり、明確な差は認められなかった。再発に関しての解析では化学放射線療法群で局所再発率が低かった (11 % 対 24 %) が、遠隔再発率は同等であった (42 % 対 40 %)。同じく GEM 単剤療法と GEM+GEM 併用放射線療法については現在台湾でも第 III 相比較試験が行われており (NCT00994721)、2009 年より症例集積され 265

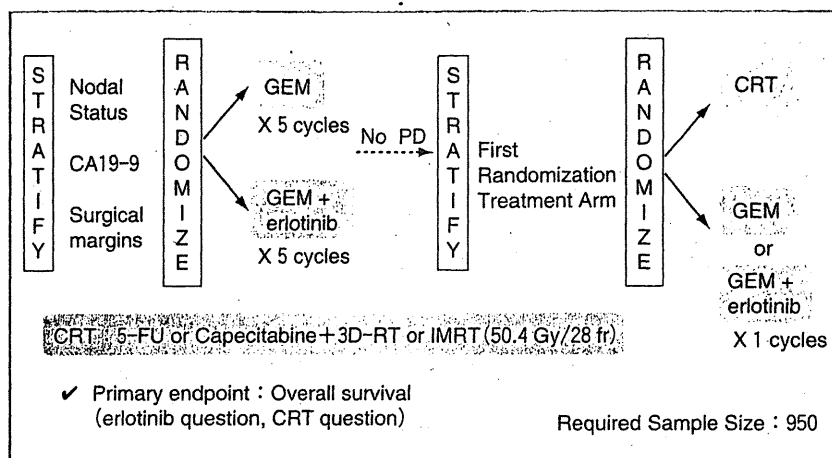


図1 RTOG-0848/EORTC 試験

人を目標に進行中である。

一方、RTOGはEORTCと共同でGEM単剤に対しGEMにerlotinibを加える効果と、さらに化学放射線療法を加える効果を検証すべくランダム化比較試験を実施している(図1)(RTOG-0848/EORTC-40084-22084試験, NCT01013649)。本研究では、950症例を目標に2009年から登録が開始されている。

化学放射線療法の項で述べたIFNを用いた補助化学放射線療法に関しては、ドイツとイタリアのグループが5-FU+LV療法とのランダム化比較試験を実施し、学会報告した(CapRI試験)²³⁾。この報告によると、化学放射線療法群の生存期間中央値は32.1ヵ月で、5-FU+LV群の28.5ヵ月と比較すると良好な結果が得られたものの、有意差は認められなかった。IFN+5-FU+CDDP併用化学放射線療法は強い毒性が認められたことから、現在上記グループでは、CapRI-2試験として、IFN+5-FU+CDDP併用化学放射線療法群に、毒性を軽減したIFN+5-FU併用化学放射線療法群を加え、これをIFN+5-FU化学療法群と比較する3群でのランダム化第II相試験を実施している(ISRCTN79802092)。

おわりに

以上述べたように、膵癌術後の補助療法に関しては、化学放射線療法に関する国際的なコンセンサスが得られていないため、標準治療は確立していないのが現状である。しかし、膵癌術後に補助化学療法としてGEMを投与することに関しては、これまでの臨床試験の結果から広い支持が得られており、わが国でも実臨床で使用されるようになってきている。膵癌患者の予後は、たとえ切除例であっても厳しい状況が続いているが、本稿で述べたようにさまざまな研究が活発に行われており、それらの成果に期待したい。

References

- 1) 日本膵臓学会：膵癌登録報告2007。膵臓 22 : e1-e427, 2007
- 2) Kalsner MH, Ellenberg SS : Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg 120 : 899-903, 1985
- 3) Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahnoud T, et al : Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region : phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. Ann Surg 230 : 776-782, 1999
- 4) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al : A ran-