

- 古屋市
25. 奥坂拓志. (特別企画その2 癌ペプチドワクチン療法ガイダンス) Phase I/II 臨床試験. 第24回日本バイオセラピー学会学術総会. 2011年12月1日-2日. 於: 和歌山市
 26. Okusaka T. (General Poster Session B, Fri, Jan 20, 2012. ファイザー治験発表)Phase II study of sunitinib (SU) in Japanese patients with unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (NET). (Abstract #381) American Society of Clinical Oncology, The 2012 Gastrointestinal Cancers Symposium.(ASCO-GI), Jan 19-21, 2012, San Francisco, CA, U.S.A.
 27. Shiba S, Morizane C, Ueno H, Kondo S, Yamaguchi T, Ikeda M, Shimada K, Kosuge T, Hiraoka S, Okusaka T. (General Poster Session B) Pancreatic neuroendocrine tumors: 20 years' experience of 100 patients at a single center. (Abstract #179) American Society of Clinical Oncology, The 2012 Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI), Jan 19-21, 2012, San Francisco, CA, U.S.A.
 28. Fukahori M, Kondo S, Yamaguchi T, Sakamoto Y, Morizane C, Ueno H, Okusaka T. (General Poster Session B) Efficacy of gemcitabine as second-line therapy after S-1 therapy failure in advanced pancreatic cancer. (Abstract #248) American Society of Clinical Oncology, The 2012 Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI), Jan 19-21, 2012, San Francisco, CA, U.S.A.
 29. 奥坂拓志. (シンポジウム) NETにおける分子標的治療薬の適応. 第7回 NET Work Japan 2012年2月18日 於: 東京都

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特記すべきことなし。

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 福富 晃 静岡県立静岡がんセンター 消化器内科 医長

研究要旨：本研究は、切除不能局所進行膵癌の予後の改善を目指し、化学療法と化学放射線療法を用いたランダム化比較試験を行うことにより、最も効果的な標準治療を確立することを目的とする。第一段階として、より有望な化学放射線療法を選択するため、化学療法後 S-1 化学放射線療法を行う治療と初めから S-1 化学放射線療法を行う治療とのランダム化第Ⅱ相試験を実施する。分担研究は、本ランダム化第Ⅱ相試験（JCOG1106 試験）の研究事務局としての役割を果たし、平成 23 年度 6 月にプロトコルが完成、同年 10 月、JCOG プロトコル審査委員会の承認が得られた。

A. 研究目的

わが国の膵癌診療ガイドラインでも切除不能局所進行膵癌に対する治療として、化学療法あるいは化学放射線療法が同レベルで推奨されており、十分確立しているとはいえない。本研究では、最終的にゲムシタビンを用いた化学療法と化学放射線療法の比較試験を行い、標準治療の確立を目的とする。第一段階として、GEM を用いた導入化学療法および S-1 化学放射線療法を用いたランダム化第Ⅱ相試験を行い、より有望な化学放射線療法を選択する。

B. 研究方法

本研究は S-1 併用化学放射線療法と導入 GEM 化学療法後 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）を JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）肝胆膵グループにおいて実施する。本分担研究

者は JCOG1106 試験の研究事務局としてプロトコルの作成と試験の遂行に携わる。

（倫理面への配慮）

本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」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

- 1) 研究実施計画書に対する倫理審査委員会の承認が得られた後、試験を開始する。
- 2) すべての患者について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のプロトコール審査委員会、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、科学性と倫理性の確保に努める。

C. 研究結果

JCOG1106 試験の概要は次の通りである。

1) 試験デザイン

主要評価項目は全生存期間。JCOG データセンターによる中央登録方式により行う。

2) 対象症例

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症例を対象とする。

3) 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開始する。

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。

4) 統計学的考察

予定症例数 100 例、登録期間 2 年、追跡期間 1 年。

D. 考察

切除不能膵癌のうち、一般に遠隔転移例および局所進行例の生存期間 (OS) 中央値はそれぞれ 6 ヶ月、10-12 ヶ月程度とされ、満足できるものではない。我々が先行研究として実施した GEM 化学療法の第 II 相試験 (JCOG0506) では、OS 中央値 15 ヶ月と良好な成績が得られたことから、現状では GEM 化学療法が標準治療として認識されている。また S-1 併用放射線療法の第 II 相試験では OS 中央値 16.2 ヶ月とさらに良好な治療成績が得られている。これらを組み合わせた治療法が有望と考え、今回のランダム化第 II 相試験を計画した。

本試験は JCOG 肝胆膵グループにおいて初めての放射線療法を含む比較試験である。質の高い臨床試験の実施のため、JCOG データセンター、分担研究者および放射線治療医との連絡を密にとる必要があり、研究事務局の役割が大きいものとする。

現在、国際的にも局所進行膵癌の治療は一定のコンセンサスが得られておらず、本研究の成果は世界の膵癌治療の確立につながるものと期待される。

E. 結論

S-1 化学放射線療法と導入 GEM 化学療法の有無によるランダム化比較試験を開始した。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Imai K, Matsubayashi H, Fukutomi A, Uesaka K, Sasaki K, Ono H. Endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration biopsy using 22-gauge needle in diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2011;43(11):869-74.
2. Fukutomi A, Hatake K, Matsui K, Sakajiri S, Hirashima T, Tanii H, Kobayashi K, Yamamoto N. A phase I study of oral panobinostat (LBH589) in Japanese patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs.* 2011 Apr 12. [Epub ahead of print]
3. 松林宏行, 上坂克彦, 金本秀行, 福富晃, 戸高明子, 山崎健太郎, 木村公一, 田中雅樹, 角嶋直美, 滝沢耕平, 山口裕一郎, 小野裕之. 膵癌危険因子としての膵癌家族歴と遺伝性症候群. *肝・胆・膵* 62 巻 3 号:539-545, 2011.
4. 福富晃. 切除不能膵がんにおけるゲムシタピンを含まない薬物療法の可能性. *腫瘍内科* 7 巻 2 号:162-168, 2011.

2. 学会発表

1. 柴本薫, 福富晃, 安井博史, 小野澤祐輔, 山崎健太郎, 町田望, 戸高明子, 對馬隆浩, 谷口浩也, 朴成和. 膵癌化学療法後の Best Supportive Care の現状. 第 49 回日本癌治療学会, 2011 年 10 月 27 日, 名古屋
2. 福富晃, 奥坂拓志, 池田公史, 大谷悟, 柴山和弘, 田窪孝年, Gansert Jennifer. 転移性膵癌に対するゲムシタピン+Ganitumab(AMG 479)併用第 1b 相試験. 第 49 回日本癌治療学会, 2011 年 10 月

27 日, 名古屋

3. 木村公一, 松林宏行, 福富晃, 田中雅樹, 滝沢耕平, 角嶋直美, 山口裕一郎, 小野裕之, 佐々木恵子. 当院における膵病変に対する EUS-FNAB の有用性の検討. 第 81 回日本消化器内視鏡学会, 2011 年 8 月 19 日, 名古屋
4. 柳本泰明, 井岡達也, 池田公史, 大川伸一, 杉森一哉, 福富晃, 馬場秀夫, 山雄健次, 上野秀樹, 朴成和, 水元一博, 古瀬純司, 羽鳥隆, 船越顕博, 山口武人, 江川新一, 佐藤温, 大橋靖雄, 田中雅夫, 奥坂拓志. 進行膵癌に対する GEM/TS-1/GEM+TS-1 の第 3 相試験 (GEST). 第 42 回日本膵臓学会, 2011 年 7 月 29 日, 青森
5. 福富晃. 胆膵癌: 胆膵癌薬物療法における今年のエビデンス. 第 9 回日本臨床腫瘍学会, 2011 年 7 月 22 日, 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
特記すべきことなし。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 伊藤 芳紀 国立がん研究センター中央病院 放射線治療科 医長

研究要旨：本研究は、切除不能局所進行膵癌の予後の改善を目指し、化学療法と化学放射線療法を用いたランダム化比較試験を行うことにより、最も効果的な標準治療を確立することを目的とする。第一段階として、より有望な化学放射線療法を選択するため、化学療法後 S-1 化学放射線療法を行う治療と初めから S-1 化学放射線療法を行う治療とのランダム化第Ⅱ相試験を実施する。本ランダム化第Ⅱ相試験（JCOG1106 試験）は、平成 23 年度 6 月にプロトコールが完成、同年 10 月、JCOG プロトコール審査委員会の承認が得られた。本研究では放射線専門医による放射線治療の品質保証活動（QA/QC）を実施し、膵癌に対する放射線治療の標準化を進める。

A. 研究目的

現在、切除不能局所進行膵癌の標準治療は化学療法あるいは化学放射線療法とされ、未だ確立していない。本研究では、まず、初めから S-1 化学放射線療法を行う治療と導入 GEM 化学療法後に S-1 化学放射線療法を行う治療とのランダム化第Ⅱ相試験を実施し、より有望な化学放射線療法を選択する。続いて、選択した化学放射線療法を現在の標準治療である GEM 化学療法とランダム化比較する第Ⅲ相試験を実施し、局所進行膵癌に対する新しい標準治療を確立する。

B. 研究方法

本研究は JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）肝胆膵グループで実施し、次の 2 段階

で臨床試験を進める。

- 1) S-1 併用化学放射線療法と導入 GEM 化学療法後 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。
- 2) GEM 化学療法の標準的治療法と 1) のランダム化第Ⅱ相試験で選択した治療法との第Ⅲ相試験を行う。

本年度は 1) S-1 併用化学放射線療法と導入 GEM 化学療法後 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）の立案と試験の開始を目指して研究を進めた。

（倫理面への配慮）

本参加患者の安全性確保については、

適格条件やプロトコー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」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

- 1) 研究実施計画書に対する倫理審査委員会の承認が得られた後、試験を開始する。
- 2) すべての患者について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のプロトコール審査委員会、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、科学性と倫理性の確保に努める。

C. 研究結果

JCOG1106 試験の概要は次の通りである。

1) 試験デザイン

主要評価項目は全生存期間。JCOG データセンターによる中央登録方式により行う。

2) 対象症例

腭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症例を対象とする。

3) 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開始する。

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。

4) 統計学的考察

予定症例数 100 例、登録期間 2 年、追跡期間 1 年。

5) 放射線治療の品質保証

本研究では、放射線専門医による放射線治療の品質保証活動(QA/QC)を施行し、治療の質の担保に努める。本研究を通じて、膵癌に対する放射線治療の標準化、均てん化を進める。

D. 考察

切除不能膵癌のうち、一般に遠隔転移例および局所進行例の生存期間(OS)中央値はそれぞれ 6 ヶ月、10-12 ヶ月程度とされ、満足できるものではない。これまで局所進

行膵癌に対するGEM化学療法と化学放射線療法との比較試験は国外で2本実施され、相反する結果であったことから、その優劣について一定のコンセンサスは得られていない。

わが国ではS-1の有用性が確認され、さらに放射線との併用の第II相試験ではOS中央値16.2ヵ月と良好な治療成績が得られている。したがって、GEMとS-1併用放射線療法の最適な組み合わせを検討する本研究の意義は大きいものとする。

本研究では、当初計画していなかった放射線専門医による放射線治療の品質保証活動(QA/QC)を実施することとした。放射線治療の質を担保することにより、これまで施設間の差が大きかった膵癌に対する放射線治療の標準化、均てん化が進むことも期待できる。

E. 結論

S-1化学放射線療法と導入GEM化学療法の有無によるランダム化比較試験を開始した。今後放射線治療の品質保証活動も同時に進める。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ogawa K, Karasawa K, Ito Y, Ogawa Y, Jingu K, Onishi H, Aoki S, Wada H, Kokubo M, Ogo E, Etoh H, Kazumoto T, Takayama M, Nemoto K, Nishimura Y; JROSG Working Subgroup of Gastrointestinal Cancers. Intraoperative

Radiotherapy for Unresectable Pancreatic Cancer: A Multi-institutional Retrospective Analysis of 144 Patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys: 80, 111-118, 2011.

2. Ogawa K, Ito Y, Hirokawa N, Shibuya K, Kokubo M, Ogo E, Shibuya H, Saito T, Onishi H, Karasawa K, Nemoto K, Nishimura Y; Japanese Radiation Oncology Study Group Working Subgroup of Gastrointestinal Cancers. Concurrent Radiotherapy and Gemcitabine for Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma: Impact of Adjuvant Chemotherapy on Survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys. In press.

2. 学会発表

1. 伊藤芳紀. シンポジウム「放射線治療：その治療成績と課題」膵がん. 第49回日本癌治療学会学術集会. 2011年10月29日 名古屋.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
特記すべきことなし。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 中村 聡明 大阪府立成人病センター 放射線腫瘍学 医長

研究要旨：本研究は、切除不能局所進行膵癌の予後の改善を目指し、化学療法と化学放射線療法を用いたランダム化比較試験を行うことにより、最も効果的な標準治療を確立することを目的とする。第一段階として、より有望な化学放射線療法を選択するため、化学療法後 S-1 化学放射線療法を行う治療と初めから S-1 化学放射線療法を行う治療とのランダム化第Ⅱ相試験を実施する。本ランダム化第Ⅱ相試験（JCOG1106 試験）は、平成 23 年度 6 月にプロトコールが完成、同年 10 月、JCOG プロトコール審査委員会の承認が得られた。本研究では放射線専門医による放射線治療の品質保証活動（QA/QC）を実施し、膵癌に対する放射線治療の標準化を進める。

A. 研究目的

現在、切除不能局所進行膵癌の標準治療は化学療法あるいは化学放射線療法とされ、未だ確立していない。本研究では、まず、初めから S-1 化学放射線療法を行う治療と導入 GEM 化学療法後に S-1 化学放射線療法を行う治療とのランダム化第Ⅱ相試験を実施し、より有望な化学放射線療法を選択する。続いて、選択した化学放射線療法を現在の標準治療である GEM 化学療法とランダム化比較する第Ⅲ相試験を実施し、局所進行膵癌に対する新しい標準治療を確立する。

B. 研究方法

本研究は JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）肝胆膵グループで実施し、次の 2 段階で臨床試験を進める。

- 1) S-1 併用化学放射線療法と導入 GEM 化学療法後 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。
- 2) GEM 化学療法の標準的治療法と 1) のランダム化第Ⅱ相試験で選択した治療法との第Ⅲ相試験を行う。

本年度は 1) S-1 併用化学放射線療法と導入 GEM 化学療法後 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）の立案と試験の開始を目指して研究を進めた。本分担研究者は JCOG1106 試験の放射線治療研究事務局として放射線治療医間の連絡調整並びに治療の管理に携わる。

（倫理面への配慮）

本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」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

- 1) 研究実施計画書に対する倫理審査委員会の承認が得られた後、試験を開始する。
- 2) すべての患者について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、科学性と倫理性の確保に努める。

C. 研究結果

JCOG1106 試験の概要は次の通りである。

1) 試験デザイン

主要評価項目は全生存期間。JCOG データセンターによる中央登録方式により行う。

2) 対象症例

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症例を対象とする。

3) 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開始する。

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。

4) 統計学的考察

予定症例数 100 例、登録期間 2 年、追跡期間 1 年。

5) 放射線治療の品質保証

本研究では、放射線専門医による放射線治療の品質保証活動(QA/QC)を施行し、治療の質の担保に努める。本研究を通じて、膵癌に対する放射線治療の標準化、均てん化を進める。

D. 考察

切除不能膵癌のうち、一般に遠隔転移例および局所進行例の生存期間(OS)中央値はそれぞれ 6 ヶ月、10-12 ヶ月程度とされ、満足できるものではない。これまで局所進

行膵癌に対するGEM化学療法と化学放射線療法との比較試験は国外で2本実施され、相反する結果であったことから、その優劣について一定のコンセンサスは得られていない。

わが国ではS-1の有用性が確認され、さらに放射線との併用の第Ⅱ相試験ではOS中央値16.2ヵ月と良好な治療成績が得られている。したがって、GEMとS-1併用放射線療法の最適な組み合わせを検討する本研究の意義は大きいものとする。

本研究では、当初計画していなかった放射線専門医による放射線治療の品質保証活動(QA/QC)を実施することとした。放射線治療の質を担保することにより、これまで施設間の差が大きかった膵癌に対する放射線治療の標準化、均てん化が進むことも期待できる。

E. 結論

S-1化学放射線療法と導入GEM化学療法の有無によるランダム化比較試験を開始した。今後放射線治療の品質保証活動も同時に進める。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 中村聡明. 膵癌治療における放射線療法の役割と課題. 胆と膵 32(4):319-322, 2011.

2. 学会発表

1. 中村聡明. Renal function after preoperative chemoradiation for

T3-pancercic cancer.Estro Anniversary Congress, 2011.5.8, London (UK)

2. 中村聡明. 膵癌の化学放射線療法. 第9回日本臨床腫瘍学会, 2011年7月22日, 横浜市
3. 中村聡明. 膵癌術前化学放射線治療60Gy後の消化管障害. 第24回日本放射線腫瘍学会 2011年11月19日, 神戸

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
特記すべきことなし。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ueno H, <u>Okusaka T</u> , <u>Furuse J</u> , et al	Multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy (GS Therapy) in patients with metastatic pancreatic cancer	Jpn J Clin Oncol	41(8)	953-958	2011
Kindler HL, <u>Ioka T</u> , Richel DJ, Bennouna J, Létourneau R, <u>Okusaka T</u> , Funakoshi A, <u>Furuse J</u> , et al	Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study	Lancet Oncol	12(3)	256-562	2011
<u>Okusaka T</u> , <u>Furuse J</u> , et al	Phase II study of erlotinib plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable pancreatic cancer	Cancer Sci	102(2)	425-431	2011
Morizane C, <u>Okusaka T</u> , Ueno H, Kondo S, <u>Ikeda M</u> , <u>Furuse J</u> , et al	Phase I/II study of gemcitabine as a fixed dose rate infusion and S-1 combination therapy (FGS) in gemcitabine-refractory pancreatic cancer patients	Cancer Chemother Pharmacol	Nov 26	[Epub ahead of print]	2011
Ozaka M, Matsumura Y, <u>Ishii H</u> et al	Randomized phase II study of gemcitabine and S-1 combination versus gemcitabine alone in the treatment of unresectable advanced pancreatic cancer (Japan Clinical Cancer Research Organization PC-01 study).	Cancer Chemother Pharmacol		In press	2012

Morizane C, <u>Okusaka T</u> , et al	Construction and validation of a prognostic index for patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma	Pancreas	40(3)	415-421	2011
Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Cutsem EV, Hobday TJ, <u>Okusaka T</u> , et al	Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors	New Eng J Med	364(6)	514-523	2011
Sudo K, <u>Yamaguchi T</u> , et al	Phase II study of S-1 in patients with gemcitabine-resistant advanced pancreatic cancer	Cancer Chemother Pharmacol	67(2)	249-254	2011
Sudo K, <u>Yamaguchi T</u> , et al	Phase II study of oral S-1 and concurrent radiotherapy in patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer	Int J Radiat Oncol Biol Phys	80(1)	119-125	2011
Takahashi S, Kinoshita T, Konishi M, Gotohda N, Kato Y, Kinoshita T, Kobayashi T, Mitsunaga S, Nakachi K, <u>Ikeda M</u> .	Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	18	567-74	2011
Kikuchi H, Kida M, et al	Biweekly gemcitabine with S-1 combination chemotherapy in locally advanced or metastatic pancreatic cancer.	The Kitasato Medical Journal 2011	41	154-159	2011

Kubota M, Murakami T, Nagano H, Eguchi H, Marubashi S, Kobayashi S, Wada H, Tanemura M, Dono K, <u>Nakamori S,</u> et al	Xenon-inhalation computed tomography for noninvasive quantitative measurement of tissue blood flow in pancreatic tumor.	Dig Dis Sci		[Epub ahead of print]	2011
<u>Furukawa M,</u> et al	Giardiasis in the pancreas accompanied by pancreatic cancer	Pancreas	40	168-169	2011
Igarashi H, <u>Ito T,</u> et al	Paclitaxel-Based Chemotherapy for Advanced Pancreatic Cancer after Gemcitabine-Based Therapy Failure: A case series of 5 patients	Case Report in Oncol	4	534-541	2011
Ogawa K, <u>Ito Y,</u> et al	Concurrent Radiotherapy and Gemcitabine for Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma: Impact of Adjuvant Chemotherapy on Survival	International Journal of Radiation Oncology Biology Physics		In press	2011
Kawai M, Kondo S, Yamaue H, Wada K, <u>Sano K,</u> et al	Predictive risk factors for clinically relevant pancreatic fistula analyzed in 1,239 patients with pancreaticoduodenectomy : multicenter data collection as a project study of pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery	J Hepatobiliary Pancreat Sci	18	601-608	2011

Furukawa T, Kuboki Y, Tanji E, Yoshida Y, Hatori T, Yamamoto M, Shibata N, <u>Shimizu K</u> , et al	Whole-exome sequencing uncovers frequent GNAS mutations in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas	Sci Rep	1	161 DOI: 10.1038/srep 00161	2011
<u>古瀬 純司</u>	膵・胆道癌	外来癌化学療法	2 (3)	21-25	2011
<u>福富晃</u>	切除不能膵がんにおける ゲムシタビンを含まない 薬物療法の可能性	腫瘍内科	7 巻 2 号	62-168	2011
平山敦、 長谷川 達也、 須賀俊博、 <u>宮川 宏之</u> 、 他	膵癌肝転移の治療	臨床消化器内科	4	451-459	2011
<u>井岡達也</u>	切除不能の局所進行膵 癌化学放射線療法の変遷、	胆と膵	32(7)	627-630	2011
<u>伊藤鉄英</u> 、他	生活習慣と膵癌	総合臨床	60	684-689	2011
<u>中村聡明</u>	膵癌治療における放射線 療法の役割と課題	胆と膵	32 号 4 巻	319-322	2011

IV. 研究成果の刊行物・別刷り

Multicenter Phase II Study of Gemcitabine and S-1 Combination Therapy (GS Therapy) in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer[†]

Hideki Ueno^{1,*}, Takuji Okusaka¹, Junji Furuse^{2,3}, Kenji Yamao⁴, Akihiro Funakoshi⁵, Narikazu Boku⁶, Shinichi Ohkawa⁷, Osamu Yokosuka⁸, Katsuaki Tanaka⁹, Fuminori Moriyasu¹⁰, Shoji Nakamori¹¹ and Tosiya Sato¹²

¹Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, ²Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital East, Chiba, ³Department of Internal Medicine, Medical Oncology, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, ⁴Department of Gastroenterology, Aichi Cancer Center Hospital, Aichi, ⁵Department of Gastroenterology, National Kyushu Cancer Center, Fukuoka, ⁶Division of Gastrointestinal Oncology, Shizuoka Cancer Center, Shizuoka, ⁷Division of Hepatobiliary and Pancreatic Medical Oncology, Kanagawa Cancer Center Hospital, Kanagawa, ⁸Department of Medicine and Clinical Oncology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, ⁹Gastroenterological Center, Yokohama City University Medical Center, Kanagawa, ¹⁰Department of Gastroenterology and Hepatology, Tokyo Medical University, Tokyo, ¹¹Department of Surgery, National Hospital Organization, Osaka National Hospital, Osaka and ¹²Department of Biostatistics, Kyoto University School of Public Health, Kyoto, Japan

*For reprints and all correspondence: Hideki Ueno, Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan. E-mail: hiueno@ncc.go.jp

Received May 9, 2011; accepted June 2, 2011

Objective: The aim of this multicenter Phase II study was to assess the efficacy and toxicity of gemcitabine and S-1 combination therapy for metastatic pancreatic cancer.

Methods: Chemotherapy-naïve patients with histologically or cytologically proven metastatic pancreatic adenocarcinoma were eligible for this study. Gemcitabine was administered at a dose of 1000 mg/m² over 30 min on days 1 and 8, and oral S-1 at a dose of 40 mg/m² twice daily from days 1 to 14, repeated every 3 weeks.

Results: A total of 55 patients were included and the efficacy and toxicity were analyzed in 54 patients who received at least one dose of gemcitabine and S-1 combination therapy. Although no complete response was seen, a partial response was achieved in 24 patients, resulting in an overall response rate of 44.4% (95% confidence interval: 30.9–58.6%). The median progression-free survival was 5.9 months (95% confidence interval: 4.1–6.9 months) and the median overall survival was 10.1 months (95% confidence interval: 8.5–10.8 months) with a 1-year survival rate of 33.0%. The major Grade 3–4 toxicities were neutropenia (80%), leucopenia (59%), thrombocytopenia (22%), anorexia (17%) and rash (7%). Hematological toxicity was mostly transient and there was only one episode of febrile neutropenia ≥ Grade 3.

Conclusions: Gemcitabine and S-1 combination therapy produced a high response rate with good survival in patients with metastatic pancreatic cancer. A randomized Phase III study to confirm the efficacy of gemcitabine and S-1 combination therapy is ongoing.

Key words: pancreatic cancer – Phase II – chemotherapy – gemcitabine – S-1

[†]Part of the content of this report was presented at the ASCO 2007 meeting in the poster presentation (abstract 4550).

INTRODUCTION

Pancreatic cancer is a highly malignant disease and the fifth most common cause of cancer death in Japan. Approximately 80% of patients are ineligible for surgery at diagnosis and more than half of patients have metastatic disease.

Gemcitabine has been the standard chemotherapeutic agent for metastatic pancreatic cancer on the basis of a Phase III study showing clinical and survival benefits over 5-fluorouracil (5-FU) (1). However, the efficacy of gemcitabine monotherapy for advanced pancreatic cancer is limited; most clinical trials have shown response rates of around 10% with a median overall survival of 6–7 months (2–5). Therefore, numerous studies have attempted to increase the efficacy of chemotherapy, but almost all the regimens evaluated in Phase III studies have failed to show survival benefits over gemcitabine. To date, only two randomized trials, gemcitabine plus erlotinib and combination therapy of 5-FU/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) have shown significant prolongation of overall survival (6,7). However, the reported difference in median survival between the gemcitabine plus erlotinib group and the gemcitabine-only group was small (6.24 versus 5.91 months). The results of the FOLFIRINOX trial are more impressive than those of gemcitabine plus erlotinib because FOLFIRINOX led to a median survival of 11.1 months compared with 6.8 months in the gemcitabine group. However, the FOLFIRINOX regimen was quite toxic (e.g. 5.4% of patients had Grade 3 or 4 febrile neutropenia), and a survival benefit was shown only among a highly select population with a good performance status, an age of 75 years or younger and normal or nearly normal bilirubin levels (8).

S-1, an oral fluoropyrimidine derivative, is now widely used for a variety of malignancies such as gastric cancer (9,10). In Phase II studies of S-1 for metastatic pancreatic cancer, response rates of 21.1–37.5% and median overall survival of 5.6–9.2 months were reported (11,12). Preclinical studies have demonstrated a synergy between gemcitabine and 5-FU in tumor cell lines, including pancreatic cancer cells (13). On the basis of these findings, we decided to investigate combination therapy with gemcitabine and S-1 therapy (GS therapy) for pancreatic cancer. We initially conducted a Phase I study of GS therapy in patients with advanced pancreatic cancer (14). In that study, gemcitabine was administered as a 30-min intravenous infusion on days 1 and 8 along with oral S-1 twice daily from day 1 through day 14, concluding that a gemcitabine dose of 1000 mg/m² and an S-1 dose of 40 mg/m² twice daily was recommended in future studies. Since GS therapy showed promising activity, with a 33% response rate and a median survival of 7.6 months, the present multicenter Phase II study was conducted in patients with metastatic pancreatic cancer to evaluate the efficacy and toxicity profile of GS therapy.

PATIENTS AND METHODS

PATIENT SELECTION

Patients were included if they fulfilled the following eligibility criteria: histologically or cytologically confirmed adenocarcinoma or adenosquamous carcinoma of the pancreas; at least one measurable metastatic lesion; no history of prior chemotherapy or radiotherapy for pancreatic cancer; age 20–74 years; Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 or 1 and adequate organ functions (leucocyte count, 4000–12 000/mm³; neutrophil count, \geq 2000/mm³; platelet count, \geq 100 000/mm³; hemoglobin level, \geq 9.0 g/dl; serum creatinine level, \leq 1.5 mg/dl; serum AST and ALT levels, \leq 150 U/l and serum total bilirubin level, \leq 2.0 mg/dl or \leq 3.0 mg/dl if biliary drainage was present).

The exclusion criteria were as follows: symptomatic pulmonary fibrosis or interstitial pneumonia; watery diarrhea; active infection; marked pleural effusion or ascites; central nervous system metastasis; active concomitant malignancy; severe mental disorder; serious complications such as active gastrointestinal ulcer or severe diabetes mellitus and pregnancy or lactation. The study was approved by the institutional review board of each participating center, and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and the Ethical Guidelines for Clinical Research (the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan). Written informed consent was obtained from all patients. This study is registered in the UMIN Clinical Trials Registry with the identifier C000000173.

TREATMENT

This study was an open-label, multicenter, single-arm Phase II study. The dose schedule of gemcitabine and S-1 was planned based on the results of the previous Phase I study (14): gemcitabine at a dose of 1000 mg/m² was administered as a 30-min intravenous infusion weekly for 2 weeks followed by 1 week of rest. Oral S-1 was administered at a dose of 40 mg/m² twice daily (80 mg/day for body surface area (BSA) $<$ 1.25 m², 100 mg/day for 1.25 \leq BSA $<$ 1.50 m² and 120 mg/day for BSA \geq 1.50 m²) from days 1 to 14 followed by a 1 week rest period. The treatment was repeated every 3 weeks until disease progression, unacceptable toxicity or patient refusal.

Prophylactic administration of antiemetic agents such as dexamethasone and/or a 5-HT₃ receptor antagonist was allowed at the investigator's discretion. If patients showed a leucocyte count of $<$ 2000/mm³ or $>$ 12 000/mm³, or a platelet count of $<$ 70 000/mm³ during the cycle, administration of both gemcitabine and S-1 was suspended. If patients showed a leucocyte count of $<$ 3000/mm³ or $>$ 12 000/mm³, platelet count of $<$ 100 000/mm³, total bilirubin $>$ 3.0 mg/dl, AST and ALT levels $>$ 150 U/l, or a creatinine level $>$ 1.5 mg/dl, initiation of the next cycle was postponed until recovery. When patients experienced (i) Grade 4 leucopenia or neutropenia, (ii) febrile

neutropenia or infection with Grade 3 leucopenia or neutropenia, (iii) Grade 4 thrombocytopenia or Grade 3 thrombocytopenia requiring transfusion or (iv) \geq Grade 3 non-hematological toxicity excluding anorexia, nausea, vomiting, constipation, fatigue and hyperglycemia, the dose of gemcitabine was reduced to 800 mg/m² and the dose of S-1 was reduced by 20 mg/day in the subsequent cycle. The protocol treatment was discontinued if the patients required more than two dose reductions or if the subsequent cycle could not be initiated within 28 days after the final day of the anti-cancer drug administration in the previous cycle.

EVALUATION

All the eligible patients who received at least one dose of GS therapy were included in the response and toxicity evaluations. Physical examination, complete blood cell counts and biochemistry tests were assessed at least on days 1 and 8 in each cycle during chemotherapy. Tumor marker carbohydrate antigen (CA) 19-9 was measured every 4–6 weeks. Objective tumor response was evaluated every 4–6 weeks by computed tomography or magnetic resonance imaging according to the Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.0. For the purpose of confirmation of objective response, an interval of at least 4 weeks was required for complete response (CR), partial response (PR) and stable disease (SD) in this study. The response duration was defined as the interval from the first documentation of response (PR or CR) to the first documentation of tumor progression. Adverse events were evaluated according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0. Progression-free survival (PFS) was calculated from the date of the initiation of treatment until documented disease progression or death due to any cause (whichever occurred first); overall survival was calculated from the date of treatment initiation to the date of death or censored at the last follow-up. An external review committee confirmed objective responses and adverse events.

STATISTICAL ANALYSIS

The primary endpoint was the response rate (CR and PR) of GS therapy. Forty-nine patients were required based on the assumption of an expected response rate of 25% and the threshold rate of 10%, with α -error of 2.5% (one-sided) and β -error of 20%. In consideration of ineligible patients or those who dropped out, it was planned that 55 patients would be included in this study. We calculated the response rate with 95% confidence interval (CI) in the patients who met eligibility criteria and received at least one GS therapy. The progression-free and overall survival periods were estimated by the Kaplan–Meier method.

RESULTS

PATIENTS

Fifty-five patients were enrolled from 10 institutions between October 2004 and July 2005. Of these 55 patients, one patient was excluded from analysis because he left the study before administration of GS therapy due to an allergic skin reaction caused by insulin. All of the remaining 54 patients received at least one dose of GS therapy and were included in the evaluation of response and toxicity. Patient characteristics of the 54 patients are listed in Table 1. All patients had metastatic disease and no patient received any prior therapies except surgery for pancreatic cancer. Six patients underwent percutaneous transhepatic or endoscopic biliary drainage for obstructive jaundice prior to the study enrollment.

TREATMENTS

The final data were fixed on 31 March 2007. A total of 425 therapy cycles were administered to the 54 patients,

Table 1. Patient characteristics ($n = 54$)

Characteristics	Number of patients (%)
Median age, years (range)	62 (32–74)
Sex	
Women	24 (44)
Men	30 (56)
ECOG performance status	
0	38 (70)
1	16 (30)
Body surface area	
Median (range), m ²	1.59 (1.18–1.83)
History of surgical resection	9 (17)
Metastatic disease	54 (100)
Sites of metastasis	
Liver	50 (93)
Distant lymph nodes	11 (20)
Peritoneum	3 (6)
Lung	2 (4)
Other	2 (4)
Histology	
Adenocarcinoma	53 (98)
Adenosquamous carcinoma	1 (2)
Differentiation	
Well	2 (4)
Moderate	28 (52)
Poor	13 (24)
Unknown	11 (20)

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

Table 2. Efficacy results

	Number of patients (%)
Tumor response (<i>n</i> = 54)	
Complete response	0 (0)
Partial response	24 (44.4)
Stable disease	26 (48.1)
Progressive disease	2 (3.7)
Cannot be evaluated	2 (3.7)
Response rate (95% CI), %	44.4 (30.9–58.6)
Tumor control rate (95% CI), %	92.6
CA 19-9 response (<i>n</i> = 41)	
Decreased ($\geq 50\%$)	35 (85.4)
Decreased ($< 50\%$)	3 (7.3)
Increased	3 (7.3)
Progression-free survival (<i>n</i> = 54)	
Median (95% CI), months	5.9 (4.1–6.9)
Overall survival (<i>n</i> = 54)	
Median (95% CI), months	10.1 (8.5–10.8)
1-year survival rate, %	33

CA 19-9, carbohydrate antigen 19-9.

with a median of 7 cycles each (range, 1–24). GS therapy could generally be administered on an outpatient basis. The gemcitabine on day 8 was administered in 367 (86.4%) of 425 cycles. Dose reduction was required in 30 patients (55.6%), mainly due to leucopenia, neutropenia, rash or gastrointestinal toxicities. At the time of analysis, protocol treatment was discontinued in 52 patients because of disease progression (*n* = 30) or adverse events (*n* = 22). The reasons for discontinuation due to adverse events were the second episode of Grade 4 neutropenia after one dose reduction (11), prolonged myelosuppression (3), anorexia or nausea (4), rash (2), cerebral infarction (1) and cholangitis (1). After discontinuation of GS therapy, 30 patients received gemcitabine-based chemotherapy, 6 patients received other anticancer drugs including irinotecan and the remaining 18 patients received only supportive care.

EFFICACY

The efficacy results are shown in Table 2. Of the 54 patients, 2 patients could not be assessed for response since they withdrew their consent due to toxicity before the first response evaluation. Although no CR was observed, a PR was achieved in 24 of 54 patients, resulting in an overall response rate of 44.4% (95% CI: 30.9–58.6%). The median response duration was 5.3 months (range, 2.4–15.6 months). SD was noted in 26 patients (48.1%) and progressive disease (PD) in 2 patients (3.7%). The serum CA 19-9 level was reduced to

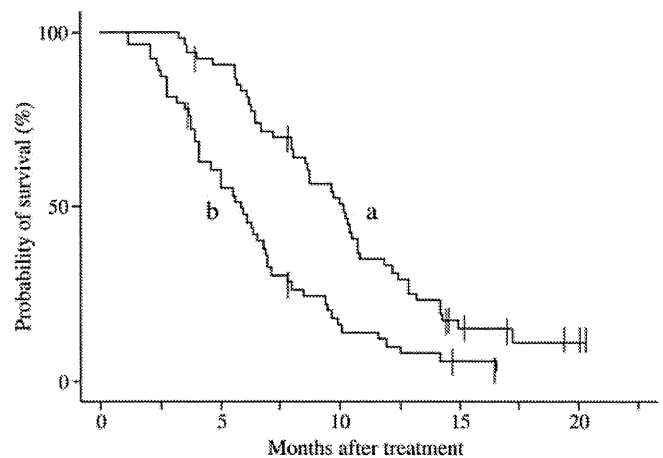


Figure 1. Overall survival curve (a) and progression-free survival (b) for 54 patients.

less than half from baseline values in 35 (85.4%) of the 41 patients whose pretreatment levels were > 100 U/ml. The median PFS was 5.9 months (95% CI: 4.1–6.9 months) with a median overall survival of 10.1 months (95% CI: 8.5–10.8 months) and a 1-year survival rate of 33.0% (Fig. 1).

TOXICITY

The major toxicities observed in the 54 patients are listed in Table 3. The most common toxicity was myelosuppression. Grade 3–4 neutropenia and thrombocytopenia occurred in 80 and 22% of the patients, respectively. The neutrophil and platelet count nadirs typically were observed on day 15. Although most of these hematologic toxicities were transient and recovered without serious events, one patient developed Grade 3 febrile neutropenia. No other unexpected severe toxicities were observed during the study and there were no treatment-related deaths. Although gastrointestinal toxicities and skin rash were frequently observed, most of these were manageable with appropriate medical treatment. There were no cumulative toxicities.

DISCUSSION

The major toxicity of GS therapy is myelosuppression, especially neutropenia. Although the incidences of Grade 3–4 neutropenia and thrombocytopenia observed in the current study were high (Table 3), most of these episodes were transient. There was only one episode of neutropenic fever without treatment-related death. Therefore, most patients could be treated on an outpatient basis without receiving granulocyte colony-stimulating factor or a blood transfusion. Although anorexia, nausea, fatigue, rash, pigmentation and aminotransferase elevation were also observed frequently in our study, most of these non-hematological toxicities were manageable with appropriate treatments. Therefore, it is considered that GS therapy in this study is tolerable for patients with metastatic pancreatic cancer.