

201216009A

厚生労働省科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

切除可能膵癌の術前化学療法の有効性・安全性に関する臨床試験

(H24-被災地域-一般-009 (復興))

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 海野 倫明

平成25年5月

目次

1. 総括研究報告	1
2. 研究成果一覧	9
3. 試験実施計画書	13
4. 研究成果の刊行物	85

1. 総括研究報告

A. 研究要旨

膵癌は代表的な難治性癌で、5年生存率は約5%であり、本邦癌死の第5位である。早期診断は困難で、多くの患者が切除不能進行癌として診断され、また治癒切除後も早期再発するためと治療成績は極めて不良である。治療成績向上には、放射線療法や化学療法と外科療法の有機的連携が必須であるが、治療戦略は確立していない。

研究目的・デザイン：オープンラベルによる多施設共同第Ⅱ/Ⅲ相ランダム化比較臨床試験

＜第Ⅱ相＞肉眼的癌遺残のない切除が可能な膵癌を対象とし、術前化学療法としてのGS（Gemcitabine+ S-1）療法の安全性と切除率の担保を確認する。

＜第Ⅲ相＞上記膵癌を対象とし、術前化学療法としてのGS療法の有用性を、標準療法である外科的切除を対照として、ランダム化比較試験で検証する。

対象症例：以下の適格基準を満たす症例を登録適格例とする。1）通常型膵癌と診断される、2）遠隔転移を有しない、3）肉眼的癌遺残のない切除が可能と判断される、4）病巣摘除に必要な根治手術に耐術可能、5）初回治療、6）PS(ECOG分類)が0～1、7）主要臓器の機能が保持されている、8）経口摂取可能、9）本人より文書にて同意が得られている、10）20歳以上の成年者で本試験の同意を得るのに十分な判断力

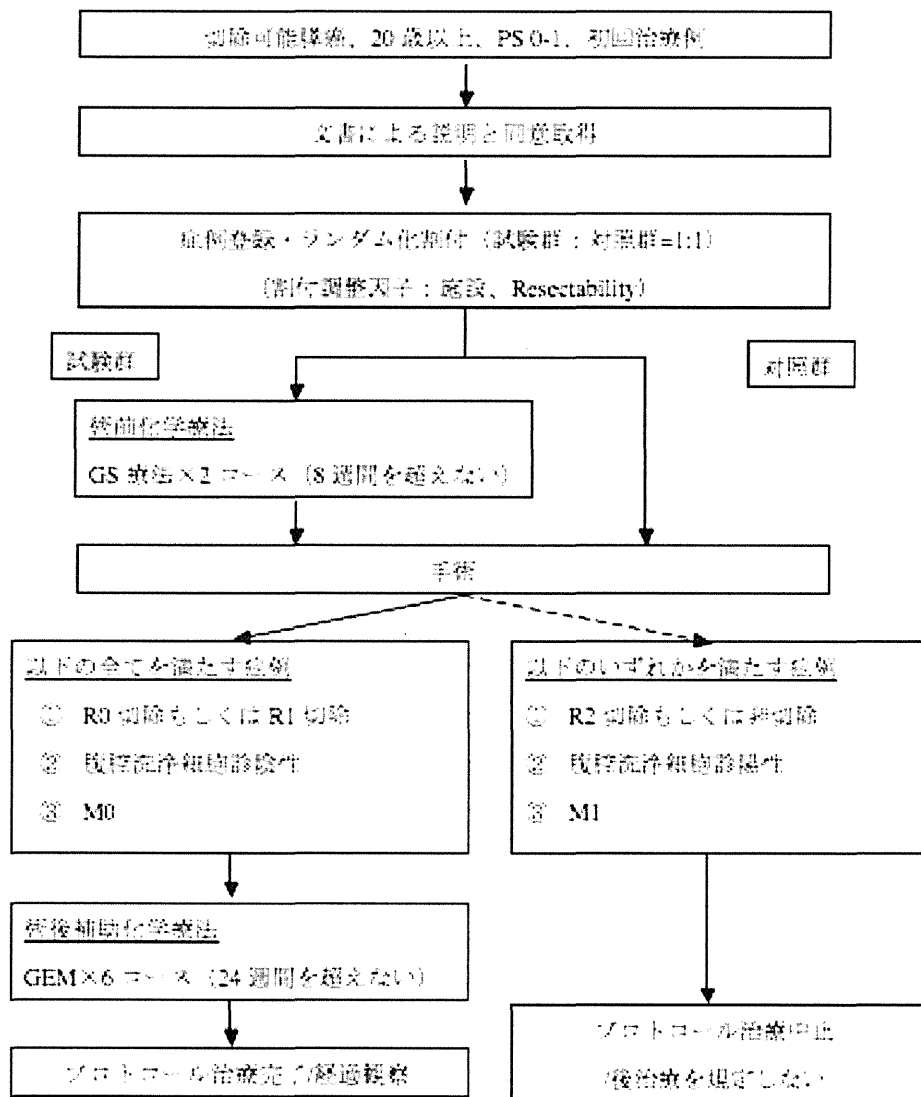
治療方法：対照群：外科的切除を行った後、術後補助化学療法を行う。試験群：術前化学療法を行い、外科的切除を行った後、術後補助化学療法を行う。

【術前化学療法】GEMは2週投与1週休薬、S-1はGEM投与日から7日間、朝夕食後の1日2回経口投与することとし、8週間以内に合計GEM4回投与、S-14週間内服する。8週間以内に投与回数が目標に達しない場合でも試験中止とはせずに手術を行う。

【術後補助化学療法】GEMによる術後補助化学療法を行う。GEM 1,000 mg/m²で3週間投薬1週間休薬のスケジュールで、計18回投薬を行う。GEMは24週間にて完了とし、24週間を超えて行わない。主要評価項目：Ⅱ相部分：安全性（有害事象）・切除率、Ⅲ相部分：2年生存率、予定症例数と試験期間：目標症例数：360例、試験期間：5年、登録期間：3年、追跡期間：登録終了後2年

民間企業との連携計画：大鵬薬品工業株式会社および日本イーライリリー株式会社と連携し、研究協力者・研究協力施設との打ち合わせおよび安全性情報の伝達、等の業務を担当して頂く予定である。

オープンラベルによる多施設共同第Ⅱ/Ⅲ相ランダム化比較臨床試験



B. 研究分担者

元井冬彦	東北大学大学院・医学系研究科・消化器外科学	講師
片寄 友	東北大学大学院・医学系研究科・統合癌治療外科学	准教授
小菅智男	国立がん研究センター中央病院・肝胆膵外科	副院長
山上裕機	和歌山県立医科大学・第二外科	教授

C. 研究目的

研究目的：対象疾患：膵癌は代表的な難治性癌で、5年生存率は約5%であり、本邦癌死の第5位である。早期診断は困難で、多くの患者が切除不能進行癌として診断され、また治癒切除後も早期再発するためと治療成績は不良である。治療成績向上には、放射線療法や化学療法と外科療法の有機的連携が必須であるが、治療戦略は確立していない。外科的切除＋術後補助化学療法に対して、術前化学療法(NAC)としてのGS (Gemcitabine+S-1)療法 (NAC-GS)の上乗せ効果を検証するために本試験を実施する。本研究は、第II相部分と第III相部分に大別される。第II相部分では肉眼的癌遺残のない切除が可能な膵癌を対象とし、NAC-GSの安全性と切除率を担保するために、主要評価項目を有害事象と切除率とした。第III相部分では、同対象にNAC-GSの有用性を、標準療法(切除先行治療)を対照として、ランダム化比較試験(RCT)で検証するため、主要評価項目を2年生存率とした。

標準治療：RCTで、術後補助化学療法が術後の延命に寄与することが明らかにされ、現在、切除可能膵癌に対する標準治療は、「切除先行+術後補助化学療法」であるが、2年生存率が50%に満たない点、至適投与期間が不明である点など検討の余地がある。

GS療法 (GEM+S-1)：切除不能膵癌に対する第II相試験では、奏効率44%が得られている。GEST試験では、GEM療法に対するGS療法の優越性は検証されなかったが、GS療法は無増悪生存期間・奏効率いずれも有意に良好で、NACとして最も効果が期待できる。

術前化学療法(NAC)：NACによりダウンステージできれば、切除率を上げ、癌の遺残・撒布を減少させ得る。また、治療中の遠隔転移出現や無効例で手術を回避できる可能性もある。欧州で複数の前向き試験があるものの、いずれも少数例である。現在、多施設共同無作為比較試験 (GemOX regimen) が開始されているが、GemOXの奏効率は26.8%で、GS療法 (29.0%) と同等である。単アーム第II相試験(NAC-GS)では、R0切除率74%、切除例の2年生存率56%と良好であったことから、NAC-GSは比較試験で検証する価値があると考えられた。

D. 研究計画

研究体制としては、研究代表者である東北大学消化器外科海野倫明（研究総括）を中心に、研究分担者：元井冬彦、片寄友、に加えて、国立がん研究センター中央病院副院長の小菅智男（JSAP 代表）、和歌山県立医科大学の山上裕機（日本肝胆膵外科プロジェクト研究代表）を加えた、計 5 名が中心で研究を遂行する。また研究協力者として、膵癌術前治療研究会（代表世話人：海野倫明）の参加メンバーである、帝京大学 和田慶太先生、横浜市立大学 遠藤格先生、鹿児島大学 新地先生、奈良医科大学庄先生、関西医科大学 里井先生、都立駒込病院 本田五郎先生、神戸大学 松本逸平先生、東邦大学大森病院 大塚先生、藤田保健衛生大学 堀口先生、東京医科大学 土田先生、また、JSAP-04 試験を行ってきた、国立がん研究センター中央病院、同・東病院、がん研有明病院、神奈川県立がんセンター、愛知県がんセンター中央病院、千葉県がんセンター、四国がんセンター、埼玉県立がんセンター、栃木県立がんセンター、九州がんセンター、などの全国組織を加えて研究協力者として、症例の登録を行なうていただく。また石巻赤十字病院 金田先生、仙台オープン病院 及川昌也先生、東北厚生年金病院 中村隆司先生、仙台医療センター 島村先生、仙台厚生病院 山内先生等、被災地の病院も参加し、計 70 病院（予定）を協力施設とした全国にわたる多施設共同臨床研究とする。

平成 24 年 10 月にキックオフミーティングを行い、症例集積を開始する。予定症例数は第 2 相部分が 40 例、第 III 相に移行した場合、合計 360 例とした。症例数設定の根拠であるが、本臨床試験と同様のプロトコールで行われた NAC-GS 試験（UMIN-CTR 1504）での（非切除例を含む）ITT 解析による 2 年生存率は 45.7%（未公表データ）。同試験では S1 の容量が少ないこと、術後補助化学療法が規定されていなかった点を考慮し、本試験での試験群（術前治療群）の 2 年生存率を 50%と推定した。また、対照群（切除先行群）の切除率を 80%（大動脈周囲リンパ節転移例、腹腔洗浄細胞診陽性、R2 切除なども除いて）、切除後の術後補助療法遂行率を 70%と推定し、切除／補助療法例の 2 年生存率を 50%、切除／補助療法非施行例の 2 年生存率を 30%と推定すると、対照群の 2 年生存率は 35%と推定される。両側 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ 、登録期間 3 年、観察期間 2 年とする条件で、必要症例数を求めると、各群 163 例となり、目標症例数は不適格例、除外例を考慮して 360 例とした。第 III 相試験の主要評価項目

は2年生存率、副次評価項目は、有害事象、切除率、癌遺残度、リンパ節転移、組織学的効果、無再発生存期間、腫瘍マーカー、治療薬容量強度、である。詳細については、添付したプロトコールを参照のこと

2. 研究成果一覽

雑誌【欧文】

1. Influence of preoperative anti-cancer therapy on respectability and perioperative outcomes in patients with pancreatic cancer: Project study by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery.

Motoi F, Unno M, Takahashi H, Okada T, Wada K, Sho M, Nagano H, Matsumoto I, Satoi S, Murakami Y, Kishiwada M, Honda G, Kinoshita H, Baba H, Hishinuma S, Kitago M, Tajima H, Shinchi H, Takamori H, Kosuge T, Tamaue H, Takada T.

Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences: in press (2013)

2. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 for resectable and borderline pancreatic ductal adenocarcinoma: results from a prospective, multi-institutional, phase-II trial.

Motoi F, Ishida K, Fujisima F, Ottomo S, Oikawa M, Okada T, Shimamura H, Takemura S, Ono F, Akada M, Nakagawa K, Katayose Y, Egawa S, Unno M.

Annals of Surgical Oncology in press (2013)

雑誌【邦文】

1. 誌上ディベート 切除可能膵癌に有効な補助療法とは ①術前補助化学療法
の立場から

海野倫明

膵・胆道癌 FRONTIER : 1(1), 16-1 (2011)

2. 膵癌に対する術前化学療法

元井冬彦, 力山敏樹, 片寄友, 江川新一, 海野倫明

日本消化器病学会雑誌 : 108(10), 1654-1660 (2011)

3. 術前化学療法施行後、腹腔動脈合併尾側膵切除にて R0 手術を施行し得た局

所進行膵体部癌の 1 例

岡田 恭穂, 櫻井 直樹, 山本 久仁治, 元井 冬彦, 柿崎 泰明, 田村 元,
海野 倫明, 飯澤 肇

癌と化学療法 : 39(1), 135-137 (2012)

4. 局所進行膵頭部癌に対し術前療法と上腸間膜静脈合併切除を施行し R0 切除
し得た 2 症例

嶋 健太郎, 元井 冬彦, 中川 圭, 赤田 昌紀, 岡田 恭穂, 水間 正道,
林 洋毅, 石田 和之, 内藤 剛, 力山 敏樹, 片寄 友, 江川 新一, 海野 倫明

胆と膵 : 33(6), 545-549 (2012)

5. 膵臓癌切除後腫瘍マーカー非正常化は重要な予後因子である

元井 冬彦, 島村 弘宗, 石山 秀一, 及川 昌也, 櫻井 直樹, 阿南 陽二,
中村 隆司, 内山 哲之, 片寄 友, 海野 倫明, 宮城肝胆膵癌化学療法研究会

日本消化器外科学会雑誌 : 45(7), 697-707(2012)

6. 術前治療後に腹腔動脈合併膵体尾部切除を行った局所進行膵体部癌の 5 年
生存例

伊関 雅裕, 元井 冬彦, 水間 正道, 林 洋毅, 中川 圭, 岡田 恭穂, 大
塚 英郎, 乙供 茂, 坂田 直昭, 深瀬 耕二, 吉田 寛, 小野川 徹, 内藤 剛, 片寄
友, 江川 新一, 海野 倫明

癌と化学療法 : 39(12), 1948-1950(2012)

7. 切除企図膵癌に対する術前治療戦略の意義

元井 冬彦, 片寄 友, 江川 新一, 海野 倫明

膵臓 : 28(1), 25-33(2013)

3. 試験実施計画書

膵癌術前化学療法としての Gemcitabine+S-1 療法 (GS 療法) の 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (Prep-02/JSAP-05)

試験実施計画書

研究代表者 : 海野 倫明
膵癌術前治療研究会
〒980-8574
宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1
東北大学 消化器外科
TEL 番号 : 022-717-7208
FAX 番号 : 022-717-7209

研究事務局 : 元井 冬彦
東北大学病院 肝胆膵外科
〒980-8574
宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1
TEL 番号 : 022-717-7208
FAX 番号 : 022-717-7209
E-mail : fmotoi@surg1.med.tohoku.ac.jp

2012年12月20日 第5-3版

0. 概要

0.1. 臨床試験課題名

膵癌術前化学療法としての Gemcitabine+S-1 療法 (GS 療法) の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (Prep-02/JSAP-05)

0.2. 目的

<第Ⅱ相>

肉眼的癌遺残のない (R0, 1) 切除が可能な膵癌を対象とし、術前化学療法としての GS (Gemcitabine+S-1) 療法の安全性と切除率の担保を確認する。

Primary endpoint (主要評価項目) : 切除率

Secondary endpoint (副次評価項目): 有害事象

<第Ⅲ相>

肉眼的癌遺残のない (R0, 1) 切除が可能な膵癌を対象とし、術前化学療法としての GS (Gemcitabine+S-1) 療法の有用性を、標準療法である手術先行治療を対照として、ランダム化比較試験で検証する。

Primary endpoint (主要評価項目) : 全生存期間

Secondary endpoints (副次評価項目): 有害事象、切除率、癌遺残度、リンパ節転移率、
組織学的効果、無再発生存期間、
腫瘍マーカー、治療薬用量強度、再発形式、腫瘍縮小率

0.3. 対象症例

適格基準 (4.1) を全て満たし、除外基準 (4.2) のいずれにも該当しない患者を本試験の対象とする。

- 1) 画像および病理所見にて通常型膵癌 (浸潤性膵管癌) と診断される
- 2) 遠隔転移を有しない
- 3) 肉眼的癌遺残のない (R0, 1) 切除が可能と判断される
- 4) 病巣摘除に必要な根治手術 (膵頭切除、尾側膵切除、膵全摘) に耐術可能
- 5) 初回治療例
- 6) PS (ECOG 分類) が 0~1 の患者
- 7) 主要臓器 (骨髄・肝・腎・肺等) の機能が保持されている患者
 - ① 白血球数 : 3,500/mm³ 以上、12,000/mm³ 未満
 - ② 好中球数 : 2,000/mm³ 以上
 - ③ ヘモグロビン量 : 9.0g/dL 以上
 - ④ 血小板数 : 100,000/mm³ 以上
 - ⑤ 総ビリルビン : 2.0 mg/dL 以下※

※閉塞性黄疸に対する減黄術を受けている患者は 3.0 mg/dL 以下とする。

- ⑥ AST : 150 U/L 以下
- ⑦ ALT : 150 U/L 以下
- ⑧ クレアチニン : 1.2mg/dL 以下
- ⑨ クレアチニンクリアランス : 50mL/min 以上

(Cockcroft-Gault 式*による推定も可とするが、実測値がある場合は実測値を適格基準として用いる)

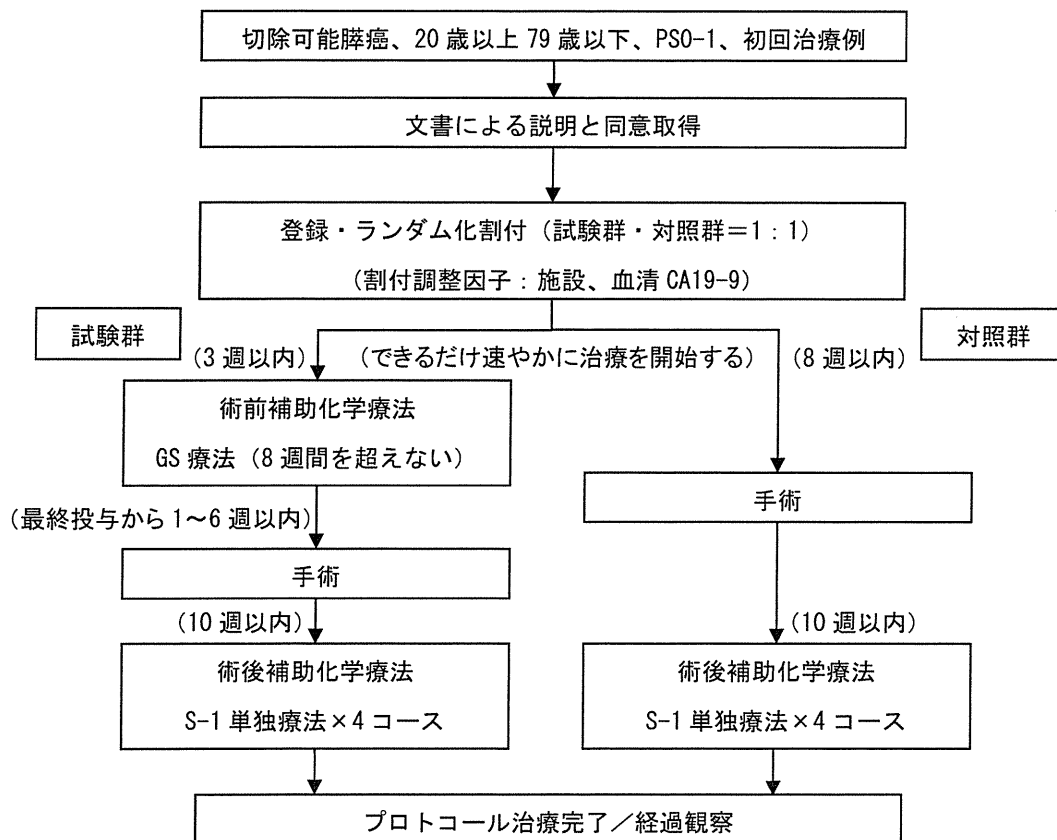
*: 男性 $Ccr = \text{体重} \times (140 - \text{年齢}) / (72 \times \text{クレアチニン})$

女性 $Ccr = \text{体重} \times (140 - \text{年齢}) / (72 \times \text{クレアチニン}) \times 0.85$

- 8) 経口摂取が可能な患者
- 9) 患者本人より文書にて同意が得られている
- 10) 登録時の年齢が 20 歳以上 79 歳以下で本試験の同意を得るのに十分な判断力がある

0.4. 試験のデザイン

オープンラベルによる多施設共同第Ⅱ/Ⅲ相ランダム化比較臨床試験



0.5. 治療方法

試験群：術前化学療法を行い、手術（外科的切除）を行った後、術後補助化学療法を行う。

対照群：手術（外科的切除）を行った後、術後補助化学療法を行う。

【 術前化学療法 】

GEMは2週投与1週休薬、S-1はGEM投与日から1週間、朝夕食後の1日2回経口投与することを標準とする。8週間以内に合計GEM4回投与、S-14週間内服を目標とするが、8週間以内に投与回数目標に達しない場合でもプロトコール治療中止とはせずに手術を行う。

S-1はGEM投与当日の夕食後から内服し、各GEM投与から8日目の朝食後まで内服を行う。

【 術後補助化学療法 】

S-1による術後補助化学療法を行う。S-1 80 mg/m²で4週間投薬2週間休薬のスケジュールで、計4コース投薬を行う。S-1単独療法は4コースにて完了とする。

0.6. 予定症例数と試験期間

目標症例数 : 360例 (II相部分80例、III相部分280例)

試験期間 : 5年 (2013年1月~2017年12月)

登録期間 : 3年 (2013年1月~2015年12月)

追跡期間 : 登録終了後2年

目次

0.	概要	2
0.1.	臨床試験課題名	2
0.2.	目的	2
0.3.	対象症例	2
0.4.	試験のデザイン	4
0.5.	治療方法	5
0.6.	予定症例数と試験期間	5
	本試験で用いる基準・定義	8
1.	試験の目的	14
2.	背景と試験計画の根拠	14
2.1.	対象疾患の背景	14
2.2.	対象に対する標準治療	15
2.3.	Gemcitabine (GEM)	15
2.4.	S-1	15
2.5.	Gemcitabine + S-1 併用療法 (GS 療法)	16
2.6.	術前化学療法	16
2.7.	本試験デザイン設定の根拠	17
2.8.	本研究の意義	18
3.	試験のデザイン	20
4.	患者選択基準	21
4.1.	適格基準	21
4.2.	除外基準	22
5.	倫理的事項	22
5.1.	患者の保護	22
5.2.	同意の取得	22
5.3.	説明事項	23
5.4.	プライバシーの保護と患者識別	23
5.5.	プロトコルの遵守	23
5.6.	施設の試験審査委員会 (IRB) または倫理審査委員会の承認	24
5.7.	プロトコルの内容変更について	24
6.	登録	25
6.1.	登録の手順	25
6.2.	ランダム割付と割付調整因子	26
7.	治療計画と治療変更基準	26
7.1.	薬剤情報	26
7.2.	プロトコル治療	27
7.3.	術前化学療法：GS 療法 (試験群)	28
7.4.	膵切除 (両群)	33
7.5.	術後補助化学療法：S-1 単独療法 (両群)	34
7.6.	プロトコル治療完了	37
7.7.	プロトコル治療中止基準	37
7.8.	中止時の対応	38
7.9.	併用禁止薬及び併用禁止療法	38
7.10.	併用可能薬	39
7.11.	後治療	39
8.	観察・検査・調査項目およびその時期	40
8.1.	患者背景因子 (登録前の調査項目)	41
8.2.	登録前の検査・観察項目	41
8.3.	術前化学療法 (GS 療法) 中の検査・観察項目 (試験群のみ)	41

8.4.	周術期の観察項目（両群）	42
8.5.	術後補助化学療法（S-1単独療法）開始前の検査（両群）	43
8.6.	術後補助化学療法（S-1単独療法）中の検査・観察項目（両群）	43
8.7.	膵切除後の再発評価（両群）	43
8.8.	プロトコール治療終了後の追跡調査（両群）	44
8.9.	安全性の検査・観察項目	44
9.	有害事象発生への対応と報告	45
9.1.	有害事象発生時の対応	45
9.2.	重篤な有害事象発生時の対応	45
9.3.	主な有害事象	47
10.	データ収集	49
10.1.	提出する書類及び資料の種類と提出期限	49
11.	エンドポイント	51
12.	統計学的事項	53
12.1.	解析対象集団	53
12.2.	予定症例数と設定根拠	54
12.3.	各評価項目の統計解析方法	55
13.	試験の中止・中断および終了	55
13.1.	試験の一部または全体の中止・中断	55
13.2.	試験全体の終了	56
14.	モニタリングと監査	56
14.1.	定期モニタリング	56
14.2.	モニタリング項目	56
14.3.	中間モニタリング	56
14.4.	プロトコール逸脱・違反	56
14.5.	記録の保存	57
15.	付随研究	57
16.	被験者の費用と健康被害への対応	57
16.1.	被験者の費用	57
16.2.	健康被害への対応	57
17.	研究資金源	58
18.	研究成果の発表	58
19.	研究組織	58
19.1.	研究代表者	58
19.2.	研究事務局	58
19.3.	プロトコール委員会	59
19.4.	病理組織検討委員	59
19.5.	画像検討委員	59
19.6.	参加予定施設（平成24年9月14日現在）	59
19.7.	効果・安全性評価委員会	61
19.8.	統計解析責任者	62
19.9.	データセンター	62
19.10.	プロトコール作成	62
20.	参考文献	63
21.	付表 APPENDIX	67