

本試験で用いる基準・定義

①病理学的事項

本試験における膵癌の組織型分類は膵癌取扱い規約第6版に従う。

アンダーラインで示す分類を本試験の対象とする。

- (1) 上皮性腫瘍
 - A. 外分泌腫瘍
 - 1. 漿液性嚢胞腫瘍
 - a) 漿液性嚢胞腺腫
 - b) 漿液性嚢胞腺癌
 - 2. 粘液性嚢胞腫瘍
 - a) 粘液性嚢胞腺腫
 - b) 粘液性嚢胞腺癌
 - i) 非浸潤
 - ii) 微小浸潤
 - iii) 浸潤
 - 3. 膵管内乳頭粘液性腫瘍
 - a) 膵管内乳頭粘液性腺腫
 - b) 膵管内乳頭粘液性腺癌
 - i) 非浸潤
 - ii) 微小浸潤
 - iii) 浸潤
 - c) その他
 - 膵管内管状腫瘍等
 - 4. 異型上皮および上皮内癌
 - 5. 浸潤性膵管癌
 - a) 乳頭腺癌
 - b) 管状腺癌
 - i) 高分化型
 - ii) 中分化型
 - c) 低分化腺癌
 - d) 腺扁平上皮癌
 - e) 粘液癌
 - f) 退形成癌
 - i) 巨細胞型
 - ii) 破骨細胞様巨細胞型
 - iii) 多形細胞型
 - iv) 紡錘細胞型
 - g) その他
 - a) 腺房細胞腺腫
 - b) 腺房細胞癌
 - 6. 腺房細胞腫瘍
 - B. 内分泌腫瘍
 - 1. 高分化内分泌腫瘍
 - 2. 高分化内分泌癌
 - 3. 低分化内分泌癌
 - C. 併存腫瘍
 - D. 分化方向の不明な上皮性腫瘍
 - 1. Solid-pseudopapillary tumor
 - 2. 膵芽腫
 - 3. 未分化癌

- E. 分類不能
- F. その他

- (2) 非上皮性腫瘍
 - 血管腫
 - リンパ管腫
 - 平滑筋肉腫
 - 悪性線維組織球腫
 - 悪性リンパ腫
 - 傍神経節腫
 - その他

②Performance Status (PS)の評価

ECOG Scale 日本語訳を用いる。

Grade	Performance Status
0	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく発病前と同等にふるまえる。
1	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や坐業はできる。 例えば軽い家事、事務など。
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。 軽労働はできないが、日中の50%以上は起居している。
3	身の回りのある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している。
4	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

③治療変更に関する用語（延期・休薬・休止・中止）の定義

- (1) 延期：コースの開始や投与を予定日より遅延させること。
- (2) 休薬：当該コース内の薬剤投与を中断し、コース内で再開の条件を満たすのを待つこと。
- (3) 休止：当該コース内の薬剤投与を中断し、次コース開始の条件を満たすのを待つこと。
- (4) 中止：プロトコール治療の途中終了で、再開の可能性がないもの。

④術後合併症

術後合併症については以下の分類・定義に従う。

瘻：ISGPF 定義¹⁾に従う。

Postoperative Pancreatic fistula (defined by ISGPF)

第3病日以降に、血清アミラーゼ基準上限値の3倍以上の排泄を手術時に挿入されたドレーンから認めるもの。排液量は問わない。

Grade	A	B	C
Clinical conditions	Well	Often well	Ill appearing/bad
Specific treatment*	No	Yes/no	Yes
US/CT (if obtained)	Negative	Negative/positive	Positive
Persistent drainage (after 3 weeks)†	No	Usually yes	Yes
Reoperation	No	No	Yes
Death related to POPF	No	No	Possibly yes
Signs of infections	No	Yes	Yes
Sepsis	No	No	Yes
Readmission	No	Yes/no	Yes/no

US, Ultrasonography; CT, computed tomographic scan; POPF, postoperative pancreatic fistula.

*Partial (peripheral) or total parenteral nutrition, antibiotics, enteral nutrition, somatostatin analogue and/or minimal invasive drainage.

†With or without a drain in situ.

胃内容排出遅延：ISGPS 定義²⁾に従う。

Delayed Gastric Emptying (defined by ISGPS)

第7病日以降に固形物摂取ができないもの。

Table II. Consensus definition of DGE after pancreatic surgery

DGE grade	NGT required	Unable to tolerate solid oral intake by POD	Vomiting/gastric Distension	Use of prokinetics
A	4-7 days or reinsertion > POD 3	7	±	±
B	8-14 days or reinsertion > POD 7	14	+	+
C	> 14 days or reinsertion > POD 14	21	+	+

DGE, Delayed gastric emptying, POD, Postoperative day, NGT, Nasogastric tube.

To exclude mechanical causes of abnormal gastric emptying, the patency of either the gastrojejunostomy or the duodenojejunostomy should be confirmed by endoscopy or upper gastrointestinal gastrographin series.

出血性合併症：ISGPS 定義³⁾に従う。

Table I. Proposed definition of postpancreatectomy hemorrhage (PPH)

Times of onset

- Early hemorrhage (≤ 24 h after the end of the index operation)
- Late hemorrhage (> 24 h after the end of the index operation)

Location

- Intraluminal (intraenteric, eg, anastomotic suture line at stomach or duodenum, or pancreatic surface at anastomosis, stress ulcer, pseudoaneurysm)
- Extraluminal (extraenteric, bleeding into the abdominal cavity, eg, from arterial or venous vessels, diffuse bleeding from resection area, anastomosis suture lines, pseudoaneurysm)

Severity of Hemorrhage

Mild

- Small or medium volume blood loss (from drains, nasogastric tube, or on ultrasonography, decrease in hemoglobin concentration <3 g/dl)
- Mild clinical impairment of the patient, no therapeutic consequence, or at most the need for noninvasive treatment with volume resuscitation or blood transfusions (2-3 units packed cells within 24 h of end of operation or 1-3 units if later than 24 h after operation)
- No need for reoperation of interventional angiographic embolization; endoscopic treatment of anastomotic bleeding may occur provided the other conditions apply

Severe

- Large volume blood loss (drop of hemoglobin level by ≥3 g/dl)
- Clinically significant impairment (eg, tachycardia, hypotension, oliguria, hypolemic shock), need for blood transfusion (>3 units packed cells)
- Need for invasive treatment (interventional angiographic embolization, or relaparotomy)

合併症の重症度：Clavien PA による術後合併症重症度の分類⁴⁾に従う。

・Grade I：投薬、外科・内視鏡・放射線的処置を必要としない。通常の術後経過から逸脱する症状全て（吐気・発熱・鎮痛・利尿・電解質補正、目的の投薬および理学療法はGrade I 範囲内）

例）血中カリウム上昇による心房細動、無気肺、ベッドサイドの創感染処置、等

・Grade II：Grade I に許容されている薬以外の投薬を要する。輸血・高カロリー輸液管理を含む

例）投薬の必要な頻脈、抗生剤投与を要する肺炎・腸炎・尿路感染・蜂窩織炎、等

・Grade III：外科・内視鏡・放射線的処置を要する。

Grade IIIa：全身麻酔不要

例）ペースメーカーを要する徐脈性不整脈、PTBD を要する肝切後胆汁漏、等

Grade IIIb：全身麻酔を要する処置

例）心タンポナーデ、気管胸腔瘻、下部消化管吻合部縫合不全に伴う腹膜炎、等

・Grade IV：生命を脅かす合併症でICU管理を要する。

Grade IVa：単一臓器不全

例）心拍出不良による心不全、人工呼吸器を要する、脳出血、壊死性膵炎、透析を要する

Grade IVb：多臓器不全

例）Grade IVa が複数に及ぶもの

・Grade V：死亡

・接尾語”d”：発生した合併症に対して外来フォローが必要な状態で退院する場合、“d”をGradeに追加する。

例）膵瘻でドレーンを留置したまま退院（Grade IIIa-d）

⑤組織学的効果

組織学的効果については大星・下里による分類⁵⁾もしくは、Evans の分類⁶⁾による定義に従う。

【Oboshi-Shimosato classification（大星・下里分類）】

Grade 0：No therapeutic effects observed

Grade I：Degenerative changes in tumor cells but no destruction of tumor nests

Grade II：Destruction and disappearance of tumor nests but viable cells remain

IIa：viable cells occupy large areas (>1/3)

IIb：viable cells occupy small areas (<1/3)

Grade III：Tumor cells remain but appear non-viable

Grade IV：No tumor cells remain

【Evans grading system】

- Grade I: Characteristic cytologic changes of malignancy present,
but little (<10%) or no tumor cell destruction.
- Grade II: In addition to Gr I, 10%~90% tumor cells are destroyed.
- IIa: Destruction of 10% to 50% of tumor cells
- IIb: Destruction of 51% to 90% of tumor cells
- Grade III: Few (<10%) viable-appearing tumor cells present
- Grade IV: No viable tumor cells present

⑥切除可能膵癌

本試験で用いる「切除可能膵癌」は、UICC TNM 分類で、T1-3, stage IA~IIB の患者である。

- 腫瘍が膵臓内に限局もしくは、膵外（十二指腸・後方組織・前方被膜・膵外神経叢など）に進展するものの、肝動脈・腹腔動脈幹・上腸間膜動脈に浸潤していないものと定義する。「肝動脈・腹腔動脈幹・上腸間膜動脈への浸潤」の画像診断は、CT 画像（造影 CT が撮像できない場合には MRI 画像）による腫瘍もしくは腫瘍に連続する軟部陰影の上記主要動脈への接触をもって診断根拠とする。
- 門脈系静脈（門脈、上腸間膜静脈）への腫瘍の接触や片側からの浸潤を示唆する所見を呈するものは、R0/1 切除（肉眼的癌遺残のない切除）が可能と考えられるので「切除可能膵癌」とするが、高度な狭窄あるいは閉塞もしくは腫瘍栓を呈するものは除外する。

⑦TNM 分類 (UICC 第7版)

TX	原発腫瘍の評価が不可能
T0	原発腫瘍を認めない
Tis	上皮内癌
T1	膵臓内に限局する、最大径が 2cm 以下の腫瘍
T2	膵臓内に限局する、最大径が 2cm をこえる腫瘍
T3	膵臓外に進展するが、腹腔動脈管または上腸間膜動脈に浸潤を伴わない
T4	腹腔動脈幹または上腸間膜動脈に浸潤する腫瘍
NX	所属リンパ節転移の評価が不可能
N0	所属リンパ節転移なし
N1	所属リンパ節転移あり
MX	遠隔転移の評価が不可能
M0	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり
RX	遺残腫瘍の有無についての評価が不可能
R0	遺残腫瘍なし
R1	顕微鏡的遺残腫瘍あり
R2	肉眼的遺残腫瘍あり

Stage 分類

	MO		M1
	N0	N1	
Tis	0		IV
T1	IA	IIB	IV
T2	IB	IIB	IV
T3	IIA	IIB	IV
T4	III	III	IV

所属リンパ節

UICC TNM 分類（第 7 版）には所属リンパ節の詳細な記載がないため、本研究では、膀胱取扱い規約（第 6 版）のリンパ節群分類で、1 群及び 2 群リンパ節までを所属リンパ節とする。1 群及び 2 群に含まれないもののリンパ節転移は、遠隔転移（M1）とする。

	頭部	体尾部
1 群リンパ節	13a, 13b, 17a, 17b	8a, 8p, 10, 11p, 11d, 18
2 群リンパ節	6, 8a, 8p, 12a, 12b, 12p, 14p, 14d	7, 9, 14p, 14d, 15
3 群リンパ節	1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 11p, 11d, 15, 16a2, 16b1, 18	5, 6, 12a, 12b, 12p, 13a, 13b, 17a 17b, 16a2, 16b1

1. 試験の目的

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

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象疾患の背景

膵癌は代表的な難治性の癌で、5年生存率は約5%と推測されている⁷⁾⁸⁾。また、2004年の膵癌による死亡率数は約22,000人であり、我が国における癌死の第5位である⁹⁾。

膵腫瘍は組織学的には、外分泌腫瘍と内分泌腫瘍とに分けられ、更に外分泌腫瘍は嚢胞腫瘍、膵管内腫瘍、異型過形成及び上皮内癌、浸潤性膵管癌、腺房細胞腫瘍に細分される。組織学分類がなされた膵癌の約90%は浸潤性膵管癌であり、その中で最も頻度の高い組織型は管状腺癌である。

膵癌患者は、自覚症状が黄疸、腹痛・背部痛、食欲不振、消化管出血、体重減少などがあるものの、膵癌に特異的な症状ではないため、画像診断の進歩がみられた現在でも、早期診断が困難である。膵癌患者の生存率が不良な原因は、多くの患者が腹痛、黄疸、糖尿病の増悪などが契機となって切除不能な進行癌の状態と診断され、また治癒切除が行われた患者においても術後早期に再発することが多いためと考えられている。したがって、膵癌の生存期間を延ばすには、放射線療法や化学療法などの非手術療法の発展が必須であるが、十分な治療効果を有する療法はないのが現状である。

2.2. 対象に対する標準治療

膵癌に対する長期生存を可能にする治療法は外科的切除であるものの、治療対象は依然進行癌が大多数であり、切除後も高頻度に再発を来し、長期生存が得難いのが現状である。欧州から報告された複数の術後補助療法のランダム化比較試験（ESPAC-1¹⁰⁾, ESPAC-3¹¹⁾, CONKO-001¹²⁾）では、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ており、その結果を受け、本邦の膵癌診療ガイドラインでも、ゲムシタビンによる術後補助化学療法が推奨されている。本邦においても、ゲムシタビンによる術後補助化学療法のランダム化比較試験（厚労省・小菅班）が行われ、CONKO-001の結果に類似したものであった¹³⁾。以上から、切除可能膵癌に対する標準治療は、「切除+ゲムシタビンによる術後補助化学療法」というコンセンサスが形成されていると考えられていた。しかしながら、本邦において切除可能膵癌に対する術後補助化学療法としてゲムシタビンと S-1 のランダム化比較試験（JASPAC01）が行われ、S-1 がゲムシタビンに対して優越性をもって生存期間を改善したことが報告された（平成 24 年 9 月 18 日ファルマバレーセンターおよび大鵬薬品工業株式会社のプレスリリース）。本邦において、今後の切除可能膵癌に対する標準治療は、「切除+S-1 による術後補助化学療法」になると考えられる。

2.3. Gemcitabine (GEM)

ゲムシタビン（日本イーライリリー株式会社：商品名ジェムザール®）

GEM は代謝拮抗剤に分類される抗癌剤で、細胞内で三リン酸化物に代謝され、DNA の合成を阻害する。また、三リン酸化物濃度は細胞内で長時間維持され、固形癌に対して強い殺細胞作用を示す^{14)~16)}。現在 GEM は、進行膵癌に対する第一選択の抗癌剤として世界中で広く用いられており、本邦でも、第 I 相試験が実施され、膵癌に対する適応が 2001 年 4 月に追加承認されている（奏効率 18.2% 2/11）。膵癌の他に、非小細胞肺癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、癌化学療法後に増悪した卵巣癌に保険適応が承認されている。

2.4. S-1

S-1（大鵬薬品工業株式会社：商品名ティーエスワン®）

S-1 は、5-FU のプロドラッグであるテガフルにモジュレーターであるギメラシルとオテラシルカリウムを配合した、経口の抗癌剤であり、5-FU の血中濃度を高めて抗腫瘍効果を増強すること、およびそれに付随して起こる消化管毒性を軽減することを目的として開発された^{17)~19)}。

S-1 の臨床試験は 1993 年から本邦で開始され、胃癌 46.5%、結腸・直腸癌 32.6%、頭頸部癌 34.1%、非小細胞肺癌（未治療例）18.2%^{20)~24)}、手術不能又は再発乳癌 21.8%の奏効率が報告され²⁵⁾、各々に対して適応が承認され、単剤や併用療法として一般治療に使用されている。膵癌に関しては、遠隔転移を有する進行膵癌を対象とした前期第 II 相試験で、奏効率 21.1%（4/19）、増悪までの期間 Time to

progression (TTP) 77 日、生存期間中央値 (MST) 169 日²⁶⁾、後期第 II 相試験で、奏効率 37.5% (15/40)、TTP 113 日、MST 281 日 (第 II 相合計：奏効率 32.2% (19/59))²⁷⁾ が得られ、2006 年 8 月に追加承認された。また、2007 年 8 月には胆道癌に効能が追加されている。

2.5. Gemcitabine + S-1 併用療法 (GS 療法)

S-1 の代謝物である 5-FU と GEM は異なる経路で DNA の合成を阻害すること、及び相乗効果を有することが前臨床試験で知られており²⁸⁾、既に多くの第 II 相試験で膵癌に対する 5-FU と GEM の併用療法の安全性と、比較的良好な奏効割合 (10-20%) や生存期間 (中央値：7-10 ヶ月) が報告されている²⁹⁻³⁰⁾。また、S-1 と同じ作用機序を有する DIF 製剤 (Dihydropyrimidine dehydrogenase Inhibitory Fluoropyrimidine) である UFT と GEM 併用療法の第 II 相試験の報告も 2 報報告されており、それぞれ、奏効率 33% 及び 22.7%、MST 11 ヶ月及び 5.8 ヶ月であった^{31) 32)}。

一方、GEM+S-1 の併用療法 (GS 療法) については、国立がん研究センター中央病院を中心として 2004 年 10 月より第 II 相試験が行われた。GEM1,000mg/m² を day1, day8 に投与、S-1 は 80mg/m² を day1 から day14 まで連日投与し、21 日を 1 コースとして繰り返すレジメンにて、第 II 相試験として 55 例が登録された。治療前に中止した 1 例を除いた 54 例の解析では、奏効率 44% (24/54)、無増悪生存期間中央値 (PFS) 5.9 ヶ月、生存期間中央値 (MST) 10.1 ヶ月、1 年生存率 33.0% が得られている³³⁾。

また、2011 年の ASCO において、切除不能進行膵癌 (局所進行又は転移性) に対する一次療法として S-1 の GEM 単独療法に対する単剤療法の非劣性と GS 療法の優越性の検証を試みた臨床第 III 相試験 (GEST) の結果が公表された。GEM 単独療法、S-1 単独療法、及び GS 療法の MST はそれぞれ、8.8 ヶ月、9.7 ヶ月、10.1 ヶ月であり、GEM 単独療法に対する S-1 単独療法の全生存期間における非劣性が検証された (HR: 0.957, 97.5%CI: 0.780-1.175, p=0.0003) が、GEM 単独療法に対する GS 療法の全生存期間における優越性は検証されなかった (HR: 0.875, 97.5%CI: 0.711-1.077, p=0.1496)。しかし、GEM 単独療法、GS 療法の無増悪生存期間はそれぞれ、4.1 ヶ月、5.7 ヶ月であり、GEM 単独療法に対する GS 療法の優越性が検証された (HR: 0.660, 97.5%CI: 0.541-0.806, p<0.001)。また奏効率も、GEM 単独療法、GS 療法はそれぞれ 13%、29% であり、有意な差が認められた。(p=0.02)³⁴⁾。

以上から、GS 療法は術前化学療法としてのレジメンでは最も効果が期待される化学療法と考えられる。

2.6. 術前化学療法

膵癌では、切除の成績が不良であることから、術前に化学放射線療法または化学療法を施行し、その後に切除する方法が提唱されている。術前治療により、癌の進行度を下げる (down-staging) ことができれば、切除率を上げ、癌細胞が術中に遺残・撒布する機会を減少させ得る。また、術前治療中に遠隔転移を診断し得た場合、術前治療に全く奏効しない場合には、開腹手術を回避できる可能性も

ある（膵癌診療ガイドライン 2009 年版）³⁵⁾。

術前治療は、他癌腫では既に確立された治療戦略として定着しつつある。乳癌では、術前化学療法の利点は乳房温存率が向上する、化学療法の感受性を知ることによって予後予測ができることである³⁶⁾³⁷⁾。術後化学療法と同じ生存率の改善が認められることから、術後化学療法の適応がある場合は術前化学療法が考慮される（乳癌診療ガイドライン）。また食道癌では、術前化学療法＋切除と切除＋術後補助化学療法の無作為比較試験（JCOG9907）が行われており、術前化学療法（5FU+CDDP）が有意に生存期間を延長することが示されている³⁸⁾。

膵癌領域では、Palmer らは切除可能と診断した膵癌に対して、術前化学療法をゲムシタビン群とゲムシタビン＋シスプラチン群で行うランダム化第 II 相比較試験を行い、切除率／生存率とも後者が勝っていることを報告している³⁹⁾。また、Sahora らはゲムシタビン＋オキサリプラチン(GemOX regimen)による術前化学療法を局所進行（切除境界もしくは切除不能）膵癌に対して行い、切除例で同様に良好な成績が得られたことを報告している⁴⁰⁾。欧州を中心に前向き研究が報告され、有望な可能性があるものの、術前化学療法に関する知見が十分に蓄積しているとは言い難い。現在、欧州では上記 GemOX regimen を用いて、「術前治療＋切除＋術後治療」 vs 「切除＋術後治療」の多施設共同無作為比較試験（NCT01314027, NCT01521702）が二つ開始されている⁴¹⁾。切除不能膵癌に対する GemOX regimen の奏効率は第 III 相試験で 26.8%と報告されており⁴²⁾、前述の GS 療法の第 III 相試験での奏効率 29.0%³⁴⁾と同等であることから、GS 療法を用いた術前治療も十分に比較試験で検証する価値があると考えられた。

2.7. 本試験デザイン設定の根拠

以上より、切除可能膵癌の標準療法と考えられる外科的切除と S-1 による術後補助化学療法に対して、術前化学療法としての GS 療法の上乗せ効果を検証するために本試験を実施することにした。

膵癌の術前治療として GS 療法を行う期間に関して、現在のところ明瞭な設定根拠となるような報告はない。食道癌など他癌種での術前治療の試験³⁸⁾、欧州で開始された膵癌に対する術前化学療法：NEOPAC 試験（GemOx regimen）⁴¹⁾、および期間として許容できる範囲（無効例で増悪して手術機会を喪失する可能性を考慮する）からは、2 ヶ月程度が妥当と考えられる。また、東北大学を中心とした多施設前向き単アーム II 相試験（UMIN000001504）では、術前に GS 療法が 2 コース行われ（n=35）、20%の症例に部分奏効が得られ、増悪はなかった（未公表データ）。以上より、本試験の GS 療法期間は 2 コース（8 週以内）とした。

GS 療法の投与方法は、切除不能・再発膵癌に対する第 II 相試験³³⁾および第 III 相試験³⁴⁾の結果を参考にし、GEM 1,000mg/m²を day1, 8 に投与し、day15 に休薬する 21 日を標準的な 1 コースとすることにした。GS 療法の S-1 の投与量については、GEST 試験では安全性を考慮して 60~70mg/m²の用量で実施されたが³⁴⁾、遠隔転移を有する膵癌に対する第 II 相試験では 80mg/m²が推奨用量であった³³⁾。本試験

の対象は、これらの先行研究より状態のよい切除可能膵癌であり、GS療法期間も8週以内(2コース)と短く、有害事象の発生頻度は低いと考えられる。そこで、本試験のS-1投与量は、奏効率が高まることも期待できる80mg/m²を採用することとした。

ただし、術前化学療法としての安全性は示されていないため、多施設で行う大規模比較試験を実施するにあたり、本試験の安全性をより担保するため、第Ⅱ/Ⅲ相試験を採用することとした。

第Ⅱ相部分では術前化学療法としてのGS療法の安全性および切除率が担保されることを確認した上で、検証を目的とする第Ⅲ相へ進む。第Ⅱ相部分で登録された患者のデータを第Ⅲ相でも用いることで、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、2つの別々の試験を計画・実施する場合より、必要な被験者数が減り、少ない患者数で多くの情報を得られる研究とすることができる。これは倫理面からも評価できるデザインと言える。

2.8. 本研究の意義

本研究の結果、明らかになることとして、切除企図膵癌に対する以下の点が挙げられる。

- 1) 術前治療(術前化学療法→手術→術後補助化学療法)の、標準治療戦略(手術先行+術後補助化学療法)に対する生存期間上乗せの有無
- 2) 術前化学療法の忍容性及び安全性(周術期を含む)
- 3) 手術先行及び術前化学療法後の切除率
- 4) 手術先行と比較した、術前化学療法の治療効果(画像、組織、及び腫瘍マーカー推移)

切除可能膵癌に対する、術前治療(化学療法及び化学放射線療法)を手術先行治療と比較した前向き試験は存在しない。本研究で、切除企図膵癌に対して術前治療が(手術先行に比べ)生存期間を延長させることが明らかになれば、術前治療が切除企図膵癌に対する新たな標準治療となる。

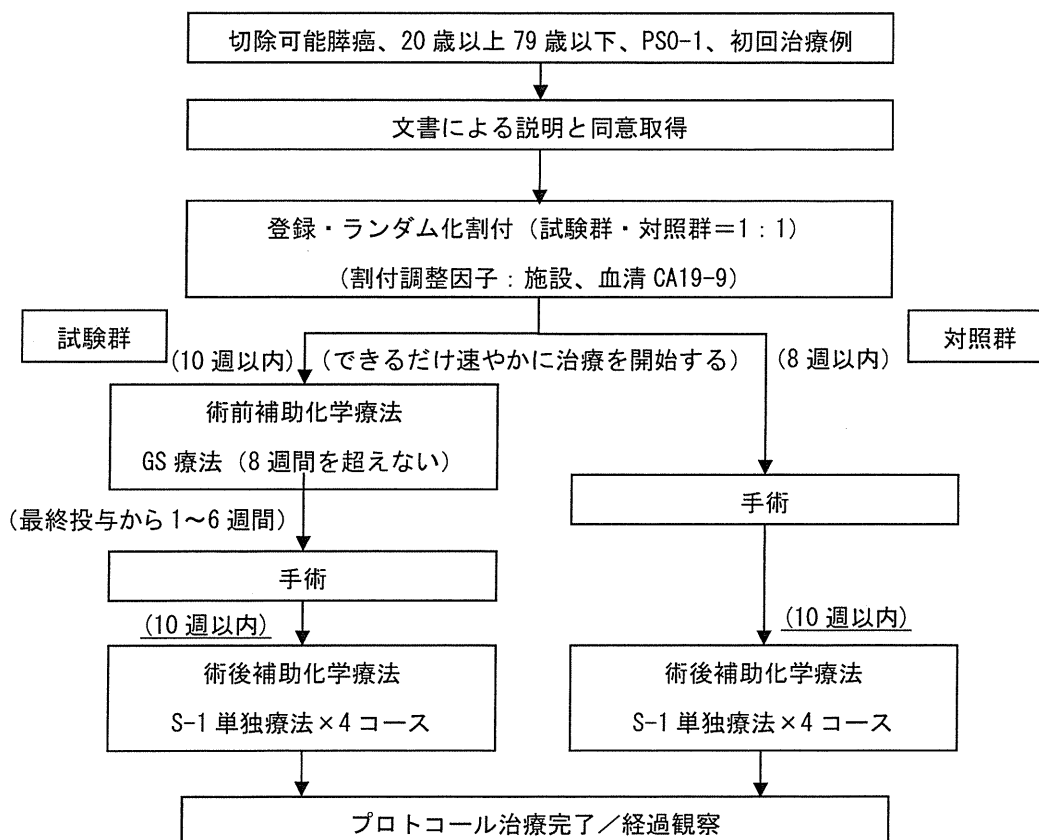
術前治療の忍容性・周術期を含む安全性については、これまで少数例・少数施設からの報告のみであったが、本試験により多数例・多施設の前向きに集積されたデータが明らかになれば、今後、膵癌術前治療の探索がなされる際の基準が確立されることになる。(新たな治療薬、あるいは治療レジメンを探索する場合の比較対照となる。)

手術先行及び術前化学療法後の切除率が明らかになることで、術前治療に関してこれまで想定されてきた問い、すなわち、術前治療により切除適応が拡大する(ことにより治療対象群の生存期間が延長する)のか、あるいは、術前治療により症例が選別される(ことにより手術機会の喪失がある)のか、に対する回答が得られることになる。この点は、単に治療レジメンの有用性・有効性を明らかにするのみならず、最難治である膵癌の治療戦略開発において大きなインパクトを持つ。また、手術先行群の切除率を評価することで、術後補助療法の前向き試験では明らかにし得ない、「切除企図」膵癌の切除率が明らかになる。

膵癌術前治療の効果に関しては、非ランダム化比較試験による報告のみであるため、他癌腫に比べ治療効果の評価が困難な膵癌において、本試験は重要なデータを提供する。また、治療効果を解析することにより、切除企図膵癌の中で、本試験治療が有効な（あるいは無効な）サブグループを抽出することができる可能性がある。その結果に基づき、本試験の仮説が証明された場合はもちろん、仮説の証明に至らなかった場合にも、その後の治療戦略開発に重要な情報をもたらすと考えられる。

3. 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



本試験では、まず第Ⅱ相部分で術前化学療法としてのGS療法の安全性と試験群における切除率の担保(対照群と比較し、切除率が大きく下回らないこと)を確認する。試験群40例を含む約80例をランダム割付により登録し、試験群40例がGS療法を終了する時期(最終登録から8週後を目安)に、安全性評価のための集計・解析を行う。効果・安全性評価委員会は、第Ⅱ相から第Ⅲ相へ進むための判断基準を満たすかどうか検討を行い、研究代表者に対して第Ⅲ相へ進むことの可否を勧告する。

第Ⅱ相部分の評価中、症例登録は中断し、第Ⅱ相から第Ⅲ相への移行の際、第Ⅱ相部分の結果について可能な範囲で各施設へ報告する。

第Ⅲ相部分では、第Ⅱ相で登録された被験者に加えて症例登録を行い、合わせて360例(試験群:180例、対照群:180例)となるまで登録を進める。最終症例登録後2年間の観察期間の後に主たる解析を行い、結果を公表する。なお、試験対象集団の選択と登録、試験治療および評価については、第Ⅱ相および第Ⅲ相のいずれにおいても、同じ方法を用いる。

4. 患者選択基準

適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を本試験の対象とする。

臨床検査は登録前 14 日以内、画像検査は登録前 28 日以内の結果を用いる。

4.1. 適格基準

1) 通常型膵癌（浸潤性膵管癌）^{*1}と診断される

^{*1} 登録時点ではいわゆる通常型の膵癌と判断されるものを適格とする。登録前診断として、細胞診（膵液・膵管擦過など）や組織診（超音波内視鏡下針生検など）を必須とし、造影画像診断と合わせ判断する。

浸潤性膵管癌は、膵癌取り扱い規約第 6 版に定義される、乳頭腺癌、管状腺癌、低分化腺癌、腺扁平上皮癌、粘液癌、退形成膵癌、その他である。（本試験で用いる基準・定義①）なお、細胞診の場合は Class V であることが望ましいが画像診断が通常型膵癌に矛盾していなければ Class IV も許容する。

2) 遠隔転移を有しない^{*2}

^{*2} 画像検査で判断する。

3) 肉眼的癌遺残のない（R0、1）切除が可能であると、画像上判断される^{*3}。

^{*3} 切除可能膵癌は、UICC TNM 分類で、T1-3, stage IA~IIB の患者とする（本試験で用いる基準・定義⑥）。

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

（登録前 14 日以内の検査値により、以下の基準が満たされている。）

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

③ 血小板数：100,000/mm³ 以上

④ 総ビリルビン：2.0 mg/dL 以下

ただし、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。

⑤ AST：150 U/L 以下

⑥ ALT：150 U/L 以下

⑦ クレアチニン：1.2mg/dL 以下

⑧ クレアチニンクリアランス：50mL/min 以上

（Cockcroft-Gault 式^{*4}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）

*4 男性 Ccr = 体重 × (140-年齢) / (72 × クレアチニン)

女性 Ccr = 体重 × (140-年齢) / (72 × クレアチニン) × 0.85

- 9) 経口摂取が可能な患者
- 10) 患者本人より文書にて同意が得られている
- 11) 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

4.2. 除外基準

- 1) 肺線維症または間質性肺炎を有する患者
- 2) コントロール不良な水様性の下痢を有する患者
- 3) 活動性の重複癌*を有する
*同時性重複癌または無病期間が 3 年以内の異時性重複癌。ただし、上皮内癌・粘膜内癌は根治治療を受けていれば、無病期間は問わない。
- 4) 活動性の感染症を有する（発熱 38.0 °C 以上。ただしウイルス性肝炎は除外しない。）
- 5) HBs 抗原陽性の患者
- 6) フルシトシン、フェニトイン、ワルファリンを使用している患者
- 7) 妊娠中、妊娠している可能性がある
- 8) その他、担当医が本試験を安全に実施するのに不適当と判断される

5. 倫理的事項

5.1. 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者は、最新の「ヘルシンキ宣言」及び厚生労働省「臨床試験に関する倫理指針（平成 20 年 7 月 31 日全部改正）」の倫理的原則を遵守し、被験者の人権、福祉および安全を最大限に確保する。

5.2. 同意の取得

担当医は被験者の登録前に、施設の試験審査委員会（IRB）または倫理審査委員会の承認を得た説明文書・同意文書を用いて下記（1）～（11）の項目の十分な説明を行う。また被験者に対して質問する機会と試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える（必要に応じて説明日の翌日以降に同意を得る）。被験者が本試験の内容を十分に理解したことを確認した後、被験者本人の自由意思による試験参加の同意を文書により取得する。担当医は記名捺印または署名された同意文書の写しを被験者に速やかに手渡す。同意文書の原本は、各施設で定められた保管場所に適切に保管する。

5.3. 説明事項

- (1) 病名病状、病期、推測される予後に関する説明
- (2) 本試験が臨床試験であること
- (3) 本試験のデザインおよび根拠（意義、必要性、目的、期間など）
- (4) 試験の方法・治療の内容
薬品名、投与法、投与量、治療周期、試験全体の展開など
- (5) 予想される効果および副作用
- (6) 費用負担と補償
治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明
- (7) 代替治療の有無およびその内容
- (8) 病歴の直接閲覧について、データの二次利用について
- (9) 同意拒否と同意撤回
試験に先立っての同意拒否が自由であることや、一旦同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと
- (10) 人権保護
氏名や個人情報等は守秘するための最大限の努力が払われること
- (11) 質問の自由
担当医の連絡先のみでなく、施設研究責任者、研究代表者（もしくは事務局）の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることを説明する

5.4. プライバシーの保護と患者識別

被験者の氏名は参加施設からデータセンターへ知らされない。

試験への症例登録時には、個人を特定するためのカルテ ID 番号や被験者略名（イニシャル）は用いず、性別、被験者識別番号等の最小限の被験者情報で登録を行う。症例登録後の登録患者の同定や照合は、登録番号を用いておこなわれ、患者名など第三者が患者を識別できる情報がデータセンターのデータベースに登録されることはない。

施設、データセンター間の患者データのやりとりは、紙、電子媒体の如何にかかわらず、症例登録を除き、原則として郵送あるいは直接手渡しする。

5.5. プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は患者の安全と人権を損なわない限り、本研究実施計画書を遵守する。

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

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の IRB または倫理審査委員会で承認されなければならない。IRB または倫理審査委員会の承認が得られた場合、各施設の研究責任者は承認書のコピーをデータセンターに送付する。承認書原本は当該施設が保管、コピーはデータセンターが保管する。

5.7. プロトコールの内容変更について

(1) プロトコールの内容変更の区分

プロトコール内容変更の際には、変更内容の実行に先立って「プロトコール改定申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。

プロトコール内容の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱うが、この改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員長が行う。プロトコール内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。

① 改正

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または試験期間中に得られた有用な臨床試験結果等の試験の primary endpoint に関連するプロトコールの部分的変更。

② 改訂

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の primary endpoint にも関連しないプロトコールの変更。

③メモランダム/覚書

プロトコールの内容変更ではなく、文面の解釈上のばらつきを統一、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコールの補足説明。

(2) プロトコール改正/改訂時の施設 IRB または倫理審査委員会承認

試験中に効果・安全性評価委員の承認を得て本研究実施計画書または患者への説明文書の改正があった場合は、改正された本研究実施計画書または患者への説明文書が各施設の IRB または倫理審査委員会で承認されなければならない。

内容変更が改正ではなく改訂の場合に、各施設の IRB または倫理審査委員会の承認審査を必要とするか否かは各施設の取り決めに従う。改正に対する IRB または倫理審査委員会の承認が得られた場合、各施設の研究責任者は承認書のコピーをデータセンターに送付する。承認書原本は施設が保管、コピーはデータセンターが保管する。

6. 登録

6.1. 登録の手順

6.1.1. 施設登録

- 1) 各施設の試験責任医師／担当医は、当該施設の IRB または倫理審査委員会での承認が得られた後、施設の 1 例目を登録する前までに承認通知書の写し、「施設登録依頼書」及び「臨床検査基準値一覧」に必要事項を記入の上、データセンターに FAX または E メールで送付する。
- 2) データセンターは施設登録並びに臨床検査基準値の登録を行い、「施設登録完了連絡書」及び「臨床検査基準値登録完了連絡書」を試験責任医師／担当医に FAX で送付する。

6.1.2. 症例登録と割付

- 1) 担当医は、患者選択基準に合致することを確認のうえ、登録票に必要事項を記載し、データセンターに FAX で送付する。
- 2) データセンターは、受領した登録票に基づき、適格性を確認する。適格と判定された症例のみとランダム割付を行う。
- 3) データセンターは、登録票に記載された担当医および FAX 番号宛てに「登録結果通知書」を送信する。

- ・ 登録票の記載が不十分な場合や疑義がある場合は、登録されない。
- ・ 登録情報が適格基準を満たさない場合には、不適格と判定され、登録番号は発行されない。
- ・ 「登録割付日」は、一連の登録手続きが完了した日付とし、「登録結果通知書」に記載される。データセンターに登録票を FAX 送信した時点では登録完了とならない。
- ・ 登録に際し不明な点がある場合や、重複登録・誤登録が判明した場合には、データセンターへ速やかに連絡する。
- ・ 担当医は、登録が完了している（登録番号が発行されている）ことを確認したうえで、割り付けられた治療を開始する。

データセンター：NPO 法人 日本臨床研究支援ユニット（J-CRSU）

〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13-204

TEL： 03-5297-7771

FAX： 03-5298-8536

Email： gs_support@crsu.org

登録受付：平日 10:00～17:00（祝祭日、土曜・日曜、年末年始を除く）

6.2. ランダム割付と割付調整因子

データセンターでの中央登録方式により、ランダム割付を行う。以下の割り付け調整因子を用いた最小化法により、被験者の治療を試験群：対照群＝1：1の比で動的割付する。割付の詳細は、統計解析責任者が決定し、試験参加施設には知らせない。

【割り付け調整因子】

- ① 施設
- ② 血清 CA19-9 値 *

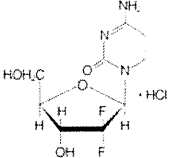
*血清 CA19-9 値は、血清総ビリルビン値が3 mg/dL 以下で測定された条件で、370 U/ml 未満と 370 U/mL 以上の患者で群間に偏りがないようにする。なお、基準上限値の 10 倍である 370 U/mL を基準とした。

7. 治療計画と治療変更基準

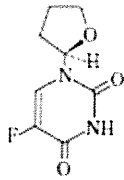
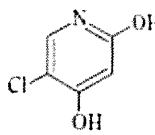
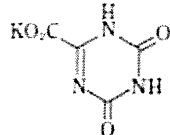
7.1. 薬剤情報

試験薬の詳細および取り扱いに関しては、添付文書を別途参照する。本試験で使用する試験薬は下記のとおりである。後発品の使用も許容する。

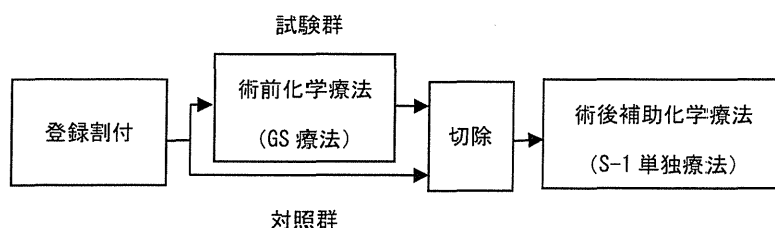
7.1.1. ゲムシタビン (GEM)

一般名	ゲムシタビン塩酸塩	
略号	GEM	
構造式		
商品名	ジェムザール注射用（日本イーライリリー株式会社）	
剤型	200mg バイアル	1g バイアル
含量	1 バイアル中のゲムシタビン塩酸塩含有量	
	228mg	1140mg
保存条件	室温保存	

7.1.2. テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤・顆粒剤(S-1)

一般名	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤・顆粒剤		
略号	S-1		
構造式	テガフル  及び鏡像異性体	ギメラシル 	オテラシルカリウム 
商品名	ティーエスワン配合カプセル T20 ティーエスワン配合顆粒 T20 (大鵬薬品工業)	ティーエスワン配合カプセル T25 ティーエスワン配合顆粒 T25 (大鵬薬品工業)	
剤型	硬カプセル剤 / 顆粒剤	硬カプセル剤 / 顆粒剤	
含量	1カプセル・顆粒中のテガフル/ギメラシル/オテラシルカリウム各含有量		
	20 mg / 5.8 mg / 19.6 mg	25 mg / 7.25 mg / 24.5 mg	
保存条件	室温保存		

7.2. プロトコール治療



試験群：登録割付後、3週以内に術前化学療法（GS療法）を開始し、手術（外科的切除）を行った後、癌細胞診陰性、MO、RO、1切除であったことが病理組織学的検索で確認できた患者に対し、術後10週間以内に術後補助化学療法（S-1単独療法）を行う。

対照群：登録割付後、速やかに（8週以内）手術（外科的切除）を行った後、癌細胞診陰性、MO、RO、1切除であったことが病理組織学的検索で確認できた患者に対し、術後10週間以内に術後補助化学療法（S-1単独療法）を行う。