

201221012A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

切除不能胆道がんに対する治療法の確立に関する研究

平成24年度 総括研究報告書

研究代表者 奥坂 拓志

平成25（2013）年3月

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

切除不能胆道がんに対する治療法の確立に関する研究

平成24年度 総括研究報告書

研究代表者 奥坂 拓志

平成25（2013）年3月

## 目次

### I. 総括研究報告

切除不能胆道がんに対する治療法の確立に関する研究 ————— 1

奥坂 拓志

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ————— 10

III. 研究成果の刊行物・別刷 ————— 14

# 厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

## 研究報告書

### 切除不能胆道がんに対する治療法の確立に関する研究

研究者代表者 奥坂 拓志 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科長

研究要旨：胆道がんは我が国のがん死亡数の第6位を占めており、また切除不能胆道がんの予後はきわめて不良であるため、より有効な非手術療法の開発が求められている。本研究班では「進行胆道がんを対象としたゲムシタビン+S-1併用療法とS-1単剤療法のランダム化第II相試験（JCOG0805）」を完了し、今後次相試験としての「進行胆道がんを対象としたゲムシタビン+シスプラチン併用療法とゲムシタビン+S-1併用療法（GS療法）の第III相比較試験（JCOG1113）」が開始予定である。さらに現在、「切除不能・再発胆道癌を対象としたゲムシタビン+CDDP+WT1ペプチドワクチン併用化学免疫療法とゲムシタビン+CDDP治療の第I/II相試験」が進行中である。

#### A. 研究目的

切除不能胆道がん患者の予後はきわめて不良であり、その生存期間を向上するためには新しい有効な治療法の確立が必要である。S-1は本邦で開発された新しい抗がん剤であり、切除不能胆道がんに対してもその有用性が期待されている。S-1の一次治療薬としての有効性を検討するために、「進行胆道がんを対象としたゲムシタビン+S-1併用療法とS-1単剤療法のランダム化第II相試験」を開始した。この試験により有用性が期待できるレジメンを慎重に選択したのちに第III相試験を実施して、切除不能胆道がんに対する標準治療法を確立する。また、本研究班では国内外で開発が期待されているWT1ペプチドワクチンを用いた臨床試験も開始し、本疾患に対する有効性と安全性を評価する。

#### B. 研究方法

(1) 「進行胆道がんを対象としたゲムシ

タビン+S-1併用療法とS-1単剤療法のランダム化第II相試験（JCOG08805）」について：

〔研究形式〕多施設共同のランダム化第II相試験、プライマリーエンドポイントは1年生存割合。

〔対象症例〕切除不能胆道がんの未治療例、PS 0または1、骨髄・肝・腎などの主要臓器機能が保持され、十分な説明後に本人より文書で同意の得られた症例。

〔症例の登録〕JCOGデータセンターによる中央登録方式とする。

〔治療内容〕S-1単独療法群ではS-1をday 1-28に連日経口投与する。これを6週毎に原疾患の悪化または毒性のため中止するまで継続する。S-1とゲムシタビンの併用療法群ではゲムシタビンを経口投与し、S-1はday 1-14に連日経口投与する。これを3週毎に原疾患の悪化または毒性のため中止するまで継続する。

〔予定症例数〕症例数100例、症例集積期間2年を予定。

[研究の第三者的監視] JCOGに所属する研究班は共同で、Peer reviewと外部委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織し、科学性と倫理性の確保に努めている。本研究も、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、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。

(2) 「進行胆道癌を対象としたゲムシタビン+シスプラチン併用療法 (GC療法) とゲムシタビン+S-1併用療法 (GS療法) の第III相比較試験 (JCOG1113)」について:

[研究形式] 多施設共同のランダム化第III相試験、プライマリーエンドポイントは全生存期間。

[対象症例] 切除不能胆道がんの未治療例、PS 0または1、骨髄・肝・腎などの主要臓器機能が保持され、十分な説明後に本人より文書で同意の得られた症例。

[症例の登録] JCOGデータセンターによる中央登録方式とする。

[治療内容] ゲムシタビンとシスプラチンの併用療法群ではゲムシタビン、シスプラチンともにday 1, 8に静注投与する。ゲムシタビンとS-1の併用療法群ではゲムシタビンをday 1, 8に静注投与し、S-1はday 1-14に連日経口投与する。いずれのレジメンも3週毎に原疾患の悪化または毒性のため中止するまで継続する。

[予定症例数] 症例数350例、症例集積期間4年を予定。

[研究の第三者的監視] JCOGに所属する研究班は共同で、Peer reviewと外部委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織し、科学性と倫理性の確保に努めている。本研究も、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、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。

(3) 「切除不能・再発胆道癌を対象としたゲムシタビン+CDDP+WT1ペプチドワクチン併用化学免疫療法とゲムシタビン+CDDP治療の第I/II相試験」について:

[研究形式] 多施設共同の第I相/ランダム化第II相試験、プライマリーエンドポイントは1年生存割合。

[対象症例] 切除不能胆道がんの未治療例、PS 0または1、骨髄・肝・腎などの主要臓器機能が保持され、十分な説明後に本人より文書で同意の得られた症例。

[症例の登録] NPO日本臨床研究支援ユニットによる中央登録方式とする。

[治療内容] 3週1コースとしてゲムシタビン、CDDPをday1, day8に投与し、day15は休薬する。WT1ペプチドワクチン群はWT1ペプチドワクチンをゲムシタビン、CDDPと同日に投与する。なお、CDDPは治療開始から最大24週まで、ゲムシタビンとWT1ペプチドワクチンはプロトコール治療中止基準に該当するまで治療を継続する。

[予定症例数] 106例 (第I相6例、第II相100例)、症例集積期間2年を予定。

倫理面への配慮

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ており、試験参加による不利益は最小化される。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を遵守する。

## C. 研究結果

(1) 「進行胆道癌を対象としたゲムシタビン+S-1併用療法とS-1単剤療法のランダム化第II相試験 (JCOG08805)」

1) 登録状況: 2009年2月より登録を開始し、予定よりおよそ10ヵ月早い2010年4月に登録を完了した (101例)。

2) 患者背景：ゲムシタビン+S-1併用療法（A群、51例）とS-1単剤療法（B群、50例）の主な背景は、年齢中央値（範囲）：66（39-78）歳、62.5（49-79）歳、男/女：27/24、28/22、PS 0/1：39/12、37/13、胆嚢がん/肝内胆管がん/肝外胆管がん/乳頭部がん：19/20/9/3、19/15/11/5、Stage II/III/IV/術後再発：2/6/29/14、0/7/32/11、であり、両群間に大きな偏りは見られなかった。

3) 有害事象：A群とB群の主な（10%以上）Grade 3-4の有害事象（%）は、白血球：30、2、ヘモグロビン：12、4、血小板：12、4、好中球：61、4、総ビリルビン：10、14、ALP：8、14、AST：12、14、ALT：14、12、胆管炎：8、12、治療関連死はA群4%（2/51、心筋梗塞、肺炎）、B群0%（0/50）であった。

4) 有効性：A群とB群の成績は、1年生存割合：52.9%、40.0%、生存期間中央値：12.5ヵ月、9.0ヵ月、無増悪生存期間中央値：7.1ヵ月、4.2ヵ月であり、A群のB群に対する生存期間のHRは0.859（95%CI：0.543-1.360）であった。

5) 総括：ゲムシタビン+S-1併用療法は主要評価項目である1年生存率においてS-1単剤療法を上回り、有害反応も許容範囲であり、次相試験における試験治療レジメンとすべきと考えられた。

（2）「進行胆道癌を対象としたゲムシタビン+シスプラチン併用療法（GC療法）とゲムシタビン+S-1併用療法（GS療法）の第III相比較試験（JCOG1113）」  
前述の前相試験（JCOG0805）の成績をうけて、本第III相試験の試験計画を作成し、2012年1月に試験実施計画書をJCOGプロトコール審査委員会に提出。2013年1月1次審査承認され、3月中に最終審査承認予定であり、登録開始に向け準備を進めて

いる。

（3）「切除不能・再発胆道癌を対象としたゲムシタビン+CDDP+WT1ペプチドワクチン併用化学免疫療法とゲムシタビン+CDDP治療の第I/II相試験」

第I相部分の症例登録を開始し、DLTの評価が6例で実施され、DLTに該当する有害事象は認められなかった。主なグレード3以上の有害事象は好中球減少83.3%、白血球減少66.7%であり、化学療法剤による有害反応と考えられた。ワクチンに起因すると考えられる有害反応は、グレード1の接種部位反応が1例に認められたのみであった。現在先進（旧高度）医療への申請中である。

#### D. 考察

我が国における胆道がん死亡数は増加傾向にあり、悪性腫瘍死亡数の第6位となっている。切除不能胆道がんに対しては、ゲムシタビンを中心とする化学療法が行われているが、その治療成績は生存期間中央値が8か月前後ときわめて不良であり、より有効な治療法の開発が切望されている。最近、本邦で開発された経口抗がん剤であるS-1が切除不能胆道がんに対し優れた抗腫瘍効果を示すことが明らかにされ、胆道がんへの適応拡大が承認された。

本研究班では最初に、「進行胆道がんを対象としたゲムシタビン+S-1併用療法とS-1単剤療法のランダム化第II相試験」を実施し、より有用性が期待できるレジメンを慎重に選択し、続いて第III相試験を行って、切除不能胆道がんに対する標準治療法を確立することをめざしている。今回報告したランダム化第II相試験（JCOG0805）は一次治療薬としてS-1を用いる場合にゲムシタビンと併用して用

いるのがよいのか、あるいはS-1単独で用いて、二次治療としてゲムシタビンを用いるのがよいのかを慎重に判断することを目的としている。S-1は複数の癌腫で有効性を示している新しい抗がん剤であり、切除不能胆道がんに対しても新たな標準治療薬として寄与することが期待されてきたが、今回のランダム化第II相試験ではその期待がより強く現実的なものとなった。これらの結果をうけて、標準治療であるゲムシタビン+シスプラチン併用療法と今回選択された試験治療であるゲムシタビン+S-1併用療法の第III相試験が開始されることとなったが、世界的には希少がんとされる胆道がんに対して、本研究が新しい標準治療確立に貢献し、患者に利益をもたらす可能性がさらに高くなったといえる。

胆道がんは依然予後不良な疾患であり、新しい視点からの治療開発戦略も必要と考えられる。我々は別の研究班でWT1ペプチドワクチンの臨床試験を行ってきており、その知見をいかして本研究班において多施設共同試験として本免疫療法の有効性と安全性を検討することとした。胆道がんは我が国には患者が多いにも関わらず新薬開発が遅れており、このような研究を実施することにより本疾患への関心が高まり、新薬治療の導入が促進することも期待したい。

#### E. 結論

「進行胆道がんを対象としたゲムシタビン+S-1併用療法とS-1単剤療法のランダム化第II相試験(JCOG 0805)」の結果、ゲムシタビン+S-1併用療法が次相試験の試験レジメンとして選択され、現在、「進行胆道がんを対象としたゲムシタビン+シスプラチン併用療法とゲムシタビ

ン+S-1併用療法(GS療法)の第III相比較試験(JCOG1113)」の開始準備が進められている。「切除不能・再発胆道癌を対象としたゲムシタビン+CDDP+WT1ペプチドワクチン併用化学免疫療法とゲムシタビン+CDDP治療の第I/II相試験」が開始されている。

F. 健康危険情報  
なし。

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
外国語論文

1. Furuse J, Ishii H, Okusaka T. The Hepatobiliary and Pancreatic Oncology (HBPO) Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG): History and Future Direction. *Jpn J Clin Oncol*, 2013, 43(1):2-7.
2. Okusaka T, Ueno M, Sato T, Heike Y. Possibility of immunotherapy for biliary tract cancer: how do we prove efficacy? Introduction to a current ongoing phase I and randomized phase II study to evaluate the efficacy and safety of adding Wilms tumor 1 peptide vaccine to gemcitabine and cisplatin for the treatment of advanced biliary tract cancer (WT-BT trial). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2012, 19(4):314-318.
3. Fukutomi A, Furuse J, Okusaka T, Miyazaki M, Taketsuna M, Koshiji M, Nimura Y. Effect of biliary drainage on chemotherapy in patients with biliary tract cancer: an exploratory analysis of the BT22

- study. HPB, 2012, 14(4):221-227.
4. Furuse J, Kasuga A, Takasu A, Kitamura H, Nagashima F. Role of chemotherapy in treatments for biliary tract cancer. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2012,19(4):337-41.
  5. Kobayashi S, Ueno M, Ohkawa S, Andou T, Kameda R, Yamamoto N, Morinaga S. A retrospective study of S-1 monotherapy as second-line treatment for patients with advanced biliary tract cancer. Jpn J Clin Oncol, 2012, 42(9):800-806.
  6. Yamao K, Hara K, Mizuno N, Hijioka S, Imaoka H, Bhatia V, Shimizu Y. Endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy for malignant lower biliary tract obstruction. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2012, 22(2):259-269.
  7. Hijioka S, Hara K, Mizuno N, Imaoka H, Ogura T, Haba S, Mekky MA, Bhatia V, Hosoda W, Yatabe Y, Shimizu Y, Niwa Y, Tajika M, Kondo S, Tanaka T, Tamada K, Yamao K. Diagnostic yield of endoscopic retrograde cholangiography and of EUS-guided fine needle aspiration sampling in gallbladder carcinomas. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2012, 19(6):650-655.
  - 29(1):140-144, 2012.
  2. 古瀬純司. 肝・胆道・膵癌の化学療法・分子標的治療. 日本肝胆膵外科学会・学術集会プログラム・抄録集 24回:151, 2012.
  3. 市田隆文, 奥坂拓志, 金井文彦, 古瀬純司. 肝胆膵悪性腫瘍に対する分子標的療法の近未来的展望. 肝胆膵悪性腫瘍に対する分子標的療法の近未来的展望. 肝・胆・膵 64(5):735-750, 2012.
  4. 古瀬純司. 肝・胆・膵腫瘍の薬物療法-最近の進歩. 諸言 肝・胆・膵がんに対する薬物療法の動向. 腫瘍内科 9(6):635-640, 2012.
  5. 古瀬純司, 森実千種, 古川正幸, 山崎秀哉, 味木徹夫. 胆道癌化学療法はこう変わる, こう変える. 膵・胆道癌 Frontier 2(2):69-75, 2012.
  6. 古瀬純司. 消化器がん化学療法. 主要レジメン理解&看護ポイント. 胆道がんのレジメン. GEM+CDDP. 消化器外科 Nursing 17(9):952-955, 2012.
  7. 春日章良, 成毛大輔, 有馬志穂, 北村浩, 高須充子, 長島文夫, 吉田正, 野村久祥, 川上英泰, 臼井浩明, 畔蒜祐一郎, 長澤知徳, 古瀬純司. 胆膵領域におけるDPCと電子カルテ時代に対応したクリニカルパス. 膵胆道癌外来化学療法におけるクリニカルパス. 胆と膵 33(9):745-751, 2012.
  8. 古瀬純司, 成毛大輔, 有馬志穂, 春日章良, 北村浩, 高須充子, 長島文夫. 臓器別最新データ. 胆道癌. 胆道癌の非切除・再発例. 臨床外科 67(11):207-213, 2012.
  9. 有馬志穂, 成毛大輔, 春日章良, 北村浩, 高須充子, 長島文夫, 古瀬純司. Liver, Pancreas, Biliary Tract Cancer. 肝・胆・膵癌—胆道癌治療の

#### 日本語論文

1. 坂本康成、上野秀樹、奥坂拓志. 膵胆道癌化学療法の最前線. 胆・膵疾患診療の最前線・治療／最新の治療戦略とその成果—病診連携のために—. Medical Practice,



- 新展開. 切除不能進行胆道がんの化学療法  
の進歩. 癌と化学療法 39(10):1490-1493, 2012.
10. 古瀬純司. 特集 がん医療におけるプライマリケア医の役割を考える. ここまで進歩した外来がん化学療法. 肝癌・胆道癌・膵癌. 日本医事新報社 4627:57-60, 2012.
  11. 古瀬純司. VI. 肝細胞癌/胆道癌/膵癌. 肝・胆道・膵癌化学療法の最近の動向. エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2012. 有吉寛総監修. 東京, メディカルレビュー社, 2012. p. 262-273
  12. 鈴木英一郎, 古瀬純司. VI. 肝細胞癌/胆道癌/膵癌. 胆道癌. A. 保険医療で可能な regimen. 1st line. GC(GEM+CDDP) 療法. エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2012. 有吉寛総監修. 東京, メディカルレビュー社, p. 278-279. 2012.
  13. 鈴木英一郎, 古瀬純司. VI. 肝細胞癌/胆道癌/膵癌. 胆道癌. A. 保険医療で可能な regimen. 1st line. GEM. エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2012. 有吉寛総監修. 東京, メディカルレビュー社, p. 280-281. 2012.
  14. 鈴木英一郎, 古瀬純司. VI. 肝細胞癌/胆道癌/膵癌. 胆道癌. A. 保険医療で可能な regimen. S-1. エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2012. 有吉寛総監修. 東京, メディカルレビュー社, p. 282-283. 2012.
  15. 古瀬純司. 胆道がん. What's New in Oncology がん治療エッセンシャルガイド改訂2版. 佐藤隆美, 藤原康弘, 古瀬純司, 大山優編. 東京, 南山堂, p. 415-425. 2012.
  16. 谷口浩也, 福富晃. 胆道系、膵臓系腫瘍 Cetuximab. 肝・胆・膵 2012, 64:701-710
  17. 井岡達也、片山和宏. 肝内胆管癌に対する化学療法の進歩. 日本消化器病学会誌, 2012:109(11):1895-1901
  18. 浅木彰則, 井口東郎. 8章 胆道がんにおける新しい予後予測因子とその臨床応用及び求められる治療薬像. 新しいバイオマーカー/予測因子による個別化医療時代に求められる抗がん剤開発(佐藤章弘 編):185-192, 2011. (株)技術情報協会, 東京.
2. 学会発表
    1. Ueno M, Okusaka T, Mizusawa J, Takashima A, Morizane C, Ikeda M, Hamamoto Y, Ishii H, Boku N, Furuse J, Hara H, Fukutomi A, Furukawa M, Nagase M, Yamaguchi T, Yamao K, Nakamori S, Ioka T, Iguchi H, Miyakawa H, Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Randomized phase II trial of gemcitabine plus S-1 combination therapy versus S-1 in advanced biliary tract cancer: Results of the Japan clinical oncology group study (JCOG0805). (Poster Discussion, Abstract 4031) ASCO Annual Meeting 2012, June 1-5, 2012, Chicago, IL, U.S.A.
    2. Ikeda M, Okusaka T, Mizusawa J, Takashima A, Morizane C, Ueno M, Hamamoto Y, Ishii H, Hara H, Fukutomi A, Furukawa M, Nagase M, Yamaguchi T, Boku N, Furuse J. Randomized phase II trial gemcitabine plus S-1 combination therapy versus S-1 in advanced biliary

- tractcancer: Results of the Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0805)第10回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2012年7月26日-28日. 於:大阪市
3. 仲地耕平、奥坂拓志、井口東郎、島村智崇、井岡達也、細川 歩、池田公史、森実千種、浅木彰則、古瀬純司. 進行肝内胆管癌に対するシスプラチン肝動注化学療法が多施設共同第II相試験(0S24 肝胆膵がん①02-054) 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2012年7月26日-28日. 於:大阪市
  4. 水野伸匡、松尾恵太郎、山雄健次、二村雄次、池田公史、仲地耕平、福富晃、大川伸一、古川正幸、船越顕博、榑野正人、平野聡、宮崎勝、奥坂拓志、古瀬純司. Body mass indexは胆道癌に対する gemcitabine/cisplatin 併用療法の効果修飾因子である 第50回日本癌治療学会学術集会 2012/10/25 横浜
  5. 富川盛啓、菱沼正一、白川博文、尾澤巖、尾形佳郎:ミニビデオワークショップ「PPP 今永法における膵空腸吻合—我々の工夫」. 第24回日本肝胆膵外科学会・学術集会 2012年5月30日 於:大阪市
  6. 白川博文、菱沼正一、富川盛啓、尾澤巖、尾形佳郎:ミニビデオシンポジウム「当センターにおける尾側膵切除術後合併症についての検討」. 第24回日本肝胆膵外科学会・学術集会 2012年5月31日 於:大阪市
  7. 齋藤智明、白川博文、富川盛啓、尾澤巖、尾形佳郎、菱沼正一:当センターにおける十二指腸乳頭部癌に対する外科切除の成績. 第24回日本肝胆膵外科学会・学術集会 2012年5月31日 於:大阪市
  8. 白川博文、菱沼正一、富川盛啓、尾澤巖、尾形佳郎:膵頭十二指腸切除術今永法におけるドレーン留置の工夫. 第39回膵切研究会 2012年8月25日 於:東京
  9. 白川博文、富川盛啓、尾澤 巖、菱沼正一、尾形佳郎:当院における中・下部胆管癌切除例の予後因子と再発形式の検討. 第48回日本胆道学会学術集会 2012年9月21日 於:東京
  10. 佐田尚宏、小泉大、志村国彦、兼田裕司、笠原尚哉、森嶋計、田口昌延、三木厚、遠藤和洋、藤原岳人、清水敦、俵藤正信、安田是和. 当科における膵縮小手術の成績と工夫. 第112回日本外科学会 2012/4/12 千葉(日本外科学会雑誌 113:臨増2:456, 2012)
  11. 谷口理丈、佐久間康成、藤原岳人、太田学、安田寿彦、佐田尚宏、安田是和. 胆管小細胞癌の1例. 第24回日本肝胆膵外科学会 2012/5/30 大阪(日本肝胆膵外科学会・学術集会プログラム・抄録集 24回 Page425)
  12. 中村和貴、山口武人、須藤研太郎、北川善康、中村奈海、相馬 寧、三梨桂子、廣中秀一、原 太郎、傳田忠道. 切除不能胆道癌に対する2次治療以降のGEM+CDDP 併用療法の検討. 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2012年7月26日-28日. 於:大阪市
  13. 中村和貴、山口武人、須藤研太郎、喜多絵美里、北川善康、中村奈海、相馬寧、三梨桂子、廣中秀一、原 太郎、傳田忠道. 切除不能胆道癌に対する2次治療以降のGEM+CDDP 併用療法の検討. 第54回日本消化器病学会大会(JDDW2012). 2012年10月10日-13日. 於:神戸市
  14. 中村和貴、山口武人、須藤研太郎、稲垣千晶、喜多絵美里、北川善康、中村奈海、相馬 寧、鈴木拓人、三梨桂子、

- 廣中秀一、原 太郎、傳田忠道. GEM+CDDP 併用療法導入による切除不能胆道癌に対する治療の変化. 第 50 回日本癌治療学会学術集会. 2012 年 10 月 25 日-27 日. 於：横浜市
15. 小西大、池田公史、仲地耕平. 胆道癌根治切除例に対する S-1 による術後補助化学療法が多施設共同臨床試験. 第 48 回日本胆道学会学術集会. 2012/09/21 東京
  16. 古瀬純司: 肝・胆道・膵癌の化学療法・分子標的治療. 教育セミナー「医の倫理」・「肝胆膵癌の手術を取り巻く集学的治療」第 24 回日本肝胆膵外科学会学術集会. 2012. 5. 30, 大阪市
  17. Toki M, Furuse J, Takahashi S: Collaboration between oncologists and endoscopists in advanced pancreatic and biliary tract cancers. シンポジウム 17. Role of oncologists and endoscopists in the management of biliary tract and pancreatic disease. 第 84 回 日本消化器内視鏡学会総会. 2012. 10. 12, 神戸市
  18. Kameda R, Ando T, Kobayashi S, Ueno M, Ohkawa S. Evaluation of chemotherapy with cisplatin plus gemcitabine after failure of gemcitabine alone for unresectable or recurrent biliary tract cancer. ASCO GI 2012, 2012/01/19-21, San Francisco, USA
  19. 亀田亮, 大川伸一、安藤知子、小林智、上野誠、山本直人、森永聡一郎 切除不能胆管細胞癌に対する全身化学療法の成績. 第 48 回日本肝臓学会総会、2012/6/7-8, 於：金沢市
  20. 上野誠、大川伸一、安藤知子、亀田亮、小林智、Efficacy and safety of S-1 as second-line chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer. 第 10 回日本臨床腫瘍学会 2012/7/26-28, 於：大阪市
  21. 小林智、上野誠、大川伸一、進行胆道癌における GC 療法の蓄積毒性と長期投与の可能性. 第 48 回日本胆道学会 2012/9/20-21、於：東京都
  22. 小林智、安藤知子、亀田亮、上野誠、大川伸一. 高齢胆道癌患者における GC 療法の安全性についての検討. 第 50 回日本癌治療学会 2012/10/25-27 於：横浜市
  23. 金子 卓、杉森 一哉、三輪 治生、田邊 暢、高 蓮浩、沼田和司、田中克明、前田 慎. 肝門部悪性胆管狭窄に対するチューブステント胆管内留置. 第 83 回日本消化器内視鏡学会総会. 2012 年 5 月. 於：東京
  24. Yamao K, Hara K, Hijioka S, Itoi T. New challenge for the diagnosis of bile duct cancer. 2. Recent update on endoscopic diagnosis. The 7th International Single Topic Symposium of the Korean Association of HBP Surgery. Bile duct Cancer. 2012 October 13-14. (Soeul, Korea)
  25. 井岡達也、田中幸子、有本伸子、蘆田玲子、高倉玲奈、片山和宏. 切除不能または術後再発胆道癌に対するジェムザール+S-1 併用療法:S-1 先行投与と S-1 同時投与の 2 つの投与方法についての I / II 相試験. 第 47 回日本胆道学会学術集会. 2012 年(宮崎)
  26. 浅木彰則、灘野成人、中島直美、松本俊彦、梶原猛史、仁科智裕、堀伸一郎、大田耕司、越智誉司、濱本 泰、片岡正明、井口東郎. 胆道がんに対する放射線治療の検討. 第 50 回日本癌治療学会学術集会、2012/10/25-27, 横浜.

27. 井口東郎. 胆・膵領域癌における化学療法の前線. 日本消化器病学会教育講演会(四国支部), 2012/6/10, 高松.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
古瀬純司.	VI. 肝細胞癌/ 胆道癌/膵癌. 肝・胆道・膵 癌化学療法の 最近の動向.	有吉寛総監 修	エビデンスに基 づいた癌化学療 法ハンドブック 2012.	メディカル レビュー社	東京	2012	262-273
鈴木英一郎, 古瀬純司.	VI. 肝細胞癌/ 胆道癌/膵癌. 胆道癌. A. 保 険医療で可能 なregimen. 1st line. GC (GEM+CDDP) 療法.	有吉寛総監 修	エビデンスに基 づいた癌化学療 法ハンドブック 2012.	メディカル レビュー社	東京	2012	278-279
鈴木英一郎, 古瀬純司	VI. 肝細胞癌/ 胆道癌/膵癌. 胆道癌. A. 保 険医療で可能 なregimen. 1 st line. GEM .	有吉寛総監 修	エビデンスに基 づいた癌化学療 法ハンドブック 2012.	メディカル レビュー社	東京	2012	280-281
鈴木英一郎, 古瀬純司.	VI. 肝細胞癌/ 胆道癌/膵癌. 胆道癌. A. 保 険医療で可能 なregimen. S -1.	有吉寛総監 修	エビデンスに基 づいた癌化学療 法ハンドブック 2012.	メディカル レビュー社	東京	2012	282-283
古瀬純司.	胆道がん.	佐藤隆美, 藤 原康弘, 古瀬 純司, 大山優 編.	What's New in Oncology がん 治療エッセン シャルガイド改訂 2版.	南山堂	東京	2012	415-425
浅木彰則, 井 口東郎..	8章 胆道が んにおける 新しい予後 予測因子と その臨床応 用及び求め られる治療 薬像.	佐藤章弘	新しいバイオ マーカー/予測 因子による個 別化医療時代 に求められる 抗がん剤開発	(株)技術 情報協会	東京	2011	185-192

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
<u>Furuse J, Ishii H, Okusaka T.</u>	The Hepatobiliary and Pancreatic Oncology (HBPO) Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG): History and Future Direction.	Jpn J Clin Oncol	43(1)	2-7	2013
<u>Okusaka T, Ueno M, Sato T, Heike Y.</u>	Possibility of immunotherapy for biliary tract cancer: how do we prove efficacy? Introduction to a current ongoing phase I and randomized phase II study to evaluate the efficacy and safety of adding Wilms tumor 1 peptide vaccine to gemcitabine and cisplatin for the treatment of advanced biliary tract cancer (WT-BT trial)	J Hepatobiliary Pancreat Sci	19(4)	314-318	2012
<u>Fukutomi A, Furuse J, Okusaka T, Miyazaki M, Taketsuna M, Koshiji M, Nimura Y.</u>	Effect of biliary drainage on chemotherapy in patients with biliary tract cancer: an exploratory analysis of the BT22 study.	HPB	14(4)	221-227	2012
<u>Furuse J, Kasuga A, Takasu A, Kitamura H, Nagashima F.</u>	Role of chemotherapy in treatments for biliary tract cancer.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	19(4):	337-341	2012
<u>Kobayashi S, Ueno M, Ohkawa S, Andou T, Kameda R, Yamamoto N, Morinaga S.</u>	A retrospective study of S-1 monotherapy as second-line treatment for patients with advanced biliary tract cancer.	Jpn J Clin Oncol,	42(9)	800-806	2012
<u>Yamao K, Hara K, Mizuno N, Hijioka S, Imaoka H, Bhatia V, Shimizu Y.</u>	Endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy for malignant lower biliary tract obstruction.	Gastrointest Endosc Clin N Am.	22(2)	259-269	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Hijioka S, Hara K, Mizuno N, Imaoka H, Ogura T, Haba S, Mekky MA, Bhatia V, Hosoda W, Yatabe Y, Shimizu Y, Niwa Y, Tajika M, Kondo S, Tanaka T, Tamada K, <u>Yamao K.</u>	Diagnostic yield of endoscopic retrograde cholangiography and of EUS-guided fine needle aspiration sampling in gallbladder carcinomas .	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	19(6)	650-655	2012
坂本康成、上野秀樹、 <u>奥坂拓志</u>	膵胆道癌化学療法の前線。胆・膵疾患診療の前線・治療／最新の治療戦略とその成果－病診連携のために－。	Medical Practice	29(1)	140-144.	2012
<u>古瀬純司.</u>	肝・胆道・膵癌の化学療法・分子標的治療。	日本肝胆膵外科学会・学術集会プログラム・抄録集24回		151	2012.
市田隆文, <u>奥坂拓志</u> , 金井文彦, <u>古瀬純司.</u>	肝胆膵悪性腫瘍に対する分子標的療法の近未来的展望・肝胆膵悪性腫瘍に対する分子標的療法の近未来的展望。	肝・胆・膵	64(5)	735-750	2012
<u>古瀬純司.</u>	肝・胆・膵腫瘍の薬物療法-最近の進歩。諸言 肝・胆・膵がんに対する薬物療法の動向。	腫瘍内科	9(6)	635-640	2012
<u>古瀬純司</u> , 森実千種, 古川正幸, 山崎秀哉, 味木徹夫.	胆道癌化学療法はこう変わる, こう変える。	膵・胆道癌 Frontier	2(2)	69-75	2012
<u>古瀬純司.</u>	消化器がん化学療法。主要レジメン理解&看護ポイント。胆道がんのレジメン。GEM+CDDP.	消化器外科Nursing	17(9)	952-955	2012
<u>古瀬純司</u> , 成毛大輔, 有馬志穂, 春日章良, 北村浩, 高須充子, 長島文夫.	臓器別最新データ。胆道癌。胆道癌の非切除・再発例	臨床外科	67(11)	207-213	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
春日章良, 成毛大輔, 有馬志穂, 北村浩, 高 須充子, 長島文夫, 吉 田正, 野村久祥, 川上 英泰, 臼井浩明, 畔蒜 祐一郎, 長澤知徳, 古 瀬純司.	胆膵領域におけるDPCと電 子カルテ時代に対応したク リニカルパス. 膵胆道癌外 来化学療法におけるクニ カルパス.	胆と膵	33(9)	745-751	2012
有馬志穂, 成毛大輔, 春日章良, 北村浩, 高 須充子, 長島文夫, 古 瀬純司.	Liver, Pancreas, Bilia ry Tract Cancer. 肝・胆・ 膵癌一胆道癌治療の新展開 . 切除不能進行胆道がんの 化学療法の進歩.	癌と化学療法	39(10)	1490-1493	2012
古瀬純司.	特集 がん医療におけるプ ライマリケア医の役割を考 える. ここまで進歩した外 来がん化学療法. 肝癌・胆 道癌・膵癌.	日本医事新報社	4627	57-60	2012
谷口浩也, 福富晃.	胆道系、膵臓系腫瘍 Cetu ximab.	肝・胆・膵	64	701-710	2012
井岡達也、片山和宏	肝内胆管癌に対する化学 療法への進歩	日本消化器病 学会誌	109(11)	1895- 1901	2012



厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

切除不能胆道がんに対する治療法の確立に関する研究

平成24年度 研究成果の刊行物・別刷

研究代表者	奥坂	拓志
研究分担者	宮川	宏之
	菱沼	正一
	佐田	尚宏
	山口	研成
	山口	武人
	池田	公史
	石井	浩
	古瀬	純司
	大川	伸一
	田中	克明
	福富	晃
	山雄	健次
	中森	正二
	片山	和宏
	井口	東郎
	杉本	理恵
	伊藤	鉄英

**Review Article: Study Group**

## The Hepatobiliary and Pancreatic Oncology (HBPO) Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG): History and Future Direction

Junji Furuse<sup>1,\*</sup>, Hiroshi Ishii<sup>2</sup> and Takuji Okusaka<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Medical Oncology, Kyorin University School of Medicine, <sup>2</sup>Gastroenterology Center, Cancer Institute Hospital and <sup>3</sup>Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

\*For reprints and all correspondence: Junji Furuse, Department of Internal Medicine, Medical Oncology, Kyorin University School of Medicine, 6-20-2, Shinkawa, Mitaka, Tokyo 181-8611, Japan. E-mail: jfuruse@ks.kyorin-u.ac.jp

Received August 29, 2012; accepted September 30, 2012

The Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) was constituted in April 2008 to develop new standard treatments for hepatobiliary and pancreatic cancer. In pancreatic cancer, the Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Group focuses on establishing standard chemotherapy or chemoradiotherapy for unresectable locally advanced disease. The JCOG 0506 study was a Phase II study of gemcitabine alone to examine its efficacy and safety in patients with locally advanced disease. The results in survival significantly exceeded expectations, and gemcitabine monotherapy has come to be regarded as the provisional standard therapy by our group. Following JCOG 0506, the JCOG 1106 study, which is currently under investigation, is a randomized Phase II study to evaluate the efficacy of induction chemotherapy with gemcitabine in combination with S-1 chemoradiotherapy and select a candidate therapeutic agent in a Phase III study comparing with gemcitabine alone. The JCOG 0805 study was a randomized Phase II study comparing S-1 monotherapy with gemcitabine plus S-1 combination therapy for unresectable biliary tract cancer. As a result, gemcitabine plus S-1 combination therapy was considered the more promising candidate in comparison with the gemcitabine plus cisplatin combination therapy in a subsequent Phase III trial. The Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Group is planning a Phase III study to compare gemcitabine plus S-1 combination therapy with gemcitabine plus cisplatin combination therapy (JCOG PC1113 study). No standard postoperative adjuvant treatment has been established. We plan to conduct a Phase III study to compare S-1 as adjuvant therapy after surgery with surgery alone in patients with biliary tract cancer (JCOG PC1202).

*Key words: GI-Hepatobiliary-Med – GI-Pancreas-Med – clinical trials*

### INTRODUCTION

Hepatobiliary and pancreatic cancers have a high incidence and are associated with high mortality rates, not only in Japan, but also around the world. Despite the poor prognosis, no standard chemotherapeutic regimens were established for these cancers for a long time.

In Japan, based on the results of single-arm Phase I and II studies (1–4), gemcitabine was approved for the treatment of pancreatic cancer in 2001, and for the treatment of biliary tract cancer in 2006. S-1, a mixture of tegafur, gimeracil and oteracil potassium, was also approved for the treatment of pancreatic cancer in 2006, and for the treatment of biliary

tract cancer in 2007. Furthermore, in a Phase III study conducted mainly in Europe, sorafenib showed survival benefit in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) (5), and in 2009, this drug was approved for the treatment of HCC in Japan. Thus, some agents have shown beneficial effects and have come to be established as standard or available treatments for these cancers. Nonetheless, treatment remains unsatisfactory, and in order to improve the survival in patients with these cancers, not only more effective treatments for unresectable disease, but also more effective postoperative adjuvant therapy regimens for patients who undergo surgical resection need to be developed.

The Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Group (HBPO group) of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) was constituted in April 2008 to develop new standard treatments for hepatobiliary and pancreatic cancer. The HBPO group started with a membership of 16 institutes initially, and at present, 26 institutes are registered as active members. Furthermore, >30 institutes participate in regular meetings of the JCOG.

## HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Various treatment modalities, including resection, local ablation, transcatheter arterial chemoembolization and liver transplantation have been employed as local therapeutic strategies for the treatment of HCC. Intra-arterial infusion chemotherapy and systemic chemotherapy have also been used for the treatment of advanced HCC. Thus, the treatments for HCC are diverse, and appropriate strategies are selected for each patient according to the tumor stage and the grade of liver dysfunction. Although hepatic arterial infusion chemotherapy, which is applied for patients with advanced-stage HCC such as those with portal vein tumor thrombosis and/or huge tumors, has provided high response rates, the survival benefit of this treatment modality in HCC patients has never been confirmed. No standard systemic chemotherapy had ever been established until sorafenib was approved.

Sorafenib is a small-molecule multi-kinase inhibitor that inhibits several kinases such as Raf kinase, vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor- $\beta$  tyrosine kinases. A large randomized controlled trial of sorafenib versus placebo (the SHARP trial) in patients with advanced HCC and good liver function (Child-Pugh class A) demonstrated that sorafenib prolonged the survival in patients with advanced HCC (5). As a result, sorafenib has been applied as standard chemotherapy for the treatment of advanced HCC in many countries, including Japan.

New compounds have been investigated for HCC in clinical trials, including Phase III trials, conducted by pharmaceutical companies in various study settings, such as first-line therapy in comparison with sorafenib, second-line therapy (placebo-controlled trial) and in combination with local treatments. To date, however, no compound has

yielded satisfactory results. Although sorafenib is the only antitumor drug that has shown survival benefit, the direct antitumor effect of the drug is not remarkable; the response rate has been reported to be only around 2–4%. Thus, there remains much room for improvement of the treatment efficacy and we think it is necessary to develop more effective treatment regimens containing sorafenib. The HBPO group is considering clinical trials using sorafenib to develop more effective treatments, e.g. combination of hepatic arterial infusion chemotherapy with sorafenib.

## BILIARY TRACT CANCER

Bile duct cancer is subdivided according to the anatomic location of origin into intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma, gallbladder cancer or ampulla of Vater cancer. Each of these types of cancer has characteristic features and the treatment strategies and prognoses differ. Furthermore, most patients present with obstructive jaundice at diagnosis, and biliary drainage is generally needed before any of the aforementioned treatments. These characteristics of biliary tract cancer have made it difficult to evaluate the efficacy of chemotherapy for biliary tract cancer, resulting in a paucity of high-quality clinical trials.

In Japan, gemcitabine and S-1 were approved for the treatment of biliary tract cancer in 2006 and 2007, respectively, based on the results of single-arm Phase II studies of the two drugs. Recently, a randomized Phase III study (ABC-02) comparing gemcitabine alone with gemcitabine plus cisplatin (GC) was conducted in the UK (6), which demonstrated a statistically significant improvement in the overall survival in the GC group when compared with that in the gemcitabine-alone group. The BT22 study was conducted to confirm the efficacy and safety of GC therapy as a company-initiated trial in Japan, and similar results to those of the ABC-02 study were demonstrated in Japanese patients with biliary tract cancer (7). Thus, GC therapy has come to be recognized as the standard chemotherapy for unresectable biliary tract cancer. Based on these results, treatment with cisplatin in combination with gemcitabine was approved for the treatment of biliary tract cancer in Japan in February 2012.

On the other hand, S-1 or gemcitabine plus S-1 (GS therapy) was demonstrated to provide high response rates and good survival rates in Phase II studies (4,8), and S-1 or GS therapy was expected to yield a superior benefit to GC therapy. Therefore, the HBPO group conducted a randomized Phase II study comparing S-1 monotherapy with GS therapy (JCOG 0805 study) to examine the efficacy and safety of the two regimens and to select the more promising one for a subsequent Phase III trial of treatment for unresectable biliary tract cancer in (Fig. 1) (9,10). The main eligibility criteria of the JCOG 0805 study were the following: (i) clinically diagnosed with biliary tract cancer, which includes intrahepatic cholangiocarcinoma, extrahepatic

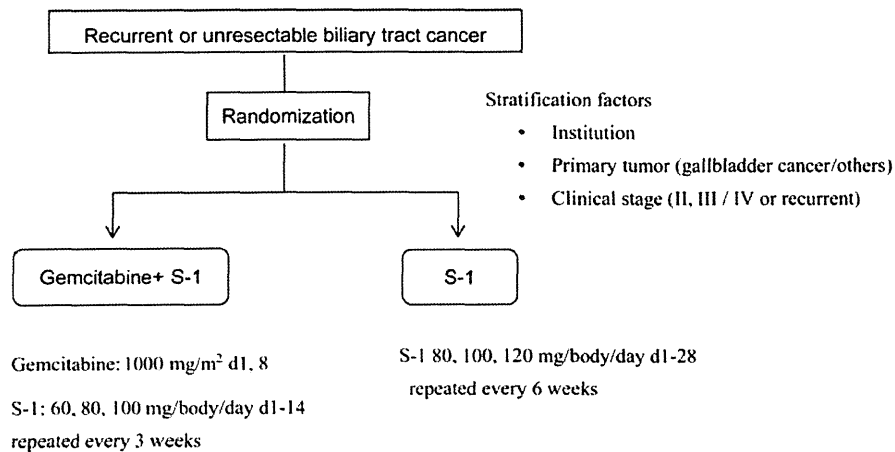


Figure 1. Study design of the JCOG 0805 study.

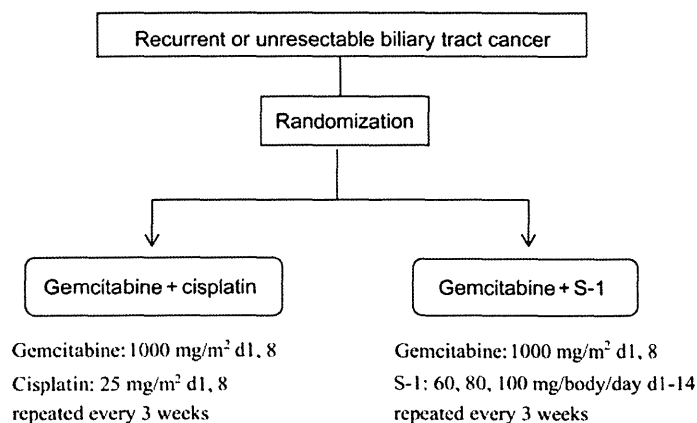


Figure 2. Study design of the JCOG PC1113 study.

cholangiocarcinoma, gallbladder cancer and ampulla of Vater cancer and histologically proven adenocarcinoma or adenosquamous carcinoma; (ii) recurrent or unresectable biliary tract cancer; (iii) no previous therapy against biliary tract cancer except surgery; (iv) no previous chemotherapy or radiotherapy for any other malignancies; (v) ECOG performance status of 0 or 1 and (vi) adequate organ function. The regimen that shows the higher point estimate in terms of the proportion of 1-year survival will be considered to be more promising. We assumed that the 1-year survival rate of one regimen is 30% and that of the other regimen is >40%. In this situation, the sample size ensuring at least 85% probability of correct selection of the more effective regimen is 98 patients, with 49 patients in each of the two arms. Considering the likelihood of some ineligible patients being enrolled, the total number of patients was set at 100 (9).

In the JCOG 0805 study, 101 patients were enrolled between February 2009 and April 2010, with 51 allocated to the GS arm and 50 to the S-1 arm. The 1-year survival rates were 52.9 and 40.0%, the median overall survival rates were

12.5 and 9.0 months [hazard ratio 0.86; 95% confidence interval (CI): 0.54–1.36;  $P = 0.52$ ] and the median progression-free survival rates were 7.1 and 4.2 months (hazard ratio 0.44; 95% CI: 0.29–0.67;  $P < 0.0001$ ), respectively, in the GS arm and S-1 arm. The most common toxicities were hematological toxicities, fatigue and rash. Grade 3 or 4 toxicities were generally more frequent in the GS arm than that in the S-1 arm, although both treatments were quite well tolerated. As a result, GS therapy was considered as the more promising candidate in comparison with the GC regimen in a subsequent Phase III trial (10). The HBOP is planning a Phase III study to compare GS therapy with GC therapy (JCOG PC1113 study), with the aim of determining whether GS therapy could be established as a new standard therapy for unresectable biliary tract cancer (Fig. 2).

Although surgery currently remains the only potentially curative treatment, most patients develop recurrence. An effective adjuvant therapy is required after surgery to increase the curability of the surgery and to prolong the survival in patients with biliary tract cancer who undergo surgery. To