

Stage II/III 食道がんに対する新しい化学放射線療法の開発に関する研究

- 臨床病期 / （T4を除く）食道がんに対する S-1+CDDP を同時併用する
化学放射線療法の第 / 相試験に関する研究 -

研究分担者 大津 敦 国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター長

研究要旨

食道がんに対する S-1 の保険適用承認申請を前提とした S-1+シスプラチン+放射線照射同時併用(CRT)の第 / 相試験を医師主導治験として実施した。対象例は臨床病期 - とし、第 相試験部分の primary endpoint は CR 率と設定。2007 年 5 月から登録開始。第 相試験でレベル 1 を推奨用量と決定し、2009 年 3 月から第 相試験の登録を開始したが、症例集積が伸び悩んだため、中間解析をクリアした 44 例で登録を終了した。2013 年に実施した独立効果判定委員会での primary endpoint CR 率は 60%と従来の 5-FU+シスプラチン (FP) による CRT を上回ることはできなかったが、3 年生存率 66%、無増悪生存率 49%と従来の CRT を上回る良好な成績が得られた。

A . 研究目的

本研究は、食道がんに対する S-1 の保険適用承認申請を前提とした医師主導治験を、S-1+シスプラチン+放射線照射同時併用の第 / 相試験として計画し実施することを目的とした。対象例は臨床病期 - とし、第 相試験部分の primary endpoint は CR 率と設定した。

B . 研究方法

対象は臨床病期 - の胸部食道がん初回治療例で、75 歳以下 PS0-1、臓器機能保持症例で書面でのインフォームドコンセントが得られた症例。治療法は、S-1: 40-80mg/m² を 2 週間内服、2 週間休薬、シスプラチンを day 1 に 75 mg/m² 投与を 4 週毎に繰り返し、放射線照射は 1.8Gy を計 28 回総量 50.4Gy 照射とした。第 相試験部分の primary endpoint は各投与レベルでの DLT 発生率。第 相部分の Primary endpoint は CR 率(独立した効果判定委員会で判定)、secondary endpoint は全生存期間、無増悪生存期間、有害事象の頻度とした。第 相試験部分の目標症例数 75 例。参加施設は医師主導治験に対応可能な 4 施設とした。

本試験デザインをもとに医薬品医療機器総合機構相談を実施、各施設の倫理審査委員会承認後、治験届を提出し、2007 年 5 月より登録を開始した。

(倫理面への配慮)

本試験は医師主導治験として、GCP に準拠して行われ、各施設の倫理審査委員会での承認を取得している。患者へのインフォームドコンセントは書面での同意を必須としている。

C . 研究結果

第 相試験部分では計 12 例登録。レベル 1 を推奨容量に決定し第 相試験へと移行し、2009 年 3 月から登録を開始。しかし、他の臨床試験結果から本ステージでの治療が術前化学療法が主流となり、CRT 自体の症例数が減少したことで集積が遅れ、中間解析の症例数をクリアした合計 44 例の登録で 2011 年 9 月に関係者で協議の上、登録を終了することとした。

本試験全体では安全性に大きな問題はなく治療関連死亡も発生していない。以前の FP による CRT (JCOG9906) で 5%にみられた晩期毒性による死亡も現時点まで発生していない。2013 年に独立効果判定委員会で判定した primary endpoint CR 率は 60%とヒストリカルコントロールの JCOG9906 とほぼ同様の CR 率であり、本試験での期待 CR 率を達成することができなかった。しかし、観察期間中央値 3.5 年での登録 44 例全体での 3 年生存率 66%、無増悪生存率 49%と従来の JCOG9906 での 45%、33%を大きく上回る良好な成績が得られている。現在、CRT 後のサルベージ治療などに関するデータを解析中である。

D . 考察

本試験では、症例集積が伸び悩み、中間解析症例数をクリアした 44 例で最終的に登録を打ち切っている。集積不良は、試験開始直後に他の試験結果で本ステージの CRT 希望症例自体が減少したことが大きな要因であった。

本試験での primary endpoint である独立効果判定委員による CR 率は 60%と、90%信頼区間下限値

(44%)が閾値(57%)を上回ることができず、本試験の最終結果は negative と判定された。すなわち、S-1を組み入れた本治療レジメンが従来の FP による CRT を超える可能性は極めて低く、次のステージの試験へ進むことは否定された。一方で、生存成績は従来の JCOG9906 での成績を上回る極めて良好な結果が得られている。CR 率はほぼ変わらないにもかかわらず生存成績が良好であった要因としては、本治療レジメンで適用した多門照射法への変更や照射量の減量、画像診断の発達による対象例の差異、サルベージ治療の発達など様々な要因が考えられるため、本治療レジメンを推奨することにはつながらない。しかし、今回の生存成績は、現在の本ステージでの標準治療である術前化学療法 (FP) + 外科手術の成績とほぼ同等であり、CRT 自体の成績は治療オプションとして十分なデータと考えられる。

E . 結論

食道がんに対する TS-1 の保険適用承認申請を前提とした TS-1+シスプラチン+放射線照射同時併用の第 / 相試験を医師主導治験として実施した。他の臨床試験結果での標準治療の変化から症例集積が遅れ、中間解析の症例数を越えた 44 例の登録時点で本試験への登録を打ち切りとした。最終解析では、生存成績は良好だったが、primary endpoint の CR 率は期待値に達せず、次のステージの試験への移行は断念した。

F . 研究発表

1.論文発表

- 1) Takashima A, Boku N, Kato K, Nakamura K, Mizusawa J, Fukuda H, Shirao K, Shimada Y, Ohtsu A. Survival prolongation after treatment failure of first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer: combined analysis of the Japan Clinical Oncology Group Trials JCOG9205 and JCOG9912. Gastric Cancer. 2013. [Epub ahead of print]
- 2) Ohtsu A, Ajani JA, Bai YX, Bang YJ, Chung HC, Pan HM, Sahnoud T, Shen L, Yeh KH, Chin K, Muro K, Kim YH, Ferry D, Tebbutt NC, Al-Batran SE, Smith H, Costantini C, Rizvi S, Lebwohl D, Van Cutsem E. Everolimus for Previously Treated Advanced Gastric Cancer: Results of the Randomized, Double-Blind, Phase III GRANITE-1 Study. J Clin Oncol. 2013, 31(31): 3935-43.
- 3) Yamada Y, Boku N, Nishina T, Yamaguchi K, Denda T, Tsuji A, Hamamoto Y, Konishi K, Tsuji Y,

Amagai K, Ohkawa S, Fujita Y, Nishisaki H, Kawai H, Takashima A, Mizusawa J, Nakamura K, Ohtsu A. Impact of excision repair cross-complementing gene 1 (ERCC1) on the outcomes of patients with advanced gastric cancer: correlative study in Japan Clinical Oncology Group Trial JCOG9912. Ann Oncol. 2013, 24(10):2560-5.

- 4) Kaneko K, Yano T, Minashi K, Kojima T, Ito M, Satake H, Yajima Y, Yoda Y, Ikematsu H, Oono Y, Hayashi R, Onozawa M, Ohtsu A. Treatment strategy for superficial pharyngeal squamous cell carcinoma synchronously combined with esophageal cancer. Oncology. 2013, 84(1):57-64.
- 5) Fuse N, Nagahisa-Oku E, Doi T, Sasaki T, Nomura S, Kojima T, Yano T, Tahara M, Yoshino T, Ohtsu A. Effect of RECIST revision on classification of target lesions and overall response in advanced gastric cancer patients. Gastric Cancer. 2013, 16(3):324-8.

G.知的所有権の出願・取得状況

1.特許取得

該当なし

2.実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし