

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
総括研究報告書  
肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立

研究代表者 濱口 哲弥 国立がん研究センター中央病院 医長

研究要旨

肛門扁平上皮癌に対する国内標準治療の確立を目指し、JCOG 大腸癌グループにおいて S-1+MMC+RT 療法の臨床第 I/II 相試験の第 II 相部分の登録が進んでいる。参加 47 施設中全施設で IRB 承認され、平成 26 年 2 月 28 日現在で 45 例の登録が得られている。月 1.3 例ペースの登録は当初の月 0.8 例を上回るペースである。患者背景では、本試験の historical control となっている RT0G99-11 試験と比較して、より高齢で、stage もより進んだ症例が登録される傾向にあった。効果中央判定会議において 19 例中 17 例で CR が確認された。また non-CR 例のうち 1 例は救済手術が行われたが病理では pathological CR であった。有害事象については想定範囲内であり、重篤な有害使用や治療関連死亡および早期死亡は認めていない。さらに放射線治療の品質管理(QA)を行い、「遵守」83.3%、「逸脱」16.7%、「違反」0 であった。本結果は登録施設へのフィードバックし、問題点があれば、参加施設のメーリングリストで情報共有している。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び職名

佐藤敏彦：山形県立中央病院 手術部副部長  
八岡利昌：埼玉県立がんセンター 副部長  
齋藤典男：国立がん研究センター東病院  
大腸外科長  
正木忠彦：杏林大学 教授  
高橋慶一：がん・感染症センター都立駒込病院  
外科部長  
杉原健一：東京医科歯科大学 教授  
佐藤武郎：北里大学東病院 講師  
絹笠祐介：静岡県立静岡がんセンター  
大腸外科部長  
小森康司：愛知県がんセンター中央病院 医長  
能浦真吾：大阪府立成人病センター 副部長  
久保義郎：国立病院機構四国がんセンター  
医長  
白水和雄：久留米大学 教授  
猪股雅史：大分大学 准教授  
伊藤芳紀：国立がん研究センター中央病院  
外来医長  
唐澤克之：がん・感染症センター都立駒込病院  
部長

A．研究目的

肛門扁平上皮癌に対する国内標準治療の確立を目的とする。今日の国際標準治療は化学放射線療法（5-FU+MMC+RT 療法）となっているが、我が国

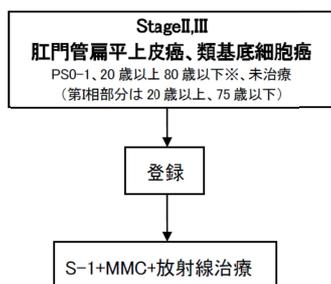
で開発された経口抗がん剤 S-1 は、含まれる CDHP が放射線増感作用を有することから、5-FU を S-1 に置換することで 5-FU を上回る治療成績が得られると期待されている。また、入院治療が必要な 5-FU 持続静注を S-1 内服に置換することで入院が不要となることから、高い利便性も期待できる。そこで、S-1+MMC+RT 療法が、標準治療である 5-FU+MMC+RT 療法と比べて同等以上の有効性と安全性を有するか否かを評価することで新しい国内標準治療とできるかどうかを検証する。

B．研究方法

臨床病期 II/III 期肛門管扁平上皮癌患者を対象とし、JCOG 大腸がんグループによる第 I/II 相試験（JCOG0903）として現在第 I 相部分を行い、S-1 の推奨用量を決定する。その後、第 II 相部分にて計 65 例を集積する。Historical control である 5-FU+MMC+RT と比べて同等以上の有効性が示されれば、本治療法を標準治療とみなす。つまり、肛門がんは稀少疾患であるため、非ランダム化単アーム試験であるが、本試験を検証的試験と位置付けた。第 I 相部分において、用量制限毒性(DLT)は発熱性好中球減少であり、第 II 相部分の推奨投与量は S-1 80 mg/m<sup>2</sup>/day と決定した。また効果中央判定会議にて CR 判定規準の問題点が明らかになったために CR 判定規準の改訂を行い、第 I 相部分の 10 例について効果中央判定会議を開催した。

現在、改訂プロトコルに準じて第 II 相部分の症例登録をおこなっている。第 I 相部分よりも施設数を増やし国内全 47 施設にて 65 名の登録を目指している。

放射線治療の品質管理(QA)・品質保証活動(QC)も並行して行う。QA の調査項目は、回線量、総線量、分割(週 5 回法)、総治療期間、X 線エネルギー、治療門数、全門照射の有無、腫瘍・所属リンパ節領域の輪郭の囲み、GTV/CTV/PTV/照射野との位置関係、線量分布、位置決め写真と照準写真との照合、リスク臓器の線量、とした。



#### (倫理面への配慮)

肛門管癌の登録が見込め、化学療法を専門とする腫瘍内科医がいるか化学療法の経験を十分持つ外科医のいる、さらには放射線治療専門医がいる基幹施設のみが参加する。化学療法および放射線が安全に行える全身状態を適格規準として設定することで、患者の安全性は確保される。「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

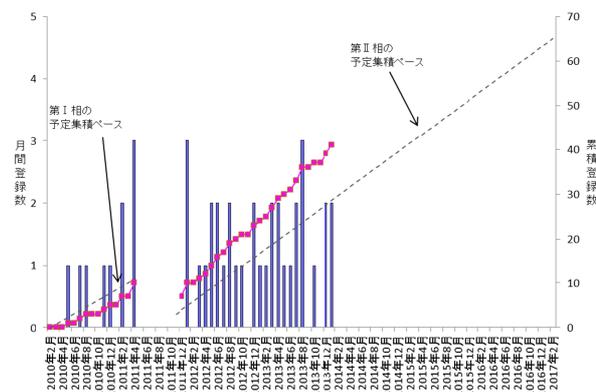
- 1) 研究実施計画書の IRB 承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。
- 2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 3) データの取扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。
- 4) 研究の第三者的監視：JCOG (Japan Clinical Oncology Group) は国立がん研究センターがん研究開発費 A 枠 7 班 (23-A-16~22) を中心に、同計画研究班および厚生労働科学研究費がん臨床研究事業研究班、合計 33 研究班の任意の集合体であり、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

以後、第 II 相部分での登録が進んでおり、平成 26 年 2 月 28 日時点での登録数は 45 例(第 I 相：10 例、第 II 相：35 例)であり、第 II 相部分は月 1.3 名と、当初の予定の月 0.8 名ペースを上回っている。

登録施設別には、北は札幌厚生病院、西は高知医療センターと "All Japan" で登録が進んでいる。



有害事象については通常報告および急送報告を必要とする有害事象はこれまで発現していない。一方、有効性評価については、中央効果判定が終了した 19 名において、プロトコル改訂後の新 CR 規準で中央判定会議をおこなったところ、"CR" 判定が 17 例、"nonCR/nonPD" が 2 例であった。"nonCR/nonPD" のうち 1 例は当該施設において救済手術が施行されたところ "pathological CR" であった。以上より、本レジメンは標準治療である 5-FU+MMC+RT 療法に遜色ない効果が得られることが期待できると考えている。症例数を増やしてさらなる検討が必要である。

放射線治療の品質管理(QA)をおこなった。登録施設より QA 資料を回収し、放射線治療内容を評価した。2014 年 1 月 28 日までに 36 例の QA 評価が完了しており、「遵守」83.3%、「逸脱」16.7%、「違反」0%であった。逸脱の内容は、所属リンパ節領域への予防照射線量の逸脱が 2 例、その他、boost 照射時の線量が小腸を含む場合には 50.4Gy まで照射し、その後小腸を照射体積から外して 59.4 Gy まで照射することに規定していますが、小腸への線量を配慮して 48.6 Gy 後に照射体積を変更していた。逸脱の内容はいずれも臨床的には許容でき

る範囲内であり、登録施設へフィードバックし、問題点があれば参加施設のメーリングリストで連絡し情報を共有するようにしている。

#### D．考察

第 II 相部分の症例登録を進めるとともに、放射線治療の品質管理をおこなった。現時点では報告すべき重篤な有害事象の発現はみとめていない。また、有効性評価に関しても CR が 17/19 例、nonCR/nonPD が 2 例であった。この nonCR/nonPD のうち 1 例も救済手術において pathological CR が得られていたことから十分期待できるレジメンであると考えている。昨年の ASCO 年次会議において、英国の臨床試験例での検討から、nonCR/nonPD 例でも治療終了 6 か月にて CR になる症例があることが報告された。これまでは術後 3 ヶ月の経過観察で CR が得られなかった場合には救済手術を検討することが標準的であったが、当該試験の結果から治療終了後 6 か月間は増悪がないかぎりには救済手術をせずに経過観察すべきとフォローアップに関する考え方が大きく変わった。よって参加施設に本エビデンスを周知し、同様の症例が出現した場合は、研究事務局に相談し、注意して経過観察を継続することとし、その内容を反映したプロトコル改訂をおこなっているところである。放射線治療 QA に関しては、当研究グループで初の放射線治療を用いた臨床試験であったが、十分満足できるものであった。引き続き放射線治療医で密に連絡を取り合って質の向上に努めていきたいと考えている。稀少疾患であるゆえ、患者リクルートを工夫し、早急に本試験を完遂させたいと考えている。

#### E．結論

現在、第 II 相部分の登録を継続しているところであるが、中央判定が終了した 19 例中 17 例で CR が得られており標準治療である 5-FU+MMC+RT に遜色ない効果が得られている。また重篤な有害事象の報告はなく、放射線治療の品質管理も許容範囲内であることが示された。引き続き登録を進め、国内標準治療の確立に貢献したい。

#### F．健康危険情報

なし

#### G．研究発表

1. 論文発表 該当なし

#### 2. 学会発表

高津優人、橋本浩伸、矢内貴子、久保晶子、岩佐 悟、本間義崇、高島淳生、加藤 健、濱口哲弥、山田康秀、安西奈津美、川口 崇、山口拓洋、島田安博、林 憲一。患者自己評価式有害事象評価( PRO-CTCAE )日本語版の予備的調査。第 51 回日本癌治療学会：P71-15, 2013 10 月京都

大植雅之、濱口哲弥、伊藤芳紀、坂井大介、能浦真吾、絹笠祐介、藤田 伸、島田安博、齋藤典男、森谷亘皓。進行下部直腸癌( T4, 側方陽性 ) に対する術前化学放射線療法( SOX-RT ) の多施設第 I 相試験。第 51 回日本癌治療学会：064-1, 2013 10 月京都

#### H．知的財産権の出願・登録状況

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