

201314010B

厚生労働科学研究費補助金  
がん臨床研究事業

肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立に関する研究

(H23-がん臨床-一般-012)

平成 23 年度～25 年度 総合研究報告書

研究代表者 濱口 哲弥

平成 26 年 (2014) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金  
がん臨床研究事業

肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法的确立に関する研究

(H23-がん臨床-一般-012)

平成 23 年度～25 年度 総合研究報告書

研究代表者 濱口 哲弥

平成 26 年 (2014) 年 3 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立 ----- 1

濱口 哲弥

(資料) 臨床病期 II/III 肛門扁平上皮癌に対する S-1+MMC を同時併用する根治的  
化学放射線療法の臨床第 I/II 相試験 (JCOG0903) 実施計画書

----- 7

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 90

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
総合研究報告書

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。初年度は 17 施設において第 I 相部分がおこなわれ用量制限毒性は発熱性好中球減少症、第 II 相部分における S-1 の推奨用量は 80mg/m<sup>2</sup>/day と決定した。また初回中央効果判定会議にて CR 判定規準に不備があったため改訂した。これまで参加 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。これまで 4 回の中央効果判定会議が開催され 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。

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

長谷川 博俊：慶応義塾大学 専任講師  
(平成 23 年 4 月 1 日～平成 25 年 3 月 31 日)

杉原 健一：東京医科歯科大学 教授

佐藤 武郎：北里大学 講師

絹笠 祐介：静岡県立静岡がんセンター  
大腸外科部長

金光 幸秀：愛知県がんセンター中央病院  
消化器外科医長  
(平成 23 年 4 月 1 日～平成 24 年 12 月 31 日)

小森 康司：愛知県がんセンター中央病院  
消化器外科医長  
(平成 25 年 1 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日)

山口 高史：国立病院機構京都医療センター  
外科医長

(平成 23 年 4 月 1 日～平成 25 年 3 月 31 日)  
大植 雅之：大阪府立成人病センター

消化器外科部長

(平成 23 年 4 月 1 日～平成 24 年 3 月 31 日)

能浦 真吾：大阪府立成人病センター

消化器外科副部長

(平成 24 年 4 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日)

久保 義郎：国立病院機構四国がんセンター  
消化器外科医長

白水 和雄：久留米大学 教授

北野 正剛：大分大学 学長

(平成 23 年 4 月 1 日～平成 25 年 3 月 31 日)

猪股 雅史：大分大学 准教授

(平成 25 年 4 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日)

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

(平成 25 年 4 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日)

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。また放射線治療の QA/QC 活動を通じて、放射線治療の標準化および均質化に寄与することも期待できる。

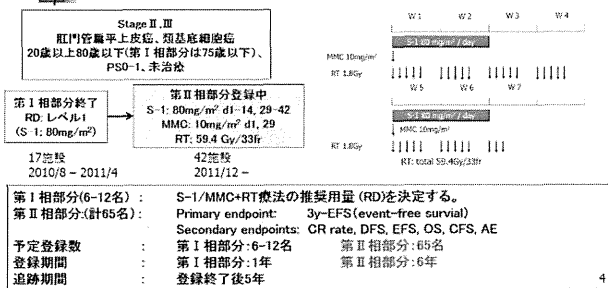
## JCOG0903 の目的

- 稀少疾患である肛門扁平上皮癌に対する国内標準治療の確立
  - 肛門温存可能な化学放射線療法を導入
  - 5FU持続静注(4日間)をS-1内服に置換することでCDHPのRT増感作用から治療成績の向上を目指すとともに、高い利便性が期待できる。
  - QA/QC活動を通じて、放射線治療の標準化および均質化に寄与する。

## B. 研究方法

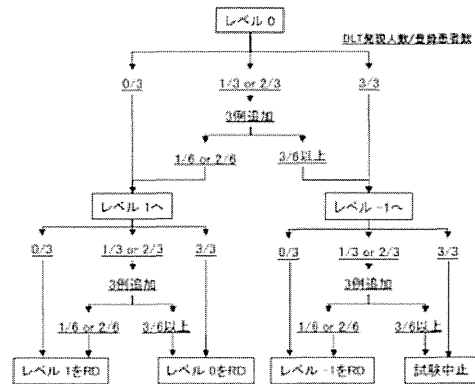
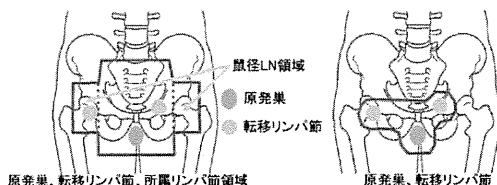
臨床病期 II/III 期肛門管扁平上皮癌患者を対象とし、JCOG 大腸がんグループによる第 I/II 相試験 (JCOG0903) として現在第 I 相部分を行い、S-1 の推奨用量を決定する。

## 試験デザイン



## 放射線治療照射野概念図

- 1回線量1.8 Gy, 1日1回、週5回、計33回、総線量59.4 Gy
- 三次元治療計画必須
  - 1) 0 - 36.0 Gy
  - 2) 36.0 - 59.4 Gy



その後、第 II 相部分にて計 65 例を集積する。Historical control である RTOG 99-11 試験の 5-FU+MMC+RT 療法の治療成績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。初回の中央効果判定会議にて 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った。現在、改訂プロトコールに準じて第 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)

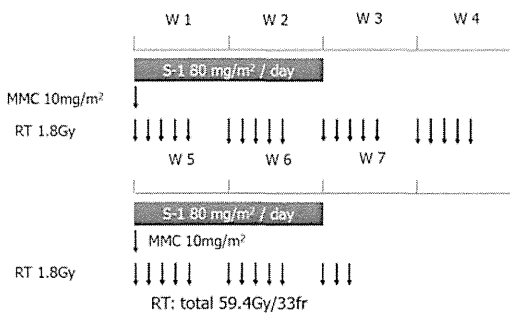
肛門管癌の登録が見込め、化学療法を専門とする腫瘍内科医がいるか化学療法の経験を十分持つ外科医のいる、さらには放射線治療専門医がいる基幹施設のみが参加する。化学療法および放射線が安全に行える全身状態を適格規準として設定することで、患者の安全性は確保される。「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

- 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

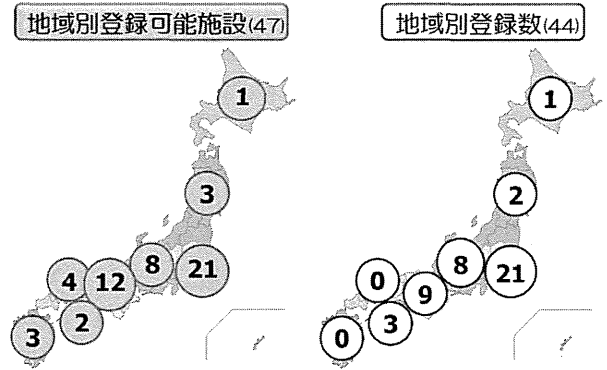
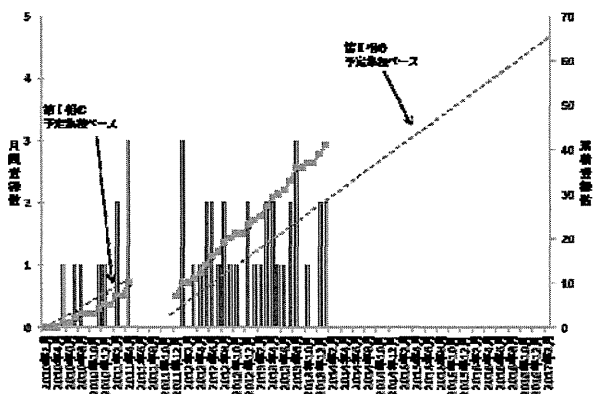
Oncology Group) は国立がん研究センターがん研究開発費 A 枠 7 班 (23-A-16~22) を中心に、同計画研究班および厚生労働科学研究費がん臨床研究事業研究班、合計 33 研究班の任意の集合体であり、JCOG に所属する研究班は共同で、Peer review と外部委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織し、科学性と倫理性の確保に努めている。本研究も、JCOG のプロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、科学性と倫理性の確保に努める。

### C. 研究結果

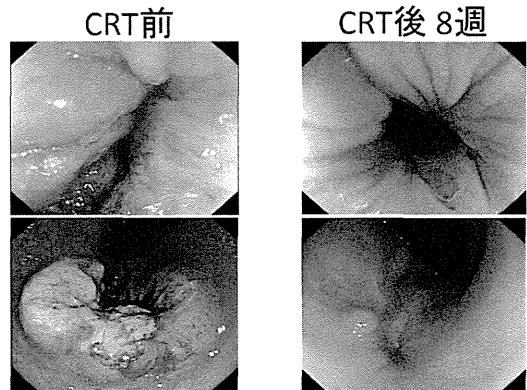
第 I 相部分において、用量制限毒性(DLT)は発熱性好中球減少であり、第 II 相部分の推奨投与量は S-1 80mg/m<sup>2</sup>/day と決定した。



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、所属リンパ節領域の囲みが 4 例であった。また、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 59.4Gy 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 I 相部分では S-1 の推奨投与量が 80mg/m<sup>2</sup>/day に決定したことに加えて、肛門扁平上皮癌に対する化学放射線療法の CR 判定規準の改訂を行った。後者に関しては、元来、肛門扁平上皮癌に対する効果判定規準がなかったため（海外臨床試験のプロトコールにも記載はなかった）、食道癌に対する化学放射線療法における効果判定規準を応用して作成したが、肛門は食道と異なり常に排便時の刺激にさらされているために微小なびらんを残存することを考慮して CR 判定規準を修正する必要がある。

その後、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中央効果判定が終了した 19 例において CR が 17 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ー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

第 I 相部分の結果より、S-1+MMC+RT 療法における S-1 の推奨投与量は 80mg/m<sup>2</sup>/day となり、また CR 効果判定規準を適切に改定した。現在、JCOG 大腸癌グループ 47 施設において第 II 相部分の登録を継続しているところであるが、症例集積は月 1.3 例ペースと当初の予定より良好なペースを維持している。また中央効果判定が終了した 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。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. 研究発表（発表誌名巻号・頁・発行年も記入）

##### 1. 論文発表

- 1) Hamaguchi T, Shirao K, Moriya Y, Yoshida S, Kodaira S, Ohashi Y; The NSAS-CC Group. Final results of randomized trials by the National Surgical Adjuvant Study of Colorectal Cancer (NSAS-CC). *Cancer Chemother Pharmacol* 67(3): 587-596, 2011
- 2) Takashima A, Shimada Y, Hamaguchi T, Ito Y, Nakano A, Nakamura K, Shibata T, Fukuda H, Moriya Y, Colorectal Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. A phase II trial of chemoradiotherapy concurrent with S-1 plus Mitomycin C in patients with clinical stage II/III squamous cell carcinoma of anal canal (JCOG0903: SMART-AC). *Jpn J Clin Oncol* 41(5): 713-717, 2011
- 3) Maekawa K, Hamaguchi T, Saito Y, Tatewaki N, Kurose K, Kaniwa N, Nakajima TE, Kato K, Yamada Y, Shimada Y, Yoshida T, Kamatani N, Ura T, Saito M, Muro K, Fuse N, Yoshino T, Doi T, Ohtsu A, Saijo N, Sawada JI, Okuda H, Matsumura Y. Genetic variation and haplotype structures of the glutathione S-transferase genes, GSTA1 and GSTA2, in Japanese colorectal cancer patients. *Drug Metab Pharmacokinet* 26(6): 646-658, 2011
- 4) Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hyodo I, Igarashi M, Ishida H, Ishiguro M, Kanemitsu Y, Kokudo N, Muro K, Ochiai A, Oguchi M, Ohkura Y, Saito Y, Sakai Y, Ueno H, Yoshino T, Fujimori T, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Takahashi K, Takiuchi H, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yoshida M, Yamaguchi N, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 17(1): 1-29, 2012
- 5) Hirashima Y, Yamada Y, Tateishi U, Kato K, Miyake M, Horita Y, Akiyoshi K, Takashima A, Okita N, Takahari D, Nakajima T, Hamaguchi T,



- Shimada Y, Shirao K. Pharmacokinetic parameters from 3-Tesla DCE-MRI as surrogate biomarkers of antitumor effects of bevacizumab plus FOLFIRI in colorectal cancer with liver metastasis. *Int J Cancer* 130(10): 2359-2365, 2012
- 6) Yamada Y, Yamaguchi T, Matsumoto H, Ichikawa Y, Goto A, Kato K, Hamaguchi T, Shimada Y. Phase II study of oral S-1 with irinotecan and bevacizumab (SIRB) as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Invest New Drugs* 30(4): 1690-1696, 2012
- 7) Horita Y, Yamada Y, Kato K, Hirashima Y, Akiyoshi K, Nagashima K, Nakajima T, Hamaguchi T, Shimada Y. Phase II clinical trial of second-line FOLFIRI plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer: AVASIRI trial. *Int J Clin Oncol* 17(6): 604-609, 2012
- 8) Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hyodo I, Igarashi M, Ishida H, Ishiguro M, Kanemitsu Y, Kokudo N, Muro K, Ochiai A, Oguchi M, Ohkura Y, Saito Y, Sakai Y, Ueno H, Yoshino T, Fujimori T, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Takahashi K, Takiuchi H, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yoshida M, Yamaguchi N, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 17(1): 1-29, 2012
- 9) Yamada Y, Yamaguchi T, Matsumoto H, Ichikawa Y, Goto A, Kato K, Hamaguchi T, Shimada Y. Phase II study of oral S-1 with irinotecan and bevacizumab (SIRB) as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Invest New Drugs* 30(4): 1690-1696, 2012
- 10) Iwasa S, Yamada Y, Kato K, Goto A, Honma Y, Hamaguchi T, Shimada Y. Long-term results of a phase II study of S-1 plus irinotecan in metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res* 32(9): 4157-4161, 2012
- 11) Tada M, Ishii-Watabe A, Maekawa K, Fukushima-Uesaka H, Kurose K, Suzuki T, Kaniwa N, Sawada JI, Kawasaki N, Nakajima TE, Kato K, Yamada Y, Shimada Y, Yoshida T, Ura T, Saito M, Muro K, Doi T, Fuse N, Yoshino T, Ohtsu A, Saijo N, Okuda H, Hamaguchi T, Saito Y, Matsumura Y. Genetic polymorphisms of FCGR2A encoding Fcy receptor IIa in a Japanese population and functional analysis of the L273P variant. *Immunogenetics* 64(12): 869-877, 2012
2. 学会発表
- 1) Y. Hirashima, Y. Yamada, U. Tateishi, K. Kato, M. Miyake, K. Akiyoshi, Y. Horita, K. Nagashima, T. Hamaguchi, Y. Shimada, K. Shirao. Does Bevacizumab have an influence on normal blood vessels? -Analysis of renal vessel permeability using 3-Tesla dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. 第9回日本臨床腫瘍学会: 02-101, 2011
- 2) S. Iwasa, Y. Yamada, K. Kato, A. Goto, T. Hamaguchi, Y. Shimada. Long-term results of a phase II study of first-line therapy with S-1 and irinotecan in metastatic colorectal cancer. 第9回日本臨床腫瘍学会: 01-070, 2011
- 3) N. Okita, K. Kato, S. Tokunaga, T. Esaki, E. Baba, H. Takiuchi, N. Mizunuma, T. Kato, Y. Inaba, Y. Kanemitsu, H. Yasui, N. Fuse, T. Hamaguchi, Y. Yamada, Y. Shimada. Is there a relationship between tumor size before treatment and bevacizumab efficacy? 第9回日本臨床腫瘍学会: P1-057, 2011
- 4) 高和 正、赤須孝之、稲田 涼、山本聖一郎、伊藤芳紀、山田康秀、濱口哲弥、島田安博、藤田 伸、森谷亘皓。局所高度進行直腸癌に対する治療戦略 R0 手術の難しい高度局所進行直腸癌に対する放射線化学療法。第66回日本大腸肛門病学会: 2011
- 5) 高和 正、赤須孝之、大城泰平、山本聖一郎、伊藤芳紀、山田康秀、濱口哲弥、藤田 伸、島田安博、森谷亘皓。高度局所進行直腸癌に対するOxaliplatin Based 術前化学放射線療法の有用性。第77回大腸癌研究会: 02-10, 2012
- 6) 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

- 7) 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、森谷宜皓. 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

G. 知的所有権の取得状況

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

独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費(23-A-19)  
「消化管悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」班  
がん臨床研究事業一般 H23-がん臨床一般-012  
「肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立」

# JCOG0903

## 臨床病期 II/III 肛門管扁平上皮癌に対する S-1+MMC を同時併用する 根治的放射線療法の実験的臨床第 I/II 相試験実施計画書 ver 1.1

A phase I/II trial of chemoradiotherapy concurrent with S-1 plus mitomycin C in  
patients with clinical stage II/III squamous cell carcinoma of the anal canal

略称: SMART-AC (S-1+Mmc And RT for Anal canal Cancer)

グループ代表者: 森谷 宜皓

国立がん研究センター中央病院大腸外科

研究代表者 : 島田 安博

国立がん研究センター中央病院消化管内科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 (内線 2237)

FAX: 03-3542-3815

E-mail: yshimada@ncc.go.jp

研究事務局 :<sup>1</sup>濱口 哲弥/ <sup>2</sup>伊藤 芳紀

国立がん研究センター中央病院<sup>1</sup>消化管内科、<sup>2</sup>放射線治療科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 (内線<sup>1</sup>7747、<sup>2</sup>7075)

FAX: 03-3542-3815

E-mail: thamaguc@ncc.go.jp/ yito@ncc.go.jp

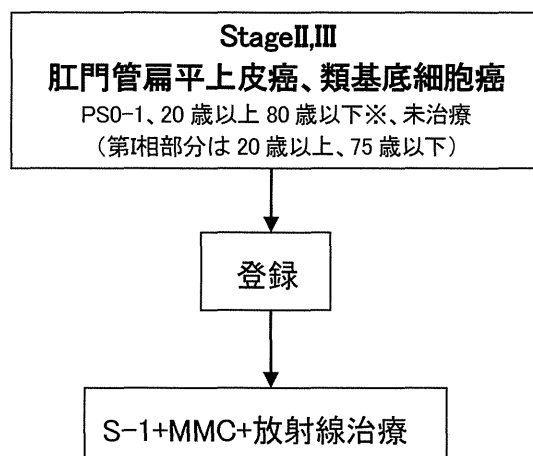
2007年 12月 15日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC707)

2010年 1月 5日 JCOG プロトコル審査委員会審査承認

2011年 11月 29日 v1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 12月 1日発効

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

#### 第I相部分:

臨床病期(c-stage)II/IIIの肛門管扁平上皮癌患者を対象に、S-1とMitomycin C(MMC)と放射線照射同時併用療法の最大耐用量(Maximum Tolerated Dose: MTD)、用量制限毒性(Dose Limiting Toxicity: DLT)を推定し、推奨用量(Recommended Dose: RD)を決定する。

Primary endpoint: 各投与レベルでのDLT発生割合

Secondary endpoint: 有害事象発生割合

#### 第II相部分:

第I相部分でのRD Levelに登録された患者を含めた全適格例における有効性および安全性を評価する。

Primary endpoint: 3年無イベント生存割合(11.3.2参照)

Secondary endpoints: 完全奏効割合、無増悪生存期間、無イベント生存期間、全生存期間、無人工肛門生存期間、有害事象発生割合、発熱性好中球減少発生割合

### 0.3. 対象

- 1) 腫瘍が肛門管に存在する。
- 2) 組織学的に扁平上皮癌、類基底細胞癌のいずれかと診断されている。
- 3) 臨床病期IIまたはIII(TNM-UICC 第6版 2002年度版)である。
- 4) 登録日の年齢が20歳以上、80歳以下である。ただし、第I相部分は20歳以上、75歳以下とする。
- 5) PS(ECOG):0または1である。
- 6) 測定可能病変の有無は問わない。
- 7) 肛門がんに対する治療歴がない。
- 8) 他のがん種に対する治療を含めて化学療法・放射線治療の既往がない。
- 9) 十分な経口摂取が可能である。
- 10) 十分な臓器機能を有する。
- 11) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

### 0.4. 治療

放射線治療開始と同時に、以下の化学療法を行う。

S-1	40-80 mg/m <sup>2</sup> /day	1日2回内服、day 1-14, day 29-42
MMC	10 mg/m <sup>2</sup>	急速静注、day 1, 29
RT	1回1.8 Gy、1日1回、週5日、計33回、総線量59.4 Gy	

**0.5. 予定登録数と研究期間**

予定登録数: 第Ⅰ相部分 6~12名  
第Ⅱ相部分 65名(第Ⅰ相部分にてRDレベルに登録された患者を含む)  
登録期間: 第Ⅰ相部分 1年  
第Ⅱ相部分 6年  
追跡期間: 登録終了後 5年  
総研究期間: 12年

ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

**0.6. 問い合わせ先**

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など: JCOG データセンター(16.11.)

有害事象報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.9.)

## 目次

0. 概要.....	2
0.1. シェーマ.....	2
0.2. 目的.....	2
0.3. 対象.....	2
0.4. 治療.....	2
0.5. 予定登録数と研究期間.....	3
0.6. 問い合わせ先.....	3
1. 目的.....	7
2. 背景と試験計画の根拠.....	8
2.1. 対象.....	8
2.2. 対象に対する標準治療.....	10
2.3. 治療計画設定の根拠.....	13
2.4. 試験デザイン.....	16
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約.....	18
2.6. 本試験の意義.....	18
2.7. 附随研究.....	18
3. 本試験で用いる規準・定義.....	19
3.1. 占居部位(大腸癌取扱い規約第7版).....	19
3.2. 臨床分類.....	19
3.3. 組織型分類(大腸癌取扱い規約第7版).....	20
4. 患者選択規準.....	21
4.1. 適格規準(組み入れ規準).....	21
4.2. 除外規準.....	21
5. 登録・割付.....	23
5.1. 登録の手順.....	23
6. 治療計画と治療変更規準.....	25
6.1. プロトコール治療.....	25
6.2. プロトコール治療中止・完了規準.....	31
6.3. 治療変更規準.....	32
6.4. 併用療法・支持療法.....	38
6.5. 後治療.....	40
7. 予期される有害反応.....	41
7.1. 個々の薬剤で予期される薬物有害反応.....	41
7.2. 併用化学療法や集学的治療により予期される有害反応.....	41
7.3. 有害事象/有害反応の評価.....	42
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール.....	43
8.1. 登録前評価項目.....	43
8.2. 治療期間中の検査と評価.....	43
8.3. プロトコール治療中止/完了後の検査と評価項目.....	44
8.4. スタディカレンダー.....	47
9. データ収集.....	48

9.1.	記録用紙(CASE REPORT FORM: CRF)	48
9.2.	放射線治療品質管理・品質保証に関するもの	49
<b>10.</b>	<b>有害事象の報告</b>	<b>51</b>
10.1.	報告義務のある有害事象	51
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	52
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	52
10.4.	参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応	53
10.5.	効果・安全性評価委員会での検討	53
<b>11.</b>	<b>効果判定とエンドポイントの定義</b>	<b>54</b>
11.1.	効果判定	54
11.2.	解析対象集団の定義	57
11.3.	エンドポイントの定義	57
<b>12.</b>	<b>統計的事項</b>	<b>61</b>
12.1.	主たる解析と判断規準	61
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	61
12.3.	中間解析と試験の早期中止	62
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析	63
12.5.	最終解析	63
<b>13.</b>	<b>倫理的事項</b>	<b>64</b>
13.1.	患者の保護	64
13.2.	インフォームドコンセント	64
13.3.	個人情報の保護と患者識別	65
13.4.	プロトコルの遵守	66
13.5.	医療機関の倫理審査委員会の承認	66
13.6.	プロトコルの内容変更について	66
13.7.	JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について	67
13.8.	補償について	68
<b>14.</b>	<b>モニタリングと監査</b>	<b>69</b>
14.1.	定期モニタリング	69
14.2.	施設訪問監査	71
14.3.	放射線治療の品質管理・品質保証活動	71
<b>15.</b>	<b>特記事項</b>	<b>72</b>
15.1.	腫瘍縮小効果の中央判定	72
15.2.	附随研究	72
<b>16.</b>	<b>研究組織</b>	<b>73</b>
16.1.	本試験の主たる研究班	73
16.2.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ)	73
16.3.	JCOG 代表者	74
16.4.	研究グループとグループ代表者	74
16.5.	研究代表者	74
16.6.	研究事務局	74
16.7.	参加施設	75
16.8.	JCOG プロトコル審査委員会	77
16.9.	JCOG 効果・安全性評価委員会	77

---

16.10.	JCOG 監査委員会.....	78
16.11.	データセンター/運営事務局.....	78
16.12.	特定非営利活動法人 放射線治療支援センター.....	78
16.13.	プロトコール作成.....	79
16.14.	JCOG 画像委員会.....	79
16.15.	画像中央判定パネル.....	79
17.	<b>研究結果の発表</b> .....	<b>80</b>
18.	<b>参考文献</b> .....	<b>81</b>



## 1. 目的

### 第I相部分:

臨床病期(c-stage)II/IIIの肛門管扁平上皮癌患者を対象に、S-1とMitomycin C(MMC)と放射線照射同時併用療法の最大耐用量(Maximum Tolerated Dose: MTD)、用量制限毒性(Dose Limiting Toxicity: DLT)を推定し、推奨用量(Recommended Dose: RD)を決定する。

Primary endpoint: 各投与レベルでのDLT発生割合

Secondary endpoint: 有害事象発生割合

### 第II相部分:

第I相部分でのRD Levelに登録された患者を含めた全適格例における有効性および安全性を評価する。

Primary endpoint: 3年無イベント生存割合

Secondary endpoints: 完全奏効割合、無増悪生存期間、無イベント生存期間、全生存期間、無人工肛門生存期間、有害事象発生割合、発熱性好中球減少発生割合

## 2. 背景と試験計画の根拠

### 2.1. 対象

#### 2.1.1. 疫学的事項

肛門がんは、「恥骨直腸筋附着部上縁より下方の肛門外縁までの肛門管に発生した肛門管がん」と、肛門縁に隣接した肛門周囲皮膚のがん」である(「3.1 肛門部の解剖」参照)。

米国の報告によると肛門がんの罹患数は全がんの約 0.3%、大腸がんの約 3%と稀な疾患である<sup>1</sup>。しかし、30 年前と比較すると倍増しており今後も増加すると考えられている<sup>2,3</sup>。増加の原因として human papillomavirus 感染、HIV 感染、肛門性交、喫煙が関連していると報告されている<sup>4</sup>。

日本における肛門がんの正確な発生頻度は不明であるが、2003 年厚生労働省人口動態統計によると年間死亡数は 261 と全大腸がんの 0.67%であり、米国よりもさらに稀少疾患と考えられる。本試験で対象とする肛門扁平上皮癌と肛門類基底上皮癌の年間死亡数を、2003 年に大腸癌研究会で行われた 73 施設からのアンケート結果(平均観察期間 17.2 年)から推定してみると、全肛門悪性腫瘍登録数は計 1,540 であり、そのうち扁平上皮癌、類基底上皮癌はそれぞれ 226 (14.7%)、24 (1.6%)であった<sup>5</sup>。各組織型における予後が同等と仮定すると、肛門扁平上皮癌(+類基底上皮癌)の年間死亡者数は  $261 \times 16.3\% \div 43$  程度と推定される。米国での状況を考えると日本においても今後増加することが予想される。

#### 2.1.2. 肛門がんの組織型と頻度

直腸肛門部の内面を覆う上皮は腸管の延長である上皮(粘膜)と皮膚の性格を帯びた上皮(肛門上皮)、およびその中間的な上皮(移行上皮)より成っている。こうした複雑な上皮構成から、肛門部に発生するがんは、腺癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、類基底細胞癌、悪性黒色腫、肉腫など組織型が多彩であるという特徴をもつ。2003年に大腸癌研究会で行われた73施設からのアンケート結果によると腺癌、扁平上皮癌の順に多く、腺癌、扁平上皮癌の2組織で肛門がんの約9割を占める<sup>2</sup>。

#### 2.1.3. 病期別の標準治療と予後の概略

肛門がんはUICC-TNM分類によって臨床病期0期～IV期に分類される。標準治療は臨床病期および組織型によって異なる。以下にその概要について述べる。

##### a 腺癌

直腸癌と同じ生物学的特性を示すことから直腸癌に準じた治療が選択される。

##### b 扁平上皮癌、類基底細胞癌

Stage 0 外科的切除

Stage I 外科的切除、外科的切除により肛門機能温存が望めない場合は化学放射線療法  
(Chemoradiotherapy: CRT)

Stage II/III 骨盤内に限局する病期であり、CRTが標準治療として確立している。

Stage IV 全身化学療法

フランスで行われた化学放射線療法および、放射線治療単独の後ろ向き研究の報告<sup>6</sup>によると、5 年無病生存割合は Stage I が 76%、Stage II が 78%、Stage IIIA が 55%、Stage IIIB が 53%であった(表 2.1.6a)。この研究以外に臨床病期別の予後に関する報告はない。また、Stage IV の予後に関しても報告が少ないが生存期間中央値は 9～12 か月程度である<sup>7</sup>。

#### 2.1.4. 腫瘍関連合併症

肛門がんにおいて、腫瘍からの出血、腫瘍による腸管閉塞によるイレウス、肛門周囲皮膚潰瘍、膣への瘻孔形成、稀ではあるが直腸穿孔が見られることがある。頻度の詳細は不明である。

#### 2.1.5. 再発/増悪形式

類基底細胞癌を含めた肛門扁平上皮癌の特徴として局所で増殖する傾向がある。括約筋、膣、前立腺、直腸など周囲臓器に浸潤しやすいとされている。リンパ節転移の経路として上直腸動脈に沿う上方転移と内腸骨動脈に沿う側方転移に加え、鼠径部のリンパ節転移(下方転移)もある。同時に鼠径リンパ節への肉眼的転移も約 10-25%に認められるが、80%以上は骨盤内に限局しているとされている。

CRT 後の再発形式は局所再発が大半であり、遠隔転移がなければ救済手術により治癒が期待できる<sup>8,9,10</sup>。一方、遠隔臓器転移の頻度は 10-17%と低く、転移部位は肝、肺、骨盤外のリンパ節の頻度が高い。

## 2.1.6. 予後因子/予測因子

再発因子および予後因子として腫瘍の大きさ(T 因子)、リンパ節転移の有無(N 因子)が報告されている(表 2.1.6.a、2.1.6.b)<sup>11</sup>。後ろ向き研究の報告であり、CRT を受けた患者と放射線治療単独(RT)の患者を含んだ結果ではあるが、どちらの報告も、T因子、N 因子が予後、再発規定因子であると結論付けている。

表 2.1.6.a フランスで行われた 305 例(RT286 例,CRT19 例)の後ろ向き研究<sup>11</sup>

	n	5y-DFS (%)		n	5Y-DFS (%)
T1	26	76	Stage I	26	76
T2	141	84	Stage II	210	78
T3	104	66	Stage IIIA	29	55
T4	34	41	Stage IIIB	40	53
N0	256	75			
N1	9	69			
N2	24	70			
N3	16	29			

表 2.1.6.b フランスで行われた 252 例(RT84 例,CRT168 例)の後ろ向き研究<sup>11</sup>

	n	5Y DFS (%)	5Y OS (%)
T1	37	78	86
T2	132	63	74
T3	52	51	61
T4	31	41	68
T1-2	169	66	77
T3-4	83	47	63
N0	157	64	77
N1	69	58	67
N2	21	34	50
N3	5	60	80

## 2.1.7. 対象集団選択の根拠

### 1) 対象病期・組織型

扁平上皮癌、類基底細胞癌は化学放射線療法(Chemoradiotherapy: CRT)の感受性が高く<sup>12</sup>、骨盤内に限局した StageII/III では CRT により根治が望めるため CRT が標準治療として確立している。Stage I は局所切除で根治を望める場合もあるため本試験の対象外とした。腺癌は直腸癌に準じた治療が標準治療と考えられていることより、扁平上皮癌、類規定細胞癌とは治療戦略が異なるため対象外とした。腺扁平上皮癌は腺癌に準じた治療が行われることが多いため対象外とした。

### 2) その他の対象集団選択の根拠

#### ① 腫瘍の占居部位

肛門がんの定義は2.1.1.に記載したとおり、肛門管(恥骨直腸筋附着部上縁より下方の肛門外縁まで)と肛門周囲皮膚(肛門縁に隣接した皮膚)より発生したがんを指す。しかし、肛門管は約2 cmと非常

に短く腫瘍の主占居部位が肛門管にあるか、直腸または隣接した皮膚にあるかを同定するのは困難である。また、直腸、皮膚に腫瘍の主占居部位があったとしても治療方針は病期、組織によって決定される。よって、本試験では腫瘍の主占居部位が、直腸、肛門周囲皮膚のいずれにある場合も、肛門管に主病巣の一部以上が存在する場合には対象とする。

## ② 年齢

以下の理由により本試験では、80歳以下を対象とした。

高齢者であっても、全身状態が良好であれば他病死のリスクは少なく、実臨床において対象病期に対して安全に化学放射線療法が行われている。2.2.4で後述するがJCOG大腸がんグループ内のアンケート結果では76歳から80歳の患者は55名中10名(18%)と頻度が高く、本試験結果の一般化可能性の観点から76歳以上80歳以下の患者も対象とすることとした。

ただし、第 I 相部分は少数患者の検討でRDを決定するため、毒性が強くなる可能性の高い高齢者を含めることでDLTやMTDを過大評価する可能性が高くなることから、75歳以下を対象とした。

## ③ フェニトインまたはワルファリンカリウムの常用

S-1に配合されているテガフルールによってフェニトインの代謝が抑制され、フェニトインの血中濃度が上昇しフェニトイン中毒症状(嘔気・嘔吐、眼振、運動障害など)が発現する可能性がある。またS-1は詳細な機序は明らかでないがワルファリンカリウムの作用を増強し、凝固能を低下させる可能性がある。以上から、フェニトインまたはワルファリンカリウムを常用している場合は、毒性を過大評価する可能性が高くなると考え、本試験の対象外とした。

## ④ 人工肛門造設術後

治療前に閉塞症状のために原発巣切除を行わず人工肛門を造設した場合、CRTによりCRとなれば、CR後に人工肛門閉鎖術が可能である。また、海外で行われている臨床試験も同様に、原発巣切除を行わず人工肛門を造設した場合も適格としているため本試験においても対象とした。

## 2.2. 対象に対する標準治療

Stage II/III 肛門扁平上皮癌に対する標準治療は化学放射線療法である。

### 2.2.1. 化学放射線療法

欧米において1980年代までは肛門扁平上皮癌の標準治療は外科切除であった。その後、骨盤内に限局したstage II/III 肛門扁平上皮癌(本試験は全てTNM分類第6版:2002年Unio Internationalis Contra Cancrum, International Union against Cancer分類に準ずる)に対してCRTが開発された。手術とCRTのランダム化比較試験はないものの、CRTの全生存期間は手術と同等以上であり、CRTは肛門温存可能である。さらに遺残・局所再発した場合は救済手術が可能であるため、CRTが標準治療として確立している。

海外において肛門扁平上皮癌に対する第 III 相試験は4試験報告されている(表2.2.1.a)。European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)では放射線治療(RT)とCRTのランダム化比較試験が行われた<sup>13</sup>。両群ともRTは同じスケジュールで行われ、CRT群ではMitomycin C(MMC) 15 mg/m<sup>2</sup>をday 1、5-FU 750 mg/m<sup>2</sup>をdays 1-5およびdays 29-33に投与された。CRTはRTに比べ、5年局所制御割合(Local-regional control rate: LCR)、5年無人工肛門生存割合(Colostomy-free survival: CFS)ともに優れていた。

UK Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) ACT-1 trialもCRTとRTのランダム化比較試験である<sup>14</sup>。RTは両群同じスケジュールで行われ、CRT群はMMC 12 mg/m<sup>2</sup>をday 1、5-FU 1,000 mg/m<sup>2</sup>をdays 1-4およびdays 29-32に投与した。3年でのLCR、cause-specific survivalともにCRT群が優れていた。

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)-8704は両群同じスケジュールで5-FU+RT(1,000 mg/m<sup>2</sup> days 1-4, 29-32)を行い、MMC(10 mg/m<sup>2</sup> day 1, 29)の上乗せ効果を見た試験である<sup>15</sup>。4年でのCFS、LCR、無病生存期間(disease-free survival: DFS)でMMCの上乗せ効果が認められた。

以上の3試験は全生存期間(Overall survival: OS)では有意差を認めなかったものの、LCRおよびCFSが優れていた5-FU+MMC+RTが標準治療と考えられるようになった。

5-FU+MMC+RTはGrade 3以上の血液毒性の頻度が約60%と高い。このため血液毒性がより軽度である5-FUとCDDP併用療法(FP療法)の治療開発が行われるようになった。FP療法+RTの第 II 相試験では、完全奏効割合は80-95%程度であり、3年CFSも85%程度と良好な成績であった<sup>16,17</sup>。この結果をもとに5-FU+MMC+RTとの第 III 相試験(RTOG-9811、UKCCCR ACT-2)が欧州と米国でそれぞれ行われた。