

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霑化に寄与することも期待できる。

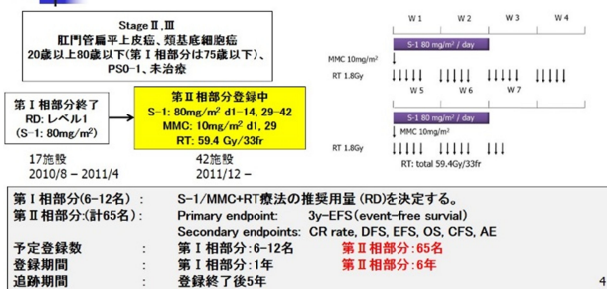
## JCOG0903 の目的

- 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霑化に寄与する。

## B. 研究方法

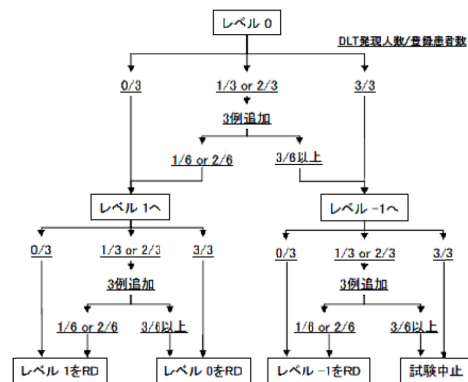
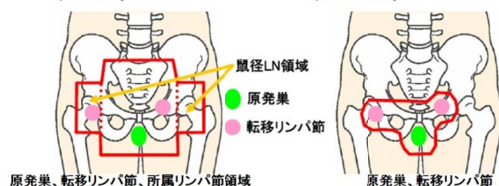
臨床病期 II/III 期肛門管扁平上皮癌患者を対象とし、JCOG 大腸がんグループによる第 I/II 相試験 (JCOG0903) として現在第 I 相部分を行い、S-1 の推奨用量を決定する。

## 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)

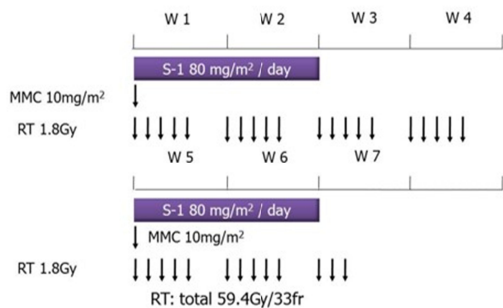
肛門管癌の登録が見込め、化学療法を専門とする腫瘍内科医がいるか化学療法の経験を十分持つ外科医のいる、さらには放射線治療専門医がいる基幹施設のみが参加する。化学療法および放射線が安全に行える全身状態を適格規準として設定することで、患者の安全性は確保される。「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

- 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

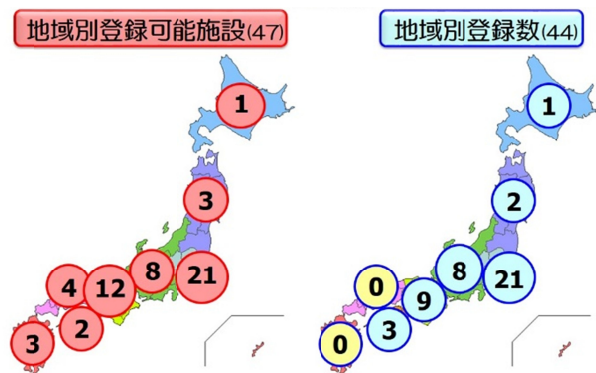
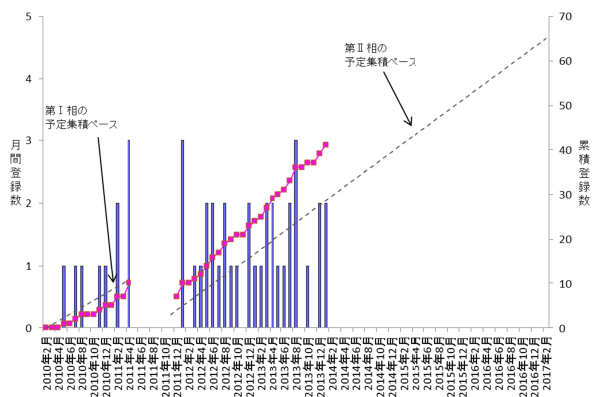
Oncology Group) は国立がん研究センターがん研究開発費 A 枠 7 班 (23-A-16~22) を中心に、同計画研究班および厚生労働科学研究費がん臨床研究事業研究班、合計 33 研究班の任意の集合体であり、JCOG に所属する研究班は共同で、Peer review と外部委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織し、科学性と倫理性の確保に努めている。本研究も、JCOG のプロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、科学性と倫理性の確保に努める。

### C. 研究結果

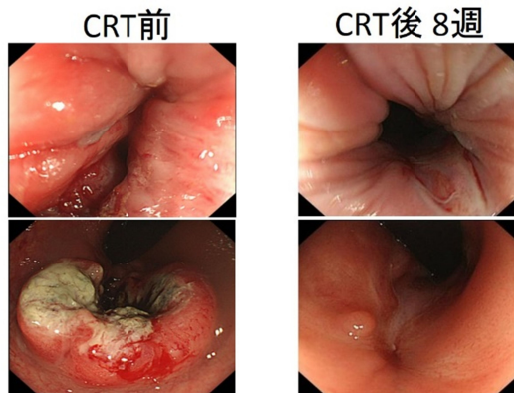
第 I 相部分において、用量制限毒性(DLT)は発熱性好中球減少であり、第 II 相部分の推奨投与量は S-1 80mg/m<sup>2</sup>/day と決定した。



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があった。

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 Fcγ 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、森谷宜皓. 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、森谷宜皓. 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

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