

度 97.7% (126/129) であった。細胞診と cell block 併用群では細胞診単独より優位に診断能が高率であった。診断能に影響を与える因子の解析を多変量解析を用いて行ったところ、最終診断（膵管癌、神経内分泌腫瘍、転移性膵癌、稀な膵腫瘍、自己免疫性膵炎）、腫瘍の局在、大きさ、迅速細胞診の併用能の有無、EUS-FNA の熟練度が影響していることが判明した。合併症は 0.9% (8/936) であった。

## 2) 膵癌に対する術後再発予防のための 2 方向性新規ペプチドワクチン療法開発（医師主導治験）

平成 24 年 6 月から平成 25 年 6 月までの膵癌手術件数は 43 例で、13 例でスクリーニングが行われ、7 例で HLA が不適合で、残り 6 例で本治験の登録を行った。この中では 2 例で現在も治験薬投与が行われており、その他に 2 例は無再発で経過観察中、1 例で治療中に再発が出現、残る 1 例は治療期間中に患者拒否により治験治療中止となった。

## E. 結論

EUS-FNA を用いることにより高率、かつ安全に膵癌の組織学的確診を得られるようになり、化学療法の導入を迅速に行うことが可能となった。また、ペプチドワクチンを用いた術後補助療法の研究においては、HLA タイピング検査での不一致により登録できない症例がやや多かったが、EUS-FNA により全例術前から膵癌との病理学的診断が得られ、6 例で切除後に本研究へ円滑に移行できた。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1: Ogura T, Yamao K, Hara K, Mizuno N, Hijioka S, Imaoka H, Sawaki A, Niwa Y, Tajika M, Kondo S, Tanaka T, Shimizu Y, Bhatia V, Higuchi K, Hosoda W, Yatabe Y. Prognostic value of K-ras mutation status and subtypes in endoscopic ultrasound-guided fine-needle

aspiration specimens from patients with unresectable pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2013; 48: 640-6

2: Hara K, Yamao K, Hijioka S, Mizuno N, Imaoka H, Tajika M, Kondo S, Tanaka T, Haba S, Takeshi O, Nagashio Y, Obayashi T, Shinagawa A, Bhatia V, Shimizu Y, Goto H, Niwa Y. Prospective clinical study of endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy with direct metallic stent placement using a forward-viewing echoendoscope. *Endoscopy* 2013; 45: 392-6

3: Ito T, Okusaka T, Nishida T, Yamao K, Igarashi H, Morizane C, Kondo S, Mizuno N, Hara K, Sawaki A, Hashigaki S, Kimura N, Murakami M, Ohki E, Chao RC, Imamura M. Phase II study of sunitinib in Japanese patients with unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor. *Invest New Drugs* 2013; 31: 1265-74

4: Shimizu Y, Yamaue H, Maguchi H, Yamao K, Hirono S, Osanai M, Hijioka S, Hosoda W, Nakamura Y, Shinohara T, Yanagisawa A. Predictors of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: analysis of 310 pancreatic resection patients at multiple high-volume centers. *Pancreas* 2013; 42(5): 883-8

5: Hosoda W, Sasaki E, Murakami Y, Yamao K, Shimizu Y, Yatabe Y. BCL10 as a useful marker for pancreatic acinar cell carcinoma, especially using endoscopic ultrasound cytology specimens. *Pathol Int* 2013; 63:176-82

6: Ueno H, Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, Yanagimoto H, Boku N, Fukutomi A, Sugimori K, Baba H, Yamao K, Shimamura T, Sho M, Kitano M, Cheng AL, Mizumoto K, Chen JS, Furuse J, Funakoshi A, Hatori T, Yamaguchi T, Egawa S, Sato A, Ohashi Y, Okusaka T, Tanaka M. Randomized phase III study of gemcitabine

plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol* 2013; 31(13): 1640-8

7: Doi S, Yasuda I, Kawakami H, Hayashi T, Hisai H, Irisawa A, Mukai T, Katanuma A, Kubota K, Ohnishi T, Ryozaawa S, Hara K, Itoi T, Hanada K, Yamao K. Endoscopic ultrasound-guided celiac ganglia neurolysis vs. celiac plexus neurolysis: a randomized multicenter trial. *Endoscopy* 2013; 45: 362-9

8: Nakao M, Hosono S, Ito H, Oze I, Watanabe M, Mizuno N, Yatabe Y, Yamao K, Niimi A, Tajima K, Tanaka H, Matsuo K. Cigarette smoking and pancreatic cancer risk: a revisit with an assessment of the nicotine dependence phenotype. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(7): 4409-13

9: Mizuno N, Yatabe Y, Hara K, Hijioka S, Imaoka H, Shimizu Y, Ko SB, Yamao K. Cytoplasmic expression of LGR5 in pancreatic adenocarcinoma. *Front Physiol* 2013; 4: 269

10: Asahara S, Takeda K, Yamao K, Maguchi H, Yamaue H. Phase I/II clinical trial using HLA-A24-restricted peptide vaccine derived from KIF20A for patients with advanced pancreatic cancer. *J Transl Med* 2013; 11: 291

11: Bhatia V, Hijioka S, Hara K, Mizuno N, Imaoka H, Yamao K. Endoscopic ultrasound description of liver segmentation and anatomy. *Dig Endosc* 2013: 10.1111/den.12216

12: Hasegawa T, Yamao K, Hijioka S, Bhatia V, Mizuno N, Hara K, Imaoka H, Niwa Y, Tajika M, Kondo S, Tanaka T, Shimizu Y, Kinoshita T, Kohsaki T, Nishimori I, Iwasaki S, Saibara T, Hosoda W, Yatabe Y. Evaluation of Ki-67 index in EUS-FNA specimens for the assessment of malignancy risk in pancreatic neuroendocrine tumors. *Endoscopy* 2014; 46: 32-8

13: Imaoka H, Shimizu Y, Mizuno N, Hara K,

Hijioka S, Tajika M, Kondo S, Tanaka T, Ogura T, Obayashi T, Hasegawa T, Niwa Y, Yamao K. Clinical characteristics of adenosquamous carcinoma of the pancreas: a matched case-control study. *Pancreas* 2014; 43(2): 287-90

14: Hijioka S, Shimizu Y, Mizuno N, Hara K, Imaoka H, Mekky A.M, Bhatia V, Nagashio Y, Hasegawa T, Shinagawa A, Sekine M, Tajika M, Tanaka T, Ishihara M, Niwa Y, Yamao K. Can long-term follow-up strategies be determined using a nomogram-based prediction model of malignancy among intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas? *Pancreas* 2014; 43(3): 367

15: 山雄 健次, 水野 伸匡, 原 和生, 肱岡 範, 今岡 大, 清水 泰博 IPMN国際診療ガイドライン2012の解説と残された課題 診断の立場から 膵臓 2013; 28: 131-135

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）  
なし

## 膵癌に対する術後再発予防のための2方向性 新規ペプチドワクチン療法の開発に関する研究

研究分担者 谷 眞至 和歌山県立医科大学 外科学第2講座 准教授

### 研究要旨

術前に同意が得られた膵頭十二指腸切除術を施行する患者をConventional群とIsolated Roux-en-Y群の2群に無作為に割り付け、膵液瘻の発生頻度をprimary endpointとし、術後合併症の発生因子を検討した。153例が登録されたが、2例が除外基準に抵触していたため151例での解析となった。Conventional群が76例、Isolated Roux-en-Y群が75例であり、2群間には背景因子、手術因子においても両群間に差はなかったが、手術時間においてのみIsolated Roux-en-Y群が32分延長する傾向を認めた( $P < 0.058$ )。術後の膵液瘻はConventional群26例(34.2%)、Isolated Roux-en-Y群25例(33.3%)と差はなく、Grade B/Cがそれぞれ10例(13.2%)、11例(14.7%)であった。膵実質硬度別に膵液瘻の発生率を検討したところ、正常膵ではConventional群19例(52.7%)、Isolated Roux-en-Y群20例(60.6%)であったが、有意差は認めなかった。他の合併症発生率にも差はなく術死は両群とも0であった。補助療法においては新規補助療法の開発を目指し、平成24年5月17日治験届を提出し、平成24年6月1日治験開始となった。現在も、抗腫瘍効果だけでなく副作用に関しても厳重な注意の基に継続的に経過観察中である。

### A. 研究目的

膵癌は診断時にすでに進行癌の状態であるため、肉眼的治癒切除が行われても、再発を来す確率が高い。治療成績の向上には切除はもちろんのこと、術後の補助療法が重要である。しかし、膵切除術は日本肝胆膵外科学会や日本消化器外科学会で高難度手術に位置付けられる侵襲の大きい手術であり、いまだに手術死亡も見られる術式である。如何に合併症の少ない手術手技を考案し、速やかに術後補助療法に移行することが生存率改善に重要であると考えられる。今回、膵切除術の中でも合併症の発生率の高い膵頭十二指腸切除術において、再建術式の違いが膵液瘻などの術後合併症発生率に差があるのか否かを無作為化比較試験で解析するとともに、膵癌に対する術後再発予防のための2方向性新規ペプチドワクチン療法開発に向けての医師主導型治験の進捗状況を検討した。

### B. 研究方法

#### 1) 再建方法が術後合併症に与える影響

術前に同意が得られた膵頭十二指腸切除術を施行する患者を Conventional 群と Isolated Roux-en-Y 群の 2 群に無作為に 1:1 に割り付け、術後合併症の発生因子を検討した。Primary endpoint は全膵液瘻の発生頻度とした。術後管理は両群とも同じとした。膵液瘻は International Study Group on Pancreatic Fistula 基準を用いた。

#### 2) 医師主導型治験

膵癌切除患者再発を予防することを目的に、膵癌切除後の患者を対象にゲムシタビン塩酸塩とペプチドワクチン投与による膵癌再発予防効果に関する医師主導型治験を立ち上げ、院内・院外のシステムを構築するとともに、膵腫瘍切除症例数や適格症例数などの実態を検討した。

### C. 研究結果

#### 1) 再建方法と膵液瘻

153例が登録されたが、2例が除外基準(肝切除術1例、結腸切除術1例)に抵触していたため151例での解析となった。Conventional群が76例、Isolated Roux-en-Y群が75例であり、2群間には

背景因子において差は認めなかった。手術因子においても両群間に差はなかったが、手術時間においてのみIsolated Roux-en-Y群が32分延長する傾向を認めた ( $P<0.058$ )。術後の膵液瘻はConventional 群 26 例 (34.2%)、Isolated Roux-en-Y群25例(33.3%)と差はなく、Grade B/Cがそれぞれ10例(13.2%)、11例(14.7%)であった。膵実質硬度別に膵液瘻の発生率を検討したところ、正常膵ではConventional群19例(52.7%)・Isolated Roux-en-Y群20例(60.6%)であったが、有意差は認めなかった。他の合併症発生率にも差はなく術死は両群とも0であった。

## 2) 医師主導型治験の進捗

平成 23 年度に立案・メディカルライティング・PMDA 薬事戦略相談対面助言に基づき実施計画書を作成し、安全性情報・監査・品質管理・モニタリング・データマネジメント・統計解析などに関しCROと業務分担を行った。平成24年1月17日に和歌山県立医科大学治験委員会の承認を得た。手稲溪仁会病院、愛知県がんセンター中央病院、がん研究会有明病院治験委員会承認を待って平成24年5月17日治験届を提出し、平成24年6月1日治験開始となった。和歌山県立医科大学での第1例目の治験薬投与は平成24年7月31日であり、この症例が4施設全体での第1症例となった。その後、症例の登録が進み、和歌山県立医科大学では研究全体での登録予定症例数が30例であるうちの10例が登録され、継続的に経過が観察されている。本試験での最終登録症例は平成25年7月19日であることから、更なる経過観察が必要となる。また、外部比較としてのHLA-A2402以外の補助療法施行患者数は9例である。

重篤な副作用としてはアナフィラキシーを経験した。8コースの1回目の投与にて30分以内に血圧低下、蕁麻疹、喘鳴などアナフィラキシー症状を認め、アドレナリンや副腎皮質ホルモン剤などの治療により回復した。投与30分以内であることから、治験薬の関連が最も考えられる。

## D. 考察

膵癌切除後の予後は決して良好ではなく、術後の塩酸ゲムシタビンによる補助療法の有効性が検証され、標準治療となっている。しかし、その効果は満足できるものではなく、新たな補助療法の開発が必要である。免疫療法は第4の治療法として脚光を浴びているが、腫瘍量の少ない切除後こそ真の力を発揮できる可能性があると考えられる。ペプチドワクチンは副作用の少ない薬剤であり、術後の患者にとって塩酸ゲムシタビンとの併用による有害事象は問題にならず、本治験の施行患者数は多いことが予想されたが、以外に少なかった。

その理由として、組織型の不一致が挙げられるが、組織型が異なれば予後も異なるため、単アームの第II相試験では組織型は限定せざるを得ない。

もっとも避けなければならないのは、術後合併症のため実施不可能になることである。すなわち、如何に安全な合併症のない手術を施行するかが、術後補助療法導入まで含め重要であることを再認識した。

今回の膵頭十二指腸切除術における再建方法による膵液瘻予防のコンセプトは膵液を胆汁と分離することで、膵液中の不活性化トリプシノーゲン・キモトリプシノーゲンが胆汁により活性化トリプシン・キモトリプシンに変換されることを抑制し、膵液瘻を抑制することである。膵液瘻は感染性合併症へと進展することが多く、補助療法の開始に大きな影響を与えうるものであり、膵液瘻抑止性が早期退院・早期補助療法開始へとつながっていくものと考えられた。

## E. 結論

膵切除術は高難度手術であるが、合併症のない手術を行うことが、膵癌切除術後の新規補助療法の開発の必要条件である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1: Kawai M, Tani M, Okada K, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Yamaue H: Stump closure of a thick pancreas using stapler closure increases pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Am J Surg* 206(3):352-9, 2013

2: Kawai M, Tani M, Hirono S, Okada KI, Miyazawa M, Yamaue H: Pylorus-Resecting pancreaticoduodenectomy offers long-term outcomes similar to those of pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: Results of a prospective study. *World J Surg.* 2013 Dec 27. [Epub ahead of print]

3: Yoshimura S, Tsunoda T, Osawa R, Harada M, Watanabe T, Hikichi T, Katsuda M, Miyazawa M, Tani M, Iwahashi M, Takeda K, Katagiri T, Nakamura Y, Yamaue H: Identification of an HLA-A2-Restricted Epitope Peptide Derived from Hypoxia-Inducible Protein 2 (HIG2). *PLoS One* 9(1):e85267, 2014

4: Okada K, Kawai M, Tani M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Yamaue H: Isolated Roux-en-Y anastomosis of the pancreatic stump in a duct-to-mucosa fashion in patients with distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 21(3):193-8, 2014

5: Yamaue H, Satoi S, Kanbe T, Miyazawa M, Tani M, Kawai M, Hirono S, Okada K, Yanagimoto H, Kwon AH, Mukouyama T, Tsunoda H, Chijiwa K, Ohuchida J, Kato J, Ueda K, Yamaguchi T, Egawa S, Hayashi K, Shirasaka T: Phase II clinical study of alternate-day oral therapy with S-1 as first-line chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 73(1):97-102, 2014

6: 谷眞至 : R0 切除をめざした膵癌 Borderline resectable 症例に対する術前化学放射線療法 手術第 67(2) : 219-225, 2013

7: 谷眞至, 山上裕機 : 切除不能膵癌に対するペプチドワクチン PEGASUS-PC 試験 胆と膵 34(8) : 631-635, 2013

8: 谷眞至, 山上裕機 : 特集 見直される膵癌診療の新展開治療における新展開一切除不能例への治療戦略 ペプチドワクチンを用いた膵癌治療 臨床外科 69(1) : 64-69, 2014

## 2. 学会発表

1: 宮澤基樹, 谷眞至, 川井学, 廣野誠子, 岡田健一, 清水敦史, 北畑裕司, 堀田司, 岩橋誠, 中森幹人, 瀧藤克也, 山上裕機 : 3D-CT portography による下部胆管および膵頭部外科領域の静脈解剖 第 113 回日本外科学会 2013.4 福岡

2: 岡田健一, 川井学, 谷眞至, 廣野誠子, 宮澤基樹, 清水敦史, 北畑裕司, 上野昌樹, 速水晋也, 岩橋誠, 中森幹人, 中村公紀, 堀田司, 山上裕機 : 膵頭十二指腸切除術後の麻痺性イレウスに対するツムラ大建中湯周術期投与の安全性と有効性に関する Pilot study 第 113 回日本外科学会 2013.4 福岡

3: 川井学, 谷眞至, 廣野誠子, 岡田健一, 宮澤基樹, 清水敦史, 北畑裕司, 上野昌樹, 速水晋也, 岩橋誠, 中森幹人, 中村公紀, 堀田司, 山上裕機 : エビデンスに基づいた術後合併症を減少させるための膵切除術 第 113 回日本外科学会 2013.4 福岡

4: 谷眞至, 川井学, 岡田健一, 廣野誠子, 宮澤基樹, 清水敦史, 上野昌樹, 北畑裕司, 速水晋也, 山上裕機 : 膵頭十二指腸切除術におけるドレーン管理 第 113 回日本外科学会 2013.4 福岡

5: 川井学, 谷眞至, 岡田健一, 廣野誠子, 宮澤基樹, 清水敦史, 北畑裕司, 上野昌樹, 速水晋也, 山上裕機 : 膵切除術の工夫 膵体尾部切除における膵切除 自動縫合器の利点と欠点 第 25 回日本肝胆膵外科学会学術集会 2013.6 宇都宮

6: 谷眞至, 川井学, 廣野誠子, 岡田健一, 宮澤基樹, 清水敦史, 北畑裕司, 上野昌樹, 速水晋也, 山口俊介, 重河嘉靖, 山上裕機 : 膵頭十二指腸切除術における膵空腸吻合法の evidence に基づいた

工夫と改善 第25回日本肝胆膵外科学会学術集会  
2013.6 宇都宮

7: 清水敦史, 川井学, 谷眞至, 廣野誠子, 岡田健一, 宮澤基樹, 北畑裕司, 上野昌樹, 速水晋也, 山上裕機: 膵切除術後合併症対策としての術前減黄方法の検討 第25回日本肝胆膵外科学会学術集会  
2013.6 宇都宮

8: 宮澤基樹, 谷眞至, 川井学, 廣野誠子, 岡田健一, 清水敦史, 北畑裕司, 速水晋也, 上野昌樹, 山上裕機: 3D-CT portography による門脈分岐形態と膵頭部領域外科手術における安全な静脈アプローチ法 第25回日本肝胆膵外科学会学術集会  
2013.6 宇都宮

9: 廣野誠子, 谷眞至, 川井学, 岡田健一, 宮澤基樹, 清水敦史, 北畑裕司, 上野昌樹, 速水晋也, 山上裕機: 新規膵癌治療の開発を目的とした膵癌における浸潤およびリンパ節転移関連遺伝子群の同定 第25回日本肝胆膵外科学会学術集会  
2013.6 宇都宮

10: 岡田健一, 谷眞至, 川井学, 廣野誠子, 宮澤基樹, 清水敦史, 北畑裕司, 上野昌樹, 速水晋也, 山上裕機: 膵体尾部癌の治療戦略と modified DP-CAR の成績 第25回日本肝胆膵外科学会学術集会  
2013.6 宇都宮

11: 廣野誠子, 谷眞至, 川井学, 岡田健一, 宮澤基樹, 清水敦史, 北畑裕司, 山上裕機: 分枝型 IPMN の手術適応と予後についての検討 第44回日本膵臓学会  
2013.7 仙台

12: 谷眞至, 川井学, 廣野誠子, 岡田健一, 宮澤基樹, 清水敦史, 上野昌樹, 中村靖司, 山上裕機: 当科における膵内分泌腫瘍肝転移例の検討 第44回日本膵臓学会  
2013.7 仙台

13: 廣野誠子, 谷眞至, 川井学, 岡田健一, 宮澤基樹, 清水敦史, 北畑裕司, 山上裕機: 包括的 DNA 構造異常解析と遺伝子発現プロファイルから導いた新規膵癌治療戦略 第44回日本膵臓学会  
2013.7 仙台

14: 宮澤基樹, 谷眞至, 川井学, 廣野誠子, 岡田健一, 清水敦史, 北畑裕司, 山上裕機: 膵癌に対する腫瘍抗原遺伝子導入樹状細胞ワクチン療法の

基礎的研究 第44回日本膵臓学会 2013.7 仙台

15: 清水敦史, 廣野誠子, 谷眞至, 川井学, 岡田健一, 宮澤基樹, 北畑裕司, 山上裕機: 網羅的遺伝子発現解析を用いた新規膵癌治療標的遺伝子の同定 第44回日本膵臓学会 2013.7 仙台

16: 岡田健一, 谷眞至, 川井学, 廣野誠子, 宮澤基樹, 清水敦史, 北畑裕司, 山上裕機: 膵体尾部癌に対する術前補助療法の意義と modified DP-CAR の成績 第44回日本膵臓学会 2013.7 仙台

17: 岡田健一, 谷眞至, 川井学, 廣野誠子, 宮澤基樹, 清水敦史, 北畑裕司, 上野昌樹, 速水晋也, 重河嘉靖, 中村公紀, 中森幹人, 堀田司, 瀧藤克也, 山上裕機: 局所進行膵癌の治療戦略 局所進行膵体尾部癌の治療戦略と術式の工夫 第75回日本臨床外科学会  
2013.11 名古屋

18: 廣野誠子, 谷眞至, 川井学, 岡田健一, 宮澤基樹, 清水敦史, 上野昌樹, 速水晋也, 重河嘉靖, 山上裕機: 膵 IPMN の手術適応と術式 IPMN の悪性予測因子および浸潤予測因子から同定した手術適応の同定と手術術式の選択 第75回日本臨床外科学会  
2013.11

19: 谷眞至, 川井学, 岡田健一, 廣野誠子, 宮澤基樹, 清水敦史, 上野昌樹, 速水晋也, 重河嘉靖, 堀田司, 中森幹人, 中村公紀, 瀧藤克也, 山上裕機: Borderline Resectable 膵癌に対する治療戦略 腹腔動脈浸潤を伴う膵体尾部癌は borderline resectable 膵癌としての治療戦略が必要である 第75回日本臨床外科学会  
2013.11 名古屋

20: 川井学, 谷眞至, 廣野誠子, 岡田健一, 宮澤基樹, 清水敦史, 上野昌樹, 速水晋也, 中森幹人, 中村公紀, 瀧藤克也, 堀田司, 山上裕機: 膵体尾部切除における膵液瘻ゼロを目指して膵体尾部切除術における自動縫合器のリスクと膵断端空腸吻合の意義 第75回日本臨床外科学会  
2013.11 名古屋

21: 清水敦史, 北畑裕司, 川井学, 谷眞至, 廣野誠子, 岡田健一, 宮澤基樹, 瀧藤克也, 堀田司, 中森幹人, 横山省三, 中村公紀, 上野昌樹, 山上裕機: 膵頭十二指腸切除術後合併症減少のための術

前滅黄マネージメントの検討 第75回日本臨床外科学会 2013.11

22: 川井学, 谷真至, 廣野誠子, 岡田健一, 宮澤基樹, 清水敦史, 北畑裕司, 山上裕機: 腓頭十二指腸切除術後 Surgical Site Infection(SSI)からみたドレーン管理 第26回日本外科感染症学会 2013.11 神戸

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表



研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	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
<u>山上 裕機</u>	Phase II/III clinical trial with VEGFR2-epitope peptide and gemcitabine for patients with locally advanced, metastatic, or unresectable pancreatic cancer: PEGASUS-PC study		膵・胆道癌 FRONTIER4 3(1)	メディカルレビュー社		2013	59-60
<u>山上 裕機</u>	肝・胆・膵疾患「膵癌」		今日の治療指針 私はこう治療している 2014年版	医学書院		2014	545-547
<u>Maguchi H,</u> <u>Tannno S</u>	Natural history and malignant transformation of branch duct IPMN	Tanaka M	Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas	Springer	Japan	2014	19-26

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okada K, Kawai M, Uesaka K, Kodera Y, Nagano H, Murakami Y, Morita S, Sakamoto J, <u>Yamaue H</u> , The JAPAN-PD Investigators	Effect of Daikenchuto (TJ-100) on Postoperative Bowel Motility and on Prevention of Paralytic Ileus after Pancreaticoduodenectomy: A Multicenter, Randomized, Placebo-controlled Phase II Trial (The JAPAN-PD Study)	Jpn J Clin Oncol	43(4)	436-438	2013
Shimizu Y, <u>Yamaue H</u> , <u>Maguchi H</u> , <u>Yamao K</u> , Hirono S, Osanai M, Hijioka S, Hosoda W, Nakamura Y, Shinohara T, Yanagisawa A	Predictors of Malignancy in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas: Analysis of 310 Pancreatic Resection Patients at Multiple High-Volume Centers	Pancreas	42(5)	883-888	2013
Kawai M, <u>Tani M</u> , Okada K, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, <u>Yamaue H</u>	Stump closure of a thick pancreas using stapler closure increases pancreatic fistula after distal pancreatectomy	Am J Surg	206(3)	352-359	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Satoi S, <u>Yamaue H</u> , Kato K, Takahashi S, Hirono S, Takeda S, Eguchi H, Sho M, Wada K, Shinchi H, Kwon AH, Hirano S, Kinoshita T, Nakao A, Nagano H, Nakajima Y, Sano K, Miyazaki M, Takada T	Role of adjuvant surgery for patients with initially unresectable pancreatic cancer with a long-term favorable response to non-surgical anti-cancer treatments: results of a project study for pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery	J Hepatobiliary Pancreat Sci	20	590-600	2013
Kawai M, <u>Tani M</u> , Hirono S, Okada KI, Miyazawa M, <u>Yamaue H</u>	Pylorus-Resecting Pancreaticoduodenectomy Offers Long-Term Outcomes Similar to Those of Pylorus-Preserving Pancreaticoduodenectomy: Results of a Prospective Study	World J Surg	doi:10.1007		2013
Nakai Y, Isayama H, <u>Maguchi H</u> , et al.	Impact of anticancer treatment on recurrent obstruction in covered metallic stents for malignant biliary obstruction	J Gastroenterol	48(11)	1293-1299	2013
Asahara S, Takeda K, <u>Yamao K</u> , <u>Maguchi H</u> , <u>Yamaue H</u>	Phase I/II clinical trial using HLA-A24-restricted peptide vaccine derived from KIF20A for patients with advanced pancreatic cancer	J Transl Med	Nov 16; 11: 291. doi:10.1186/1479-5876-11-291		2013
Lin Y, Ueda J, Yagyu K, <u>Ishii H</u> , Ueno M, Egawa N, Nakao H, Mori M, Matsuo K, Kikuchi S	Association between variations in the fat mass and obesity-associated gene and pancreatic cancer risk: a case-control study in Japan	BMC Cancer	13	337	2013
Matsuyama M, <u>Ishii H</u> , Kuraoka K, Yukisawa S, Kasuga A, Ozaka M, Suzuki S, Takano K, Sugiyama Y, Itoi T	Ultrasound-guided vs endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cancer diagnosis	World J Gastroenterol	19(15)	2368-2373	2013
Ito T, Okusaka T, Nishida T, <u>Yamao K</u> , Igarashi H, Morizane C, Kondo S, Mizuno N, Hara K, Sawaki A, Hashigaki S, Kimura N, Murakami M, Ohki E, Chao RC, Imamura M	Phase II study of sunitinib in Japanese patients with unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor	Invest New Drugs	31	1265-1274	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hosoda W, Sasaki E, Murakami Y, <u>Yamao K</u> , Shimizu Y, Yatabe Y	BCL10 as a useful marker for pancreatic acinar cell carcinoma, especially using endoscopic ultrasound cytology specimens	Pathol Int	63	176-182	2013
Ueno H, Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, Yanagimoto H, Boku N, Fukutomi A, Sugimori K, Baba H, <u>Yamao K</u> , Shimamura T, Sho M, Kitano M, Cheng AL, Mizumoto K, Chen JS, Furuse J, Funakoshi A, Hatori T, Yamaguchi T, Egawa S, Sato A, Ohashi Y, Okusaka T, Tanaka M	Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study	J Clin Oncol	31(13)	1640-1648	2013
Nakao M, Hosono S, Ito H, Oze I, Watanabe M, Mizuno N, Yatabe Y, <u>Yamao K</u> , Niimi A, Tajima K, Tanaka H, Matsuo K	Cigarette smoking and pancreatic cancer risk: a revisit with an assessment of the nicotine dependence phenotype	Asian Pac J Cancer Prev	14(7)	4409-4413	2013
Motoi F, Unno M, Takahashi H, Okada T, Wada K, Sho M, Nagano H, Matsumoto I, Satoi S, Murakami Y, Kishiwada M, Honda G, Kinoshita H, Baba H, Hishinuma S, Kitago M, Tajima H, Shinchi H, Takamori H, Kosuge T, <u>Yamaue H</u> , Takada T	Influence of preoperative anti-cancer therapy on resectability and perioperative outcomes in patients with pancreatic cancer: Project study by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery	J Hepatobiliary Pancreat Sci	21	148-158	2014
Yoshimura S, Tsunoda T, Osawa R, Harada M, Watanabe T, Hikichi T, Katsuda M, Miyazawa M, <u>Tani M</u> , Iwahashi M, Takeda K, Katagiri T, Nakamura Y, <u>Yamaue H</u>	Identification of an HLA-A2-Restricted Epitope Peptide Derived from Hypoxia-Inducible Protein 2 (HIG2)	PLoS One	9(1)	e85267	2014
Okada K, Kawai M, <u>Tani M</u> , Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, <u>Yamaue H</u>	Isolated Roux-en-Y anastomosis of the pancreatic stump in a duct-to-mucosa fashion in patients with distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection	J Hepatobiliary Pancreat Sci	21	193-198	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamaue H, Satoi S, Kanbe T, Miyazawa M, Tani M, Kawai M, Hirono S, Okada K, Yanagimoto H, Kwon AH, Mukouyama T, Tsunoda H, Chijiwa K, Ohuchida J, Kato J, Ueda K, Yamaguchi T, Egawa S, Hayashi K, Shirasaka T	Phase II clinical study of alternate-day oral therapy with S-1 as first-line chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer	Cancer Chemother Pharmacol	73	97-102	2014
Uenishi T, Ariizumi S, Aoki T, Ebata T, Ohtsuka M, Tanaka E, Yoshida H, Imura S, Ueno M, Kokudo N, Nagino M, Hirano S, Kubo S, Unno M, Shimada M, Yamaue H, Yamamoto M, Miyazaki M, Takada T	Proposal of a new staging system for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter analysis by the Study Group for Hepatic Surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery	J Hepatobiliary Pancreat Sci	doi:10.1002/jhbp.92		2014
Kitahata Y, Kawai M, Tani M, Hirono S, Okada KI, Miyazawa M, Shimizu A, Yamaue H	Preoperative cholangitis during biliary drainage increases the incidence of postoperative severe complications after pancreaticoduodenectomy	Am J Surg	doi:10.1016/j.amjsurg		2014
Matsumoto K, Katanuma A, Maguchi H	Endoscopic removal technique of migrated pancreatic plastic stents	J Hepatobiliary Pancreatic Sci	Feb17. doi:10.1002		2014
Imaoka H, Shimizu Y, Mizuno N, Hara K, Hijioka S, Tajika M, Kondo S, Tanaka T, Ogura T, Obayashi T, Hasegawa T, Niwa Y, Yamao K	Clinical characteristics of adenosquamous carcinoma of the pancreas: a matched case-control study	Pancreas	43(2)	287-290	2014
Hijioka S, Shimizu Y, Mizuno N, Hara K, Imaoka H, Mekky A.M, Bhatia V, Nagashio Y, Hasegawa T, Shinagawa A, Sekine M, Tajika M, Tanaka T, Ishihara M, Niwa Y, Yamao K	Can long-term follow-up strategies be determined using a nomogram-based prediction model of malignancy among intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas?	Pancreas	43(3)	367-372	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
岡田 健一 山上 裕機	膵臓癌手術の周術期管理と大建中湯	漢方と最新治療	22(2)	107-111	2013
川井 学 山上 裕機	膵頭十二指腸切除術	手術 2013 臨時増刊号 最新 肝胆膵脾手術アトラス	67(6)	879-884	2013
岡田 健一 山上 裕機	肝胆膵外科における再切除と再手術 術後膵液瘻に対する対処	手術	67(7)	1105-1108	2013
廣野 誠子 山上 裕機	解剖・病態・治療法から理解する 消化器疾患患者へのケアの根拠 膵臓がん	現場の今！リアル！ がわかる 消化器最新看護	18(2)	43-47	2013
岡田 健一 山上 裕機	消化器外科における漢方の応用 膵臓外科における漢方の応用	消化器外科	36(9)	1341-1345	2013
谷 眞至 山上 裕機	膵・胆道癌薬物療法：臨床試験を読む！ —最新の動向と実地診療へのインパクト— 切除不能膵癌に対するペプチドワクチン PEGASUS-PC試験	胆と膵	34(8)	631-635	2013
谷 眞至 山上 裕機	治療法 ワクチン療法	インフォームド コンセントのための図説シリーズ 膵がん 改訂3版		136-141	2013
岡田 健一 山上 裕機	膵がん治療の新たな展開 Borderline resectable 膵臓がんの 定義と治療戦略	腫瘍内科	12(3)	266-270	2013
川井 学 山上 裕機	Current Organ Topics: Liver, Pancreas, Biliary Tract Cancer 肝・胆・膵癌—肝胆膵癌の 新展開 Vater乳頭部癌における化学療法の 現状	癌と化学療法	40(10)	1314-1317	2013
宮沢 基樹 山上 裕機	膵臓癌の癌ワクチン	専門医のための 消化器病学 第2版		640-642	2013
金 俊文, 真口 宏介ほか	P-NET の画像診断 (EUS, EUS-FNA を中心に)	肝胆膵	66(5)	795-802	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
真口 宏介	残された課題 －IPMNの経過観察法について－	膵臓	28(2)	148-155	2013
真口 宏介ほか	超音波内視鏡検査による胆膵疾患 の診断の現況	最新医学	68(8)	1705-1712	2013
真口 宏介	膵癌の予防について考える －IPMNとの関わり－	The GI Forefront	9(1)	22-24	2013
山雄 健次, 水野 伸匡, 原 和生, 肱岡 範, 今岡 大, 清水 泰博	IPMN国際診療ガイドライン2012 の解説と残された課題 診断の立場から	膵臓	28	131-135	2013
谷 眞至	R0切除をめざした膵癌Borderline resectable症例に対する術前化学 放射線療法	手術	67	219-225	2013
谷 眞至 山上 裕機	見直される膵癌診療の新展開 治療における新展開一切除不能例 への治療戦略 ペプチドワクチンを用いた膵癌治 療	臨床外科	69(1)	64-69	2014
岡田 健一 山上 裕機	RCTに基づく膵頭十二指腸切除術 の合併症対策	手術	68(2)	177-182	2014

#### IV. 研究成果の刊行物・印刷

# 膵・胆道癌 FRONTIER

4 別刷

2013 March  
Vol.3 No.1

—Frontiers in Pancreato-Biliary Cancer—

 メディカルレビュー社



## 2013 Gastrointestinal Cancers Symposium

2013 Gastrointestinal Cancers Symposium(ASCO GI)が2013年1月24～26日に米国サンフランシスコで開催された。今回はわが国で行われた膵癌術後補助化学療法の第Ⅲ相比較臨床試験であるJASPAC 01, 再発膵癌に対するnab-パクリタキセルとの併用療法の臨床試験の他, 進行膵癌に対するがんワクチンとゲムシタビン併用の第Ⅱ/Ⅲ相比較臨床試験であるPEGASUS PCの報告を取り上げ, それぞれの演題について専門医にその発表内容の概略を解説いただいた。

戸高 明子

静岡県立静岡がんセンター  
消化器内科 副医長

井岡 達也

大阪府立成人病センター  
検診部消化器検診科 副部長

山上 裕機

和歌山県立医科大学  
第2外科 教授

### Oral Abstract Session

No. 145

Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 for patients with resected pancreatic cancer (JASPAC 01 study)  
K. Uesaka (Shizuoka Cancer Center, Japan)

## 膵癌切除後の補助化学療法における塩酸ゲムシタビン療法とS-1療法のランダム化第Ⅲ相臨床試験[JASPAC 01]

2008年, 膵癌切除症例に対するゲムシタビン(GEM)単剤療法と無治療を比較した第Ⅲ相試験(CONKO-001試験)の結果が報告され, GEM群が無再発生存期間だけでなく, 全生存期間も有意に延長したことが示された。これにより, 膵癌切除後に術後補助化学療法としてGEM療法を6ヵ月間行うことが標準治療と認識されている。一方, 切除不能症例に対しては, 2011年ASCO annual meetingにおいてGEM, S-1, GEM+S-1を比較した第Ⅲ相試験(GEST試験)の結果が報告され, 延命効果においてS-1のGEMに対する非劣性が証明された。現在, 日本において, S-1は切除不能膵癌に対する標準治療の1つとして位置づけられている。

JASPAC 01試験は切除後膵癌に対する術後補助化学療法としてGEMに対するS-1の非劣性を証明する目的で計画された第Ⅲ相試験である。中間解析にて, 予め規

定されていた『すでにS-1群の非劣性が十分検証できた場合』という統計学的条件に該当し, 効果・安全性評価委員会から結果の早期公表を行うよう勧告され, 上坂克彦氏(静岡県立静岡がんセンター)によって報告された。

### 切除不能膵癌に化学療法を用いたS-1がGEMに非劣性を示す

対象は組織学的に浸潤性膵管癌と診断された膵癌切除後症例であり, UICC第6版にてStageⅡ以下, もしくは腹腔動脈合併切除を施行したStageⅢ, 局所癌遺残度がR0またはR1切除, 術中腹水洗浄細胞診が陰性, ECOG Performance status(PS)0または1, 3年以内に化学療法および放射線療法の既往がない, 術後から10週間以内, が適格規準である。患者はGEM

療法(GEM:1000mg/m<sup>2</sup>をday1, 8, 15に投与し4週間を1コースとして6ヵ月間投与)とS-1療法(S-1:40-60mg/回を1日2回, day1-28に内服し6週間を1コースとして4コース投与)にランダムに割り付けられた。割付調整因子は施設, 局所癌遺残度(R0/1), リンパ節転移(N0/1)である。主要評価項目は全生存期間, 副次評価項目は無再発生存期間, 有害事象発生割合, 健康関連QOLである。GEM群の3年生存割合を36%とし, S-1群のGEM群に対する期待ハザード比を0.87, 非劣性マージンを1.25, 検出力80%,  $\alpha$ エラー0.05(両側検定)の設定のもとで, 予定登録数は両群合わせて360例が必要とされた。

2007年4月から2010年6月までに33施設より385例が登録され, 193例がGEM群, 192例がS-1群に割り付けられた。そのうち適格規準を満たした症例はGEM群192例, S-1群191例であり, 最終解析は実際に治療を受けた各群191例, 187例の計378例を対象として行われた。両群間で患者背景に差は認められず, その内訳としてGEM群/S-1群のPSOは67%/70%, R0は86%/88%, N0は38%/36%であった。

主要評価項目である生存期間に関しては, S-1のGEM群に対するハザード比が0.56(99.8%信頼区間0.36-0.87)と報告され, 非劣性( $p<0.0001$ )だけでなく, 優越性も示された( $p<0.0001$ , log-rank検定)。2年生存割合はGEM群53%に対しS-1群は70%であった。また, GEM群の生存期間の中央値は25.5ヵ月であり, CONKO-001試験と同程度の成績(22.8ヵ月)であった。

副次評価項目である2年無再発生存割合と無再発生存期間中央値は, GEM群29%, 11.2ヵ月, S-1群49%, 23.2ヵ月であり, 無再発生存期間のハザード比は0.56(95%信頼区間0.43-0.71,  $P<0.0001$ )とS-1群において有意に良好な成績を示した。

治療完遂割合はGEM群58%に対しS-1群は72%であった。治療中止理由として, 再発による中止はGEM群14%, S-1群5%とGEM群において高い傾向を認め

たが, 毒性中止はGEM群25%, S-1群20%と明らかな差を認めなかった。主なGrade 3以上の血液毒性は, GEM群, S-1群それぞれ白血球数減少39%, 9%, ヘモグロビン減少17%, 13%, 血小板数減少9%, 4%, 主なGrade 3以上の非血液毒性は, 食欲不振6%, 8%, 下痢0%, 5%, 口内炎0%, 3%などであった。

以上よりS-1群はGEM群に対して生存期間, 無再発生存期間を有意に改善し, その毒性も十分許容されるものであった。上坂氏は, S-1療法は術後補助化学療法の新しい標準治療になるだろうと結んでいる。

本試験でのGEM群の2年生存割合は53%であり, 既報のCONKO-001試験(48.5%), JSAP-02試験(48.3%), ESPAC-3試験(49.1%)と比較し, 再現性のある治療成績が得られたといえる。このような一貫したGEMの治療成績に対し, 本試験のような大規模試験の結果, S-1の2年生存割合は70%とGEMを大きく上回る治療成績が報告されたことの意義は非常に大きいと考えられる。

S-1は経口剤治療のため, 切除後状態における服薬アドヒアランスが危惧されるものの, 72%が治療を完遂しており, 毒性中止はGEM群と同等であった。また, S-1群におけるGrade 3以上の非血液学的毒性は, 既報のGEST試験のS-1群と同程度であった。よって, 術後補助化学療法としてのS-1療法は, 切除不能膵癌に対する治療と同様に, 十分耐用可能であると考えられる。

生存期間において優越性を証明し, かつ毒性においても許容されるS-1が, 日本における膵癌術後補助化学療法の標準治療になることは間違いない。一方, S-1の消化器毒性の頻度が高い欧米においても, 本試験の追試が前向きに検討されるべきであろう。

## 戸高 明子

静岡県立静岡がんセンター消化器内科副医長。日本内科学会認定医, 日本消化器病学会専門医, 日本消化器内視鏡学会専門医, 日本臨床腫瘍学会がん薬物療法専門医, 日本がん治療認定医機構認定医。

## No. LBA148

Randomized phase III study of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas (MPACT)  
D. D. Von Hoff (TGen, Scottsdale Healthcare, Arizona, US)

# ゲムシタビン±nab-パクリタキセルのランダム化第Ⅲ相臨床試験 [MPACT]

切除不能または再発膵癌に対する標準療法は、長い間、ゲムシタビン単独療法であったが、ゲムシタビン+エルロチニブ併用療法(GE)がゲムシタビン単独療法(Gem)に対して統計学的に有意な生存利得を示したことを皮切りに(Moore MJ, et al. J Clin Oncol, 2007), S-1単独療法がGEMに対して統計学的に非劣性を証明し(Ioka T, et al. ASCO #4007, 2012), 加えて、転移性膵癌のみが対象ではあるが、FOLFIRINOX療法がGEMに対してハザード比0.57と統計学的に有意な生存利得を示し(Conroy T, et al. N Engl J Med, 2011), 進行膵癌の治療選択肢が増えてきている。

本試験は、遠隔転移を有する進行膵癌を対象としたゲムシタビン単独療法を対照にしたnab-パクリタキセル(nab-P)とゲムシタビン併用療法(GA)の第Ⅲ相試験であり、その結果をD. D. Von Hoff氏(TGen, Scottsdale Healthcare, AZ, 米国)が報告した。

試験デザインは、主評価項目は全生存期間(OS)で、副次評価項目として、無増悪生存期間(PFS)、抗腫瘍効果(ORR)および安全性を設定した。これらは、RECIST判定を用いて独立したモニタリング組織によって判定された。対照はGem単独療法の通常投与方法で、試験群は、nab-P 125mg/m<sup>2</sup>+Gem 1000mg/m<sup>2</sup> (day 1, 8, 15, 4週おき)とした。KPS, 地域および肝転移の有無の3因子を用いて、1:1に割り付けた。両群ともに病勢増悪まで治療を繰り返し、画像評価は8週間おきのCT検査で行った。

本試験は、グローバル試験として行われた第Ⅲ相試験であったが、残念ながら本邦の施設は参加していなかつ

た。2009年5月から2012年4月までに、米国(55%)をはじめ、多くの国に位置する151の施設から861人の患者が登録された。患者背景は、両群で明らかな偏りなかった。なお、試験全体において、PS良好(KPS 90-100)は60%、胆道ステント留置例は17%であった(表1)。

本試験の主評価項目である生存期間中央値は、GA群8.5ヵ月、Gem群6.7ヵ月(HR 0.72, 95%信頼区間 0.617-0.835, p=0.000015)と統計学的に有意差を持ってGA群が優れていた。また、副次評価項目であった無増悪生存期間中央値はGA群5.5ヵ月、Gem群3.7ヵ月(HR 0.69, 95%信頼区間0.581-0.821, p=0.000024)、奏効率はGA群 23%(95%信頼区間 19.1-27.2%)、Gem群 7%(95%信頼区間 5.0-10.1%)と、こちらもGA群が良好であった。なお、1年生存割合はGA群が35%、Gem群が22%で(p=0.0002)、病勢コントロール率は、GA群 48%でGem群は33%であった(表2)。

GA群の主な毒性(Grade 3以上)として、好中球減少(38%)、白血球減少(31%)、血小板減少(13%)、貧血(13%)、発熱性好中球減少(3%)、疲労(17%)、下痢(6%)、末梢神経障害(17%)であった(表3)。G-CSF

表1 患者背景の相違 (ACCORD 11 vs. MPACT)

	FOLFIRINOX	G+nab-PTX
患者	342	861
年齢	61 (25-76)	62 (27-86)
男性 (%)	62	57
PS 0 (%)	37	58*
頭部癌 (%)	39	44
胆道ドレナージ	16	19
肝転移/肺転移	88/19	85/35

\*KPS 90-100

### 効果の相違 (ACCORD 11 vs. MPACT)

	FOLFIRINOX	G+nab-PTX
OS中央値	11.1 (9.0-13.1)	8.5 (7.89-9.53)
OS中央値 (Gem単剤)	6.8 (5.5-7.6)	6.7 (6.01-7.23)
ハザート比 (OS)	0.57 (0.45-0.73)	0.72 (0.617-0.835)
PFS中央値	6.4 (5.5-7.2)	5.5 (4.47-5.95)
PFS中央値 (Gem単剤)	3.3 (2.2-3.6)	3.7 (3.61-4.04)
ハザート比 (PFS)	0.47 (0.37-0.59)	0.69 (0.584-0.821)
奏効率	31.6	23 (19.1-27.2)
奏効率 (Gem単剤)	9.4	7 (5.0-10.1)
病勢コントロール率	70.2	48 (43.0-52.6)

### Grade 3以上の有害事象の相違 (ACCORD 11 vs. MPACT)

	FOLFIRINOX	G+nab-PTX
好中球減少	46%	38%
白血球減少	—	31%
血小板減少	9%	13%
貧血	8%	13%
発熱性好中球減少	5%	3%
疲労	24%	17%
下痢	13%	6%
末梢神経障害	9%	17%
肝機能障害	7%	—

の投与を受けた患者を26%に認めた。末梢神経障害の発症中央日数は投与140日後で、Grade 1に回復するまでの中央日数は21日間要した。少なくとも1つ以上の有害事象に伴う死亡が4%に認められた。

GA群では、試験計画の投与量のnab-P 80.6%/Gem 75.2%が投与された。一方、対照であるGem群の投与量は、試験計画の84.6%であった。

本試験の結果によって、進行膵癌の標準療法の選択肢がさらに増えたことは歓迎されるべきである。しかし、一次治療としてFOLFIRINOX療法とGA療法のどちらを優先するかについては、これからの議論が必要であろう。UGT1A1を測定することによって、FOLFIRINOXに適さない集団はGA療法を行うほうがよいだろうが、非GemレジメンであるFOLFIRINOX療法と、Gem併用療法で

あるGA療法の選択は、取りも直さず、二次治療の選択肢に直結する。

もっとも、どちらにしても、これからの進行膵癌の治療には、今までと違って、血液毒性を含めた強い毒性の管理ができる医師が求められていることは事実である。毒性を嫌って、最初から抗癌剤の投与量を減らす愚は許されない。今後、開発される二次治療を踏まえて、より一層、一次治療の選択については慎重な検討が必要であろう。

### 井岡 達也

大阪府立成人病センター 検診部消化器検診科副部長。日本臨床腫瘍学会がん薬物療法専門医・指導医、日本内科学会認定医、日本消化器病学会専門医、日本消化器内視鏡学会専門医。

## General Poster Session

### No. 255

Phase II/III clinical trial with VEGFR2-epitope peptide and gemcitabine for patients with locally advanced, metastatic, or unresectable pancreatic cancer: PEGASUS-PC study  
H. Yamaue (Wakayama Medical University, Japan)

## 切除不能進行膵癌に対するゲムシタビン単剤とゲムシタビン+ VEGFRエピトープワクチン併用療法のランダム化第II/III相臨床試験 [PEGASUS-PC]

切除不能膵癌に対する化学療法は、いまだにゲムシタビンであるが、新しい治療法の開発を目的に様々な基礎的研究がなされている。その1つがペプチドワク

チン療法である。

われわれが施行した医師主導型第I相臨床試験では、ペプチドワクチン療法は安全に施行でき、免疫学的反