

厚生労働科学研究委託費
革新的がん医療実用化研究事業
胆道がんに対する治療法の確立
に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 奥坂 拓志

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、独立行政法人 国立がん研究センター が実施した平成26年度「胆道がんに対する治療法の確立に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

目次

I. 委託業務成果報告（総括）

胆道がんに対する治療法の確立に関する研究 ----- 1

奥坂 拓志

II. 委託業務成果報告書（業務項目）

切除不能例に関する研究（研究事務局） ----- 4

森実 千種

根治切除例に関する研究（研究小括） ----- 7

小西 大

根治切除例に関する研究（研究事務局） ----- 9

池田 公史

JCOG肝胆膵グループ統括 ----- 11

古瀬 純司

III. 学会等発表実績に関する研究 ----- 13

IV. 参考資料 ----- 15

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 22

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告書（総括）

胆道がんに対する治療法の確立に関する研究

業務主任者 奥坂 拓志 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科長

研究要旨：胆道がんは予後が極めて不良な難治性がんとして知られており、海外に比べて患者が多い本邦にとっては、より有効な治療の確立は特に重要である。切除不能例に対しては、ゲムシタビンとの併用療法（GS療法）が先に実施したランダム化第II相試験においてすぐれた有効性と安全性を示したため、新しい標準治療となることが期待されている。また根治切除例に対しては、S-1による術後補助療法が胃癌、膵癌に対して延命効果を示しており、胆道癌切除後例においても先に実施したfeasibility studyにて忍容性が確認され、標準治療となることが期待されている。本研究班では、これらの新治療の有用性を検証することを目指して、切除不能および根治切除後の各々に対して第III相試験を進めている。

A. 研究目的

難治性がんである胆道がん全体の治療成績向上をめざして、切除不能例および根治切除例の各々に対して第III相試験を行い新治療の有用性を検証する。

B. 研究方法

以下の第III相試験および付随研究により新治療の有用性の検証およびバイオマーカーの検討を行う（切除不能・再発胆道癌に対するゲムシタビン+シスプラチン併用療法（GC療法）とゲムシタビン+S-1併用療法（GS療法）の第III相比較試験（JCOG1113）、切除不能・再発胆道癌における薬剤感受性予測因子に関する研究（JCOG1113-A1）、根治切除後胆道癌に対する術後補助療法としてのS-1療法の第III相試験（JCOG1202）、根治切除後胆道癌に対する術後補助療法における薬剤感受性予測因子に関する研究（JCOG1202-A1））。また本年度は胆道癌に対する新規治療法の開発に寄与することが期待される基礎的研究として、胆道がん患者における既往歴と家族歴を後ろ向きに調査した。

C. 研究結果

切除不能例に対する「GC療法とGS療法の第III相試験（JCOG1113）」は平成25年6月より登録を開始し、平成27年1月末日時点での登録数は209例（予定登録数350例の60%）である。登録ペースは10.5例/月であり、予定ペースである7.3例/月を上回っており、次年度も予定速度以上を維持して登録を推進する。付随研究（JCOG1113-A1）も平成25年8月より開始しており、約30%の登録を得ている。

根治切除例に対する「切除単独療法と術後補助S-1療法の第III相試験（JCOG1202）」は平成25年9月より登録を開始し、平成27年1月末日時点での登録数は85例（予定登録数350例の24%）である。登録ペースは5例/月であり、予定ペースである7.3例/月を下回っているが、登録促進策の強化により最近の数か月は増加傾向となっている。付随研究（JCOG1202-A1）は、現在実施中の予備的検討ののちに登録を開始する予定としている。

後向きコホート研究（284名）の結果、胆道がん患者においては、胆道がんの家族歴（5.6%）、乳がん・卵巣がんの家族歴（6.0%）、リンチ症候群（遺伝性非ポリポーシス性大腸がん）の家族歴（24.3%）が認められた。

D. 考察

切除不能例に対する「GC療法とGS療法の第III相試験 (JCOG1113)」は予定以上の速度で、また根治切除例に対する「切除単独療法と術後補助S-1療法の第III相試験

(JCOG1202)」は予定よりやや遅れているものの確実に登録が進んでいる。胆道がんは日本には患者が多く(癌死亡数第6位)、予後がきわめて不良な難治性がんであるため、我が国でのエビデンスを産む本研究は国民の福祉に大きく貢献することが期待されている。また今回実施したコホート研究は胆道がんの発症原因と関連する生殖細胞系変異を解析するための基礎的データであり、新規治療法の開発への寄与が期待される。

E. 結論

切除不能例および根治切除例の各々に対する第III相試験を引き続き着実に進行し、新治療の有用性を検証する。

F. 健康危険情報 分担報告参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Okusaka T, Ojima H, Morizane C, Ikeda M, Shibata T. Emerging drugs for biliary cancer. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2014, 19(1):11-24.
2. Shoji H, Morizane C, Hiraoka N, Kondo S, Ueno H, Ohno I, Shimizu S, Mitsunaga S, Ikeda M, Okusaka T. Twenty-six cases of advanced ampullary adenocarcinoma treated with systemic chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2014, 44: 324-30.
3. Valle JW, Furuse J, Jitlal M, Beare S, Mizuno N, Wasan H, Bridgewater J, Okusaka T. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomized trials. *Ann Oncol*, 2014, 25(2): 391-398.

2. 学会発表

1. Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, Katayama H, Ueno M, Ikeda M, Ishii H, Azuma T, Iguchi H, Nakamori S, Mizuno N, Sata N, Sugimori K, Yamaguchi K, Mine T, Sano K, Maguchi H, Shimizu K, Furuse J, Japan Clinical Oncology Group. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 combination therapy versus gemcitabine plus cisplatin combination therapy in advanced biliary tract cancer: A Japan Clinical Oncology Group study (JCOG1113). 2014 Gastrointestinal Cancers Symposium J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr TPS4149)
2. 森実千種. 胆道癌に対する治療開発を年頭に置いたFGFR2融合遺伝子スクリーニング研究. (ポスター発表:PO-52) 第50回日本胆道学会学術集会.2014/9/26-27
3. Sakamoto Y, Ojima H, Morizane C, Yamagishi S, Hosoi H, Kondo S, Ueno H, Okusaka T, Kanai Y. Efficacy markers for cisplatin and S-1 in biliary tract carcinoma. 2015 Gastrointestinal Cancers Symposium J Clin Oncol 33, 2015 (suppl 3; abstr 334)
4. 小西 大, 池田公史, 仲地耕平. Adjuvant S-1 therapy for patients with resected biliary tract cancer / 胆道癌切除例に対するS-1による術後補助化学療法. (口頭) 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2014/07/17-19
5. 小西 大, 池田公史, 仲地耕平. 胆道癌肉眼的根治切除例に対するS-1による術後補助化学療法の外施設共同臨床試験. (ミニワークショップ) 第50回日本胆道学会. 2014/9/26-27
6. 古瀬純司. 胆道癌に対する切除手術の補助療法. (口演:教育セミナー) 第26回日本肝胆膵外科学会学術集会. 2014/6/12
7. 古瀬純司, 水野伸匡, 森実千種, 仲地耕平, 池田公史, 小西大, 奥坂拓志. 肝門部胆管癌に対する薬物療法の役割と治療成績. (口演:シンポジウム) 第

50回日本胆道学会学術集会. 2014/9/26

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告書（業務項目）

切除不能例に関する研究（研究事務局）

業務分担者 森実 千種 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科医員

研究要旨：「GC療法とGS療法の第III相試験（JCOG1113）」は切除不能例を対象として、標準治療であるGC療法に対して試験治療であるGS療法が生存期間において非劣性であることを検証し、また非劣性が検証された場合は、GC療法に対するGS療法の優越性の検定も行うことを目的として実施している。また付随研究としてJCOG1113において、薬剤感受性予測に有望な蛋白の発現の程度とGC療法/GS療法の治療効果や予後との関連を探索的に検討することとしている。両研究とも登録が順調に進められている。

A. 研究目的

化学療法歴がない切除不能または再発胆道癌患者（肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌、 Vater膨大部癌）を対象として、標準治療であるゲムシタビンとシスプラチンの併用療法（GC療法）に対して、試験治療であるゲムシタビンとS-1の併用療法（GS療法）が生存期間において非劣性であることを検証する。また、非劣性が検証された場合は、GC療法に対するGS療法の優越性の検定も行う。

B. 研究方法

GS療法と標準治療であるGC（ゲムシタビン＋シスプラチン）療法との第III相試験を実施し、GS療法の有用性を検証する（JCOG1113）。さらに登録患者の病理標本を用いてバイオマーカーと治療効果との関連を探索的に検討する（JCOG1113-A1）。これらの研究事務局としての業務を行う。

C. 研究結果

「GC療法とGS療法の第III相試験

（JCOG1113）」は平成25年6月より登録を開始し、平成27年1月末日時点での登録数は209例（予定登録数350例の60%）である。登録ペースは10.5例/月であり、予定ペースである7.3例/月を上回っており、次年度も予定速度以上を維持して登録を推進する。付随研究（JCOG1113-A1）も平成25年8月より開始しており、約30%の登録を得ている。

平成25年2月に定期モニタリングが実施されており、登録215例時点でのプロトコール治療中及び最終プロトコール治療日から30日以内の死亡は0例、最終プロトコール治療日から31日以降の治療関連死疑いも0例であった。Grade 4の非血液学的毒性はGC療法群4例（AST上昇2例、ALT上昇1例、高尿酸血症1例）、GS療法群2例（T-Bil上昇および食欲不振1例、アミラーゼ増加1例）であり、高尿酸血症の1例を除いてプロトコール治療との因果関係はないと考えられている。

D. 考察

本体試験（JCOG1113）は予定よりも早い速度で登録が進んでおり、付随研究

(JCOG1113-A1)も順次登録が行われている。本体試験については早ければ次年度中にも目標登録数(350例)に到達する可能性がある。これまでのところ試験の進行に影響を及ぼす重篤な有害事象の発生も報告されておらず、全体としてスムーズに研究が進められている。

E. 結論

本体研究(JCOG1113)、付随研究

(JCOG1113-A1)の登録が順調に進行している。平成27年3月7日に事前に計画されていた中間解析審査が実施され、継続の勧告をうけた。次年度も引き続き本研究を推進する予定である。

F. 健康危険情報

予期されるGrade4の有害事象3件

185番 心筋梗塞

105番 高尿酸血症

予期されないGrade3の非血液毒性1件

10番 感染性筋炎

185番については現時点で速報のみ。

105番、10番は効果安全性評価委員会での審議済み。プロトコール研究：継続、プロトコール改定の必要性：無と判断されている。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Okusaka T, Ojima H, Morizane C, Ikeda M, Shibata T. Emerging drugs for biliary cancer. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2014, 19(1):11-24.
2. Shoji H, Morizane C, Hiraoka N, Kondo S, Ueno H, Ohno I, Shimizu S, Mitsunaga S, Ikeda M, Okusaka T. Twenty-six cases of advanced ampullary

adenocarcinoma treated with systemic chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2014, 44: 324-30.

2. 学会発表

1. Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, Katayama H, Ueno M, Ikeda M, Ishii H, Azuma T, Iguchi H, Nakamori S, Mizuno N, Sata N, Sugimori K, Yamaguchi K, Mine T, Sano K, Maguchi H, Shimizu K, Furuse J, Japan Clinical Oncology Group. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 combination therapy versus gemcitabine plus cisplatin combination therapy in advanced biliary tract cancer: A Japan Clinical Oncology Group study (JCOG1113). 2014 Gastrointestinal Cancers Symposium *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr TPS4149)
2. 森実千種. 胆道癌に対する治療開発を年頭に置いたFGFR2融合遺伝子スクリーニング研究. (ポスター発表: PO-52) 第50回日本胆道学会学術集会. 2014/9/26-27
3. Sakamoto Y, Ojima H, Morizane C, Yamagishi S, Hosoi H, Kondo S, Ueno H, Okusaka T, Kanai Y. Efficacy markers for cisplatin and S-1 in biliary tract carcinoma. 2015 Gastrointestinal Cancers Symposium *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl 3; abstr 334)
4. 古瀬純司、水野伸匡、森実千種、仲地耕平、池田公史、小西大、奥坂拓志. 肝門部胆管癌に対する薬物療法の役割と治療成績. (口演: シンポジウム) 第50回日本胆道学会学術集会. 2014/9/26

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告書（業務項目）

根治切除例に関する研究（研究小括）

業務分担者 小西 大 国立がん研究センター東病院 肝胆膵外科長兼副院長

研究要旨：胆道がん根治切除例における補助療法は確立されておらず、手術単独療法が標準治療である。「胆道癌根治切除例に対する術後補助療法としてのS-1療法の第III相試験」では、S-1による補助療法が手術単独療法に対して優れていることを検証する目的で実施し、平成25年9月より登録を開始している。また付随研究として薬剤感受性予測に有望な分子発現と術後S-1療法/手術単独療法の治療効果や予後との相関を探索的に検討することとしている。

A. 研究目的

胆道がん根治切除例における術後補助療法に関しては現在までに有効性が認められた研究はなく、手術単独治療が標準治療とされている。本研究の目的は手術単独治療に対してS-1による術後補助療法が有効であるかを検証するものである。同時に付随研究として腫瘍組織のバイオマーカー発現と全生存期間などの治療成績との関連性を評価することにより、治療効果の予測因子をはじめとする臨床的に有用な因子を探索的に検討する。

B. 研究方法

本研究は、胆道がん（肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌、 Vater膨大部癌）根治切除例を対象とし、手術単独治療と術後S-1療法を比較する第III相試験であり、主解析項目は全生存期間である。

付随研究は未染プレパラートを用いRNA発現解析とタンパク発現解析によりS-1薬剤感受性予測因子を検討する。

C. 研究結果

「胆道癌根治切除例に対する術後補助療法としてのS-1療法の第III相試験

(JCOG1202)」は平成25年9月より登録を開始し（予定登録期間4年）、平成27年2

月の時点で登録数は96例（予定登録数350例の27%）となっている。

付随研究（JCOG1202-A1）は現在プロトコール作成中であり、平成27年度中の登録開始を目指している。

D. 考察

本研究の第III相試験において、開始後1年は予定の登録ペースを下回る状況であった。しかし外科医を対象とした会議の開催や胆道癌切除例のアンケート調査を通じて、登録不調の問題点を検討することにより平成26年10月からは順調な登録ペースとなっている。

付随研究においては研究内容の確認は終了しており、プロトコール完成とともに速やかに登録を開始する予定である。

E. 結論

第III相試験の直近5か月の状況は予定のペースを上回る登録が得られている。今後参加施設の追加が予定されており、さらなるペースアップが期待され、予定登録期間内の登録終了を目指し研究を推進していく予定である。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

1. 小西 大、池田公史、仲地耕平.

Adjuvant S-1 therapy for patients with resected biliary tract cancer / 胆道癌切除例に対するS-1による術後補助化学療法。(口頭) 第12回日本臨床腫瘍学会学術集. 2014/7/17-19

2. 小西 大、池田公史、仲地耕平. 胆道癌肉眼的根治切除例に対するS-1による術後補助化学療法の他施設共同臨床試験。(ミニワークショップ) 第50

回日本胆道学会. 2014/9/26-27

3. 古瀬純司、水野伸匡、森実千種、仲地耕平、池田公史、小西大、奥坂拓志. 肝門部胆管癌に対する薬物療法の役割と治療成績。(口演: シンポジウム) 第50回日本胆道学会学術集会. 2014/9/26

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

根治切除例に関する研究（研究事務局）

業務分担者 池田 公史 国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科長

研究要旨：胆道癌根治切除後の患者を対象に、術後S-1療法が手術単独療法に対して優れていることをランダム化比較試験にて検証することを目的として、「根治切除後胆道癌患者に対する術後補助化学療法としてのS-1療法の第III相試験(JCOG1202)」を実施中である。また、本試験に付随して、「根治切除後胆道癌に対する術後補助療法における薬剤感受性予測因子に関する研究」を行い、術後S-1療法/手術単独療法の治療効果との関連を探索的に検討する予定である。登録はやや遅れているものの、登録促進を強化することで登録症例数も改善傾向である。

A. 研究目的

胆道癌（肝外胆管癌、胆嚢癌、Vater膨大部癌、肝内胆管癌）根治切除患者を対象として、術後S-1療法が、手術単独療法に対して優れていることをランダム化比較試験(JCOG1202)にて検証する。

B. 研究方法

胆道癌の根治切除後の患者を手術単独群と術後S-1療法群にランダムに割り付け、両群の全生存期間を比較する。また、無再発生存期間、有害事象発生割合、治療完遂割合、重篤な有害事象(有害反応)発生割合も検討する。補助S-1群は、S-1 80mg/m²で4週投与2週休薬のスケジュールで4コース施行する。予定登録患者数は350人、登録期間は4年、追跡期間は登録終了後5年であり、総研究期間は9年を見込んでいる。

また、付随研究として、切除標本の病理切片を用いて、薬剤感受性予測に有望な分子発現と術後S-1療法/手術単独療法の治療効果や予後との関連を探索的に検討するために「根治切除後胆道癌に対する術後補助療法における薬剤感受性予測因子に関する研究(JCOG1202-A1)」も計画し

ている。

C. 研究結果

本試験の登録は、2013年9月より患者登録を開始し、2015年3月現在、登録数は96例（予定登録数350例の27%）である。登録ペースは5.3例/月であり、予定ペースである7.3例/月を下回っている。しかし、事務局から各施設へメール配信の開始、外科主体の班会議を開催し、本試験への理解を深めることで、登録促進を強化しており、直近の3か月では12.3例/月と増加傾向である。

現在までに重篤な有害事象は発生しておらず、近日中に定期モニタリングを行い、有害事象の発現状況、逸脱の有無などを確認する予定である。

また、付随研究もS-1の薬剤感受性予測因子(TS, DPDなど)を評価する方法も決定し、これからプロトコール審査して進めていく予定である。

D. 考察

本試験の進捗はやや遅れているが、登録促進を強化することで、症例集積ペースも改善傾向を示している。今後、更に強

化し、更なる症例集積を目指していく予定である。また、付随研究のS-1の薬剤感受性予側因子の検討も方針が確定したため、これからプロトコル審査して進めていく予定である。

E. 結論

本体研究（JCOG1202）の登録は遅れていたが、改善傾向となっており、また、付随研究（JCOG1202-A1）も方針が決まり、これからプロトコル審査を経て、登録を進めていく予定である。次年度も引き続き本臨床研究を推進する予定である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Okusaka T, Ojima H, Morizane C, Ikeda M, Shibata T. Emerging drugs for biliary cancer. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2014, 19(1):11-24.
2. Shoji H, Morizane C, Hiraoka N, Kondo S, Ueno H, Ohno I, Shimizu S, Mitsunaga S, Ikeda M, Okusaka T. Twenty-six cases of advanced ampullary adenocarcinoma treated with systemic chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2014, 44: 324-30.

2. 学会発表

1. Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, Katayama H, Ueno M, Ikeda M, Ishii H, Azuma T, Iguchi H, Nakamori S, Mizuno N, Sata N, Sugimori K, Yamaguchi K, Mine T, Sano K,

Maguchi H, Shimizu K, Furuse J, Japan Clinical Oncology Group. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 combination therapy versus gemcitabine plus cisplatin combination therapy in advanced biliary tract cancer: A Japan Clinical Oncology Group study (JCOG1113). 2014 Gastrointestinal Cancers Symposium *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr TPS4149)

2. 小西 大、池田公史、仲地耕平. Adjuvant S-1 therapy for patients with resected biliary tract cancer / 胆道癌切除例に対するS-1による術後補助化学療法. (口頭) 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2014/07/17-19
3. 小西 大、池田公史、仲地耕平. 胆道癌肉眼的根治切除例に対するS-1による術後補助化学療法の外施設共同臨床試験. (ミニワークショップ) 第50回日本胆道学会. 2014/9/26-27
4. 古瀬純司、水野伸匡、森実千種、仲地耕平、池田公史、小西大、奥坂拓志. 肝門部胆管癌に対する薬物療法の役割と治療成績. (口演: シンポジウム) 第50回日本胆道学会学術集会. 2014/9/26

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告書（業務項目）

JCOG肝胆膵グループ統括

業務分担者 古瀬 純司 杏林大学医学部 腫瘍内科学教授

研究要旨：肝胆膵がんはいまなお極めて予後不良の疾患であり、新しい有効な治療法の開発が急務である。本疾患に対する新しい治療法の開発や標準治療の確立を目指して、JCOG肝胆膵グループは平成20年4月に発足し、これまでに複数の多施設共同臨床試験を実施してきた。胆道がんは我が国では海外に比べ患者が多く、より有効な新しい治療法の確立が一層重要であり、本邦からのエビデンスの発信を目指して、本研究グループが現在最も積極的に取り組んでいる一分野となっている。

A. 研究目的

肝胆膵がんに対する新しい有効な治療法の確立をめざして多施設グループを組織し、質の高い臨床試験を実施する。

B. 研究方法

肝胆膵がんを対象とした多数の臨床試験実施の実績を有する国内30施設が協力し、JCOG肝胆膵グループのメンバーとして多施設共同試験を実施する。JCOGデータセンターによる年2回の中央モニタリングを実施し、登録ペース、適格性の検討、プロトコール逸脱、重篤な有害事象等のモニタリングを行う。重篤な有害事象および予期されない有害事象はJCOG効果・安全性評価委員会に報告して審査を受け、年3回定期開催するグループ班会議において対策の議論と参加施設への周知により登録患者のリスクの最小化を図る。

C. 研究結果

JCOG肝胆膵グループではこれまでに切除不能胆道がんに対する研究としては、「ゲムシタビンとS1併用療法（GS療法）とS-1単剤療法のランダム化第II相試験

（JCOG0805）」を実施し、その成績を報告してきた（Morizane et al, Cancer Sci, 2013）。その結果、GS療法がすぐれた有効性と安全性を示し、新しい標準治療となることが期待されたことをうけて、現在、切

除不能例に対する「GC療法とGS療法の第III相試験（JCOG1113）」を開始しており、順調に登録が進んでいる。また根治切除例に対しては、術後S-1療法が期待されており、feasibility試験においても良好な忍容性が確認されたため、現在「切除単独療法と術後補助S-1療法の第III相試験

（JCOG1202）」が進められており、その成果が期待されている。

なお当グループでは、肝がんに対しては陽子線治療と外科的切除の多施設共同非ランダム化同時対照比較試験（JCOG1315、放射線治療グループとの共同研究）」（計画中）、膵がんに対しては「局所進行例に対するゲムシタビン療法第II相試験（JCOG0506）」（終了）、「局所進行膵がんに対するS-1併用放射線と導入化学療法のランダム化第II相試験（JCOG1106）」（終了）、「局所進行膵癌を対象としたFOLFIRINOX療法とゲムシタビン+ナブパクリタキセル併用療法のランダム化第II相試験（JCOG1407）」（計画中）、神経内分泌癌に対する「エトポシド+シスプラチン療法とイリノテカン+シスプラチン療法の第III相試験（JCOG1213、胃がんグループ、食道がんグループとの共同研究）」（登録中）、等の研究に取り組んできた。

D. 考察

肝胆膵がんは本邦では患者数が多く、予

後がきわめて不良な難治性がんであるため、我が国の研究施設が協力して臨床試験に取り組み、よりよい治療法を確立することが強く望まれている。JCOG肝胆膵グループはこのような国民の期待に応えるべく、現在進めている2つの胆道がん試験（JCOG1113、JCOG1202）を含む複数の多施設共同試験を効率的に実施して、本疾患に対するより良い治療法の確立を目指していく。

E. 結論

切除不能例および根治切除例の各々を対象とした第III相試験を引き続き着実に進行し、胆道がんに対する新治療の有用性を検証する。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

外国語論文

1. Valle JW, Furuse J, Jitlal M, Beare S, Mizuno N, Wasan H, Bridgewater

J, Okusaka T. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomized trials. *Ann Oncol*, 2014, 25(2): 391-398.

2. 学会発表

1. 古瀬純司. 胆道癌に対する切除手術の補助療法. (口演: 教育セミナー) 第26回日本肝胆膵外科学会学術集会. 2014/6/12
2. 古瀬純司、水野伸匡、森実千種、仲地耕平、池田公史、小西大、奥坂拓志. 肝門部胆管癌に対する薬物療法の役割と治療成績. (口演: シンポジウム) 第50回日本胆道学会学術集会. 2014/9/26

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果		発表者氏名	発表した場所(学会等名)	発表した時期	国内・外の別
発表題目	口頭・ポスター発表等の別				
Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 combination therapy versus gemcitabine plus cisplatin combination therapy in advanced biliary tract cancer: A Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 1113).	General Poster Session: Gastrointestinal (Noncolorectal) Cancer. Abstract No: TPS4149	<u>Morizane C</u> , <u>Okusaka T</u> , Mizusawa J, Katayama H, Ueno M, <u>Ikeda M</u> , Ishii H, Azuma T, Iguchi H, Nakamori S, Mizuno N, Sata N, Sugimori K, Yamaguchi K, Mine T, Sano K, Maguchi H, Shimizu K, <u>Furuse J</u> , Japan Clinical Oncology Group	2014 ASCO Annual Meeting, Chicago,	May 30- June 3, 2014.	国外
胆道癌に対する治療開発を年頭に置いたFGFR2融合遺伝子スクリーニング研究	ポスター、PO-52	森実千種.	第50回日本胆道学会学術集会.	2014/9/26-27	国内
Efficacy markers for cisplatin and S-1 in biliary tract carcinoma.	General Poster Session B, Abstract No. 334	Sakamoto Y, Ojima H, <u>Morizane C</u> , Yamagishi S, Hosoi H, Kondo S, Ueno H, <u>Okusaka T</u> , Kanai Y.	2015 ASCO GI, San Francisco, CA, U.S.A.	Jan 15-17, 2015.	国外
Adjuvant S-1 therapy for patients with resected biliary tract cancer / 胆道癌切除例に対するS-1による術後補助化学療法	口頭	<u>小西 大</u> 、 <u>池田公史</u> 、 <u>仲地耕平</u>	第12回日本臨床腫瘍学会学術集会	2014/07/17-19	国内
胆道癌肉眼的根治切除例に対するS-1による術後補助化学療法その他施設共同臨床試験	ミニワークショップ	<u>小西 大</u> 、 <u>池田公史</u> 、 <u>仲地耕平</u>	第50回日本胆道学会, 東京	2014/9/26-27	国内
胆道癌に対する切除手術の補助療法.	口演(教育セミナー)	古瀬純司	第26回日本肝胆膵外科学会学術集会	2014/6/12	国内
肝門部胆管癌に対する薬物療法の役割と治療成績.	口演(シンポジウム)	古瀬純司、水野伸匡、森実千種、仲地耕平、 <u>池田公史</u> 、 <u>小西大</u> 、 <u>奥坂拓志</u>	第50回日本胆道学会学術集会.	2014/9/26	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文(発表題目)	発表者氏名	発表した場所(学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
Emerging drugs for biliary cancer.	<u>Okusaka T</u> , <u>Ojima H</u> , <u>Morizane C</u> , <u>Ikeda M</u> , Shibata T.	Expert Opin Emerg Drugs, 2014, 19(1):11-24	2014 Mar	国外
Twenty-six cases of advanced ampullary adenocarcinoma treated with systemic chemotherapy.	Shoji H, <u>Morizane C</u> , Hiraoka N, Skondo S, Ueno H, Ohno I, Shimizu S, Mitsunaga S, <u>Ikeda M</u> , <u>Okusaka T</u> .	Jpn J Clin Oncol, 2014, 44(4):324-330.	2014 Apr 17	国内
Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomized trials.	Valle JW, <u>Furuse J</u> , Jitlal M, Beare S, Mizuno N, Wasan H, Bridgewater J, <u>Okusaka T</u> .	Ann Oncol, 2014, 25(2):391-398.	2014 Feb	国外

参考資料

<実施計画書概要>
JCOG1113/JCOG1202

厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業(H22-がん臨床-一般-013)
「切除不能胆道がんに対する治療法の確立に関する研究」班
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-2
「難治性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

JCOG1113

進行胆道癌を対象としたゲムシタビン+シスプラチン併用療法(GC療法)とゲムシタ
ビン+S-1 併用療法(GS療法)の第Ⅲ 比較試験実施計画書 ver1.1

Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 combination therapy versus
gemcitabine plus cisplatin combination therapy in advanced biliary tract cancer

略称 BTC_GS/GC_P3

Tegafur-gimeracil-oteraci plus gemcitabine versus cisplatin plus gemcitabine in advanced biliary
tract carcinoma.
(FUGA-BT)

グループ代表者: 古瀬 純司
杏林大学医学部 内科学腫瘍内科

研究代表者 : 奥坂 拓志
国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

研究事務局 : 森実 千種
国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

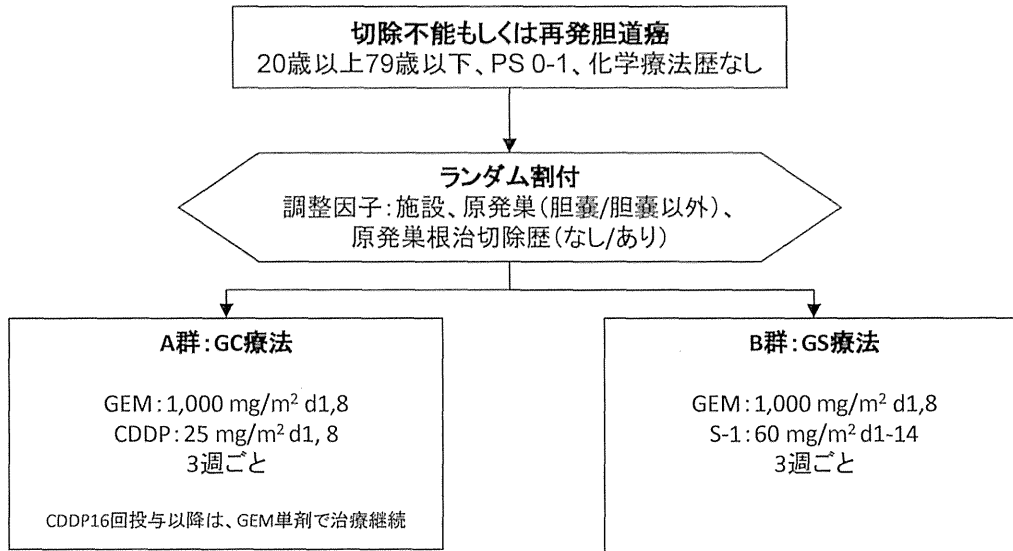
2011年12月17日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC1113)

2013年3月19日 JCOG プロトコル審査委員会審査承認

2013年8月22日 ver1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 8月23日発効

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

化学療法歴がない切除不能または再発胆道癌患者(肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌、Vater 膨大部癌)を対象として、標準治療であるゲムシタピンとシスプラチンの併用療法(GC療法)に対して、試験治療であるゲムシタピンとS-1の併用療法(GS療法)が生存期間において非劣性であることを検証する。また、非劣性が検証された場合は、GC療法に対するGS療法の優越性の検定も行う。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 無増悪生存期間、有害事象発生割合、臨床的に有意な毒性の発生割合、奏効割合(測定可能病変を有する場合)、実投与割合(%Planned dose)、重篤な有害事象

0.3. 対象

- 1) 上腹部造影CT、上腹部造影MRI、開腹所見、過去の外科切除での所見などによる総合的判断として、胆道癌(肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌、Vater 膨大部癌)と診断されている。
- 2) 肝外胆管癌、胆嚢癌、Vater 膨大部癌の場合は、「胆道癌取扱い規約(第5版)」における腺癌(乳頭腺癌、管状腺癌)、腺扁平上皮癌、肝内胆管癌の場合は「原発性肝癌取扱い規約(第5版補訂版)」における肝内胆管癌(胆管細胞癌)の腺癌と組織学的に診断、もしくはそれらに矛盾のない所見が得られている。
- 3) 切除不能もしくは再発胆道癌である。
- 4) 登録時の年齢が20歳以上79歳以下である。
- 5) Performance Status(ECOG)が0、1のいずれかである(PSは必ずカルテに記載すること)。
- 6) 測定可能病変の有無は問わない
- 7) 胆道癌に対する治療歴(外科切除術、減黄処置は除く)がない。
- 8) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法、放射線治療、いずれの既往もない。
- 9) 中枢神経系への転移がない。
- 10) 治療抵抗性の中等度以上の腹水、中等度以上の胸水を認めない。
- 11) 経口摂取が可能である。
- 12) 水様性の下痢がない。
- 13) 末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、耳鳴がすべてGrade 1以下である。
- 14) 主要な臓器機能が保持されている。
- 15) 本試験の参加に関して、患者本人から文書による同意が得られている。