

201438080A

厚生労働科学研究費委託費  
革新的がん医療実用化研究事業

切除不能膵癌に対する標準治療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 古瀬 純司

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の科学研究委託事業による委託業務として、学校法人杏林学園 杏林大学 が実施した平成26年度「切除不能膵癌に対する標準治療の確立に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究費委託費  
革新的がん医療実用化研究事業

切除不能膵癌に対する標準治療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 古瀬 純司

平成 27 (2015) 年 3 月

## 目次

I. 委託業務成果報告（総括）	
切除不能膵癌に対する標準治療の確立に関する研究 .....	1
古瀬 純司	
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. 遠隔転移を伴う膵癌に対する標準治療の確立に関する研究 .....	11
古瀬 純司	
石井 浩	
2. 切除不能局所膵癌に対する標準的治療の確立に関する研究.....	19
古瀬 純司	
3. 家族性膵癌に対する標準治療の確立に関する研究 .....	29
古瀬 純司	
森実 千種	
III. 学会等発表実績 .....	37
IV. 研究成果の刊行物・別刷	

## I. 委託業務成果報告（総括）

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（総括）

切除不能膵癌に対する標準治療の確立に関する研究

業務主任者 古瀬 純司 杏林大学医学部内科学腫瘍科 教授

研究要旨 本研究は切除不能膵癌の病態に応じた標準治療の確立ならびにその普及を目的とする。切除不能膵癌を①遠隔転移膵癌、②局所進行膵癌、③家族性膵癌の3つのカテゴリーに分けて臨床試験を実施する。

遠隔転移膵癌では、ゲムシタピン（GEM）、GEM+エルロチニブ、S-1の3つが標準治療として推奨され、さらにフルオロウラシル/ロイコボリン/イリノテカン/オキサリプラチン併用療法（FOLFIRINOX療法）とGEM+ナブパクリタキセル併用療法（GEM+nab-PTX療法）が保険適用となった。これらのうちFOLFIRINOX療法が最も高い有効性が期待されるものの毒性も強い。本研究では毒性軽減を目的としたmodified FOLFIRINOX療法の第Ⅱ相試験を行い、最適なレジメンを提案する。平成26年12月で69例の登録が終了し、現在追跡調査中である。

局所進行膵癌に対するより有用な化学放射線療法の確立を目指して、GEM導入化学療法の有無によるS-1併用化学放射線療法のランダム化第Ⅱ相試験（JCOG1106）を実施した。主たる解析によりGEM導入化学療法の有用性が示された。

遠隔転移膵癌に対する新規治療法FOLFIRINOXとGEM+nab-PTX療法のランダム化第Ⅱ相試験を行い、より有効な化学療法を選択する。現在、JCOGPC1407試験として研究計画を作成中である。

家族性膵癌は第一度近親に1対以上の膵癌患者がいる家系と定義される。膵癌患者全体の5-10%と報告され、膵癌の家族歴は膵癌発症の強いリスク因子となっている。また家族性膵癌は散発性膵癌と異なり、プラチナ系薬剤の有効性が示唆されている。わが国における疫学、予後、治療成績に関する情報は極めて乏しい。家族性膵癌に対する標準治療の確立と啓発を目的として、GEM+オキサリプラチン（GEMOX）療法の第Ⅱ相試験を実施する。平成27年度、本試験を開始し、登録を進める。

業務分担者

石井 浩	がん研究会 有明病院 消化器内科 副部長	木田 光広	北里大学 東病院 消化器内科 准教授
奥坂 拓志	国立がん研究センター 中央病院 肝胆膵内科 科長	峯 徹哉	東海大学 医学部 消化器内科 教授
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	水野 伸匡	愛知県がんセンター 中央病院 消化器内科 医長
福富 晃	静岡県立静岡がんセンター 消化器内科 医長	細川 歩	富山大学 附属病院 第3内科 講師
宮川 宏之	札幌厚生病院 消化器科 主任部長	金子 周一	金沢大学 医薬保健研究域 医学系 肝臓病学 教授
真口 宏介	手稲溪仁会病院 消化器センター センター長	片山 和宏	大阪府立成人病センター 肝胆膵内科 主任部長
佐田 尚弘	自治医科大学 消化器・一般外科 教授	中森 正二	国立病院機構 大阪医療センター 肝胆膵外科 統括診療部長
行澤 斉悟	栃木県立がんセンター 腫瘍内科 医長	柳本 泰明	関西医科大学 附属 枚方病院 肝胆膵外科 講師
山口 武人	千葉県がんセンター 消化器内科 副病院長	東 健	神戸大学 大学院 医学研究科 消化器内科学 教授
横須賀 收	千葉大学 大学院 医学研究院 消化器・腎臓内科学 教授	井口 東郎	国立病院機構 四国がんセンター 臨床研究センター センター長
池田 公史	国立がん研究センター 東病院 肝胆膵内科 科長	古川 正幸	国立病院機構 九州がんセンター 消化器肝胆膵内科 統括診療部長
山口 研成	埼玉県立がんセンター 消化器内科 科長兼部長	伊藤 鉄英	九州大学 大学院 医学研究院 病態制御内科 准教授
佐野 圭二	帝京大学 医学部 外科学講座 教授	伊藤 芳紀	国立がん研究センター 中央病院 放射線治療科 医長
清水 京子	東京女子医科大学 消化器内科 准教授	中村 聡明	京都府立医科大学 放射線診断治療学 特任講師
大川 伸一	神奈川県立がんセンター 消化器内科 副病院長	佐藤 俊哉	京都大学 医学部 医療統計学 教授
田中 克明	横浜市立大学 市民総合医療センター 消化器センター 教授		

(平成 27 年 3 月 31 日現在)

## A. 研究目的

切除不能進行膵癌は極めて予後不良な難治がんであり、最近、様々な化学療法や化学放射線療法が国内外で開発されてきているものの未だ十分とはいえない。本研究では切除不能膵癌の病態に応じた標準治療の確立ならびにその普及を目的とする。

切除不能膵癌は、遠隔転移膵癌と局所進行膵癌に分けられ、さらに家族性膵癌では薬物の治療効果が異なることが示唆されている。しかしこれまで、①遠隔転移膵癌、②局所進行膵癌、③家族性膵癌のカテゴリに分けた治療略は国内外とも検討されていない。本研究ではこれらの病態別に切除不能膵癌に対する標準治療を確立する。

## B. 研究方法

### 1) 遠隔転移膵癌

最近、海外で遠隔転移膵癌に対する第Ⅲ相試験が実施され、FOLFIRINOX療法とゲムシタビン+ナブパクリタキセル併用療法（GEM+nab-PTX療法）が新たな標準治療として確立した（N Engl J Med 2011;364:1817, N Engl J Med 2013;369:1691）。わが国でも少数例による治験により、FOLFIRINOX療法の適応が2013年12月に承認され、続いてGEM+nab-PTX療法も2014年12月に承認された。海外のFOLFIRINOX原法を用いた国内第Ⅱ相試験では良好な効果を認める一方で、高度の骨髄抑制や発熱性好中球減少により高率に減量・中止を必要とした（Cancer Sci 2014;105:1321）。本治療法の安全な実施と普及のためには、毒性の軽減を目指し

たmodifiedレジメンの確立が必要である。本研究では、modified FOLFIRINOX療法の第Ⅱ相試験を行い、安全性と有効性の評価により、日本人に合ったレジメンを確立する。

### 2) 局所進行膵癌

先行研究としてGEM導入化学療法後にS-1化学放射線療法を行う治療の有用性を確認するランダム化第Ⅱ相試験（JCOG1106）を実施した。本試験により最良の化学放射線療法の確立と放射線療法の標準化、均てん化を目指す。すでに患者登録は終了しており、引き続き追跡調査を行う。一方、遠隔転移例に対する新たな二つのレジメンFOLFIRINOX療法とGEM+nab-PTX療法においては局所進行例に対する十分な評価は行われていない。そこで、本研究ではこれら二つの治療法によるランダム化第Ⅱ相試験を実施し、どちらかより有効性の期待できる化学療法を選択する。

### 3) 家族性膵癌

家族性膵癌は病態や予後などが未だ十分解明されていない。家族性膵癌ではDNA損傷修復に関わるBRCA1/2遺伝子をはじめとする生殖細胞変異の存在が指摘されており、プラチナ系薬剤の有効性が示唆されている。これまで家族性膵癌に対する前向きな臨床試験は行われておらず、本研究では、プラチナ系薬剤としてオキサリプラチンを用いてGEM+オキサリプラチン併用療法（GEMOX療法）による第Ⅱ相試験を行い、これまでのデータと比較することで本治療法の有効性と安全性を検証する。



(倫理面への配慮)

本研究では、JCOG試験およびJCOG外での試験として臨床試験を実施する。JCOG外での試験もJCOG試験に準じて参加患者の安全性確保ならびに質の高い臨床試験を実施するため、臨床試験に十分習熟したJCOG肝胆膵グループ参加施設およびオプザーバー施設で実施し、生物統計学専門家の参加および外部データセンターによるデータ管理と中央モニタリングを行う。

各臨床試験において適格条件やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設け、試験参加による不利益を最小化する。また、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針およびヘルシンキ宣言を遵守する。

### C. 研究結果

#### 1) 遠隔転移膵癌に対する化学療法

治療開始用量を、原法のイリノテカン 180mg/m<sup>2</sup> から 150mg/m<sup>2</sup> への減量およびフルオロウラシル (5-FU) 400mg/m<sup>2</sup> 急速静注の削除した modified FOLFIRINOX 療法の第 II 相試験を実施した。

予定登録患者数 65 名の予定で平成 26 年 4 月に登録開始し、1 年間の登録期間を見込んでいたところ、順調に登録が進み、平成 26 年 12 月末、69 例で登録を完了した。現在追跡中であり、2015 年 12 月に 1 年生存割合の主たる解析を行う。

#### 2) 局所進行膵癌に対する治療開発

導入 GEM 化学療法と S-1 併用化学放射線療法のランダム化第 II 相試験 (JCOG1106) は、主たる解析のための追跡調査を平成 26 年 11 月に実施し、27 年 1 月に主たる解析を行った。その結果、主要評価項目である全生存期間は、全適格例 100 例の 1 年生存割合 68%、2 年生存割合 25.5%、全生存期間中央値 18.1 ヶ月と予想より良好であった。S-1 併用化学放射線療法開始群 (A 群) と導入 GEM 化学療法群 (B 群) の比較では、A 群の 1 年生存割合 66.7%、2 年生存割合 32.1%、全生存期間中央値 19.1 ヶ月に対し、B 群では 1 年生存割合 69.3%、2 年生存割合 18.7%、全生存期間中央値 17.2 ヶ月であった。また、A 群に対する B 群のハザード比は 1.157 (95% 信頼区間: 0.708-1.893) であった。Grade 3 以上の有害事象の発現では、B 群で疲労、食欲不振、下痢、悪心など消化器毒性が少ない傾向にあった。以上から、試験前の設定により B 群がより有用と判断した。

JCOG1106 試験と並行して、新規治療法 FOLFIRINOX 療法と GEM+nab-PTX 療法のランダム化第 II 相試験を JCOG 試験 (PC1407) として実施する。平成 26 年 12 月に JCOG 運営委員会でコンセプトが承認され、研究計画書を作成中である。平成 27 年中に登録を開始する。

#### 3) 家族性膵癌に対する化学療法

プラチナ系薬剤を含むレジメンとして GEMOX 療法の第 II 相試験を実施し、家族性膵癌の予後ならびに同治療の治療成績を

評価する。本試験の結果を元に家族性膵癌の啓発を促進する計画である。

平成 26 年度は試験のコンセプトの検討ならびに研究計画書を作成した。主要評価項目：1 年生存割合、副次評価項目：全生存期間、無増悪生存期間、奏効割合、有害事象発生割合。予定登録患者数 30 名、登録期間 3 年、追跡期間登録終了後 1 年、総研究期間 4 年である。これまでの GEM による遠隔転移を有する膵癌患者の 1 年生存割合は 20.6~35.0%であり、本治療の閾値 1 年生存割合 30%、期待 1 年生存割合 50%と設定した。平成 27 年度から登録開始を予定する予定である。

#### D. 考察

膵がんははまだ早期診断が難しい疾患であり、初発時すでに 70%程度が切除不能で診断されている。膵癌の予後改善には、早期診断と治療切除率を向上させることが重要であるが、早期診断のきっかけとなる特徴的な症状に乏しい。また、早期診断に有効なスクリーニング検査や腫瘍マーカーも確立していない。そのような中で切除不能膵癌の治療成績を改善させることは極めて重要であり、意義は大きいと考えられる。

切除不能膵癌は遠隔転移と局所進展のため切除不能の局所進行に分けられる。また、最近、家族性膵癌では BRCA1/2 などの遺伝子変異の関与が挙げられ、DNA 修復異常からがん化を高率にきたすことから非家族性膵癌と薬物の治療効果が異なることが示唆されている。すなわち、病態の違いに応じ

て、①遠隔転移膵癌、②局所進行膵癌、③家族性膵癌のカテゴリーに分けて治療戦略を考えることは極めて妥当であり、病態別の標準治療の確立を目指す意義は大きいものとする。

遠隔転移を伴う膵癌では、最近、海外の第 III 相試験により FOLFIRINOX 療法と GEM+nab-PTX 療法が相次いで GEM 単独を超える治療成績を示し、新たな標準治療として確立した。わが国でも日本人での有効性と安全性を確認する第 II 相試験が行われ、平成 25 年 12 月に FOLFIRINOX 療法、平成 26 年 12 月に GEM+nab-PTX 療法の適応が承認された。海外の FOLFIRINOX 原法を用いた国内第 II 相試験では良好な効果を認める一方で、高度の骨髄抑制や発熱性好中球減少により減量・中止を高率に必要とした。本治療法の安全な実施と普及のためには、毒性の軽減を目指した modified レジメンの確立が必要と考えられる。本研究班において平成 26 年 4 月より modified FOLFIRINOX 療法の第 II 相試験を開始し、平成 26 年 12 月、69 例で登録を終了した。本試験では、イリノテカンの減量と 5-FU 急速静注の削除を採用しており、骨髄抑制と下痢など消化器症状の軽減が見込まれている。今後、追跡調査および結果の解析を元に FOLFIRINOX 療法の適切な適応と実施の普及を進める予定である。

局所進行膵癌に対する治療としては、化学療法単独と化学放射線療法が用いられる。GEM 化学療法が切除不能膵癌の標準化学療法として確立して以来、海外において GEM

と化学放射線療法の比較試験が二つ行われているが、相反する結果が報告されており、どちらがより有効か、どう使い分けるかなど、コンセンサスは得られていない。わが国の膵癌診療ガイドラインでもこれら二つの治療は同じレベルで推奨されている。本研究班では、局所進行膵癌に対する標準治療の確立のため、化学療法と化学放射線療法の第Ⅲ相試験を行うことを最終目的としている。様々な有効な化学療法や化学放射線療法の開発が進められている中、信頼性の高い第Ⅲ相試験の実施のためには、最も有効性の期待できる治療法を選択することが必要である。まず、より有用な化学放射線療法を選択するため、先行研究として GEM 導入化学療法後に S-1 化学放射線療法を行う治療の有用性を確認するランダム化第Ⅱ相試験(JCOG1106)を実施した。本試験により最良の化学放射線療法の確立と放射線療法の標準化ならびに均てん化を目指している。平成 27 年 1 月、主たる解析結果が出され、主要評価項目である全生存期間については導入 GEM 化学療法あり群のなし群に対するハザード比が 1.157 であり、試験開始前に設定した、1.1858 を超えなければ導入 GEM 化学療法あり群を採用するという判断基準に合致した結果となった。また、消化器毒性の発現を考慮しても GEM 導入化学療法後に S-1 化学放射線療法を行う治療法がより有用と考えられる。しかし、今回は 1 年間という短い追跡期間での結果であり、さらに 1 年後の長期生存を確認して最終的な判断を行う必要がある。

一方、より有効な化学療法の選択のため、並行して遠隔転移例に対する新たな標準治療である FOLFIRINOX 療法と GEM+nab-PTX 療法のランダム化第Ⅱ相試験を実施することとした。現在研究計画を作成中であり、これら二つの新規治療法の比較試験はこれまで国内外ともに行われておらず、国際的にも意義が大きいものと考えられる。

家族性膵癌は病態や予後などが未だ十分解明されていない。家族性膵癌では DNA 損傷修復に関わる BRCA1/2 遺伝子をはじめとする生殖細胞変異の存在が指摘されており、プラチナ系薬剤の有効性が示唆されている。プラチナ製剤として膵癌に保険適用のあるオキサリプラチンを用いて、GEMOX 療法による第Ⅱ相試験を実施する。本試験により家族性膵癌に対するプラチナ系薬剤の治療成績を前向きに評価する。散发性膵癌との治療戦略の違いについて明らかにすることは、一般臨床において治療法を決める上で極めて大きな意義があるものと考えられる。

F. 健康業務成果報告  
特になし

E. 結論

切除不能膵癌を①遠隔転移膵癌、②局所進行膵癌、③家族性膵癌の 3 つのカテゴリーに分けて臨床試験を実施し、病態に応じた標準治療の確立を目指す。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kasuga A, Okano N, Naruge D, Kitamura H, Takasu A, Nagashima F, Furuse J. Retrospective analysis of fixed

- dose rate infusion of gemcitabine and S-1 combination therapy (FGS) as salvage chemotherapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer: inflammation-based prognostic score predicts survival. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014 Dec 30. [Epub ahead of print]
2. Yamaguchi K, Okusaka T, Shimizu K, Furuse J, Ito Y, Hanada K, Shimosegawa T; Committee for revision of clinical guidelines for pancreatic cancer of Japan Pancreas Society. EBM-based Clinical Guidelines for Pancreatic Cancer (2013) Issued by the Japan Pancreas Society: A Synopsis. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Sep 8. pii: hyu127. [Epub ahead of print]
  3. Okusaka T, Ikeda M, Fukutomi A, Ioka T, Furuse J, Ohkawa S, Isayama H, Boku N. Phase II study of FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2014;105(10):1321-6.
  4. Yamaguchi Y, Yamaue H, Okusaka T, Okuno K, Suzuki H, Fujioka T, Otsu A, Ohashi Y, Shimazawa R, Nishio K, Furuse J, Minami H, Tsunoda T, Hayashi Y, Nakamura Y; Committee of Guidance for Peptide Vaccines for the Treatment of Cancer, The Japanese Society for Biological Therapy. Guidance for peptide vaccines for the treatment of cancer. *Cancer Sci* 2014;105(7):924-31.
  5. Ioka T, Okusaka T, Ohkawa S, Boku N, Sawaki A, Fujii Y, Kamei Y, Takahashi S, Namazu K, Umeyama Y, Bycott P, Furuse J. Efficacy and safety of axitinib in combination with gemcitabine in advanced pancreatic cancer: subgroup analyses by region, including Japan, from the global randomized Phase III trial. *Jpn J Clin Oncol*. 2015 Feb 3. pii: hyv011. [Epub ahead of print]
  6. 古瀬純司: 序文 特集にあたって. 特集「膵癌化学療法の新たな展開」. *膵臓* 29: 871-872, 2014.
  7. 古瀬純司. 膵がん退治の始まり. *臨床試験の現状*. 内科. *肝胆膵* 68(6):911-919, 2014.
  8. 古瀬純司, 岡野尚弘, 成毛大輔, 春日章良, 北村浩, 長島文夫. 消化器がん化学療法の最先端. *膵癌*. *医学と薬学* 71(10):1799-1808, 2014.
  9. 古瀬純司. 肝胆膵診療の New Hprizon. 膵疾患: 膵がん. 切除不能膵癌に対する化学療法—1st line, 2nd line およびそれ以降の選択方法. *肝胆膵* 69(6):1185-1191, 2014.
  10. 古瀬純司, 岡野尚弘, 成毛大輔, 田原純子, 春日章良, 北村浩, 長島文夫. 消化器診療—30年と今後の展望. 化学療法領域の変遷と展望. *肝胆膵*. *臨床消化器内科* 30(1):91-100, 2014.
- 2.学会発表
1. Nakai Y, Okusaka T, Ikari T, Isayama H, Furuse J, Ishii H, Imai S, Okamura S, Hamada C: Analysis of prognostic factors in locally advanced and metastatic pancreatic cancer treated with gemcitabine or gemcitabine and S-1 chemotherapy using individual patient data from three randomized studies. 2014 Gastrointestinal Cancers Symposium. General Poster Session. *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 3; abstr 223), 2014.1.16-18, San Francisco
  2. Furuse J, Baba H, Ohkawa S, Sugimori K, Yamamoto K, Minami H, Kitagawa Y, Kuramochi H, Kwon AH, Unno M, Wakabayashi G, Aiba K, Tamura K: Prospective observational study on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) for hepatobiliary and pancreatic cancer patients who were to receive chemotherapy including cisplatin by the CINV study group of Japan. 2014 Gastrointestinal Cancers Symposium. General Poster Session. *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 3; abstr 341), 2014.1.16-18, San Francisco
  3. 上野秀樹、池田公史、古瀬純司: 膵癌患者に対する ABI-007(nab-paclitaxel) の臨床開発: 日本人における ABI-007+ Gemcitabine 療法第 I/II 相試験. シンポジウム 10 膵癌化学療法の進歩. 第 100 回日本消化器病学会総会. 2014.04.23-26, 東京
  4. 古瀬純司: 切除不能膵癌の二次化学療法 (CQ5-4) に関する改訂. *膵癌診*

- 療ガイドライン拡大改訂委員会(公聴会). 日本膵臓学会. 2014.04.26, 東京
5. Furuse J: Current ongoing clinical trials for pancreatic cancer in Japan. IAP/ECP consensus review of guidelines for the clinical management of pancreatic cancer. 2014.6.22-26, Southampton.
  6. 岡野尚弘、成毛大輔、春日章良、北村浩、長島文夫、古瀬純司: 切除不能膵癌における局所進行例と遠隔転移例の臨床的特徴の検討. 口演.第 45 回日本膵臓学会大会. 2014.7.11-12, 北九州市
  7. 春日章良、奥坂拓志、池田公史、福富晃、井岡達也、古瀬純司、伊佐山浩通、大川伸一、朴成和: 化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌に対する FOLFIRINOX 療法の第 II 相臨床試験. シンポジウム 2 膵癌に対する新たな治療戦略—非切除膵癌. 第 45 回日本膵臓学会大会. 2014.7.11-12, 北九州市
  8. 伊佐山浩通、奥坂拓志、猪狩功遺、古瀬純司、石井浩、中井陽介、今井翔悟、岡村正太、浜田知久馬: 膵癌無作為化比較試験 (GEST, JACCRO PC-01, GEMSAP)統合解析研究探索解析結果報告. シンポジウム 2 膵癌に対する新たな治療戦略—非切除膵癌. 第 45 回日本膵臓学会大会. 2014.7.11-12, 北九州市
  9. 羽鳥隆、古瀬純司、弦間昭彦、市川度、奥坂拓志、関頭洋: タルセバ錠 膵癌特定使用成績調査(全例調査)における 800 例最終解析結果報告. シンポジウム 2 膵癌に対する新たな治療戦略—非切除膵癌. 第 45 回日本膵臓学会大会. 2014.7.11-12, 北九州市
  10. 古瀬純司、大東弘明、中郡聡夫、菅野敦、上坂克彦、中村聡明、奥坂拓志: 膵癌診療ガイドライン 2013 を巡って今後の課題「補助療法」. 特別企画. 第 45 回日本膵臓学会大会. 2014.7.11-12, 北九州市
  11. Ikeda M, Ueno H, Ueno M, Mizuno N, Ioka T, Omuro Y, Nakajima T, Furuse J: A phase I /II trial of weekly *nab*-paclitaxel (*nab*-P) + Gemcitabine (GEM) in Japanese patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (MPC). 口演.第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2014.7.17-19, 福岡市
  12. 岡野尚弘、成毛大輔、春日章良、北村浩、高須充子、長島文夫、古瀬純司: 切除不能膵癌の転移形式による治療成績の検討. 口演. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2014.7.17-19, 福岡市
  13. 古瀬純司: 膵癌化学療法の現状と今後の展望. 学術セミナー17. 第 52 回日本癌治療学会学術集会. 2014.8.28-30, 横浜市
  14. 大川伸一、馬場秀夫、杉森一哉、古瀬純司、山本和秀、南博信、北川雄光、林和彦、権雅憲、若林剛、相羽恵介: 肝胆膵がんにおける化学療法の悪心嘔吐観察研究. 口演. 第 52 回日本癌治療学会学術集会. 2014.8.28-30, 横浜市
  15. 市川度、古瀬純司、弦間昭彦、羽鳥隆、奥坂拓志、関頭洋: エルロチニブ 膵癌 特定使用成績調査(全例調査) 800 例 の安全性・有効性最終解析結果. 口演. 第 52 回日本癌治療学会学術集会. 2014.8.28-30, 横浜市
  16. 岡野尚弘、成毛大輔、春日章良、北村浩、高須充子、長島文夫、古瀬純司: 当科での切除不能再発膵癌における治療成績の検討. 示説.第 52 回日本癌治療学会学術集会. 2014.8.28-30, 横浜市
  17. 高橋秀明、森実千種、桑原明子、奥山浩之、大野泉、清水怜、光永修一、林直美、篠原旭、小林美沙樹、近藤俊輔、上野秀樹、奥坂拓志、古瀬純司、池田公史: 進行膵がんにおける悪性腫瘍の家族歴と治療効果の検討. 示説. 第 52 回日本癌治療学会学術集会. 2014.8.28-30, 横浜市
  18. Furuse j, Gemma A, Hatori T, Okusaka T, Seki A: 704P - Final safety analysis of erlotinib plus gemcitabine in a post-marketing surveillance study (POLARIS) of >800 Japanese pancreatic cancer patients. ESMO 2014. #704P. 2014.9.26-30, Madrid
  19. Kasuga A, Okano N, Naruge D,

- Kitamura H, Takasu A, Nagashima F, Furuse J: 714P - Fixed dose rate gemcitabine and S-1 combination therapy (FGS) as salvage chemotherapy for gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. ESMO 2014. #714P. 2014.9.26-30, Madrid
20. Furuse J: S-1: A Hope from the east? Innovation in pancreatic cancer treatment. 2014 Joint APA/JPS Anniversary Meeting. 2014.11.5-8, Hawaii
21. Kasuga A, Ueno H, Ikeda M, Ueno M, Mizuno N, Ioka T, Omuro Y, Nakajima T, Furuse J: Efficacy, safety and pharmacokinetics (PK) of weekly *nab*-paclitaxel (*nab*-P) plus Gemcitabine (G) in Japanese patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (MPC): phase I/ II trial. 2014 Joint APA/JPS Anniversary Meeting. 2014.11.5-8, Hawaii
22. 古瀬純司: 肝・胆道・膵がんの薬物療法. 平成 26 年度 がん専門薬剤師集中教育講座. 日本病院薬剤師会、日本医療薬学会. 2014.12.6, 福岡市

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
特記すべきことなし。

## Ⅱ. 委託業務成果報告（業務項目）

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（業務項目）

遠隔転移を伴う膵癌に対する標準治療の確立に関する研究

業務主任者 古瀬 純司 杏林大学医学部内科学腫瘍科 教授  
担当責任者 石井 浩 がん研究会有明病院消化器内科 副部長

研究要旨 本研究は切除不能膵癌の病態に応じた標準治療の確立ならびにその普及を目的とし、業務の一つとして遠隔転移を伴う膵癌の標準治療の確立に向けた臨床試験を実施する。

遠隔転移膵癌に対する治療は化学療法が行われ、これまでゲムシタビン（GEM）、GEM+エルロチニブ、S-1の3つが標準治療として推奨されていた。フルオロウラシル/ロイコボリン/イリノテカン/オキサリプラチン併用療法（FOLFIRINOX療法）がGEM単独に比べ有意な生存期間の延長が確認され、わが国でも保険適用となった。しかし、FOLFIRINOX療法の原法では骨髄抑制が高度であり、発熱性好中球減少の頻度が高く、一般診療では毒性が懸念されていた。本研究では毒性軽減を目的としたmodified FOLFIRINOX療法の第Ⅱ相試験を行い、最適なレジメンを提案することとした。平成26年末で予定登録数を超える69例の登録が終了した。今後、追跡調査により安全性と有効性を確認する予定である。



業務分担者

石井 浩	がん研究会 有明病院 消化器内科 副部長	木田 光広	北里大学 東病院 消化器内科 准教授
奥坂 拓志	国立がん研究センター 中央病院 肝胆膵内科 科長	峯 徹哉	東海大学 医学部 消化器内科 教授
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	水野 伸匡	愛知県がんセンター 中央病院 消化器内科 医長
福富 晃	静岡県立静岡がんセンター 消化器内科 医長	細川 歩	富山大学 附属病院 第3内科 講師
宮川 宏之	札幌厚生病院 消化器科 主任部長	金子 周一	金沢大学 医薬保健研究域 医学系 肝臓病学 教授
真口 宏介	手稲溪仁会病院 消化器センター センター長	片山 和宏	大阪府立成人病センター 肝胆膵内科 主任部長
佐田 尚弘	自治医科大学 消化器・一般外科 教授	中森 正二	国立病院機構 大阪医療センター 肝胆膵外科 統括診療部長
行澤 斉悟	栃木県立がんセンター 腫瘍内科 医長	柳本 泰明	関西医科大学 附属 枚方病院 肝胆膵外科 講師
山口 武人	千葉県がんセンター 消化器内科 副病院長	東 健	神戸大学 大学院 医学研究科 消化器内科学 教授
横須賀 收	千葉大学 大学院 医学研究院 消化器・腎臓内科学 教授	井口 東郎	国立病院機構 四国がんセンター 臨床研究センター センター長
池田 公史	国立がん研究センター 東病院 肝胆膵内科 科長	古川 正幸	国立病院機構 九州がんセンター 消化器肝胆膵内科 統括診療部長
山口 研成	埼玉県立がんセンター 消化器内科 科長兼部長	伊藤 鉄英	九州大学 大学院 医学研究院 病態制御内科 准教授
佐野 圭二	帝京大学 医学部 外科学講座 教授	伊藤 芳紀	国立がん研究センター 中央病院 放射線治療科 医長
清水 京子	東京女子医科大学 消化器内科 准教授	中村 聡明	京都府立医科大学 放射線診断治療学 特任講師
大川 伸一	神奈川県立がんセンター 消化器内科 副病院長	佐藤 俊哉	京都大学 医学部 医療統計学 教授
田中 克明	横浜市立大学 市民総合医療センター 消化器センター 教授		

(平成 27 年 3 月 31 日現在)

## A. 研究目的

遠隔転移を伴う膵癌に対する治療は化学療法であり、1997年、フルオロウラシル(5FU)と(GEM)の比較試験においてGEMによる有意な生存期間の延長が報告されて以来、GEMが標準治療として用いられてきた。その後、様々な新規薬剤が試みられてきたが、2011年フランスからフルオロウラシル(5-FU)/ロイコボリン/イリノテカン/オキサリプラチン併用療法(FOLFIRINOX療法)とGEMとの第Ⅲ相試験の結果、FOLFIRINOX療法による優れた治療成績が報告された(N Engl J Med 2011;364:1817)。わが国でも日本人における安全性と有効性を確認する第Ⅱ相試験が行なわれ、2013年12月、保険適用となった。しかし、わが国のFOLFIRINOX療法では、有効性は海外の成績とほぼ同様であったが、発熱性好中球減少を22%に認めるなど、重篤な有害事象の発現も高率であり(Cancer Sci 2014;105:1321)、一般臨床での使用が懸念されていた。そこで、本研究では一般臨床での普及を目指してより使いやすい治療法を確立するため、5-FUとイリノテカンの用法用量を変更したmodified FOLFIRINOX療法の有効性と安全性を確認する第Ⅱ相試験を計画した。

## B. 研究方法

- 1) 試験名：化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌に対するフルオロウラシル/ロイコボリン/イリノテカン/オキサリプラチン併用療法 modified regimen の第Ⅱ相試験
- 2) 目的

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌に対する modified FOLFIRINOX regimen の有効性および安全性を評価し、modified FOLFIRINOX が FOLFIRINOX 原法の有効性を保ちつつより安全な治療法であることを確認する。

有効性主要評価項目：全生存期間

安全性主要評価項目：Grade 3 以上の好中球減少

副次評価項目：無増悪生存期間、奏効割合、重篤な有害事象、有害事象発生割合、使用薬剤の減量状況と設定した。

### 3) 試験デザイン

単アームの多施設共同第Ⅱ相試験

### 4) 主な選択基準

- ① 腺癌または腺扁平上皮癌であることが病理学的検査にて確認され、浸潤性膵管癌(膵癌取り扱い規約第6版)と考えられる症例。
- ② 初回治療例(膵癌に対する化学療法歴、放射線療法歴がない)\*である。
- ③ 登録時の年齢が20歳以上75歳以下である。
- ④ ECOG Performance Status (PS)が0または1である。
- ⑤ 登録日より少なくとも8週以上の生存が期待される。
- ⑥ 登録前の画像で、RECIST (ver1.1)による標的病変を有する遠隔転移例。
- ⑦ 登録前7日以内の主要臓器(骨髄、肝、腎)機能が保たれている。
- ⑧ 明らかな腹水、胸水を認めない。

- ⑨ 明らかな腹膜播種を認めない。
- ⑩ UGT1A1\*6、UGT1A1\*28 がホモ接合体またはヘテロ接合体ではない。
- ⑪ 閉塞性黄疸を有する症例の場合、適切なドレナージが施行されている。
- ⑫ 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。

#### 5) 治療法

Modified FOLFIRINOX 療法は、治療開始用量を FOLFIRINOX 原法のイリノテカン 180mg/m<sup>2</sup> から 150mg/m<sup>2</sup> への減量およびフルオロウラシル 400mg/m<sup>2</sup> 急速静注の削除したレジメンとした。

#### 1 日目

- ・オキサリプラチン 85mg/m<sup>2</sup>、120 分 div
- ・ロイコボリン 200mg/m<sup>2</sup>、120 分 div
- ・イリノテカン 150 mg/m<sup>2</sup>、90 分 div

#### 1 日目-3 日目

- ・5-FU 2400mg/m<sup>2</sup>、46 時間 div

を 1 サイクルとして、2 週ごとに繰り返す。減量基準を設け、適宜減量した。また、安全性に問題がないと判断された場合は原法への増量も許容した。

#### 6) 予定登録数と研究期間

予定登録患者数：65 名。

登録期間 1 年、追跡期間登録終了後 1 年、総研究期間 2 年。

#### 7) 統計的事項

FOLFIRINOX 原法の海外第Ⅲ相試験 (ACCORD11 試験) および国内第Ⅱ相試験の全生存期間中央値はそれぞれ 11.1 ヶ月と 10.7 ヶ月であった。ACCORD11 試験での GEM 単独療法の全生存期間中央値は 6.8 ヶ月で

あり、modified FOLFIRINOX の期待生存期間中央値を 11 ヶ月、閾値全生存期間中央値を 7 ヶ月、両側  $\alpha$  エラー 5%、検出力 80% とすると必要参加数は 60 例となる。若干の不適合例を考慮し、予定登録数を 65 例とした。

#### (倫理面への配慮)

本試験は JCOG 外試験として実施するが、JCOG 試験に準じて参加患者の安全性確保ならびに質の高い臨床試験を実施するため、臨床試験に十分習熟した JCOG 肝胆膵グループ参加施設およびオブザーバー施設で実施する。また、生物統計学専門家の参加および外部データセンターによるデータ管理と中央モニタリングを行う。

各臨床試験において適格条件やプロトコール治療の中止変更規準を厳しく設け、試験参加による不利益を最小化する。また、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針およびヘルシンキ宣言を遵守する。

#### 研究結果

予定登録患者数 65 名の予定で平成 26 年 4 月に登録開始し、1 年間の登録期間を見込んでいたところ、順調に登録が進み、平成 26 年 12 月末、69 例で登録を完了した。現在追跡中であり、平成 27 年 12 月に 1 年生存割合の主たる解析を行う。

平成 27 年 2 月現在、報告義務のある重要な有害事象は 4 件 (4 症例) であり、①胆道出血、十二指腸穿孔、②血栓塞栓症、③十二指腸穿孔、④血栓塞栓症であった。事

務局判断は①治療関連（奏効による穿孔）、②④は中心静脈ポートを介する化学療法でしばしばみられる事象であり治療との因果関係は否定できない、④治療と関連なし（原病の増悪）であり、現在効果・安全性委員の審議を仰いでいる。未だ症例報告書は回収半ばであるが、総じて副作用は FOLFIRINOX 療法の原法よりも軽度と考えられる。

#### D. 考察

遠隔転移を伴う膵癌では、最近、海外の第Ⅲ相試験により FOLFIRINOX 療法と GEM+ナブパクリタキセル（nab-PTX）併用療法が相次いで GEM 単独を超える治療成績を示し、新たな標準治療として確立した。わが国でも日本人での有効性と安全性を確認する第Ⅱ相試験が行われ、平成 25 年 12 月に FOLFIRINOX 療法、平成 26 年 12 月に GEM+nab-PTX 療法の適応が承認された。海外の FOLFIRINOX 原法を用いた国内第Ⅱ相試験では良好な効果を認める一方で、高度の骨髄抑制や発熱性好中球減少により減量・中止を高率に必要とした。本治療法の安全な実施と普及のためには、毒性の軽減を目指した modified レジメンの確立が必要と考えられる。本研究班において平成 26 年 4 月より modified FOLFIRINOX 療法の第Ⅱ相試験を開始し、平成 26 年 12 月 69 例をもって登録を終了した。本試験ではイリノテカンの減量と 5-FU 急速静注の削除を採用しており、骨髄抑制と下痢など消化器症状の軽減が見込まれている。実際、これま

でのところの報告では、modified レジメンの副作用は原法に比べ軽減している。今後、追跡調査およびデータの解析を元に FOLFIRINOX 療法の適切な適応と実施の普及を進める予定である。

#### F. 健康業務成果報告

（委託業務成果報告（総括）にまとめて記入）

#### E. 結論

遠隔転移を伴う膵癌における modified FOLFIRINOX 療法の有効性と安全性を確認し、より使いやすい治療法の確立を目指す。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kasuga A, Okano N, Naruge D, Kitamura H, Takasu A, Nagashima F, Furuse J. Retrospective analysis of fixed dose rate infusion of gemcitabine and S-1 combination therapy (FGS) as salvage chemotherapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer: inflammation-based prognostic score predicts survival. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014 Dec 30. [Epub ahead of print]
2. Yamaguchi K, Okusaka T, Shimizu K, Furuse J, Ito Y, Hanada K, Shimosegawa T; Committee for revision of clinical guidelines for pancreatic cancer of Japan Pancreas Society. EBM-based Clinical Guidelines for Pancreatic Cancer (2013) Issued by the Japan Pancreas Society: A Synopsis. *Jpn J Clin Oncol.* 2014 Sep 8. pii: hyu127. [Epub ahead of print]
3. Okusaka T, Ikeda M, Fukutomi A, Ioka T, Furuse J, Ohkawa S, Isayama H, Boku N. Phase II study of FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2014;105(10):1321-6.