

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.
 11. Inoue D, Ozaka M, Matsuyama M, Yamada I, Takano K, Saiura A, Ishii H. Prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio and level of C-reactive protein in a large cohort of pancreatic cancer patients: a retrospective study in a single institute in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2015; 45(1): 61-6.
- 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。

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）

切除不能局所進行膵癌に対する標準治療の確立に関する研究

業務主任者・担当責任者 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し、その業務の一つとして切除不能局所進行膵癌の標準治療の確立に向けた臨床試験を実施する。

切除不能局所進行膵癌に対する治療として、現在化学療法あるいは化学放射線療法が行われているが、エビデンスに基づいた標準治療は確立していない。本研究ではまず局所進行膵癌に対するより有望な化学放射線療法の確立を目指して、ゲムシタビン（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。平成 27 年 1 月の主たる解析により、主要評価項目である全生存期間について事前に取り決めた条件に合致したことから GEM 導入化学療法後の S-1 併用化学放射線療法がより有用と結論した。一方、遠隔転移膵癌に対する新規化学療法として確立している FOLFIRINOX 療法と GEM+ナブパクリタキセル（GEM+nab-PTX）併用療法のうち、より有効な化学療法を選択するためランダム化第Ⅱ相試験（JCOG PC1407）と行うことで研究計画を作成中である。

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

切除不能膵癌は遠隔転移例と局所進展により切除不能と判断される局所進行例に分けられる。遠隔転移例に対する治療はゲムシタビン（GEM）を中心とした化学療法が標準治療として確立しているのに対し、局所進行例に対しては化学療法あるいは化学放射線療法が行われるが、標準治療は未だ確立していない。局所進行膵癌に対する化学放射線療法では、フルオロウラシル(5-FU)、GEM および S-1 が広く用いられている。S-1 はその成分であるギメラシルが放射線増感作用を有することが知られている。

局所進行膵癌では、治療開始後早期に遠隔転移などの増悪を認め、結果的に化学放射線療法を実施すべきでないと思われる症例が一定頻度でみられる。したがって、GEM 化学療法を先行させた後、増悪がない患者に絞って化学放射線療法を行う治療法が有望と考えられる。

本研究では切除不能局所進行膵癌に対する標準治療の確立を目的に、まず初めから S-1 化学放射線療法を行う治療と導入 GEM 化学療法後に S-1 化学放射線療法を行う治療とのランダム化第Ⅱ相試験を実施し、最も効果的な化学放射線療法を選択する。

さらに最近遠隔転移例に対し GEM 単独を超える有効性が確認された FOLFIRINOX 療法と GEM+ナブパクリタキセル(nab-PTX) 併用療法が、局所進行例に対しても効果が期待されている。本研究ではこれら二つの

新規治療法によるランダム化比較試験を行い、最も有望な化学療法を選択する。最終的には、切除不能局所進行膵癌に対する化学療法と化学放射線療法とをランダム化比較する第Ⅲ相試験を実施する予定である。

B. 研究方法

以下の二つの臨床試験を実施する。

1. S-1 併用化学放射線療法と導入 GEM 化学療法後 S-1 併用化学放射線療法とのランダム化第Ⅱ相試験（JCOG1106 試験）

1) 目的と試験デザイン

S-1 放射線療法と導入 GEM+S-1 放射線療法の有効性と安全性を評価し、より有望な治療法を選択する。主要評価項目は全生存期間である。JCOG データセンターによる中央登録方式により実施する。

2) 対象

膵腫瘍からの組織生検あるいは細胞診により腺癌が確認され、画像診断により遠隔転移がなく、腹腔動脈幹もしくは上腸間膜動脈への浸潤のために切除不能と診断される局所進行膵癌で、原発巣と転移リンパ節が呼吸性移動を含めて 10cm×10cm 以内の照射野に含まれる症例を対象とする。20 歳以上 80 歳以下、PS 0 または 1、主要臓器機能が保たれていることを確認し、試験参加について患者本人から文書で同意を得る。

3) 治療法

A 群：S-1 放射線療法

放射線療法は 1 回 1.8Gy、28 回照射、計

50.4Gyを照射する。S-1は80mg/m²を照射日のみ朝夕に分けて内服する。

B群：導入GEM+S-1放射線療法

GEMは1回1000mg/m²/day、30分点滴静注、週1回、3週投与1週休薬を1サイクルとして、3サイクル実施する。その後28日以内に、A群と同様の化学放射線療法を開始する。

A, B群共通：S-1併用化学放射線療法終了後、維持療法として標準治療であるGEM化学療法を増悪もしくは忍容できない毒性出現まで行う。

4) 統計学的考察

導入GEM+S-1放射線療法群が生存曲線のハザード比の点推定値で上回る場合（導入GEM+S-1放射線療法群のS-1放射線療法群に対するハザード比が1未満である場合）、あるいは、点推定値で劣っていてもその程度がわずかである場合（ハザード比が1.1858以下である場合〔1年生存割合の差が5%以内であることに相当〕）、導入GEM+S-1放射線療法を有望な治療法である、と臨床的仮説を設定する。80%以上の確率で正しい選択が行えるには、Simonの選択デザイン変法に基づいて、必要適格例数は1群49例となる。若干の不適格例を見込んで両群計100例と設定した。

予定症例数100例、登録期間2年、追跡期間1年とした。

5) 放射線治療の品質保証活動

本研究では、放射線治療医による放射線治療の品質保証活動を施行し、治療の質の担保に努める。本研究を通じて膵癌に対す

る放射線治療の標準化、均てん化を進める。

6) 病理診断の中央判定

本試験では膵腫瘍からの組織生検もしくは細胞診による腺癌の診断を必須としているが、検体量が少なく、施設による診断の違いが生じる可能性がある。そのため、本研究では各施設での病理診断に基づいて登録した後、病理学的適格性に関する中央判定を行うこととする。

2. 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

遠隔転移例に対する新しい治療法であるFOLFIRINOX療法とGEM+nab-PTX療法は局所進行膵癌においても効果が期待されている。しかし、これまで十分な評価は行われていないことから、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（JCOG PC1407試験）を実施し、化学療法と化学放射線療法による第III相試験に向けて、どちらかより有効な化学療法を選択する。

（倫理面への配慮）

本研究はJCOG試験として臨床試験を実施する。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で実施し、生物統計学専門家の参加およびJCOG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。

C. 研究結果

1. S-1 併用化学放射線療法と導入 GEM 化学療法後 S-1 併用化学放射線療法とのランダム化第Ⅱ相試験 (JCOG1106 試験)

主たる解析のための追跡調査を平成 26 年 11 月に実施し、平成 27 年 1 月に解析を行った。その結果、全適格例 100 例における 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 ヶ月であり、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。

放射線治療の品質保証活動では、3 名の放射線治療専門医による 5 回の小班会議を開催し、放射線治療を行った 85 例中 74 例を評価した。その結果、2 例に逸脱を認められたものの、72 例 (97%) でプロトコール規定に従った治療が行われていたことを確認した。逸脱と判定した 2 例は、2 門照射 (プロトコールでは 3 門以上と規定) 1 例、腎

臓の線量制限オーバー V18:38% (プロトコールでは V18<35% としていたが、臨床上問題ないレベルの逸脱と判断した) 1 例であった。

病理診断の中央判定は 3 名の病理医により、当該施設外での病理診断 2 例、事後不適格 1 例を除く 99 例で実施した。その結果、94 例が腺癌、1 例が癌 (腺癌疑い) と診断され、96% が中央判定と施設での判定が一致した。3 例が異型細胞のみ 3 例、検体不十分 1 例と判定された。

2. 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

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、研究計画書の作成を進めている。以下、試験の概要である。

1) 目的

局所進行膵癌患者を対象として、FOLFIRINOX 療法と GEM+nab-PTX 療法の有効性と安全性を評価し、より有望な治療法を選択する。

主要評価項目 : 全生存期間 (1 年生存割合)
副次評価項目 : CA19-9 奏効割合、無遠隔転移生存期間、無増悪生存期間、有害事象発生割合、遅発性有害事象発生割合、治療関連死亡割合/早期死亡割合/Grade 4 の非血液毒性発生割合

2) 対象（主な適格規準）

- ①組織生検もしくは細胞診にて腺癌と診断された膵癌。
- ②胸部X線および腹部・骨盤造影CTにて、遠隔転移がない（M0）と診断される。
- ③腹部造影CTもしくはMRIにて、以下のいずれか（UICC第7版）と診断される。
 - a) T4（腹腔動脈幹もしくは上腸間膜動脈への浸潤有り）
 - b) T3（膵臓外に浸潤するが、腹腔動脈幹、上腸間膜動脈に浸潤を伴わない腫瘍）であり、かつ、総肝動脈浸潤、固有肝動脈浸潤、高度門脈浸潤のいずれか1つ以上を認める。
- ④胸部X線および腹部・骨盤造影CTにて、胸水、腹水を認めない。
- ⑤登録日の年齢が20歳以上、75歳以下である。
- ⑥Performance statusはECOGの規準で0または1である。
- ⑦下痢症状がない。
- ⑧末梢神経障害がない。
- ⑨膵癌に対する外科的切除術の既往がない。
- ⑩他のがん種に対する治療も含めて化学療法・放射線療法のいずれの既往もない。
- ⑪2つの遺伝子多型（UGT1A1*6、UGT1A1*28）について、ホモ接合体（UGT1A1*6/*6、UGT1A1*28/*28）、ダブルヘテロ接合体（UGT1A1*6/*28）のいずれももたない。
- ⑫登録前7日以内の最新の検査で骨髄、肝、腎機能が十分保持されている。
- ⑬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。

3) 治療法

FOLFIRINOX療法あるいはGEM+nab-PTX併用療法をランダム化に割り付け、実施する。

4) 予定登録数と研究期間

予定登録患者数：124人

登録期間：2年。追跡期間：登録終了後1年。総研究期間：3年

D. 考察

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。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。

これまで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、より有望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効性を確認するランダム化第Ⅱ相試験(JCOG1106)を実施した。本試験では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望と考えられた。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 年後の長期成績を確認する必要がある。

膵癌に対する放射線治療は 1 回 1.8Gy、計 50.4Gy が国際的な標準的照射法と照射法として普及しているが、具体的な照射方法は十分確立しているとはいえず、施設間格差が大きいとされる。JCOG1106 試験では詳細な照射方法を規定し、品質保証を施行した。その結果、97%の症例で規定通りの照射が行われており、今後の膵癌に対する放射線治療として適応できるものと考えられる。

膵癌の組織型は 90%以上腺癌が神経内分泌腫瘍を始め多くの組織型が含まれる。また、腫瘤形成性膵炎など良性疾患の鑑別も必要であり、病理診断が必須となっている。しかし、膵臓は腹腔内の深部に位置してい

ることから、組織あるいは細胞の採取が容易ではなく、十分な組織や細胞が得られず、信頼の高い病理診断が難しいことも少なくない。JCOG1106 試験では対象となる膵腺癌の中央判定を行い、施設による差がないかどうかの確認を行った。その結果、96%が中央判定と施設での判定が一致しており、ほぼ満足できる結果であった。

JCOG1106 試験の結果から、今後化学療法と化学放射線療法の第Ⅲ相試験を行う意義は十分あると結論できた。これまで局所進行膵癌に対する化学療法の標準治療は GEM 単独と認識されてきた。しかし、最近遠隔転移を伴う膵癌において、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。これらの治療は局所進行例にも効果が期待されており、より有効な化学療法を選択する必要がある。そこで、本研究では 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、現在研究計画を作成中である。これら二つの新規治療法の直接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

切除不能局所進行膵癌に対する化学放射線療法では、GEM による導入化学療法が有用と考えられた。今後さらに 1 年間の追跡

調査によりその有用性を確認する。新規治療法である FOLFIRINOX 療法と GEM+nab-PTX 療法のうち、局所進行例に対してより有効な化学療法を選択するため、ふたつの治療法によるランダム化比較試験を実施する。

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。

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）

家族性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 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 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、業務の一つとして膵癌患者の標準治療の確立に向けた臨床試験を実施する。

家族性膵癌は第一度近親に一对以上の膵癌患者がいる家系と定義され、膵癌全体の5-10%と報告されている。膵癌の家族歴は膵癌発症の強いリスク因子であり、生涯膵癌発症リスクは近親者の膵癌発症者の数に応じて高くなり、2人いる場合には6.4倍とされる。また、これまでの後ろ向き研究から、悪性腫瘍の家族歴、なかでも膵癌・乳癌・卵巣癌の家族歴を有する患者はプラチナ製剤に対する感受性が高いことが示唆されている。家族性膵癌や遺伝性乳癌・卵巣癌症候群に関連する癌（以下 HBOC 関連癌）の家族歴・既往歴を有する膵癌は散発性の膵癌と疫学、予後、治療効果が異なる可能性があるが、日本人での情報は極めて乏しい。本研究では、わが国における家族性膵癌や HBOC 関連癌の家族歴・既往歴を有する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26年度は第Ⅱ相試験の研究計画を作成した。

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

人口動態統計によると、国内の「膵の悪性新生物」による 2013 年の年間死亡数は 30,672 人であり、この 10 年間で 2 倍以上と急速に増加している。さらに膵癌の罹患数と死亡数はほぼ同数であり、5 年相対生存率は 7.0%と低く、極めて難治性である。

家族性膵癌は、第一度近親（親、子、兄弟姉妹）に一人以上の膵癌患者がいる家系と定義され、膵癌全体の 5-10%とされる。膵癌の家族歴は膵癌発症の強いリスク因子であり、生涯膵癌発症リスクは、第一近親者に一人の膵癌発症者がいる場合に 4.6 倍、二人いる場合には 6.4 倍、三人いる場合には 32 倍と報告されている。家族性膵癌の家系では、膵癌に限らず悪性腫瘍全体による死亡が高率であり、なかでも乳癌・卵巣癌・胆道癌による死亡リスクが高いとされる。

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。これまでの後ろ向き研究によると、悪性腫瘍の家族歴のある患者は全体として予後良好であり、そのなかでもプラチナ製剤を投与された場合には特に生存期間が良好であったとされている。さらに、膵癌・乳癌・卵巣癌の家族歴のある患者に限った場合にはプラチナ投与例の非プラチナ投与例に対する優位性は顕著であり、特に膵癌の家族歴を有する患者では際立っていたと報告されている。

このように、家族性膵癌や遺伝性乳癌・卵巣癌症候群に関連する癌（HBOC 関連癌）

家族歴・既往歴を有する膵癌は散発性の膵癌と疫学、予後、治療効果が異なる可能性があるが、日本人での情報は極めて乏しい。わが国における家族性膵癌や HBOC 関連癌の家族歴・既往歴を有する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。

B. 研究方法

本研究は家族性膵癌患者や HBOC 関連癌の家族歴・既往歴を有する膵癌を対象とした GEMOX 療法の前向きな多施設共同第Ⅱ相試験を実施する。

（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。

C. 研究結果

本年度は臨床試験の計画作成を行い、登録開始までの準備を行った。

以下、本試験の概要である。

試験名：膵癌・乳癌・卵巣癌・前立腺癌いずれかの家族歴を有する、または、乳癌・卵巣癌・前立腺癌いずれかの既往歴を有する、遠隔転移を伴う膵癌を対象としたゲムシタビン/オキサリプラチン療法（GEMOX療法）の多施設共同第Ⅱ相試験

2) 目的

膵癌・乳癌・卵巣癌・前立腺癌いずれかの家族歴、もしくは、乳癌・卵巣癌・前立腺癌いずれかの家族歴を有する遠隔転移を伴う膵癌に対するゲムシタビン/オキサリプラチン療法の有効性と安全性を明らかにする。

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

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組織生検もしくは細胞診にて腺癌と診断された膵癌患者である。

②遠隔転移を伴う膵癌である。測定可能病変の有無は問わない。

③登録時の年齢（満年齢）が20歳以上80歳未満である。

④Performance status (ECOG)が0-2。

⑤以下のいずれか一つ以上に該当する悪性腫瘍の家族歴もしくは既往歴を有する。

・患者の第一度近親者に膵癌・乳癌・卵巣癌・前立腺癌のいずれかの発症者が1名以上確認されている。

・患者のどちらか片方もしくは両方の家系内で第三度近親者以内に膵癌・乳癌・卵巣癌・前立腺癌のいずれかの発症者が2名以上確認されている。

・患者本人が乳癌・卵巣癌・前立腺癌のいずれか一つ以上の既往歴を有する。

⑥担当医によって FOLFIRINOX 療法または GEM+ナブパクリタキセル併用療法が適していると判断された患者は本試験から除外すべきである。ただし FOLFIRINOX 療法や GEM+ナブパクリタキセル併用療法の説明を受けた上で、本試験への参加を希望した患者は本試験に含めて良い。

⑦膵癌に対する全身化学療法歴がない。ただし、膵癌に対する術後補助化学療法の場合、最終投与日から3ヶ月以上経過していれば許容する。

⑧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。

⑨試験参加について患者本人より文書で同意が得られている。

5) 治療法

ゲムシタビン+オキサリプラチン併用療法は次のスケジュールで実施する。

第1日目

ゲムシタビン 1,000 mg/m²、100分 div

オキサリプラチン 100 mg/m²、120分 div

これを1サイクルとして、2週ごとに繰り返す。

減量基準を設け、適宜減量する。

6) 予定登録数と研究期間

予定登録患者数：35名。

登録期間3年、追跡期間登録終了後2年、

総研究期間 5 年。

7) 統計的事項

これまでの GEM による治療成績から、遠隔転移を有する膵癌患者の 1 年生存割合は 20.6~35.0%であったことから、閾値 1 年生存割合 30%、期待 1 年生存割合 50%、 α エラー 0.05、検出力 70% (β エラー 0.30) として、二項分布に基づく正確な方法によると、必要サンプルサイズは 35 例と計算される。1 年生存割合が 45.7% (16 人) 以上であった場合に有効な治療法と判断する。

家族歴または既往歴を有する患者は全体の約 15~16%で年間登録数は 13-14 人と見込まれることから登録期間は 3 年と設定した。

D. 考察

わが国の膵癌による 2013 年の年間死亡数は 30,672 人であり、依然増加している。これは悪性新生物による死亡数全体の 8.4%を占め、肺、胃、大腸、に次ぐ第 4 位である。

家族性膵癌は、第一度近親（親、子、兄弟姉妹）に一对以上の膵癌患者がいる家系と定義され、膵癌全体の 5-10%とされている。膵癌・乳癌・卵巣癌・前立腺癌の家族歴を有する進行膵癌は、国立がん研究センター東病院において 2009 年~2013 年に化学療法を受けた進行膵癌患者 304 人のうち 13.1%であった。また、乳癌・卵巣癌・前立腺癌の既往歴を有する進行膵癌は 2.5%であり、本試験の対象はこれらの合計で 15~16%程度と推定される。

Oliver らは遠隔転移を有する膵癌の治療成績を後方視的に検討し、悪性腫瘍の家族歴のある患者は全体として予後良好であり、そのなかでもプラチナ製剤を投与された場合には特に生存期間が良好であった（生存期間中央値：6.5 vs. 10.6 ヶ月，ハザード比 0.58, 95%信頼区間 0.42-0.79; $p < 0.01$ ）と報告している。さらに、膵癌・乳癌・卵巣癌の家族歴のある患者に限った場合にはプラチナ投与例の非プラチナ投与例に対する優位性は顕著であり、特に膵癌の家族歴を有する患者では際立っていた（生存期間中央値：6.3 vs. 22.9 ヶ月，ハザード比 0.34, 95%信頼区間 0.15-0.74; $p < 0.01$ ）（2010 Gastrointestinal Cancers Symposium #180）。すなわち悪性腫瘍の家族歴、なかでも膵癌・乳癌・卵巣癌の家族歴を有する患者はプラチナ製剤に対する感受性が高いことが示唆されている。

このように家族性膵癌患者は散発性の膵癌患者と化学療法の感受性が異なる可能性があるが、本邦においては家族性膵癌患者の予後や治療成績を前向きに評価した報告はない。そこで、本研究では家族性膵癌患者を対象とした GEMOX 療法の前向きな第 II 相試験を実施することとした。すでにプラチナ製剤であるオキサリプラチンは FOLFIRINOX 療法として膵癌に使用可能となっているが、非高齢者で全身状態の良好な患者に適応が限られている。本試験の結果、家族性膵癌患者に対しプラチナ製剤を含む GEMOX 療法の有効性が高いことが明らかとなれば、早急に情報を公表し、新たな治療

戦略を普及する必要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

遠隔転移を有する家族性膵癌患者に対し、GEMOX 療法の第II相試験を行い、プラチナ製剤の有用性を明らかにする。その結果、家族性膵癌に対する新たな標準治療の確立と普及を目指す。

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.
11. 森実千種, 奥坂拓志. 胆道がん. 膵がん・胆道がん・肝細胞がん. *IV臓器別がんの薬物療法*. 最新がん薬物療法学—がん薬物療法の最新知見—. *日本臨床*, 72 (増刊2): 387-390, 2014.
12. 佐々木満仁, 上野秀樹, 柴知史, 坂本康成, 近藤俊輔, 森実千種, 奥坂拓志. 切除不能進行膵癌に対する化学療法と副作用対策. 特集 膵がん退治の始まり. *肝胆膵*, 68(6):921-829, 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