

追跡期間は登録終了後1年を予定。

劣っている治療群の生存期間中央値

(MST)を8か月と仮定し、優れている治療群のMSTを12か月と見込み、両側 $\alpha$ 0.1、検出力70%とした場合、Schoenfeld & Richterの方法を用いて必要解析対象数を求めると各群62人となる。若干の追跡不能例を考慮し各群70人、両群計140人を予定登録数とした。

#### [被験者保護・倫理面への配慮]

本試験では適格規準やプロトコール治療の中止変更規準を厳しく設けており、また、中央モニタリングにより治療実施状況・毒性の発現状況等を確認するとともに試験参加各施設への問題点のフィードバックを行う。また、平成27年4月より施行される「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し、JCOGの各種委員会による第三者的監視を受ける。

#### [病理医による研究支援]

本試験では、登録患者の病理組織を回収し、事後的に病理診断の中央判定を行う。研究期間を通じて、年1回を目安に行う。NECは希少疾患で対象臓器が複数にわたり病理診断の難度が高いため、病理診断支援を目的として施設病理医への情報提供を行う。

#### [JCOGバイオバンク]

将来のNEC研究に資する目的で、バイオバンクに同意を得られた患者の血液(全血)14 mLを採取。試料搬送・処理業者により血漿分離、血球成分からのDNA抽出を行ったうえでバイオバンク・ジャパン(BBJ)に送付し保存する。

## C. 研究結果

#### [本体研究]

1. 登録状況：平成27年3月現在(7か月経過時点)20人が登録されており、進捗は順調である(予定総登録数140人/6年、1年で23人の計算)。
2. 平成26年後期モニタリングは平成27年年3月末に予定。
3. 有害事象：現時点で試験進捗に問題となる重篤な有害事象の報告はない。

#### [病理医による研究支援]

1. 中央診断検討会：平成27年度8月前後を目安に第1回中央診断検討会を予定している。
2. 施設病理医への情報提供  
診断規準のレクチャースライドとして、NEC病理診断手引き(肝胆膵)、NEC病理診断手引き(消化管)をJCOGホームページに掲載し、参加施設の研究者が常時参照可能な環境とした。また、施設病理医に対する登録前病理診断コンサルテーションを参加施設からの要請に応じて適宜行っている。

#### [JCOGバイオバンク]

平成27年2月現在6人が登録済み。

## D. 考察

臨床試験 JCOG1213は世界初のNECに対する第III相試験である。希少疾患であるために患者集積が困難であることが予想されたが、NECが様々な臓器に発生する特質を考慮し、JCOGの肝胆膵グループ、胃がんグループ、食道がんグループの3グループ共同で研究を行うことで問題の解決を試みた。現時点で登録は順調であり、対策が功を奏していると考えられる。消化管・肝胆膵原発NECの日常診療で、EP療法

とIP療法のいずれを選択するかは個々の施設・担当医ごとの判断に任されてきたが、この臨床試験により、日常診療の現場に一定の指針が示される。どちらかがより優れていることが示された場合には、劣っていると判明した治療が今後行われなくなることで患者の予後改善に寄与することが期待できる。両者に臨床的に意味のある差はないことが示された場合、それが両治療法の効果が同等であることを保証するわけでは無い（本試験が非劣性試験ではないため）ものの、従来直接比較のデータがないままに行われていた施設・担当医ごとの判断による選択に大きな問題はないとの傍証が示されることになる。また、本試験で信頼性の高い標準治療を確立することは、今後より有望な治療レジメンが現れた際に治療開発の礎になると期待される。

#### E. 結論

平成26年度の本分担研究の実施により、臨床試験JCOG1213を開始・運用することができた。試験の進捗は順調である。定期モニタリング、班会議による情報共有、中央病理診断、登録前病理診断コンサルテーションを実施していく。

#### 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. Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system. Yamaguchi T, Machida N, Morizane C, Kasuga A, Takahashi H, Sudo K, Nishina T, Tobimatsu K, Ishido

K, Furuse J, Boku N, Okusaka T. *Cancer Sci.* 2014 Jun, 105:1176-1181.

2. Does the WHO 2010 classification of pancreatic neuroendocrine neoplasms accurately characterize pancreatic neuroendocrine carcinomas? Hijioka, S. Hosoda, W. Mizuno, N. Hara, K.Imaoka, H. Bhatia, V. Mekky, M. A.Tajika, M.Tanaka, T. Ishihara, M. Yogi, T.Tsutumi, H. Fujiyoshi, T.Sato, T.Hieda, N. Yoshida, T.Okuno, N.Shimizu, Y. Yatabe, Y.Niwa, Y.Yamao, K.J *Gastroenterol.* 2014 Aug 21. [Epub ahead of print]
3. Calculation of the Ki67 index in pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative analysis of four counting methodologies. Reid MD, Bagci P, Ohike N, Saka B, Erbarut Seven I, Dursun N, Balci S, Gucer H, Jang KT, Tajiri T, Basturk O, Kong SY, Goodman M, Akkas G, Adsay V. *Mod Pathol.* 2014 Nov 21. doi: 10.1038/modpathol.2014.156. [Epub ahead of print]
4. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. Ito T, Igarashi H, Nakamura K, Sasano H, Okusaka T, Yakano K, Komoto I, Tanaka M, Imamura M, Jensen RT, Takayanagi R, Shimatsu A. *J Gastroenterol.* 2015 Jan,50:58-64.
5. Example of the important of case reports/case series in advancement of medicine in rare diseases: using their role in neuroendocrine tumors as an example. Nakamura T, Igarashi H, Ito T, Jensen RT. *World J. Clin Cases.* 2014 Nov,2:608-13.

6. A synchronous pancreatic neuroendocrine tumor and duodenal gastrointestinal stromal tumor. Ueda K, Hisato I, Niina Y, Hijioka M, Lee L, Osoegawa T, Nakamura K, Shinichi A, Ohtsuka T, Tanaka M, Takayanagi R, Ito T. Intern Med. 2014 Nov;53:2483-8.
7. Serum chromogranin A is a useful marker for Japanese patients with pancreatic neuroendocrine tumors. Hijioka M, Ito T, Igarashi H, Fujimori N, Lee L, Nakamura T, Jensen RT, Takayanagi R. Cancer Sci. 2014 Nov;105:1464-71.
8. Necrolytic migratory erythema associated with alteration from predominantly gastrin-secreting to predominantly glucagon-secreting pancreatic neuroendocrine tumor. Kido-Nakahara M, Nakahara T, Miki M, Igarashi H, Ito T, Furue M. Eur J Dermatol. 2014 Oct 21; [Epub ahead of print]

#### 日本語論文

1. 胃内分泌細胞癌 岩渕三哉, 渡辺徹, 須貝美佳. 臨床医のための胃がん病理アトラス. 安井弥, 北島政樹, 吉田和弘 (監), 東京, メディカルビュー社, 2014:135-143 (2014.9.10)
2. 同一病巣内に神経内分泌腫瘍と腺癌の成分を認めた径8mmの直腸腫瘍の1例 木戸知紀, 島田能史, 中野麻恵, 中野雅人, 亀山仁史, 野上仁, 若井俊文, 岩渕三哉. 日本大腸肛門病学会雑誌. 2015; Jan, 68(1):55-59.
3. 大腸の神経内分泌腫瘍の病理診断 岩渕三哉, 須貝美佳 "大腸疾患 NOW 2015. 杉原健一, 五十嵐正広, 渡邊聡明, 大倉康男 (編), 東京, 日本メディカルセンター: 2015:61-75, (2015.1.20)
2. 学会発表
1. 悪性膵神経内分泌腫瘍により異所性 ACTH 症候群を呈した一例. 磯田雅代, 武井祥子, 永島秀一, 若林徹治, 安藤明彦, 長坂昌一郎, 今田浩生, 坂谷貴司, 福嶋敬宜, 玉田喜一, 藤井博文, 石橋俊. 日本内分泌学会関東甲信越支部 2014年9月6日
2. 当科における非機能性膵神経内分泌腫瘍切除症例15例の検討. 石黒保直, 佐久間康成, 笹沼英紀, 佐田尚宏, 安田是和, 齋藤倫寛, 福嶋敬宜. 第26回日本肝胆膵外科学会・学術集会. 2014年6月12日 和歌山県
3. EUS-FNAで診断した非機能性微細PNETの2例. 牛尾純, 横山健介, 沼尾規且, 畑中恒, 富山剛, 玉田喜一, 福嶋敬宜, 佐田尚宏, 山本博徳. 第24回東京膵臓研究会. 2014年5月24日. 東京
4. 膵神経内分泌腫瘍(NET)の病理診断. 大池信之. 第18回日本内分泌病理学会学術総会. 2014年11月1-2日 東京都千代田区.
5. 膵神経内分泌腫瘍の診断とその問題点. 大池信之. 第60回日本病理学会秋期特別総会. 2014年11月20-21日 沖縄県浦添市.
6. 膵 mixed ductal-neuroendocrine carcinomaの3切除例. 大池信之, 初鹿野誠也, 司馬真一, 磯辺友秀, 広田由子, 塩川章. 第19回日本外科病理学会学術集会. 2014年11月14-15日. 沖縄県南風原町.
7. 胃癌におけるmTOR発現の特徴ポスター. 田中雄也, 岩渕三哉, 小菅優子. 第103回日本病理学会総会. 2014年4月24-26日. 広島市.
8. 消化管内分泌細胞腫瘍の病理. 岩渕三哉. 栃木県立がんセンター. グランドカンファランス. 2014年6月19日. 宇都宮市

9. 膵神経内分泌腫瘍の一例. 西田浩彰, 本間慶一, 川崎 隆, 岩渕三哉, 須藤真則, 船越和博. 第79回日本病理学会東北支部総会/学術集会. 2014年7月19-20日. 盛岡市.
10. 消化管内分泌細胞腫瘍の病理 -特性、分類、診断-. 岩渕三哉 Gastroenterology Seminar in Kurume. 2014年9月3日. 久留米市
11. 神経内分泌腫瘍の病理診断:現状と課題 消化管神経内分泌腫瘍の病理診断:現状と課題. 岩渕三哉, 田中雄也, 小菅優子, 渡辺 徹. 第18回日本内分泌病理学会学術総会. 2014年11月1-2日. 東京都千代田区.
12. 全エクソームシーケンス解析からわかってきた胃癌の遺伝子変異と臨床病理. 牛久哲男, 石川俊平, 垣内美和子, 阿部浩幸, 油谷浩幸, 深山正久. 第103回日本病理学会総会. 2014年4月25日. 広島市.
13. ワークショップ9 (本邦におけるNET治療の実態—診療ガイドラインへの展開—) 本邦におけるNET治療の実際—診療ガイドラインへの展望—. 伊藤鉄英. 第114回日本外科学会定期学術集会. 2014年4月3-5日. 京都市.
14. シンポジウム2 (内分泌腫瘍に対する治療) 膵NETの現状と内科的治療. 伊藤鉄英. 第26回日本内分泌外科学会総会. 2014年5月22-23日. 名古屋市
15. International Session 2 / インターナショナルセッション 2 Epidemiological status of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan. 我が国における膵消化管神経内分泌腫瘍の現況 伊藤鉄英. 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会2014年7月17-19日. 福岡市
16. ワークショップ16(消化器における神経内分泌腫瘍) 神経内分泌腫瘍(NEC)の本邦疫学調査結果と治療展望. 五十嵐久人, 肱岡真之, 伊藤鉄英. 第22回 JDDW (第56回消化器病学会大会) 2014年10月23-26日. 神戸市.
17. Clinical Aspects of pNET. Ito T. 45th Anniversary Meeting American Pancreatic Association 2014.11.5-8:Hawaii
- 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。

# JCOG1213

## 消化管・肝胆膵原発の切除不能・再発神経内分泌癌(NEC)を対象とした エトポシド/シスプラチン(EP)療法とイリノテカン/シスプラチン(IP)療法の ランダム化比較試験実施計画書 ver1.0

Randomized phase III study of etoposide plus cisplatin combination therapy versus  
irinotecan plus cisplatin combination therapy in advanced neuroendocrine carcinoma  
of the digestive system.

### TOPIC-NEC

**肝胆膵グループ代表者:古瀬 純司**

杏林大学医学部 内科学腫瘍内科

**肝胆膵グループ研究代表者: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

TEL:03-3542-2511

FAX:03-3542-3815

E-mail:tokusaka@ncc.go.jp

**肝胆膵グループ研究事務局:**

**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

TEL:03-3542-2511

FAX:03-3542-3815

E-mail:cmorizan@ncc.go.jp

**胃がんグループ代表者:笹子 三津留**

兵庫医科大学 上部消化管外科

**胃がんグループ研究代表者:朴 成和**

聖マリアンナ医科大学

臨床腫瘍学講座

〒216-8511 川崎市宮前区菅 2-16-1

TEL:044-977-8111

FAX:044-975-3755

E-mail:n.boku@marianna-u.ac.jp

**胃がんグループ研究事務局:**

**町田 望**

静岡県立静岡がんセンター

消化器内科

〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町

下長窪 1007

TEL:055-989-5222

FAX:055-989-5634

E-mail:no.machida@scchr.jp

**食道がんグループ代表者:北川 雄光**

慶應義塾大学医学部 外科

**食道がんグループ研究代表者:加藤 健**

国立がん研究センター中央病院

消化管内科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL:03-3542-2511

FAX:03-3542-3815

E-mail:kenkato@ncc.go.jp

**食道がんグループ研究事務局:**

**加藤 健/本間 義崇**

国立がん研究センター中央病院

消化管内科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL:03-3542-2511

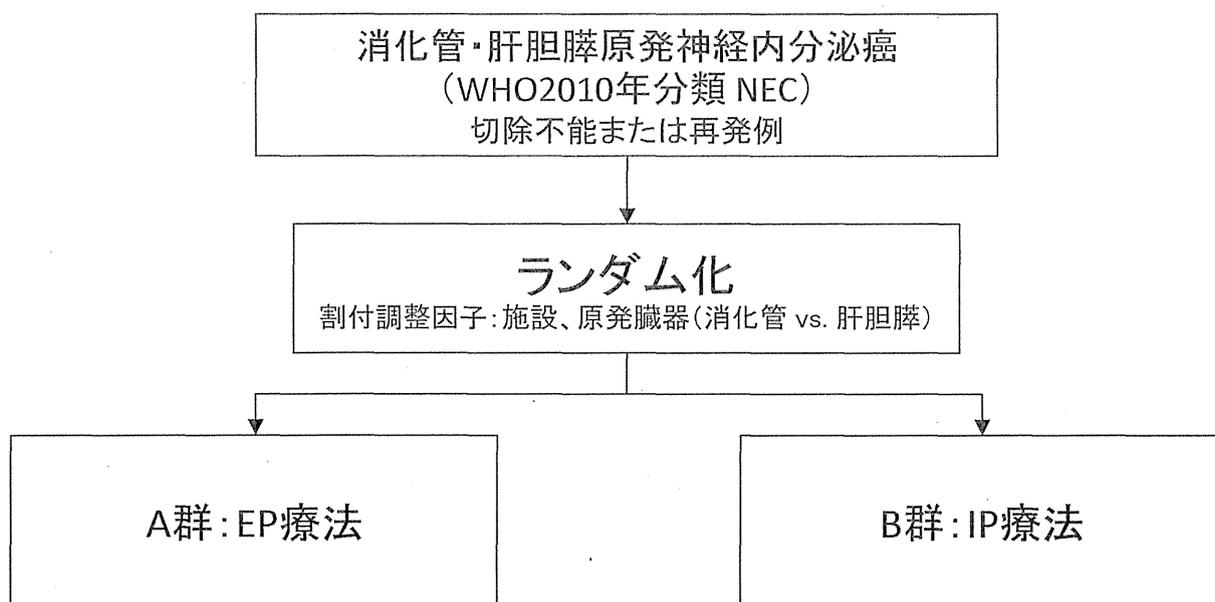
FAX:03-3542-3815

E-mail:kenkato@ncc.go.jp

/yohonma@ncc.go.jp

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

消化管・肝胆膵原発の切除不能・再発神経内分泌癌(WHO2010 年分類 NEC)に対するみなし標準治療である、エトポシド/シスプラチン併用療法(EP 療法)およびイリノテカン/シスプラチン併用療法(IP 療法)のどちらがより優れた治療法であるかをランダム化比較第Ⅲ相試験で検証する。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 奏効割合(測定可能病変を有する場合)

無増悪生存期間、有害事象発生割合、シスプラチンの dose intensity、  
重篤な有害事象発生割合

### 0.3. 対象

※患者登録の際には、「4.2.除外規準」を参照すること。

1) 免疫染色所見を加味した組織学的診断で以下のいずれかに該当する(3.1.~3.3.を参照)。

- ① 切除検体で病理学的に神経内分泌癌(NEC<sup>※1</sup>)と診断されている。
- ② 生検検体で病理学的に神経内分泌癌(NEC<sup>※1</sup>)の成分を有する。

※1: WHO2010 年分類に基づく

2) 以下のいずれかに該当。

- ① 原発臓器が食道、胃、十二指腸、小腸、虫垂、結腸、直腸、胆嚢、肝外胆管(肝門部、遠位)、 Vater 膨大部、膵臓のいずれかである。各原発臓器の診断に必要な検査は 8.1.3.を参照のこと。
- ② 肝臓 NEC(肝臓原発もしくは原発不明の肝転移)である<sup>※2</sup>。

※2: 頸部～骨盤部の造影 CT および上・下部消化管内視鏡検査、FDG-PET 検査、耳鼻科(頭頸部) 診察、泌尿器科診察(男性のみ)、婦人科診察(女性のみ)による原発巣精査を施行した上で、腫瘍が以下のいずれかの部位にしかない場合。

- ・ 肝臓のみ
- ・ 骨、横隔膜より下のリンパ節、腹膜、皮下、筋、脾臓のいずれか一つ以上および肝臓

3) 切除不能例(3.6.参照)または再発例(3.7.参照)である。再発例の場合、過去に原発巣の病理学的確定診断があり臨床的に再発が確認されていれば、転移巣または再発部位における病理学的な確認は必須とはしない。ただし、食道 NEC については以下のいずれかに該当する場合は不適格とする。

- ① 臨床的壁深達度が cT4 である。
- ② 遠隔転移部位が鎖骨上リンパ節のみである。
- ③ 通過障害があり、緩和的放射線療法の適応と判断される。

4) NEC に対する全身化学療法歴、放射線療法歴がない。ただし、NEC に対する術後補助化学療法<sup>※3</sup>の場合、最終投与日から 8 週(56 日)以上(最終投与日の 8 週後の同一曜日の再発は可)経過していれば適

格とする。

※3: イリノテカンまたはエトポシドを含むレジメンは不可。

- 5) プラチナ系抗悪性腫瘍薬の使用歴がない。
- 6) 登録日の年齢が 20 歳以上 75 歳以下である。
- 7) Performance status (PS) は ECOG の規準で 0 または 1 である (PS は必ずカルテに記載すること)。
- 8) 測定可能病変の有無は問わない。
- 9) 登録前 14 日以内の最新の検査値 (登録日の 2 週間前の同一曜日は可) が、以下のすべてを満たす。

- ① 白血球数  $\geq 3,000 / \text{mm}^3$
- ② 好中球数  $\geq 1,500 / \text{mm}^3$
- ③ ヘモグロビン  $\geq 9.0 \text{ g/dL}$
- ④ 血小板数  $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$
- ⑤ 総ビリルビン  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$  ※4
- ⑥ AST (GOT)  $\leq 100 \text{ IU/L}$  ※4 (肝転移がある場合と肝臓 NEC では  $\leq 150 \text{ IU/L}$ )
- ⑦ ALT (GPT)  $\leq 100 \text{ IU/L}$  ※4 (肝転移がある場合と肝臓 NEC では  $\leq 150 \text{ IU/L}$ )

※4: 減黄術の有無は問わない

- ⑧ 血清クレアチニン  $\leq 1.3 \text{ mg/dL}$
- ⑨ クレアチンクリアランス ※5  $\geq 60 \text{ mL/min}$

※5: クレアチンクリアランスは Cockcroft-Gault 式による推測値で  $60 \text{ mL/min}$  以上であること。

推測値で  $60 \text{ mL/min}$  未満の場合、実測値で  $60 \text{ mL/min}$  以上であることが確認されれば適格。

Cockcroft-Gault 式

男性:  $\text{Ccr} = \{ (140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} \} / \{ 72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)} \}$

女性:  $\text{Ccr} = 0.85 \times \{ (140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} \} / \{ 72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)} \}$

- 10) 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。

#### 0.4. 治療

##### A 群: エトポシド+シスプラチン療法 (EP 療法) 群

3 週 1 コース

薬剤	用量 (mg/m <sup>2</sup> )	投与方法/投与時間	投与日
エトポシド	100	静注/60-120 分	day 1、2、3
シスプラチン	80	静注/60-120 分	day 1

##### B 群: イリノテカン+シスプラチン療法 (IP 療法) 群

4 週 1 コース

薬剤	用量 (mg/m <sup>2</sup> )	投与方法/投与時間	投与日
イリノテカン	60	静注/90 分	day 1、8、15
シスプラチン	60	静注/60-120 分	day 1

#### 0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数: 140 人

登録期間: 6 年。追跡期間: 登録終了後 1 年。総研究期間: 7 年

ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

#### 0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局 (表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙 (CRF) 記入など: JCOG データセンター (16.13.)

有害事象報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局 (16.11.)

## 目次

<b>0. 概要</b>	<b>2</b>
0.1. シェーマ	2
0.2. 目的	2
0.3. 対象	2
0.4. 治療	3
0.5. 予定登録数と研究期間	3
0.6. 問い合わせ先	3
<b>1. 目的</b>	<b>7</b>
<b>2. 背景と試験計画の根拠</b>	<b>8</b>
2.1. 対象	8
2.2. 対象に対する標準治療	14
2.3. 治療計画設定の根拠	15
2.4. 試験デザイン	18
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	19
2.6. 本試験の意義	19
2.7. 附随研究(試料解析研究を含む)	19
2.8. JCOG バイオバンクプロジェクト	20
<b>3. 本試験で用いる規準・定義</b>	<b>21</b>
3.1. 組織分類(WHO2010年分類)	21
3.2. GRADE 分類(ENETS[EUROPEAN NEUROENDOCRINE TUMOR SOCIETY] / WHO2010年分類)	21
3.3. 病理組織診断	21
3.4. 病期分類規準(UICC-TNM 第7版)	21
3.5. 遺残腫瘍(R)分類(UICC-TNM 第7版)	28
3.6. 切除不能 NEC の定義	29
3.7. 再発 NEC の定義	29
3.8. 肝臓 NEC(肝臓原発もしくは原発不明の肝転移)の定義	30
<b>4. 患者選択規準</b>	<b>31</b>
4.1. 適格規準(組み入れ規準)	31
4.2. 除外規準	31
<b>5. 登録・割付</b>	<b>33</b>
5.1. 登録の手順	33
5.2. ランダム割付と割付調整因子	34
<b>6. 治療計画と治療変更規準</b>	<b>35</b>
6.1. プロトコール治療	35
6.2. プロトコール治療中止・完了規準	37
6.3. 治療変更規準	38
6.4. 併用療法・支持療法	43
6.5. 後治療	47
<b>7. 予期される有害事象</b>	<b>48</b>
7.1. 予期される有害反応	48
7.2. 有害事象/有害反応の評価	50
<b>8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール</b>	<b>51</b>

8.1.	登録前評価項目	51
8.2.	治療期間中の検査と評価	52
8.3.	治療終了後の検査と評価項目	53
8.4.	後治療に関する情報	53
8.5.	スタディカレンダー	54
<b>9.</b>	<b>データ収集</b>	<b>56</b>
9.1.	記録用紙(CASE REPORT FORM: CRF)	56
<b>10.</b>	<b>有害事象の報告</b>	<b>57</b>
10.1.	報告義務のある有害事象	57
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	58
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	58
10.4.	参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応	59
10.5.	効果・安全性評価委員会での検討	59
<b>11.</b>	<b>効果判定とエンドポイントの定義</b>	<b>60</b>
11.1.	効果判定(測定可能病変を有する患者のみ)	60
11.2.	解析対象集団の定義	64
11.3.	エンドポイントの定義	65
<b>12.</b>	<b>統計的事項</b>	<b>67</b>
12.1.	主たる解析と判断規準	67
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	67
12.3.	中間解析と試験の早期中止	68
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析	69
12.5.	最終解析	69
12.6.	探索的解析	70
<b>13.</b>	<b>倫理的事項</b>	<b>71</b>
13.1.	患者の保護	71
13.2.	インフォームドコンセント	71
13.3.	個人情報の保護と患者識別	72
13.4.	プロトコールの遵守	73
13.5.	医療機関の倫理審査委員会の承認	73
13.6.	プロトコールの内容変更について	73
13.7.	JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について	75
13.8.	補償について	75
13.9.	知的財産について	75
<b>14.</b>	<b>モニタリングと監査</b>	<b>76</b>
14.1.	定期モニタリング	76
14.2.	施設訪問監査	78
<b>15.</b>	<b>特記事項</b>	<b>79</b>
15.1.	病理診断の中央判定(病理中央診断)および関連事項	79
15.2.	JCOG バイオバンクプロジェクト	79
<b>16.</b>	<b>研究組織</b>	<b>81</b>
16.1.	本試験の主たる研究班(資金源)	81
16.2.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ)	81

---

16.3.	JCOG 代表者.....	82
16.4.	研究グループとグループ代表者.....	82
16.5.	研究代表者.....	82
16.6.	研究事務局.....	83
16.7.	病理中央診断事務局.....	83
16.8.	病理判定委員.....	84
16.9.	参加施設.....	84
16.10.	JCOG プロトコール審査委員会.....	88
16.11.	JCOG 効果・安全性評価委員会.....	89
16.12.	JCOG 監査委員会.....	89
16.13.	データセンター/運営事務局.....	89
16.14.	プロトコール作成.....	89
17.	研究結果の発表.....	91
18.	参考文献.....	92
19.	付表 APPENDIX.....	94

## 1. 目的

消化管・肝胆膵原発の切除不能・再発神経内分泌癌(WHO2010 年分類 NEC)に対するみなし標準治療である、エトポシド/シスプラチン併用療法(EP 療法)およびイリノテカン/シスプラチン併用療法(IP 療法)のどちらがより優れた治療法であるかをランダム化比較第Ⅲ相試験で検証する。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 奏効割合(測定可能病変を有する場合)、

無増悪生存期間、有害事象発生割合、シスプラチンの dose intensity、  
重篤な有害事象発生割合

## 2. 背景と試験計画の根拠

### 2.1. 対象

#### 2.1.1. 疫学

神経内分泌腫瘍(Neuroendocrine tumor:NET)および神経内分泌癌(Neuroendocrine carcinoma:NEC)は身体のような臓器から発生し得る。そのうち、肺原発の NEC は、小細胞肺癌(Small cell lung cancer)および大細胞肺癌(Large cell lung cancer)、両者を合わせて高悪性度神経内分泌癌(high-grade neuroendocrine carcinoma:HGNEC)と呼ばれてきた。一方、肺以外の臓器原発の NEC を総称する際には、肺外小細胞癌(extrapulmonary small cell carcinoma)や肺外 NEC といった呼名が慣習的に用いられてきた。

米国の SEER database (Surveillance, Epidemiology, and End Results database) の 1973 年～2004 年の登録例に基づく神経内分泌新生物(Neuroendocrine neoplasm:NEN)の 1 年間の新規発症数は、人口 10 万あたり 5 人と推定されている<sup>1</sup>。本邦では Neuroendocrine Tumor Workshop Japan (NET Work Japan)により膵・消化管 NEN の全国調査が行われており、2005 年の 1 年間の新規発症数は、人口 10 万人あたり、膵臓原発 NEN は約 1.01 人、消化管原発 NEN は 2.10 人と推定されている<sup>2,3</sup>。

NEN の中で NEC が占める割合については、フランスの PRONET Study Group による前向き観察研究での報告が参考になる。2010 年 8 月から 2011 年 7 月の 1 年間で、80 施設で 778 人の消化管原発 NEN が診断され、そのうち NEC は 104 人(13.4%)であった<sup>4</sup>。

NEC の原発臓器別頻度を以下に示す(表 2.1.1.a および表 2.1.1.b)。報告によりばらつきはあるが、消化器原発 NEC は肺外 NEC 全体の 20-68%を占めるとされている。消化器原発 NEC の内訳をみると、消化管(食道・十二指腸・小腸・大腸)は 56-84%を占め、肝胆膵は 15-35%を占める。

表 2.1.1.a.肺外 NEC の原発臓器別頻度

報告年/報告者	N (人)	消化器	婦人科	泌尿器	頭頸部	乳腺	原発不明	その他
2012/Terashima <sup>5</sup>	136	68%	12%	6%	NA	NA	8%	7%
2010/Brennan <sup>6</sup>	74	20%	35%	15%	19%	NA	9%	1%
2009/Wong <sup>7</sup>	1618	33%	NA	20%	11%	10%	4%	22%
2006/Haider <sup>8</sup>	101	20%	11%	18%	12%	9%	31%	NA
2007/Lee <sup>9</sup>	61	56%	20%	10%	8%	NA	6%	NA

表 2.1.1.b.消化器 NEC の原発臓器の内訳

報告年/報告者	N(人)	食道	胃	十二指腸/小腸	大腸	肝/胆道	膵	その他
2012/Machida <sup>10</sup>	258	33%	27%	2%	12%	12%	14%	NA
2012/Sorbye <sup>11)</sup>	205	6%	10%	NA	40%	NA	35%	10%
2004/Brenner <sup>12</sup>	544	53%	11%	0.2%	20%	11%	4%	NA

#### 2.1.2. 臨床病理

##### 1)対象疾患の名称について

本試験の対象は疾患概念が複雑であり、分類方法も時代と共に変遷しているため、多彩な名称が存在し混乱を招きやすい。本試験では WHO2010 年分類(WHO Classification of Tumours of the Digestive System 2010 年版)<sup>13</sup>の定義に従った分類、名称を用いる。

神経内分泌細胞から発生するもしくは内分泌細胞への分化傾向を示す腫瘍全体を神経内分泌新生物(NEN: Neuroendocrine neoplasm)と呼ぶ。NEN は悪性度により神経内分泌腫瘍(NET: neuroendocrine tumor)の NET Grade 1、NET Grade 2、神経内分泌癌(NEC: Neuroendocrine carcinoma)に分類される。

なお、WHO2010 年分類以前は、NEN に相当する疾患概念全体を NET と呼んでいたが、本試験では疾患概念全体を示す場合は NEN として記載を統一する。また、2000 年および 2004 年の WHO 分類では NET G2 に相当する疾患単位に対して well differentiated neuroendocrine carcinoma (WDNEC) という名称を用いていたが、本試験では NEC をその意味では用いない。

##### 2)分類と臨床病理

NEN はさまざまな組織に存在する神経内分泌細胞から発生する、もしくは神経内分泌細胞への分化傾向を示す腫瘍で、組織学的には Chromogranin A、NSE (neuron-specific enolase)、synaptophysin などの神経内分泌マーカーの発現が認められる。2000 年および 2004 年の WHO 分類では、転移・局所浸潤の有無と細胞

増殖能(Ki67 発現強度や核分裂像により評価)を組み合わせた分類がなされ、転移・局所浸潤のない高分化型(神経)内分泌腫瘍、転移・局所浸潤のある高分化型(神経)内分泌癌および、より細胞増殖能の高い低分化型(神経)内分泌癌の分類法が示された。一方、ENETS(European Neuroendocrine Tumor Society)からは予後の分類に最も有用である細胞増殖能(Ki67 指数または核分裂像数)で、悪性度を Grade 1、2、3(G1、G2、G3)に評価する分類法が提唱されている<sup>14,15</sup>。

このような背景をもとに、2010 年に消化器疾患を対象とした WHO2010 年分類が刊行された。疾患全体を「NEN(Neuroendocrine Neoplasms)」とし、悪性度の分類には、NET G1(Neuroendocrine tumor Grade 1)、NET G2(Neuroendocrine tumor Grade 2)、NEC(neuroendocrine carcinoma)、腺癌成分との混合型である複合型腺神経内分泌癌(MANEC:mixed adenoneuroendocrine carcinoma)に大別した。MANEC は腺癌成分を 30%以上含むものを指し、腺癌成分が 30%未満の場合は NEC に分類される。しかし、この分類法は切除検体で腫瘍全体を評価できる場合には適用可能だが、生検検体で診断する場合は腫瘍全体における各成分の割合を評価することは不可能であり適用できない。

WHO2010 年分類における NET G1、NET G2、NEC の各分類は ENETS における G1、G2、G3 と同じ分類方法である。NET は高分化型腫瘍であり、異型度および悪性度は比較的 low、5 年生存割合は 62-85%と臨床経過も緩徐である<sup>16,17</sup>。一方、NEC は低分化型腫瘍であり、細胞質の乏しい腫瘍細胞が、びまん性に増殖し核分裂像を多く認め壊死を伴うことや、免疫組織化学染色では神経内分泌学的特徴を示す、といった点で小細胞肺癌と病理学的に類似している<sup>1</sup>。また、急速に増殖し比較的抗癌剤に対する感受性が高い、といった臨床像の類似点も指摘されている<sup>18</sup>。

なお、NEC には肺癌と同様に、小細胞癌タイプと、大細胞癌タイプ(LCNEC:large cell neuroendocrine carcinoma)が存在する<sup>13</sup>。それぞれの頻度や臨床像の違いに関する研究はこれからの課題である。WHO 分類の変遷と Grade 分類を表 2.1.2. に示す。

表 2.1.2. WHO 分類の変遷と grading

網かけ部分は本試験の対象

WHO2000 年分類	WHO2010 年分類	ENETS Grade 分類
Well-differentiated endocrine tumor (WDNET) 高分化型内分泌腫瘍 1.1 'Benign' behavior 1.2 Uncertain behavior	Neuroendocrine tumor: NET 神経内分泌腫瘍 ・ 高分化型 ・ 正常な消化管内分泌細胞に類似した細胞で構成 ・ 神経内分泌マーカーの発現	NET G1 (carcinoid) G1 2010 年 WHO 分類と同じ 核分裂像数 < 2 per 10 high power fields (HPF) and/or Ki67 指数 ≤ 2%
Well-differentiated endocrine carcinoma (WDEC) 高分化型内分泌癌	・ ホルモン産生 ・ 軽～中等度の核異型性、低増殖能 (Grade: G1, G2)	NET G2 G2 核分裂像数 2-20 per 10 HPF and/or Ki67 指数 3-20%
Poorly-differentiated endocrine carcinoma/small cell carcinoma (PDEC) 低分化型内分泌癌	Neuroendocrine carcinoma: NEC (large cell or small cell type): 神経内分泌癌 (大細胞癌あるいは小細胞癌) ・ 低分化型、高悪性度 ・ 小細胞癌～大細胞癌までを含む ・ NET に類似した組織構造を示す場合もある ・ 神経内分泌マーカーの発現 ・ 著しい核異型性、多巣性壊死、高増殖能 (Grade: G3)	G3 核分裂像数 > 20 per 10 HPF and/or Ki67 指数 > 20%
Mixed exocrine-endocrine carcinoma (MEEC)	Mixed adenoendocrine carcinoma (MANEC) 複合型腺神経内分泌癌	
Tumor-like lesions (TLL)	Hyperplastic and preneoplastic lesions 過形成、前腫瘍病変	

### 2.1.3. 病期分類

NENに関する病期分類としては、ENETSの提唱するTNM分類(以後ENETS TNM)<sup>14, 15</sup>、2009年に出版されたAJCC第7版TNM分類およびUICC第7版TNM分類が代表的である。AJCC第7版とUICC第7版のTNM分類は統一されており、本試験ではUICC第7版を使用する。

UICC第7版では、胃、小腸、虫垂、大腸原発のNET G1およびNET G2の独立したTNM分類があるが、NECに関しては「それぞれの原発臓器での主要な組織型(食道は扁平上皮癌、それ以外の原発臓器では腺癌)の分類法に従って分類する」と記載されている。肝に関しては肝細胞癌と肝内胆管癌のTNM分類があり、肝原発のNECはどちらの組織型の分類に従うべきか記載されていないが、本試験では臨床像に近い肝内胆管癌のTNM分類を使用する。それぞれのTNM分類の詳細は、「3.2.病期分類規準」で述べる。

### 2.1.4. 病期別の標準治療と予後の概略

#### 1) 切除可能例に対する標準治療

切除可能例に対しては外科切除を行う。術後に行う補助化学療法の意義は検証試験が行われていないため明らかでない。NCCNガイドライン<sup>19</sup>では小細胞肺癌に準じて術後補助療法が記載されているがNECの進行例に通常適用される小細胞肺癌に準じた化学療法レジメンは毒性も比較的強く患者負担が大きい(2.2.2、表 2.3.2 参照)ため、日常診療で一般的に行われているとは言えない。また腺癌の混在の多い消化管原発NECにおいては腺癌術後で使用する化学療法レジメンを施行する考えもあり術後補助化学療法に関するコンセンサスは得られていないのが現状である。

#### 2) 局所進行例に対する標準治療

局所進行例に対しては、NCCNガイドラインでは小細胞肺癌の治療に準じた化学放射線療法が提示されているが、ENETSガイドライン<sup>20, 21</sup>では明示されていない。原発臓器(照射範囲)が多岐にわたるNECにおける照射線量、有効性、安全性に関する十分な情報はないため、食道原発NECのように狭窄が起こりやすい病態以外は、放射線療法を実施することは一般的とはいえず、遠隔転移に準じた治療が行われることが多い。

食道原発NECに関しては、局所進行例には積極的に化学放射線療法が行われている。さらに、胸部食道腫瘍における鎖骨上リンパ節転移は、分類上はStage IVとなるが、転移リンパ節が照射野に含まれる場合は化学放射線療法の適応とされる。

#### 3) 遠隔転移例に対する標準治療

遠隔転移・再発例は臓器によらず全身化学療法の適応となり、小細胞肺癌に準じたレジメンが選択される。食道原発NECに関しては臓器転移があっても、食道狭窄により経口摂取が不十分な患者に対しては、緩和的放射線療法が優先される。

なお、膵原発NETに対してエペロリムスやスニチニブの有効性が示されている。また、中腸由来のNETに対してオクトレオチド、膵原発および消化管のNETに対してランレオチドの増殖抑制効果が示されている。しかしこれらの結果はNETに該当する患者集団を対象に行われた臨床試験の結果によるものである。NETとNECの臨床像も大きく異なることから、日常診療でこれらの治療法はNECに適応とはならない。

#### 4) 遠隔転移に対する切除の適応

NECに特化した形でコンセンサスが得られた切除適応規準は無い。NETの場合は進行が緩徐であるため特例的に肝転移などの遠隔転移を認めた場合でも積極的に切除を検討するが、進行が早いNECの場合、遠隔転移例は切除適応とはならない<sup>19, 21</sup>。

#### 5) 予後

本試験の先行研究として、山口・町田らが2011年にJCOG肝胆膵グループ参加施設、旧消化器がん内科グループ参加施設、オブザーバー施設計23施設を対象に低分化型神経内分泌癌(WHO 2010 NEC、臨床的に低分化型と判断された患者も含む)に関する多施設共同観察研究(以下、山口・町田らの多施設共同研究)を行った。

山口・町田らの多施設共同研究では、全身化学療法施行患者の89%(229人/258人)を遠隔転移例が占め、生存期間中央値(MST)は全体:11.5か月、遠隔転移例:11.2か月、局所進行例:15.9か月であった。臓器別のMSTは、食道原発(N=85):13.4か月、胃原発(N=70):13.3か月、小腸・十二指腸原発(N=6):29.7か月、大腸原発(N=31):7.6か月、膵原発(N=35):8.5か月、肝胆原発(N=31):7.9か月であり(表 2.1.4)、消化管全体では5年生存例を9人認めたのに対し、肝胆膵原発の5年生存例は認めなかった<sup>10</sup>。北欧4か国で行わ

れた NEC の多施設共同観察研究(以下、NORDIC NEC study)では、消化器原発 NEC(ただし、約3割の原発不明 NEC を含む)では、MST は 11 か月であった<sup>11</sup>。米国の SEER database では、NEC の MST は 10 か月であった<sup>3</sup>。以上より、本試験の対象集団の予後は、原発臓器により差異はあるが、全体の MST は 10~11 か月程度と考えられる。

表 2.1.4. 全身化学療法を行った切除不能・再発 NEC の原発臓器別治療成績

	食道	胃	十二指腸・小腸	大腸	消化管全体	膵	肝胆	肝胆膵全体
N(人)	85 人	70 人	6 人	31 人	192 人	35 人	31 人	66 人
奏効割合 (%)	58%	43%	50%	29%	47%	17%	16%	17%
無増悪生存期間中央値 (month)	5.8 m	4.9 m	7.3 m	3.7 m	5.1 m	3.2 m	4.1 m	3.7 m
MST (month)	13.4 m	13.3 m	29.7 m	7.6 m	13 m	7.9 m	8.5 m	7.9 m

## 2.1.5. 腫瘍関連合併症

原発臓器別に患者管理において注意すべき合併症を挙げる。稀な疾患であり頻度は不明である。

### 1) 食道原発

食道原発巣による腫瘍出血・疼痛・食道狭窄・瘻孔形成、リンパ節転移巣による反回神経麻痺が原因で起こる嘔声・嚥下困難・誤嚥性肺炎、肝転移に伴う黄疸や肝不全、肺転移に伴う呼吸不全や喀血、リンパ節転移による気道狭窄や疼痛、病状の進行による高カルシウム血症など。

### 2) 胃原発

原発巣からの慢性の出血、それに伴う貧血、噴門部・幽門部狭窄、腹膜転移による腹水貯留、イレウス、尿管狭窄による水腎症、胆管狭窄による閉塞性黄疸・肝不全、肝門部リンパ節転移による閉塞性黄疸・肝不全など。

### 3) 小腸・大腸原発

腫瘍からの出血、イレウス、小腸・膀胱・膣への瘻孔形成、腸管穿孔など。

### 4) 膵・胆道・肝臓原発

癌性疼痛、るいそう、原発腫瘍増大に伴う閉塞性黄疸、体重減少、発熱、膵炎、胆管炎、肝膿瘍、胆嚢炎、胆道出血、十二指腸出血、十二指腸狭窄、門脈の狭窄・閉塞に伴う症状(肝機能障害・肝不全、食道静脈瘤およびその破裂、門脈圧亢進症に伴う胃炎、腹水貯留、肝性脳症・昏睡)など。

### 5) 腫瘍随伴症候群

また、NEC では小細胞肺癌でよく合併しやすい腫瘍随伴症候群についても報告がある<sup>22-24</sup>。以下に小細胞肺癌で見られる腫瘍随伴症候群の例を挙げる。

不適合分泌症候群による低ナトリウム血症、異所性 ACTH 症候群による精神症状(人格変化)、高血圧、低カリウム血症、高血糖、Lambert-Eaton 筋無力症候群、自己抗体産生に伴う亜急性小脳変性症(四肢の運動失調、構語障害、眼振等を認める)、腫瘍随伴性脳脊髄炎・知覚ニューロン症(痴呆、脳神経症状、めまい、運動失調、自律神経失調、横断麻痺、知覚障害等を認める)等がある。

### 6) その他

がん性疼痛に対しては麻薬系鎮痛剤を含む一般的な疼痛管理を行う。

食道狭窄、噴門部・幽門部狭窄、十二指腸狭窄に対しては消化管ステント挿入術、バイパス術などを行う。閉塞性黄疸に対しては、経皮経肝胆道ドレナージ(PTCD)術、経皮的もしくは内視鏡的ステント挿入術、胆管空腸吻合術などを行う。この他、減黄術、消化管ステント挿入術に伴う合併症を以下に示す。

- 経皮経肝胆道ドレナージ(PTCD)術(内外瘻チューブ留置も含む):
  - 胆管炎、膵炎、胆嚢炎、肝膿瘍、敗血症、胆道出血、PTCD チューブ閉塞・逸脱、腹膜炎、気胸・胸膜炎
- 胆道ステント留置術:
  - 胆管炎、膵炎、胆嚢炎、肝膿瘍、敗血症、胆道出血、腹膜炎、気胸・胸膜炎(経皮的留置術の場合)、十二指腸穿孔、肺炎(経内視鏡的留置術の場合)、ステント閉塞・逸脱、十二指腸潰瘍、十二指腸出血
- 胆管空腸吻合術:
  - 胆管炎、膵炎、胆嚢炎、肝膿瘍、敗血症

- 消化管ステント挿入術:  
出血、穿孔、疼痛、ステントの逸脱、ステントの閉塞、異物感、腸嵌頓、潰瘍形成、発熱、敗血症、感染症、下痢、便秘、テネスムまたは我慢できない尿意／失禁症状(大腸)、甲状腺損傷(食道)、頸動静脈損傷(食道)、縦隔膿瘍(食道)

## 2.1.6. 再発/増悪形式

NEC は極めて稀な疾患であり、手術例についての報告はほとんどが case report である。Arai らのレビューによると、胃原発 NEC 切除患者 55 人のうち、2 年以上の生存を認めたのは 3 人のみであった<sup>25</sup>。Fischer らの報告によると、膵原発 NEC 切除患者 13 人の MST は 11.7 か月であった(うち、7 人が遠隔転移例)<sup>26</sup>。手術例における再発形式については不明である。全身化学療法施行例における無増悪生存期間中央値に関しては、山口・町田らの多施設共同研究によると、食道原発 5.8 か月、胃原発 4.8 か月、十二指腸・小腸原発 7.3 か月、大腸原発 3.7 か月、膵臓原発 3.2 か月、肝臓・胆道原発 4.1 か月であった<sup>10</sup>。NORDIC NEC study では、食道原発 3 か月、胃原発 5 か月、結腸原発 3 か月、直腸原発 4 か月、膵臓原発 5 か月、原発不明 4 か月であった<sup>11</sup>。

## 2.1.7. 予後因子/予測因子

山口・町田らの多施設共同研究で、多変量解析により予後因子を検討したところ、性別、年齢(60 歳未満 vs. 60 歳以上)、PS(0 or 1 vs. 2 以上)、原発臓器(消化管原発 vs. 肝胆膵原発)、LDH(施設基準範囲上限以下 vs. 施設基準範囲上限超える)、肝転移の有無、根治切除歴の有無、治療レジメン(IP 療法 vs. EP 療法)の因子の中で、独立した予後良好因子は消化管原発(vs. 肝胆膵原発、ハザード比(HR):0.58)および LDH 施設基準範囲上限以下(vs. 施設基準範囲上限超える、HR:0.65)であった。

IP 療法は EP 療法と比較して、全生存期間における HR が 0.8 と若干良い傾向が見られたが、p 値=0.389 と有意差は見られなかった<sup>10</sup>。NORDIC NEC study では、PS 不良、大腸原発、血小板数高値、LDH 高値が予後不良因子であると報告している<sup>11</sup>。ただし、世界的にコンセンサスの得られている予後因子/予測因子はない。

## 2.1.8. 対象集団選択の根拠

本試験の目的は切除不能・再発 NEC に対する一次化学療法の開発であり、消化管・肝胆膵原発の切除不能または術後再発神経内分泌癌(WHO2010 年分類の NEC:表 2.1.2.網掛け部分)のうち、初回化学療法患者を対象集団と設定した。

MANEC を本試験の対象とするか否かについては、標準治療の観点から議論がある。MANEC とは、腺癌成分が 30%以上含まれるものであり、腺癌に準じて治療される場合と NEC に準じて治療される場合があり、担当医の判断で選択され、標準治療としてのコンセンサスはない。「小細胞肺癌に準じたレジメン」という点についてはコンセンサスが得られている NEC とは標準治療が異なる疾患概念であることから、MANEC は本試験の対象としない。実際に、JCOG の本研究に参加する 3 グループを対象にアンケート調査を行った(52 施設から回答)。その結果、本試験で対象とすべき組織型について、WHO2010 年分類の NEC が適切と回答した施設が 79%、NEC+MANEC と回答した施設が 13%との結果で、大多数の施設が「本試験の対象は WHO2010 年分類の NEC が適切」と考えていた。

NEC の診断は組織検体あるいは生検検体によって行われるが、2.1.3 にも述べたように、生検検体において NEC と MANEC を厳密に区別する手法としてコンセンサスが得られたものはない。グループで討議した結果、生検検体による診断では NEC 成分を有する場合には登録可能とする方針で 3 グループのコンセンサスが得られた。この方法だと、理論上は本試験が対象として意図しない MANEC が一定割合本試験に登録されることになるが、それを適切な手法で避ける方法は現時点ではない。本試験で得られた情報をもとに将来的なコンセンサス作成に役立てる方針とした。

### 1)消化管・肝胆膵原発 NEC を対象とした理由

NEC は原発臓器によらず小細胞肺癌に準じたレジメンで治療することが各種ガイドラインで推奨されており、NEC の治療開発を臓器横断的に行う妥当性を示す一つの根拠である。また、疾患の頻度を考えると各臓器個別に治療開発を行うのは非現実的であり、実際、NEC に対する比較的大規模な臨床試験である、Minnie-Pearl Cancer Research Network Study(2.2.2.にて後述)でも、臓器横断的に治療開発が行われた<sup>27</sup>。

一方で臓器ごとの実際の臨床像がどの程度異なるのかが十分解明されていない点、本試験は国内初のランダム化試験であり、現時点では本疾患に対する国内の臨床試験基盤整備が十分に整っていない点などを

勘案すると、婦人科や泌尿器科領域を含む全臓器横断的な研究を計画するのはハードルが高い。以上より、臨床像や合併症の種類に比較的共通点の多い消化器全体を対象とした。

山口・町田らの多施設共同観察研究によると、消化管原発の NEC と比較して、肝胆膵原発の NEC の予後は有意に不良(MST 13.0 か月 vs. 7.9 か月)であったが、原発臓器(消化管 vs. 肝胆膵)を割付調整因子としてランダム割付を行うことで、レジメンの有効性を正当に評価することは可能と判断した。以上より消化管・肝胆膵原発両者を本試験の一つの対象集団とし、臓器ごとの違いはサブグループ解析で探索的に検討することとした。

## 2) 肝臓 NEC (肝臓原発もしくは原発不明の肝転移) を対象に含めた理由

NEC の中でも肝臓原発は極めて稀であり、具体的な発生頻度や他の臓器との違いについては報告がなく、症例報告とそのレビューのみである。また、肝臓は他臓器原発腫瘍の転移先として主要な臓器の一つであるため臨床的に肝臓に腫瘍が見つかった場合、実際には他臓器に原発巣が存在するケースが多い。そのため十分な原発巣検索なしに肝臓原発と判断すべきではない。一方で、極めて稀であるが、肝臓原発の NEC の報告も存在する<sup>28</sup>。十分な原発巣検索が行われた上で、肝以外に原発巣となりえる病変が指摘されない場合、「肝臓原発 NEC」なのか、「肝病変は転移巣であり、原発は不明」なのか、については現実的には区別不能である。本試験では、このように「肝臓にのみ同定可能な病変がある」場合を便宜的に「肝臓 NEC (肝臓原発もしくは原発不明の肝転移)」と呼ぶこととする。原発巣の精査としては、NCCN ガイドライン<sup>19</sup>や ENETS ガイドライン<sup>20,21</sup>において FDG-PET の有用性が示されているため、本試験でも FDG-PET での原発巣の精査を行う。また、原発不明癌の診断手順を参考に、耳鼻科(頭頸部)診察、泌尿器科診察(男性のみ、婦人科診察(女性のみ)による原発巣精査も行うこととする。

このような肝臓 NEC (肝臓原発もしくは原発不明の肝転移) (定義は 3.6 を参照) は解剖学的な観点からも想定される腫瘍関連合併症は他の消化器原発 NEC と同じであり、消化器原発として扱うことに問題はない。

## 3) 切除不能または再発例を対象とした理由

遠隔転移または再発例は、「2.1.4 病期別の標準治療と予後の概略」で述べたとおり、全身化学療法の適応となる。局所進行例は、重要な脈管が近傍に存在する膵や胆道原発の場合に特に見られやすく、このような局所進行例に対しては、NCCN ガイドライン上では小細胞肺癌の治療に準じた化学放射線療法が提示されているが<sup>19</sup>、ENETS ガイドラインでは明示されていない<sup>21</sup>。現実的には原発臓器(照射範囲)が多岐にわたる NEC において、併用すべき化学療法レジメンとその至適投与量、放射線の照射線量、有効性、安全性に関する十分な情報はない。そのため、化学放射線療法がコンセンサスの得られた標準治療とは言えず、食道原発のように狭窄症状が高頻度に起こる病態以外は、遠隔転移に準じた全身化学療法も広く行われている。そのため、局所進行例も含めた切除不能例または再発例を対象とした。

「3.6. 切除不能 NEC の定義」に、JCOG における全身化学療法の臨床試験のプロトコール(食道 JCOG0807、胃 JCOG1013 および JCOG1002、胆道 JCOG0805、膵 JCOG1106)を参考に要約した切除不能の定義を示す。なお、大腸原発の腺癌に関しては、肝転移や肺転移例においては根治切除も検討されるが、NEC の遠隔転移例は切除の適応とはされないため、「Stage IV」を切除不能の定義とし、十二指腸原発、小腸原発、虫垂原発もそれに準じた。さらに、食道原発 NEC に関しては、Stage IV であっても胸部食道腫瘍における鎖骨上リンパ節転移例は化学放射線療法が良い適応であり、本試験の対象とはしない。

## 4) NEC における新分類の扱いについて

近年 WHO2010 年分類の NEC (ENETS の G3) をさらに、「形態学的に NET 同様の像を示すが増殖活性が Grade 3 の腫瘍」と「形態学的に異型度の強い(以前に低分化型内分泌細胞癌と分類されていた) Grade 3 腫瘍」に細分化する案<sup>29,30</sup>や、Ki67 指数 20-50%と 50%以上に細分化する案が<sup>11,19</sup>提唱されている。しかし、現時点では定まったものではなく、本試験では WHO2010 年分類を用いることとする。ただし、病理中央診断用に収集した検体を活用して、探索的に Grade 分類と形態学的な分化度を加味した分類に関する検討を行うこととする。

## 2.2. 対象に対する標準治療

現在切除不能・再発 NEC を対象とした薬物療法において、ランダム化比較試験により有効性が証明された標準治療は存在しない。しかし病理像、臨床像の類似性から、小細胞肺癌に準じて治療が試みられ、小規模の臨床試験や観察研究の治療成績が報告されてきた。

### 2.2.1. 小細胞肺癌における標準治療

進展型 (extensive disease: ED) 小細胞肺癌に対する初回化学療法はシスプラチンを中心とする多剤併用療法が標準治療である。欧米ではサイクロフォスファミド/ドキソルビシン/ビンクリスチン併用療法 (CAV 療法) が 1970 年代に標準治療として確立されたが、1980 年代後半よりエトポシド/シスプラチン併用療法 (EP 療法) が導入された。EP 療法について CAV 療法と比較試験が行われ、EP 療法の生存期間に関する優越性は示されなかったが、ほぼ同等の奏効割合 (CAV 51% vs. EP 61%) と MST (CAV 療法 8.3 か月 vs. EP 療法 8.6 か月) が示され、毒性 (粘膜炎、間質性肺炎、血液毒性など) が軽いことから、EP 療法が標準治療と扱われるようになった<sup>31</sup>。その後 JCOG 肺がん内科グループにて「進展型小細胞肺癌に対する EP 療法とイリノテカン/シスプラチン併用療法 (IP 療法) の比較試験 (JCOG9511)」が行われ、MST が 9.4 か月 vs. 12.8 か月 ( $p=0.002$ ) と IP 療法は有意に全生存期間で優れることが報告された<sup>32</sup>。しかし、米国を中心に行われた 2 つの大規模の追試では、IP 療法の EP 療法に対する優越性は示されず、海外では IP 療法は標準治療とはされていない<sup>33,34</sup>。また、2012 年の米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology: ASCO) では、IP 療法に対するアムルビシン/シスプラチン併用療法 (AP 療法) の非劣性を検証するランダム化試験 (JCOG0509) の結果が報告されたが、AP 療法は有意に IP 療法よりも劣っていた<sup>35</sup>。現在 JCOG 肺がん内科グループでは、IP 療法を進展型小細胞肺癌に対する標準治療としている。

### 2.2.2. 肺外 NEC に対する標準治療

肺外 NEC については、CAV 療法、EP 療法、IP 療法、その他多剤併用療法に関する報告が散見されるが、観察研究の報告が中心である。本疾患の概念や分類法が統一化される以前の報告ばかりであるため、NEC (anaplastic type)、NET (poorly differentiated type)、肺外小細胞癌といった名称が用いられているが、これらの表現は NEC とほぼ同様の疾患群を対象としていると推定される。肺外 NEC に対する EP 療法の前向き研究の報告はない。観察研究では奏効割合 42-67%、MST が 15-19 か月と報告されている (表 2.2.2.a)。一方、IP 療法に関しては観察研究と臨床試験の結果が報告され、奏効割合 7-83%、MST が 10.1-22.6 か月と報告されている (表 2.2.2.b)。以上のように、肺外 NEC においては、EP 療法と IP 療法の観察研究および小規模の臨床試験の報告のみである。肺外 NEC における臨床試験で最も登録数の多いものは、Minnie-Pearl Cancer Research Network Study で、カルボプラチン/エトポシド/パクリタキセルの 3 剤併用療法の有効性が評価された。この 3 剤併用療法の奏効割合は 53% であり、MST は 14.5 か月とまずまずの成績を示したが、毒性が強く、また EP 療法の過去の成績を明らかに上回るものではなかったため、このレジメンは標準治療とはみなされていない<sup>27</sup>。

2014 年 NCCN ガイドラインでは、肺外 NEC に対しては小細胞肺癌に準じたレジメンが推奨されており、小細胞肺癌のガイドラインには推奨レジメンとして、EP 療法と IP 療法の両者が記載されている。

従って、肺外 NEC のみなし標準治療は EP 療法もしくは IP 療法である。

表 2.2.2.a. NEC に対する EP 療法 (観察研究)

報告年/報告者	対象	N(人)	奏効割合	MST
1991/ Moertel <sup>18</sup>	膵・消化管 NEC (anaplastic type)	18	67%	19 か月
1999/ Mitry <sup>36</sup>	膵・消化管 NEC	41	42%	15 か月
2001/ Marie-Louise <sup>37</sup>	膵 NET (well 11 人, poorly 4 人) 消化管カルチノイド 21 人	33	18%	19 か月
1994/ Lo Re G <sup>38</sup>	肺外小細胞癌	13	69%	NE
2010/ Iwasa <sup>39</sup>	肝胆膵 NEC	21	14%	7.3 か月
2012/ Yamaguchi <sup>10</sup>	消化管 NEC	12	75%	14 か月
2012/ Yamaguchi <sup>10</sup>	肝胆膵 NEC	34	12%	6.9 か月
2012/ Sorbye <sup>11</sup>	消化器原発 NEC (原発不明含む)	129	31%	12 か月

表 2.2.2.b. NEC に対する IP 療法(網掛けは臨床試験、それ以外は観察研究)

報告年/報告者	対象	N(人)	奏効割合	MST
2003/ Hou <sup>40</sup>	NEC(消化管-80%)	18	43%	NE
2005/ Chin <sup>41</sup>	食道 NEC	12	83%	14 か月
2011/ Okita <sup>42</sup>	胃 NEC	12	75%	22.6 か月
2012/ Yamaguchi <sup>10</sup>	消化管 NEC	142	51%	13.4 か月
2012/ Yamaguchi <sup>10</sup>	肝胆膵 NEC	18	39%	10.1 か月
2006/ Kulke <sup>43</sup>	膵・消化管 NEC (NET G1/G2 含む)	15	7%	11.4 か月
2008/ Mani <sup>44</sup>	膵・消化管 NEC	20	58%	NE
2008/ Jin <sup>45</sup>	肺外 NEC	15	67%	11.4 か月

表 2.2.2.c. NEC に対するカルボプラチン/エトポシド/パクリタキセル 3 剤併用療法の第 II 相試験

報告年/報告者	対象(内訳)	N(人)	奏効割合	MST
2006/ Hainsworth <sup>27</sup>	NEC (大腸:9、肺:7、皮膚:4、膵臓:3、胆嚢:1、 甲状腺:1、胃:1、食道:1、子宮内膜:1、上 顎洞:1、前立腺:1、原発不明:48)	78	53%	14.5 か月

### 2.2.3. 消化管・肝胆膵原発 NEC における標準治療

肺外 NEC において臓器別の治療開発は行われておらず、消化管・肝胆膵原発 NEC のみなし標準治療も EP 療法と IP 療法である。両治療ともみなし標準治療であるが、本試験では両治療とも試験治療と扱うことから、EP 療法と IP 療法の期待される効果と予期される有害反応は「2.3.2.本試験の試験治療」に記載した。

各治療法が国内外でどの割合で用いられているのか、現状について記す。山口・町田らの多施設共同研究によると、IP 療法が全化学療法施行例 258 人のうち 160 人(62%)と最も多く行われ、次に多いのが EP 療法(46 人、18%)であった。消化管原発 NEC では 92%(142 人/154 人)が IP 療法、肝胆膵原発 NEC では 65%(34 人/52 人)が EP 療法と、大きな偏りが見られるが、施設・担当医ごとの判断や好みで治療法が選択されているのが現状である。また、投与スケジュールにおいても、必ずしも小細胞肺癌に準じた投与方法で投与されているわけではない。IP 療法に関しては使い慣れているという理由で、胃癌に対して行われる投与方法(JCOG9912 レジメン)を使用している施設もあり、統一はとれていない。一方、NORDIC NEC study では EP 療法が全化学療法施行例 252 人のうち 129 人(51%)と最も多く行われ、次いでカルボプラチン+エトポシド療法(67 人、27%)であり、プラチナ+エトポシド併用療法が多く使用されており、本邦における治療法の選択とは異なる<sup>11</sup>。

## 2.3. 治療計画設定の根拠

### 2.3.1. 薬剤

#### 1)エトポシド

DNA の高次構造の変換を触媒する酵素であるトポイソメラーゼのうち、トポイソメラーゼ II を阻害することにより抗腫瘍効果を発揮する。主な毒性は骨髄抑制、悪心・嘔吐、脱毛、口内炎である。

#### 2)シスプラチン

重金属プラチナの錯イオン体であり、二本鎖 DNA を cross link することにより、抗腫瘍効果を示す。放射線治療や種々の薬剤との相乗効果が示されていること、単独での骨髄毒性が少ないことから、現在、肺癌治療の中心的薬剤となっており、NEC においても Key drug の一つと考えられている。悪心・嘔吐、腎毒性、神経毒性がある。腎毒性防止のため、投与前後に十分な輸液を必要とする。

#### 3)イリノテカン

わが国で開発された、DNA 合成を阻害するトポイソメラーゼ I 阻害剤である。ヒトの肝および各組織において、カルボキシエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に直接変換される。SCLC に対し単独でも高い抗腫瘍効果を示すことから、NEC においても日常臨床で多用されている。下痢、骨髄抑制が用量制限毒性である。その他、悪心・嘔吐、間質性肺炎などを認める。

## 2.3.2. 本試験の試験治療

## 1) エトポシド/シスプラチン併用療法(EP療法)

山口・町田らの多施設共同研究では消化管原発 NEC における EP 療法の奏効割合は 75%(9 人/12 人)、MST は 14 か月であった。肝胆膵原発 NEC における EP 療法の奏効割合は 12%(4 人/34 人)、MST は 6.9 か月であった。安全性に関しては、山口・町田らの多施設共同研究によると、消化管・肝胆膵原発 NEC を対象として一次治療として行われた EP 療法(N=46)では治療関連死は認められず、毒性による中止は 6.5%に認められた。毒性の詳細については調査対象としなかったため不明である。岩佐らが行った、国立がん研究センター中央病院で治療された肝胆膵原発の NEC に対する EP 療法の観察研究(N=21)では、主な Grade 3/4 の有害事象は好中球減少(90%)、嘔気(33%)、食欲不振(24%)であった。Grade 3 の発熱性好中球減少症が 8 人(38%)に観察された<sup>39)</sup>。参考として、小細胞肺癌を対象とした JCOG9511 試験における EP 療法の毒性について表 2.3.2.に示す(JCOG の毒性規準 Grade 3 以上)。

表 2.3.2. 小細胞肺癌を対象とした試験における EP 療法、IP 療法の毒性\*

※岩佐らの報告、JCOG0509:CTCAE v3.0 Grade 3 以上、JCOG9511:JCOG 毒性規準 Grade 3 以上

	EP 療法		IP 療法	
	岩佐らの報告 <sup>34)</sup>	JCOG9511 <sup>27)</sup>	JCOG9511 <sup>27)</sup>	JCOG0509 <sup>30)</sup>
好中球減少	90%	92.2%	65.3%	58.5%
白血球減少	71%	51.9%	26.7%	22.5%
ヘモグロビン減少	29%	29.9%	26.7%	23.2%
血小板減少	24%	18.2%	5.3%	2.1%
下痢	0%	0%	16%	7.7%
吐き気	33%	6.5%	13.3%	6.3%
AST 上昇	19%	2.6%	0%	-
ALT 上昇	24%	3.9%	4%	-
ビリルビン上昇	19%	0%	0%	-
クレアチニン上昇	0%	0%	0%	-
末梢性神経障害	0%	0%	0%	-
発熱性好中球減少症	38%	0%	0%	1.4%

EP 療法の具体的な投与スケジュール・投与量に関しては、いくつかの報告があり、小細胞肺癌の NCCN ガイドラインでも 4 つの投与方法が記載されている。どの投与方法が最も優れているかはわかっておらず、NEC に対しても報告によって投与方法はさまざまである。本邦では JCOG9511 での EP 療法の投与方法が NEC においても使用されることが多いため、本試験でもその投与方法に従う。コース数に関しては、小細胞肺癌ではシクロフォスファミドを含む併用化学療法 4 コースと 8 コースの比較試験の結果、長期間治療を続けても効果が乏しいと報告されており<sup>46)</sup>、JCOG9511 でも 4 コースを規定としている。消化管・肝胆膵原発 NEC においては、そのような比較試験はなく、むしろ化学療法の効果を認め、かつ毒性が許容範囲である場合に、一次化学療法を中止の方が良いという根拠はない。小細胞肺癌と異なり奏効が得られにくく、化学療法終了後速やかに原病の再増悪をきたしうる NEC に対しては効果が持続する限り続けるほうが患者のメリットにつながる可能性が高い。

また、シスプラチンには蓄積毒性として末梢神経障害や聴覚障害、腎障害が知られているが、NEC の治療選択肢が極めて少ないことを考慮すると、安全性が十分に確認されていれば、できる限り治療継続が可能な設定が望ましい。以上より本試験ではプロトコル治療中止規準を厳格に設けることで安全性を担保し、総投与量の制限やコース数の規定は設けないこととした。

## 2) イリノテカン/シスプラチン併用療法(IP療法)

山口・町田らの多施設共同研究では消化管原発 NEC における IP 療法の奏効割合は 51%(73 人/142 人)、MST は 13.4 か月であった。肝胆膵原発 NEC の IP 療法の奏効割合は 39%(7 人/18 人)、MST は 10.1 か月であった。160 人中、治療関連死は認めず、一次化学療法での毒性による中止は 11.2%に認められた。毒性の詳細については収集していない。参考として、小細胞肺癌を対象とした JCOG9511 および JCOG0509 における IP 療法の毒性について表 2.3.2.に示す。

IP 療法の具体的な投与方法に関しては、いくつかの報告があり、小細胞肺癌の NCCN ガイドラインでも 2 つの投与方法が記載されている。どの投与方法が最も優れているかはわかっておらず、NEC に対しても報告によって投与方法はさまざまである。本邦では JCOG9511 での IP 療法の投与方法が小細胞肺癌での標準治療とみなさ