

論 文 内 容 要 旨

題目 A phase I/II study of fixed-dose-rate gemcitabine and S-1 with concurrent radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer

(局所進行膵癌に対するゲムシタピン定速静注及び S-1 併用化学放射線療法の第 I / II 相試験)

著者 Takahiro Goji, Tetsuo Kimura, Hiroshi Miyamoto, Masanori Takehara, Kaizo Kagemoto, Yasuyuki Okada, Jun Okazaki, Yoshifumi Takaoka, Yoshihiko Miyamoto, Yasuhiro Mitsui, Sayo Matsumoto, Tatsuhisa Sueuchi, Kumiko Tanaka, Yasuteru Fujino, Toshi Takaoka, Shinji Kitamura, Koichi Okamoto, Masako Kimura, Masahiro Sogabe, Naoki Muguruma, Toshiya Okahisa, Yasuhiro Sato, Tamotsu Sagawa, Koji Fujikawa, Yasushi Sato, Hitoshi Ikushima, Tetsuji Takayama

平成 27 年 9 月発行 Cancer Chemotherapy and Pharmacology
第 76 巻第 3 号 615 ページから 620 ページに発表済

内容要旨

膵癌は最も予後不良な悪性腫瘍の 1 つである。ほとんどの膵癌は切除不能の状態と診断されるが、このうち約 1/3 は局所進行膵癌である。局所進行膵癌に対する化学放射線療法（以下 CRT）は、従来 fluorouracil と放射線治療の併用が中心であったが、治療成績は十分ではなかった。近年、gemcitabine（以下 Gem）や S-1 を用いた CRT が報告されているが標準的な治療法はまだ確立されていない。一方、Gem の投与方法の一つに Gem を比較的緩徐に投与する定速静注投与方法（以下 FDR-Gem）があり、標準的な 30 分投与方法に比べて、放射線治療との相乗効果が高いことが前臨床および臨床研究で報告された。また、切除不能膵癌に対する第 III 相試験では、Gem や S-1 の単剤投与に比べて S-1+Gem 併用療法が高い奏効率を有することが報告された。そこで本研究では、局所進行膵癌を対象に FDR-Gem 及び S-1 併用 CRT の安全性と有効性を評価する臨床第 I/II 相試験を行った。

本試験は多施設共同、非盲検、単一アームの臨床第 I/II 相試験である。第 I 相部分では主要評価項目である推奨用量（以下 RD）を評価し、第 II 相部分で

様式 (8)

は副次評価項目である有害事象、奏効率（以下 ORR）、無増悪生存期間（以下 PFS）、全生存期間（以下 OS）を評価した。対象は組織学的に膵腺癌と診断され、遠隔転移は認められないものの局所に浸潤して切除不能な局所進行膵癌とした。投与スケジュールは S-1 及び放射線照射量を固定し、Gem の dose-escalation を行った。すなわち、S-1 60 mg/m²/day 内服（day1-14、day22-35）、Gem 300-400 mg/m² 5 mg/m²/min 点滴静注（day1、8、22、29）、放射線 1回 1.8 Gy（5日/週）28回、計 50.8 Gy 照射した。

2008年9月から2013年2月までに25症例を登録した。患者背景は、年齢中央値68歳、男/女=11/14、Performance Status 0/1/2=12/12/1、占拠部位頭部：体尾部=11：14、平均腫瘍径42mm、UICC-TNM分類IIA/II B/III=3/2/20であった。第I相部分では8例の症例を登録し、Gem 300 mg/m²（level1）または400 mg/m²（level2）を投与し、RDは300 mg/m²と設定した。容量制限毒性は好中球減少及び血小板減少であった。第II相部分では17症例を対象にRDで治療を行い、Grade3/4の有害事象として白血球減少48%、血小板減少20%、食欲不振12%、嘔気4%を認めた。敗血症による治療期間中の死亡を1例認めた。有効性はORR 25%、PFS中央値11.0か月、OS中央値16.0か月であった。

以上より、本試験で行った局所進行膵癌に対するFDR-Gem及びS-1併用CRTは十分な忍容性を有することが明らかとなった。また、第I/II相試験ではあるものの有効性も比較的高いことから、今後更なる臨床試験に進むことが期待される。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1332 号	氏名	池田 敬洋
審査委員	主査 島田 光生 副査 原田 雅史 副査 石澤 啓介		

題目 A phase I/II study of fixed-dose-rate gemcitabine and S-1 with concurrent radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer
 (局所進行膵癌に対するゲムシタビン定速静注及び S-1 併用化学放射線療法第 I / II 相試験)

著者 Takahiro Goji, Tetsuo Kimura, Hiroshi Miyamoto, Masanori Takehara, Kaizo Kagemoto, Yasuyuki Okada, Jun Okazaki, Yoshifumi Takaoka, Yoshihiko Miyamoto, Yasuhiro Mitsui, Sayo Matsumoto, Tatsuhisa Sueuchi, Kumiko Tanaka, Yasuteru Fujino, Toshi Takaoka, Shinji Kitamura, Koichi Okamoto, Masako Kimura, Masahiro Sogabe, Naoki Muguruma, Toshiya Okahisa, Yasuhiro Sato, Tamotsu Sagawa, Koji Fujikawa, Yasushi Sato, Hitoshi Ikushima, Tetsuji Takayama
 平成 27 年 9 月発行 Cancer Chemotherapy and Pharmacology 第 76 巻第 3 号 615 ページから 620 ページに発表済
 (主任教授 高山 哲治)

要旨 膵癌はもっとも予後不良な癌種の一つで、診断されたときには既に切除不能であり、このうち約 1 / 3 は局所進行膵癌である。局所進行膵癌は膵周囲に浸潤して切除不能であるが遠隔転移を認めないため、現在の本邦のガイドラインでは、化学療法と放射線治療を組み合わせる化学放射線療法(以下CRT)または化学療法単独を推奨している。しかし、CRTにおいては有効性や安全性の高い治療方法が未だ十分に検討されていない。

申請者らは、組織学的に膵腺癌と診断され、遠隔転移は認めず局所に浸潤して切除不能な局所進行膵癌を対象として、S-1 (60

mg/m²/day内服)及び放射線照射量(1.8 Gy/日、28回、計50.4 Gy)を固定し、ゲムシタピン定速静注(以下FDR-Gem)のdose-escalation(300-400 mg/m²、5 mg/m²/min 点滴静注(day1、8、22、29))を行い、CRTの推奨容量、安全性、有効性を評価する臨床第I/II相試験を行った。主要評価項目は推奨容量、副次評価項目は有害事象、奏効率、無増悪生存期間、全生存期間とした。得られた結果は以下の如くである。

1. 多施設より第I相部分に8例、第II相部分に17例、計25例を登録した。年齢中央値68歳、男/女=11/14、Performance Status 0/1/2=12/12/1、占拠部位は頭部:体尾部=11:14、平均腫瘍径42 mm、UICC-TNM分類IIA/II B/III=3/2/20であった。
2. 推奨容量はGem 300 mg/m² (5 mg/m²/分)、day 1、8、22、29、S-1 60 mg/m²、day 1-14、22-35、放射線照射 1.8 Gy/日、28回、計50.4 Gy であった。
3. 有害事象に関しては、Grade 3/4の有害事象として白血球減少48%、血小板減少20%、食欲不振12%、嘔気4%を認めた。
4. 有効性に関しては、奏効率25%、無増悪生存期間及び全生存期間の中央値はそれぞれ11ヶ月と16ヶ月であり、良好な治療成績が得られた。

以上より、本臨床試験により局所進行膵癌に対するFDR-Gem及びS-1併用CRTの安全性及び有効性が示された。本研究は、局所進行膵癌の新たな治療法開発に有益な示唆を与えており、その臨床的意義は大きく学位授与に値すると判断した。