

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11545

研究課題名(和文) 機能性食品(AHCC)による膵癌治療成績改善を検証する 二重盲検無作為化比較試験

研究課題名(英文) A double-blinded RCT for investigating clinical efficacy of AHCC in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma

研究代表者

里井 壯平 (SATOI, Sohei)

関西医科大学・医学部・教授

研究者番号：90340695

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：術前精査にて切除可能または切除境界膵癌と診断し、切除を企図して術前治療後に膵切除手術をおこなう患者に対する機能性食品AHCC (a standardized extract of cultured *Lentinula edodes* mycelia (ECLM) 担子菌培養抽出物) 経口投与併用療法の有用性を、AHCC非投与を対照として、多施設共同第II相二重盲検無作為化比較試験で検証する。
主要評価項目は2年無再発生存率である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

切除可能膵癌の標準治療のひとつは術前補助治療後の切除+術後補助治療であるが、集学的治療の完遂率は必ずしも高くない。そこで免疫機能や栄養改善をきたす可能性のあるAHCC(健康食品)を術前後に投与し、その治療効果を二重盲検無作為化比較試験で証明することが今回の研究の目的である。術前後の補助治療の完遂率が高くなり、予後に影響を与えることが判明すれば新しい標準治療として、多くの患者さんや医療スタッフに恩恵をもたらす可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Functional food AHCC (a standardised extract of cultured *Lentinula edodes* mycelia (ECLM) basal cell culture extract) in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer, who intend to undergo resection followed by preoperative treatment. A multicentre, phase II, double-blind, randomised, controlled trial to evaluate the efficacy of orally administered combination therapy in patients undergoing pancreatotomy. Primary endpoint; 2-year recurrence-free survival (DFS), Secondary endpoints: pre-treatment completion rate and Dose intensity, post-operative adjuvant induction rate and completion rate and Dose intensity, pre-treatment response rate and tumour marker reduction rate, safety profile (adverse events), 2-year overall survival (OS), pre- and post-operative nutritional assessments (Neutrophil to lymphocyte ratio, Prognostic nutrition index, C-Reactive protein to albumin ratio, Modified Glasgow prognostic score, Platelet to lymphocyte ratio)

研究分野：肝胆膵外科

キーワード：切除可能膵癌 切除境界膵癌 集学的治療 栄養療法 AHCC

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵がんは代表的な難治性のがんで、5年生存率は約5%と推測されている。また、2017年の膵がんによる死亡率数は約34,000人であり、我が国におけるがん死の第4位である。

膵腫瘍は組織学的には、外分泌腫瘍と内分泌腫瘍とに分けられ、更に外分泌腫瘍は嚢胞腫瘍、膵管内腫瘍、異型過形成及び上皮内がん、浸潤性膵管がん、腺房細胞腫瘍に細分される。組織学分類がなされた膵がんの約90%は浸潤性膵管がんであり、その中で最も頻度の高い組織型は管状腺がんである。膵がん患者は、自覚症状が黄疸、腹痛・背部痛、食欲不振、消化管出血、体重減少などがあるものの、膵がんの特異的な症状ではないため、画像診断の進歩がみられた現在でも、早期診断が困難である。膵がん患者の生存率が不良な原因は、多くの患者が腹痛、黄疸、糖尿病の増悪などが契機となって切除不能な進行がんの状態と診断され、また治癒切除が行われた患者においても術後早期に再発することが多いためと考えられている。したがって、膵がんの生存期間を延ばすには、放射線療法や化学療法などの非手術療法の発展が必須であるが、十分な治療効果を有する療法はないのが現状である。

近年、切除可能もしくは切除境界膵癌に対する切除を企図した術前化学療法の試みが世界中で行われている。我が国では切除不能/切除境界膵癌(BR-Aは除く)を対象とした多施設第II/III相試験(Prep-02/JSAP-05試験)において、intention-to-treat解析によりGemcitabine+S-1による術前補助療法群で手術単独群に対して全生存率が有意に良好(HR=0.72、p=0.015)であることが示された。本試験に登録された症例のうち約8割が切除可能膵癌であり、切除可能膵癌のみでのサブグループ解析でも全体での解析同様に良好な結果であったことを受け、現在我が国のガイドラインでは切除可能膵癌には術前治療を行うことが推奨されている。

膵癌治療のむずかしさの一つは他の消化器癌手術に比べて膵切除手術の侵襲とリスクが大きいことにある。化学療法後の手術では合併症が増加するとも報告されている。また膵切除術後はQuality of lifeの低下と栄養不良をきたしやすく、術後合併症により術後補助化学療法が導入できない場合もあり、これらは予後を悪化させる因子である。つまり術前補助化学療法における有害事象軽減によりその後の膵切除手術における安全性を向上させ、さらに術後の栄養状態を改善させ術後補助療法を完遂することが膵癌の予後向上につながると思われる。本研究では、この点に着目して新たな膵癌標準治療の確立を目指す。

2. 研究の目的

術前精査にて切除可能または切除境界膵癌と診断し、切除を企図して術前治療後に膵切除手術をおこなう患者に対する機能性食品AHCC(a standardized extract of cultured Lentinula edodes mycelia (ECLM)担子菌培養抽出物)経口投与併用療法の有用性を、AHCC非投与を対照として、多施設共同第II相二重盲検無作為化比較試験で検証する。

3. 研究の方法

対象症例(主な選択基準)は腺癌又は腺扁平上皮癌と組織学的または細胞学的に確認されている膵臓癌で、膵癌取扱い規約第7版で切除可能(R)または切除境界(BR)の患者。手術を企図した術前治療を行う患者。年齢20歳以上、PSが0-2の患者。原疾患に対する既往治療(放射線療法、化学療法、免疫療法等)を受けていない患者。

治療プロトコルは、AHCC群では登録時よりAHCC 1gを1日3回(3g/日)連日経口摂取する。また術後経口摂取が可能となった段階からAHCCを同量経口摂取する。

両群で術前補助療法はゲムシタピン+S-1療法、またはゲムシタピン+ナブパクリタキセル療法を2コース行うこととする。術後補助療法はS-1療法を4週投薬2週休薬で4コース行う。対照群はAHCC群と同様の方法でプラセボ薬を服用する。

- ・ Primary endpoint (主要評価項目): 2年無再発生存率 (DFS)
- ・ Secondary endpoint (副次評価項目): 術前治療完遂率と Dose intensity、術後補助療法導入率および完遂率と Dose intensity、術前治療奏効率および腫瘍マーカー減少率、安全性 (有害事象)、2年全生存率 (OS)、術前治療前後および術後補助療法前後の栄養評価項目 (Neutrophil to lymphocyte ratio、Prognostic nutrition index、C-Reactive protein to albumin ratio、Modified Glasgow prognostic score、Platelet to lymphocyte ratio)

本試験デザインの設定根拠

本研究では世界初の切除可能・境界膵癌に対する AHCC の有用性を検証する多施設共同第 II 相二重盲検無作為化比較試験を計画した。AHCC は有害事象が極めて少ないことから、最新のエビデンスに基づく術前術後補助化学療法と併用可能である。

本臨床試験では、AHCC 投与群 (115 名) と非投与群 (115 名) の 2 年無再発生存率 (DFS) を主要評価項目とし、AHCC 摂取の優越性を検証する。つまり AHCC が抗癌剤の supportive drug として膵癌の標準治療である術前や術後補助治療の完遂率を上げて、生存率に寄与するかどうかを検証する。またその治療効果を検証するため、副次評価項目として術前および術後補助療法前後の有害事象低減ならび Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR)、Prognostic nutrition index (PNI) などの栄養評価項目の改善効果を検証する。さらに付随研究として AHCC 投与が膵癌患者の腸内細菌叢に与える影響を核酸配列解析における革新的技術であるナノポアシーケンサー MinION を使った網羅的な種レベルの病原菌同定法を用いて検証する。

関西医科大学外科は年間 120 例以上の膵切除を行う High volume center である。その他に全国の High volume center 7 施設の協力を得て、AHCC 膵癌臨床試験グループを組織した。登録期間 2 年間で 230 例の集積が可能である。その後 2 年間の観察期間を経て、速やかに結果を公表する。膵癌は難治癌であり、本研究による新たな膵癌治療が速やかに臨床応用されることが期待される。

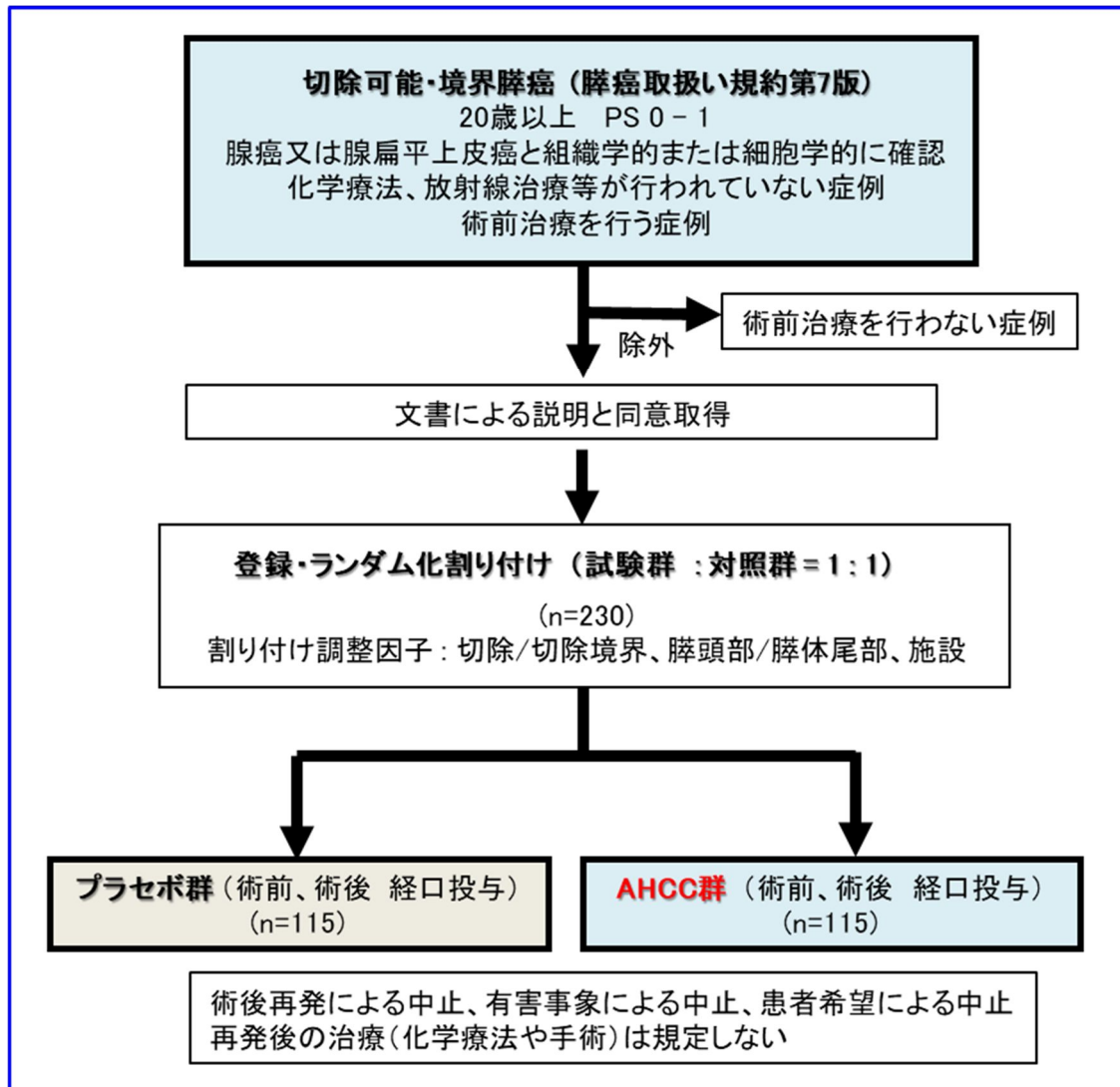
本研究の意義

現在膵癌以外の他の消化器癌では、分子標的治療薬や免疫療法が効果を上げている。膵癌では分子標的治療薬 Erlotinib が全生存期間を延長した。しかしその差はわずかであり (6.2 ヶ月 vs 5.9 ヶ月、HR=0.82 P=0.038)、さらにこの後有効な分子標的治療薬は登場していない。また、近年免疫チェックポイント阻害剤が登場し胃癌などですでに実臨床に導入されているが、膵癌に有効な免疫療法はいまだ存在しない。このように膵癌では治療選択肢が少なく切除例でも長期生存が得難いのが現状である。本研究により、有害事象が極めて起きにくい安全性の高い機能性食品が、膵癌に対する集学的治療のあらたな一手段となることを示せる可能性がある。

本研究は世界初の切除可能・境界膵癌に対する AHCC の有用性を検証する多施設共同第 II 相二重盲検無作為化比較試験である。本試験で AHCC の治療効果が確認された場合、日・米・独・中・韓・台の high volume center と共同で世界レベルでの第 III 相試験を計画している。AHCC の製造工程およびマネジメントは ISO9001:2008、ISO22000:2005 を含む国際的な品質や安全の標準化を厳守している。また、日本国内では財団法人日本健康・栄養食品協会の健康補助食品 GMP を取得し、製造設備は医薬品製造に用いられる設備を導入するなど、厳格なシステムによって品質管理がなされている。AHCC は本邦で精製され、すでに世界主要国で販売されており、膵癌領

域でのエビデンスの構築によりその販路がさらに拡大され本邦の輸出商品として重要な位置を占める可能性がある。

試験のデザイン



4. 研究成果

切除性分類・腫瘍局在・施設を層別化因子として、AHCC群115名とプラセボ投与の対照群115名の2年無再発生存率を比較する。2020年8月28日に第1例目の登録があり、2023年3月末日時点で230名の登録があり、試験の登録を終了することができた。これから2年間の観察期間に入り、その後データ解析を行って成果を公表する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Daisuke Hashimoto, Sohei Satoi, Hideki Ishikawa, Yasuhiro Kodera, Keiko Kamei, Satoshi Hirano, Tsutomu Fujii, Kenichiro Uemura, Akihiko Tsuchida, Suguru Yamada, Tomohisa Yamamoto, Kiichi Hirota, Mitsugu Sekimoto	4. 巻 23
2. 論文標題 Efficacy of active hexose correlated compound on survival of patients with resectable/borderline resectable pancreatic cancer: a study protocol for a double-blind randomized phase II study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Trials	6. 最初と最後の頁 135-145
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13063-021-05934-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Hashimoto D, Satoi S, Yamamoto T, Yamaki S, Ishida M, Ryota H, Sakaguchi T, Hirooka S, Inoue K, Sekimoto M.	4. 巻 51
2. 論文標題 Nutritional impact of active hexose-correlated compound for patients with resectable or borderline-resectable pancreatic cancer treated with neoadjuvant therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 1872-1876
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00595-021-02308-3. Epub 2021 Jun 4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 橋本大輔
2. 発表標題 多施設共同二重盲検無作為化第II相比較試験を立ち上げて
3. 学会等名 第121回日本外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋本大輔
2. 発表標題 膵癌術前治療における機能性食品AHCCの併用効果
3. 学会等名 第15回膵癌術前治療研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山木 壮
2. 発表標題 膵癌術前治療における機能性食品AHCCの併用効果
3. 学会等名 第52回日本膵臓学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Daisuke Hashimoto
2. 発表標題 Nutritional impact of active hexose correlated compound for patients with resectable/borderline resectable pancreatic cancer treated with neoadjuvant therapy
3. 学会等名 2022 Annual Meeting of Pancreas Club
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	永川 裕一 (NAGAKAWA Yuichi) (20349484)	東京医科大学・医学部・主任教授 (32645)	
研究分担者	松本 逸平 (MATSUMOTO Ippei) (30379408)	近畿大学・医学部・准教授 (34419)	
研究分担者	山田 豪 (YAMADA Suguru) (30467287)	名古屋大学・医学系研究科・講師 (13901)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	平野 聡 (HIRANO Satoshi) (50322813)	北海道大学・医学研究院・教授 (10101)	
研究分担者	上村 健一郎 (UEMURA Kenichiro) (60379873)	広島大学・医系科学研究科(医)・准教授 (15401)	
研究分担者	山本 智久 (YAMAMOTO Tomohisa) (60548585)	関西医科大学・医学部・講師 (34417)	
研究分担者	藤井 努 (FUJII Tsutomu) (60566967)	富山大学・学術研究部医学系・教授 (13201)	
研究分担者	橋本 大輔 (HASHIMOTO Daisuke) (80508507)	関西医科大学・医学部・講師 (34417)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関