

研究課題： 切除可能膵胆道領域がんに対する補助療法の研究

課題番号： H19-がん臨床-一般-014

主任研究者： 国立がんセンター中央病院 副院長

小菅 智男

## 1. 本年度の研究成果

膵がんに対する新しい補助化学療法として S-1 とゲムシタビンとの併用療法を行うことの有用性を検証するための臨床試験について、試験のデザインと研究組織の検討を行い、研究実施計画書を策定し、倫理委員会に承認申請を行った。試験の概要は以下の通りである。

1) 表題：膵がん切除例に対する術後補助療法としてのゲムシタビンと S-1 併用療法(GS療法)の第Ⅰ/Ⅱ相試験

2) 目的：

第Ⅰ相部分：膵がん切除例に対する術後補助療法としての GS 療法の毒性を評価し、投与量規制毒性 (DLT) の発現頻度により第Ⅱ相試験における推奨用量を決定する。

第Ⅱ相部分：膵がん切除例に対する術後補助療法としての GS 療法の有効性と安全性を評価する。

3) 評価項目

第Ⅰ相部分：

Primary endpoint：DLT の発現頻度

第Ⅱ相部分：

Primary endpoint：全生存期間

Secondary endpoints：有害事象、無病生存期間

4) 対象：浸潤性膵管がん肉眼的治癒切除例 (R0、R1)

5) 試験治療方法：

第Ⅰ相部分

- ・ S-1 は、朝食後および夕食後の 1 日 2 回、Day 1-7 の間連日経口投与する。
- ・ ゲムシタビンは Day 1 に 100ml 以上の生理食塩水に溶解して 30 分で点滴静注する。
- ・ 2 週を 1 コースとして 12 コース (24 週間) 投与を継続する。
- ・ 1 回の投与量は下記の表の各レベルに応じて決定する。
- ・ レベル 1 より投与を開始する。各レベル 6 例を登録し、DLT の発現頻度より推奨用量を決定する。
- ・ DLT の評価は 2 コースで行う。

薬剤投与量		
投与レベル	ゲムシタビン 1 回投与量	S-1 1 日投与量
レベル 0	800mg/m <sup>2</sup>	投与量 A を適用
レベル 1 (試験開始用量)	1000mg/m <sup>2</sup>	投与量 A を適用
レベル 2	1000mg/m <sup>2</sup>	投与量 B を適用

S-1 1日投与量(テガフル相当量)		
体表面積	投与量 A	投与量 B
1.25m <sup>2</sup> 未満	60mg *	80mg
1.25m <sup>2</sup> 以上 ~ 1.5m <sup>2</sup> 未満	80mg	100mg
1.5m <sup>2</sup> 以上	100mg	120mg

\*S-1の1日投与量が60mgの場合は、朝40mg、夕20mgを内服する。

## 第II相部分

・第I相部分において推奨用量と決定された投与量レベルを用いる。

### 6) 予定参加者数：

第I相部分：各投与量レベル6例（合計最大18例）

第II相部分：55例（第I相部分の同レベルの患者も含む）

### 7) 実施予定期間：

登録期間：倫理審査承認後より1年6ヶ月

追跡期間：登録期間終了後2年

## 2. 前年までの研究成果

本研究班の前年で、膵がんに対するゲムシタビン単剤を用いた補助化学療法に関する第III相試験を行い、3年間で119例を集積して、無再発生存期間が有意に延長することを示した。

## 3. 研究成果の意義及び今後の発展性

切除可能膵がんに対する術後補助療法は未だに確立しておらず、上述のゲムシタビン単剤による化学療法が実質的な標準治療になりつつある。しかしながら、補助療法による全生存期間の延長効果はわずかであり、より効果の高い治療法が望まれている。2006年8月に膵がんに対する保険適応が認可されたS-1は数少ない化学療法剤のひとつとして期待を持たれており、非切除膵がん症例での臨床試験が進められている。しかし、非切除症例に対する臨床試験の結果、S-1とゲムシタビンの併用療法はゲムシタビン単剤に比べて、効果は高いものの有害事象の程度や頻度も高いことが示唆された。当初は第III相試験を予定していたが、これを考慮して第I相試験から行うことに計画を変更した。

S-1は本邦で開発された薬剤であり、これを用いた補助化学療法の有用性を臨床試験によって検証することは、本邦の臨床家の責務と考えられる。

## 4. 倫理面への配慮

本研究の実施に当たっては、臨床研究に関する倫理指針（平成16年厚生労働省告示第459号）及び研究者が所属する施設で定めた倫理規定等を遵守する。本試験へ参加する研究対象者に対しては、膵がんもしくは胆道がんに対する外科治療の現状と補助化学療法の意義、期待される利益、有害事象などについて十分な説明を口頭および文書を用いて行い、患者自身から文書による同意を得る。同意の撤回は自由であり、それによって不利益を被らないことを保証する。症例登録に参加する全施設において倫理審査委員会の承認を得る。

5. 発表論文

1. Okusaka T, Kosuge T. Systemic Chemotherapy for Pancreatic Cancer. Pancreas 28:301-304, 2004.
2. Kosuge T. A multicenter randomized controlled trial to evaluate the effect of adjuvant cisplatin and 5-fluorouracil therapy after curative resection in cases of pancreatic cancer. Jpn J Clin Oncol 36:159-165, 2006.

6. 研究組織

①研究者名	②分 担 す る 研 究 項 目	③最終卒業学校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属機関及び 現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属機関 における 職名
小菅智男	研究全体の総括、所属施設における試験の実施と症例登録	東京大学・ 昭和54年卒, 医博	国立がんセンター 中央病院 外科	部長
江川 新一	所属施設における試験の実施と症例登録	東北大学・ 昭和62年卒・医博	東北大学 消化器外科 東京女子医科大学 消化器外科	准教授
羽鳥 隆	所属施設における試験の実施と症例登録	群馬大学・ 昭和 61 年卒・医博	癌研有明病院 消化器外科	講師
山本順司	所属施設における試験の実施と症例登録	東京大学・ 昭和 56 年卒・医博		副部長
中尾昭公	所属施設における試験の実施と症例登録	名古屋大学・ 昭和 48 年卒・医博	名古屋大学 病態制御外科学	教授
土井隆一郎	所属施設における試験の実施と症例登録	京都大学・ 昭和 55 年卒・医博	京都大学 腫瘍外科学, 肝胆膵・移植外科	講師
門田守人	所属施設における試験の実施と症例登録	大阪大学・ 昭和 45 年卒・医博	大阪大学 消化器外科学	教授
島田光生	所属施設における試験の実施と症例登録	九州大学・ 昭和 59 年卒・医博	徳島大学 臓器病態外科学	教授
田中雅夫	所属施設における試験の実施と症例登録	九州大学・ 昭和 49 年卒・医博	九州大学 臨床・腫瘍外科学	教授
馬場 秀夫	所属施設における試験の実施と症例登録	熊本大学医学部, 昭和 59 年卒・医博	熊本大学 消化器外科	教授
松山 裕	統計解析	東京大学・ 平成 4 年卒, 保博	東京大学 医療統計学	准教授
上野秀樹	化学療法にかかわる事項の検討	東北大学・ 平成 4 年卒・医博	国立がんセンター中央病院, 消化器内科	医員
宮崎 勝	所属施設における試験の実施と症例登録	千葉大学・ 昭和 50 年卒・医博	千葉大学 消化器外科	教授
今泉 俊秀	所属施設における試験の実施と症例登録	札幌医科大学・ 昭和 45 年卒・医博	東海大学 肝胆膵外科	教授
杉山 政則	所属施設における試験の実施と症例登録	東京大学・ 昭和 52 年卒・医博	杏林大学 消化器・一般外科	教授
千々岩一男	所属施設における試験の実施と症例登録	九州大学医学部・ 昭和 50 年卒・医博	宮崎大学医学部腫瘍機能制御外科学, 消化器外科	教授