

研究課題：切除不能胆道がんに対する治療法の確立に関する研究

課題番号：H19-がん臨床-022

研究代表者：国立がんセンター中央病院・第1領域外来部胆膵科医長

奥坂 拓志

### 1. 本年度の研究成果

本研究の目的は切除不能胆道がんの予後の改善を目指し、新規抗がん剤である S-1 を用いた化学療法の有用性を、ゲムシタビンを用いた化学療法とのランダム化比較試験にておいて検証することである。本研究班では、最初に S-1 単独療法と S-1 とゲムシタビンの併用療法とのランダム化第Ⅱ相試験を実施し、より有用性が期待できるレジメンを慎重に選択することとした。本試験は JCOG0805 として 2009 年 2 月に登録が開始され、予定を上回る速さで登録が進行中である（2009 年 11 月末現在、9 ヶ月間で予定登録数 100 例のうち 70 例を登録）。

S-1 は切除不能胆道がんに対する 2 次治療薬としての期待も大きく、その有効性と安全性を明らかにすることを目的として本研究班での付随研究として「ゲムシタビン耐性胆道がんに対する S-1 の第Ⅱ相試験」を計画し、登録を終了した。現在追跡調査中である。

### 2. 前年度までの研究成果

「S-1 単独療法と S-1 とゲムシタビンの併用療法とのランダム化第Ⅱ相試験」については JCOG 試験として実施するための作業が進められた。2007 年 7 月に JCOG プロトコールレビュー審査会において承認。2008 年 12 月にプロトコール審査委員会の承認を得た。

「ゲムシタビン耐性胆道がんに対する S-1 の第Ⅱ相試験」については、多施設共同第Ⅱ相試験として計画（予定集積数 40 例、集積期間 2 年）、2007 年 6 月に第 1 例登録、2008 年 9 月に 41 例目が登録、症例集積完了した。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展

切除不能胆道がんに対してゲムシタビン単独療法は事実上の標準治療として位置づけられていた。最近ゲムシタビン単独療法とゲムシタビンとシスプラチンの併用療法との比較試験の結果が明らかとなり（英国での第Ⅲ相試験、本邦ではランダム化第Ⅱ相試験）、ゲムシタビンとシスプラチンの併用療法が標準治療と位置づけられた。一方、S-1 は本邦で開発された新しい抗がん剤であり、切除不能胆道がんに対しても第Ⅱ相試験において良好な成績が示されたことから 2007 年 8 月適応拡大が承認された。本研究では、最初に S-1 単独療法と S-1 とゲムシタビンの併用療法とのランダム化第Ⅱ相試験を実施し、続いて最近標準治療に位置づけられたゲムシタビンとシスプラチンの併用療法との第Ⅲ相試験を実施し、切除不能胆道がんに対する標準治療法を確立する。切除不能胆道がんは胆道がん患者の 50%以上を占めており、予想通りの成果が得られれば、多くの患者に利益をもたらすことができ、国民の福祉に大きく貢献すると期待される。

#### 4. 倫理面への配慮

適切な症例選択基準、治療中止基準を設け、個々の症例の安全性を確保し、試験参加による不利益を最小限にした。さらに、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言等に従い、研究実施計画書の施設内倫理審査委員会の承認の得られた施設のみ症例登録を可能とした。患者には説明文書を用いて十分な説明を行い、患者自身による同意を本人より文書で取得した。データの取り扱いに関して、直接個人を識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を遵守した。

#### 5. 発表論文集

- 1) Okusaka, T., Ishii, H., Funakoshi, A., Yamao, K., Ohkawa, S., Saito, S., Saito, H., Tsuyuguchi, T. Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2006, 57(5): 647-653.
- 2) Yonemoto, N., Furuse, J., Okusaka, T., Yamao, K., Funakoshi, A., Ohkawa, S., Boku, N., Tanaka, K., Nagase, M., Saishi, H., Sato, T. A multi-center retrospective analysis of survival benefits of chemotherapy for unresectable biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 37(11):843-854,2007.
- 3) Furuse, J., Okusaka, T., Boku, N., Ohkawa, S., Sawaki, A., Masumoto, T., Funakoshi, A. S-1 monotherapy as first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer: a multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol*, 62(5):849-855,2008.
- 4) Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, Mizuno N, Ohkawa S, Funakoshi A, Nagino M, Kondo S, Nagaoka S, Funai J, Nambu Y, Furuse J, Miyazaki M, Nimura Y. A randomized study of gemcitabine/cisplatin versus single-agent gemcitabine in patients with biliary tract cancer. 投稿中

#### 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
奥坂拓志	切除不能胆道がんに対する新たな標準的治療の確立(総括)	岐阜大学医学部 平成2年卒 医学博士 肝胆膵内科	国立がんセンター中央病院 肝胆膵内科	第一領域外来部 胆・膵臓科 医長
古瀬純司	切除不能胆道がんに対する新規抗がん剤を含んだ治療法の検討	千葉大学医学部 昭和59年卒 医学博士 肝胆膵内科	国立がんセンター東病院 肝胆膵内科	病棟部 7A 病棟 医長
田中克明	切除不能胆道がんに対する新規抗がん剤を含んだ治療法の検討	横浜市立大学医学部、昭和54年卒、医学博士 消化器内科	公立大学法人横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター	病院長

大川伸一	切除不能胆道がんに対する新規抗がん剤を含んだ治療法の検討	横浜市立大学医学部、昭和 62 年卒、医学博士 内科学	神奈川県立がんセンター 消化器内科肝胆膵	消化器内科 肝胆膵部長
朴 成和	切除不能胆道がんに対する新規抗がん剤を含んだ治療法の検討	東京大学医学部 昭和 62 年卒 医学博士 消化器一般	静岡県立静岡がんセンター 消化器内科	消化器内科 部長
山雄健次	切除不能胆道がんに対する新規抗がん剤を含んだ治療法の検討	名古屋大学医学部、昭和 51 年卒 医学博士 消化器内科学	愛知県がんセンター中央病院 消化器内科部	消化器内科 部 部長
船越頭博	切除不能胆道がんに対する新規抗がん剤を含んだ治療法の検討	九州大学医学部 昭和 45 年卒 医学博士 消化器	独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 消化器内科	消化器内科 医長
山口研成	切除不能胆道がんに対する新規抗がん剤を含んだ治療法の検討	防衛医科大学学校 医学、平成 2 年卒、消化器	埼玉県立がんセンター 消化器内科	消化器内科 副部長
浜本康夫	切除不能胆道がんに対する新規抗がん剤を含んだ治療法の検討	札幌医科大学医学部、平成 7 年卒、医学博士 消化器	栃木県立がんセンター 画像診断部	薬物療法科 医長
猪狩功遺	切除不能胆道がんに対する新規抗がん剤を含んだ治療法の検討	千葉大学医学部 昭和 57 年卒 医学博士 内科学	癌研有明病院 消化器内科	消化器内科 副部長
小室泰司	切除不能胆道がんに対する新規抗がん剤を含んだ治療法の検討	北海道大学医学部、平成 4 年卒 医学博士 化学療法	東京都立駒込病院 化学療法科	医長
井口東郎	切除不能胆道がんに対する新規抗がん剤を含んだ治療法の検討	九州大学大学院 昭和 56 年卒 医学博士 消化器内科学	独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 臨床研究部	臨床研究部 長
藤井博文	切除不能胆道がんに対する新規抗がん剤を含んだ治療法の検討	昭和大学大学院 平成 4 年卒 医学博士 化学療法	自治医科大学 臨床腫瘍科	準教授

清水京子	切除不能胆道がんに対する新規抗がん剤を含んだ治療法の検討	東京女子医科大学、昭和 59 年卒、 膵臓・胆道疾患	東京女子医科大学 消化器内科	講師
井岡達哉	切除不能胆道がんに対する新規抗がん剤を含んだ治療法の検討	日本大学医学部 平成 2 年卒 消化器内科学	地方独立行政法人 大阪府立病院 機構 大阪府立成人病センター 検 診部 消化器検診 科	副部長
伊藤 鉄英	切除不能胆道がんに対する新規抗がん剤を含んだ治療法の検討	九州大学医学部 昭和 59 年卒 医学博士 肝胆膵	九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道 内科	講師