

研究課題名： 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

研究代表者： 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

前年度中に確定した研究実施計画書に基づき、化学療法の臨床試験に精通した国立がんセンター中央病院と癌研有明病院とで第 I 相部分の登録を開始した。レベル 1 から開始したが DLT の発生数が規程に達したためレベル 0 に移行して継続しているところである。今年度中に第 I 相部分を終了し、第 II 相部分へ移行できる見込みである。

また、この間に第 II 相部分のみを担当する残り 16 施設でも施設倫理委員会への承認申請手続きを行った。

胆道がんに関する臨床試験については、国内外の状況を見ながら研究デザイン・研究組織の検討を行っている。

2. 前年までの研究成果

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多施設共同臨床試験について、試験のデザインと研究組織の検討を行った。当初は第 III 相試験として開始することを想定していたが非切除症例に対する第 II 相試験で、ゲムシタビン単剤に比べて効果が高い反面、有害事象の程度や頻度も高いことが示されたため、補助化学療法としては第 I 相試験から行うこととした。

平成 19 年度は、この方針に基づいて、研究実施計画書を策定し、第 I 相部分の症例登録予定施設の倫理委員会から承認を受けた。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)

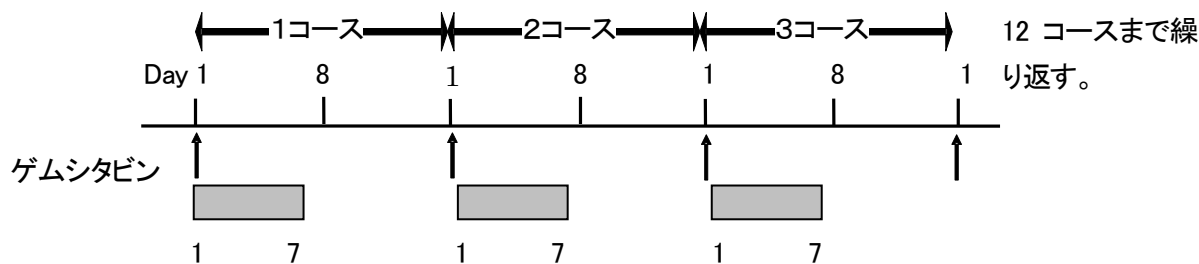
5) 試験治療方法：

第 I 相部分

ゲムシタビンと S-1 の投与方法・投与量は以下のとおりとする。

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 ²	投与量 A を適用
レベル 1 (試験開始用量)	1000mg/m ²	投与量 A を適用
レベル 2	1000mg/m ²	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 ² 未満	60mg *	80mg
1.25m ² 以上～1.5m ² 未満	80mg	100mg
1.5m ² 以上	100mg	120mg

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 12 例)

第 II 相部分 : 55 例

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

8) 研究組織

(1) 試験実施施設

国立がんセンター中央病院、東北大学大学院医学系研究科、千葉大学大学
東京女子医科大学、癌研有明病院、杏林大学、東海大学医学部、名古屋大学
京都大学、大阪大学、大阪医療センター、徳島大学、香川大学、九州大学
九州がんセンター、産業医科大学、熊本大学、宮崎大学

(2) 統計専門家

東京大学大学院医学系研究科 生物統計学 松山 裕

(3) データセンター

NPO 日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU) 内データセンター

(4) 研究事務局

国立がんセンター中央病院 肝胆膵内科

上野秀樹

(5) 効果・安全性評価委員会

兵庫医科大学 外科

笹子三津留

国立がんセンター東病院臨床開発センター がん治療開発部

松村保広

京都大学大学院医学研究科医療統計学分野

佐藤俊哉

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

エビデンスの乏しい膵胆道がんに対する補助療法を臨床試験に基づいて確立していくことは、世界的にも重要な課題である。特に、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膵胆道がんに対する有用性を信頼性の高い方法で検証することは、本邦の臨床家の責務と考えられる。また、試験によって得られた情報は、将来、膵がんの治療ガイドラインにエビデンスとして反映され、がん情報の均てん化や薬剤の適正使用など行政上の課題にも役立つと考えられる。これは、がん対策推進基本計画に謳われた内容とも合致する。

4. 倫理面への配慮

1) インフォームドコンセント

担当医師は、登録前に、進行膵がんに対する化学療法の現状と本試験の意義、本試験により期待される利益、有害事象(悪心、嘔吐、骨髄抑制等)、費用負担と補償(治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど)などについて説明文書を用いて十分患者に説明する。担当医師は、説明文書、および同意書の写しを患者に渡し、もう一部の写しを施設責任医師に提出し、同意書の原本をカルテに保管する。施設責任医師は同意書の写しを保管する。

2) GCP の遵守

本試験は、ヘルシンキ宣言を遵守し、ICH-GCP および臨床研究に関する倫理指針(平成 16 年 12 月 28 日全部改正)に従って行う。すべての研究者は、被験者の人権、福祉および安全を最大限に確保するよう努力する。

3) 患者のプライバシー保護

個々の患者のプライバシーを保護するため、登録患者の同定や照会は、登録時に発行される症例登録番号を用いて行う。すべての研究者は個人情報保護のため最大限の努力を払う。

4) 倫理審査委員会の承認

本試験の実施にあたっては、各施設の倫理審査委員会で審査・承認された後に施設の長の承認を得て実施する。各施設の倫理審査委員会の承認が得られた場合、各施設の施設責任者は倫理審査委員会の承認文書をデータセンターに FAX する。倫理審査委員会承認文書原本は施設責任者が保管、コピーは研究代表者が保管する。

5. 発表論文

本研究に関する論文発表は試験終了後になる。

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
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	東京大学医学部, 昭和54年卒, 医学博士, 外科学	国立がんセンター 中央病院, 外科	副院長
江川 新一	所属施設における試験の実施と症例登録	東北大学医学部, 昭和62年卒, 医学博士, 外科学	東北大学大学院医学系研究科, 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	群馬大学医学部, 昭和61年卒, 医学博士, 外科学	東京女子医科大学, 消化器外科	講師
斎浦明夫	所属施設における試験の実施と症例登録	東京大学医学部, 平成5年卒, 医学博士, 外科学	癌研有明病院 消化器外科	部長
中尾昭公	所属施設における試験の実施と症例登録	名古屋大学医学部, 昭和48年卒, 医学博士, 外科学	名古屋大学大学院医学系研究科, 消化器外科学	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	京都大学医学部 昭和55年卒, 医学博士, 外科学	京都大学大学院医学研究科腫瘍外科学, 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	大阪大学医学部, 昭和45年卒, 医学博士, 外科学	大阪大学大学院医学系研究科, 消化器外科学	副学長
島田光生	所属施設における試験の実施と症例登録	九州大学医学部, 昭和59年卒, 医学博士, 外科学	徳島大学大学院, 消化器・移植外科学	教授
田中雅夫	所属施設における試験の実施と症例登録	九州大学医学部, 昭和49年卒, 医学博士, 外科学	九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科学, 消化器外科	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, 医学博士, 外科学	熊本大学医学部, 消化器外科	教授
宮崎 勝	所属施設における試験の実施と症例登録	千葉大学医学部 昭和50年卒, 医学博士, 外科学	千葉大学大学院5・臓器制御外科, 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, 医学博士, 外科学	東海大学医学部消化器外科学 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	東京大学医学部, 昭和52年卒, 医学博士, 外科学	杏林大学医学部外科, 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, 医学博士, 外科学	宮崎大学医学部腫瘍機能制御外科学, 消化器外科	教授
松山 裕	統計解析	東京大学医学部 平成4年卒, 保健学博士, 統計学	東京大学大学院医学系研究科, 公共健康医学専攻, 生物統計学	准教授
上野 秀樹	化学療法にかかわる事項の検討	東北大学医学部, 平成4年卒, 医学博士, 内科学	国立がんセンター中央病院, 消化器内科	医師