

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

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

前年度に国立がんセンター中央病院と癌研有明病院とに限定して行った第Ⅰ相試験では開始用量のレベル1で DLT の発生が規定数に達したため、レベル0へ移行し、最終的にこれが推奨用量となった。平成21年2月からは19施設が参加して第Ⅱ相部分を開始した。症例集積は順調に進み、平成21年9月24日に症例登録を締め切った。全登録症例数は61例で、このうち第Ⅱ相部分は55例となった。安全性に関する評価は経過観察を含めて年度末に確定する予定だが、これまでのところでは有害事象は許容範囲であった。

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きたが、膵がんよりもさらに症例集積が難しいと予想することなどから JCOG 肝胆膵グループと共同して臨床試験の計画を検討することになった。

## 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年度に以下の研究実施計画書を策定し、平成20年4月16日から第Ⅰ相部分の症例登録を開始した。レベル1で DLT が6例中3例に発生したため、レベル0に減量した。レベル0での DLT は1例のみであったため、レベル0を第Ⅱ相部分の用量と設定した。平成21年2月26日に第Ⅱ相部分の登録を開始した。

## 研究実施計画概要

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)

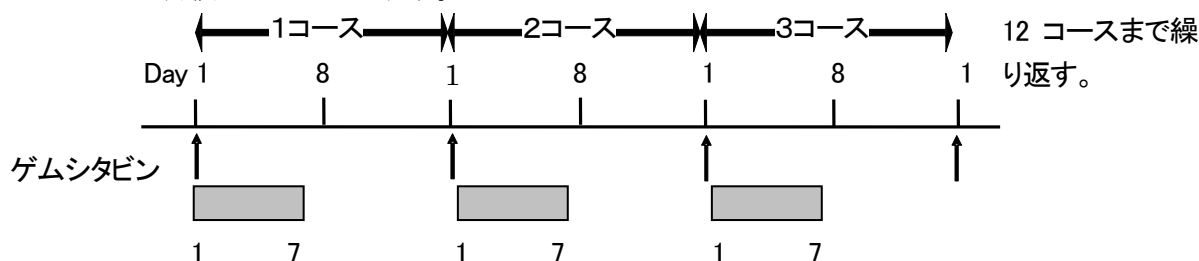
5) 試験治療方法：

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 <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

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

8) 研究組織

(1) 試験実施施設

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

(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

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

京都大学大学院医学研究科医療統計学分野

笹子三津留

松村保広

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。本研究は膵がんに対する補助療法の標準治療となったゲムシタビンに S-1 を加えることによって治療成績の向上が得られるかどうかを検証するためのものである。安全性への懸念から第 I 相試験第 1 相から開始したが、推奨用量を当初の想定より低く設定するべきであることが判明したこと、また、第 II 相部分を 19 施設で安全にしかも短期間に実施できたことなどの成果が得られた。これにより、第 III 相試験を安全に実施するための準備が整った。第 III 相試験を完遂できれば、世界に意義のある膵がん治療の重要なエビデンスが得られる。

4. 倫理面への配慮

本試験は、ヘルシンキ宣言を遵守し、臨床研究に関する倫理指針に従って行われる。全ての症例登録は各施設で倫理審査委員会および施設長の承認を得た後に行われ、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。

5. 発表論文

1. Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, Yamamoto J, Nakao A, Egawa S, Doi R, Monden M, Hatori T, Tanaka M, Shimada M, Kanemitsu K.. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer.. Br J Cancer. 2009; 101(6):908-15

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, 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, 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, 腫瘍外科学, 肝胆膵・移植外科学	准教授
永野 浩昭	所属施設における試験の実施と症例登録	岡山大学医学部, 昭和 61 年卒, 医学博士, 外科学	大阪大学, 消化器外科学	准教授
島田光生	所属施設における試験の実施と症例登録	九州大学医学部, 昭和 59 年卒, 医学博士, 外科学	徳島大学, 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, 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, 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, 臓器制御外科, 消化器外科	教授
飛田 浩輔	所属施設における試験の実施と症例登録	東海大学医学部, 昭和 62 年卒, 医学博士, 外科学	東海大学, 消化器外科学 肝胆膵外科	講師
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, 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, 腫瘍機能制御外科学, 消化器外科	教授
中森正二	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 57 年卒, 医学博士, 外科学	大阪医療センター 消化器外科	部長
鈴木康之	所属施設における試験の実施と症例登録	神戸大学医学部, 昭和 58 年卒, 医学博士, 外科学	香川大学, 消化器外科	教授
山口幸二	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 53 年卒, 医学博士, 外科学	産業医科大学, 消化器外科	教授
船越顕博	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 45 年卒, 医学博士, 外科学	九州がんセンター 消化器内科	医長
山本順二	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 56 年卒, 医学博士, 外科学	防衛医科大学校 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, 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