

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

切除不能膵がんに対する治療法の確立に関する研究

平成16年度 総括研究報告書

主任研究者 奥坂 拓志

平成17(2005)年3月

## 目 次

I. 総括研究報告	
切除不能肺癌に対する治療法の確立に関する研究	----- 1
奥坂 拓志	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 1 1
III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 1 7

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
総括研究報告書

切除不能膵がんに対する治療法の確立に関する研究

主任研究者 奥坂 拓志 国立がんセンター中央病院 医長

研究要旨：切除不能膵がんの予後の改善を目指し、進行膵がん例に対する標準的な抗がん剤である塩酸ゲムシタビンと新規抗がん剤である S-1 の併用療法の有用性を検証する。本年度は「切除不能膵がんに対する塩酸ゲムシタビン/S-1 併用療法の第Ⅰ相試験」の成績に基づき、「遠隔転移を有する膵がん患者を対象とした塩酸ゲムシタビンと S-1 の併用療法の第Ⅱ相試験」の研究実施計画書（目標症例数 50 例、目標症例集積期間 1 年）を作成し、2004 年 10 月 12 日より患者の登録を開始している。2005 年 3 月 22 日現在、35 例の患者が登録されているが、現在までのところ、報告義務のある有害事象は認めていない。

A. 研究目的

切除不能膵がん患者の予後はきわめて不良であり、その生存期間中央値は 4～6 ヶ月程度である。この成績を向上するためには新しい有効な治療法の確立が必要であり、全国規模の比較試験が必須である。切除不能膵がんの予後の改善を目指し、進行膵がん例に対する標準的な抗がん剤である塩酸ゲムシタビンと新規抗がん剤である S-1 の併用療法の有用性を、現在の標準療法である塩酸ゲムシタビン単独療法とのランダム化比較試験にて検証する。また、ランダム化比較試験に先立ち、S-1 + 塩酸ゲムシタビンの有効性と安全性を確認するため、第Ⅱ相試験を実施し検証する。

B. 研究方法

本研究は以下の 2 段階で行う。

塩酸ゲムシタビン + S-1 の第Ⅱ相試験  
塩酸ゲムシタビン + S-1 vs. 塩酸ゲムシタビンのランダム化第Ⅲ相比較試験

■塩酸ゲムシタビン + S-1 の第Ⅱ相試験

〔研究形式〕多施設共同の単アーム第Ⅱ相試験、プライマリーエンドポイントは奏効率。

〔対象症例〕75 歳未満、切除不能膵がんの化学療法未施行例、PS 0 または 1、骨髄・肝・腎などの主要臓器機能が保持され、十分な説明後に本人より文書で同意の得られた症例。

〔症例の登録〕研究事務局による中央登録方式とする。

〔治療内容〕塩酸ゲムシタビンは 1000mg/m<sup>2</sup> を day 1, 8 に 30 分で静注投与し、S-1 は 1 日量 80mg/m<sup>2</sup> を day 1-14 に連日経口投与する。これを 3 週毎に原疾患の悪化または毒性のため中止するまで継続する。

〔予定症例数〕予定症例数を 50 例、症例集積期間を 1 年とする。

■塩酸ゲムシタビン + S-1 vs. 塩酸ゲムシタビンのランダム化第Ⅲ相比較試験

〔研究形式〕多施設共同のランダム化第Ⅲ相試験、プライマリーエンドポイント

は生存期間。

〔対象症例〕75歳未満、切除不能膵がんの化学療法未施行例、PS0または1、骨髄・肝・腎などの主要臓器機能が保持され、十分な説明後に本人より文書で同意の得られた症例。

〔症例の登録とランダム割付〕データセンターによる中央登録方式とする適格性の確認後、FAXにてデータセンターへの症例登録を行い、治療群の割付を受ける。

〔治療内容〕症例登録時のランダム割付に従い、塩酸ゲムシタビン+S-1群または塩酸ゲムシタビン群のいずれかの治療を実施する。

治療は原疾患の悪化または毒性のため中止するまで継続する。

〔解析方法〕解析は2回（予定症例数の半数が登録された時点、症例集積終了時）、安全性のモニタリングは年2回実施する。本研究期間終了後、可能であれば追跡を継続し、症例集積終了の1年後に最終解析を行う。

〔予定症例数〕予定症例数210例、症例集積期間2年とする。A群の生存期間中央値を5ヶ月と仮定し、B群ではこれを50%上回ることを期待、登録2年、追跡1年、 $\alpha$ 片側5%、検出力90%とすると、George & Desu (J Chron Dis 27:15-24, 1974)の方法に基づく必要症例数は両群で210例となる。

〔実施施設〕本研究の研究者の所属する施設を中心に全国20~30施設。

#### ■倫理面への配慮

本研究では、新しい併用療法（塩酸ゲムシタビン+S-1）を実施することになるので、まず第Ⅱ相試験を慎重に行い、その有効性と安全性を確認した上で比較試験を実施する。また、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する。さらに、ヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則に従い、研究実施計画書のIRB承認の得られた施設のみ症例登録を可能とする。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する。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する。

#### C. 研究結果

本研究課題は2004年6月14日に採択され、「切除不能膵がんに対する塩酸ゲムシタビン/S-1併用療法の第Ⅰ相試験」の成績に基づき、「遠隔転移を有する膵がん患者を対象とした塩酸ゲムシタビンとS-1の併用療法の第Ⅱ相試験」の研究実施計画書を作成した。目標症例数50例、目標症例集積期間1年として、各施設の倫理審査委員会の承認をうけた。2004年10月12日より患者の登録を開始している。2005年3月22日現在、35例の患者が登録されている。現在までのところ、報告義務のある有害事象は認めていない。予定通り症例集積期間は1年間を見込んでおり、本試験の成績解析終了後、第Ⅲ相試験を進める予定である。

#### D. 考察

我が国における膵がん死亡数は増加傾向にあり、悪性腫瘍死亡数の第5位となっている。切除不能膵がんに関しては、塩酸ゲムシタビンが5-FUに比べ生存期間を延長することが1990年代に北米で行われた臨床試験により明らかとなり、現在、標準的な治療薬と位置づけられている。しかしその治療成績は生存期間中央値がわずかに4~6ヶ月程度ときわめて不良

であり、より有効な治療法の開発が切望されている。最近、本邦で開発された経口抗がん剤であるS-1が切除不能膵がんに対し優れた抗腫瘍効果を示すことが明らかにされ、保険承認されることが期待されている。標準的治療薬である塩酸ゲムシタピンとの併用療法は、患者の生存期間を延長する可能性があり、その成果は国際的にもきわめて価値の高いものになると思われる。現在、本併用療法の第Ⅱ相試験が順調に進行しており、予定通り第Ⅲ相試験を行うことが計画されている。

#### E. 結論

切除不能膵がんの予後の改善を目指し、塩酸ゲムシタピンとS-1の併用療法の有用性を検証することを目的に、第Ⅱ相試験が順調に進められている。本試験の成績解析終了後、第Ⅲ相試験を進める予定である。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 外国語論文

- 1) Okusaka T, Kosuge T. Systemic chemotherapy for pancreatic cancer. *Pancreas*, 28:301-304, 2004.
- 2) Okusaka T, Matsumura Y, Aoki K. New approach for pancreatic cancer in Japan. *Cancer Chemother Pharmacol*, 54:S78-S82, 2004.
- 3) Okusaka T, Ito Y, Ueno H, Ikeda M, Takezako Y, Morizane C, Ikeda H. Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*, 91:673-677, 2004.
- 4) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Tokuyasu K. Phase I study of hyperfractionated radiation therapy with protracted 5-fluorouracil infusion in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Oncology*, 67:215-221, 2004.
- 5) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Takezako Y, Morizane C. An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology*, 2004(in press).
- 6) Morizane C, Okusaka T, Ito Y, Ueno H, Ikeda M, Takezako Y, Kagami Y, Ikeda H. Chemotherapy for locally advanced pancreatic carcinoma in elderly patients. *Oncology*, 2004(in press).
- 7) Furuse J, Ishii H, Nagase M, Kinoshita T, Kawashima M, Yoshino M. Focus on Pancreatic Cancer. Chemoradiation therapy for locally advanced pancreatic carcinoma: intraoperative and conformal external beam radiation therapy with or without protracted 5-fluorouracil infusion. *Columbus F.*, Eds. Nova Science Publishers, New York, U.S.A., in press.
- 8) Ishii H, Furuse J, Nagase M, Yoshino M. Impact of gemcitabine on the treatment of metastatic pancreatic cancer. *J Gastroenterol Hepatol*, 20:62-66, 2005.
- 9) Ishii H, Furuse J, Nagase M, Yoshino M, Kawashima M, Satake M, Ogino T, Ikeda H. Hepatic arterial infusion of 5-fluorouracil and extrabeam radiotherapy for liver metastases from pancreatic carcinoma.

Hepatogastroenterol, 51:1175-1178, 2004.

10) Kosugi C, Furuse J, Ishii H, Maru Y, Yoshino M, Kinoshita T, Konishi M, Nakagohri T, Inoue K, Oda T. Needle tract implantation of hepatocellular carcinoma and pancreatic carcinoma after ultrasound-guided percutaneous puncture: clinical and pathologic characteristics and the treatment of needle tract implantation. World J Surg, 28:29-32, 2004.

11) Kobayashi A, Yamaguchi T, Ishihara T, Ohshima T, Ohno I, Seza K, Shirai Y, Sudo K, Nakagawa A, Tadenuma H, Nakamura K, Saisho H. Assessment of portal vein invasion in pancreatic cancer by fusion 3-dimensional ultrasonography. J Ultrasound Med, 24:363-9. 2005.

12) Ohshima T, Yamaguchi T, Ishihara T, Yoshikawa M, Kobayashi A, Sakaue N, Baba T, Yamada S, Saisho H. Evaluation of blood flow in pancreatic ductal carcinoma using contrast-enhanced, wide-band Doppler ultrasonography: correlation with tumor characteristics and vascular endothelial growth factor. Pancreas, 28:335-43 .2004

13) Saisho H, Yamaguchi T. Diagnostic imaging for pancreatic cancer: computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. Pancreas, 28:273-8. 2004.

14) Numata K, Ozawa Y, Kobayashi N, Kubota T, Akinori N, Nakatani Y, Sugimori K, Imada T, Tanaka K. Contrast-enhanced sonography of

autoimmune pancreatitis: comparison with pathologic findings. J Ultrasound Med, 23:199-206, 2004.

15) Numata K, Ozawa Y, Kobayashi N, Kubota T, Shimada H, Nozawa A, Nakatani Y, Sugimori K, Matsuo K, Imada T, Tanaka K. Contrast-enhanced sonography of pancreatic carcinoma: comparison with pathological findings. J Gastroenterol, in press.

16) Masaki T, Ohkawa S, Amano A, Ueno M, Miyakawa K, Tarao K. Non-invasive assessment of tumor vascularity by contrast-enhanced ultrasonography and the prognosis of patients with nonresectable pancreatic carcinoma. Cancer, 103:1026-1035, 2005.

17) Matsumoto K, Mizoshita T, Tsukamoto T, Ogasawara N, Hirata A, Shimizu Y, Haneda M, Yamao K. Cdx2 expression in pancreatic tumors: Relationship with prognosis of invasive ductal carcinomas. Oncology Reports 12:1239-1243, 2004.

18) Takahashi K, Yamao K, Okubo K, Sawaki A, Mizuno N, Ashida R, Koshikawa T, Ueyama Y, Kasugai K, Hase S, Kakumu S. Differential diagnosis of pancreatic cancer and focal pancreatitis by using EUS-guided FNA. Gastrointestinal Endoscopy 61(1):76-79, 2005.

19) Miyasaka K, Yoshida Y, Matsushita S, Higuchi S, Maruyama K, Niino N, Ando F, Shimokata H, Ohta, S, Funakoshi A. Association of cholecystokinin-A receptor gene polymorphism with alcohol dependence in a Japanese population. Alcohol

and Alcoholism, 39:25-28, 2004.

20) Suda K, Takase M, Fukumura Y, Suzuki F, Jim A, Kakinuma C, Tanaka T, Matsugu Y, Miyasaka K, Funakoshi A. Histopathologic difference between chronic pancreatitis animal models and human chronic pancreatitis. *Pancreas*, 28:e86-e89, 2004.

21) Miyasaka K, Yoshida Y, Matsushita S, Higuchi S, Shirakawa O, Shimokata H, Funakoshi A. Association of cholecystokinin-A receptor gene polymorphisms and panic disorder in Japanese. *Am J Med Genet*, 127B:78-80, 2004.

22) Koda M, Ando F, Niino N, Shimokata H, Miyasaka K, Funakoshi A. Association of cholecystokinin-1 receptor and beta3-adrenergic receptor polymorphisms with midlife weight gain. *Obesity Research*, 12:1212-1216, 2004.

23) Imamura M, Doi R, Imaizumi T, Funakoshi A, Wakasugi H, Sunamura M, Ogata Y, Hishinuma S, Asano T, Aikou T, Hosotani R, Maetani S. A randomized multicenter trial comparing surgery and radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer. *Surgery*, 135:1003-1011, 2004.

24) Inoue N, Ito T, Akashi T, Kawabe K, Oono T, Gibo J, Arita Y, Nawata H, Funakoshi A. Acute pancreatitis in the early stages of pregnancy associated with a PSTI gene mutation. *Pancreas*, 29:242-243, 2004.

#### 日本語論文

1) 奥坂拓志、伊藤芳紀. 膵がんに対する放射線化学療法の現状と展望. *癌の臨床* 50:119-123, 2004.

2) 上野秀樹、奥坂拓志、池田公史. 膵癌に対する新しい化学療法. 特集 膵疾患をめぐる最近の話題—21世紀の膵疾患治療. *CURRENT THERAPY* 22:79-83, 2004.

3) 上野秀樹、奥坂拓志. 切除不能膵癌に対する化学療法、放射線療法. *Medical Practice* 22:305-310, 2005.

4) 竹迫賀子、奥坂拓志、上野秀樹、池田公史、森実千種、名嶋弥菜. 膵癌・胆道癌. 臨床検査, 診断に用いる腫瘍マーカー. *癌と化学療法* 31:1443-1446, 2004.

5) 奥坂拓志. 膵癌化学療法の過去・現在・未来. *Suigan*7, 印刷中

6) 奥坂拓志. 日本における膵がんの臨床試験. 単行本 インフォームドコンセントのための図解シリーズ 膵がん. 編集 船越顯博. 医薬ジャーナル社、印刷中

7) 古瀬純司、石井 浩、仲地耕平、吉野正曠. がん化学療法 Update. 各論: 各臓器がんの治療. 肝細胞がん・胆道がん・膵がん. 編集 西條長宏、鶴尾 隆. 中外医学社、印刷中

8) 古瀬純司. インフォームドコンセントのための図説シリーズ 膵がん. 膵がんの治療法. 放射線療法. 編集 船越顯博. 医薬ジャーナル社、印刷中

9) 井口東郎、安田幹彦、松尾 享、澄井俊彦、船越顯博. 膵癌骨転移合併例の臨床的特徴およびその対策. *日消誌* 101: 872-878, 2004.

10) 澄井俊彦、松尾 享、井口東郎、船越顯博. StageIV膵癌に対する放射線学療法とgemcitabineによる化学療法の成績. *膵臓* 19:479-485, 2004.

11) 船越顯博、川波賢子、宮坂京子. 飲酒、喫煙と膵癌発症リスク. *医学のあゆ*

み208:163-165, 2004.

12) 税所宏光、川 茂幸、南 康平、大野 泉、船越顯博. 座談会：膵疾患診療の進歩と実際. 日内会誌93:108-127, 2004.

13) 船越顯博. 膵癌. Annual Review 消化器 2004, 366-371, 2004.

14) 船越顯博、澄井俊彦. 進行膵癌の治療：化学療法. 医学と薬学52:905-912, 2004.

15) 澄井俊彦、船越顯博、西山憲一. 膵腺房細胞腫瘍（膵腺房細胞癌）. 肝胆膵49:676-681, 2004.

16) 畠中文香、澄井俊彦、安田幹彦、井口東郎、船越顯博. エラスターゼ1結合蛋白の存在を認め、RIA法にて高エラスターゼ1血症を呈した2例. 膵臓19:432-436, 2004.

## 2. 学会発表

1) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Takezako Y, Morizane C. Phase I study of gemcitabine and S-1 combination in patients with advanced pancreatic cancer. 40th ASCO, New Orleans (June, 2004), J Clin Oncol 22:353s Abstract No. 4160, 2004.

2) Morizane C, Okusaka T, Ito Y, Ueno H, Ikeda M, Takezako Y, Sumi M, Kagami Y, Ikeda H. Phase II trial of chemoradiotherapy using weekly gemcitabine (GEM) in patients (pts) with locally advanced pancreatic cancer (PC). Final results. 40th ASCO, New Orleans (June, 2004), J Clin Oncol 22: 361s Abstract No. 4192, 2004.

3) Funakoshi A, Okusaka T, Ishii H, Sawaki A, Ohkawa S, Ishikawa O, Saisho H. Phase II study of

irinotecan (CPT-11) alone in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer. 40<sup>th</sup> ASCO, New Orleans (June, 2004), J Clin Oncol 22:338s Abstract No. 4102, 2004.

4) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Takezako Y, Morizane C, Furuse J, Ishii H, Nagase M. Gemcitabine combined with S-1 in advanced pancreatic cancer: a phase I study. Joint Meeting of the 11th Meeting of the international Association of Pancreatology and the 35th Annual Meeting of the Japan Pancreas Society, Sendai, (July, 2004), 膵臓19:179 (P3-11-1), 2004.

5) Morizane C, Okusaka T, Ito Y, Kagami Y, Ikeda H, Ueno H, Ikeda M, Takezako Y. Chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic carcinoma in elderly patients. Joint Meeting of the 11th Meeting of the international Association of Pancreatology and the 35th Annual Meeting of the Japan Pancreas Society, Sendai, (July, 2004), 膵臓19:152 (P2-12-7), 2004.

6) 森実千種、奥坂拓志、伊藤芳紀、上野秀、池田公史、竹迫賀子、加賀美芳和、池田 恢. 高齢進行膵がん症例に対する非手術療法の治療成績. 第46回日本消化器病学会大会、福岡市(2004年10月)、日本消化器病学会雑誌101: A862(消P-753), 2004.

7) 上野秀樹、奥坂拓志、池田公史、竹迫賀子、森実千種、松原淳一、名嶋弥菜、古瀬純司、石井 浩. 進行膵癌に対する gemcitabine と S-1 の併用療法の臨床第1相試験. 第42回日本癌治療学会、京都府(2004年10月)、日本癌治療学会雑誌

- 39:58(PS21-1), 2004.
- 8) 上野秀樹、奥坂拓志、舩越顯博、山雄健次、石川 治、大川伸一、斎藤 聡。遠隔転移を有する膵癌に対する塩酸イリノテカン(CPT-11)の後期臨床第2相試験。第42回日本癌治療学会、京都府、(2004年10月)、日本癌治療学会雑誌39:132(W47-1), 2004.
- 9) 池田公史、奥坂拓志、伊藤芳紀、加賀美芳和、上野秀樹、竹迫賀子、森実千種、松原淳一、名嶋弥菜、池田 恢。局所進行膵癌に対する 5FU 併用放射線療法後の維持化学療法—Gemcitabine と 5FU に比較検討—。第42回日本癌治療学会、京都府(2004年10月)、日本癌治療学会雑誌39:59(PS26-2), 2004.
- 10) 池田公史、奥坂拓志、上野秀樹、竹迫賀子、森実千種、松原淳一、名嶋弥菜。膵癌の非手術療法例の遠隔成績—当院における10年間648例の検討—。第42回日本癌治療学会、京都府(2004年10月)、日本癌治療学会雑誌39:131(W45-3), 2004.
- 11) 松原淳一、上野秀樹、奥坂拓志、池田公史、竹迫賀子、森実千種、名嶋弥菜。遠隔転移を有する膵癌に対す gemcitabine と cidplatin の併用療法—臨床第2相試験—。第42回日本癌治療学会、京都府(2004年10月)、日本癌治療学会雑誌39:58(PS21-2), 2004.
- 12) Morizane C, Okusaka T, Ueno H, Ikeda M, Takezako Y, Matsubara J, Yonemori K, Nagai S, Najima M. Construction and validation of a practical prognostic index for patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. 29th ESMO Congress, Vienna, Austria, (October-November, 2004), Ann Oncol (Abstract Book of the 29<sup>th</sup> ESMO Congress) 15:iii242-iii 243(921P), 2004.
- 13) Nagase M, Furuse J, Ishii H, Kawashima M, Yoshino M. Hypofractionated radiation therapy combined with sequential gemcitabine chemotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. 11th Meeting of the International Association of Pancreatology, Sendai (July, 2004), 膵臓19:151(P2-12-3), 2004.
- 14) 石井浩、古瀬純司、仲地耕平、吉野正曠、後藤田直人、高橋進一郎、中郡聡夫、小西大、木下平。浸潤性膵管癌の医療コスト：延命にかかる代価、第42回日本癌治療学会、京都市(2004年10月)、日本癌治療学会雑誌39:(PS18-6), 2004.
- 15) 吉松軍平、古瀬純司、石井浩、仲地耕平、吉野正曠。腹水を有する進行膵癌における塩酸ゲムシタピンを用いた全身化学療法の検討、第42回日本癌治療学会、京都市(2004年10月)、日本癌治療学会雑誌39:(PS22-1), 2004.
- 16) Nagase M, Furuse J, Ishii H, Kawashima M, Ogino T, Yoshino M. A phase I study of hypofractionated radiotherapy followed by systemic chemotherapy of full-dose gemcitabine in patients with unresectable locally advanced pancreatic carcinoma. 40th ASCO, New Orleans (June, 2004), J Clin Oncol 22:368 (Abstract No.4221)
- 17) Furuse J, Ishii H, Kawashima M, Nagase M, Ogino T, Yoshino M. A phase I study of hypofractionated radiotherapy followed by systemic chemotherapy of full-dose gemcitabine in Patients with unresectable locally advanced pancreatic carcinoma. 29th, ESMO, Vienna,

Austria (October, 2004)

18) 須藤研太郎、山口武人、石原武、中村和貴、税所宏光. 切除不能局所進行膵癌に対する放射線化学療法. 千葉県肝胆膵疾患研究会、千葉県 (2004年7月)

19) 中村和貴、山口武人、石原武、須藤研太郎、税所宏光. A phase I study of oral S-1 combined with gemcitabine in metastatic pancreatic carcinoma. 第11回国際膵臓学会、宮城県 (2004年7月)、日本膵臓学会誌19:20(198), 2004

20) 須藤研太郎、山口武人、石原武、中村和貴、税所宏光. Chemoradiotherapy using daily low dose cisplatin and continuous 5-fluorouracil infusion for locally advanced pancreatic carcinoma. 第11回国際膵臓学会、宮城県 (2004年7月)、日本膵臓学会誌19:30(208), 2004

21) 中村和貴、山口武人、石原武、須藤研太郎、税所宏光. 転移性膵癌患者におけるS-1+gemcitabine併用療法の第I/II相試験. 第42回日本癌治療学会、京都府 (2004年10月)、日本癌治療学会誌39:455, 2004

22) 須藤研太郎、山口武人、石原武、中村和貴、税所宏光. 局所進行膵癌に対する放射線化学療法. 第42回日本癌治療学会、京都府 (2004年10月)、日本癌治療学会誌39:456, 2004

23) 松本万里子、杉森一哉、平澤欣吾、平尾充成、岡 裕之、国崎玲子、粉川敦史、沼田和司、齋藤紀文、松尾憲一、永野靖彦、國廣 理、田中克明、今田敏夫、嶋田 紘. 漿液性嚢胞腺腫様の画像所見を呈し、診断に苦慮した浸潤性膵管癌 (粘液癌) の1例. 第12回日本消化器関連学会週間、福岡 (2004年10月).

24) 天野歩、政木隆博、上野誠、宮川薫、大川伸一、多羅尾和郎、山本直人、杉

政征夫. 造影超音波検査による膵癌切除例の検討. 第90回日本消化器病学会、宮城県 (2004年4月)、日本消化器病学会雑誌101:A203, 2004.

25) 上野誠、天野歩、政木隆博、宮川薫、大川伸一、多羅尾和郎、丹羽徹、吉田哲雄、山本直人、杉政征夫. 膵胆道系悪性腫瘍診断におけるMDCTの有用性. 第90回日本消化器病学会、宮城県 (2004年4月)、日本消化器病学会雑誌101:A259, 2004

26) Ohkawa S. Randomized controlled study of gemcitabine in combination with UFT versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. 40<sup>th</sup> ASCO, New Orleans (June 2004), J Clin Oncol 23: 345 (Abstract No. 4131), 2004.

27) Ueno M, Niwa T, Ohkawa S, Masaki T, Amano A, Miyakawa K, Yoshida T, Tarao K. Evaluation of perfusion-weighted magnetic resonance pancreas carcinoma treated with chemotherapy. 第11回国際膵臓学会、第35回日本膵臓学会大会合同会議、日本膵臓学会誌19:68:246, 2004.

28) 上野誠、大川伸一、天野歩、政木隆博、宮川薫、山本直人、杉政征夫、多羅尾和郎. IPMTにおけるFDG-PETの経験. DDW-2004、福岡県 (2004年10月)、日本消化器病学会雑誌101:A871, 2004.

29) 大川伸一、天野歩、上野誠、政木隆博、宮川薫. 切除不能局所進行膵癌に対するgemcitabineの治療経験. 第42回日本癌治療学会、京都府 (2004年10月)、日本癌治療学会誌39:359, 2004.

30) 天野歩、政木隆博、上野誠、宮川薫、大川伸一、多羅尾和郎. 膵癌の予後判定における造影超音波検査の有用性. 第42回日本癌治療学会、京都府 (2004年10月)、日本癌治療学会誌39:359, 2004.

- 31) 上野誠、大川伸一、天野歩、政木隆博、宮川薫. 膵臓癌化学療法におけるFDG-PETの検討. 第42回日本癌治療学会、京都府(2004年10月)、日本癌治療学会誌39:359, 2004.
- 32) 朴成和、福富 晃、小野澤祐輔、廣中秀一、吉野孝之、山口裕一郎、乾哲也、蓮池典明、小野裕之. 切除不能・再発膵癌に対する一次治療failure後のweekly Taxol療法(wTXL)の検討、第42回日本癌治療学会、京都(2004年9月)、日本癌治療学会誌39:450, 2004.
- 33) 福富 晃、朴成和、小野澤祐輔、廣中秀一、吉野孝之、山崎健太郎、上田眞也、全田貞幹、松岡正樹、蓮池典明、乾哲也、山口裕一郎、小野裕之. 転移性膵癌に値アするゲムシタピン(GEM)単独療法、第42回日本癌治療学会、京都市(2004年9月)、日本癌治療学会誌39:453, 2004.
- 34) 自見厚郎、片山政彦、船越顕博、澄井俊彦、三千典子、関口清俊. 膵癌浸潤、転移マーカーとしての血中ラミニン $\gamma$ 2鎖分解物. 第90回日本消化器病学会総会、仙台市(2004年4月)、日本消化器病学会雑誌101:A179, 2004.
- 35) Imamura M, Takasaki K, Doi R, Hadori T, Sunamura M, Asano T, Funakoshi A, Hishinuma S, Aiko, T, Tanaka M. Symposium 6: Randomized controlled study for pancreatic cancer: Multi-center randomized controlled study comparing surgery and radiochemotherapy for locally invasive pancreatic cancer. 第11回国際膵臓学会、第35回日本膵臓学会、仙台市(2004年7月)、膵臓19:56:234, 2004.
- 36) Miyasaka K, Kawanami T, Shimokata H, Ohta S, Funakoshi A. Increased risk by smoking for pancreatic cancer in a Japanese population with inactive aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2). 第11回国際膵臓学会、第35回日本膵臓学会、仙台市(2004年7月)、膵臓19:106:284-285, 2004.
- 37) Jimi A, Katayama M, Sumii T, Funakoshi A. The  $\gamma$ 2-chain of laminin-5 (LN%) indicates the invasiveness and metastatic potency of pancreatic carcinoma. 第11回国際膵臓学会、第35回日本膵臓学会、仙台市(2004年7月)、膵臓19:143:321-144:322, 2004.
- 38) Iguchi H, Yasuda M, Sumii T, Funakoshi A. Clinical feature and its management of pancreatic cancer with bone metastasis. 第11回国際膵臓学会、第35回日本膵臓学会、仙台市(2004年7月)、膵臓19:116:294, 2004.
- 39) Sumii T, Yasuda M, Iguchi H, Funakoshi A. Chemoradiation treatment with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. 第11回国際膵臓学会、第35回日本膵臓学会、仙台市(2004年7月)、膵臓19:152:330, 2004.
- 40) 船越顕博. Stage 4膵がん治療の現状と展望. 第63回日本癌学会、福岡市(2004年9月-10月)、日本癌学会術総会記事:234, 2004.
- 41) 片山政彦、船越顕博、澄井俊彦、三千典子、関口清俊. 血中ラミニン $\gamma$ 鎖比率解析による膵臓癌肝転移及び胆嚢、胆管癌診断. 第63回日本癌学会、福岡市(2004年9月-10月)、日本癌学会術総会記事:432, 2004.
- 42) 船越顕博、片山政彦、澄井俊彦、関口清俊. 膵癌診断における血中ラミニン $\gamma$ 2鎖および $\gamma$ 1鎖分解物測定の有用性の検討. DDW-Japan 2004、第46回日本消化器病学会大会、福岡市(2004年10月)、

日本消化器病学会雑誌101:A873, 2004.

43) 水元一博、澄井俊彦、船越顕博、他  
(福岡膵癌化学療法研究会). 転移性膵  
癌に対するGemcitabineとUFT併用化学療  
法第I相臨床試験。第42回日本癌治療学会  
ワークショップ2 (W2) : 難治性癌に対  
する化学療法の工夫 (膵臓). 第42回日  
本癌治療学会、京都市(2004年10月)、日  
本癌治療学会誌39:46, 2004.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>奥坂拓志</u>	日本における膵がんの臨床試験	船越顯博	インフォームドコンセントのための図解シリーズ 膵がん.	医薬ジャーナル社	東京		印刷中
<u>Furuse J, Ishii H, Nagase M, Kinoshita T, Kawashima M, Ogino T, Yoshino M.</u>	Chemoradiation therapy for locally advanced pancreatic carcinoma: intraoperative and conformal external beam radiation therapy with or without protracted 5-fluorouracilin fusion.	Columbus F	Focus on Pancreatic Cancer.	Nova Science Publishers	New York		in press
<u>古瀬純司</u> 石井浩 仲地耕平 吉野正曠	各論：各臓器が んの治療. 肝細胞がん・胆道がん・膵がん.	西條長宏 鶴尾 隆	がん化学療法 Update.	中外医学社	東京		印刷中
<u>古瀬純司</u> 他.	膵がんの治療法. 放射線療法.	船越顯博	インフォームドコンセントのための図説シリーズ 膵がん.	医薬ジャーナル社	東京		印刷中

雑誌

表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Okusaka T, Kosuge T.	Systemic chemotherapy for pancreatic cancer.	Pancreas	28	301-304	2004
Okusaka T, Matsumura Y, Aoki K.	New approach for pancreatic cancer in Japan.	Cancer Chemother pharmacol	54	S78-S82	2004
Okusaka T, Ito Y, Ueno H, Ikeda M, Takezako Y, Morizane C, Ikeda, H.	Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer.	Br J Cancer	91	673-677	2004
Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Tokuyue K.	Phase I study of hyperfractionated radiation therapy with protracted 5-fluorouracil infusion in patients with locally advanced pancreatic cancer.	Oncology	67	215-221	2004
Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Takezako Y, Morizane C.	An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer.	Oncology		in press	2004
Morizane C, Okusaka T, Ito Y, Ueno H, Ikeda M, Takezako Y, Kagami Y, Ikeda H.	Chemotherapy for locally advanced pancreatic carcinoma in elderly patients.	Oncology		in press	2004
Ishii H, Furuse J, Nagase M, Yoshino M.	Impact of gemcitabine on the treatment of metastatic pancreatic cancer.	J Gastroenterol Hepatol	20	62-66	2005
Ishii H, Furuse J, Nagase M, Yoshino M, Kawashima M, Satake M, Ogino T, Ikeda H.	Hepatic arterial infusion of 5-fluorouracil and extrabeam radiotherapy for liver metastases from pancreatic carcinoma.	Hepato-gastro-enterol	51	1175-1178	2004
Kosugi C, Furuse J, Ishii H, Maru Y, Yoshino M, Kinoshita T, Konishi M, Nakagohri T, Inoue K, Oda T.	Needle tract implantation of hepatocellular carcinoma and pancreatic carcinoma after ultrasound-guided percutaneous puncture:	World J Surg	28	29-32	2004

表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
	clinical and pathologic characteristics and the treatment of needle tract implantation.				
Kobayashi A, Yamaguchi T, Ishihara T, Ohshima T, Ohno I, Seza K, Shirai Y, Sudo K, Nakagawa A, Tadenuma H, Nakamura K, <u>Saisho H.</u>	Assessment of portal vein invasion in pancreatic cancer by fusion 3-dimensional ultrasonography.	J Ultrasound Med	24	363-369	2005
Ohshima T, Yamaguchi T, Ishihara T, Yoshikawa M, Kobayashi A, Sakaue N, Baba T, Yamada S, <u>Saisho H.</u>	Evaluation of blood flow in pancreatic ductal carcinoma using contrast-enhanced, wide-band Doppler ultrasonography: correlation with tumor characteristics and vascular endothelial growth factor.	Pancreas	28	335-343	2004
<u>Saisho H.</u> , Yamaguchi T.	Diagnostic imaging for pancreatic cancer: computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography.	Pancreas	28	273-278	2004
Numata K, Ozawa Y, Kobayashi N, Kubota T, Akinori N, Nakatani Y, Sugimori K, Imada T, <u>Tanaka K.</u>	Contrast-enhanced sonography of autoimmune pancreatitis: comparison with pathologic findings.	J Ultrasound Med	23	199-206	2004
Numata K, Ozawa Y, Kobayashi N, Kubota T, Shimada H, Nozawa A, Nakatani Y, Sugimori K, Matsuo K, Imada T, <u>Tanaka K.</u>	Contrast-enhanced sonography of pancreatic carcinoma: comparison with pathologic findings.	J Gastroenterol		in press	
Masaki T, <u>Ohkawa S.</u> , Amano A, Ueno M, Miyakawa K, Tarao K.	Noninvasive assessment of tumor vascularity by contrast-enhanced ultrasonography and the prognosis of patients with nonresectable pancreatic carcinoma.	Cancer	103	1026 - 1035	2005

表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Matsumoto K, Mizoshita T, Tsukamoto T, Ogasawara N, Hirata A, Shimizu Y, HanedaM, <u>Yamao K.</u>	Cdx2 expression in pancreatic tumors: Relationship with prognosis of invasive ductal carcinomas.	Oncology Reports	12	1239-1243	2004
Takahashi K, <u>Yamao K.</u> , Okubo K, Sawaki A, Mizuno N, Ashida R, Koshikawa T, Ueyama Y, Kasugai K, Hase S, Kakumu S.	Differential diagnosis of pancreatic cancer and focal pancreatitis by using EUS-guided FNA.	Gastro-intestinal Endoscopy	61	76-79	2005
Miyasaka K, Yoshida Y, Matsushita S, Higuchi S, Maruyama K, Niino N, Ando F, Shimokata H, Ohta S, <u>Funakoshi A.</u>	Association of cholecystokinin-A receptor gene polymorphism with alcohol dependence in a Japanese population.	Alcohol & Alcoholism	39	25-28	2004
Suda K, Takase M, Fukumura Y, Suzuki F, Jim A, Kakinuma C, Tanaka T, MatsuguY, Miyasaka K, <u>Funakoshi A.</u>	Histopathologic difference between chronic pancreatitis animal models and human chronic pancreatitis.	Pancreas	28	e86-e89	2004
Miyasaka K, Yoshida Y, Matsushita S, Higuchi S, Shirakawa O, Shimokata H, <u>Funakoshi A.</u>	Association of cholecystokinin-A receptor gene polymorphisms and panic disorder in Japanese.	Am J Med Genet	127B	78-80	2004
Koda M, Ando F, Niino N, Shimokata H, Miyasaka K, <u>Funakoshi A.</u>	Association of cholecystokinin-1 receptor and beta3-adrenergic receptor polymorphisms with midlife weight gain.	Obesity Research	12	1212-1216	2004
Imamura M, Doi R, Imaizumi T, <u>Funakoshi A.</u> , Wakasugi H, Sunamua, M, Ogata Y, Hishinuma S, Asano T, Aikou T, Hosotai, R, Maetani S.	A randomized multi-center trial comparing surgery and radio-chemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer.	Surgery	135	1003-1011	2004

表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Inoue N, Ito T, Akashi T, Kawabe, K, Oo no T, Gibo J, Arita Y, Nawata H, <u>Funakoshi A.</u>	Acute pancreatitis in th e early stages of pregnancy associated with a PSTI gene mutation.	Pancreas	29	242-243	2004

表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
奥坂拓志, 伊藤芳紀.	膵がんに対する放射線化学療法の現状と展望.	癌の臨床	50	119-123	2004
上野秀樹, 奥坂拓志, 池田公史.	膵癌に対する新しい化学療法. 特集 膵疾患をめぐる最近の話題-21世紀の膵疾患治療.	CURRENT THERAPY	22	79-83	2004
上野秀樹, 奥坂拓志.	切除不能膵癌に対する化学療法、放射線療法	Medical Practice	22	305-310	2005
竹迫賀子, 奥坂拓志, 上野秀樹, 池田公史, 森実千種, 名嶋弥菜.	膵癌・胆道癌. 臨床検査, 診断に用いる腫瘍マーカー.	癌と化学療法	31	1443-1446	2004
奥坂拓志.	膵癌化学療法の過去・現在・未来	Suigan	7	印刷中	
井口東郎, 安田幹彦, 松尾享, 澄井俊彦, 船越顯博.	膵癌骨転移合併例の臨床的特徴およびその対策.	日消誌	101	872-878	2004
澄井俊彦, 松尾 享, 井口東郎, 船越顯博.	StageIV膵癌に対する放射線学療法とgemcitabineによる化学療法の成績.	膵臓	19	479-485	2004
船越顯博, 川波賢子, 宮坂京子.	飲酒、喫煙と膵癌発症リスク.	医学のあゆみ	208	163-165	2004
税所宏光, 川 茂幸, 南康平, 大野 泉, 船越顯博.	座談会: 膵疾患診療の進歩と実際.	日内会誌	93	108-127	2004
船越顯博.	膵癌.	Annual Review 消化器 2004		366-371	2004
船越顯博, 澄井俊彦.	進行膵癌の治療: 化学療法.	医学と薬学	52	905-912	2004
澄井俊彦, 船越顯博, 西山憲一.	膵腺房細胞腫瘍 (膵腺房細胞癌).	肝胆膵	49	676-681	2004
島中文香, 澄井俊彦, 安田幹彦, 井口東郎, 船越顯博.	エラスターゼ1結合蛋白の存在を認め, RIA法にて高エラスターゼ1血症を呈した2例.	膵臓	19	432-436	2004

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

切除不能膵がんに対する治療法の確立に関する研究

平成16年度 研究成果の刊行物・別刷

主任研究者  
分担研究者

奥坂	拓志
古瀬	純司
税所	宏光
田中	克明
大川	伸一
朴	成和
山雄	健次
船越	顯博
佐藤	俊哉

## Systemic Chemotherapy for Pancreatic Cancer

Takuji Okusaka, MD\* and Tomoo Kosuge, MD†

**Abstract:** Surgical resection offers the only curative strategy for pancreatic cancer. Yet, because early detection of pancreatic cancer is so difficult and diagnosis is delayed, pancreatic cancer in most patients is surgically unresectable. Even in patients with resectable disease, the long-term outcome remains unsatisfactory due to early recurrence after resection. Early appearance of distant metastasis suggests that systemic treatment, such as chemotherapy, should play a major role in improving patient survival. Although the recently developed gemcitabine has renewed interest in clinical research for pancreatic cancer, other currently available chemotherapeutic agents have little impact on survival. Studies to identify more effective agents or treatment regimens must have the highest priority. The expanding understanding of molecular and genetic biology should facilitate research to develop novel molecule-targeted agents and to establish individualized therapy regimens for this disease.

**Key Words:** pancreatic cancer, chemotherapy, gemcitabine, S-1, thymidylate synthase inhibitor 5-fluorouracil

(*Pancreas* 2004;28:301-304)

Pancreatic cancer is a virulent disease with an extremely poor prognosis. Of all the treatment modalities for pancreatic cancer, only resection offers the opportunity for cure. However, because of local extension and/or metastatic disease, only a small minority of pancreatic cancer patients are candidates for resection with curative intent. Moreover, even for selected patients, prognosis remains unsatisfactory because of postoperative recurrence, indicating that resection alone has only limited value in treating pancreatic cancer. Accordingly, to improve the overall survival of patients with pancreatic cancer, there is an urgent need to develop effective nonsurgical treatments, including chemotherapy, for this disease. In this article, chemotherapies for pancreatic cancer in Japan are discussed. This review focuses on pancreatic ductal adenocarcinoma because it is the most common form of pancreatic cancer

in Japan, accounting for approximately 90% of pancreatic cancer cases.<sup>1</sup>

### RESULTS IN PATIENTS WITH UNRESECTABLE AND RECURRENT DISEASE

Although a variety of chemotherapeutic regimens have been tried and evaluated in advanced pancreatic cancer in Japan, most studies demonstrated little objective evidence of significant activity against this disease. Few agents repeatedly documented high response rates and meaningful impact on patient survival or quality of life. However, the recent development of gemcitabine has renewed an interest in clinical research for pancreatic cancer due to its significant clinical benefit and survival improvement.

### Fluoropyrimidine-Based Chemotherapy

Of all chemotherapeutic drugs, the thymidylate synthase inhibitor 5-fluorouracil (5-FU) has been the most extensively evaluated and most widely used agent for pancreatic cancer in Japan. However, despite numerous trials of 5-FU, the optimal dose and administration schedule have yet to be defined. Moreover, results with this agent, regardless of schedule, remain dismal, with reported response rates ranging up to 20%.<sup>2</sup> Based on accumulated clinical evidence suggesting that protracted venous infusion of 5-FU may induce greater antitumor activity than bolus infusion, continuous venous infusion of 5-FU was investigated in a small phase 2 study for advanced pancreatic cancer patients.<sup>3</sup> A dose of 500 mg/m<sup>2</sup> of 5-FU was given for 7 days by continuous venous infusion over a 24-hour period and then followed by a dose of 170 mg/m<sup>2</sup> for more than 28 days. The administration schedule of 5-FU in this study was feasible, but the result of this regimen was disappointing; none of the patients achieved objective response.

There have been various attempts at biochemical modulation of 5-FU through different agents to enhance antitumor activity. We examined sequential administration of methotrexate and 5-FU for metastatic pancreatic cancer patients that showed high response rates in several malignant diseases.<sup>4</sup> Methotrexate (100 mg/m<sup>2</sup>) was given, followed by a 600-mg/m<sup>2</sup> infusion of 5-FU. Partial responses were achieved in 4 of the 31 patients (12.9%), with a median survival time of 4.0 months. The antitumor activity of this regimen, therefore, seemed marginal.

Received for publication September 23, 2003; accepted December 23, 2003.

From the \*Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division and †Hepatobiliary and Pancreatic Surgery Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan.

Reprints: Takuji Okusaka, MD, Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan (e-mail: tokusaka@mcc.go.jp).

Copyright © 2004 by Lippincott Williams & Wilkins