

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18年度 総括研究報告書

主任研究者 奥坂 拓志

平成19（2007）年3月

目次

I. 総括研究報告	
切除不能膵がん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	----- 10
III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 14

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。「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」を計画、2004年10月12日より患者の登録を開始し、2005年7月5日に登録を完了、2006年7月に追跡を終了した。奏効割合は44.4% (24/54)、生存期間中央値は10.1ヶ月と非常に良好な成績が示され、本併用療法は第Ⅲ相試験においてその有用性が検証されることとなった。

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、切除不能膵がんの未治療例、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/m²をday 1, 8に30分で静注投与し、S-1は1日量80mg/m²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55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〕切除不能膵がんの未治療例、

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。

■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、個人情報の保護を遵守する。

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55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、2005年7月5日に登録を完了、2006年7月に追跡期間が終了したため、最終解析を実施した。

実際に治療が行われた54例を対象に解析を行った。治療コース数の中央値は7コース（1-24+コース）、治療期間の中央値は5.1ヶ月（0.5-17.1+ヶ月）であった。減量が必要であった30例の主な理由は、骨髄抑制、皮疹、嘔気、倦怠感、口内炎であった。52例で治療が中止されており、中止理由は30例が腫瘍の増悪、22例が有害反応のためであった。

抗腫瘍効果の判定は54例で可能であり、PRが24例、SDが26例、PDが2例、NEが2例、奏効割合は44.4%（95%信頼区間30.9-58.6%）であった。主なGrade 3以上の毒性は、好中球減少80%、白血球減少59%、血小板減少22%、食欲不振17%、ヘモグロビン減少15%であり、治療関連死は認めなかった。Progression free survivalの中央値は5.9ヶ月、生存期間中央値10.1ヶ月、1年生存率は33.0%であった。

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、2006年8月に膵がんへの適応拡大が承認された。

今回の第Ⅱ相試験において示された、奏効割合44.4%、生存期間中央値10.1ヶ月という成績は、当初我々が期待していた以上のものであり、全例が遠隔転移例であることを勘案すると極めて良好な成績と考えられる。毒性については骨髄抑制の頻度が高く、減量や治療中止を必要とする例が多く認められたが、治療関連死は認めていない。

以上の結果より、本併用療法は新しい標準療法となることが期待され、第Ⅲ相試験での検証が必要と考えられている。第Ⅲ相試験は本研究班において引き続き実施することを計画していたが、製薬企業によるS-1の市販後第Ⅲ相試験として、本併用療法の有用性が検証されることとなった。

E. 結論

切除不能膵がんの予後の改善を目指し、塩酸ゲムシタビンとS-1の併用療法の第Ⅱ相試験が実施され、優れた成績が示された。本併用療法の有用性を検証するため、第Ⅲ相試験がまもなく開始される予定である。

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, Ishii H, Funakoshi A, Ueno H, Furuse J, Sumii T. A phase I/II study of combination chemotherapy with gemcitabine and 5-fluorouracil for advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 36(9):557-563, 2006.

2) Ito Y, Okusaka T, Kagami Y, Ueno H, Ikeda M, Sumi M, Imai A, Fujimoto N, Ikeda H. Evaluation of acute intestinal toxicity in relation to the volume of irradiated small bowel in patients treated with concurrent

weekly gemcitabine and radio-therapy for locally advanced pancreatic cancer. *Anticancer Res* 26:3755-3760,2006.

3) Ueno H, Okusaka T, Funakoshi A, Ishii H, Yamao K, Ishikawa O, Ohkawa S, Saitoh S. A phase II study of weekly irinotecan as first-line therapy for patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 59(4) :447-454,2007.

4) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Morizane C. Phase II study combination chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for patients with metastatic pancreatic cancer. *JJCO*, in press.

5) Furuse J, Ishii H, Kawashima M, et al. A phase I study of hypofractionated radiotherapy followed by systemic chemotherapy with full-dose gemcitabine in patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* in press.

6) Nakachi K, Furuse J, Ishii H, Suzuki EI, Yoshino M. Prognostic factors in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol*, in press.

7) Nakamura K, Yamaguchi T, Ishihara T, Kobayashi A, Tadenuma H, Sudo K, Kato H, Saisho H. Phase II trial of oral S-1 combined with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer*, 94:1575-1579,2006.

8) Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, Yamaguchi K, Yamao K, Matsuno S; International Association of Pancreatology. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 6(1-2):17-32,2006.

日本語論文

1) 奥坂拓志、上野秀樹、池田公史、森実千

- 種. 膵癌診断の進歩—内科の立場から—. 消化器病学会雑誌 103(4):391-397, 2006.
- 2) 奥坂拓志、上野秀樹、池田公史、森実千種. 膵癌 TS-1 単剤治療について. 癌と化学療法, 33(suppl I):207-212, 2006.
- 3) 奥坂拓志. ゲムシタビンと S-1 の併用療法. 薬事日報, 第 10266 号, 4 頁, 2006.
- 4) 上野秀樹、奥坂拓志. 6. 切除不能膵癌の治療. (3) 化学療法. コンセンサス癌治療, 5(1):40-43, 2006.
- 5) 上野秀樹、奥坂拓志. 進行膵癌の予後改善を目指す治療戦略. 特集 I 進行消化器癌の予後改善を目指す治療戦略. 消化器科, 42(2):146-153, 2006.
- 6) 上野秀樹、奥坂拓志. 切除不能膵がんの化学療法の現状と今後の課題. 血液・腫瘍科, 53(4):436-442, 2006.
- 7) 古瀬純司、石井浩、仲地耕平、鈴木英一郎、吉野正曠. 特集 癌における個別化治療の現状と展望—化学療法と分子標的治療— 6. 膵癌薬物応答性に基づく個別化治療. Surgery Frontier, 13 (1) : 33-38, 2006.
- 8) 古瀬純司. 消化器がん 化学療法 第6章膵・胆道癌に対する化学療法 日本メディカルセンター 229-236, 2006
- 9) 須藤研太郎、山口武人. 膵癌. Annual Review 消化器 2006 巻:340-347, 2006.
- 10) 大川伸一. 膵癌・胆道癌の診断と治療—最新の研究動向— A. 膵癌 VIII. 膵癌の治療進行・再発膵癌の治療／化学療法 Gemcitabine. 日本臨床, 64:198-202, 2006.
- 11) 吉野孝之、福富 晃、朴 成和. S-1 単独療法が奏功した肝転移を有する進行膵癌の 1 例. 癌と化学療法, 33(10):1521-1523, 2006
- 12) 朴 成和、福富 晃. 膵癌・胆道癌の診断と治療. 日本臨床, 64 (Suppl1) :207-210, 2006
- 13) 水野伸匡、澤木 明、山雄健次. 肝転移巣に S-1 単独療法が奏功し消失した進行膵癌患者の 1 例. 癌と化学療法 33(10):1511-1514, 2006.
- 14) 澄井俊彦、藤森 尚、中村太一、千住猛士、堀川ゆき、船越顕博. Gemcitabine の個別化最大継続可能量を考慮した進行膵癌に対する化学療法の検討. 癌と化学療法, 33 : 1261-1265, 2006
- 15) 澄井俊彦、船越顕博、井口東郎. 膵癌、胆道癌の診断と治療 (最近の研究動向) A. 膵癌 VII. 膵癌の治療 進行、再発膵癌の治療／集学的治療 集学的治療について. 日本臨床 64 (増刊号1) : 232-236, 2006
- 16) 船越顕博、澄井俊彦. 在宅医療の現況と将来: 進行膵癌の治療. 癌と化学療法 33 : 602-605, 2006
- 17) 船越顕博. 浸潤性膵管癌 - 治療成績に関する最新のデータ -. 胆と膵 27 : 227-232, 2006
- 18) 山口幸二、白鳥恵子、唐澤克之、石川 治、船越顕博、田中雅夫. 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン. 膵臓 21 : 315-322, 2006
- 19) 井口東郎、横田昌樹、澄井俊彦、船越顕博. 進行消化器癌における骨転移対策 消化器科 42 : 161-167, 2006
- 20) 安田幹彦、千住猛士、荒武良総、中村太一、堀川ゆき、横田昌樹、澄井俊彦、井口東郎、船越顕博、西山憲一. 急激な経過を辿った若年発症の浸潤性膵管癌の 1 症例. 日消誌 103 : 194-199, 2006
- 21) 船越顕博、千住猛士、澄井俊彦. S-1 単剤投与により頸部リンパ節転移巣、肝転移巣に対して奏効を得た進行膵癌の 2 例. 癌と化学療法 33 : 1505-1509, 2006
- 22) 井岡達也、中泉明彦、田中幸子、山崎秀哉、西山謹司. 進行・胆道癌の診断と治療: Gemcitabine 併用化学放射線療法. Nippon Rinsho 64(suppl.1) : 248-253, 2006
- 23) 井岡達也、田中幸子. 膵臓癌. 総合臨床 55 : 1086-90, 2006

2. 学会発表

奥坂拓志

1) 近藤俊輔、上野秀樹、奥坂拓志、池田公史、森実千種、名嶋弥菜、伊藤芳紀、加賀美芳和. 局所進行膵がんに対するゲムシタビン単剤療法の成績—化学放射線療法との比較— 第4回日本臨床腫瘍学会総会 2006年3月17日-18日. 於：大阪市

2) 上野秀樹、森実千種、奥坂拓志. 遠隔転移を有する膵癌に対する治療戦略 第92回日本消化器病学会総会 2006年4月20日-22日. 於：福岡県.

3) Morizane C, Okusaka T, Furuse J, Ueno H, Ikeda M, Ishii H, Najima M, Hirokawa S, Nakachi K. A phase II study of S-1 in gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. 42th ASCO, June 2-6, 2006, Atlanta, Georgia. J Clin Oncol 24(18S):206s(Abstract No. 4115),2006.

4) Kato K, Hamaguchi T, Yasui H, Okusaka T, Ueno H, Ikeda M, Shirao K, Shimada Y, Nakahama H, Muro K, Matsumura Y. Phase I study of NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle, in patients with advanced cancer. 42th ASCO, June 2-6, 2006, Atlanta, Georgia. J Clin Oncol 24(18S):83s(Abstract No. 2018),2006.

5)奥坂拓志、上野秀樹、池田公史、森実千種、西尾和人、荒尾徳三. 切除不能膵がんに対する化学療法の開発 第37回日本膵臓学会大会 2006年6月29-30日. 於：横浜市. 膵臓 21(3):176(PD1-7),2006.

6)森実千種、奥坂拓志、古瀬純司、石井浩、上野秀樹、池田公史、名嶋弥菜、廣川智、小倉孝氏、仲地耕平. ゲムシタビン耐性膵がんに対する S-1 の第2相試験 第37回日本膵臓学会大会 2006年6月29-30日. 於：横浜市. 膵臓 21(3):256(O-83),2006.

7)奥坂拓志、上野秀樹、池田公史、森実千種. 膵癌治療の現状とトランスレーショナルリサーチへの期待 (シンポジウム) 第65回日本癌学会学術総会 2006年9月28日-30日. 於：横浜市.

8)上野秀樹、奥坂拓志、西條長宏、古瀬純司、石井 浩、吉田輝彦、杉山永見子、金秀良、斎藤嘉朗、鹿庭なほ子、澤田純一. 日本人がん患者におけるゲムシタビンの母集団薬物動態 (一般口題) 第65回日本癌学会学術総会 2006年9月28日-30日. 於：横浜市.

9)奥坂拓志. 膵・胆道癌の化学療法における問題点と解決策. 第44回日本癌治療学会総会 2006年10月18-20日. 於：東京都. シンポジウム10 S10-6

10)池田公史、奥坂拓志、伊藤芳紀、上野秀樹、森実千種、石井 浩、古瀬純司、川島光彦、加賀美芳和、池田 恢. 局所進行膵癌に対するS-1併用放射線療法の第I相臨床試験. 第44回日本癌治療学会総会 2006年10月18-20日. 於：東京都. 口演153 OS153-3

11) Okusaka T, Furuse J, Funakoshi A, Boku N, Yamao K, Ohkawa S, Saito H. Single-agent chemotherapy with S-1 in patients with metastatic cancer: combined analysis of data from two phase II studies (an early phase II study and a late phase II study) The Joint meeting of The 3rd ISC International Cancer Therapeutics and The 11th International Symposium on Cancer Chemotherapy (2006/12/6-8) Tokyo. Program Abstract 100(Abstract No.F-5), 2006.

12) Furuse J, Yonemoto N, Saito T, Okusaka T, Yamao K, Funakoshi A, Ohkawa S, Boku N, Tanaka K, Nagase N, Saishoi H. Impact of systemic chemotherapy on the survival of patients with unresectable biliary tract cancer. The Joint

meeting of The 3rd ISC International Cancer Therapeutics and The 11th International Symposium on Cancer Chemotherapy (2006/12/6-8) Tokyo. Program Abstract 100 (Abstract No. F-6), 2006.

13) 仲地耕平、古瀬純司、石井浩、鈴木英一郎、吉野正曠. 進行膵癌に対する塩酸ゲムシタピンのdose intensityと治療成績との関連. 第4回日本臨床腫瘍学会総会. 大阪市 (2006年3月). プログラム・抄録集 178 (Abstract No. PD-65), 2006.

14) 仲地耕平、古瀬純司、石井浩、鈴木英一郎、吉野正曠. 進行膵癌に対する塩酸ゲムシタピンのdose intensityと治療成績との関連. 第4回日本臨床腫瘍学会総会. 大阪市 (2006年3月). プログラム・抄録集 p220 (abstract No. PD-64), 2006.

15) 高橋 遍、古瀬純司、木下 平、小西大、石井 浩、中郡聡夫、高橋進一郎、後藤田直人、河島光彦、吉野正曠. 切除不能進行膵癌における3年以上長期生存例の検討. 第92回日本消化器病学会総会. 北九州市 (2006年4月). 日本消化器病学会雑誌 103 (suppl) A195 (abstract No. 213), 2006.

16) 古瀬純司、木下 平、河島光彦. Stage IVa膵癌に対する治療戦略と非切除術治療の成績. 第18回日本肝胆膵外科関連会議. 東京 (2006年5月). プログラム集 p147 (abstract No. PD1-1), 2006.

17) 仲地耕平、古瀬純司、石井 浩、鈴木英一郎、吉野正曠. 局所進行膵癌に対する治療戦略. 第37回日本膵臓学会大会. 横浜市 (2006年6月). 日本膵臓学会誌 21 (3) (abstract No. PD1-5), 2006.

18) 古瀬純司、石井 浩、仲地耕平. 切除不能進行膵がんー内科の立場からー. 第65回日本癌学会学術総会. 横浜市 (2006年9月). プログラム集 p69

(abstract No. S5-4), 2006.

19) 仲地耕平、古瀬純司、石井 浩、鈴木英一郎、吉野正曠、名嶋弥菜、奥坂拓志、上野秀樹、池田公史、森実千種. 高齢者進行膵がんにおいて標準用法用量によるゲムシタピン化学療法は可能か?. 第48回日本消化器病学会大会. 札幌市 (2006年10月) 日本消化器病学会雑誌 103 (9) p192 (abstract No. 消P-948), 2006.

20) 須藤研太郎、山口武人、伊東久夫、石原 武、中村和貴、松山真人、瀬座勝志、太和田勝之、川上浩之、宇野 隆、税所宏光. 局所進行膵癌に対する化学放射線療法 of 長期成績と今後の展望. 第92回日本消化器病学会総会. 東京都 (2006年4月)

21) 太和田勝之、山口武人、石原 武、小林照宗、松山真人、瀬座勝志、須藤研太郎、白井嘉彦、中川彰彦、税所宏光. 膵癌の肝転移巣におけるVEGF測定の臨床的有用性. 第92回日本消化器病学会総会. 東京都 (2006年4月)

22) 須藤研太郎、山口武人、石原 武、中村和貴、税所宏光. 進行膵癌に対するGEM+S-1併用療法とGEM→S-1sequential chemotherapyの比較検討. 第37回日本膵臓学会大会 神奈川県 (2006年6月) 日本膵臓学会誌 21(3):151:257, 2006

23) Ueno M, Ohkawa S, Miyakawa K, Amano A, Masaki T. Usefulness of FDG-PET in predicting the progress of advanced pancreatic carcinoma with chemotherapy. 42nd ASCO, Atlanta (June 6, 2006). Proc Am Soc Clin Oncol Vol.24, No18S, 627S (abstract no. 14043), 2006.

24) Ohkawa S, Amano A, Ueno M, Miyakawa K, Sugimori K, Tanaka K, Kida M. A Phase I multicentric trial of combined chemotherapy with gemcitabine plus S-1 in patients with advanced pancreatic cancer. 42nd ASCO,

- Atlanta (June 6, 2006). Proc Am Soc Clin Oncol Vol.24, No18S,627S (abstract no. 14047), 2006
- 25) 大川伸一、天野歩、上野誠、宮川薫、杉森一哉、田中克明、木田光広. 切除不能膵癌に対するgemcitabine+S-1併用化学療法第1/2相試験. 第37回日本膵臓学会 (2006/6/29) 横浜 日本膵臓学会誌21(3), 71:177, 2006
- 26) 上野誠、大川伸一、天野歩、村田依子、宮川薫、塩沢学、杉政征夫. 膵癌との鑑別に苦慮した盲腸癌術後膵転移の1例. 第37回日本膵臓学会 (2006/6/29) 横浜 日本膵臓学会誌21(3), 195:301, 2006
- 27) Ohkawa S, Okusaka T, Furuse J, Boku N, Yamao K, Funakoshi A. S-1 chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer: A phase II multicentric study. The 7th International Conference of the Asian Clinical Oncology Society and the 9th Annual Meeting of Chinese Society of Clinical Oncology (Sept 15.2006) Beijing Pro Chinese Clinical Oncology 19, (abstract no. B 1015) 2006.
- 28) 上野誠、大川伸一、天野歩、宮川薫、菅野伸洋、森永聡一郎、杉政征夫、丹羽徹、吉田哲雄. 膵癌におけるPerfusion MRIの有用性. DDW-2006 札幌 日本消化器病学会雑誌103 suppl, A-989 (Abstract No. 消P-941), 2006.
- 29) 天野歩、上野誠、宮川薫、大川伸一. 当院における悪性胆道狭窄に対するステント治療の検討. DDW-2006札幌 日本消化器病学会雑誌 103supple, A-912 (Abstract No. 消P-634) 2006.
- 30) 上野誠、大川伸一、天野歩、宮川薫. 膵癌における経皮的膵生検の有用性. 第44回日本癌治療学会総会. 東京(2006年10月). 日本癌治療学会雑誌 41(1) : 585(Abstract No. OS 103-5), 2006.
- 31) 天野歩、大川伸一、上野誠、宮川薫. 膵癌における造影超音波検査所見と病理組織学的所見との比較検討. 第44回日本癌治療学会総会. 東京 (2006年10月). 日本癌治療学会雑誌 41(1) : 895(Abstract No. PS 94-5), 2006.
- 32) 上野誠、大川伸一、天野歩、宮川薫. 膵癌化学療法におけるPerfusion-MRIの有用性. 第44回日本癌治療学会総会. 東京 (2006年10月). 日本癌治療学会雑誌 41(1) : 680(Abstract No. OS 151-2), 2006.
- 33) 朴 成和. 切除不能・再発膵癌に対する二次治療以降のweekly Taxol 療法(wTXL)の検討. 第44回癌治療学会. 日本癌治療学会雑誌41(2) :175, 2006
- 34) Ashida R, Nakata B, Inoue H, Mizuno N, Higuchi K, Hirakawa K, Arakawa T, Fukushima M, Yamao K. Chemoresistance-related genes profile in specimens obtained by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA). DDW2006, (Los Angels), 2006.
- 35) 伊藤聡子、澤木明、水野伸匡、高橋邦之、石井紀光、清水泰博、山雄健次. 当施設における膵癌の化学放射線療法の検討. 第37回日本膵臓病学会, 横浜 (2006.06) 膵臓21 (3) : 175, 2006.
- 36) 山雄健次. 膵癌の治療成績向上のための画像診断の役割. 第44回日本癌治療学会, 東京都 (2006.10)
- 37) 仲田文造、蘆田玲子、山雄健次. 切除不能膵癌に対する抗癌剤感受性予測において超音波内視鏡下生検 (EUS-FNA) 標本を用いた遺伝子検査は有用か. 第48回日本消化器病学会, 札幌 (2006.10) Gastroenterological Endoscopy 48(Suppl. 2) : 1860, 2006.
- 38) 井上宏之、蘆田玲子、山雄健次. トランスレーショナルリサーチと消化器内視鏡超音波内視鏡下穿刺吸引法(EUS-FNA)を用いた膵癌診断のための遺伝子解析と抗癌

剤感受性検討にむけたDNA microarray法の確立. 第71回日本消化器内視鏡学会, 東京都 (2006.05) Gastroenterological Endoscopy 48臨増: 653, 2006.

39) Funakoshi A. Current standard therapy for pancreatic cancer-Treatment of 1st and 2nd line agent-. Japan Advisory Board Meeting, Bangkok (February 16-18,2006) .

40) 澄井俊彦、藤森 尚、船越顕博. 進行膵癌に対する集学的治療の現状と新しい試み. 第92回日本消化器病学会総会 癌治療のコンセンサス2006(2): 進行膵癌の集学的治療. 北九州市 (2006年4月20-22日).

41) 澄井俊彦、藤森 尚、船越顕博. 当科における進行膵癌に対する化学療法—塩酸イリノテカンの治療成績も交えて. 第37回日本膵臓学会 パネルディスカッション1: 膵癌化学療法の最前線. 横浜市 (2006年6月29-30日).

42) 藤森 尚、澄井俊彦、船越顕博. 局所進行に対する化学療法先行化学放射線療法の試み. 第37回日本膵臓学会. 横浜市 (2006年6月29-30日).

43) Funakoshi A., Miyasaka K, Yamanaka T, Kawanami T, Sumii T, Ando F, Shimokata H, Ohta S. Inactive aldehyde dehydrogenase 2 is an independent risk of pancreatic cancer in a Japanese population. 2006 APA IAP Joint Meeting, Chicago(November 1-4, 2006).

44) Funakoshi A., Okusaka T., Furuse J., Boku N., Yamao K., Ohkawa S., Saito H. Final results of a phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. 2006 APA IAP Joint Meeting, Chicago(November 1-4, 2006).

45) 藤森 尚、古藤真里、横田昌樹、澄井俊彦、船越顕博. シンポジウム2: 膵癌診療の最前線: 局所進行切除不能膵癌に対する化学療法先行化学放射線療法の試み. 第88回日本消化器病学会九州支部例会. 鹿

児島県 (2006年11月17-18日).

46) 糸井隆夫. 化学療法の新たな展開 (4) 膵臓癌治療薬ゲムシタビン. ラジオNIKKEI 「病薬アワー」 20:10-20:25 (2006.5.29) 放送

47) Itoi, T., Sofuni, A., Itokawa, F., Tsuchiya, T., Kurihara, T., Kawai, T., Yamagishi, T., Moriyasu, F. Effect of ribonucleotide reductase subunit 2 mRNA expression in pretreatment biopsies obtained from pancreatic carcinomas. Digestive Disease Week 2006, 2006.5.20-25, LA, USA.

48) Sofuni, A., Itoi, T., Itokawa, F., Tsuchiya, T., Kurihara, T., Ishii, K., Tsuji, S., Moriyasu, F. The Usefulness of gemcitabine in combination with low dose cisplatin chemotherapy for advanced pancreatic carcinoma. UEGW2006 (14th United European Gastroenterology Week), 2006.10.21-25, Berlin, Germany.

49) 祖父尼 淳, 糸井隆夫, 森安史典, 糸川文英, 栗原俊夫, 土屋貴愛. 膵癌早期診断における超音波の役割: 造影超音波における小膵癌の描出と診断能 (シンポジウム). 日本超音波医学会第79回学術集会 (2006.5.26-2006.5.28) 大阪市

50) 祖父尼淳, 糸井隆夫, 森安史典. 早期膵癌診断の新展開: T1膵癌の臨床所見および画像診断の立場からみた早期膵癌の新展開—一次世代超音波造影剤SonoVueにおける造影超音波と併せて— (シンポジウム). 第72回日本消化器内視鏡学会総会・第48回日本消化器病学会大会・第44回日本消化器がん検診学会大会合同 (2006.10.11-2006.10.14) 札幌市

51) 栗原俊夫, 糸井隆夫, 森安史典. 膵がん診療におけるトランスレーショナルリサーチの現状と展望: 膵がん患者における循環がん細胞 (Circulating Tumor Cells: CTC) 測定による予後予測の新展開 (シンポ

ジウム). 第48回日本消化器病学会大会・第72回日本消化器内視鏡学会総会 (2006. 10. 11-2006. 10. 14) 札幌市

52) 祖父尼淳, 糸井隆夫, 森安史典, 糸川文英, 栗原俊夫, 土屋貴愛. 切除不能膵癌に対するgemcitabine/cisplatin併用化学療法とgemcitabine耐性遺伝子RRM2解析の有用性. 第92回日本消化器病学会総会 (2006. 4. 20-2006. 4. 22) 北九州市

53) 祖父尼淳, 糸井隆夫, 糸川文英, 栗原俊夫, 土屋貴愛, 辻修二郎, 石井健太郎, 森安史典. 切除不能進行膵癌に対するgemcitabineおよびcisplatin併用化学療法の有用性. 第37回日本膵臓学会大会 (2006. 6. 2

9-2006. 6. 30) 横浜市

54) 井岡達也, 中泉明彦, 田中幸子. 転移性肝がんの治療戦略 遠隔転移を伴う進行膵臓癌に対する集学的治療: Gemcitabine+CPT-11併用化学療法のI/II相試験を中心に. 第14回日本消化器関連学会週間. 札幌市 (2006年10月)

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

研究成果の刊行に関する一覧表
雑誌

表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
<u>Okusaka T</u> , <u>Ishii H</u> , <u>Funakoshi A</u> , <u>Ueno H</u> , <u>Furuse J</u> , <u>Sumii T</u> .	A phase I/II study of combination chemotherapy with gemcitabine and 5-fluorouracil for advanced pancreatic cancer.	JJCO	36	557-563	2006
Ito Y, <u>Okusaka T</u> , Kagami Y, Ueno H, Ikeda M, Sumi M, Imai A, Fujimoto N, Ikeda H.	Evaluation of acute intestinal toxicity in relation to the volume of irradiated small bowel in patients treated with concurrent weekly gemcitabine and radio-therapy for locally advanced pancreatic cancer.	Anticancer Res	26	3755-3760	2006
Ueno H, <u>Okusaka T</u> , <u>Funakoshi A</u> , <u>Ishii H</u> , <u>Yamao K</u> , <u>Ishikawa O</u> , <u>Ohkawa S</u> , <u>Saitoh S</u> .	A phase II study of weekly irinotecan as first-line therapy for patients with metastatic pancreatic cancer.	Cancer Chemother Pharmacol	59	447-454	2007
Ueno H, <u>Okusaka T</u> , Ikeda M, Morizane C.	Phase II study combination chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for patients with metastatic pancreatic cancer.	JJCO			in press.
<u>Furuse J</u> , <u>Ishii H</u> , Kawashima M, et al.	A phase I study of hypofractionated radio-therapy followed by systemic chemotherapy with full-dose gemcitabine in patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer.	Hepatogastroenterology			in press.
Nakachi K, <u>Furuse J</u> , <u>Ishii H</u> , <u>Suzuki EI</u> , Yoshino M.	Prognostic factors in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer.	JJCO			in press.

表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Nakamura K, Yamaguchi T, Ishihara T, Kobayashi A, Tadenuma H, Sudo K, Kato H, Saisho H.	Phase II trial of oral S-1 combined with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer.	Br J Cancer	94	1575- 1579	2006
Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, Yamaguchi K, Yamao K, Matsuno S, International Association of Pancreatology.	International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas.	Pancrea- tology	6	17-32	2006
奥坂拓志、上野秀樹、 池田公史、森実千種.	膵癌診断の進歩－内科 の立場から－.	消化器病学 会雑誌	103	391-397	2006
奥坂拓志、上野秀樹、 池田公史、森実千種.	膵癌 TS-1 単剤治療に ついて.	癌と化学療 法	33	207-212	2006
奥坂拓志.	ゲムシタビンと S-1 の 併用療法.	薬事日報	10266	4	2006
上野秀樹、奥坂拓志.	6.切除不能膵癌の治療. (3)化学療法.	コンセンサ ス癌治療	5	40-43	2006
上野秀樹、奥坂拓志.	進行膵癌の予後改善を 目指す治療戦略. 特集 I 進行消化器癌の予後 改善を目指す治療戦略.	消化器科	42	146-153	2006
上野秀樹、奥坂拓志.	切除不能膵がんの化学 療法の現状と今後の課 題.	血液・腫瘍 科	53	436-442	2006
古瀬純司、石井浩、仲 地耕平、鈴木英一郎、 吉野正曠.	特集 癌における個別 化治療の現況と展望 －化学療法と分子標的治療－ 膵癌薬物応 答性に基づく個別化治療.	Surgery Frontier	13	33-38	2006
古瀬純司.	第6章 膵・胆道癌に対 する化学療法. 消化器 癌. 化学療法.	日本メディカ ルセンター		229-236	2006
須藤研太郎、山口武人.	膵癌.	Annual Review 消化器 2006		340-347	2006

表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
<u>大川伸一</u> .	膵癌・胆道癌の診断と治療－最新の研究動向－ A. 膵癌 VIII.膵癌の治療進行・再発膵癌の治療／化学療法 Gemcitabine.	日本臨床	64	198-202	2006
吉野孝之、福富 晃、 <u>朴 成和</u> .	S-1 単独療法が奏功した肝転移を有する進行膵癌の1例.	癌と化学療法	33	1521-1523	2006
朴 成和、福富 晃.	膵癌・胆道癌の診断と治療.	日本臨床	64	207-210	2006
水野伸匡、澤木明、 <u>山雄健次</u> .	肝転移巣に S-1 単独療法が奏功し消失した進行膵癌患者の1例.	癌と化学療法	33	1511-1514	2006
澄井俊彦、藤森尚、中村太一、千住猛士、堀川ゆき、 <u>船越顕博</u> .	Gemcitabine の個別化最大継続可能量を考慮した進行膵癌に対する化学療法の検討.	癌と化学療法	33	1261-1265	2006
澄井俊彦、 <u>船越顕博</u> 、井口東郎.	膵癌、胆道癌の診断と治療（最近の研究動向） A.膵癌 VII.膵癌の治療進行、再発膵癌の治療／集学的治療 集学的治療について.	日本臨床	64	232-236	2006
<u>船越顕博</u> 、澄井俊彦.	在宅医療の現況と将来：進行膵癌の治療.	癌と化学療法	33	602-605	2006
<u>船越顕博</u> .	浸潤性膵管癌 - 治療成績に関する最新のデータ - .	胆と膵	27	227-232	2006
山口幸二、白鳥恵子、唐澤克之、石川 治、 <u>船越顕博</u> 、田中雅夫.	科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン.	膵臓	21	315-322	2006
井口東郎、横田昌樹、澄井俊彦、 <u>船越顕博</u> .	進行消化器癌における骨転移対策	消化器科	42	161-167	2006
安田幹彦、千住猛士、荒武良総、中村太一、堀川ゆき、横田昌樹、澄井俊彦、井口東郎、	急激な経過を辿った若年発症の浸潤性膵管癌の1症例	日消誌	103	194-199	2006

表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
船越顕博、西山憲一.					
船越顕博、千住猛士、澄井俊彦.	S-1 単剤投与により頸部リンパ節転移巣、肝転移巣に対して奏効を得た進行膵癌の2例.	癌と化学療法	33	1505-1509	2006
井岡達也、中泉明彦、田中幸子、山崎秀哉、西山謹司、井岡達哉	進行・胆道癌の診断と治療：Gemcitabine 併用化学放射線療法.	Nippon Rinsho	64	248-253	2006
井岡達也、田中幸子.	膵臓癌.	総合臨床	55	1086-1090	2006

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

切除不能膀胱がんに対する治療法の確立に関する研究

平成18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
山口	武人
田中	克明
大川	伸一
朴	成和
山雄	健次
船越	顯博
中森	正二
糸井	隆夫
井岡	達也
佐藤	俊哉

A Phase I/II Study of Combination Chemotherapy with Gemcitabine and 5-Fluorouracil for Advanced Pancreatic Cancer

Takuji Okusaka¹, Hiroshi Ishii², Akihiro Funakoshi³, Hideki Ueno¹, Junji Furuse² and Toshihiko Sumii³

¹Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, ²Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba and ³Gastroenterology Division, National Kyushu Cancer Center, Fukuoka, Japan

Received March 16, 2006; accepted May 23, 2006; published online July 26, 2006

Background: In an effort to improve efficacy of single-agent gemcitabine in pancreatic cancer, several studies have examined the effects of 5-FU combined with gemcitabine. However, no studies to date have been performed in Japanese patients. We thus conducted a phase I/II study of gemcitabine and infusional 5-FU in Japanese patients to determine a recommended dosage for this combination and clarify efficacy and toxicity.

Methods: Phase I evaluated the frequency of dose limiting toxicity of two 5-FU dosages (400 and 500 mg/m²/day) infused continuously over 5 days combined with gemcitabine 1000 mg/m² × 3 every 4 weeks. Results from phase I determined the recommended dosage to be examined in phase II for effect on survival period, clinical benefit response (CBR), tumor response and safety.

Results: A total of 34 chemo-naïve patients were entered into the study. All had a Karnofsky performance of ≥50 points and distant metastases. Dose limiting toxicities in phase I determined the recommended 5-FU dosage at 400 mg/m²/day. Grade 3–4 hematological toxicities (neutropenia, leukopenia and thrombocytopenia) were the most common severe toxicities. For the 28 patients administered the recommended dosage, 1-year survival rate was 14.3%, median survival time 7.1 months and progression free survival 3.2 months. Seven patients achieved a 25% overall response rate and three showed 27.3% improvement in CBR.

Conclusion: Although a meaningful survival benefit over single-agent gemcitabine was not demonstrated, 5-FU 400 mg/m²/day infused continuously over 5 days in combination with gemcitabine 1000 mg/m² × 3 every 4 weeks appeared to be a moderately effective palliative treatment with low toxicity in Japanese patients with metastatic pancreatic cancer.

Key words: pancreatic cancer – phase III study – chemotherapy – gemcitabine – 5-FU

INTRODUCTION

Pancreatic cancer is a virulent disease with an extremely poor prognosis. Of all the treatment modalities for pancreatic cancer, only surgical resection offers the opportunity for a cure. However, because of local extension and/or metastatic disease, only a small minority of pancreatic cancer patients are candidates for curative resection. Moreover, even for these selected patients, prognosis remains unsatisfactory because of the postoperative recurrence, indicating that surgery alone has only limited value in the treatment of pancreatic cancer. Accordingly, to improve the overall survival of patients with pancreatic cancer, there is an urgent need to develop an effective non-surgical treatment for this disease.

Previously a randomized controlled study demonstrated that gemcitabine, a nucleoside analogue, was effective in palliating symptoms and prolonging survival in patients with advanced pancreatic cancer (1). In the present study, gemcitabine showed a statistically significant advantage in both clinical benefit response (CBR) (23.8% versus 4.8%, $P = 0.0022$) and median survival (5.65 versus 4.41 months, $P = 0.0025$) compared with weekly bolus 5-fluorouracil (5-FU). Although single-agent gemcitabine has been accepted worldwide as the first-line therapy for advanced pancreatic cancer, there is substantial room for improvement in chemotherapy for pancreatic cancer because single-agent gemcitabine provides only limited benefit with a median survival of 4–6 months (1–3).

One approach has been to look for possible agents to use in combination with gemcitabine. A promising candidate has been the fluoropyrimidine, 5-FU, a key chemotherapeutic agent for pancreatic cancer before introduction of gemcitabine. Initially two *in vitro* studies in HT-29 colon cancer cells

For reprints and all correspondence: Takuji Okusaka, Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo, 104-0045, Japan. E-mail: tokusaka@ncc.go.jp

using fluoropyrimidines in combination with gemcitabine suggested at least additive activity (4,5). Several phase II trials of gemcitabine combined with bolus 5-FU were then conducted, all of which showed promising results (6–9). Based on these findings the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) conducted a phase III trial to compare gemcitabine plus bolus 5-FU with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer (10). Although the overall survival in the combination arm tended to be superior to that in the gemcitabine alone arm, it was not possible to show a statistically significant difference. Since bolus 5-FU was adopted in this trial, we considered that administering infusional 5-FU might increase the efficacy of the regimen because (i) infusional 5-FU had previously demonstrated a superior antitumor effect to bolus 5-FU in colon cancer (11) and (ii) the effectiveness of infusional 5-FU in the combination with gemcitabine had not been elucidated in pancreatic cancer. Furthermore, since little information is available on the combination of gemcitabine and infusional 5-FU in Japanese patients, we decided to conduct a phase I/II study to determine the recommended dosage of this combination and to clarify its efficacy and toxicity in patients with metastatic pancreatic cancer.

PATIENTS AND METHODS

ELIGIBILITY CRITERIA

The present study included patients with a histological or cytological diagnosis of distant metastatic pancreatic adenocarcinoma not amenable to curative surgical resection or radiation therapy. Patients were required to have no history of chemotherapy, radiation therapy, curative resection or any other therapy for cancer; be between 20 and 74 years of age with a Karnofsky Performance Status (KPS) of 50 or higher; and have an estimated life expectancy of at least 3 months. Indicators of major organ functions were also required to be at normal levels: hemoglobin ≥ 9.5 g/dL, WBC $\geq 4000/\text{mm}^3$, neutrophils $\geq 2000/\text{mm}^3$, platelets $\geq 100\,000/\text{mm}^3$, alanine transaminase and aspartate transaminase levels [ALT (GPT), AST (GOT)] ≤ 2.5 times upper normal limit (UNL) (or ≤ 5 times UNL in patients with obstructive jaundice or liver metastasis), total bilirubin ≤ 2 times UNL, serum creatinine \leq UNL and $PaO_2 \geq 70$ torr. Written informed consent was obtained from all patients in the study.

Patients were excluded from the study if they had pulmonary fibrosis, interstitial pneumonia, heart failure or difficult to control arrhythmia, refractory diabetes mellitus, hypercalcemia (serum Ca ≥ 11.5 mg/dL) or active infection. Other exclusion criteria included pregnant or lactating females, or females of childbearing age not using effective contraception, severe drug hypersensitivity, brain metastases, obvious neuropathy or mental disorders, active concomitant malignancy, other serious medical conditions or patients who received any investigational drug within 30 days before enrollment.

STUDY DESIGN

This was a phase I/II study performed in two steps. The objective of Step 1 (phase I) was to evaluate the frequency of dose limiting toxicity (DLT) and then use this to determine which of the three possible 5-FU dosages (400, 500, 600 mg/m²/day) would be recommended for continuous 24 h infusion over 5 days in combination with gemcitabine at its approved dosage (1000 mg/m²/day). In Step 2 (phase II), this recommended 5-FU dosage was then administered in combination with gemcitabine at its approved dosage to evaluate the effect of this combination therapy on survival period. Effects on CBR, objective tumor response and the frequency and severity of adverse events were investigated as secondary objectives in Step 2. CBR, objective tumor response and survival period were also examined in those patients from Step 1 who were administered the recommended dosage.

STUDY TREATMENT

STEP 1 (PHASE I)

Gemcitabine (Eli Lilly and Company; Indianapolis, IN; USA) at a dose of 1000 mg/m² was administered as an intravenous 30-min infusion on days 1, 8 and 15 every 28 days. Continuous 24-h infusion of 5-FU (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd., Tokyo, Japan) began immediately after completion of gemcitabine administration on Day 1 and continued for 5 days (Days 1–5). This 28 day period constituted one administration course.

Three possible dosage levels of 5-FU (Level 0: 400 mg/m²/day, Level 1: 500 mg/m²/day, Level 2: 600 mg/m²/day) were assigned for Step 1. The first patient to enter the study began at Level 1. At least three patients were treated at this level and observed for DLT (see below for definition). If three or more patients experienced DLT at Level 1, the 5-FU dosage was reduced to 400 mg/m²/day (Level 0) in the next three to six patients. Otherwise, patients were assigned to either Level 1 or 2 until at least three, but not more than six, patients had been assigned to two sequential levels. The dosage of 5-FU was considered tolerable according to the general method used for phase I trials of anticancer agents, i.e. DLT frequency not higher than 50%.

Treatment was discontinued if there was clear evidence of disease progression or unacceptable toxicity. Another administration course could be initiated if laboratory values met specifically defined criteria (WBC $\geq 4000/\text{mm}^3$, neutrophils $\geq 2000/\text{mm}^3$, platelets $\geq 100\,000/\text{mm}^3$, total bilirubin ≤ 2 times UNL, serum creatinine \leq UNL, diarrhea \leq Grade 1, mucosal disorders \leq Grade 1). The next administration course could be delayed up to 8 weeks. Patients who experienced possible DLT received 800 mg/m² of gemcitabine in subsequent courses, although no dose adjustment was allowed during the same course. When patients experienced adverse effects such as Grade 3 diarrhea, Grade 3 mucosal disorders, Grade 3 hand-foot syndrome, serum transaminase of 10 times UNL, Grade 3 hepatic toxicity, or a total bilirubin level of 5.0 times UNL in patients with

obstructive jaundice or liver metastasis, the 5-FU dosage could be reduced to a lower dosage level in subsequent courses or 5-FU could be omitted in subsequent courses when the lowest dosage (400 mg/m²/day) of 5-FU was given. When patients had leukocytopenia (<2000/mm³) or thrombocytopenia (70 000/mm³) on day 7–8 or day 14–15, gemcitabine administration was omitted on that day and postponed to the next scheduled treatment day (12).

STEP 2 (PHASE II)

Step 2 began once the recommended dosage was determined in Step 1. Administration proceeded with the recommended dosage using the same dosing schedule as in Step 1.

STUDY ASSESSMENTS

The objectives of Step 1 were to evaluate DLT frequency and to determine a recommended 5-FU dosage to be used with the standard dosage of gemcitabine in Step 2. The criteria of DLT included Grade 4 leukopenia or neutropenia, Grade 3 or higher neutropenia accompanied by fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) or infection (clinically or biologically confirmed), thrombocytopenia (<25 000/mm³) or transfusion given to patient, Grade 3 non-hematological toxicity (except nausea/vomiting, anorexia, fatigue, hyperglycemia), AST and ALT > 10 times UNL, total bilirubin > 5 times UNL (patients with obstructive jaundice or liver metastasis) or gemcitabine administration omitted twice in succession. The primary endpoint of Step 2 was to evaluate the 1-year survival rate with the recommended dosage since statistically significant improvement was not recognized in objective tumor response (5% versus 0%), but was observed in survival period in a randomized phase III study comparing gemcitabine and 5-FU (1). The secondary endpoint was to evaluate CBR and objective tumor response, as well as the frequency and severity of adverse events.

CBR was evaluated by KPS and pain, as described elsewhere (13–15). KPS was recorded weekly by the physician. Pain was evaluated by measuring changes from baseline in pain intensity and morphine consumption (analgesic use other than morphine was converted to an equivalent morphine dosage). Each patient recorded pain intensity on a pain assessment card everyday. Patients who met at least one of the following criteria were defined as eligible for evaluation of CBR: (i) baseline KPS of 50–70 points, (ii) baseline pain intensity ≥ 20 (out of 100) as measured by the pain assessment card, (iii) baseline morphine consumption ≥ 10 mg/day.

Objective tumor response was assessed every 4 weeks. In the present study, the sizes of metastatic lesions were measured to evaluate tumor response, although pancreatic masses were not considered to be measurable because of the difficulty of accurately determining pancreatic tumor size with current imaging technology (16).

The Japan Society for Cancer Therapy criteria, which are fundamentally similar to the World Health Organization criteria and NCI Common Toxicity Criteria, were used to

evaluate tumor responses and adverse events (17,18). The duration of tumor response was calculated from the first day of treatment. Duration of survival was also calculated from the first day of treatment using the Kaplan–Meier method.

STATISTICAL ANALYSIS

The sample size for the recommended dosage was determined as follows. The 1-year survival rate of existing treatments was assumed to be 5% in view of the 1-year survival rate observed in the Ueno et al. (19) study. To demonstrate that the true 1-year survival rate of the recommended dosage exceeded 5% at a one-sided significance level of 10% with a power of 80% when a normal approximation test was used the sample size for the recommended dosage needed to be at least 28 patients.

RESULTS

PATIENTS AND TREATMENTS

Of the 36 patients who registered for the present study 34 patients were administered the study drugs: 12 patients completed Step 1 (phase I) and an additional 22 patients completed Step 2 (phase II). Table 1 shows the baseline characteristics for patients in Step 1 (Level 1: 6 patients and Level 0: 6 patients), Step 2 and the total number of patients (20) who received the recommended 5-FU dosage in combination with standard gemcitabine (Level 0). There were 20 males and 8 females (median age: 59) who completed at least one administration course at Level 0. All patients showed a good KPS of ≥ 80 points. The major metastatic lesions for patients who received the recommended dosage were liver (21 patients: 75.0%), lymph node (6 patients: 21.4%) and lung (5 patients: 17.9%).

In Step 1 the dosing criteria, as defined by observed DLT events, assigned patients to the starting (Level 1: 6 patients) and lower (Level 0: 6 patients) dosage levels. No patients were administered the study drugs at Level 2. The recommended dosage (Level 0) was determined by the DLT frequency observed for each level: Level 1 (3/6 patients), Level 0 (2/6 patients).

At Level 1 (Step 1), a total of 22 administration courses were given with a median of three courses for each patient. A total of 89 administration courses were administered at Level 0 (Steps 1 and 2) with a median of two courses for each patient. At the recommended dosage level (Level 0), 23 (8.7%) of 265 scheduled gemcitabine administrations and 1 (0.2%) of 445 scheduled 5-FU administrations were omitted. The dosage was reduced for two (0.8%) gemcitabine administrations, but no dosage reductions of 5-FU were needed. The actual weekly mean dosages administered were 653.4 mg/m² (87.1% of planned dosage) for gemcitabine and 478.7 mg/m² (95.7% of planned dosage) for 5-FU.

Table 1. Profile of pancreatic cancer patient population

Characteristics	Step 1		Step 2	Total at recommended dose (Level 0)
	Level 0	Level 1	Level 0	
No. of patients	6	6	22	28
Gender, <i>n</i> (%)				
Male	5 (83.3)	3 (50.0)	15 (68.2)	20 (71.4)
Female	1 (16.7)	3 (50.0)	7 (31.8)	8 (28.6)
Age, years				
Median	61	58	58	59
Range	50–69	50–63	43–72	43–72
KPS, <i>n</i> (%)				
100	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (18.2)	5 (17.9)
90	5 (83.3)	5 (83.3)	13 (59.1)	18 (64.3)
80	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (22.7)	5 (17.9)
Metastatic sites, <i>n</i> (%)				
Liver	5 (83.3)	5 (83.3)	16 (72.7)	21 (75.0)
Lung	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (18.2)	5 (17.9)
Depth lymph node	1 (16.7)	0 (0.0)	5 (22.7)	6 (21.4)
Bone	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (3.6)

KPS, Karnofsky performance status.

The reasons for treatment discontinuation in Steps 1 and 2 were disease progression (27 patients), Grade 3 hepatic dysfunction (2 patients), Grade 3 appetite loss and Grade 3 infection (1 patient), patient refusal due to Grade 3 gastric ulcer (1 patient), Grade 4 stomatitis (1 patient), patient refusal to be admitted to hospital (1 patient) and patient refusal to follow the study protocol (1 patient). All patients who discontinued the treatment due to adverse events recovered from these toxicities after treatment discontinuation.

TOXICITY

All patients in Steps 1 and 2 were evaluated for toxicity. DLT in Step 1 was observed in three out of six patients at Level 1 and in two out of six patients at Level 0. At Level 1, neutropenia (Grade 4) occurred in two patients, and a combination of stomatitis (Grade 4), esophagitis (Grade 4) and increased gamma-glutamyltransferase (Grade 3) in one patient. Less severe DLT events were observed at Level 0: one patient had a gastric ulcer hemorrhage (Grade 3) and one patient a combination of infection (Grade 3) and neutropenia (Grade 3).

Table 2 summarizes the toxicities of all patients (20) who received the recommended dosage (Level 0). This combination therapy at the recommended dosage was generally well tolerated and no treatment-related toxic deaths were reported. Hematological toxicities, notably neutropenia and leukopenia, were the most common severe toxicities. The main Grade 3–4 hematological toxicities were neutropenia (53.6%), leukopenia (25.0%) and thrombocytopenia

Table 2. Adverse drug reactions at recommended dose

	Grade 1–4		Grade 3		Grade 4	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Hematologic toxicities						
Neutropenia	19	67.9	14	50.0	1	3.6
Leukopenia	22	78.6	7	25.0	0	0.0
Thrombocytopenia	18	64.3	3	10.7	0	0.0
Anemia	19	67.9	2	7.1	0	0.0
Non-hematologic toxicities						
Elevated ALT	13	46.4	5	17.9	0	0.0
Elevated γ -GTP	5	17.9	2	7.1	0	0.0
Increased serum ALP	4	14.3	2	7.1	0	0.0
Elevated AST	11	39.3	1	3.6	0	0.0
Increased serum bilirubin	5	17.9	1	3.6	0	0.0
Increased serum uric acid	1	3.6	0	0.0	1	3.6
Nausea	17	60.7	7	25.0	0	0.0
Vomiting	11	39.3	2	7.1	0	0.0
Gastric ulcer hemorrhage	1	3.6	1	3.6	0	0.0
Fatigue	14	50.0	1	3.6	0	0.0
Malaise	3	10.7	1	3.6	0	0.0
Infection	1	3.6	1	3.6	0	0.0
Anorexia/appetite impaired	19	67.9	7	25.0	2	7.2
Rash	12	42.9	1	3.6	0	0.0

ALT, alanine aminotransferase; γ -GTP, γ -glutamyltransferase; ALP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase.

(10.7%). Hepatic dysfunction (elevated alanine aminotransferase: 17.9%), anorexia (7.2%) and nausea (25.0%) were also commonly observed as Grade 3–4 toxicities. However, the above reactions were all predictable since they are known to be associated with gemcitabine and/or 5-FU, and were well managed during the study.

EFFICACY

Table 3 summarizes efficacy at the recommended dosage. Of the 28 patients who were administered the recommended dosage, 26 had died by completion of the study follow-up period. Four of these were classified as early deaths, which were defined as deaths within 91 days after beginning the first administration or within 29 days after the last administration, but all deaths were due to disease progression and not related to treatment. The 1-year survival rate was 14.3% [95% Confidence Interval (CI): 1.3–27.2%], median survival time 7.1 months (95% CI: 6.1–8.6 months) and progression free survival 3.2 months (95% CI: 1.7–4.6 months; Figure 1).

All of the 28 patients administered the recommended dosage were evaluable for tumor response; of these, 7 patients achieved a partial response for an overall response rate of 25.0% (95% CI, 10.7–44.9%). The median duration of the response was 4.8 months (range, 1.9–6.3 months), and