

15.2. 13-cis-RA について

本試験では、13-cis-RA を研究代表者より配布する。本試験参加者には配布された 13-cis-RA を用いてプロトコール治療を実施する。本試験参加者に対してのプロトコール治療に使用する以外の目的で配布した 13-cis-RA を使用することは禁止する。

15.2.1. 13-cis-RA 入手法

13-cis-RA は、16.1.に記載する研究費を用いて購入し、研究代表者に納入される。

15.2.2. 13-cis-RA 配布方法

13-cis-RA は、研究代表者より配布される。配布先は責任医師とする。

責任医師は配布を受けたのち、13-cis-RA の個数確認をして、受領日を研究代表者に通知する。

15.2.3. 13-cis-RA 管理方法

13-cis-RA の残数がわかるように管理する。管理方法は施設の薬剤部の規程等に従う。

16. 研究組織

変更があった場合、研究代表者/研究事務局は、データセンターに変更内容を文書ですみやかに通知する。

16.1. 本試験を実施する研究班

本試験は下記の研究班で施行する。

平成 23-25 年度 がん研究開発費「基礎と研究の橋渡しのための研究」

主任研究者： 国立がん研究センター研究所 牛島 俊和

平成 26 年度 がん研究開発費「エピジェネティクスを標的とした予防・診断・治療法開発基盤の構築」

主任研究者： 国立がん研究センター研究所 牛島 俊和

16.2. 研究代表者

河本 博

国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科

〒 104-0045 東京都中央区築地5-1-1

TEL: 03-3542-2511(7048)

E-mail: hkawamot@ncc.go.jp

研究内容・進捗に責任を持つ。また、プロトコル各章で規定する業務を行う。

16.3. 研究事務局

安井 直子

国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科

〒 104-0045 東京都中央区築地5-1-1

TEL: 03-3542-2511

研究代表者の補助をする。プロトコルおよび改訂案の作成、同意・説明文書の作成および改訂案の作成、必要に応じて作成する各種手順書の作成、有害事象報告書の作成、効果・安全性評価委員会への審査依頼書作成、研究報告、等の業務を行う。また、プロトコル各章で規定する業務を行う。

16.4. PK-PD 試験事務局

木村 利美

東京女子医科大学病院 薬剤部

〒162-8666 東京都新宿区河田町8番1号

TEL: 03-3353-8111(代)

Mail: t.kimura@pha.twmu.ac.jp

PK-PD 試験の立案、計画書および改訂案作成、PK-PD 解析、データセンターと共同で PK-PD 試験の管理を行う。

16.5. 薬物血中濃度測定担当

西垣 玲奈

国立がん研究センター中央病院 薬剤部

〒 104-0045 東京都中央区築地5-1-1

TEL: 03-3542-2511(3040)

E-mail: rnishiga@ncc.go.jp

薬物血中濃度の測定を担当する。

16.6. 試験デザイン担当

吉村 健一

金沢大学附属病院 先端医療開発センター

〒920-8641 石川県金沢市宝町 13-1

TEL: 076-265-2000(代)

本試験の研究デザインおよび統計解析を担当する。プロトコル記載やモニタリングレポート作成助言、解析計画書作成及び統計解析、総括報告書の統計部分記載、結果公表の際の統計学的記述の記載を行う。

16.7. 施設

本試験は、第1相の第1コホート(開始用量レベルの3例)は国立がん研究センター中央病院のみで開始する。用量固定までは DLT 評価に必要な 2 コースまでの実施は単施設を予定しているが、それ以降のコースおよび用量固定後については登

録も含めて東京都立小児総合医療センターとの協働を予定している。また症例集積速度を考慮して、1-2 施設の追加を検討する。

東京都立小児総合医療センター 血液腫瘍科 施設研究責任医師 医長 湯坐 有希
〒183-8561 東京都府中市武蔵台 2-8-29

16.8. 効果・安全性評価委員会(DATA AND SAFETY MONITORING COMMITTEE: DSMC)

効果・安全性評価委員会(以下、効安委員会)の構成は以下である。早期開発試験もしくは医師主導治験の責任者(治験調整医師など)の経験のある小児腫瘍の専門家 2 人および小児がんの試験統計担当歴のある生物統計の専門家 1 人で構成する。

委員長 菊田敦 福島県立医科大学付属病院 小児腫瘍内科 教授 (小児腫瘍の専門家)
委員 小川淳 新潟県立がんセンター新潟病院 小児科 部長 (小児腫瘍の専門家)
委員 大庭真梨 横浜市立大学学術院医学群 臨床統計学・疫学 助教 (生物統計の専門家)

委員会事務局

独立行政法人国立がん研究センター 研究支援センター 研究推進部データ管理室
TEL: 03-3547-6600
FAX: 03-3547-5186

本試験の研究期間中は効安委員会による監視を受ける。効安委員会は、試験の進捗、安全性データ及び重要な有効性エンドポイントをプロトコール規定に準じて評価し、研究代表者へ試験の継続、変更、及び中止又は中断などの提言を行う。効安委員会の構成委員は、本試験実施において効安委員会以外の業務を行うことがなく、上述の事項を適切に評価できる医師および生物統計家からなる。委員は研究代表者が選定依頼する。研究参加施設の IRB などから、委員の利害関係などによる適正が問われた場合、研究代表者には委員に回答を要請し、必要ならば効安委員長に罷免などを依頼する責任がある。

本試験に関する効安委員会での決定事項は、効安委員会委員長より研究代表者へ報告され、研究代表者および参加施設はこれに対し適切な対応をとらなければならない。効安委員会委員長は、効安委員会の開催、進行、意見のとりまとめ、研究代表者もしくは研究事務局への報告を行う。副委員長は委員長が不在など委員長の責務を果たすことができない場合、委員長にかわって責務を担う。効安委員が試験の一部業務をおこなうことになった等、委員としての資質を満たさなくなった場合、委員長は効安委員を罷免および変更することができる。効安委員会に係る連絡・調整業務と書類管理(議事録など)は委員会事務局が行う。

16.9. データセンター

独立行政法人国立がん研究センター
〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1
独立行政法人国立がん研究センター 研究支援センター 研究推進部データ管理室
TEL: 03-3547-6600 FAX: 03-3547-5186
受付: 月～金、9～17時 (祝日と年末年始を除く)

プロトコール開発を支援、CRF 開発などを行い、試験開始後はモニタリングを中心に試験管理を行う。また有害事象の報告システムの管理や参加施設、その研究者の情報管理を行う。解析業務は行わないが、統計担当の補助を行う。

17. 研究結果の発表

主たる公表論文は主たる解析終了後に英文誌に投稿する。

プロトコルで規定された主たる解析、最終解析または公表目的での中間解析がプロトコルに明記されている以外は、効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて発表は行わない。

ただし、研究代表者または研究事務局、試験デザイン担当は、研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文(総説)発表は行うことができる。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究代表者もしくは研究事務局とし、以下、試験デザイン担当、登録数の多い施設研究責任者の順とする。なお、著者数は論文の投稿規定による制限に従う。

全ての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論にても同意が得られない場合、研究代表者はその研究者を共著者に含めないことができる。

学会発表は複数回に及ぶ場合、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の研究責任者中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者が決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備及び発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が研究代表者の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない

18. 参考文献

1. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228–247.
2. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1165–1173.
3. Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1007–1013.
4. Kohler JA, Imeson J, Ellershaw C, Lie SO. A randomized trial of 13-Cis retinoic acid in children with advanced neuroblastoma after high-dose therapy. *Br J Cancer* 2000; 83: 1124–1127.
5. Simon T, Hero B, Faldum A et al. Infants with stage 4 neuroblastoma: the impact of the chimeric anti-GD2-antibody ch14.18 consolidation therapy. *Klin Padiatr* 2005; 217: 147–152.
6. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1324–1334.
7. Cotterill SJ, Pearson AD, Pritchard J et al. Clinical prognostic factors in 1277 patients with neuroblastoma: results of The European Neuroblastoma Study Group 'Survey' 1982–1992. *Eur J Cancer* 2000; 36: 901–908.
8. London WB, Castel V, Monclair T et al. Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3286–3292.
9. Abe M, Ohira M, Kaneda A et al. CpG island methylator phenotype is a strong determinant of poor prognosis in neuroblastomas. *Cancer Res* 2005; 65: 828–834.
10. Garaventa A, Parodi S, De Bernardi B et al. Outcome of children with neuroblastoma after progression or relapse. A retrospective study of the Italian neuroblastoma registry. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2835–2842.
11. Simon T, Berthold F, Borkhardt A et al. Treatment and outcomes of patients with relapsed, high-risk neuroblastoma: results of German trials. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 578–583.
12. Villablanca JG, Khan AA, Avramis VI et al. Phase I trial of 13-cis-retinoic acid in children with neuroblastoma following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1995; 13: 894–901.
13. Castel V, Canete A, Melero C et al. Results of the cooperative protocol (N-III-95) for metastatic relapses and refractory neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35: 724–726.
14. Lau L, Tai D, Weitzman S et al. Factors influencing survival in children with recurrent neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 227–232.
15. Alvarado CS, Kretschmar C, Joshi VV et al. Chemotherapy for patients with recurrent or refractory neuroblastoma: a POG Phase II study. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 62–67.
16. Simon T, Langler A, Harnischmacher U et al. Topotecan, cyclophosphamide, and etoposide (TCE) in the treatment of high-risk neuroblastoma. Results of a phase-II trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133: 653–661.
17. Kushner BH, Kramer K, Modak S, Cheung NK. High-dose carboplatin-irinotecan-temozolomide: treatment option for neuroblastoma resistant to topotecan. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 403–408.
18. Bagatell R, London WB, Wagner LM et al. Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 208–213.
19. Polishchuk AL, Dubois SG, Haas-Kogan D et al. Response, survival, and toxicity after iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy for neuroblastoma in preadolescents, adolescents, and adults. *Cancer* 2011; 117: 4286–4293.
20. Davidson A, Gowing R, Lowis S et al. Phase II study of 21 day schedule oral etoposide in children. New Agents Group of the United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG). *Eur J Cancer* 1997; 33: 1816–1822.

21. Schiavetti A, Varrasso G, Maurizi P et al. Ten-day schedule oral etoposide therapy in advanced childhood malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 119–124.
22. Kebudi R, Gorgun O, Ayan I. Oral etoposide for recurrent/progressive sarcomas of childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 320–324.
23. Daw NC, Santana VM, Iacono LC et al. Phase I and pharmacokinetic study of topotecan administered orally once daily for 5 days for 2 consecutive weeks to pediatric patients with refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22: 829–837.
24. Sidell N. Retinoic acid-induced growth inhibition and morphologic differentiation of human neuroblastoma cells in vitro. *J Natl Cancer Inst* 1982; 68: 589–596.
25. Reynolds CP, Kane DJ, Einhorn PA et al. Response of neuroblastoma to retinoic acid in vitro and in vivo. *Prog Clin Biol Res* 1991; 366: 203–211.
26. Abemayor E. The effects of retinoic acid on the in vitro and in vivo growth of neuroblastoma cells. *Laryngoscope* 1992; 102: 1133–1149.
27. Reynolds CP, Schindler PF, Jones DM et al. Comparison of 13-cis-retinoic acid to trans-retinoic acid using human neuroblastoma cell lines. *Prog Clin Biol Res* 1994; 385: 237–244.
28. Melino G, Thiele CJ, Knight RA, Piacentini M. Retinoids and the control of growth/death decisions in human neuroblastoma cell lines. *J Neurooncol* 1997; 31: 65–83.
29. Gottlicher M, Minucci S, Zhu P et al. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *EMBO J* 2001; 20: 6969–6978.
30. Santini V, Gozzini A, Ferrari G. Histone deacetylase inhibitors: molecular and biological activity as a premise to clinical application. *Curr Drug Metab* 2007; 8: 383–393.
31. Fouladi M, Park JR, Stewart CF et al. Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of vorinostat: a Children's Oncology Group phase I consortium report. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3623–3629.
32. Cinatl J, Jr., Cinatl J, Scholz M et al. Antitumor activity of sodium valproate in cultures of human neuroblastoma cells. *Anticancer Drugs* 1996; 7: 766–773.
33. Minucci S, Pelicci PG. Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 38–51.
34. Coffey DC, Kutko MC, Glick RD et al. Histone deacetylase inhibitors and retinoic acids inhibit growth of human neuroblastoma in vitro. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35: 577–581.
35. Hahn CK, Ross KN, Warrington IM et al. Expression-based screening identifies the combination of histone deacetylase inhibitors and retinoids for neuroblastoma differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 9751–9756.
36. Pilatrinio C, Cilloni D, Messa E et al. Increase in platelet count in older, poor-risk patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome treated with valproic acid and all-trans retinoic acid. *Cancer* 2005; 104: 101–109.
37. Garcia-Manero G, Kantarjian HM, Sanchez-Gonzalez B et al. Phase 1/2 study of the combination of 5-aza-2'-deoxycytidine with valproic acid in patients with leukemia. *Blood* 2006; 108: 3271–3279.
38. Kuendgen A, Schmid M, Schlenk R et al. The histone deacetylase (HDAC) inhibitor valproic acid as monotherapy or in combination with all-trans retinoic acid in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2006; 106: 112–119.
39. Soriano AO, Yang H, Faderl S et al. Safety and clinical activity of the combination of 5-azacytidine, valproic acid, and all-trans retinoic acid in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 2007; 110: 2302–2308.
40. Atmaca A, Al-Batran SE, Maurer A et al. Valproic acid (VPA) in patients with refractory advanced cancer: a dose escalating phase I clinical trial. *Br J Cancer* 2007; 97: 177–182.
41. Su JM, Li XN, Thompson P et al. Phase 1 study of valproic acid in pediatric patients with refractory solid or CNS tumors: a children's oncology group report. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 589–597.
42. Band PR, Besner JG, Leclaire R et al. Phase I study of 13-cis-retinoic acid toxicity. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 1759–1761.

43. Gold EJ, Mertelsmann RH, Itri LM et al. Phase I clinical trial of 13-cis-retinoic acid in myelodysplastic syndromes. *Cancer Treat Rep* 1983; 67: 981-986.
44. Greenberg BR, Durie BG, Barnett TC, Meyskens FL, Jr. Phase I-II study of 13-cis-retinoic acid in myelodysplastic syndrome. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1369-1374.
45. Clamon G, Chabot GG, Valeriote F et al. Phase I study and pharmacokinetics of weekly high-dose 13-cis-retinoic acid. *Cancer Res* 1985; 45: 1874-1878.
46. Veal GJ, Cole M, Errington J et al. Pharmacokinetics and metabolism of 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) in children with high-risk neuroblastoma – a study of the United Kingdom Children’s Cancer Study Group. *Br J Cancer* 2007; 96: 424-431.
47. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247.

ゲムシタビン不応および S-1 不応の切除不能膵管癌に対する三次治療以降としての
L-OHP+CPT-11+5FU/l-LV 併用療法(FFX)の第 I 相試験

井岡達也 大阪府立成人病センター検診部 副部長

研究要旨： L-OHP+CPT-11+5FU/l-LV (FORFIRINOX) 療法は、ゲムシタビン単剤療法に比べて有意な生存期間の延長を証明した。一方で、当該治療は Grade3 以上の好中球減少、発熱性好中球減少や下痢が高頻度に認められた。

当該治療は、一次治療として投与されるべき標準療法だが、実臨床では、ゲムシタビン不応または S-1 不応後の 3 次治療以降として、考慮される状況もあり得る。しかし、3 次治療以降では、より血液毒性などの有害事象が強く認められる可能性が高く、3 次治療以降の患者に対する安全性を確認し、至適投与量を決定する必要があると考え、本試験を企画立案した。

担当者（研究協力者）

片山和宏 大阪府立成人病センター 副院長
蘆田玲子 同上 検診部 副部長
福武伸康 同上 肝胆膵内科 医長
高田良司 同上 肝胆膵内科 医員
末吉弘尚 同上 肝胆膵内科 レジデント
田村 猛 同上 肝胆膵内科 レジデント
石田伸子 同上 検診部 レジデント
矢野雅彦 同上 消化器外科 主任部長
高橋秀典 同上 消化器外科 副部長
秋田裕史 同上 消化器外科 医長

A. 目的

膵癌は、難治がんの一つであり、予後が極めて悪く、発生数と死亡数がほぼ同様と考えられている。また、特異的な初発症状がなく、初診時に既に 90%以上の症例で局所進行や遠隔

転移が認められ外科的手術療法の適応が不能であり、膵癌患者全体の 5 年生存率は 2~3%と推定されている。一方、手術がなされた症例においても術後早期に再発することが少ない。こうした事情により、膵癌の予後の改善には化学療法や放射線療法等非手術療法に対する期待が大きい。

Burris らは前治療のない進行膵癌患者を対象としたフルオロウラシル (5FU) とゲムシタビン塩酸塩 (Gem) の比較試験において、Gem 群が 5FU 群と比較して症状緩和効果 (23.8% vs. 4.8%, p=0.0022) および全生存期間 (OS) (MST : 5.65 カ月 vs. 4.41 カ月、p=0.0025) で有意に優れていることを報告した。

血管新生阻害薬を含めた様々な分子標的薬と Gem の併用療法について、多くの無作為比較試験が実施されたが、Gem+Erlotinib のみが、かろうじて Gem 単独療法に対して HR 0.81 で有

意な生存利得を示したが、薬剤性間質性肺炎などの重篤な有害事象が散見されることなどから、実臨床では汎用されることはなかった。

一方、フランスで L-OHP+CPT-11+5FU/LV 併用療法 (FFX 療法) の第 I 相試験が実施され、最大耐用量 (MTD) が 85/220mg/m²、推奨用量 (RD) が 85/180mg/m² と決定された。続いて、RD (L-OHP : 85mg/m²、CPT-11 : 180mg/m²、LV : 200mg/m²、5FU bolus : 400mg/m²、5FU 持続静注 : 2400mg/m² を 2 週間 1 回投与) について、7 症例に合計 51 サイクル投与したときの主な有害事象発現割合は、Grade3/4 の好中球減少 43%、発熱性好中球減少 14%、Grade3/4 の下痢 29%、Grade3/4 の嘔気 14% であり、膵癌患者 5 例を含む 34 例の有効性評価対象例のうち、膵癌患者 1 例を含む 3 例で CR が、膵癌患者 1 例を含む 8 例で PR と、良好な抗腫瘍効果が期待された。

この結果を受け、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌患者を対象として、Gem 単剤療法と FFX 療法を比較した第 III 相試験 (ACCORD11 試験) が実施された。結果は主要評価項目である全生存期間で FFX 療法は Gem 単剤療法に対して大幅な延長を示した (6.8 ヶ月/11.1 ヶ月、 $p < 0.0001$)。以上より、FFX 療法は全身状態の良好な化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌患者に対する標準治療と考えられている。

一方で、当該治療は Gem シタビン単剤療法と比較して、Grade3 以上の好中球減少 (45.7% vs. 21.0%, $p < 0.001$)、発熱性好中球減少 (5.4% vs. 1.2%, $p = 0.03$) や下痢 (12.7% vs. 1.8%, $p < 0.001$) が高頻度に認められた。

当該治療は、一次治療として投与されるべき治療ではあるが、実臨床では、Gem シタビン不応または S-1 不応後の 2 次治療以降として、考

慮される状況もあり得る。しかし、2 次治療または 3 次治療以降では、より血液毒性などの有害事象が強く認められる可能性が高く、3 次治療以降の患者に対する安全性を確認し、至適投与量を決定する必要があると考え、本試験を企画立案した。上記 I 相試験の有害事象 (毒性) と抗がん剤の血中濃度 (PK/PD) を検証することによって、当該治療の至適投与量の決定の一助になると考えた。

B. 研究方法

1) 対象 : Gem シタビン不応および S-1 不応の切除不能膵管癌

2) 症例選択基準

2.1.) 適格基準

- ① 組織診または細胞診にて診断が切除不能膵管癌
- ② PS (ECOG) が 0~1 の症例。
- ③ 年齢が 20 歳以上、75 歳未満の症例
- ④ 主要臓器機能が保持されている症例。
 - ・白血球数 : $\leq 12,000/\text{mm}^3$
 - ・好中球数 : $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ・血小板数 : $\geq 100,000/\text{mm}^3$
 - ・血色素量 : $\geq 9.0 \text{ g/dL}$
 - ・GOT, GPT : 正常値上限の 3 倍未満
 - ・総ビリルビン : $< 3.0 \text{ mg/dL}$
 - ・アルブミン : $\geq 3.5 \text{ g/dL}$
 - ・クレアチニンクリアランス $\geq 50 \text{ ml/min}$
- ⑤ 投与開始日より 3 ヶ月以上の生存が期待される症例
- ⑥ 本人より本試験の参加について文書による同意が得られた症例

2.2.) 除外基準

- ① 腹水がある患者。
- ② UGT1A1 SNP について、事前に検査をおこな

- い、ホモまたはWヘテロである患者。
- ③ 明らかな感染症（発熱）を有する症例。
 - ④ 胸部単純X線写真およびCTで明らかな間質性肺炎または肺線維症を有する症例。
 - ⑤ 重篤な合併症（肝硬変、糖尿病、心疾患等）を有する症例。
 - ⑥ 3ヵ月以内に心筋梗塞を発症した症例。
 - ⑦ 5年以内の活動性の重複癌を有する症例（ただし、粘膜癌を除く）。
 - ⑧ 妊娠、授乳婦および妊娠の可能性またはその意思のある症例。
 - ⑨ 臨床症状のある脳転移を有する症例。
 - ⑩ 重篤な薬物アレルギーの既往を有する症例。
 - ⑪ NCI-CTCAE(ver. 3.0)にてグレード2以上の末梢性の感覚ニューロパチーを有する。
 - ⑫ 中心静脈（CV）ポート増設が不可能または、患者が希望しない場合
 - ⑬ その他、試験担当医師が不相当と判断した症例

3) 投与方法

3.1.) 投与方法の実際

中心静脈（CV）ポートから投与を行う。5FU、L-OHP、CPT-11 を以下に示す用量を最大容量として、2週間を1コースとしてプロトコール中止規準に該当するまで投与を繰り返す。

後述するレベル設定に合わせて、投与レベル1から順に抗癌剤の増量を行う。

3.2.) 投与レベル

別表を参照

3.3.) 投与レベル設定の根拠

遠隔転移を有する進行腺がんに対する本併用療法の治験治療を参考にした。

3.4.) 投与レベルの移行方法

毒性の評価は、3コース開始同日まで（最短で

29日間）について、CTCAE* v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版により行う（3コース目が毒性にて規定期間内に再開できない場合などを想定している）。用量制限毒性（dose limiting toxicity：DLT）の発現状況から投与レベルの移行を決定する。

投与レベル1より開始する。各投与レベルで3例に投与し、DLT基準に抵触した例数により移行することとする。

① DLT発現例数が3例中0例の場合、次の投与量レベルに移行する。

② DLT発現例数が3例中1～2例の場合、さらに3例追加し、計6例中のDLT発現例数により以下のように判断する。

- ・DLT発現例数が6例中1～2例の場合、次の投与量レベルに移行する

- ・DLT発現例数が6例中3～5例以上の場合、その投与量レベルをMTDとし、第1段階を終了する。

③ DLT発現例数が3例中3例の場合、その投与量レベルをMTDとし、第1段階を終了する。

3.5.) DLTの定義

① G-CSFを投与しても4日以上Grade4の好中球数減少症（ $<500/\text{mm}^3$ ）が継続する場合。

② すべての発熱性好中球数減少症。

③ Grade4の血小板数減少（ $<2.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ ）もしくは血小板輸液を必要とした場合

④ Grade3以上の自他覚的副作用（脱毛、悪心を除く）が発現した場合。

⑤ コース内休止基準に該当し、5FUの持続静注を中止した場合。

⑥ 前回投与から29日間経過しても、当該治療と因果関係のある事由として、次コース開始基準を満たさない場合（例として、胆

道閉塞に伴う胆管炎などにて肝機能が次
コース開始基準を満たさない場合)。

3.6.) MTD の決定

MTD および第 2 段階における推奨用量は、有
害事象の発現状況、投与回数（コンプライア
ンス等）の妥当性を考慮し、決定する。なお、推
奨用量は MTD 以下の用量とする。

設定された各投与量レベルにおける第 1 コー
ス目の DLT の発現状況から MTD を決定する。

<倫理面への配慮>

本研究は、ヒト試料を対象にした研究である
ため、大阪府立成人病センター倫理審査委員
会で、本医学研究の計画内容について科学的
及び倫理的な側面から審議が行われた結果、
倫理審査委員会の承認が得られたことから、
大阪府立成人病センターで医学研究が実施
されることになった。

C. 結果

現在、総計 15 例の患者が、本臨床試験に
登録され、2015 年 3 月時点で、レベル 5 の
安全性を検証している。

上記 15 例のうち、レベル 4 の 3 例とレ
ベル 5 の 3 例について PK/PD を測定して
いる。

D. 考察

引き続き、症例の集積に努め、至適投与
量の決定をおこなうとともに、それらの患
者の PK/PD データから、安全性と抗がん
薬の血中濃度との関係を検証する。

また、副次的に UGT1A1 遺伝子多型と血
中濃

度との関係性を探索的に検討する。

E. 結論

症例集積は順調であり、比較的早期に当
該治療の安全性に関する検証がなされ
ると期待している。一般的な I 相試験の
方法である 3+3 メソッドでは、十分な
安全性の検証が困難であるが、同時
に PK/PD 研究を行うことにより、安
全性と PK/PD データから、質の高い
I 相試験が実現できると考えている。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表等

論文発表等

学会発表等

該当なし

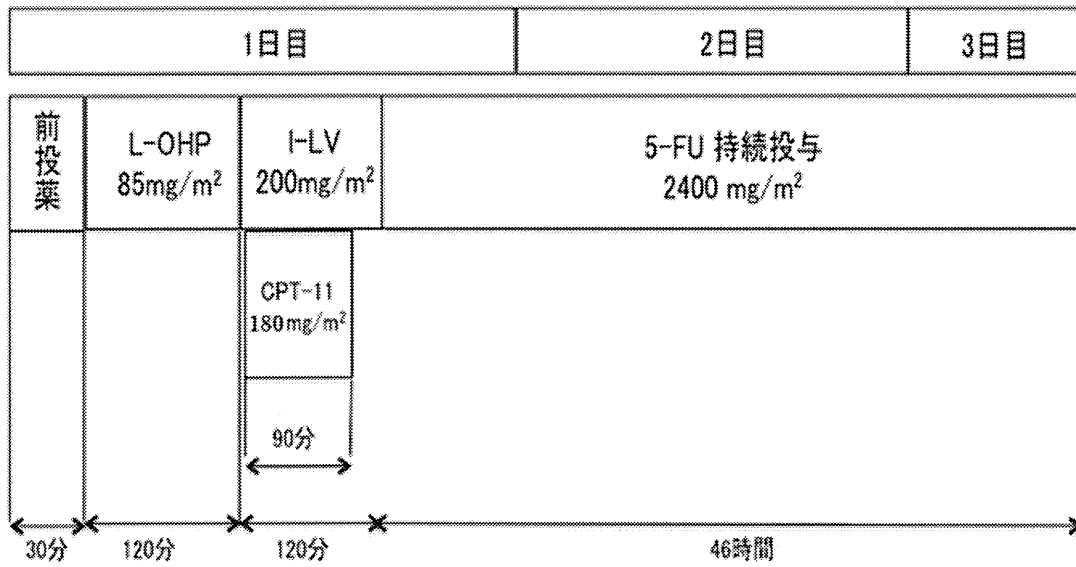
報道発表等

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

投与方法



投与レベル

Level	L-OHP	CPT-11	5FU (cdiv)	I-LV	5-FU (bolus)
1	55	75	1200	200	
2	55	75	1800	200	
3	55	100	1800	200	
4	65	100	1800	200	
5	65	100	2400	200	
6	65	120	2400	200	
7	85	120	2400	200	
8	85	150	2400	200	
9	85	180	2400	200	
10	85	180	2400	200	400

ゲムシタビン不応および S-1 不応の切除不能膵管癌に対する
三次治療以降としての L-OHP+CPT-11+5FU/l-LV 併用療法(FFX)の

第 I 相試験

実施計画書 (ver. 1.1)

研究代表者 : 井岡 達也
大阪府立成人病センター 検診部消化器検診科
〒537-8511 大阪市東成区中道 1-3-3
TEL 06-6972-1181 (内線 6008)
FAX 06-6972-1272
Email ioka-ta@mc.pref.osaka.jp

データセンター : 櫃棒 万昌美
大阪府立成人病センター 検診部消化器検診科
〒537-8511 大阪市東成区中道 1-3-3
TEL 06-6972-1181 (内線 2215)
FAX 06-6972-1272
Email mtov2215@hotmail.co.jp

2014 年 1 月 6 日 Ver. 1.0 作成

2014 年 1 月 19 日 Ver. 1.1 作成

0. 概要

0.1. フェーズ： 第I相試験

0.2. 目的：ゲムシタビン不応およびS-1不応の切除不能膵管癌を対象に、L-OHP+CPT-11+5FU/l-LV併用療法(FFX)を三次治療以降の化学療法として投与する場合の安全性について、有害事象の発現を指標として、本併用療法の最大耐容量(maximum tolerated dose: MTD)を決定する。

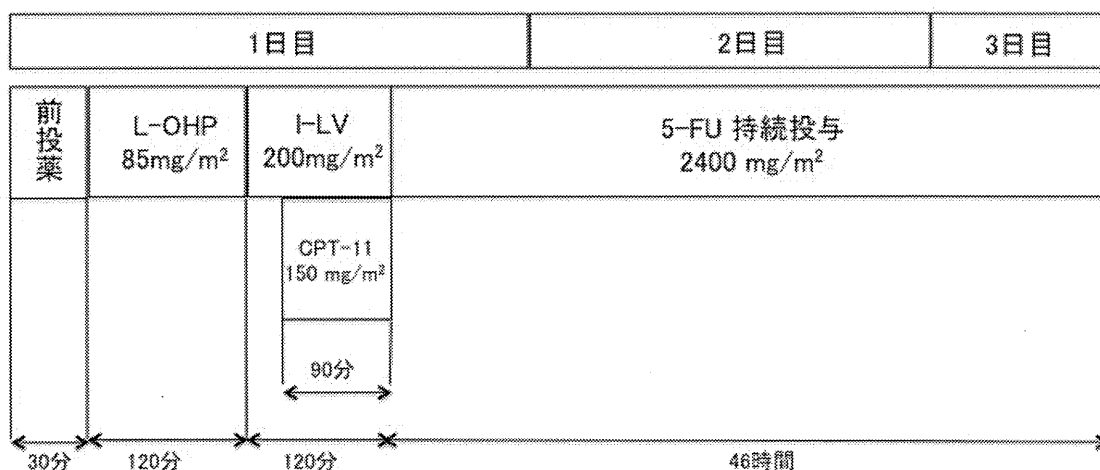
また、副次的に抗腫瘍効果についても検討を加える。

0.3. 対象：ゲムシタビン不応およびS-1不応の切除不能膵管癌

0.4. 用法・用量

5FU、L-OHP、CPT-11を以下に示す用量を最大容量として、2週間を1コースとしてプロトコール中止規準に該当するまで投与を繰り返す。

後述するレベル設定に合わせて、投与レベル1から順に抗癌剤の増量を行う。



投与レベル

Level	L-OHP	CPT-11	5FU (cdiv)	l-LV
1	55	75	1200	200
2	55	75	1800	200
3	55	100	1800	200
4	65	100	1800	200
5	65	100	2400	200
6	65	120	2400	200
7	85	120	2400	200
8	85	150	2400	200
9	85	180	2400	200

全て単位は、mg/m²、5FU (bolus) は投与しない。

- 0.5. 目標症例数： 各用量群 3 例（最大 6 例）
最大 54 例
- 0.6. 主たる評価項目
主評価項目：安全性
副次評価項目：抗腫瘍効果、全生存期間、無増悪生存期間
- 0.7. 評価方法：安全性の評価期間は 3 コース開始同日まで（最短で 29 日間）で、
「NCI-Common Toxicity Criteria-Ver3.0 日本語訳 JCOG 版」に従い評価する。
なお、抗腫瘍効果については RECIST に従い評価する。また、安全性については
- 0.8. 試験実施期間：平成 26 年 3 月 1 日 ～ 平成 27 年 2 月 28 日

1. 試験計画の経緯および背景

膵癌は、難治がんの一つであり、予後が極めて悪く、発生数と死亡数がほぼ同様と考えられている^{1, 2)}。また、特異的な初発症状がなく、初診時に既に90%以上の症例で局所進行や遠隔転移が認められ外科的手術療法の適応が不能であり、膵癌患者全体の5年生存率は2~3%と推定されている。一方、手術がなされた症例においても術後早期に再発することが少なくない。こうした事情により、膵癌の予後の改善には化学療法や放射線療法等非手術療法に対する期待が大きい。

Burrissらは前治療のない進行膵癌患者を対象としたフルオロウラシル(5FU)とゲムシタビン塩酸塩(Gem)の比較試験において、Gem群が5FU群と比較して症状緩和効果(23.8% vs. 4.8%, $p=0.0022$) および全生存期間(OS)(MST: 5.65ヵ月 vs. 4.41ヵ月, $p=0.0025$)で有意に優れていることを報告した³⁾。

血管新生阻害薬を含めた様々な分子標的薬とGemの併用療法について、多くの無作為比較試験が実施されたが、Gem+Erlotinibのみが、かろうじてGem単独療法に対してHR 0.81で有意な生存利得を示したが⁴⁾、薬剤性間質性肺炎などの重篤な有害事象が散見されることなどから、実臨床では汎用されることはなかった。

一方、フランスでL-OHP+CPT-11+5FU/LV併用療法(FFX療法)の第I相試験が実施され⁵⁾、最大耐用量(MTD)が85/220mg/m²、推奨用量(RD)が85/180mg/m²と決定された。続いて、RD(L-OHP:85mg/m², CPT-11:180mg/m², LV:200mg/m², 5FU bolus:400mg/m², 5FU持続静注:2400mg/m²を2週間1回投与)について、7症例に合計51サイクル投与したときの主な有害事象発現割合は、Grade3/4の好中球減少43%、発熱性好中球減少14%、Grade3/4の下痢29%、Grade3/4の嘔気14%であり、膵癌患者5例を含む34例の有効性評価対象例のうち、膵癌患者1例を含む3例でCRが、膵癌患者1例を含む8例でPRと、良好な抗腫瘍効果が期待された。

この結果を受け、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌患者を対象として、Gem単剤療法とFFX療法を比較した第III相試験(ACCORD11試験)が実施された。(12)結果は主要評価項目であるOSでFFX療法はGem単独療法に対して大幅な延長を示した(6.8ヵ月/11.1ヵ月, $p<0.0001$)。

以上より、FFX療法は全身状態の良好な化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌患者に対する標準治療と考えられている。

一方で、当該治療はゲムシタビン単剤療法と比較して、Grade3以上の好中球減少(45.7% vs. 21.0%, $p<0.001$)、発熱性好中球減少(5.4% vs. 1.2%, $p=0.03$)や下痢(12.7% vs. 1.8%, $p<0.001$)が高頻度に認められた。

当該治療は、一次治療として投与されるべき治療ではあるが、実臨床では、ゲムシタビン不応またはS-1不応後の2次治療以降として、考慮される状況もあり得る。しかし、2次治療または3次治療以降では、より血液毒性などの有害事象が強く認められる可能

性が高く、3次治療以降の患者に対する安全性を確認し、至適投与量を決定する必要があると考え、本試験を企画立案した。

2. 目的

ゲムシタビン不応およびS-1不応の切除不能膵管癌を対象に、L-OHP+CPT-11+5FU/LV併用療法(FFX)を3次治療以降の化学療法として投与する場合の安全性について、有害事象の発現を指標として、本併用療法の最大耐容量(maximum tolerated dose: MTD)を決定する。

また、副次的に抗腫瘍効果についても検討を加える。

3. 対象

ゲムシタビン不応およびS-1不応の切除不能膵管癌

4. 症例選択基準

4.1. 適格基準

- 1) 組織診または細胞診にて診断が切除不能膵管癌
- 2) PS(ECOG)が0~1の症例。
- 3) 年齢が20歳以上、75歳未満の症例
- 4) 主要臓器機能が保持されている症例。

- ・白血球数： $\leq 12,000/\text{mm}^3$
- ・好中球数： $\geq 1,500/\text{mm}^3$
- ・血小板数： $\geq 100,000/\text{mm}^3$
- ・血色素量： $\geq 9.0\text{ g/dL}$
- ・GOT, GPT：各施設の正常値上限の3倍未満
- ・総ビリルビン： $< 3.0\text{ mg/dL}$
- ・アルブミン： $\geq 3.5\text{ g/dL}$
- ・クレアチンクリアランス $\geq 50\text{ ml/min}$

[下記 Cockcroft-Gault 式による推定も可とする]

: 男性 CCr. = 体重 × (140 - 年齢) / (72 × 血性クレアチン値)

: 女性 CCr. = 男性 CCr. × 0.85

- 5) 投与開始日より3ヵ月以上の生存が期待される症例
- 6) 本人より本試験の参加について文書による同意が得られた症例

4.2. 除外基準

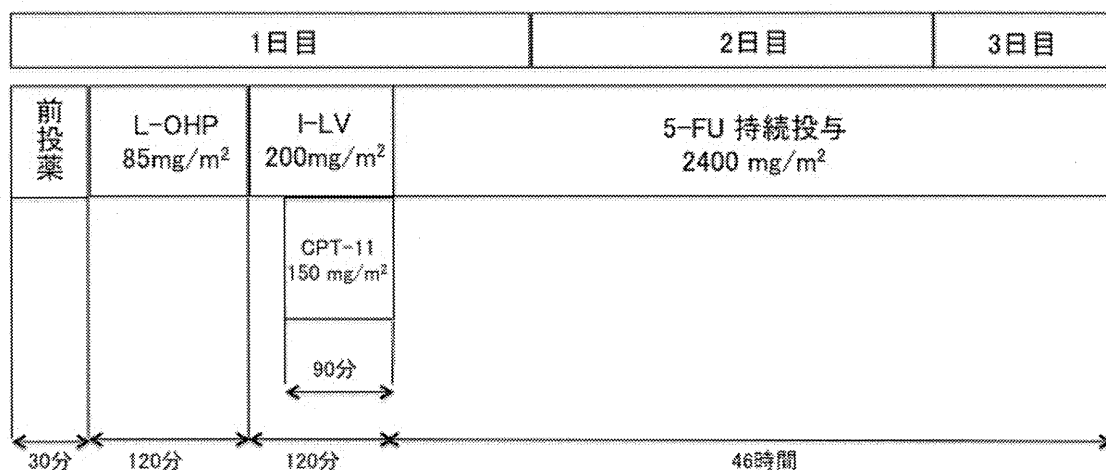
- 1) 腹水がある患者。
- 2) UGT1A1 SNP について、事前に検査をおこない、ホモまたはWヘテロである患者。
- 3) 明らかな感染症（発熱）を有する症例。
- 4) 胸部単純X線写真およびC Tで明らかな間質性肺炎または肺線維症を有する症例。
- 5) 重篤な合併症（肝硬変、糖尿病、心疾患等）を有する症例。
- 6) 3ヵ月以内に心筋梗塞を発症した症例。
- 7) 5年以内の活動性の重複癌を有する症例（ただし、粘膜内癌を除く）。
- 8) 妊娠、授乳婦および妊娠の可能性またはその意思のある症例。
- 9) 臨床症状のある脳転移を有する症例。
- 10) 重篤な薬物アレルギーの既往を有する症例。
- 11) NCI-CTCAE(ver. 3.0)にてグレード2以上の末梢性の感覚ニューロパチーを有する。
- 12) 中心静脈（CV）ポート増設が不可能または、患者が希望しない場合
- 13) その他、試験担当医師が不適当と判断した症例

5. 投与方法

5.1. 投与方法の実際

中心静脈（CV）ポートから投与を行う。5FU、L-OHP、CPT-11を以下に示す用量を最大容量として、2週間を1コースとしてプロトコール中止規準に該当するまで投与を繰り返す。

後述するレベル設定に合わせて、投与レベル1から順に抗癌剤の増量を行う。



5.2. 投与レベル

Level	L-OHP	CPT-11	5FU (cdiv)	1-LV
1	55	75	1200	200
2	55	75	1800	200
3	55	100	1800	200
4	65	100	1800	200
5	65	100	2400	200
6	65	120	2400	200
7	85	120	2400	200
8	85	150	2400	200
9	85	180	2400	200

全て単位は、mg/m²、5FU (bolus) は投与しない。

5.3. 投与レベル設定の根拠

遠隔転移を有する進行膵がんに対する本併用療法の治験治療を参考にした。

5.4. 投与レベルの移行方法

毒性の評価は、3 コース開始同日まで（最短で 29 日間）について、CTCAE* v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版により行う（3 コース目が毒性にて規定期間内に再開できない場合などを想定している）。用量制限毒性(dose limiting toxicity : DLT) の発現状況から投与レベルの移行を決定する。

投与レベル1より開始する。各投与レベルで3例に投与し、5.5. 項に規定する DLT 基準に抵触した例数により移行することとする。

① DLT 発現例数が 3 例中 0 例の場合

次の投与量レベルに移行する。

② DLT 発現例数が 3 例中 1～2 例の場合

さらに 3 例追加し、計 6 例中の DLT 発現例数により以下のように判断する。

・ DLT 発現例数が 6 例中 1～2 例の場合

次の投与量レベルに移行する

・ DLT 発現例数が 6 例中 3～5 例以上の場合

その投与量レベルを MTD とし、第 1 段階を終了する。

③ DLT 発現例数が 3 例中 3 例の場合

その投与量レベルを MTD とし、第 1 段階を終了する。

5.5. DLT の定義

- ① G-CSF を投与しても 4 日以上 Grade 4 の好中球数減少症 ($<500/\text{mm}^3$) が継続する場合。
- ② すべての発熱性好中球数減少症。
- ③ Grade 4 の血小板数減少 ($<2.5 \times 10^4/\text{mm}^3$) もしくは血小板輸液を必要とした場合
- ④ Grade 3 以上の自他覚的副作用（脱毛、悪心を除く）が発現した場合。
- ⑤ コース内休止基準に該当し、5FU の持続静注を中止した場合。
- ⑥ 前回投与から 29 日間経過しても、当該治療と因果関係のある事由として、次コース開始基準を満たさない場合（例として、胆道閉塞に伴う胆管炎などにて肝機能が次コース開始基準を満たさない場合）。

5.6. MTD の決定

MTD および第 2 段階における推奨用量は、有害事象の発現状況、投与回数（コンプライアンス等）の妥当性を考慮し、決定する。なお、推奨用量は MTD 以下の用量とする。設定された各投与量レベルにおける第 1 コース目の DLT の発現状況から MTD を決定する。

6. 治療変更基準

1) 治療変更基準に関する用語の定義

- ・中止：再開の可能性のない治療の中断 (6.10. 治療中止規準を参照)
- ・延期：治療の再開を予定日より遅らせること
- ・休止：再開の可能性のある治療の中断

2) 次コース開始・コース内投与基準

①化学療法の休止基準

下記の休止基準に該当する有害事象が認められた場合は、次コースの化学療法の開始を延期し、再開基準への回復を待って投与を再開する。コース内の 5FU の追加投与は行わない。

②化学療法の次コース開始基準

次コースの化学療法開始時に、下記の休止基準に該当する場合は、化学療法の開始を延期し、再開基準への回復を待って投与を開始する。なお、化学療法の延期は最大 14 日間とし、開始予定日 15 日後においても再開基準を満たさない場合は DLT と判断する。