

「進行・再発大腸癌を対象としたオキサリプラチン再導入 biweekly S-1+Oxaliplatin(SOX)療法の有効性を検討する第Ⅱ相臨床試験」に関する研究計画書

申請者（実施責任者）

所属 埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科

氏名 石橋敬一郎

1. 背景, 意義, 目的

進行・再発大腸癌に対する化学療法は、殺細胞薬(オキサリプラチン, イリノテカン, 5-FU)の併用である FOLFOX 療法, XELOX 療法, FOLFIRI 療法と抗血管内皮増殖因子抗体であるベバシズマブ(BV)または抗上皮増殖因子受容体抗体であるセツキシマブ(Cmab), パニツムマブ(Pmab)などの分子標的治療薬との併用療法であり, これら 3 種の殺細胞薬と 2 種の分子標的治療薬を合わせた 5 種の薬剤全てを最終的に使い切るということが, 基本コンセプトである. しかしながら, オキサリプラチンは末梢神経症状等により治療途中で休薬あるいは中止され, 進行・再発大腸癌に対する化学療法の基本コンセプトに反し, 使い切れずに治療終了となってしまうことがある. そこで, 生存期間延長のためには, オキサリプラチンを使い切る化学療法体系の確立が必要である. de Gramont らは, 進行・再発大腸癌に対するオキサリプラチン再導入の治療成績について後向き解析結果を報告している 1). 対象は, OPTIMOX1 試験および OPTIMOX2 試験の登録例, 術後再発し FOLFOX 療法を施行した症例, FOLFOX 療法による術前/術後補助化学療法を施行した症例で抗腫瘍効果が CR/PR/SD 症例のうち, 初回 FOLFOX 療法終了後に進行または再発し FOLFOX 療法を再導入した症例とし 330 例の解析を行った. その結果, オキサリプラチン再導入までの期間が長い程治療成績が有意に向上したこと, さらにオキサリプラチン再導入時の有効性は初回導入時の奏効割合, PFS と相関していることを報告した. また, 末永らはオキサリプラチンとイリノテカンによる治療歴があり, さらに前回オキサリプラチンによる治療を終了してから 6 か月以上経過している進行・再発大腸癌を対象としてオキサリプラチン再導入の有効性を評価する前向き第Ⅱ相臨床試験 (RE-OPEN) を実施している 2). その中間解析において, 無増悪生存期間中央値は 98.0 日, 全生存期間中央値は 304.0 日であった. 石橋らは, オキサリプラチンの再導入について, triweekly XELOX 療法と biweekly XELOX 療法を比較検討する無作為化第Ⅱ相臨床試験 (ORION) について報告し 3), 両群を合わせた治療成功期間は 4.2 か月, 無増悪生存期間は 5.8 か月であった. 無増悪生存期間について, triweekly XELOX 療法では 5.4 か月, biweekly XELOX 療法では 5.8 か月であった. これらのオキサリプラチン再導入に関する成績は 3rd line を対象とした既存の化学療法の治療成績および現在開発中の新規分子標的治療薬の治療成績と比較して優れた成績であり, オキサリプラチンの再導入が他の治療と比較して有効であることが示唆されている. さらに, 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2014 年版において「神経毒性が Grade1 以下に改善すればオキサリプラチンの再導入を考慮する」と記載されている. 従って, オキサリプラチンを使い切れずに治療終了となった患者を対象としてオキサリプラチンの再導入を検討する.

2. 方法

対象：オキサリプラチンおよびイリノテカンによる前治療歴を有する進行・再発大腸癌患者

治療：biweekly SOX 療法を施行する。biweekly SOX 療法は、2 法のうち 1 法を選択して施行する。当院では下記の治療法を選択することとする。医師判断により biweekly SOX 療法にベバシズマブを併用することは許容する。なお、オキサリプラチンの投与を休薬または中止した場合は、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム(S-1) ±ベバシズマブ療法を試験治療として継続する。

1 サイクルを 2 週間とする。

day1 にオキサリプラチン, day2 朝から day8 夕にかけて S-1 の投与を行う。オキサリプラチンは、 $85\text{mg}/\text{m}^2$ を 5%ブドウ糖溶液に注入し、2 時間かけて点滴静脈内投与する。ただし、オキサリプラチン併用の前治療において、有害事象によりオキサリプラチンを減量投与していた場合は、医師判断によりオキサリプラチンの開始用量を $65\text{mg}/\text{m}^2$ とすることを許容する。S-1 は 1 日 2 回、朝夕食後 30 分以内に $40\sim 60\text{mg}$ /回を合計 14 回（7 日間相当）経口投与する。その後 7 日間休薬する。S-1 の体表面積あたりの投与量下記の通りとする。

Day	1	2	3	4	5	6	7	8	14	15
オキサリプラチン $85\text{mg}/\text{m}^2$	↓									↓
S-1 $40\sim 60\text{mg}/\text{回}$		朝 夕					朝 夕			

体表面積	1 回用量	1 日用量
1.25 m^2 未満	40 mg	80 mg
1.25 m^2 以上 1.50 m^2 未満	50 mg	100 mg
1.50 m^2 以上	60 mg^{*1}	120 mg

*1 朝の服薬量を 20mg、夕の服薬量を 40mg とする。

評価項目：

主要評価項目 無増悪生存期間

副次評価項目 全生存期間，治療成功期間，奏効割合，
投薬状況（用量強度，相対用量強度），有害事象

3. 研究期間

症例登録期間：倫理委員会承認後～2016年3月31日

研究期間：倫理委員会承認後～2017年3月31日

4. 予定症例数

全国で 40 例。当科ではこの期間に 5 例を登録する予定。

5. 研究実施場所

消化管・一般外科外来または病棟，外来化学療法室

6. 患者選択基準・除外基準，研究に参加されなかった場合の治療について

患者選択基準

- (1). 病理組織学的に大腸癌（腺癌）であることが確認されている患者
- (2). オキサリプラチンおよびイリノテカンによる前治療歴を有する患者
- (3). オキサリプラチン併用の前治療と試験治療が連続していない患者
- (4). オキサリプラチン併用の前治療において最良総合効果(confirmation 不要)SD以上の有効性が確認されている患者
- (5). 前治療におけるオキサリプラチン最終投薬日から6か月以上経過している患者
- (6). オキサリプラチンに起因する末梢神経症状が Grade 1 以下である患者
- (7). 経口投与が可能である患者
- (8). RECIST ver1.1 に則った測定可能病変を有する患者
- (9). 登録時点の年齢が20歳以上である患者
- (10). ECOG Performance status(PS)が0~2である患者
- (11). 投与開始日より12週以上の生存が期待される患者
- (12). 主要臓器機能（骨髄、心、肝、肺、腎など）に高度な障害がなく，登録前14日以内（登録日を含めず）の臨床検査値が「表0.3.2.1. 臨床検査値における適格基準」を満たす患者
- (13). 本試験登録前に患者本人による署名，日付が記載された同意文書が得られている患者

「表0.3.2.1. 臨床検査値における適格基準」

血液学的検査	白血球数	$\geq 2,000 / \text{mm}^3$ かつ $\leq 12,000 / \text{mm}^3$
	好中球数	$\geq 1,000 / \text{mm}^3$
	ヘモグロビン	$\geq 8.0 \text{ g/dL}$
	血小板数	$\geq 75,000 / \text{mm}^3$
肝機能検査	AST, ALT	\leq 施設基準値上限 x3.0 (肝転移を有する場合は、 \leq 施設基準値上限 x5.0)
	総ビリルビン	\leq 施設基準値上限 x1.5
	血清クレアチニン	\leq 施設基準値上限
腎機能検査*1	クレアチニンクリアランス*2 (Ccr)	$\geq 40 \text{ mL/min}$
		40 \leq Ccr < 60 mL/min: S-1を原則として1レベル以上減量する。 60 \leq Ccr < 80 mL/min: 初回基準量 (必要に応じてS-1を1レベル減量する。) 80 mL/min \leq Ccr: 初回基準量

*1 血清クレアチニン値あるいはクレアチニンクリアランスのどちらかを満たせば適格とする。

*2 Ccrの計算式 (Cockcroft & Gaultの式)

男性: $(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg}) / (72 \times \text{血清クレアチニン}(\text{mg/dL}))$

女性: $0.85 \times$ 男性の式に当てはめた値

除外基準

- (1). 機能障害を伴う重度の感覚異常または知覚不全のある患者（神経障害を伴う糖尿病を有するなど）
- (2). オキサリプラチンによる前治療開始2か月未満でPDとなった患者
- (3). 重篤な薬物過敏症，あるいは重篤な薬物アレルギーの既往を有する患者
- (4). 活動性の重複癌を有する患者^{*1}
 - ^{*1} 活動性の重複癌とは，同時性重複癌および無病期間が5年以内の異時性重複癌であり，局所治療により治癒と判断される carcinoma in situ（上皮内癌）もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない。
- (5). 本試験の登録前7日以内に，輸血，血液製剤およびG-CSF等の造血因子製剤の投与を受けている患者
- (6). コントロール不能な体腔液(胸水，腹水および心嚢水)を有する患者
- (7). 臨床上問題となる感染症を有する症例あるいは発熱により感染を疑われる患者
- (8). 脳転移を有する患者
- (9). 著しい心電図異常が認められるあるいは，臨床上問題となる心疾患（うっ血性心不全，症候性冠動脈疾患，コントロール不良な不整脈，過去12か月以内に発症した心筋梗塞の既往等）を有する患者
- (10). 重篤な合併症(精神病・精神症状，腸管麻痺・腸閉塞，間質性肺炎・肺線維症・高度の肺気腫，コントロール困難な糖尿病，消化性潰瘍，高血圧，腎不全，肝不全等)を有する患者
- (11). 新鮮出血を有する患者
- (12). 下痢(水様便)のある患者。ただし，人工肛門造設例においては日常生活に支障のある下痢を有する患者
- (13). 中枢神経障害の既往のある患者
- (14). 認知症を有するあるいは，臨床上問題となる精神・神経疾患等により，本試験の登録が困難と判断された患者
- (15). フルシトシン，フェニトイン，ワルファリンカリウムを継続使用する必要がある患者
- (16). 妊婦，授乳婦及び妊娠の可能性（意思）のある患者
- (17). その他，試験責任（担当）医師などが本試験を安全に実施するのに不相当と判断した患者

研究に参加されなかった場合の治療について

研究に参加されなかった場合は，他の治療法（たとえばregorafenib）あるいはbest supportive careを行う。

7. 期待される利益及び不利益，危険性

この「臨床試験」では，未承認薬の開発治験とは異なり，すでに厚生労働省により認められた抗がん剤を組み合わせることで大腸がんの治療を行う。この試験中に有害事象が生じた場合は，通常の保険診療の範囲内で，最善かつ必要な治療を行う。計画書に記載された有害事象の発現が想定される。しかしながら，これは実地医療と同様の程度で起こりうることであり，試験に参加したという理由で変わるものではない。逆に，計画書に記載されたとおり，減量，中止規準を設け，試験グループ内での徹底を行い，実地

医療よりも頻回なモニターを行うことにより、有害事象の発現リスクを下げることで、有害事象の重篤化を防ぐことが可能であると考えられる。また、データの解析は匿名化のもとで行われているため、個人情報漏洩する可能性はない。

8. 有害事象への対応

この試験中に有害事象が生じた場合は、通常の保険診療の範囲内で、最善かつ必要な治療を行う。

9. 費用について

本研究で行われる治療は通常の保険診療の範囲で行われる。患者の金銭的利益、不利益は一切生じない。

10. 試料の取扱い

本研究で利用する試料は特にならない。

11. 人権への配慮と個人情報の保護

「ヘルシンキ宣言」、 「臨床研究に関する倫理指針」 に従って人権擁護の配慮に努める。研究に必要なデータベースの連結可能匿名化は本研究に参加しない熊谷洋一准教授のもとで行う（対応表はインターネットと接続されていないコンピューター内で厳重に管理する）。研究で得られたデータは、当院の個人情報保護責任者である病理部 田丸淳一教授のもとで厳重に管理される。データセンターあるいは研究事務局における個人情報の保護については施設共同研究の計画書参照。

12. 利益相反

本試験の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しない。

13. 知的財産権

本研究で得られた結果から特許などの知的財産権が生み出された場合、その権利は研究者に帰属する。

14. 対象者に理解を求め同意を得る方法

対象者に対し説明者（研究実施責任者および共同研究者）が書類（添付資料②）を用い、外来あるいは病棟のプライバシーの保たれた場所で説明する。説明時期はすべての治療の開始前とする。本研究の目的及び方法、予想される利益と不利益、研究的側面の説明、個人情報の保護、本研究に同意しなくても不利益を受けないこと、同意した場合でも随時撤回できることなどについて説明し、承諾を得た場合、本人より署名を得る（添付資料②）。

15. 医学上の貢献の予測

進行・再発大腸癌に対する化学療法は、3種の殺細胞薬と2種の分子標的治療薬を合わせた5種の薬剤全てを最終的に使い切るということが基本コンセプトである。しかしながら、末梢神経症状等により

オキサリプラチンはその基本コンセプトに反し、使い切れずに治療終了となってしまふことがある。一方、オキサリプラチンを使い切る化学療法体系としてオキサリプラチン再導入があり、その有効性は 3rd line を対象とした既存の化学療法および現在開発中の新規分子標的治療薬の有効性より高い可能性が示唆される。

16. 研究代表者、当センター研究責任者・実施者

研究代表者：

愛知医科大学病院 臨床腫瘍センター 教授 三嶋秀行

当センター研究責任者：

埼玉医科大学総合医療センター 消化管一般外科 准教授 石橋敬一郎

実施者：

埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	教授	石田秀行
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	崎元雄彦
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	傍島 潤
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	松澤岳晃
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	幡野 哲
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	鈴木興秀
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	田島雄介
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	近 範泰

参考文献

- 1). de Gramont A., Chibaudel B., Bourges O., et al. Definition of oxaliplatin sensitivity in patients with advanced colorectal cancer previously treated with oxaliplatin-based therapy. J Clin Oncol 2009; 27: abstr 4024
- 2). Suenaga M, Mizunuma N, Matsusaka S, et al, A phase II study of oxaliplatin reintroduction in patients pretreated with oxaliplatin and irinotecan for advanced colorectal cancer (RE-OPEN study): Reports of interim analysis. J Clin Oncol 2013; 31(4): abst 580
- 3). Ishibashi K, Matsuda C, Tamagawa H, et al. Randomized phase II study of oxaliplatin reintroduction and biweekly XELOX in previously treated patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): ORION study. European Cancer Congress 2013, abst. 2397.