

※上村構成員、手良向構成員によるご確認の結果 12月6日付けで継続可とされたこの報告ある。

【参照】 参考資料

先進医療Bの継続の可否に係る審議結果の報告について

【申請医療機関】

東京大学医学部附属病院

【先進医療告示番号と名称】

先進医療告示番号 B47

ゲムシタビン静脈内投与、ナブ-パクリタキセル静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法

【適応症】

腹膜播種を伴う膵臓がん

【研究の概要】

1. 表題名

腹膜播種を伴う膵癌に対するゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+パクリタキセル腹腔内投与併用療法の第I/II相試験

2. 研究の目的

腹膜播種を伴う膵臓がん症例を対象として、ゲムシタビン、ナブ-パクリタキセル静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与併用療法を施行し、導入相試験にて安全性の確認と推奨投与量を決定し、探索相試験として安全性および有効性を評価することを目的とする。

3. 技術の概要

本療法は腫瘍進行が確認されるか、有害事象により継続困難となるか、奏効が確認され手術を決定するまで反復する。

4. 試験のデザイン

多施設共同の非対照探索的臨床試験

5. 対象

腹膜播種を伴う膵臓がん

6. 選択基準・除外基準

6. 1. 選択基準

- 1) 組織学的または細胞学的に腺癌であることが確認された膵癌症例
- 2) 切除以外の前治療（放射線療法、化学療法など）がない症例。ただし、治癒切除例で術後補助療法を行っている場合は、術後補助化学療法終了後 6 ヶ月以上経過した症例は登録可能とする。
- 3) 登録前 14 日以内の画像診断または審査腹腔鏡により腹膜播種が確認された症例
- 4) 登録前 7 日以内の測定データにより以下の骨髄・肝・腎機能を有する症例
 - ① 白血球数 : 3,000/mm³ 以上かつ 12,000/mm³ 以下
 - ② 好中球 : 1,500/mm³ 以上
 - ③ 血色素量 : 9.0g/dL 以上
 - ④ 血小板数 : 100,000/mm³ 以上
 - ⑤ 総ビリルビン : 2.0mg/dL 以下
(胆道ドレナージ症例では 3.0mg/dL 以下)
 - ⑥ AST, ALT : 施設基準値#上限の 2.5 倍以下
 - ⑦ クレアチニンクリアランス : 50ml/min 以上 (Cockcroft-gault 式による推定値)
- 5) ECOG Performance Status : 0-1 の症例
- 6) 年齢 20 歳以上 75 歳未満の症例
- 7) 経口摂取可能な症例
- 8) 本試験の参加にあたり十分な説明を受け、理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた症例

日本臨床検査標準協議会(Japanese Committee Clinical Laboratory Standards; JCCLS)の定める基準値に則る

6. 2. 除外基準

- 1) ゲムシタビン、ナブ-パクリタキセル、パクリタキセルの投与禁忌である症例
- 2) 登録時に登録時に同時活動性の重複癌を有する症例
ただし局所治療により治癒と判断される上皮内癌および粘膜癌は除く
- 3) 薬剤アレルギーによりヨード造影剤およびガドリニウム造影剤の両者とも使用できない症例
- 4) 本試験の登録時の血液学的検査実施前 7 日以内に輸血、血液製剤あるいは G-CSF 等の造血製剤の投与を受けた症例

- 5) 重篤な合併症(心不全(NYHA 分類Ⅲ度以上)、肝不全(Child-Pugh 分 C)、活動性の 消化管潰瘍、腸管麻痺)を有する症例
- 6) 肺線維症または間質性肺炎を有する症例
- 7) コントロール不良な糖尿病を有する症例
- 8) Grade 3 以上の末梢性感覚ニューロパチーを有する症例
- 9) HBV, HCV 以外の活動性の感染症を有する症例
- 10) 臨床上問題となる精神障害または中枢神経障害を有する症例
- 11) 妊婦または授乳婦および避妊する意志のない症例
- 12) 試験責任(分担)医師が本試験の対象として不相当と判断した症例

7. 評価項目

7. 1. 主要評価項目

- ・ 第 I 相試験；用量制限毒性 (Dose limiting toxicity; DLT) 発現割合
- ・ 第 II 相試験；全生存期間

7. 2. 副次評価項目

- ・ 第 I 相試験；安全性
- ・ 第 II 相試験；抗腫瘍効果 (奏効率・病勢制御率)、安全性、無増悪生存期間、投与完遂性、腹水細胞診陰性化率

8. 目標被験者数

- ・ 第 I 相試験；6～18 例 (ステップ 1；3～6 例、ステップ 2；0～12 例)
- ・ 第 II 相試験；35 例 (第 I 相試験で RD と決定された用量レベルで治療を開始された 3 あるいは 6 症例を含む)

【医薬品・医療機器情報】

① 使用する医療機器

品目名	製造販売業者名 及び連絡先	規格	薬機法承認 又は 認証番号	薬機法承認 又は 認証上の適応	薬機法上の 適応外使用 の該当
バードポート Ti 腹腔用	株式会社メディコン 大阪市中央区平野町 2-5-8 06-6203-6541		20400BZY 00386000	薬剤の腹腔 内投与	適応内

② 使用する医療材料（デイスポーザブル）及び医薬品

品目名	製造販売業者名 及び連絡先	規格	薬機法承認又は 認証番号	薬機法承認又は 認証上の適応	薬機法上の 適応外使用 の該当
タキソール (パクリタキセル)	ブリストル・マイヤーズ株式 会社 東京都新宿区西新宿 6-5-1 03-6705-7000	30mg/ 5mL	21700AMX 00177000	卵巣癌, 非小細胞肺癌, 乳癌, 胃癌, 子宮体癌, 再発又は遠隔転移を有 する頭頸部癌, 再発又は 遠隔転移を有する食道 癌, 血管肉腫, 進行又は 再発の子宮頸癌, 再発又 は難治性の胚細胞腫瘍 用法: 点滴静注	適応外
パクリタキセル 注「NK」	日本化薬株式会社 東京都千代田区富士 1-11-2 03-3237-5051	30mg/ 5mL	21800AMZ 10212		
パクリタキセル 注射液 「サワイ」	沢井製薬株式会社 大阪府大阪市淀川区宮原 5-2-30 06-6105-5711	30mg/ 5mL	21800AMZ 10244000		
ジェムザール注 射用(一般名ゲム シタピン塩酸塩)	日本イーライリリー株式会社 神戸市中央区磯上通 7-1-5	200mg 1g	21300AMY 00405 21300AMY 00404	非小細胞肺癌、膵癌、胆 道癌、尿路上皮癌、手術 不能又は再発乳癌、がん 化学療法後に増悪した 卵巣癌、再発又は難治性 の悪性リンパ腫 用法: 点滴静注	適応内
ゲムシタピン点 滴静注用(一般名 ゲムシタピン塩 酸塩点滴静注用)	株式会社ヤクルト本社 東京都港区東新橋 1-1-19 03-3574-8960	200mg 1g	22200AMX 00145 22200AMX 00146		
アブラキサン点 滴静注用(一般名 パクリタキセル 注射剤(アルプミ ン懸濁型))	大鵬薬品工業株式会社 東京都千代田区神田錦町 1-27 03-3293-2451	100mg	22200AMX 00876000	乳癌、胃癌、非小細胞肺 癌、膵癌 用法: 点滴静注	適応内

【実施期間】

- ・ 第Ⅰ相試験； 2016年12月1日～2020年11月30日
- ・ 第Ⅱ相試験； 第Ⅰ相試験終了～4.5年間

【継続の可否の評価に必要な症例数】 3例～6例

【継続の可否の評価に必要な評価項目】

ステップ1

- 1) 最初にコホート：レベル1に3例を登録したのち、新規登録を一時中断する。登録症例に対し試験治療を継続し、3例目の1コース目の治療が終了した時点で、3症例の治療経過（有害事象発現状況等）について効果安全性評価委員会に報告する。
- 2) 効果安全性評価委員会において、以下の基準により試験の継続について判定する。

- * DLT 発現割合が 3 例中 0 例の場合：ステップ 2 に移行し試験を継続する。
- * DLT 発現割合が 3 例中 1 例の場合：3 例を追加登録し、症例登録を一時中断する。最終登録症例の 1 コース目の治療が終了した時点で、登録症例の治療経過（有害事象発現状況等）について効果安全性評価委員会に報告する。DLT 発現割合が 6 例中 1-2 例の場合は、ステップ 2 に移行し試験を継続する。DLT 発現割合が 6 例中 3-4 例の場合は、試験の変更・中止、あるいはコホート：レベル 0 への移行を検討する。なお登録症例では「9.中止基準」に該当しなければ試験治療が継続される。
- * DLT 発現割合が 3 例中 2 例以上の場合：試験の変更・中止、あるいはコホート：レベル 0 への移行を検討する。
- * その他、実施計画書 10.2.1 の項に定める重篤な有害事象の有無も参考にする。

3) 効果安全性評価委員会における検討結果を先進医療技術審査部会に提出し、試験の継続について指示を仰ぐ。

ステップ 2

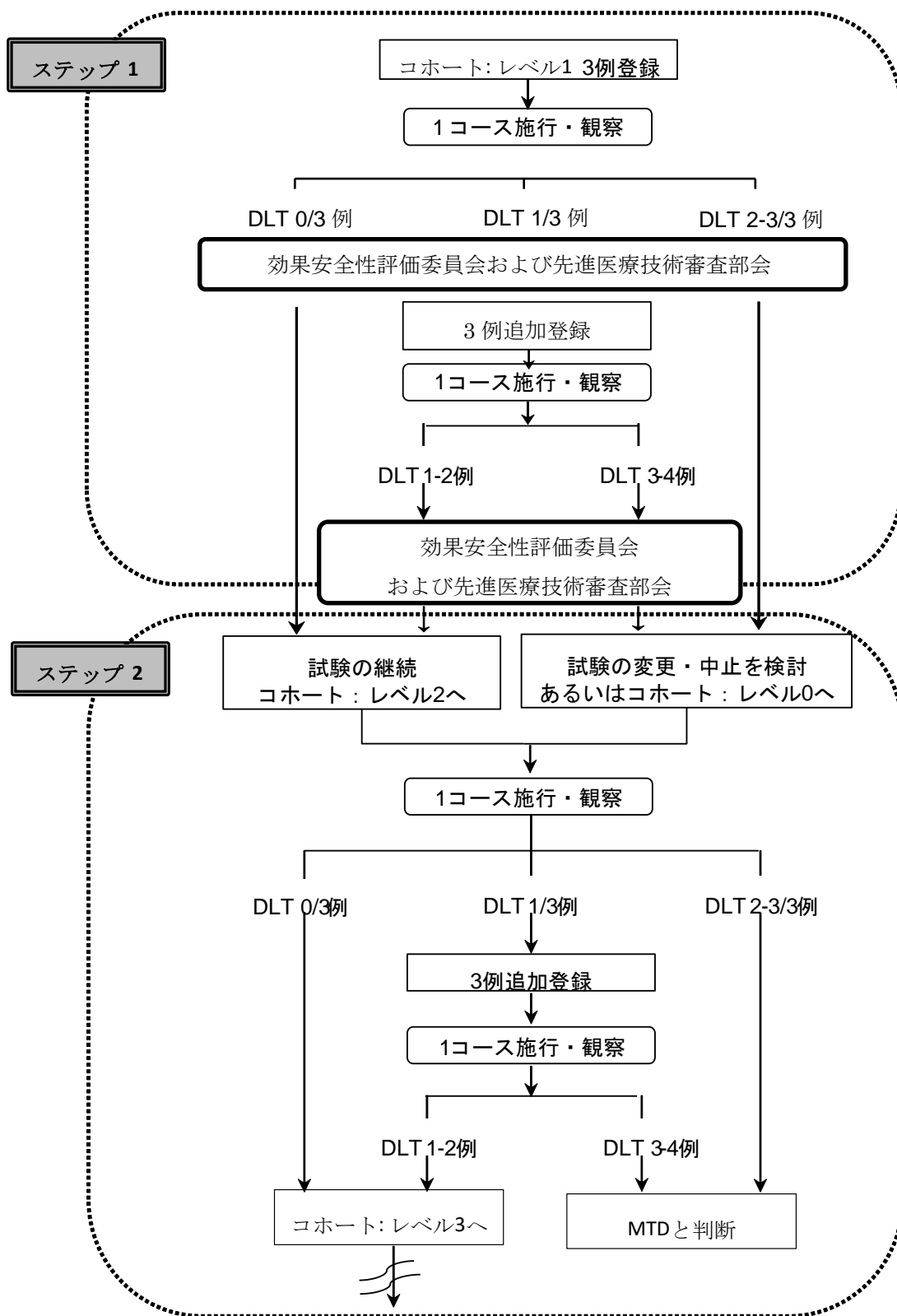
ステップ 1 にて試験の継続が妥当であると判断された場合、実施計画書 6.4.5.2.の項に従い、必要な症例を登録し、1 コース目の有害事象により MTD を判断する。各用量レベルでの最終投与症例が 1 コース終了後、効果安全性評価委員会にて評価を行い次用量レベルへ移行する。RD は原則として MTD と判断された用量レベルの 1 つ下のレベルとするが、必要に応じて 2 コース目以降の安全性、継続性も考慮し、効果安全性評価委員会で RD の見直しを行う。

DLT の定義

毒性の評価は Common Terminology Criteria of Adverse Events v4.0（以下 CTCAE v4.0）—日本語訳 JCOG 版により行う。以下のいずれかに該当する場合を DLT とする。

- ① 5 日以上持続する Grade4 の好中球減少
- ② 発熱性好中球減少症（1 時間以上持続する 38℃以上の発熱を伴う Grade3 の好中球減少）
- ③ Grade4 の血小板減少または出血を伴う Grade3 の血小板減少
- ④ Grade3 以上の非血液毒性（ただし支持療法により 5 日以内に Grade1 以下に回復するものを除く）
- ⑤ 2 コース目投与予定日より 28 日を超えても投与開始基準を満たさない有害事象

第 I 相試験：レベル移行判断方式のフロー



【継続の可否に係る独立した委員会の審議結果】

2018年11月29日に開催した「腹膜播種を伴う膵癌に対するゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+パクリタキセル腹腔内投与併用療法の第I/II相試験」における効果安全性評価委員会の審議結果を以下に示す。

コホートレベル1に登録した初めの3例中1例にDLTが生じたため、同コホートに3例を追加登録した。上記のDLTの定義に基づいた場合、追加登録した3例のうち1例にDLT判定基準④に該当する有害事象（肺炎 Grade3）が発現した。その結果、コホートレベル1に登録した全6例中2例で評価対象期間中にDLTが発生した。規定にのっとりコホートレベル2への移行を考慮可能との判定結果であった。

以上