

0. 概要

0.1 臨床試験課題名

切除不能進行胃癌に対する TS-1+CDDP+CPT-11（IPS）併用療法第 I / II 相臨床試験

0.2 試験区分

第 I / II 相臨床試験

0.3 目的

切除不能進行胃癌を対象として、TS-1+CDDP+CPT-11（IPS）併用療法の有効性及び安全性を検討する。

第 I 相部分：本治療レジメンの安全性を検討し、推奨用量を推定する。

主要評価項目：最大耐用量および推奨用量の評価

副次評価項目：奏効割合、有害事象の発現頻度と程度

第 II 相部分：第 I 相部分で推定された推奨用量における有効性、安全性を検討する。

主要評価項目：奏効割合

副次評価項目：無増悪生存期間、全生存期間、治療成功期間
有害事象の発現頻度と程度

0.4 適格基準

- 1) 組織学的に腺癌であることが確認された胃癌症例。なお、食道接合部から前後 2cm 以内に腫瘍の中心部がある食道胃接合部癌を許容する。
- 2) R0 切除不能初発胃癌、もしくは術後補助化学療法未施行の再発胃癌症例
(ただし、M1 リンパ節である腹部大動脈周囲リンパ節の内、a2 および b1 の一方または両方のみに転移がみられるものは本試験の対象から除外する)
- 3) RECIST version1.1 に基づく測定可能病変を有する症例
(29 ページ目の「11.4 奏効割合 1) 測定可能病変の定義」を参照)
- 4) HER2 未測定または HER2 を測定した場合陰性である症例 (HER2 陽性は不適格)
- 5) 登録日の年齢が 20 歳以上 75 歳以下である症例
- 6) PS : Performance status (ECOG) が 0~1 の症例
- 7) 切除不能進行胃癌に対して化学療法および放射線療法が施行されていない症例
- 8) 治療を必要とする腹水や胸水のない症例
- 9) 明らかな脳転移を有しない症例
- 10) 登録前 14 日以内 (登録日 2 週間前の同一曜日の検査は可) の検査により、以下の主要臓器機能が確保されている症例

- ・白血球数 : 3,500 / mm³ 以上
- ・好中球数 : 2,000 / mm³ 以上
- ・血小板数 : 100,000 / mm³ 以上
- ・血清 ALT : 100 IU/L 未満（肝転移がある場合には 200 IU/L 未満）
- ・血清 AST : 100 IU/L 未満（肝転移がある場合には 200 IU/L 未満）
- ・血清総ビリルビン : 1.5 mg/dL 未満
- ・血清クレアチン : 1.2 mg/dL 以下
- ・クレアチンクリアランス : ≥ 60 ml/min

※Cockcroft-Gault の推定式を用いるが、実測値がある場合は実測値を優先させる。

- 11) 経口摂取が可能である症例
- 12) 登録日より 3 ヶ月以上の生存が期待される症例
- 13) 本試験参加について、本人から文書による同意が得られている症例

0.5 除外基準

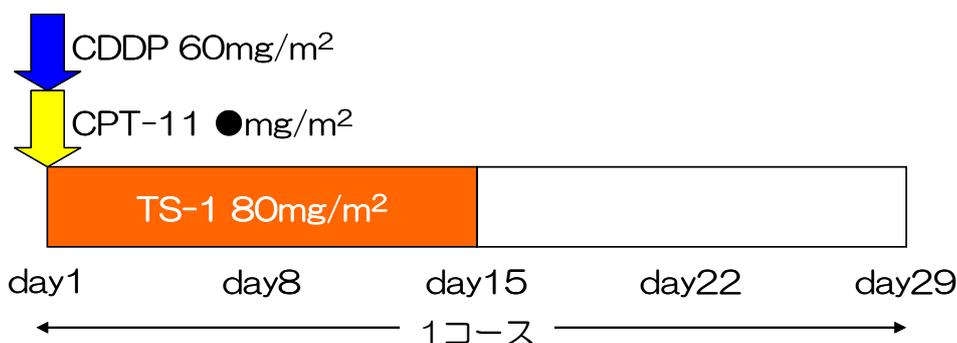
- 1) 活動性の重複がんを有する症例
(同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ (上皮内癌) や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない。)
- 2) 遺伝子多型 (UGT1A1*6、UGT1A1*28) について、いずれかをホモ接合体 (UGT1A1*6/*6、UGT1A1*28/*28) またはいずれもヘテロ接合体 (UGT1A1*6/*28) としてもつことが判明した症例 (本項目は第 I 相試験のみに適応する)
- 3) 重篤な薬剤過敏症の既往歴を有する症例
- 4) 下痢 (1 日 4 回以上または水様便) を有する症例
- 5) 登録時に 38°C 以上の発熱、もしくは治療を要する感染症を有する症例
- 6) 重篤な骨髄抑制、腎障害、肝障害のいずれかを有する症例
- 7) 重篤な合併症を有する症例
(間質性肺炎または肺線維症、心不全、不安定狭心症、腎不全、肝不全、腸管麻痺、腸閉塞、黄疸、コントロール不良の糖尿病、等)
- 8) HBs 抗原陽性の症例
- 9) フルシトシンまたはアタザナビル硫酸塩を投与中の症例
- 10) フェニトインまたはワルファリンカリウムの継続的な投与が必要な症例
- 11) ステロイド剤の継続的な全身投与 (内服または静脈内) を受けている症例
- 12) 妊娠中または妊娠の可能性があり、または授乳中の女性
- 13) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される症例
- 14) 担当医が本試験の参加に不相当と考える症例

0.6 試験治療

登録完了後 14 日以内に化学療法を開始し、4 週（28 日）を 1 コースとして、5 コースまで、もしくは試験治療の中止基準のいずれかに該当するまで投与を繰り返す。

TS-1 は 80mg/m² を 2 週投薬 2 週休薬し、CDDP は 60mg/m² を day1、CPT-11 は増量計画に従った各 LEVEL における投与量を day1 に投与する。治療継続基準を満たさず TS-1 の投与継続が不可能な場合、7 日間未満の休薬をすることができる。TS-1 を休薬した場合でも、TS-1 は 1 コース 14 日間（day1～14）を越えて投薬を行わないものとする。また、有害反応等により day1 の薬剤が投与出来ない場合は、7 日間（day8）まで投与延期を許容することとする。

第 1 コースはできるだけ入院により実施し、安全性が確認できた症例については外来治療も可能とするが、「9.臨床検査項目・スケジュール」に従い来院させ、必要な検査を行い、薬剤投与の可否を判断する。



Level	TS-1	CDDP	CPT-11	症例数
Level 0	80 mg/m ²	60 mg/m ²	80 mg/m ²	3-6例
Level 1	80 mg/m ²	60 mg/m ²	100 mg/m ²	3-6例
Level 2	80 mg/m ²	60 mg/m ²	125 mg/m ²	3-6例
Level 3	80 mg/m ²	60 mg/m ²	150 mg/m ²	3-6例

0.7 増量計画（第 I 相試験のみ）

- 1) レベル 1 より試験を開始し、MTD が推定されるまで 1 レベルずつ増量を行う。
- 2) 同一投与量レベルにおいて 3 例を登録する。DLT が 3 例中 1 例でも認められた場合は、観察終了を待たずに 3 例を追加する。当該投与量レベルの 1 コースの評価が終了し、2 コース目の投与を開始する前までのデータを評価して、次レベルの移行を決定する。
- 3) 投与量レベルの移行基準は以下の通りとする。
- 4) 1 コース目の発現状況によって増量および MTD の判断基準となる用量制限毒性 (DLT) を判断する。DLT の定義は以下の通りとする。

- ① Grade4 の白血球減少または好中球減少
- ② 発熱性好中球減少症
- ③ Grade4 の血小板減少が認められた場合もしくは血小板輸血が行われた場合
- ④ Grade3 以上の非血液毒性（悪心・嘔吐を除く）が認められた場合
- ⑤ 次のコース開始予定日から 1 週間経過後も次コース開始規準を満たさず、投与が開始できない場合

5) RD は原則として MTD の 1LEVEL 下の用量とするが、各レベルでの副作用などを総合的に判断して RD を決定することとする。

6) LEVEL 1 にて 2/6（33%）以上の症例に DLT が認められた場合には、LEVEL 0 の用量にて実施する。

7) 第 I 相試験においては、遺伝子多型（UGT1A1*6、UGT1A1*28）について、いずれかをホモ接合体（UGT1A1*6/*6、UGT1A1*28/*28）、またはいずれもヘテロ接合体（UGT1A1*6/*28）としてもつことが判明した症例の登録は不可とする。なお、第 II 相試験においては毒性に十分注意した上で試験治療を実施する。

投与量レベルの移行基準

DLT の発現症例数	措置
3 例中 0 例	次の投与量レベルに移行
3 例中 1 例	同一投与量レベルに 3 例までの追加
3 例中 2 例以上	MTD と判断し、その後の症例追加は行わない

投与量レベルの移行基準（3 例の追加を行った場合）

DLT の発現症例数	措置
6 例中 1 例	次の投与量レベルに移行
6 例中 2 例以上	MTD と判断し、その後の症例追加は行わない

0.8 目標症例数と試験期間

目標症例数： 第 I 相試験：各レベル 3～6 例

第 II 相試験：40 例（第 I 相試験にて推奨用量に登録された患者を含む）

試験期間： 3 年（2011 年 11 月 1 日～2014 年 10 月 31 日）

登録期間： 2 年（2011 年 11 月 1 日～2013 年 10 月 31 日）

追跡期間： 登録終了後 1 年間