

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 臨床研究・治験推進研究事業  
(英語) Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs
- 研究開発課題名 : (日本語) 切除不能・術後再発胆道癌に対する FOLFIRINOX 療法  
(英語) FOLFIRINOX in patients with advanced and recurrent biliary tract cancer
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 大学院医学系研究科 消化器内科学 客員研究員  
伊佐山浩通
- 所属 役職 氏名 : (英語) Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine,  
The University of Tokyo, Visiting researcher, Hiroyuki Isayama
- 実施期間 : 平成 28 年 10 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日
- 研究開発分担者 (日本語) 地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪国際がんセンター  
消化器検診科 副部長 井岡達也
- 所属 役職 氏名 : (英語) Hepatobiliary and Pancreatic Oncology, Osaka International Cancer  
Institute, Assistant director, Tatsuya Ioka
- 研究開発分担者 (日本語) 京都大学 大学院医学研究科 臨床腫瘍薬理学・緩和医療学講座  
特定准教授 金井 雅史
- 所属 役職 氏名 : (英語) Department of Clinical Oncology, Pharmacogenomics, and Palliative  
Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Associate  
Professor, Masashi Kanai
- 研究開発分担者 (日本語) がん研究会有明病院 消化器内科 肝・胆・膵内科 部長 笹平 直樹
- 所属 役職 氏名 : (英語) Division of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, Department of  
Gastroenterology, Cancer Institute Hospital of Japanese Foundation  
for Cancer Research, Chief director, Naoki Sasahira
- 研究開発分担者 (日本語) 学校法人 杏林学園 杏林大学 腫瘍内科 教授 古瀬 純司
- 所属 役職 氏名 : (英語) Department of Medical Oncology, Kyorin University School of Medicine,  
Professor, Junji Furuse

## II. 成果の概要（総括研究報告）

### 和文

#### i) 平成 28 年度における研究計画

切除不能または術後再発胆道癌を対象として、FOLFIRINOX 療法を施行し有効性および安全性を評価する。FOLFIRINOX 療法は以下の 4 剤併用療法である。第 1 日目にオキサリプラチン 85 mg/m<sup>2</sup>、イリノテカン 180 mg/m<sup>2</sup>、レボホリナート 200 mg/m<sup>2</sup>の投与に加えて、フルオロウラシル急速投与 400 mg/m<sup>2</sup> また第 1～3 日目にかけてフルオロウラシル 2,400 mg/m<sup>2</sup> を持続投与し、第 3～14 日目まで休薬する。2 週間を 1 サイクルとして、投与を繰り返す。主要評価項目は無増悪生存期間、副次評価項目は抗腫瘍効果、全生存期間、安全性である。

#### ii) 平成 28 年度の研究実績

##### ・ 先進医療申請・実施体制整備

平成 27 年 7 月 7 日付で東京大学臨床試験審査委員会の承認を得た後、平成 28 年 1 月 14 日に先進医療会議・先進医療技術審査部会合同会議にて審議・承認され、平成 28 年 2 月 1 日に厚生労働大臣より告示された（先進医療 B54）。平成 28 年 2 月 株式会社ヤクルト本社と試験薬提供に関する契約を締結した。研究データ入力のためのデータベース作成などの試験実施体制の整備を行った。平成 28 年 10 月に本受託研究として採択されたのち、本研究の質の向上を目指して本研究に係る業務の一部を外部委託することとし、実施体制の強化・改善を図った。

##### ・ 各参加施設における倫理審査委員会申請

参加予定である 5 機関のうち、3 施設で倫理委員会で承認され、残る 2 施設でも申請手続きが進行中である。

##### ・ 症例登録（ステップ 1）

平成 28 年 6 月よりステップ 1 として東京大学のみで 3 例が登録された。以下に各症例の治療状況を示す。

〈症例 1〉 肝転移およびリンパ節転移を伴う切除不能肝内胆管癌の 60 代男性。

12 コース施行後、骨転移新出（PD）のにより試験治療を中止した。試験治療中の最悪の有害事象は血液毒性 Grade2（貧血）、非血液毒性は Grade1 であり、投与量の減量はなかった。治療効果は 4 コース終了時、8 コース終了時の RECIST 評価はそれぞれ SD であった。

〈症例 2〉 傍大動脈リンパ節転移を伴う切除不能肝内胆管癌の 40 代男性。

16 コース施行しており、現在も試験治療継続中である（2017 年 4 月末日時点）。試験治療中の最悪の有害事象は血液毒性 Grade3（好中球数減少）、非血液毒性 Grade2（悪心、嘔吐、四肢のしびれ、吃逆、咳嗽、ALP 増加）である。プロトコルの基準に従い、好中球減少による投与遅延、5-FU bolus の中止、CPT-11 の 1 段階減量、L-OHP の 2 段階減量を行った。治療効果は 4 コース、8 コース、12 コース終了時の RECIST 評価はそれぞれ SD であった。

〈症例 3〉 肝内胆管癌術後、肝転移・リンパ節転移再発の 50 代女性。

14 コース施行しており、現在も試験治療継続中である（2017 年 4 月末日時点）。試験治療中の最悪の有害事象は血液毒性 Grade2（好中球数減少）、非血液毒性 Grade2（ALP 増加）である。プロトコルの基準に従い、好中球減少による投与遅延、5-FU bolus の中止、CPT-11 の一段階減量を行った。治療効果は 4 コース、8 コース、12 コース終了時の RECIST 評価はそれぞれ SD であった。

今後、効果安全性評価委員会および先進医療技術審査部会にて安全性を評価のうえ、試験継続の可否について審議予定である。その結果、試験継続の承認が得られた場合、ステップ2に移行し協力機関からの症例登録が可能となる見込みである。

## 英文

### **The research project**

This project is a single-arm, open-label, multi-center phase II study to evaluate the safety and efficacy of FOLFIRINOX in patients with advanced or recurrent biliary tract cancer.

FOLFIRINOX consists of oxaliplatin of 85 mg/m<sup>2</sup>, irinotecan of 180 mg/m<sup>2</sup>, leucovorin of 400 mg/m<sup>2</sup> given as an intravenous infusion and fluorouracil of 400 mg/m<sup>2</sup> administered by intravenous bolus and of 2,400 mg/m<sup>2</sup> by continuous intravenous infusion every 2 weeks. The primary outcome is progression-free survival, and the secondary outcomes are overall survival, tumor response and safety.

### **The achievement from this project during 2016**

#### **Arrangements for implementation**

This study was approved by institutional review board at the University of Tokyo Hospital on July 7<sup>th</sup>, 2015, and also approved as the Japanese Advanced Medical Care B program by Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) on February 1<sup>st</sup>, 2016. We made a contract to provide drugs including irinotecan, oxaliplatin, and leucovorin with Yakult Honsha Co.,Ltd. This study will be conducted at 5 tertiary referral centers, and has already been approved at three institutions. The operation and implementation system to carry out the study was further improved after adopted by Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs from Japan Agency for Medical Research and Development (AMED).

#### **Patient enrollment**

Three patients were enrolled in the step 1 of this study at the University of Tokyo Hospital.

< Case 1 >

Case 1 is a 65-year-old man with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma with liver and lymph node metastases. After he received 12 cycles of treatment without any drug dose reduction, he had a progressive disease because of bone metastases. As for adverse events, anemia (grade 2) and non-hematological events including peripheral neuropathy (grade 1), and constipation (grade 1) occurred during the treatment, which recovered without any sequela.

< Case 2 >

Case 2 is a 43-year-old man with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma with lymph node

metastases. At the end of April 2017, he is still on this treatment after 16 cycles of FOLFIRINOX. The best tumor response is stable disease on RECIST. The adverse events during the treatment included neutropenia (grade 3), nausea (grade 2), vomiting (grade 2), peripheral neuropathy (grade 2), hiccup (grade 2), cough (grade 2), and elevation of alkaline phosphatase level (grade 2). Because of the neutropenia, the doses of irinotecan and oxaliplatin were reduced to 150 mg/m<sup>2</sup> and 65 mg/m<sup>2</sup>, respectively, and 5-FU bolus infusion was also discontinued.

< Case 3 >

Case 3 is a 63-year-old female with recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma with liver and lymph node metastases. At the end of April 2017, she is still on this treatment after 14 cycles of FOLFIRINOX. The best tumor response is stable disease on RECIST. The adverse events during the treatment included neutropenia (grade 2), elevation of alkaline phosphatase level (grade 2), peripheral neuropathy (grade 1). Because of the neutropenia, the dose of irinotecan was reduced to 150 mg/m<sup>2</sup> and 5-FU bolus infusion was discontinued.

Safety of the first 3-6 patients enrolled to step1 of this study will be evaluated by independent data monitoring committee. Based on the statement from the committee, MHLW will judge whether this study can be advance to step 2 or not. When it is approved, the study will be carried out as a multicenter study.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 19 件)

1. Takahara N, Isayama H, Nakai Y, Sasaki T, Ishigaki K, Saito K, Akiyama D, Uchino R, Mizuno S, Yagioka H, Kogure H, Togawa O, Matsubara S, Ito Y, Toda N, Tada M, Koike K. Gemcitabine and S-1 versus gemcitabine and cisplatin treatment in patients with advanced biliary tract cancer: a multicenter retrospective study. Invest New Drugs. 2017 Jan 26.
2. Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, Takahara N, Saito K, Takeda T, Umefune G, Saito T, Takagi K, Watanabe T, Hamada T, Uchino R, Mizuno S, Yamamoto K, Kogure H, Matsubara S, Yamamoto N, Ijichi H, Tateishi K, Tada M, Koike K. No Survival Benefit from the Inhibition of Renin-Angiotensin System in Biliary Tract Cancer. Anticancer Res. 2016 Sep;36(9):4965-70.
3. Yamamoto K, Tateishi K, Kudo Y, Hoshikawa M, Tanaka M, Nakatsuka T, Fujiwara H, Miyabayashi K, Takahashi R, Tanaka Y, Ijichi H, Nakai Y, Isayama H, Morishita Y, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N, Fukayama M, Koike K. Stromal remodeling by the BET bromodomain inhibitor JQ1 suppresses the progression of human pancreatic cancer. Oncotarget. 2016 Sep 20;7(38):61469-61484.
4. Hamada T, Nakai Y, Isayama H, Yasunaga H, Matsui H, Takahara N, Mizuno S, Kogure H, Matsubara S, Yamamoto N, Tada M, Koike K. Progression-free survival as a surrogate for overall survival in first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer. Eur J Cancer. 2016 Sep;65:11-20.

5. Takahara N, Isayama H, Nakai Y, Ishigami H, Satoi S, Mizuno S, Kogure H, Matsubara S, Yamamoto N, Yamaguchi H, Tada M, Kitayama J, Watanabe T, Koike K. Intravenous and intraperitoneal paclitaxel with S-1 for treatment of refractory pancreatic cancer with malignant ascites. *Invest New Drugs*. 2016 Oct;34(5):636-42.
6. Satoi S, Fujii T, Yanagimoto H, Motoi F, Kurata M, Takahara N, Yamada S, Yamamoto T, Mizuma M, Honda G, Isayama H, Unno M, Kodera Y, Ishigami H, Kon M. Multicenter Phase II Study of Intravenous and Intraperitoneal Paclitaxel With S-1 for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Patients With Peritoneal Metastasis. *Ann Surg*. 2017;265(2):397-401.
7. Ueno M, Okusaka T, Omuro Y, Isayama H, Fukutomi A, Ikeda M, Mizuno N, Fukuzawa K, Furukawa M, Iguchi H, Sugimori K, Furuse J, Shimada K, Ioka T, Nakamori S, Baba H, Komatsu Y, Takeuchi M, Hyodo I, Boku N. A randomized phase II study of S-1 plus oral leucovorin versus S-1 monotherapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 2016 Mar;27(3):502-8.
8. Mohri D, Ijichi H, Miyabayashi K, Takahashi R, Kudo Y, Sasaki T, Asaoka Y, Tanaka Y, Ikenoue T, Tateishi K, Tada M, Isayama H, Koike K. A potent therapeutics for gallbladder cancer by combinatorial inhibition of the MAPK and mTOR signaling networks. *J Gastroenterol*. 2016 Jul;51(7):711-21.
9. Matsubara T, Nishida T, Tomimaru Y, Yamamoto M, Hayashi S, Nakajima S, Fukui K, Dono K, Adachi S, Ioka T, Kanai M, Inada M. Histological complete response in a patient with advanced biliary tract cancer treated by gemcitabine/cisplatin/S-1 combination chemotherapy: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2016 Dec;5(6):757-761.
10. Ioka T, Komatsu Y, Mizuno N, Tsuji A, Ohkawa S, Tanaka M, Iguchi H, Ishiguro A, Kitano M, Satoh T, Yamaguchi T, Takeda K, Kida M, Eguchi K, Ito T, Munakata M, Itoi T, Furuse J, Hamada C, Sakata Y. Randomised phase II trial of irinotecan plus S-1 in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2017 Jan 12.
11. Yoneyama T, Ohtsuki S, Honda K, Kobayashi M, Iwasaki M, Uchida Y, Okusaka T, Nakamori S, Shimahara M, Ueno T, Tsuchida A, Sata N, Ioka T, Yasunami Y, Kosuge T, Kaneda T, Kato T, Yagihara K, Fujita S, Huang W, Yamada T, Tachikawa M, Terasaki T. Identification of IGFBP2 and IGFBP3 As Compensatory Biomarkers for CA19-9 in Early-Stage Pancreatic Cancer Using a Combination of Antibody-Based and LC-MS/MS-Based Proteomics. *PLoS One*. 2016 Aug 31;11(8):e0161009.
12. Okada K, Kawai M, Hirono S, Satoi S, Yanagimoto H, Ioka T, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Yamaue H. Impact of treatment duration of neoadjuvant FIRINOX in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a pilot trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016 Oct;78(4):719-26.
13. Ueno H, Ikeda M, Ueno M, Mizuno N, Ioka T, Omuro Y, Nakajima TE, Furuse J. Phase I/II study of nab-paclitaxel plus gemcitabine for chemotherapy-naive Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016 Mar;77(3):595-603.
14. Matsubara T, Nishida T, Tomimaru Y, Yamamoto M, Hayashi S, Nakajima S, Fukui K, Dono K, Adachi S, Ioka T, Kanai M, Inada M. Histological complete response in a patient with advanced biliary tract cancer treated by gemcitabine/cisplatin/S-1 combination chemotherapy: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2016 Dec;5(6):757-761.

15. Sasahira N, Hamada T, Togawa O, Yamamoto R, Iwai T, Tamada K, Kawaguchi Y, Shimura K, Koike T, Yoshida Y, Sugimori K, Ryozaawa S, Kakimoto T, Nishikawa K, Kitamura K, Imamura T, Mizuide M, Toda N, Maetani I, Sakai Y, Itoi T, Nagahama M, Nakai Y, Isayama H. Multicenter study of endoscopic preoperative biliary drainage for malignant distal biliary obstruction. *World J Gastroenterol*. 2016 Apr 14;22(14):3793-802.
16. Yokoyama M, Ohnishi H, Ohtsuka K, Matsushima S, Ohkura Y, Furuse J, Watanabe T, Mori T, Sugiyama M. *KRAS* Mutation as a Potential Prognostic Biomarker of Biliary Tract Cancers. *Jpn Clin Med*. 2016 Dec 13;7:33-39.
17. Takai E, Yachida S, Shimizu K, Furuse J, Kubo E, Ohmoto A, Suzuki M, Hruban RH, Okusaka T, Morizane C, Furukawa T. Germline mutations in Japanese familial pancreatic cancer patients. *Oncotarget*. 2016 Nov 8;7(45):74227-74235.
18. Nitta H, Baba H, Sugimori K, Furuse J, Ohkawa S, Yamamoto K, Minami H, Shimokawa M, Wakabayashi GO, Aiba K; CINV Study Group of Japan. Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting in Patients with Hepatobiliary and Pancreatic Cancer Treated with Chemotherapy: A Prospective Observational Study by the CINV Study Group of Japan. *Anticancer Res*. 2016 Apr;36(4):1929-35.
19. Mizusawa J, Morizane C, Okusaka T, Katayama H, Ishii H, Fukuda H, Furuse J; Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Group of the Japan Clinical Oncology Group. Randomized Phase III study of gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin in advanced biliary tract cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1113, FUGA-BT). *Jpn J Clin Oncol*. 2016 Apr;46(4):385-8.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

国外

1. Takahara N, Isayama H, Nakai Y, Ioka T, Kanai M, Sasaki T, Furuse J, Koike K. A single arm, prospective multicenter phase II study of FOLFIRINOX in patients with advanced and recurrent biliary tract cancer. 2017 Gastrointestinal Cancers Symposium, 2017/1/20, San Francisco, USA
2. Furuse J. The Existing and Potential Development of Immunotherapeutics on Biliary Tract Cancer. *Immuno-Oncology Hong Kong 2016*. 2016.11.19-20, Hong Kong

国内

1. 「オキサリプラチンの個別化医療を目指したゲノム薬理学研究」金井雅史  
第 37 回 日本臨床薬理学会学術総会 シンポジウム. 2016/12/2. 米子
2. 「ゲノム情報を用いた大腸がん薬物療法の可能性」金井雅史  
第 27 回 京大連携わかさせミナー. 2016/9/10. 小浜
3. 「OncoPrime™を用いたがんクリニカルシーケンスの現状と問題点」金井雅史  
第 2 回クリニカルバイオバンク研究会 シンポジウム. 2016/7/23. 札幌
4. 「ゲノム情報を用いたがん薬物療法の可能性」金井雅史  
第 300 回記念 枚方医師会・交野市医師会 学術研修会. 2016/4/16. 枚方

5. 「OncoPrime 検査後の治療の実際」 金井雅史  
がんクリニカルシーケンスの臨床実装に向けて 特別シンポジウム. 2016/3/19. 札幌
6. 「OncoPrime を用いたクリニカルシーケンスの導入・実践」 金井雅史  
AMED バイオバンク勉強会プログラム. 2016/2/12. 東京
7. 「膵がん診療の進歩と内視鏡」 笹平直樹  
第 8 回有明消化器セミナー. 2016/4/7. 東京
8. 「膵がん・胆道がんの診断と内科的治療」 笹平直樹  
難治がん医療セミナー 膵臓がん・胆道がん編. 2016/6/18. 東京
9. 「膵疾患の内視鏡診断と治療」 笹平直樹  
第 32 回日本消化器内視鏡学会関東セミナー. 2016/7/10. 東京
10. 「肝胆膵がんの最新の薬物療法」 古瀬純司  
第 10 回日本癌治療学会 アップデート教育コース. 2015/3/7. 東京
11. 「肝胆膵癌の化学療法 up-date : 進行中の RCT 解説」 古瀬純司  
第 27 回日本肝胆膵外科学会 教育セミナー2. 2015/6/12. 東京
12. 「膵・胆道癌化学療法の最近の進歩」 古瀬純司  
日本消化器病学会関東支部第 336 回例会 特別講演. 2015/9/26. 東京
13. 「肝細胞癌および肝内胆管癌の化学療法－最近の動向」 古瀬純司  
第 52 回肝癌症例検討会 基調講演. 2015/11/7. 東京
14. 「消化器がんの化学療法－肝・胆道・膵がん」 古瀬純司  
日本医師会企画テレビ番組「話題の医学」 2016/7/10. 東京

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当なし

(4) 特許出願  
該当なし