

JFMC51-1702-C7

研究課題：

標準化学療法に不応・不耐の切除不能進行・再発大腸癌に対する  
TFTD（ロンサーフ®）+Bevacizumab 併用療法の *RAS* 遺伝子変異有無別  
の有効性と安全性を確認する第 II 相試験

## 研究実施計画書

### 研究代表者／プロトコール提案者

岐阜大学 腫瘍外科	高橋 孝夫
静岡県立静岡がんセンター 消化器内科	山崎 健太郎
九州大学大学院 消化器・総合外科	沖 英次

公益財団法人がん集学的治療研究財団

承認日：2017年9月5日 Ver. 1.0

承認日：2017年11月10日 Ver. 1.1

承認日：2017年12月21日 Ver. 1.2

## 0. 概要

### 0.1 臨床試験課題名

標準化学療法に不応・不耐の切除不能進行・再発大腸癌に対する TFTD（ロンサーフ®）+Bevacizumab 併用療法の *RAS* 遺伝子変異有無別の有効性と安全性を確認する第 II 相試験

### 0.2 区分

非ランダム化第 II 相試験

### 0.3 目的

5-FU 系薬剤/Oxaliplatin/Irinotecan/抗 EGFR 抗体 (*RAS* 遺伝子野生型の場合) に不応・不耐、Bevacizumab、Ramucirumab、Aflibercept いずれかに不応・不耐 (Bevacizumab 不耐例は除く)、Regorafenib/TFTD 未投与の切除不能進行・再発大腸癌を対象とし、*RAS* 遺伝子野生型、変異型における TFTD+Bevacizumab 併用療法の有効性と安全性を検討する。

評価項目：

主要評価項目：

*RAS* 遺伝子変異有無別の病勢制御割合 (Disease control rate:  $DCR=CR+PR+SD \geq 6$  週)

CR (Complete response), PR (Partial response), SD (Stable disease) は RECIST 1.1 に基づく評価

副次的評価項目：

全解析対象例における病勢制御割合 DCR、全解析対象例および *RAS* 遺伝子変異有無別の無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS)、奏効割合 (ORR)、安全性 (有害事象の発現頻度とその程度)

探索的評価項目：

*BRAF* 遺伝子変異の有無を加味した有効性・安全性の検討

### 0.4 対象症例

適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない症例を適格とする

#### 0.4.1 適格基準

1. 組織学的に結腸又は直腸原発の腺癌 (虫垂癌、肛門癌を除く) と病理学的に診断された、進行又は再発大腸癌症例であることが確認されている  
※大腸癌取り扱い規約第 8 版に準ずる
2. 画像検査にて根治切除不能であることが確認されている
3. Performance Status (ECOG) が 0~1 である
4. *RAS* 遺伝子変異の有無が確定している

\* : *RAS* 検査は製造販売承認された体外診断薬で実施する。

\*\* : 以下に示す codon 全てに変異がない場合に野生型であると定義し、検査の結果、いずれかの codon が未測定または評価不能となった場合は野生型とは定義しない。

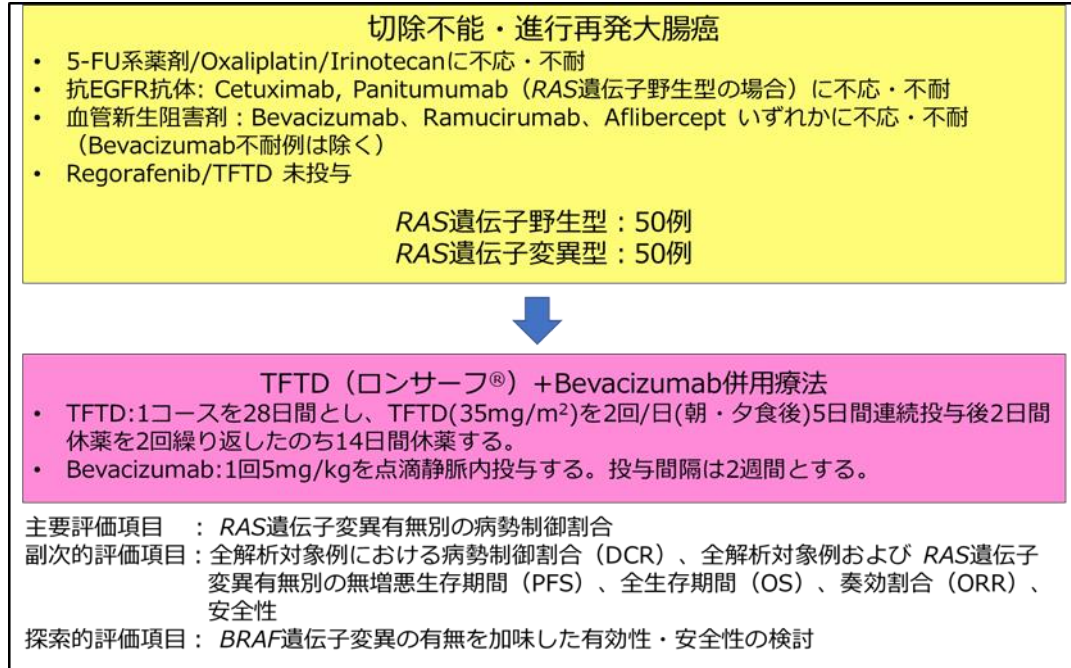
<i>KRAS</i>	EXON	2	3	4
	codon	12, 13	59, 61	117, 146
<i>NRAS</i>	EXON	2	3	4
	codon	12, 13	59, 61	117, 146

5. 同意取得日の年齢が 20 歳以上である
6. 切除不能進行・再発大腸癌に対する 1 レジメン以上の標準化学療法治療歴を有し、それらの化学療法に不応又は不耐である
  - (1) 標準化学療法には、以下のすべての薬剤が含まなければならない
    - ① Fluoropyrimidine, Irinotecan 及び Oxaliplatin
    - ② Bevacizumab または Ramucirumab または Aflibercept
    - ③ *RAS* 遺伝子が野生型の場合は、少なくとも 1 種類の抗 EGFR 抗体薬 (Cetuximab 又は Panitumumab)
  - (2) 標準化学療法の毒性により不耐のため、増悪前に中止した症例は適格とする。但し、Bevacizumab 治療継続困難症例を除く (不応のみ適格とする)
  - (3) 術後補助化学療法 (転移癌術後化学療法も含む) 施行中又は最終投与から 6 ヶ月以内に再発した症例については、術後補助化学療法を一次治療歴としてかぞえる
7. Regorafenib および TFTD の投与歴がない
8. 経口摂取および経口薬の内服が可能である
9. RECIST version 1.1 に従い、登録前 21 日以内の画像所見で測定可能病変 (標的的病変) を有する
10. 登録前 14 日以内のデータにより、以下の主要臓器機能が保持されている
  - (1) ヘモグロビン値 :  $\geq 9.0$  g/dL
  - (2) 好中球数 :  $\geq 1,500$  /mm<sup>3</sup>
  - (3) 血小板数 :  $\geq 100,000$  /mm<sup>3</sup>
  - (4) 総血清ビリルビン :  $\leq 1.5$  mg/dL
  - (5) AST (GOT) ・ ALT (GPT) :  $\leq 100$  IU/L (肝転移を有する患者では、AST 及び ALT が  $\leq 200$  IU/L とする)
  - (6) 血清クレアチニン :  $\leq 1.5$  mg/dL
  - (7) 尿蛋白検査において以下の少なくともひとつを満たす
    - ① 尿蛋白 (試験紙法) 1+以下
    - ② 尿蛋白/クレアチニン比 1.0 未満
    - ③ 24 時間尿蛋白 (蓄尿) 1000mg 未満
11. 登録後 14 日以内に治療開始可能である
12. 予定された来院、及びプロトコール治療の手順を遵守する意思能力を有する
13. 本試験参加について、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書を得ている

## 0.4.2 除外基準

1. Bevacizumab に対して投与禁忌である
2. 半年以内の血栓・塞栓症、重度の肺疾患(間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫等)の合併又は既往。(中心静脈カテーテル関連の血栓症については処置の必要の無いもの、および処置後で既往であるものは除く)
3. 活動性の消化管出血
4. 登録日より過去 12 ヶ月以内の心筋梗塞、重度の不安定狭心症、New York Heart Association (NYHA) Class III 又は IV の症候性うっ血性心不全
5. 脳血管障害を有する
6. 活動性感染症を有する(感染による 38℃以上の発熱など)
7. 処置を要する腹水、胸水、又は心嚢液の貯留を有する
8. 腸閉塞、腎不全、肝不全を有する
9. コントロールされていない糖尿病
10. コントロールされていない高血圧
11. 肝硬変もしくは HBs 抗原陽性、HCV 抗体陽性
12. 活動性の重複癌を有する(無病期間が 5 年以上である悪性疾患、又は適切な治療によって治癒したとみなされる上皮(粘膜)内癌を除く)
13. 脳転移又は髄膜転移を有する
14. 自己免疫不全又は臓器移植歴を持ち、免疫抑制療法を必要とする
15. 登録前の一定期間内に、以下のいずれかによる治療を受けている
  - ① 過去 4 週間以内の開胸、または開腹術(治療前に切開創は完全に治癒していること)
  - ② 過去 2 週間以内のあらゆる抗癌剤治療
  - ③ 過去 4 週間以内の広範囲(造血骨髄の 30%以上)の放射線照射、又は過去 2 週間以内の限定的な範囲の放射線照射
16. 前治療による有害事象が CTCAE Ver4.0 Grade2 以上であり、回復していない(貧血、脱毛、皮膚色素沈着及び Oxaliplatin による神経障害、血管新生阻害剤による高血圧、抗 EGFR 阻害剤による低マグネシウム・低カルシウム血症を除く)
17. 登録前 14 日以内に輸血、造血因子製剤等の投与を受けている
18. 未治癒の創傷および外傷性骨折を有する
19. 出血傾向、抗血栓薬を投与中(1日 325 mg以上のアスピリン製剤も含む)
20. 妊婦、授乳婦、妊娠検査陽性の女性、またはパートナーの妊娠を希望する男性
21. 精神病、又は精神症状を合併しており、臨床試験への参加が困難と判断
22. 医師が本試験の対象に不相当と判断

## 0.5 試験デザイン(シエーマ)



## 0.6 投与方法

TFTD:1 コースを 28 日間とし、TFTD(35mg/m<sup>2</sup>)を 2 回/日(朝・夕食後に内服)5 日間連続投与後 2 日間休薬を 2 回繰り返したのち 14 日間休薬する。

Bevacizumab:1 回 5mg/kg を点滴静脈内投与する。投与間隔は 2 週間とする。

「5.2. プロトコール治療中止基準」に該当するまで投与を繰り返す。なお、Bevacizumab のみの中止基準に該当した場合、TFTD の単独投与はプロトコール治療の継続となるが、TFTD 投与中止後の Bevacizumab 単独投与は行わない。

## 0.7 予定登録症例数と試験期間

必要症例数: 100 例 (*RAS* 遺伝子変異型 50 例、*RAS* 遺伝子野生型 50 例)

※*RAS* 遺伝子野生型と *RAS* 遺伝子変異型の比率は約 50%とされるため、ほぼ同じスピードで集積が進むと考えられるが、*RAS* 遺伝子野生型群、*RAS* 遺伝子変異型群ともに 50 例集積された時点でその群の登録は終了とする。

登録期間: 1.5 年間\*<sup>1</sup> (2018 年 1 月~2019 年 6 月)

追跡期間: 最終症例登録後 2 年間

解析期間: 1 年間

総試験期間: 4.5 年間 (2018 年 1 月~2022 年 6 月)

本試験終了後は速やかにその成果をまとめて然るべき国内外の学会および英文誌に発表する。

\* 1 : 登録期間は施設臨床審査委員会等への手続きに要する期間の 6 か月を見込んで設定した。また、本プロトコールの範囲内として、次の①、②の対応をとることがある。

①登録期間終了前であっても必要症例数が登録された時点で登録を終了する。

②登録期間終了時点の登録症例数が必要症例数に満たない場合は、登録された症例数を考慮し、総試験期間4.5年間を超えない範囲で登録期間を延長し解析期間を短縮する。  
なお、登録期間終了時点の登録症例数が必要症例数に満たず、必要症例数を登録するために総試験期間4.5年間を超える場合は、プロトコールの改訂を行う。

## 0.8 研究組織

### 研究代表者/プロトコール提案者

高橋 孝夫 岐阜大学 腫瘍外科  
山崎健太郎 静岡県立静岡がんセンター 消化器内科  
沖 英次 九州大学大学院 消化器・総合外科

### アドバイザー

前原 喜彦 九州大学大学院 消化器・総合外科  
吉田 和弘 岐阜大学大学院 腫瘍制御学講座腫瘍外科学  
吉野 孝之 国立がん研究センター東病院 消化管内科

### プロトコール委員

植竹 宏之 東京医科歯科大学大学院 総合外科学分野  
谷口 浩也 愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部  
久保木 恭利 国立がん研究センター東病院 先端医療科

### 効果・安全性評価専門委員

坂本 純一 公立学校共済組合 東海中央病院  
杉尾 賢二 大分大学医学部 呼吸器・乳腺外科学講座  
佐藤 温 弘前大学大学院 腫瘍内科

### 統計解析責任者

大庭 幸治 東京大学大学院 情報学環・学術情報学府

### 監査責任者

山口 正史 九州がんセンター 呼吸器腫瘍科

### 研究参加施設 約 50 施設

研究事務局 公益財団法人がん集学的治療研究財団