

「KRAS 野生型転移性大腸癌に対する 2 次治療パニツムマブ+イリノテカン+フッ化ピリミジン系薬剤併用療法のランダム化臨床第 II 相試験」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 石田 秀行

1. 背景, 意義, 目的

対象はFOLFOXまたはXELOX±ベバシズマブを投与され不耐・不応となったKRAS遺伝子変異を有しない治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の患者である。V308 試験において、1stライン、2ndライン治療においてFOLFOX、FOLFIRIのどちらを1stラインで使用してもOSは変わらないとの報告があり1), 両治療法の治療順位よりもむしろ治療期間内にFU, L-OHP, イリノテカンの3つの薬剤を使い切ることの重要性が提唱されている。現在はこの3つの薬剤に加え抗VEGF抗体薬、抗EGFR抗体薬を加えた5剤を使い切ることが推奨されている。現在、実臨床においては、これらのFOLFOX, FOLFIRI治療を1stライン、2ndラインで使用されており、海外・国内ガイドラインでも推奨されている。しかしながら、2ndライン治療においてFU系薬剤を継続投与することの必要性については議論のあるところで結論が出ていない。また2ndライン治療における抗EGFR抗体については181試験2), EPIC試験3), PICCOLO試験4) などにおける個々の成績はあるがFUの必要性についての試験はない。したがって、今回2ndライン治療におけるFUの必要性の検討を目的とし本研究を企画した。

FOLFOXまたはXELOXまたはSOX±ベバシズマブに不耐・不応となったKRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の患者の2次治療において、Panitumumab+Irinotecan療法にフッ化ピリミジン系薬剤の併用の有無による有効性及び安全性を比較検討する。

2. 方法

対象：FOLFOX/XELOX/SOX±ベバシズマブを投与され、不耐・不応となったKRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者。適格基準および除外基準については多施設共同研究の計画書（P.15～16）参照。

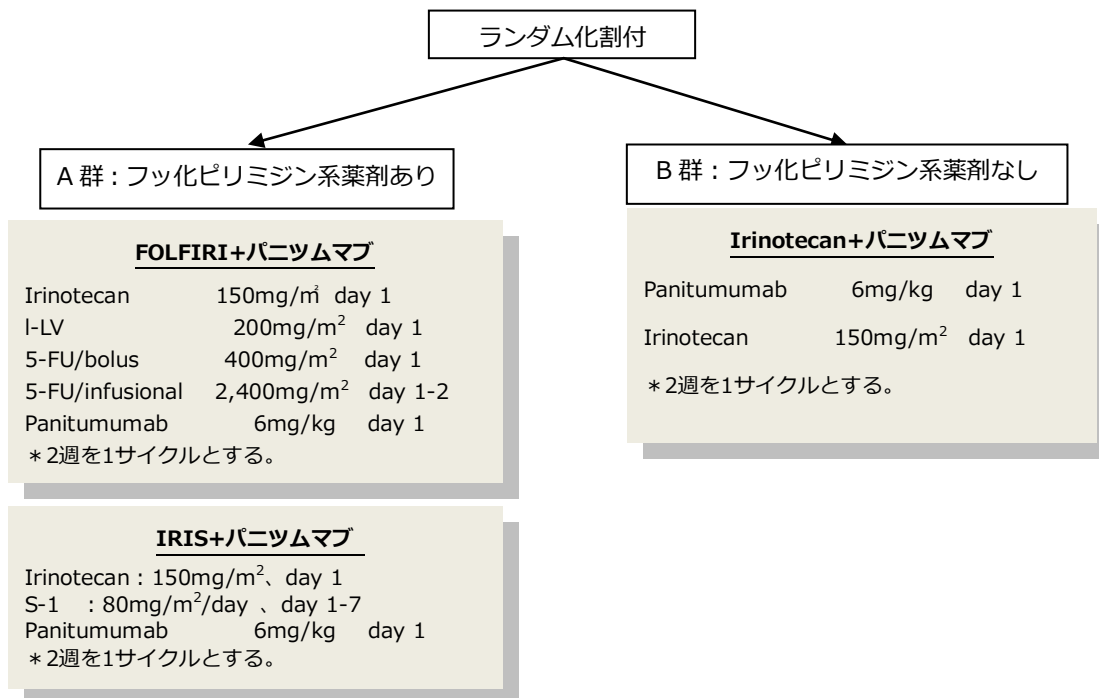
治療：対象患者に対し、本研究に関する説明を行った後、同意が得られた患者に対し、中央登録方式によってランダム化された2次治療を行う。すなわちA群として、フッ化ピリミジン系を含むFOLFIRI+パニツムマブ（あるいはIRIS+パニツムマブ）、B群としてフッ化ピリミジン系を含まないirinotecan+パニツムマブ療法を行う。ただし、A群に割りつけられた場合、当科ではすでにレジメン登録されているFOLFIRI療法のみを行う予定。薬剤の投与方法、投与回数、投与スケジュールの変更、減量基準、中止基準、併用療法、支持療法、後治療、観察・検査・調査項目とその時期、評価基準、有害事象と対応などについては多施設共同研究の計画書（P.20～37）参照。

遺伝子解析：パニツムマブを使用するには腫瘍のKRAS遺伝子が野生型であることが必要である。この検査は保険償還されているので、パラフィン包埋ブロックから切片を切り出し、検査会社に提出する。本研究では、パニツムマブの効果に影響を及ぼす可能性のあるBRAF遺伝子解析も行う。BRAF遺伝子解析

には、KRAS遺伝子解析と同様に、パラフィン包埋ブロックから切片を切り出し、これを岡山大学消化管外科に送付し、PCR—RFLP法にて行い、変異の疑いがある場合はDirect Sequence法で解析される(多施設共同研究の計画書 (P.32) 参照).

評価項目：(1) 主要評価項目：無増悪生存期間 (PFS)
 (2) 副次的評価項目：奏効率 (RR) , 全生存期間 (OS) , 病勢コントロール率, 有害事象の発現率と重篤度 , バイオマーカー探索 (CEA、LDH分画、ALP等)

研究の概要 (フローチャート)



3. 研究期間

症例登録期間：倫理委員会承認後～2015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 80 例. 当科ではこの期間に 20 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

FOLFOX/XELOX/SOX±ベバシズマブを投与され, 不耐・不応となったKRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者である.

登録時適格基準は、

- 1) 組織学的に結腸・直腸腺癌と診断されている症例
- 2) KRAS遺伝子変異を有しない
- 3) 測定可能な標的病変（RECIST判定規準）を有する
- 4) オキサリプラチン+フッ化ピリミジン±Bevacizumabに不応・不耐*で、かつIrinotecanによる投与が行われていない

*本試験における不応・不耐とは、1) 画像的診断による増悪、臨床的な増悪を認めた症例。

あるいは2) アレルギー反応、神経毒性、下痢の継続、またはその他の毒性等の安全性の理由により投与中止された症例をいう。

5) 年齢20歳以上

6) Performance status (ECOG)： 0-1

7) 主要臓器機能について、以下の基準を満たしている。

ただし、登録前14日以内に輸血、G-CSF製剤などの造血因子製剤の投与を受けている症例は除く。(登録日から7日以内のデータで直近のものを登録に用いる。登録日を基準とし、1週前の同一曜日は可とする。)

a) 白血球数：3000/mm³以上

b) 好中球：1500/mm³以上

c) 血小板数：75,000/mm³以上

d) ヘモグロビン：8.0 g/dL以上

e) 総ビリルビン：施設正常値上限（ULN）の2倍以下

f) AST、ALT：100 IU/L 以下（肝転移を有する症例では各々199IU/L 以下）

g) クレアチニン：施設正常値上限（ULN）の1.5倍以下

h) <S-1投与時のみ>

Ccr：≥50mL/min（下記推定値を用いる）

Cockcroft-Gaultの式：Ccr (mL/min) = 体重(kg) × (140-年齢) / 72 × 血清クレアチニン (mg/dL)

但し、女性は0.85を乗ずる

i) 尿蛋白：1+以下

8) 8週間以上の生存が期待される症例

9) 患者本人から文書による同意の得られた症例

除外基準

1) 臨床症状を有する脳転移を有する症例

2) 下痢（水様便）を有する症例

3) 腸管麻痺、腸閉塞を有する症例

4) 感染症を合併している症例、または発熱を有し、感染症が疑われる症例

5) 重度の肺疾患（間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫等）を有する症例

6) 重篤な合併症（コントロール困難な糖尿病、NYHA III度以上の心不全、腎不全、肝不全等）を有する症例

7) 妊婦、授乳婦及び妊娠の可能性（意思）のある症例

- 8)癌性髄膜炎、コントロール困難な痙攣発作(てんかん重積状態、難治性てんかん)、臨床上問題となる精神障害あるいは中枢神経障害の既往のある症例
- 9)Grade 3の神経障害を有する症例
- 10)併用禁忌薬投与中の症例
- 11)過去にIrinotecan、EGFのシグナル伝達阻害剤もしくはEGFRを標的とした薬剤による治療を受けた症例
- 12)その他担当医が本プロトコール治療の対象に不相当と判断した症例

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 FOLFIRI 単独，FOLFIRI+Bevacitumab，FOLFIRI+Cetuximab）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(p.38-)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(p.24-)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、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

*BRAF*遺伝子解析に要する費用は、特定非営利法人疫学臨床試験研究支援機構から支払われ、患者負担とはならない。また、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. 資料の取扱い

本研究で利用する試料は腫瘍のパラフィン包埋ブロックから切り出した切片のみである。*KRAS* 遺伝子解析に用いた試料は検査会社で検査終了後ただちに破棄される。また、*BRAF* 遺伝子解析に用いられた試料は、2次利用についての同意が得られない場合、解析後ただちに岡山大学で破棄される。2次利用に同意が得られている患者の試料については、研究期間終了時に岡山大学から消化管・一般外科で送付され、保管される。その後2次利用に対する研究計画がない場合には、2022年3月の時点で消化管・一般外科で破棄する。

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（P.17～18 参照）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

本研究の結果から, 一次治療として抗 EGFR 抗体を併用しないオキサリプラチン・ベースの治療が failure した KRAS 野生型切除不能・再発大腸癌患者に対し, 2 次治療としてパニツマブ併用のイリノテカン・ベースの治療を行う場合, フツ化ピリミジン系薬剤を併用すべきか否かについての方向性が明らかになり, 第 III 相試験を計画進めることが可能になる点で, 貴重な臨床研究であると思われる。

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 教授 石田秀行

実施者:

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
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	田島雄介

参考文献

- 1) Tournigand C, et al.: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 22(2): 229-237, 2004
- 2) Peeters M, et al.: ASCO-GI 2010, abst #282
- 3) Sobrero AF, et al.: EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 26(14):2311-2319, 2008
- 4) Matthew T. Seymour, et al; ASCO 2011, abst #4013