

# 「大腸癌に対する oxaliplatin 併用の術後補助化学療法終了後 6 か月以降再発例を対象とした oxaliplatin based regimen の有効性を検討する第 II 相臨床試験 (INSPIRE study)」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 石橋敬一郎

## 1. 背景, 意義, 目的

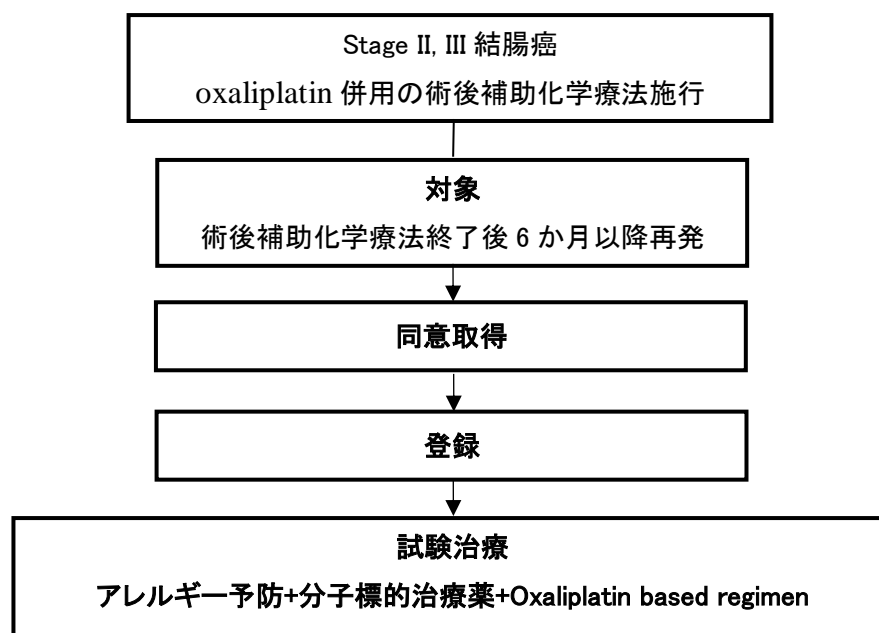
結腸癌に対する術後補助化学療法として oxaliplatin の使用は標準治療に位置付けられている。しかし、術後補助化学療法による完全な再発抑制は困難であり、術後補助化学療法終了後再発例に対する適切な化学療法の選択は重要である。oxaliplatin 併用の術後補助化学療法終了後再発例に対する化学療法について、NCCN Clinical Practice Guidelines では「1.5. oxaliplatin 併用の術後補助化学療法施行後再発例に対する化学療法」の通り記載されているが、再発例に対する化学療法の有効性を前向きに検討した報告はない。また、同 Guideline において oxaliplatin 併用の術後補助化学療法終了後再発までの期間が 12 か月以上であれば oxaliplatin based regimen を含む化学療法を推奨しているが、12 か月を境界とする設定根拠に明確なものはない。一方、既報により oxaliplatin 併用の術後補助化学療法終了後再発時の治療として oxaliplatin based regimen は oxaliplatin 以外の化学療法と比較して再発後生存期間 (post-relapse survival: PRS) に有意差がなかった。また、術後補助化学療法終了後 6 か月以上経過している再発例に対して oxaliplatin の再導入による有効性が期待できる。以上のことから、本試験では oxaliplatin 併用の術後補助化学療法終了後 6 か月以降に再発した患者を対象として oxaliplatin based regimen の有効性について検討することを目的とする。

## 2. 方法

**対象 :** oxaliplatin 併用の術後補助化学療法が施行された stage II, III 結腸癌のうち、術後補助化学療法終了後 6 か月以降に再発した患者。

**試験概要 :**

フローチャートを示す。



アレルギー予防, 分子標的治療薬 (ベバシズマブ, セツキシマブ, パニツムマブ), Oxaliplatin based regimen (FOLFOX, XELOX, SOX) については, 実施計画書 P17-22 参照.

#### 評価項目

主要評価項目：無増悪生存期間 (Progression free survival: PFS)

副次評価項目：全生存期間 (Overall survival: OS), 奏効割合 (Response rate: RR), アレルギー反応, 末梢神経症状, その他の有害事象

#### 3. 研究期間

症例登録期間：倫理委員会承認後～2015年6月30日

研究期間：倫理委員会承認後～2017年6月30日

#### 4. 予定症例数

全国で 105 例. 当院では 10 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

#### 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

本試験への登録にあたっては, 以下の適格基準を全て満たさなければならない.

- (1). Stage II および Stage III の結腸癌 (虫垂癌, 盲腸癌, 直腸 S 状部癌を含む) に対する術後補助化学療法として oxaliplatin が投与された患者

- (2). oxaliplatin 併用の術後補助化学療法終了後 6 か月以降\*に、画像診断にて再発が確認されている患者

\* oxaliplatin の休薬および中止の有無に関わらず、術後補助化学療法の最終投薬日を起点とする。

- (3). oxaliplatin に起因する末梢神経症状が Grade 1 以下である患者  
 (4). 術後補助化学療法における oxaliplatin の累積投与量が 300mg/m<sup>2</sup> 以上である患者  
 (5). RECIST ver1.1 に則った測定可能病変を有する患者  
 (6). 登録時点の年齢が 20 歳以上である患者  
 (7). ECOG Performance status(PS)が 0 または 1 である患者  
 (8). 投与開始日より 12 週以上の生存が期待される症例  
 (9). 主要臓器機能（骨髄，心，肝，肺，腎など）に高度な障害がなく，登録前 14 日以内（登録日を含めず）の臨床検査値が「表 4.1.1. 臨床検査値における適格基準」を満たす患者  
 (10). 本試験への参加について，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文書が得られている患者

「表 4.1.1. 臨床検査値における適格基準」

血液学的検査	白血球数	≦ 12,000 /mm <sup>3</sup>
	好中球数	≧ 1,500 /mm <sup>3</sup>
	ヘモグロビン	≧ 8.0 g/dL
	血小板数	≧ 100,000 /mm <sup>3</sup>
肝機能検査	AST, ALT	≦施設基準値上限 x2.5 (肝転移を有する場合は, ≦施設基準値上限 x5.0)
	総ビリルビン	≦施設基準値上限 x1.5
腎機能検査*1	血清クレアチニン	≦施設基準値上限
	クレアチニク リアランス*2	≧ 50mL/min

\*1 血清クレアチニン値あるいはクレアチニクリアランスのどちらかを満たせば適格とする。

\*2 クレアチニクリアランスの計算式 (Cockcroft&Gault の式)

男性： (140-年齢)x 体重(kg)/(72x 血清クレアチニン(mg/dL))

女性： 0.85x 男性の式に当てはめた値

### 除外基準

本試験の登録にあたっては，以下のいずれの基準にも抵触してはならない。

- (1). 重篤な薬物過敏症，あるいは重篤な薬物アレルギーの既往を有する患者  
 (2). 機能障害を伴う重度の感覚異常または知覚不全のある患者(神経障害を伴う糖尿病を有するなど)。  
 (3). 活動性の重複癌を有する患者\*1

\*1 活動性の重複癌とは，同時性重複癌および無病期間が 5 年以内の異時性重複癌であり，局所治療により治癒と判断される carcinoma in situ（上皮内癌）もしくは粘膜内癌相当の病変は

活動性の重複癌に含めない。

- (4). 本試験の登録前7日以内に、輸血、血液製剤およびG-CSF等の造血因子製剤の投与を受けている患者
- (5). コントロール不能な体腔液(胸水、腹水および心膜水)を有する患者
- (6). 臨床上問題となる感染症を有するあるいは発熱により感染を疑われる患者
- (7). 脳転移を有する患者
- (8). 著しい心電図異常が認められるあるいは、臨床上問題となる心疾患（うっ血性心不全、症候性冠動脈疾患、コントロール不良な不整脈、過去12か月以内に発症した心筋梗塞の既往等）を有する患者
- (9). 重篤な合併症(精神病・精神症状、腸管麻痺・腸閉塞、間質性肺炎・肺線維症・高度の肺気腫、コントロール困難な糖尿病、消化性潰瘍、高血圧、腎不全、肝不全等)を有する患者
- (10).新鮮出血を有する患者
- (11).下痢(水様便)のある患者。ただし、人工肛門造設例においては日常生活に支障のある下痢を有する患者
- (12).中枢神経障害の既往のある患者@-
- (13).認知症を有するあるいは、臨床上問題となる精神・神経疾患等により、本試験の登録が困難と判断された患者
- (14).妊婦、授乳婦及び妊娠の可能性（意思）のある患者
- (15).その他、試験責任（担当）医師などが本試験を安全に実施するのに不相当と判断した患者

#### 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大腸癌治療ガイドラインに準じた他の治療を行う。具体的にはイリノテカン単独療法またはイリノテカンを含む併用療法、あるいは、フルオロウラシル系単独療法またはフルオロウラシル系を含む併用療法を行う。

#### 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での大腸がんの治療を行います。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。有害事象の発現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.23-)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

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ない。

## 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が行なう（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。

## 12. 利益相反

この臨床試験は、株式会社ヤクルト本社が特定非営利活動法人 疫学臨床試験研究支援機構に（NPO 法人 ECRIN）委託し、NPO 法人 ECRIN が主体となり実施する。具体的な試験の推進は、研究代表者および当院を含む参加施設が行う。この臨床試験実施のための資金は試験の委託者である株式会社ヤクルト本社が提供するが、委託者が試験実施の過程に関与することはなく、結果はその如何を問わず公表する。そのため、委託試験であることが臨床試験結果とその公表に影響を与えることはない。この臨床試験では利害関係が想定される企業・団体からの経済的な利益やその他の関連する利害などについては適切な利益相反マネジメントを経ており、「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、その権利はこの臨床試験の委託者である株式会社ヤクルト本社に帰属する。

## 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

oxaliplatin併用の術後補助化学療法終了後6か月以降に再発した患者を対象としてoxaliplatin based regimenの有効性と安全性を証明することで、今後の切除不能再発大腸癌に対する治療に対する新しいアプローチとなると考えられる。

**16. 研究代表者, 当センター研究責任者・実施者**

研究代表者：三嶋 秀行 愛知医科大学病院 臨床腫瘍センター  
〒480-1195  
愛知県長久手市岩作雁又1番地1  
TEL：0561-62-3311

**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 准教授 石橋敬一郎

**実施者：**

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
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
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	近 範泰