

West Japan Oncology Group
西日本がん研究機構

WJOG8916G

抗 EGFR 抗体に不応となった *RAS* 野生型の切除不能・進行再発結腸/直腸癌を対象とした TAS-102+セツキシマブ療法の有効性・安全性の検討(臨床第 II 相試験)

A phase II trial of TAS-102 in combination with cetuximab for patients with *RAS* wild-type metastatic colorectal cancer refractory to previous anti-EGFR antibodies

【WJOG 理事長】

中川 和彦
近畿大学医学部 内科学腫瘍内科部門

【研究事務局】

伊澤 直樹
聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座

【グループ代表者】

室 圭
愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部

【研究実施責任者】

中島 貴子

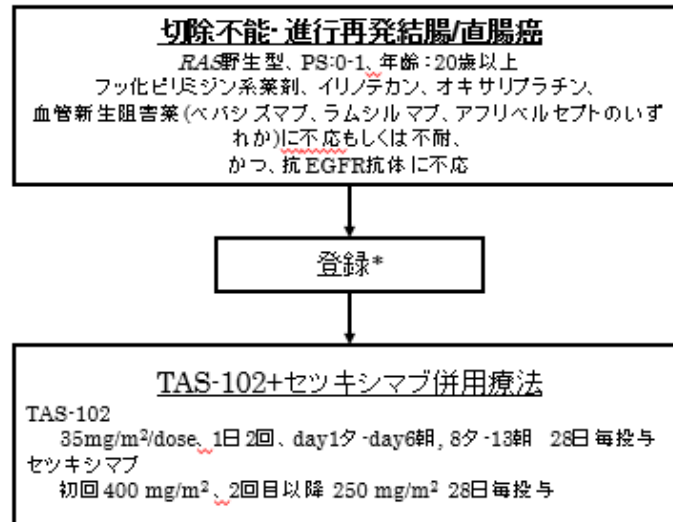
2017 年 12 月 8 日(実施計画書および関連書類)常任理事会承認(ver. 2.00)

(プロトコール改訂履歴は最終頁に記載)

UMIN ID: UMIN000027210

0. 概要

0.1. シェーマ



*登録最初の6例においては安全性評価のため、7施設に限り実施する。

プロトコール治療開始1cycle目で6例中3例以上に「2.4. 試験デザイン」で示す有害事象が出現した場合には効果安全性委員会へ中間評価を依頼する。6例中3例以上で規定する有害事象の出現を認めない場合、すべての施設において登録を可能とする。

0.2. 目的

フッ化ピリミジン系薬剤、イリノテカン(irinotecan: IRI)、オキサリプラチン(oxaliplatin: OX)、血管新生阻害薬(ベバシズマブ(bevacizumab: Bmab)、ラムシルマブ(ramucirumab: RAM)、アフリベルセプト(afibercept)のいずれか)、全てに不応もしくは不耐、かつ、抗上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor: EGFR)抗体に不応となったRAS野生型切除不能・進行再発結腸/直腸癌に対するTAS-102にセツキシマブ(cetuximab: Cmab)再投与を併用することの有効性・安全性を評価する。

*primary endpoint: 病勢制御割合

*secondary endpoints: 全生存期間、無増悪生存期間、奏効割合、有害事象

0.3. 対象

フッ化ピリミジン系薬剤、IRI、OX、血管新生阻害薬(Bmab、RAM、afibercept)のいずれか)、全てに不応もしくは不耐、かつ、抗EGFR抗体に不応となったRAS野生型切除不能・進行再発結腸/直腸癌

0.4. 治療

0.4.1. 治療レジメン

TAS-102: 35mg/m²/dose を day1 夕-day6 朝及び day8 夕-day13 朝に1日2回、5日間(10回)連続

内服する。

Cmab:毎週投与、初回 400mg/m²、2 回目以降 250mg/m²

1 コース 28 日毎に投与する。

0.5. 主な適格規準

【組織型・病巣の広がり】

- 1) 病理組織学的に腺癌と診断された切除不能進行・再発結腸/直腸癌である。
- 2) *RAS* 野生型である。
- 3) 測定可能病変を有する。

【前治療】

- 4) 抗 EGFR 抗体に不応*、かつフツ化ピリミジン系薬剤、IRI、OX、血管新生阻害薬(Bmab、RAM、aflibercept のいずれか)、全てに不応または不耐**。
*不応: 当該薬剤を含む化学療法施行中、または当該薬剤最終投与後 24 週間以内の腫瘍の増悪または再発を認めた場合。
**不耐: アレルギー反応、神経毒性の継続、または当該薬剤によるその他の毒性の回復遅延などの安全性理由により当該薬剤の投与を中止し、その後再開困難な場合。または、何らかの理由で投与が不適切と考えられる場合。
- 5) TAS-102 の治療歴がない。
- 6) 登録前 4 週間以内に開胸または開腹術を受けていない症例。ただし腸管切除を伴わない人工肛門造設術の場合は登録前 2 週間以内とする(それぞれ 4 週間前、2 週間前の同一曜日は可)。
- 7) 登録前 2 週間以内に原発巣以外の骨転移や脳転移などに対する姑息的放射線照射を受けていない症例(2 週間前の同一曜日は可)。
- 8) 登録前 2 週間以内に抗がん剤投与がない症例(2 週前の同一曜日は可)

【全身状態と検査】

- 9) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) が 0-1 である。
- 10) 登録日から 12 週間以上の生存が期待される。
- 11) 経口摂取が可能である。
- 12) 主要臓器(骨髄、心、肺、肝、腎など)に高度な障害がなく、以下の規準を満たしている。
(登録日から 2 週間以内のデータで直近のものを登録に用いる。登録日を規準とし、2 週前の同一曜日は可)
好中球数: $\geq 1500/\text{mm}^3$
ヘモグロビン: $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
血小板数: $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT): $\leq 100\text{IU/L}$ (肝転移症例では 200IU/L 以下)
総ビリルビン: $\leq 1.5\text{mg/dL}$
クレアチニン: $\leq 1.5\text{mg/dL}$

CTCAE v4.0 で、下痢、口腔粘膜炎、皮膚毒性: ≤ Grade1

【IC】

- 13) 同意取得時年齢が 20 歳以上である。
- 14) 本試験登録前に試験内容の十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意が得られている。

0.6. 除外規準

- 1) Cmad に対して重篤な薬物過敏症の既往(CTCAE grade3/4)を有する。
- 2) 活動性の重複癌※1を有する。
※1 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可能な 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こととする。
- 3) 処置を要する局所または全身性の活動性感染症を有する。
- 4) HBs 抗原陽性である。
- 5) 間質性肺疾患(間質性肺炎、肺線維症等)の既往、または CT 上広範囲にこれらの所見が認められる。
- 6) 臨床的症状を有する、または定期的な投薬(マンニトールやステロイド、抗てんかん薬等)が必要な脳転移を有する。
- 7) 重篤な合併症※2を有する。
※2 消化管出血、症状を有する心疾患、緑内障、コントロール不良な糖尿病、コントロール不良な下痢
- 8) 臨床上問題となる精神疾患により本試験への登録が困難と判断される。
- 9) ステロイド剤の継続的な全身投与を受けている。
- 10) 妊婦、授乳婦、妊娠検査陽性または避妊する意志のない女性、および挙児を希望する男性。
- 11) その他、担当医師が不相当と判断した症例。

0.7. 予定登録数/試験期間

予定登録数: 55 例
研究期間: 4 年
登録期間: 2 年
追跡期間: 最終症例登録日より 1 年
解析期間: 追跡期間終了後 3 か月~1 年

0.8. 連絡先

①試験に係わる連絡先

研究事務局:伊澤 直樹 (聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座)

Tel:044-977-8111

Fax:044-975-3755

E-mail:n2izawa@marianna-u.ac.jp

②登録に関する連絡先と受付時間

WJOG データセンター

Tel:06-6633-7400 Fax:06-6633-7405

E-mail: datacenter@wjog.jp

受付時間: 月～金 9時～17時(祝祭日、年末年始 12/29-1/3 を除く)

0.9. 試験運営費用

本試験では、大鵬薬品工業株式会社とおよびメルクセローノ株式会社との医師主導試験契約に基づき、運営費用の一部の提供を受ける。