

KSCC1602

70歳以上の切除不能進行・再発結腸・直腸癌患者を対象とした
TFTD(TAS-102)とBevacizumabの同時併用療法第II相臨床試験

実施計画書

KSCC代表者

九州大学大学院 消化器・総合外科

前原 喜彦

KSCC1602プロトコール責任者

熊本大学大学院 消化器外科

馬場 秀夫

E-Mail: hdobaba@kumamoto-u.ac.jp

九州大学大学院 消化器・総合外科

沖 英次

E-Mail: okiejji@surg2.med.kyushu-u.ac.jp

2016年10月 5日 ver.1.0

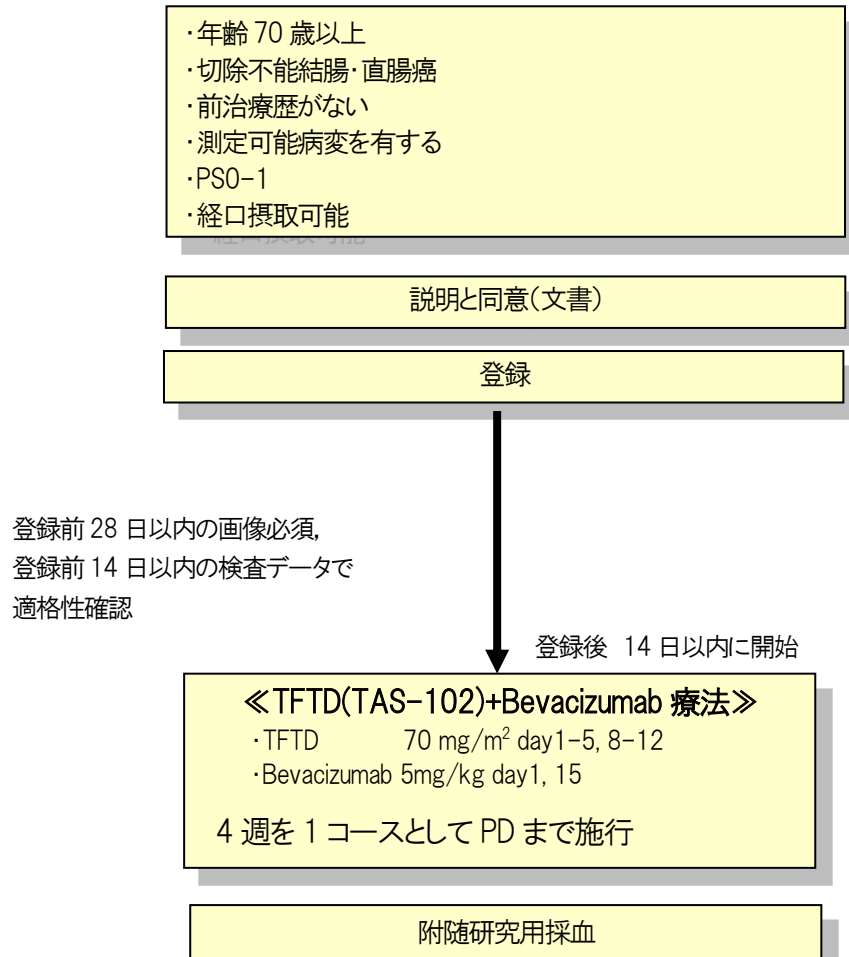
2016年11月28日 ver.1.1

2016年12月20日 ver.1.2

2017年 5月 1日 ver.1.3

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

70歳以上の切除不能進行・再発結腸・直腸癌患者を対象として、TFTD(TAS-102)とBevacizumab 併用療法の1次治療における有効性及び安全性を探索的に評価する

Primary Endpoint	無増悪生存期間 (PFS:Progression-Free Survival)
Secondary Endpoints	奏効割合 全生存期間 (OS:Overall Survival), 安全性 (有害事象の発現割合その重症度)
探索的項目	3次療法以降でTFTDが再導入された場合の有効性評価 担当医師による身体評価と有効性・安全性の検討*

登録時に下記のいずれかを担当医判断により選択し、ガイドライン上の標準的治療をしなかった理由(オキサリプラチン, イリノテカン拒否例, 年齢による医師判断など)を明記すること

- ① fit=検査所見上は一般的な若年者と同じ標準治療を受けることが出来る状態
 - ② vulnerable=一般的な若年者と同じ標準治療^{※1}を受けることは出来ないが、何らかの治療を受けることは出来る状態
- ※1 FOLFOX or XELOX or FOLFIRI を投与すると仮定した際に、減量投与を考慮する症例または FOLFOX or XELOX or FOLFIRI の投与は考慮せずFU系薬剤±分子標的薬剤の導入を考慮する症例

0.3. 対象

以下の適格規準を全て満たし、除外規準のいずれにも該当しない研究対象者を登録適格例とする。

適格規準(組み入れ規準)

- 1) 本試験の被験者となることを本人より文書での同意が得られている
- 2) 同意取得日の年齢が70歳以上である
- 3) 病理学的に結腸または直腸の腺癌(虫垂癌を除く)と診断されている
- 4) 切除不能大腸癌であり、前治療として化学療法を施行していない
(病理学的 Stage II～IIIに対する術後補助化学療法は除く、術後補助化学療法中および終了後6か月以内の再発症例は登録不可)
- 5) 下記のいずれかに該当する症例
 - ①標準的治療が実施可能であるが、医師と患者の相談で標準的治療を実施しない症例(fit)
 - ②一般的な若年者と同じ標準治療を受けることは出来ないが、何らかの治療を受けることは出来る症例(vulnerable)
- 6) ECOG performance status (P.S.)が0または1である
- 7) 薬剤の経口投与が可能である
- 8) 登録前28日以内の体幹部造影CTにより、RECIST version 1.1に規定された、測定可能病変を有する
- 9) 十分な臓器機能を有する
- 10) 男女ともに本試験中及び本試験使用薬剤投与中止から6ヶ月後までの間、適切な避妊を行うことに同意している
- 11) 主要臓器機能(骨髄, 肝, 腎, 心, 肺など)に高度な障害がなく、登録前14日以内に実施した臨床検査値が以下の規準を満たす
 - ① 白血球数 $\leq 12,000 /\text{mm}^3$

②	好中球数	$\geq 1,500 /\text{mm}^3$
③	血小板数	$\geq 100,000 /\text{mm}^3$
④	ヘモグロビン量	$\geq 8.0 \text{ g/dL}$
⑤	総ビリルビン	$\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
⑥	AST	$\leq 100 \text{ IU/L}$
⑦	ALT	$\leq 100 \text{ IU/L}$
⑧	アルブミン	$\geq 2.5 \text{ g/dL}$
⑨	血清クレアチニン	$\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
⑩	クレアチンクリアランス	$\geq 40 \text{ mL/min}$

- * クレアチンクリアランスの計算式 (Cockcroft & Gaultの式)は、下式を採用する。
クレアチンクリアランスの実測値は採用しない。
男性: $(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} / 72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}$
女性: $0.85 \times \text{男性の式}$ に当てはめた値

除外規準

- 1) 重篤な薬剤過敏症 (特に白金製剤, 5-FU, TFTD)を有する
- 2) 姑息的手術を受けた症例(腸管吻合を伴う手術の場合は28日後, 人工肛門作成後の場合は14日後に登録可能)
- 3) 活動性の感染症を有する
- 4) コントロール不良な高血圧を有する
- 5) インスリンの継続的使用により治療中, またはコントロール不良な糖尿病を合併している
- 6) 臨床上問題となる心疾患を有する
うっ血性心不全, 薬物療法を必要とする狭心症, 心電図上明確に認められる壁内心筋梗塞, 臨床上明らかな心臓弁膜症, 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
- 7) 重度の肺疾患を有する
間質性肺炎, 肺線維症, 高度の肺気腫等
- 8) 臨床上問題となる精神障害, または中枢神経障害の既往がある
- 9) 繰り返し輸血を要する消化管からの新鮮出血を有する
- 10) 抗凝固剤の投与を受けている
- 11) 水様便(Grade 2以上)がある
- 12) 活動性の重複癌を有する
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
- 13) パートナーの妊娠を希望する男性
- 14) 肝硬変もしくは活動性の肝炎がある
* B型肝炎ウイルスについては
, 「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」に従うこと (http://www.jsh.or.jp/files/uploads/HBV_GL_ver2.1_May11.pdf).
- 15) その他, 施設研究責任医師または担当医師が本研究への参加に不適当と判断される

0.4. 治療

- 1) プロトコール治療の範囲
 - ① 症例登録後 14 日以内にプロトコール治療を開始する。
 - ② 投与開始前日又は当日投与前の検査値および臨床症状が「表 6.3.1a 非血液毒性による TFTD

の投与開始規準及び投与変更規準」「表 6.3.1.b 血液毒性による TFTD の投与開始規準及び投与変更規準」を全て満たすことを確認する。

- ③ 症例登録後 14 日以内に「表 6.3.1.a 非血液毒性による TFTD の投与開始規準及び投与変更規準」「表 6.3.1.b 血液毒性による TFTD の投与開始規準及び投与変更規準」を満たさず、プロトコール治療を開始できなかった場合は、投与前中止症例とする。
- ④ 本試験におけるプロトコール治療は、TFTD と併用薬である Bevacizumab 同時併用による治療である。ただし、「表 6.3.3.a Bevacizumab の投与開始規準及び投与変更規準」に示す Bevacizumab のみの中止規準に該当した場合、TFTD の単独投与はプロトコール治療の継続となるが、TFTD の投与中止後の Bevacizumab 単独投与は行わない。
- ⑤ プロトコール治療は入院、外来を問わない。
- ⑥ 投与予定日より 28 日を越えて次コースの TFTD または Bevacizumab の投与を行えない場合、プロトコール治療中止とする。

2) 使用薬剤

- ① TFTD: トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合錠
- ② Bevacizumab

3) 薬剤投与量・投与方法

- ① TFTD 35 mg/m²/回を 1 日 2 回から day 1-5, day 8-12 に内服, Bevacizumab 5mg/kg/2 週毎と同時併用する。1 コース 28 日とし、プロトコール治療中止基準に抵触しない限り投与を継続する。
- ② 28 日を 1 コースとして、TFTD を 1 日 2 回朝食後および夕食後に 5 日間連続経口投与したのち 2 日間休薬を 2 回繰り返して、14 日間休薬する。Beverizumab は、14 日ごとに点滴静注する。
- ③ 投与量(/body)は身長・体重から計算された体表面積から算出する。体表面積の算出は DuBois 式を用いる。
DuBois 式：体表面積(m²)=体重(kg)^{0.425}×身長(cm)^{0.725}×71.84÷10000
- ④ プロトコール治療中、10%以上の体重減少が見られた場合には、体表面積を再算出し TFTD は薬剤の投与量の補正をおこなうこと。
- ⑤ 2 コース以降の投与については、「表 6.3.1.a 非血液毒性による TFTD の投与開始規準及び投与変更規準」「表 6.3.1.b 血液毒性による TFTD の投与開始規準及び投与変更規準」に従う。
- ⑥ 研究対象者ごとのプロトコール治療中止規準に該当しない限り投与を継続する。

Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	...	29
Bevacizumab (5 mg/kg)	▼														▼	...	▼
TFTD (1 回 35mg/m ²)		朝	朝	朝	朝	朝			朝	朝	朝	朝	朝			...	
	夕	夕	夕	夕	夕			夕	夕	夕	夕	夕				...	夕

0.5. 予定登録数と研究期間

- 予定登録数 35 例
- 登録期間 2016 年 12 月～2018 年 11 月
- 症例集積期間 2 年
- 追跡期間 最終症例登録から 2 年
- 総研究期間 4 年

*ただし登録が未達の場合は、自動的に 1 年間延長する。プロトコール改訂手続き不要とする。

0.6. 問い合わせ先

KSCC1602 プロトコール責任者

熊本大学大学院 消化器外科

馬場 秀夫

E-Mail: hdobaba@kumamoto-u.ac.jp

九州大学大学院 消化器・総合外科

沖 英次

E-Mail: okiejii@surg2.med.kyushu-u.ac.jp

KSCC 研究事務局

一般社団法人 九州臨床研究支援センター(CReS九州)

TEL:092-631-2920

FAX:092-631-2929

(平日 9:00~17:00 土曜・日曜・祝日・年末年始は除く)

E-mail: ksc2@ces-kyushu.or.jp

0.7. 登録・データセンター

一般社団法人 九州臨床研究支援センター(CReS九州)

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1 九州大学病院内

TEL:092-631-2920

FAX:092-631-2929

(平日 9:00~17:00 土曜・日曜・祝日・年末年始は除く)

E-mail: ksc2@ces-kyushu.or.jp