

国立がん研究センター研究開発費 29-A-3:

「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究(JCOG)」班

日本医療研究開発機構委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業

「超高齢化社会における治癒困難な高齢切除不能進行再発大腸癌患者に対する標準治療確立のための研究」班

# JCOG 1018

## 高齢切除不能進行大腸癌に対する全身化学療法に関する

### ランダム化比較第Ⅲ相試験実施計画書 ver. 1.31

Randomized Phase III Study of mFOLFOX7 or CAPOX plus Bevacizumab versus 5-Fluorouracil/Leucovorin or Capecitabine plus Bevacizumab as First-line Treatment in Elderly Patients with Metastatic Colorectal Cancer

略称: Rp3 Study in Elderly Patients with Metastatic CRC as 1st-line Tx (RESPECT)

グループ代表者: 金光 幸秀

国立がん研究センター中央病院 大腸外科

研究代表者(研究代表医師) / 研究事務局(正): 濱口哲弥

埼玉医科大学国際医療センター 消化器腫瘍科

〒350-1298 埼玉県日高市山根 1397-1

研究事務局(副): 高島淳生

国立がん研究センター中央病院 消化管内科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

2011年6月25日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC1018)

2012年7月24日 JCOG プロトコール審査委員会審査承認

2014年8月25日 ver. 1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 8月27日発効

2016年9月15日 ver. 1.2 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 10月17日発効

2018年9月20日 ver. 1.3 改訂(臨床研究法対応) JCOG 効果・安全性評価委員会承認

2018年11月13日 ver. 1.31 修正 JCOG データセンター長承認

2018年11月22日 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会承認

## 0. 概要

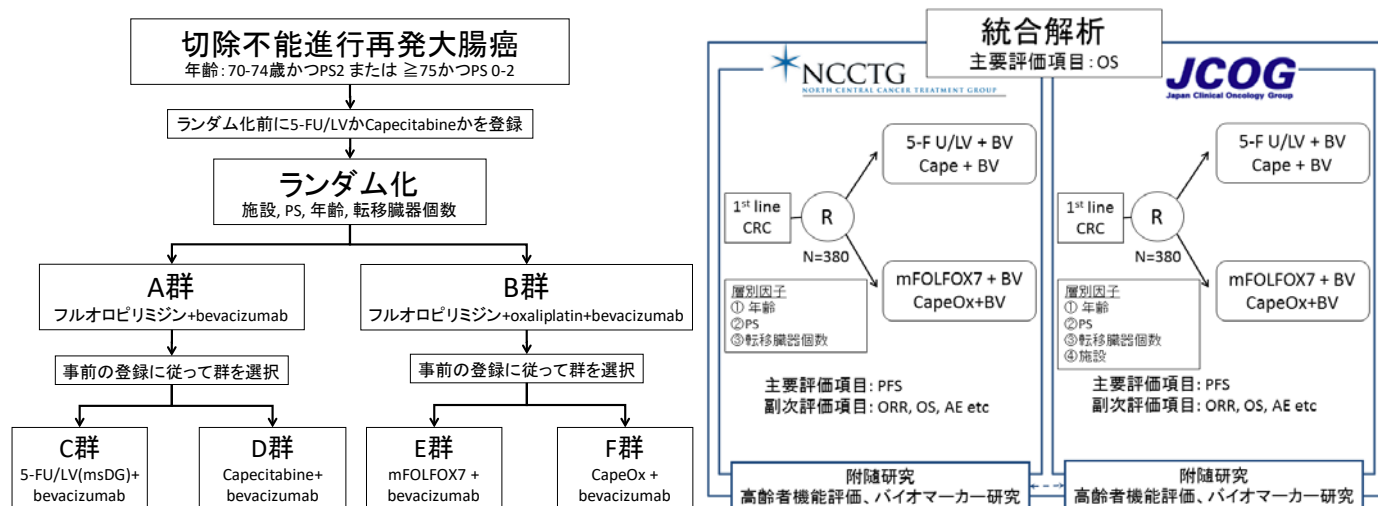
本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として行う。

本プロトコールにおける、研究代表医師は JCOG における研究代表者を指す。

研究名称:「高齢切除不能進行大腸癌に対する全身化学療法に関するランダム化比較第Ⅲ相試験」

平易な研究名称:「高齢者を対象とした大腸癌に対する化学療法に関するランダム化第Ⅲ相試験」

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

後期高齢者(75歳以上)および70-74歳の脆弱高齢者における治癒切除不能の進行/再発大腸癌(mCRC: metastatic colorectal cancer)患者を対象に、標準治療であるフルオロピリミジン(5-FU/LV)またはカペシタビン[CAP]+ベバシズマブ(BEV)療法に対する、試験治療のフルオロピリミジン+オキサリプラチン(mFOLFOX7、またはCAPOX)+BEV療法の無増悪生存期間(PFS: progression-free survival)における優越性をランダム化比較第Ⅲ相試験にて検証する。

Primary endpoint : 無増悪生存期間(A群 vs. B群)

Secondary endpoints : 全生存期間(A群 vs. B群)、奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、QOL

無増悪生存期間は全生存期間のサロゲートエンドポイントと位置づけ、真のエンドポイントである全生存期間の優越性については、米国NCCTGとCALGBの共同で同様の試験デザインで行われるN0949試験と本試験との統合解析により検証する予定である。

<Ver. 1.2での追記事項>

米国NCCTGとの共同研究が中止となったため、統合解析は行わないこととした。

### 0.3. 対象

1) 手術標本もしくは生検の病理組織学的診断により大腸癌取扱い規約第7版における腺癌(粘液癌、印環細胞癌を含む)と診断されている。

2) 画像検査で、治癒切除不能の、再発もしくはStageⅣの大腸癌と診断されている。

治癒切除不能かどうかは以下の①~④を目安として判断する。①~④以外の理由で治癒切除不能と判断した場合も適格とするが、その場合にはCRFに理由を記載すること。

① 肝切除を行うと仮定した場合に残肝容量が30%未満と予想される肝転移。

② 以下のいずれかを満たす肺転移。

i) 心大血管・胸壁に接する、あるいは浸潤が疑われる。

ii) 肺切除を行うと仮定した場合、術後予測肺1秒率が40%未満である(3.11.参照)

残存1秒率=通常測定される1秒率(%FEV1.0)×(全区域数\*予定切除区域数)/全区域数\*全区域数(3.11.参照)

iii) 片肺全摘が必要である。

iv) 悪性胸水、または胸膜播種を認める。

- ③ 以下のいずれかを満たす遠隔リンパ節転移。
- i) 腎静脈下縁レベルより頭側に CT 上短径 1 cm 以上のリンパ節を認める。
  - ii) 肝転移があり、かつ肝門部に CT 上短径 1 cm 以上のリンパ節を認める(肝門部リンパ節とは、胃癌取扱い規約第 14 版の No.8、No.12 リンパ節を指す)。
  - iii) 肺転移があり、かつ縦隔または肺門リンパ節に CT 上短径 1 cm 以上のリンパ節を認める。
- ④ 以下のいずれかを満たす腹膜転移。
- i) 注腸造影検査で腸管の壁不正・狭窄を有する。
  - ii) CT で遠隔腹膜領域(横行結腸より頭側)に腫瘤を認める。
- 3) 登録時の年齢および PS が以下のいずれかを満たす。
- ① 登録時の年齢が 70-74 歳かつ PS 2 である。
  - ② 登録時の年齢が 75 歳以上かつ PS 0-2 である。
- 4) 内視鏡が通過しないような高度狭窄を伴う原発巣を有さない。原発巣の切除や人工肛門造設が行われている場合には適格とする。
- 5) 登録前の腹部 CT や消化管造影などの画像所見および臨床所見により、腹膜播種による消化管通過障害を示唆する所見を有さない。
- 6) 登録前 24 週以内に、腹壁または腹腔内の瘻孔形成、消化管穿孔、腹腔内膿瘍の既往を有さない。
- 7) 測定可能病変の有無は問わない。
- 8) 脳転移を含む中枢神経系への転移を有さない。なお神経症状が見られる場合には脳転移を除外するために脳 CT もしくは脳 MRI を実施すること(症状がない場合には脳 CT、脳 MRI は必須とはしない)。
- 9) 他のがん種に対する治療も含めて、骨髄移植(骨髄破壊的)前処置または子宮体癌に対する全骨盤照射、12 か月(48 週)以内の手術、化学療法、いずれの既往もない。ただし、以下の場合は適格とする。
- ① ホルモン療法の既往:I 期前立腺癌に対する治療中、前立腺癌の術後補助療法中、乳癌の術後補助療法中のいずれの場合であっても適格とする。
  - ② 結腸癌・直腸癌に対する補助化学療法の既往:フルオロピリミジン療法(5-FU 単独、UFT 単独、カペシタピン単独などの 5-FU 系薬剤単独、あるいは、5-FU/LV 療法、UFT/LV 療法などの 5-FU 系薬剤と LV の併用療法の総称)の治療歴を有し、最終抗がん剤投与日から 6 か月以上経過している場合は適格とする。
  - ③ 直腸癌に対する補助(化学)放射線療法の既往:術前もしくは術後にフルオロピリミジン療法、イリノテカン、オキサリプラチンを単独もしくは併用で用いた化学放射線療法が行われ、最終照射日が最終抗がん剤投与日の遅い方の日から登録日までが 6 か月以上経過している場合は適格とする。
- ※②補助化学療法と③補助(化学)放射線療法とを組み合わせる場合は、いずれの規定をも満たす場合のみ適格とする。
- 10) 登録前 14 日以内の最新の検査値(登録日の 2 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
- ① 好中球数  $\geq 1,500 /\text{mm}^3$
  - ② 血小板数  $\geq 100,000 /\text{mm}^3$
  - ③ ヘモグロビン  $\geq 9.0 \text{ g/dL}$
  - ④ 総ビリルビン  $\leq 1.8 \text{ mg/dL}$
  - ⑤ AST  $\leq 100 \text{ IU/L}$  (肝転移を有する患者では  $\leq 200 \text{ IU/L}$ )
  - ⑥ ALT  $\leq 100 \text{ IU/L}$  (肝転移を有する患者では  $\leq 200 \text{ IU/L}$ )
  - ⑦ Cr  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
  - ⑧ ALP  $\leq 1,000 \text{ IU/L}$  (肝転移を有する患者では  $\leq 1,800 \text{ IU/L}$ )
  - ⑨ PT-INR  $\leq 1.5$ 。ただし、ワルファリンなどの抗凝固薬を予防的に服薬している患者は PT-INR  $\leq 3.0$
  - ⑩ 以下の少なくともひとつを満たす
    - i) 尿蛋白(試験紙法)が陰性(-)または 1+
    - ii) 尿蛋白(試験紙法)が 2+ 以上の場合: 24 時間尿蛋白を測定し、尿蛋白  $\leq 1,000 \text{ mg}$
    - iii) UPC(Urine Protein Creatinine) 比  $< 1.0$
    - iv) UPC 比  $\geq 1.0$  の場合: 24 時間尿蛋白を測定し、尿蛋白  $\leq 1,000 \text{ mg}$
- 11) CTCAE v4.0 における末梢性感覚ニューロパチーもしくは末梢性運動ニューロパチーがともに Grade 1 以下である。
- 12) 本試験参加について、本人から文書で同意が得られている。

## 0.4. 治療

## A 群(標準治療群):フルオロピリミジン+BEV 療法

C 群(5-FU/I-LV+BEV)、D 群(CAP+BEV)のいずれか

## C 群:5-FU/I-LV (msDG)+BEV

i) BEV: 5 mg/kg	静注(10分以上かけて)	day 1
ii) I-LV: 200 mg/m <sup>2</sup>	静注(2時間)	day 1
iii) 5-FU: 2,400 mg/m <sup>2</sup> /46 hr	持続静注(46時間)	day 1-3

## D 群:CAP+BEV

i) BEV: 7.5 mg/kg	静注(10分以上かけて)	day 1
ii) カペシタビン: 1,250 mg/m <sup>2</sup> /回	1日2回内服	day 1-14

## B 群(試験治療群):フルオロピリミジン+オキサリプラチン+BEV 療法

E 群(mFOLFOX7+BEV)、F 群(CAPOX+BEV)のいずれか

## E 群:mFOLFOX7+BEV

i) BEV: 5 mg/kg	静注(10分以上かけて)	day 1
ii) I-LV: 200 mg/m <sup>2</sup> +オキサリプラチン: 85 mg/m <sup>2</sup>	静注(2時間)	day 1
iii) 5-FU: 2,400 mg/m <sup>2</sup> /46 hr	持続静注(46時間)	day 1-3

## F 群:CAPOX+BEV

i) BEV: 7.5 mg/kg	静注(10分以上かけて)	day 1
ii) オキサリプラチン: 130 mg/m <sup>2</sup>	静注(2時間)	day 1
iii) カペシタビン: 1,000 mg/m <sup>2</sup> /回	1日2回内服	day 1-14

## 0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数: 250名。

登録期間: 6.5年。追跡期間: 登録終了後2年。解析期間: 1年。総研究期間: 9.5年

臨床研究の開始日 2012年9月6日

臨床研究の終了予定日 2022年3月6日

## 0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など: JCOG データセンター(16.13.)

疾病等(有害事象)報告: JCOG 運営事務局(JCOG 効果・安全性評価委員会事務局)(16.11.)