

Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ)
大腸がんグループ

国立がん研究センター研究開発費 2020-J-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」班

JCOG2004

切除不能進行・再発大腸癌に対する二次化学療法における FOLFIRI 療法と併用する

VEGF 阻害薬(ベバシズマブ、ラムシルマブ、アフリベルセプト)の選択に有用な

バイオマーカーを探索するランダム化第 II 相試験実施計画書 ver. 1.1.0

Randomized Phase II Study of Bevacizumab plus FOLFIRI versus Ramucirumab plus FOLFIRI versus Aflibercept plus FOLFIRI for Metastatic Colorectal Cancer after failure of First-line chemotherapy with Fluoropyrimidine and Oxaliplatin to Explore Predictive Biomarker

略称: Brave Ace study

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): 廣中 秀一

埼玉医科大学国際医療センター 腫瘍内科
〒350-1298 埼玉県日高市山根 1397-1

研究事務局: 大津 智

大分大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科
〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1

2020年7月27日	JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC2004)
2021年11月11日	ver. 1.0.0 JCOG プロトコール審査委員会承認
2022年1月14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
2022年1月25日	ver. 1.1.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2022年2月24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

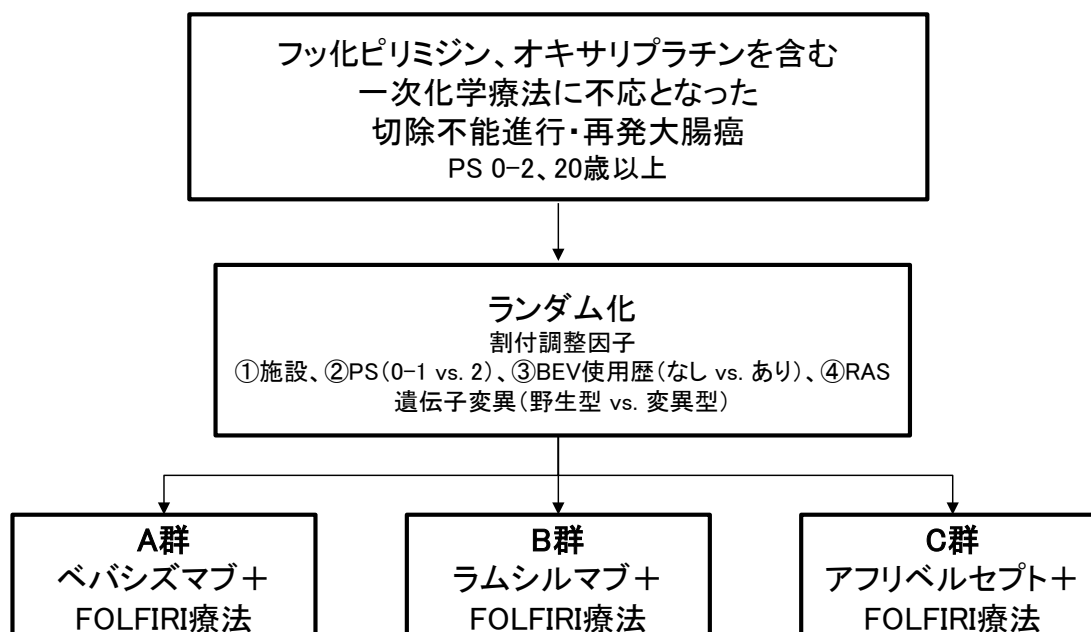
0. 概要

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:「切除不能進行・再発大腸癌に対する二次化学療法における FOLFIRI 療法と併用する VEGF 阻害薬(ベバシズマブ、ラムシルマブ、アフリベルセプト)の選択に有用なバイオマーカーを探索するランダム化第 II 相試験」

平易な研究名称:「切除不能進行・再発大腸癌の二次化学療法の VEGF 阻害薬選択に有用なバイオマーカーを探索するランダム化第 II 相試験」

0.1. シェーマ



0.2. 目的

切除不能進行・再発大腸癌における二次化学療法の標準治療であるベバシズマブ(BEV)＋5-FU＋ロイコボリン＋イリノテカン(FOLFIRI)療法(BEV 併用 FOLFIRI 療法)に対して、試験治療であるラムシルマブ(RAM)＋FOLFIRI 療法(RAM 併用 FOLFIRI 療法)、アフリベルセプトベータ(AFL)＋FOLFIRI 療法(AFL 併用 FOLFIRI 療法)をランダム化し、治療法の選択に有効な効果予測因子となるバイオマーカーを探索する。また、効果予測因子となるバイオマーカーが判明した場合には、BEV 併用 FOLFIRI 療法に対して RAM 併用 FOLFIRI 療法、AFL 併用 FOLFIRI 療法の有効性が期待される集団を抽出し、次期第 III 相試験の対象を設定する。

Primary endpoint: 血漿 VEGF-D 高値例における BEV 群と RAM 群の無増悪生存期間(PFS)
血漿 VEGF-A 高値例における BEV 群と AFL 群の無増悪生存期間(PFS)

Secondary endpoints: 無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)、奏効割合(奏効率)、
血管新生関連因子(PIGF、IL-8)毎の高値/低値の PFS・OS、
有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

0.3. 対象

※患者登録の際には「4.2. 除外規準」を参照すること。

- 1) 手術標本もしくは生検標本の病理組織学的診断により大腸癌取扱い規約第 9 版における腺癌(乳頭腺癌、管状腺癌、低分化腺癌、粘液癌、印環細胞癌、髄様癌)と診断されている。
- 2) 画像検査で、切除不能または再発大腸癌と診断されている。
- 3) RAS 遺伝子変異の検査結果が確定している(野生型/変異型)※。
- 4) BRAF 遺伝子検査を実施し、BRAF^{V600E} 遺伝子変異を有さないことが確認されている※。

※ 測定不能は許容しない。複数回測定し野生型/変異型で結果が異なる場合は最初の検査結果を採用する。Liquid biopsy の結果を許容する。

- 5) 高頻度マイクロサテライト不安定性(microsatellite instability high: MSI-H)または DNA ミスマッチ修復機構欠損(DNA mismatch repair: dMMR)の検査を実施しており、陰性であることが確認されている。測定不能は許容しない。両方の検査を実施している場合は、いずれも陰性であることが確認されている。
- 6) 登録日の年齢が 20 歳以上である。
- 7) Performance status(PS)は ECOG の規準で 0-2 である(PS は必ず診療録に記載すること)。
- 8) 測定可能病変を有する(測定可能の定義は 11.1.2.を参照)。
- 9) イリノテカン、ラムシルマブ、アフリベルセプトのいずれの投与歴もない。
- 10) フッ化ピリミジンとオキサリプラチンを含むレジメンによる一次治療に不応または不耐^{*}となり、本試験のプロトコール治療が二次治療である。

※ 本試験における不応・不耐の定義

 - 不応: 一次治療中に画像による PD または臨床的増悪を認めた場合
 - ① フッ化ピリミジン・オキサリプラチンによる術前または術後補助化学療法中、あるいは終了後 6 か月以内の画像による PD または臨床的増悪を認めた場合は適格
 - ② フッ化ピリミジン・オキサリプラチンを含む緩和的・一次治療(分子標的治療薬の併用の有無は問わない)において、画像による PD または臨床的増悪を認めた場合は適格
 - ③ 緩和的・一次治療において計画的にオキサリプラチンまたは他の薬剤を休薬し、オキサリプラチンを含む一次治療の最終治療日から 90 日以内の画像による PD または臨床的増悪を認めた場合は適格
 - ④ 一次治療開始後 12 週以内に不応となった場合は不適合
 - 不耐: 毒性により、薬剤の再投与が不可能と判断される場合
 - ① 一次治療中に毒性により休薬した抗 EGFR 抗体またはオキサリプラチンの再投与が不可能と判断され、残りの薬剤で治療を継続し不応となった場合は適格
 - ② 一次治療中に毒性により休薬した BEV またはフッ化ピリミジンの再投与が不可能と判断される場合は不適合
- 11) 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。ただし、人工肛門造設が行われている場合は適格とする。
- 12) 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。
- 13) 登録前の胸部 CT や腹部 CT で、大量の胸水や腹水を認めない。
- 14) 登録前 6 か月以内に、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。
- 15) 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 または脳 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)。
- 16) 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 ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ (登録に用いた検査の採血日前 14 日以内に輸血を行っていないこと)
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
 - ④ 総ビリルビン $\leq 1.8 \text{ mg/dL}$
 - ⑤ AST $\leq 100 \text{ U/L}$ (肝転移を有する患者では $\leq 200 \text{ U/L}$)
 - ⑥ ALT $\leq 100 \text{ U/L}$ (肝転移を有する患者では $\leq 200 \text{ U/L}$)
 - ⑦ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - ⑧ PT-INR ≤ 1.5 (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では PT-INR ≤ 3.0)
 - ⑨ 尿蛋白(試験紙法)が 1+ 以下、または UPC(Urine Protein Creatinine) 比 < 1.0
- 17) JCOG バイオバンクへの参加について同意が得られている。JCOG バイオバンク不参加施設においては、バイオマーカー測定用の採血に同意している。
- 18) 試験参加について患者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: ベバシズマブ (BEV) + FOLFIRI 療法

以下の①→②(②→①)→③→④→⑤→⑥の順で行う。

①	制吐薬※		静注(30分)	day 1
②	BEV	5 mg/kg	静注(10分~30分かけて)	day 1
③	I-LV	200 mg/m ²	静注(2時間)	day 1
④	IRI	150 mg/m ²	静注(90分)	day 1
⑤	5-FU	400 mg/m ²	急速静注	day 1
⑥	5-FU	2,400 mg/m ² /46h	持続静注(46時間)	day 1-3

B 群: 試験治療群: ラムシルマブ (RAM) + FOLFIRI 療法

以下の①→②→③→④→⑤→⑥の順で行う。

①	制吐薬※		静注(30分)	day 1
②	RAM	8 mg/kg	静注(1時間)*	day 1
③	I-LV	200 mg/m ²	静注(2時間)	day 1
④	IRI	150 mg/m ²	静注(90分)	day 1
⑤	5-FU	400 mg/m ²	急速静注	day 1
⑥	5-FU	2,400 mg/m ² /46h	持続静注(46時間)	day 1-3

* RAM の 2 回目以降は 30 分間投与を許容する。

C 群: 試験治療群: アフリベルセプト (AFL) + FOLFIRI 療法

以下の①→②→③→④→⑤→⑥の順で行う。

①	制吐薬※		静注(30分)	day 1
②	AFL	4 mg/kg	静注(1時間)	day 1
③	I-LV	200 mg/m ²	静注(2時間)	day 1
④	IRI	150 mg/m ²	静注(90分)	day 1
⑤	5-FU	400 mg/m ²	急速静注	day 1
⑥	5-FU	2,400 mg/m ² /46h	持続静注(46時間)	day 1-3

※ 5-HT₃ 受容体拮抗薬、ステロイドの 2 剤併用が推奨される(「6.4.2. 3) 悪心・嘔吐に対する対処」参照)。**0.5. 予定登録数と研究期間**

予定登録患者数: 345 人

予定登録期間: 2 年。追跡期間: 登録終了後 1 年。解析期間: 1 年。総研究期間: 4 年

臨床研究の開始予定日 2022 年 2 月 1 日

臨床研究の終了予定日 2026 年 1 月 31 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、CRF 入力など: JCOG データセンター(16.12.)

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(16.9.)