

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

# JCOG2014

標準化学療法に不応・不耐な切除不能進行再発大腸癌患者を対象とした

Trifluridine/Tipiracil 単剤療法と Bi-weekly Trifluridine/Tipiracil + Bevacizumab

併用療法のランダム化比較第 III 相試験実施計画書 ver. 1.0.2

Randomized phase III study of bi-weekly trifluridine/tipiracil plus bevacizumab vs trifluridine/tipiracil alone for chemorefractory metastatic colorectal cancer

略称:ROBiTS

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):山崎 健太郎

静岡県立静岡がんセンター 消化器内科

〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007

研究事務局:佐竹 悠良

関西医科大学附属病院 がんセンター

〒573-1191 大阪府枚方市新町 2-3-1

2021年3月13日	JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC2014)
2021年9月14日	ver. 1.0.0 JCOG プロトコール審査委員会承認
2021年10月19日	ver. 1.0.1 修正 JCOG データセンター長承認
2021年11月1日	ver. 1.0.2 修正 JCOG データセンター長承認
2021年11月8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

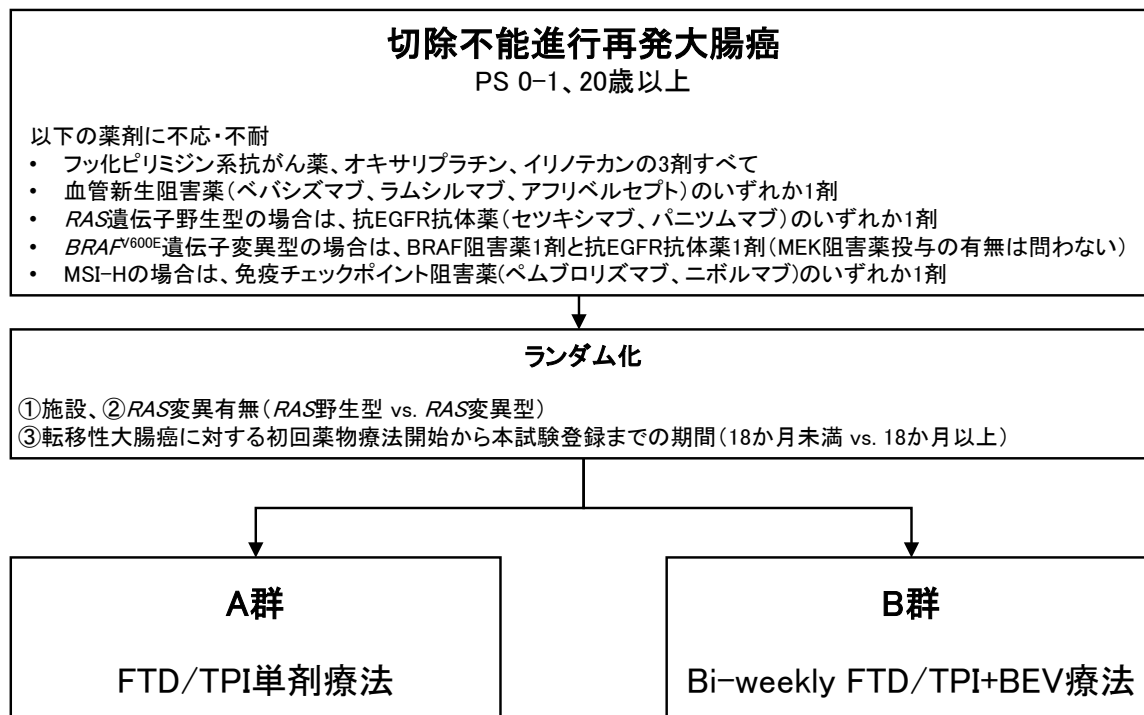
## 0. 概要

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。

研究名称:「標準化学療法に不応・不耐な切除不能進行再発大腸癌患者を対象とした Trifluridine/Tipiracil 単剤療法と Bi-weekly Trifluridine/Tipiracil+Bevacizumab 併用療法のランダム化比較第 III 相試験」

平易な研究名称:「切除不能進行再発大腸癌に対する FTD/TPI 単剤療法と隔週 FTD/TPI+BEV 併用療法のランダム化第 III 相試験(ROBiTS 試験)」

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

フッ化ピリミジン系抗がん薬、オキサリプラチン、イリノテカン、血管新生阻害薬、抗 EGFR 抗体薬(RAS 野生型の場合)、抗 BRAF 阻害薬+抗 EGFR 抗体(BRAF<sup>V600E</sup> 変異型の場合)、免疫 checkpoint 阻害薬(MSI-H の場合)に不応または不耐となった切除不能進行再発大腸癌患者を対象として、Trifluridine/Tipiracil (FTD/TPI)単剤療法に対する Bi-weekly FTD/TPI+Bevacizumab (BEV)併用療法の全生存期間における優越性をランダム化比較にて検証する。

Primary endpoint: 全生存期間(Overall survival: OS)

Secondary endpoints: 無増悪生存期間(Progression-free survival: PFS)、  
奏効割合(奏効率)(Response proportion(Response rate: RR))、  
病勢制御割合(Disease control rate: DCR)、  
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、髓様癌)と診断されている。
- 2) 腫瘍の主占居部位が盲腸(C)、上行結腸(A)、横行結腸(T)、下行結腸(D)、S 状結腸(S)、直腸 S 状部(RS)、上部直腸(Ra)、下部直腸(Rb)のいずれかである。
- 3) 胸腹骨盤部造影\*CTにて、治癒切除不能な Stage IV もしくは再発大腸癌と診断されている。  
※ 造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT が不可能な場合、または造影剤使用拒否の場合は単純 CT を許容する。
- 4) RAS 遺伝子変異の検査結果が確定している(野生型/変異型)\*。
- 5) BRAF<sup>V600E</sup> 遺伝子変異の検査結果が確定している(野生型/変異型)\*。

\* 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。

- 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 または 1 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) 本試験治療の対象となる大腸癌に対する 1 レジメン以上の標準薬物療法<sup>※1</sup> 治療歴を有し、それらの治療に不応または不耐<sup>※2</sup> である。なお、レゴラフェニブの投与歴の有無は問わない(「図 3.5. 本試験の対象となる前治療の例」参照)。

※1 標準薬物療法には、以下のすべての薬剤を含む。

- ① フツ化ピリミジン系抗がん薬、オキサリプラチン、イリノテカン<sup>3</sup>の 3 剤すべて
- ② 血管新生阻害薬(ベバシズマブ、ラムシルマブ、アフリベルセプト)のいずれか 1 剤
- ③ RAS 遺伝子野生型の場合は抗 EGFR 抗体薬(セツキシマブ、パニツムマブ)のいずれか 1 剤
- ④ BRAF<sup>V600E</sup> 遺伝子変異型の場合は BRAF 阻害薬 1 剤と抗 EGFR 抗体薬 1 剤(MEK 阻害薬投与の有無は問わない)
- ⑤ MSI-H の場合は免疫チェックポイント阻害薬(ペムブロリズマブ、ニボルマブ)のいずれか 1 剤

※2 周術期薬物療法(術前薬物療法、術後補助薬物療法)の不応・不耐

- 周術期薬物療法中または周術期薬物療法の最終投与後 6 か月以内に再発や増悪を認めた場合は、同周術期薬物療法に不応とする。この周術期薬物療法を 1 次治療とカウントする。
- 周術期薬物療法で使用した抗がん薬に不耐と判断された場合は最終投与日と再発および増悪日との期間によらず不耐とする。

- 10) FTD/TPI の治療歴がない。
- 11) 経口摂取が可能である。
- 12) 登録前 28 日以内の全身麻酔を伴う手術の既往がない(ストマ造設の場合、術後 14 日以上経過していれば許容)。
- 13) 登録前 7 日以内の最新の検査値(登録日の 1 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 $\geq 1,200/\text{mm}^3$
  - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ (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 $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$
  - ④ 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
  - ⑤ AST $\leq 100 \text{ U/L}$ (肝転移を有する患者では、AST $\leq 200 \text{ U/L}$ )
  - ⑥ ALT $\leq 100 \text{ U/L}$ (肝転移を有する患者では、ALT $\leq 200 \text{ U/L}$ )
  - ⑦ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
  - ⑧ 尿蛋白(試験紙法)1+以下、または UPC(Urine Protein Creatinine)比 $\leq 2.0$
- 14) 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:FTD/TPI 単剤療法

FTD/TPI を 28 日(5 日間連続経口投与したのち 2 日間休薬。これを 2 回繰り返したのち 14 日間休薬)を 1 コースとして中止規準に該当するまで繰り返す。

薬剤	投与量	投与方法	投与日	休薬日
FTD/TPI	35 mg/m <sup>2</sup>	経口投与	day 1 夕~day 6 朝	day 6 夕~day 8 朝
		1 日 2 回	day 8 夕~day 13 朝	day 13 夕~day 29 朝

##### B 群:Bi-weekly FTD/TPI+BEV 併用療法

以下のレジメンを 14 日(5 日間連続経口投与したのち 9 日間休薬)を 1 コースとして中止規準に該当するまで繰り返す。

薬剤	投与量	投与方法	投与日	休薬日
BEV	5 mg/kg	点滴静脈内注射	day 1	
FTD/TPI	35 mg/m <sup>2</sup>	経口投与	day 1 夕~day 6 朝	day 6 夕~day 15 朝
		1 日 2 回		

**0.5. 予定登録数と研究期間**

予定登録患者数: 420 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            2021 年 12 月 20 日

臨床研究の終了予定日            2025 年 12 月 19 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.)