

フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン、  
イリノテカン、セツキシマブ、ベバシズマブ不応の  
RAS 野生型切除不能・進行再発大腸癌を対象とした  
セツキシマブ再投与の有効性・安全性を検討する  
第II相臨床試験（E-Rechallenge trial）  
実施計画書 概要

研究代表者 :山口 研成  
公益財団法人がん研究会 有明病院  
消化器センター 消化器化学療法科  
〒135-8550 東京都江東区有明 3-8-31(臨海副都心)  
Tel:03-3520-0111(大代表) Fax:03-3520-0141  
E-mail : kensei.yamaguchi@jfc.or.jp

研究事務局 :公益財団法人がん研究会 有明病院  
消化器センター 消化器化学療法科  
篠崎 英司  
〒135-8550 東京都江東区有明 3-8-31(臨海副都心)  
Tel:03-3520-0111(大代表) Fax:03-3520-0141  
E-mail : eiji.shinozaki@jfc.or.jp

統計解析責任者 :中央大学理工学部 人間総合理工学科 生物統計学研究室  
大橋 靖雄  
〒112-8551 東京都文京区春日 1-13-27  
Tel:03-3817-7280

初版原案作成 : 2014年5月20日  
研究者承認 : 2014年7月15日  
PHRF 倫理審査委員会承認 : 2014年10月20日  
第1.0版作成 : 2014年12月18日  
改訂 第1.1版 : 2015年10月14日  
改訂 第1.2版 : 2016年3月2日  
改訂 第1.3版 : 2016年10月3日  
がん研究会有明病院 倫理審査委員会承認 改訂 第1.3.1版 : 2016年12月5日

## 0.概要

### 0.1. 課題

フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン、イリノテカン、セツキシマブ、ベバシズマブ不応のRAS 野生型切除不能・進行再発大腸癌を対象としたセツキシマブ再投与の有効性・安全性を検討する第Ⅱ相臨床試験 (E-Rechallenge trial)

### 0.2. シェーマ

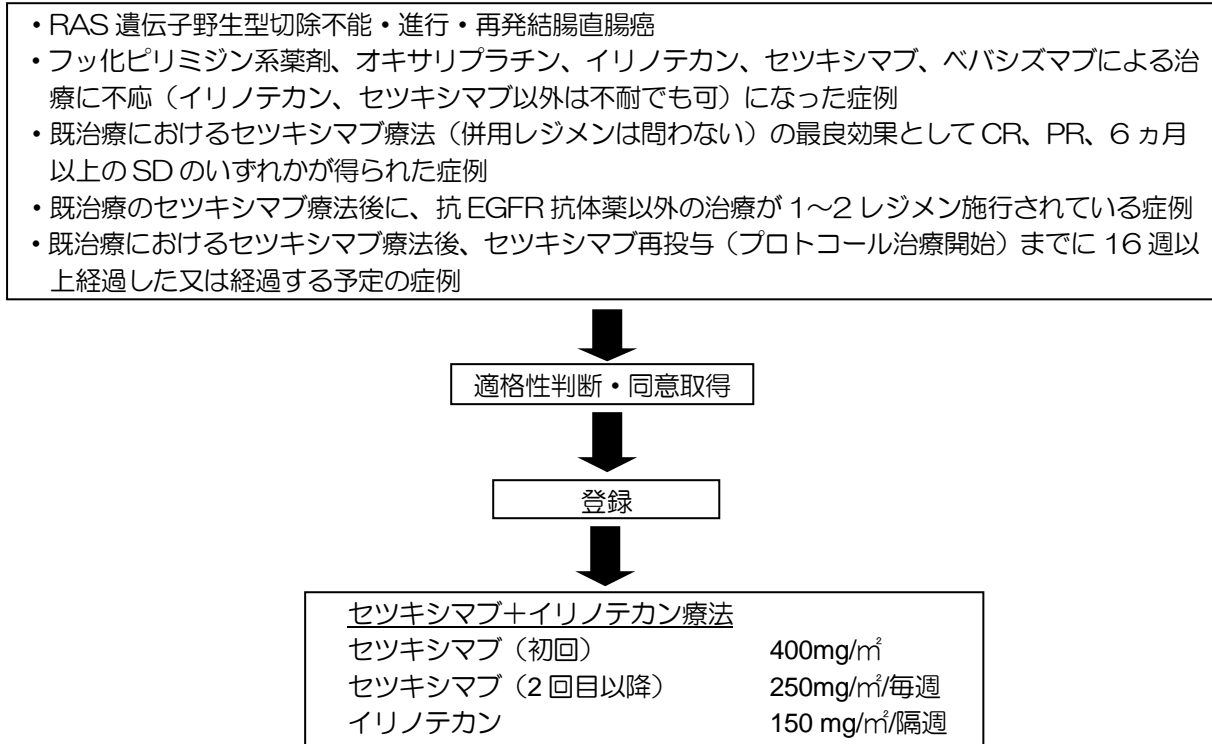


図0.2 シェーマ

### 0.3. 目的

フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン、イリノテカン、セツキシマブ、ベバシズマブに不応となった治癒切除不能な進行・再発の結腸直腸癌患者で、既治療におけるセツキシマブ療法が有効（CR、PRの症例、またはSDが6ヵ月以上持続）であり、RAS 遺伝子野生型が確認された症例を対象として、セツキシマブ再投与の有効性と安全性を検討する。

主要評価項目：奏効率（RR：Response Rate）

副次評価項目：無増悪生存期間（PFS：Progression Free Survival）

全生存期間（OS：Overall Survival）

抗EGFR抗体無治療期間（aEFI：anti-EGFR antibody Free Interval）と奏効率との関連  
安全性（有害事象の発現頻度と重症度）

### 0.4. 試験の種類

中央登録方式を用いた多施設共同による非ランダム化第Ⅱ相試験

## 0.5. 対象

登録時に以下の適格規準を満たし、除外規準のいずれにも該当しない症例を本試験の対象とする。

### 0.5.1. 適格規準（組み入れ規準）

- 1) 組織学的に腺癌と確認された結腸・直腸癌の症例
- 2) RAS 遺伝子野生型が確認された症例
- 3) 治癒切除不能な進行・再発症例
- 4) RECIST version 1.1 に基づく測定可能病変を有する症例
- 5) 本プロトコル治療開始前 4 週間以内に開胸術、開腹術または放射線照射が施行されていない症例（ただし、ストーマや CV ポートに関するもの、1 椎体程度の放射線照射は除く）
- 6) 本プロトコル治療開始前 2 週間以内にあらゆる抗癌剤治療が施行されていない症例
- 7) フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン、イリノテカン、セツキシマブ、ペバシズマブによる治療に不応（イリノテカン、セツキシマブ以外は不耐でも可）となった症例
- 8) 既治療におけるセツキシマブ療法の最良効果として CR、PR、6 カ月以上の SD のいずれかが得られた症例
- 9) 既治療のセツキシマブ療法後に、抗 EGFR 抗体薬以外の治療が 1~2 レジメン施行されている症例
- 10) 既治療のセツキシマブ最終投与後、セツキシマブ再投与（プロトコル治療開始）までに 16 週以上経過した又は経過する予定の症例
- 11) 同意取得時年齢：20 歳以上の症例
- 12) PS：0-1（ECOG performance status score）の症例
- 13) 登録前 14 日以内（登録日 2 週間前の同一曜日の検査は可）の検査により、以下の主要臓器機能が確保されている症例。ただし検査前 14 日以内に輸血、G-CSF などの造血因子製剤の投与を受けた症例は除く。
  - ①白血球数 3,000 /mm<sup>3</sup> 以上、12,000 /mm<sup>3</sup> 以下
  - ②好中球数 1,500 /mm<sup>3</sup> 以上
  - ③血小板数 7.5×10<sup>4</sup> /mm<sup>3</sup> 以上
  - ④ヘモグロビン 9.0 g/dL 以上
  - ⑤総ビリルビン 2.0 mg/dL 以下
  - ⑥AST 100 IU/L（肝転移を有する場合は 300 IU/L）以下
  - ⑦ALT 100 IU/L（肝転移を有する場合は 300 IU/L）以下
  - ⑧血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以下
- 14) HBsAg が陰性である症例
- 15) 3 カ月以上の生存が見込まれる症例
- 16) 十分な説明を受け患者本人より文書による同意が得られた症例

### 0.5.2. 除外規準

- 1) 重篤な下痢（水様便）のある症例
- 2) 活動性の感染症（経静脈的な抗生物質、抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の投与が必要である）を有する。又は HIV 感染が認められている症例
- 3) 処置が必要な体腔液（胸、腹水および心嚢水など）を有する症例
- 4) 臨床的に認められる冠状動脈疾患、登録前 12 カ月以内の心筋梗塞の既往、コントロール不良の不整脈、コントロール不良の心機能を有する症例
- 5) 肺線維症、急性肺障害、又は間質性肺炎を有する、あるいはその既往を有する症例
- 6) 腸管麻痺、腸閉塞を有する症例
- 7) 黄疸または肝不全を有する症例
- 8) アタザナビル硫酸塩を投与中の症例
- 9) コントロール不能な糖尿病、悪性高血圧、高カルシウム血症等を有する症例
- 10) 症状を有する脳転移症例
- 11) セツキシマブおよびイリノテカンに過敏症の既往を有する症例
- 12) 同時性重複がんまたは無病期間が 5 年以内の異時性重複がんを有する症例（ただし内視鏡的粘膜切除術で治癒が見込める早期がんは除外とはしない）
- 13) 避妊する意思のない男性、および、妊婦、授乳婦、妊娠検査陽性の女性または避妊する意思のない女性
- 14) その他、担当医師が本試験の対象として不適当と判断した症例

## 0.6. プロトコール治療

### 0.6.1. 投与薬剤・投与量・治療スケジュール

以下のプロトコール治療を症例登録後 14 日以内に開始する。

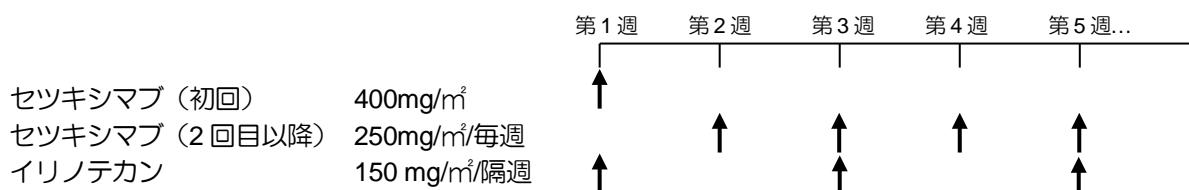


図 0.6.1. 治療スケジュール

### 0.6.2. 投与方法

#### 1) 前投薬

セツキシマブ投与前に infusion reaction 予防のため、全ての被験者に対し必要に応じて、セツキシマブ投与 30~60 分前に、H1 拮抗薬 (例; ジフェンヒドラミン塩酸塩 50mg 経口など) と、副腎皮質ホルモン剤 (例; デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム 8mg 点滴静注など) を投与する。

またイリノテカン投与前に悪心・嘔吐予防のため、全ての被験者に対し必要に応じて、イリノテカン投与 30~60 分前に、5-HT3 受容体拮抗薬 (例; グラニセトロン 3mg 点滴静注など) を投与する。

#### 2) セツキシマブの投与方法

セツキシマブは週 1 回、初回は 400mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 500mL の日局生理食塩液に溶解し 2 時間かけて、2 回目以降は 250mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 250mL の日局生理食塩液に溶解し 1 時間かけて、いずれもセツキシマブとして 10mg/分 (2mL/分) 以下の投与速度で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### 3) イリノテカンの投与方法

イリノテカンは 2 週に 1 回、イリノテカンの投与量に応じて 200-500ml 以上の生理食塩液、ブドウ糖液または電解質維持液に混和し、90 分以上かけて点滴静注する。

### 0.6.3. 投与スケジュール

#### 1) セツキシマブ+イリノテカン併用時 (1 週目、3 週目、5 週目など)

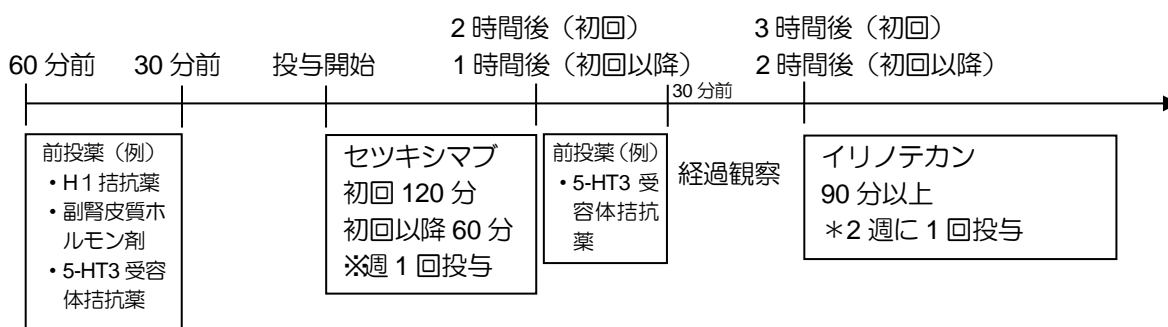


図 0.6.3. 1) セツキシマブ+イリノテカン併用時 投与スケジュール

#### 2) セツキシマブ単独投与時 (2 週目、4 週目、6 週目など)

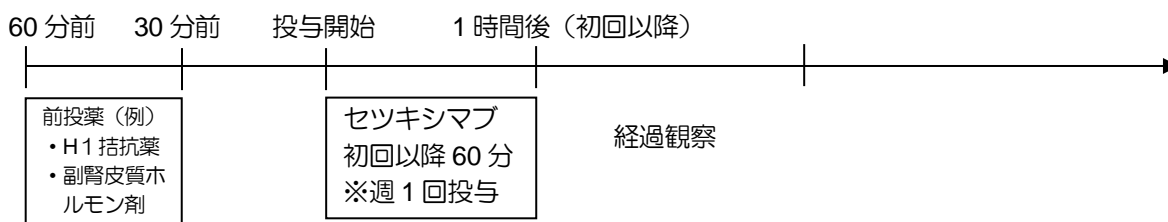


図 0.6.3. 2) セツキシマブ単独投与時 投与スケジュール

**0.6.4. 投与期間**

「7.5.2. プロトコール治療中止の規準」に該当しない限り投与を継続する。

**0.7. 予定登録数と研究期間**

目標症例数 : 50 例  
試験実施期間 : 4 年間 (2014 年 12 月から 2018 年 11 月)  
登録期間 : 3 年間 (2014 年 12 月から 2017 年 11 月)  
追跡期間 : 最終症例登録終了後 1 年間 (2017 年 12 月から 2018 年 11 月)

**0.8. 問い合わせ先**

研究代表者：公益財団法人がん研究会 有明病院  
消化器センター 消化器化学療法科 山口研成  
〒135-8550 東京都江東区有明 3-8-31(臨海副都心)  
Tel:03-3520-0111(大代表) Fax:03-3520-0141  
E-mail : kensei.yamaguchi@jfc.or.jp

研究事務局：公益財団法人がん研究会 有明病院  
消化器センター 消化器化学療法科 篠崎英司  
〒135-8550 東京都江東区有明 3-8-31(臨海副都心)  
Tel:03-3520-0111(大代表) Fax:03-3520-0141  
E-mail : eiji.shinozaki@jfc.or.jp

データセンター：CRC04 データセンター (ジェイクルーズ株式会社)  
〒162-0814 東京都新宿区新小川町 6 番 29 号アクロポリス東京 3 階  
Tel:03-3254-8029 Fax:5298-8536  
E-mail : crc\_dc@j-crsu.co.jp  
受付時間：10：00～17：00 (祝祭日、土日、年末年始は受け付けない)

運営事務局：CSPOR 事務局 (公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンター)  
〒169-0051 東京都新宿区西早稲田 1-1-7-3F  
Tel:03-5287-2633 Fax:03-5287-2634  
E-mail : info@csp.or.jp

## 略号および用語の定義一覧

略語	正式名称（英語）	日本語訳または定義
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ (GPTに同じ)
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOTに同じ)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CR	Complete Response	完全奏効
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国のがん臨床試験研究組織
EFI	Ant-EGFR antibody Free Interval	抗EGFR抗体無治療期間
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	上皮細胞増殖因子受容体
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDG-PET	Fluorodeoxyglucose-Positron-Emission Tomography	フルオロデオキシグルコース-陽電子放出型断層撮影
KRAS	v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	KRAS遺伝子は、EGFRが出す細胞増殖シグナルを核に伝達する役割
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁気共鳴映像法
MST	Median Survival Time	生存期間中央値
NE	Not Evaluable	評価不能
OS	Overall Survival	全生存期間
PD	Progressive Disease	進行
PFS	Progression-Free Survival	無増悪生存期間
PPS	Per Protocol Set	実施計画書に適合した対象集団
PR	Partial Response	部分奏効
PS	Performance Status	全身状態
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	固形がんの治療効果判定規準
RR	Response Rate (Response Proportion)	奏効率
SD	Stable Disease	安定
SP	Safety Population	安全性解析対象集団