

切除不能な進行・再発大腸癌に対する
TS-1/oxaliplatin (SOX) +bevacizumab 療法の臨床第二相試験
(HiSCO-02 試験)
実施計画書

広島臨床腫瘍研究グループ (HiSCO) 代表者 :

大段 秀樹

広島大学病院 消化器外科

〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3

研究代表者 :

篠崎 勝則

県立広島病院 臨床腫瘍科

〒734-8530 広島市南区宇品神田 1-5-54

TEL : 082-254-1818、FAX : 082-253-8274

E-mail : k-shinozaki@hph.pref.hiroshima.jp

研究事務局 (HiSCO 事務局) :

檜井孝夫、小林 剛

広島大学病院 消化器外科

〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3

TEL : 082-257-5222、FAX 082-257-5224

E-mail : tsukoba@hiroshima-u.ac.jp

第1版 : 平成22年4月14日

第2版 : 平成22年7月7日

第3版 : 平成22年12月14日

第4版 : 平成23年1月26日

0. 概要

0.1 臨床試験課題名

切除不能な進行・再発大腸癌に対する TS-1/oxaliplatin (SOX) +bevacizumab 療法の臨床第二相試験

0.2 試験の目的と評価基準

切除不能な進行・再発大腸癌症例を対象とし、TS-1/oxaliplatin (SOX)+bevacizumab 併用療法の有効性と安全性を検討する。

Primary endpoint (主要評価項目) : 奏効率 Response rate (RR)
Secondary endpoint (副次評価項目) : 無増悪生存期間 Progression free survival (PFS)
全生存期間 Overall survival (OS)
有害事象の発現頻度と程度(Safety)

0.3 適格基準

以下の条件を満たす症例を対象とする。

- 1) 組織学的に大腸癌（腺癌）が確認されている症例
- 2) 治癒切除不能な進行・再発大腸癌症例
- 3) 登録時年齢が 20 歳以上 80 歳未満の症例
- 4) PS (ECOG) が 0 あるいは 1 の症例
- 5) 登録前 30 日以内の CT, MRI, X 線検査等の客観的資料で評価可能病変が確認されている症例（測定可能病変は必須としない）
- 6) 切除不能大腸癌に対して化学療法や放射線療法等が実施されていない症例（術後補助化学療法については最終投与日から 180 日以上経過していれば登録可）
- 7) 経口摂取可能な症例
- 8) 登録前 14 日以内の検査により、以下の主要臓器機能が確保されている症例
 - ① 白血球数：3,000 /mm³以上 12,000 /mm³以下
 - ② 好中球数：2,000 /mm³以上
 - ③ 血小板数：100,000 /mm³以上
 - ④ ヘモグロビン：9.0 g/dL 以上
 - ⑤ 総ビリルビン：1.5 mg/dL 以下
 - ⑥ AST (GOT)：100 IU/L 以下
 - ⑦ ALT (GPT)：100 IU/L 以下
 - ⑧ 血清クレアチニン：1.2 mg/dL 以下
 - ⑨ クレアチニンクリアランス：60 mL/min 以上*

*24 時間蓄尿によるクレアチニンクリアランスを実測した場合は、その値を用いる。

実測値がない場合は、以下の Cockcroft-Gault 推定式を用いて推定値を算出する。

クレアチニンクリアランス推定値 = $[(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}] / [72 \times \text{血清クレアチニン値}]$ (女性の場合はさらに得られた値を 0.85 倍する)

⑩ 尿蛋白：1+以下

⑪ INR：1.5 以下

- 9) 3 か月以上の生存が期待される症例
- 10) 患者本人から文書による同意が得られている症例

0.4 除外基準

以下の基準に該当する症例を本試験の対象から除外する。

- 1) 重篤な薬剤過敏症の既往歴を有する症例
- 2) 妊婦あるいは妊娠している可能性のある女性、あるいはパートナーの妊娠を希望する男性
- 3) 活動性の感染症を有する症例 (発熱 38°C 以上)
- 4) 重篤な合併症のある症例 (間質性肺炎又は肺線維症、腎不全、肝不全、コントロール不良の糖尿病、コントロール不良の高血圧など)
- 5) 著しい心電図異常が認められる症例、または臨床上問題となる心疾患 (心不全、心筋梗塞、狭心症) を有する症例
- 6) 消化管潰瘍又は出血のある症例
- 7) 感覚性の神経障害を有する症例
- 8) 重篤な下痢のある症例
- 9) 治療を必要とする腹水や胸水のある症例
- 10) 脳転移を有する症例、または臨床症状から脳転移を疑う症例
- 11) 登録前 6 か月以内に消化管穿孔の既往がある症例 (閉塞性大腸癌による消化管穿孔は登録可とする)
- 12) 血栓塞栓症、脳梗塞 (無症状のラクナ梗塞は登録可とする)、肺梗塞、間質性肺炎の既往がある症例
- 13) 登録前 28 日以内に手術 (埋め込み型中心静脈リザーバー造設術は登録可とする) を受けた症例
- 14) 先天性出血素因、凝固系異常のある症例
- 15) 抗凝固系薬剤が投与されている症例 (低用量のアスピリン(325mg/日未満)は登録可とする)
- 16) 無病期間が 5 年未満の活動性の多重がんを有する症例 (治癒した皮膚基底細胞癌と子宮頸癌、あるいは内視鏡的粘膜切除により治癒が確認された胃癌、食道癌、大腸 pM 癌の症例は登録可とする)
- 17) 補助化学療法として L-OHP を含む治療がなされている症例
- 18) ステロイド剤の継続的な全身投与を受けている症例
- 19) 担当医が本試験の参加に不相当と考える症例

- 20) 咯血（2.5ml以上の鮮血の咯血）の既往のある症例
- 21) L-OHP, BV, TS-1, 5-FU, I-LV の投与禁忌である症例
- 22) 内視鏡が通過しないような高度狭窄を伴う原発巣を有する症例（但し、原発巣の切除あるいは人工肛門の造設を行った症例は登録可とする）
- 23) 画像にて確認できる腹膜転移を有する症例

0.5 試験薬

| | |
|---------------------------------|-------|
| 一般名 | 略名 |
| テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤・顆粒剤 | TS-1 |
| オキサリプラチン注射用 | L-OHP |
| ベバシズマブ（遺伝子組換え）注 | BV |

0.6 試験のデザイン

臨床第Ⅱ相試験

0.7 投与方法

SOX+BV療法

Day1にBVを90分かけて点滴静注した後、L-OHPを2時間かけて点滴静注する。TS-1はday1の夕食後からday15の朝食後まで1日2回（朝・夕食後）経口投与し、その後7日間休薬する。BVの投与は、初回投与の忍容性が良ければ、2回目の投与を60分で行っても良い。さらに2回目の忍容性も良ければそれ以降は30分投与とすることができる。

投与量は、L-OHPを130mg/m²、TS-1は体表面積に合わせ40-60 mg/回（80-120 mg/day）、BVは7.5mg/kgとする。

3週を1コースとして、試験治療中止基準に該当するまで投与を繰り返す。

TS-1の1日投与量

| 体表面積 | TS-1投与量（テガフル相当量） |
|--|-------------------------|
| 1.25m ² 未満 | 40mg/回×2/day〔80mg/day〕 |
| 1.25m ² 以上～1.5m ² 未満 | 50mg/回×2/day〔100mg/day〕 |
| 1.5m ² 以上 | 60mg/回×2/day〔120mg/day〕 |

0.8 予定症例数と試験期間

目標被験者数：55例

試験期間：5年（承認日～2016年1月31日）

登録期間：2年（承認日～2013年1月31日）

追跡期間：登録終了後3年（登録終了～2016年1月31日）

[症例数設定根拠]

本試験 Primary endpoint は抗腫瘍効果（奏効率）とした。本試験と同じ大腸癌肝転移例で実

施された BOXER 試験での XELOX+Bevacizumab 療法の奏効率は 78%であった。また、早期再発の high risk 因子を有した潜在的に切除可能な転移性大腸癌を対象とした術前化学療法としての XELOX+Bevacizumab 試験での奏効率は 73.2%であった。1st line の患者を対象として実施されている FOLFOX/XELOX の治療に Bevacizumab を併用した NO16966 試験の奏効率の結果をみると、プラセボ併用群では 49%、Bevacizumab 併用群では 47%であり、Bebacizumab の奏効率に対する上乗せ効果はみられていない。しかし、AVF2192g 試験では FU/LV への Bev 上乗せ効果が検証されており、その時の奏効率は 26%と報告されている。SOX 療法においては、日本と韓国で P II 試験の結果が報告されており、奏効率はそれぞれ 50%、54%であった。

そこで大腸癌肝転移例に対する術前での SOX+Bev 療法による有効性の検討を目的とする本試験では、閾値奏効率を 30%、期待奏効率を 50%と設定し、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ の条件で、不適格例を鑑みて必要症例数は 55 例と算出された。

0.9 問い合わせ先

研究事務局:

檜井孝夫、小林 剛

広島大学病院 消化器外科

〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3

TEL : 082-257-5222、FAX 082-257-5224

E-mail : tsukoba@hiroshima-u.ac.jp

平日 9~17 時(国民の祝日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)