

「EGFR 陽性及び KRAS codon G13D の進行・再発の結腸・直腸癌に対する BSC (Best Supportive Care) と Cetuximab (Erbix) と Irinotecan+ Cetuximab (Erbix) 併用療法のランダム化比較第 II 相試験」に関する研究計画書

申請者 (実施責任者)

所 属 埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科

氏 名 石橋敬一郎

1. 背景, 意義, 目的

抗EGFR抗体 (セツキシマブ, パニキシマブ) はKRAS野生型での治療効果は報告され, 現在の標準治療となっているが, 変異型には治療効果がないため, 現時点では推奨されていない. しかし, 変異型の中でもcodon G13D変異に対して, Cetuximab の感受性があることが示唆される報告が報告された¹⁾. De Roock らはCetuximab 単剤療法およびCetuximab と化学療法併用療法の治療を受けた579 症例を対象にサブセット解析を行い, 他のKRAS 遺伝子変異とKRAS codon G13D には有効性に差があることを報告している. G13D の変異がある患者群の生存期間中央値は7.6 ヶ月(95%CI:5.7-20.5)であり, その他のKRAS遺伝子変異のある患者群の生存期間の5.7 ヶ月(95%CI:4.9-6.8)と比べて有意に延長し, ハザード比は0.50(95%CI:0.31-0.81, $p=0.005$)であった. また無増悪生存期間中央値は, G13D の変異がある患者群で4.0 ヶ月(95%CI:1.9-6.2), その他のKRAS 遺伝子変異のある患者群で1.9 ヶ月(95%CI:1.8-2.8)であり, HRは0.51(95%CI:0.32-0.81, $p=0.004$)であった. またCetuximab 非使用例において生存期間中央値および無増悪生存期間中央値は, 3.6 ヶ月及び1.7 ヶ月, Cetuximab 単剤療法においては, 6.7 ヶ月及び1.8 ヶ月であり, Cetuximab と化学療法併用療法においては, 10.6 ヶ月および4.1 ヶ月であった.

現在までに報告されているCetuximab 治療のKRAS codon G13D については, retrospective 解析結果であり, prospective 解析の報告がないため, その意義は明らかになっていない. KRAS codon G13D に対する1st-line および2nd-line 治療のFOLFOX およびFOLFIRI 療法後の再発症例については治療選択が限られ, 支持療法などの行っているのが現状であり, 新たな治療薬開発や他の治療選択肢が切望されている. KRAS 野生型の1st-line および2nd-line 治療のFOLFOX およびFOLFIRI 療法後の再発症例に対しては, 現状Cetuximab 療法やIrinotecan+Cetuximab 療法が用いられているが, KRAS codon G13D に対しCetuximab治療やIrinotecan+Cetuximab 療法の有効性については明らかになっておらず, そのどちらが有用であるかも不明である. そこで今回我々はEGFR 陽性・KRAS codon G13D の進行・再発結腸・直腸癌のIrinotecan 治療抵抗性となった症例におけるBSC とCetuximab 療法, Irinotecan+Cetuximab 療法について安全性及び有効性を探索するための比較臨床第II 相試験を計画した.

EGFR 陽性及びKRAS codon G13D の進行・再発の結腸・直腸癌に対するBSC, Cetuximab 療法, Irinotecan+Cetuximab 併用療法の無増悪生存期間を主要評価項目とした有効性を評価すると共に安全性を比較検討することを目的とする.

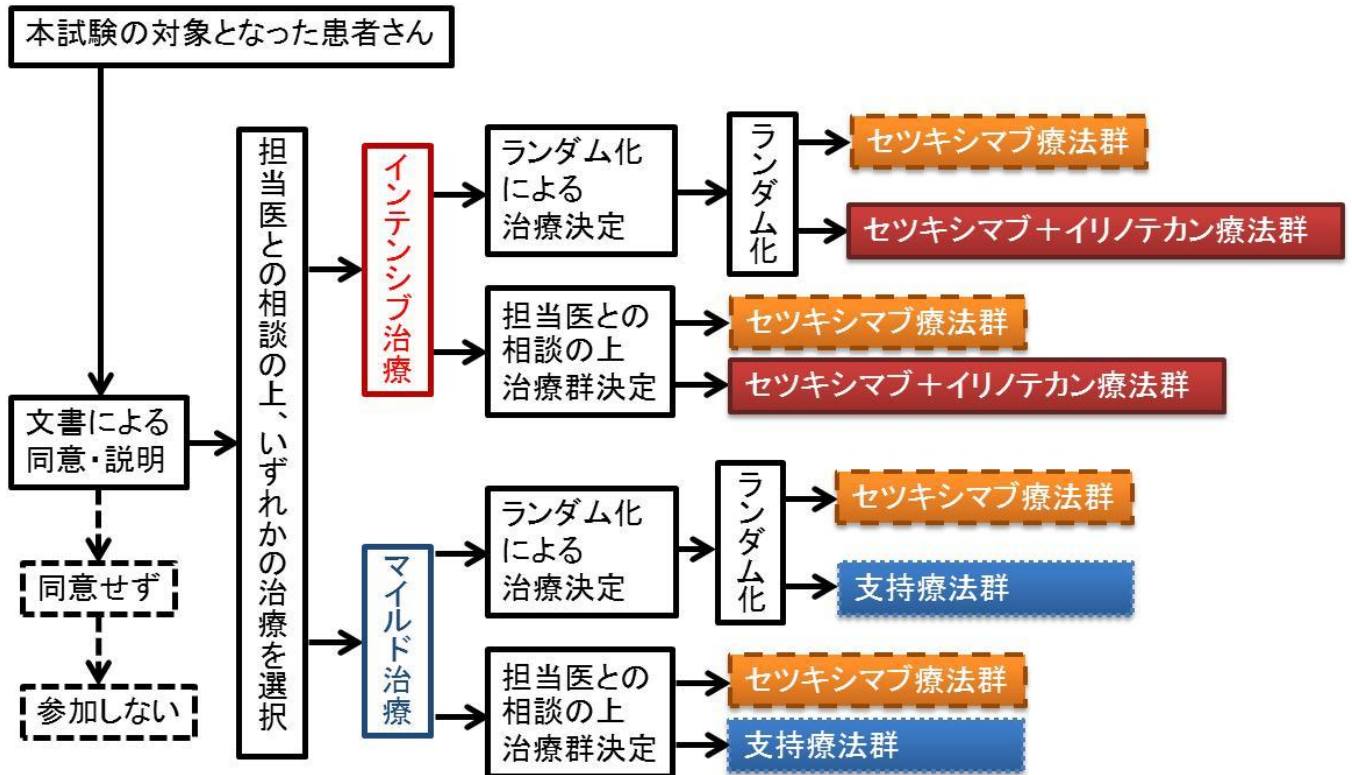
2. 方法

対象：EGFR 陽性及びKRAS codon G13D の進行・再発の結腸・直腸癌

試験デザイン：

- (1) 試験の種類：探索的三群比較試験（中央登録方式）
- (2) 試験デザイン：ランダム化による治療方法決定の選択肢を含む患者選択による非ランダム化比較試験

研究の概要（フローチャート）



評価項目

- (1) 主要評価項目：無増悪生存期間
- (2) 副次的評価項目：抗腫瘍効果（奏効率）、全生存期間、部位別奏効率、病勢コントロール率、安全性（有害事象の発現頻度と重症度）

3. 研究期間

症例登録期間：倫理委員会承認後～2015年4月30日

研究期間：倫理委員会承認後～2016年4月30日

4. 予定症例数

ランダム化による治療方針決定を選択症例が全国で60例. 当科ではランダム化による治療方針決定と、担当医と相談の上治療群決定をあわせて、この期間に5例を登録する予定.

5. 研究実施場所

消化管・一般外科外来または病棟

6. 患者選択基準・除外基準，研究に参加されなかった場合の治療について

患者選択基準

- (1) 病理組織学的に結腸癌あるいは直腸癌であることが確認された症例
- (2) 原発巣または転移巣組織において免疫組織化学的染色でEGFR 陽性が確認されている症例
- (3) 原発巣または転移巣組織においてKRAS codon G13D が確認されている症例
- (4) Irinotecan 治療抵抗性となった2nd line 以降の症例
- (5) 年齢：20 歳以上の症例
- (6) PS：0～1（ ECOG performance status score ）の症例
- (7) 測定可能な標的病変を有する症例（ RECIST ver1.1 に準拠：CT で20mm \leq 又はヘリカルCT で10mm \leq 、短径15mm 以上のリンパ節病変 ）
- (8) 主要臓器（ 骨髄、肝、腎など ）の機能が十分に保持されている症例
- ① 白血球数： $\geq 3,000/\text{mm}^3$ 、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 血清総ビリルビン： \leq 施設正常値上限(ULN)の2 倍
- ⑤ AST（ GOT ）およびALT（ GPT ）： \leq 施設正常値上限（ ULN ）の2 倍（ 肝転移を有する症例は、5 倍とする ）
- ⑥ 血清クレアチニン： \leq 施設正常値上限（ ULN ）の2 倍
- (9) 本併用療法投与開始日より3 ヶ月以上の生存が期待される症例
- (10) 患者本人より文書による同意が得られた症例

除外基準

- (1) 重篤な骨髄抑制を有する症例
- (2) 重篤な感染症を合併している症例
- (3) 下痢（水様便）のある症例
- (4) 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
- (5) 心疾患またはその既往歴を有する症例
- (6) 間質性肺炎またはその既往歴および肺線維症を有する症例
- (7) 腸管麻痺、腸閉塞を有する症例
- (8) 黄疸を有する症例
- (9) アタザナビル硫酸塩を投与中の症例
- (10) 重篤な過敏症の既往を有する症例
- (11) Irinotecan 塩酸塩の過敏症の既往を有する症例
- (12) 妊婦または妊娠している可能性のある症例および授乳婦

- (13) 重篤な合併症（腎不全、肝不全、高血圧、高カルシウム血症等）を有する症例
- (14) 症状を有する脳転移症例
- (15) 活動性の重複がんを有する症例
- (16) その他、試験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した症例

研究に参加されなかった場合の治療について

研究に参加されなかった場合は best supportive care を行う。

7. 期待される利益及び不利益，危険性

この「臨床試験」では、未承認薬の開発治験とは異なり、すでに厚生労働省により認められた抗がん剤を組み合わせでの大腸がんの治療を行います。この試験中に有害事象が生じた場合は、通常の保険診療の範囲内で、最善かつ必要な治療を行う。有害事象の発現は実地医療と同様の程度で起こりうることであり、試験に参加したという理由で変わるものではない。逆に、計画書(p.21-)に記載されたとおり、減量、中止規準を設け、試験グループ内での徹底を行い、実地医療よりも頻回なモニターを行うことにより、有害事象の発現リスクを下げること、有害事象の重篤化を防ぐことが可能であると考えられる。また、データの解析は匿名化のもとで行われているため、個人情報漏洩する可能性はない。

8. 有害事象への対応

この試験中に有害事象が生じた場合は、通常の保険診療の範囲内で、最善かつ必要な治療を行う。

9. 費用について

本研究で行われる治療は通常の保険診療の範囲で行われる。患者の金銭的利益、不利益は一切生じない。

10. 資料の取扱い

本研究で利用する試料は腫瘍のパラフィン包埋ブロックから切り出した切片のみである。KRAS 遺伝子解析に用いた試料は検査会社で検査終了後ただちに破棄される。また、各施設で実施された KRAS 遺伝子変異検査が多種多様（施設ごとで依頼検査会社や解析法に違いがあるため）、可能な限り統一された遺伝子変異検査にて codon G13Dであることを再度確認するため、山口大学医学部附属病院臨床検査部にて再度解析を行う。解析に用いられた試料は、研究修了と共に山口大学で破棄される。

11. 人権への配慮と個人情報の保護

「ヘルシンキ宣言」、 「臨床研究に関する倫理指針」 に従って人権擁護の配慮に努める。研究に必要なデータベースの連結可能匿名化は本研究に参加しない熊谷洋一准教授が行なう（対応表はインターネットと接続されていないコンピューター内で厳重に管理する）。研究で得られたデータは、当院の個人情報保護責任者である病理部 田丸 淳一教授のもとで厳重に管理される。

12. 利益相反

本試験の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しない。

13. 知的財産権

本研究で得られた結果から特許などの知的財産権が生み出された場合、その権利は研究者に帰属する。

14. 対象者に理解を求め同意を得る方法

対象者に対し説明者（研究実施責任者および共同研究者）が書類（添付資料②）を用い、外来あるいは病棟のプライバシーの保たれた場所で説明する。説明時期はすべての治療の開始前とする。本研究の目的及び方法、予想される利益と不利益、研究的側面の説明、個人情報保護、本研究に同意しなくても不利益を受けないこと、同意した場合でも随時撤回できることなどについて説明し、承諾を得た場合、本人より署名を得る（添付資料②）。

15. 医学上の貢献の予測

Codon G13D患者に対するcetuximabの有用性が証明できれば、現在の標準治療にfailureし、後治療の選択肢がないCodon G13D患者に対する、新しい治療法が確立する。

16. 研究代表者、当センター研究責任者・実施者

研究代表者：

愛知医科大学病院 臨床腫瘍センター 教授 三嶋秀行

当センター研究責任者：

埼玉医科大学総合医療センター 消化管一般外科 准教授 石橋敬一郎

実施者：

埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	教授	石田秀行
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	傍島 潤
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	松澤岳晃
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	幡野 哲
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	田島雄介
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	近 範泰

参考文献

De Roock W, et al. Association of KRAS p.G13D Mutation With Outcome in Patients With Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer Treated With Cetuximab. JAMA 2010 ;304(16):1812-20