

研究課題：「治癒切除不能な進行・再発大腸癌患者の二次治療に対する

XELIRI+Bevacizumab 療法の有効性・安全性に関する研究- capecitabine 及び

bevacizumab の Beyond Progression Disease -」に関する計画書

研究実施責任者

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科

石橋敬一郎

【背景】

切除不能進行再発大腸癌を対象とした V308 試験では、FOLFIRI 療法増悪後の FOLFOX 療法により MST21.5 ヶ月、FOLFOX 療法増悪後の FOLFIRI 療法により MST20.5 ヶ月 ($p=0.99$) であったと報告され、切除不能進行再発大腸癌に対する 1 次治療は、2 週間間隔の FOLFOX 療法及び FOLFIRI 療法が標準治療とされた。その後、FOLFOX 療法と XELOX 療法 (FOLFOX 療法の 5-FU 持続静注、急速静注、I-LV (以下、5FU/LV) をカペシタビンに置き換えた) の非劣勢を検証すること、FOLFOX/XELOX 療法にベバシズマブの上乗せによる優越性を検証する 2×2 デザインの第Ⅲ相臨床試験 (NO16966 試験) において、主要評価項目である PFS において、FOLFOX 療法に対する XELOX 療法の非劣性と、ベバシズマブ併用による PFS の優越性が証明された。この結果から、FOLFOX±ベバシズマブ同様に XELOX±ベバシズマブも切除不能進行再発大腸癌の標準治療と位置付けられ、経口抗がん剤を含む治療により 3 週間隔の治療が可能となった。Schick R らはカペシタビン：1600mg/m²/day の 2 週間投与 1 週間休薬、CPT-11：200mg/m² (Day1 投与) の 3 週間間隔の XELIRI+ベバシズマブ療法と XELOX+ベバシズマブ療法を比較検討するランダム化第Ⅱ相臨床試験が実施し、主要評価項目の 6 ヶ月時点の PFS において同等の効果を確認すると共にその安全性を確認した。更に、Ducreux M らはカペシタビン：2000mg/m²/day の 2 週間投与 1 週間休薬、CPT-11：200mg/m² (Day1 投与) の 3 週間間隔の XELIRI+ベバシズマブ療法と FOLFIRI+ベバシズマブ療法の非劣性を検証するランダム化第Ⅱ相臨床試験を実施し、主要評価項目の PFS において同等の効果を確認すると共にその安全性を確認した。本邦では、2009 年にカペシタビンが治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に承認され XELOX±ベバシズマブ療法は、3 週サイクルの治療法である点や必ずしもポートの増設を必要としない治療法である特徴から、FOLFOX±ベバシズマブ療法に替わる治療法として実地臨床において汎用されている治療法であるが、増悪後の治療としては FOLFIRI 療法±分子標的薬が大腸癌治療ガイドラインで推奨されており、2 週サイクルの治療でポートの増設が必要な治療に変更となる問題点がある。

また、ベバシズマブの継続投与については、2007 年の ASCO (米国臨床腫瘍学会) で報告された米国を中心とした観察研究である BRiTE 試験で、1 次治療のベバシズマブ併用療法で増悪の認められた患者に、2 次治療にベバシズマブを含まない治療を行った群の全生存期間が 19.9 ヶ月であったのに対し、ベバシズマブ治療を継続した群では 31.8 ヶ月であった。

また、多変量解析の結果、二次治療の生存に対するインパクトにおいて、セツキシマブ治療のハザード比 0.89(0.75-1.06, p=0.724)で、統計学的に有意な予後規定因子として認められなかったのに対し、ベバシズマブ継続投与はハザード比 0.53(0.45-0.62, p<0.001)と統計学的有意差をもって予後規定因子であることが示唆された。更には、2010年の ASCO で報告された観察研究である ARIES 試験では、ベバシズマブを継続投与した群の SBP (Survival Beyond Progression : 初回 PD の 2 ヶ月後から死亡までの期間) は 14.1 ヶ月、ベバシズマブを含まない治療をした群では 7.5 ヶ月と報告され、BRiTE 試験と同様に一次治療から二次治療にかけてベバシズマブを継続投与することで生存期間を延長させる可能性を示唆する結果が再現された。

以上より、本試験では一次治療で XELOX+ベバシズマブ療法が施行され病勢進行が確認された患者及び不耐の患者を対象に、二次治療における XELIRI+ベバシズマブ療法の有効性、安全性について検討することで、1 次治療から 2 次治療に掛けてポートの増設を必要としない治療法及び 3 週サイクルの治療法を確立し、切除不能進行再発大腸癌患者の QOL 向上に寄与できることが期待できる。

【試験の目的】

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対し、1 次治療において XELOX+ベバシズマブ療法を施行し、病勢進行 (PD) が確認された患者、または不耐の患者を対象に 2 次治療における XELIRI+ベバシズマブ療法の有効性・安全性を評価する。

【試験デザイン】

(1)対象

埼玉医科大学総合医療センター消化管・一般外科で治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者のうち、本研究についての同意が得られた症例とする。詳細な適格基準および除外基準は実施計画書（以下、計画書）（添付資料③） p.18-19 参照

(2)登録

試験担当医は対象患者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、本研究の対象症例の同意を得た後、研究事務局に「症例登録票」（計画書参照）に必要事項をすべて記入の上 FAX する（中央登録方式）。当院での管理は、匿名化番号対照表（添付資料④）を用い、匿名化を行う。匿名化はデータマネージャーの資格を有する医局秘書（小山覚巳）が熊谷洋一准教授の監督のもとで行い、対応表はインターネットに接続されていない消化管・一般外科のコンピューター内に保管される。匿名化されたデータベースは解析時を除き、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。

適格性、症例番号が試験担当医宛 FAX で返信される。これらの番号は各種記録用紙に記入し、関係書類は保管しておく。登録に関する詳細は計画書 p.20 参照。

(3)方法

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対し、1次治療においてXELOX+ベバシズマブ療法を施行し、病勢進行（PD）が確認された患者、または不耐の患者を対象に2次治療においてTri-weeklyのXELIRI+ベバシズマブ療法を施行する。なお、治療薬の用量変更は計画書p22-【7.3.治療変更基準】に従って行う。登録後14日以内にプロトコール治療を開始し、PDが確認されるまで繰り返す。

XELIRI+ベバシズマブ療法

以下のレジメンを3週間1サイクルとし、PDまで繰り返す。

表. XELIRI+ベバシズマブ療法

薬剤	投与量	投与方法	投与日
ベバシズマブ	7.5mg/kg	div	90分-初回（60分-2回目、30分-3回目） day1
イリノテカン	200mg/m ²	div	90分 day1
カペシタビン	1600mg/m ²	p.o	分2 day1-15

前治療でカペシタビンの用量が1,600mg/m²を下回った時は、その用量にて治療を開始する。

ベバシズ
↓
マブ
7.5mg/kg
CPT-11
↓
200mg/m²

Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
朝		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●						
夕	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●							

カペシタビンを1回 800mg/m²を1日2回 2週間投与1週間休薬

カペシタビンの1日投与量

体表面積	1日あたりの投与量	1日投与錠数（1日2回：朝/夕）
<1.31m ²	2,100mg	7（3錠/4錠）
1.31-1.49m ²	2,400mg	8（4錠/4錠）
1.50-1.68m ²	2,700mg	9（4錠/5錠）
1.69-1.86m ²	3,000mg	10（5錠/5錠）
1.87-2.04m ²	3,300mg	11（5錠/6錠）
≥2.05m ²	3,600mg	12（6錠/6錠）

(4)症例数・試験期間

集積目標症例数は全国 30 例である。症例の集積期間は倫理委員会承認後から 2014 年 12 月までと計画されている。観察期間は最終登録から 2 年間(2016 年 12 月まで)とする。埼玉医科大学総合医療センター消化管・一般外科では倫理委員会の承認後、10 例の集積・参加を予定している。

(5)評価項目、データ収集・解析

奏効率 (Overall Response Rate : ORR) を主要評価項目とする。

副次的評価項目は以下のとおりである。(1)全生存期間 (Overall survival : OS) (2)1次治療からの生存期間 (Total Survival) (3)無増悪生存期間 (Progression free survival : PFS) (4)安全性 (Safety) である。安全性の解析に血液検査を行うが、通常の診察の一環として行い、その検体は中央検査室で測定し、そのまま検体を通常通り破棄する。

(6)同意取得について

登録に先立って、対象者に対し説明者 (研究実施責任者およびその他の消化管・一般外科の共同研究者) が書類を用い、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。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、個人情報の保護、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。

(7)本研究によって生ずる個人への不利益及び危険性

計画書(p.28-)に記載された有害事象の発現が想定される。しかしながら、これ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.29-)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で、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。

(8)研究実施体制

研究組織は、以下とする。

<研究実施責任者>

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

<研究実施者>

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 教授 持木 彫人

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

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 講師 福地 稔

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 桑原 公亀

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 近 範泰

<質問等の連絡先>

外科外来：049-228-3618 担当者：石橋敬一郎

(9)知的財産権に帰属

知的財産権は群馬大学大学院病態総合外科学臨床研究 Group に属す。

(10)利益相反

本研究は群馬大学大学院病態総合外科学臨床研究Groupの研究資金を用いて実施するもので、金銭的な利益やそれ以外の個人的利益のために専門的な判断を曲げるようなことはない。また企業との雇用関係ならび親族、師弟関係等の個人的な関係もなく、利益相反はない。

参考文献

- (1) Tournigand C, et al: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol 2004;22:239-37
- (2) Saltz L, et al: Bevacizumab(Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: Updated efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2007;25(June 20 Suppl.):170s(Abstract 4028)
- (3) Schick R, et al: Activity of the combination of bevacizumab(Bev) with capecitabine/irinotecan(CapIri/Bev) or capecitabine/oxaliplatin(CapOX/Bev) in advanced colorectal cancer(ACRC): A randomized phase II study of the AIO Colorectal Study Group(AIO trial 0604).ASCO 2008:Abstract 4030
- (4) Ducreux M, et al: Efficacy and safety of bevacizumab(BEV)-based combination regimens in patients with metastatic colorectal cancer(mCRC): Randomized phase II study of BEV+FOLFIRI versus BEV+XELIRI(FNCLCC ACCORD 13/0503 study). ASCO 2009:Abstract 4086
- (5) Grothey A, et al: Bevacizumab Beyond First Progression Is Associated With Prolonged Overall Survival in Metastatic Colorectal Cancer: Results From a Large Observational Cohort Study(BRiTE). J Clin Oncol 2008;26:5326-34
- (6) Cohn AL, et al: Bevacizumab(BV) Treated Patients(pts) with Metastatic Colorectal Cancer(mCRC): Results from ARIES Observational Cohort Study(OCS) and Confirmation of BRiTE Data on BV Beyond Progression(BBP). ASCO 2010:Abstract 9596