

JFMC50-1701-C6

研究課題:

ロンサーフ(TFTD)使用症例の後ろ向き観察(コホート)研究

## 研究実施計画書

研究代表者／プロトコール提案者

沖 英次 九州大学大学院 消化器・総合外科

山崎 健太郎 静岡県立静岡がんセンター 消化器内科

公益財団法人がん集学的治療研究財団

Ver.1.0 2017年2月16日

Ver.1.1 2017年5月12日

## 目次

0. 研究概略.....	3
0.1. 研究デザイン .....	3
0.2. 目的 .....	3
0.3. 対象症例.....	3
0.4. 目標症例数および研究期間.....	4
0.5. 問い合わせ先 .....	4
1. 目的 .....	5
2. 背景.....	6
2.1. 切除不能・進行再発大腸癌における全身治療 .....	6
2.2. Regorafenib.....	6
2.3. TAS-102 .....	7
2.4. 本研究実施の根拠 .....	7
3. 対象症例.....	7
4. 研究の方法 .....	8
4.1. 研究デザイン .....	8
4.2. 症例登録および転帰調査 .....	8
4.3. 観察項目 .....	8
4.4. 標本の取り扱い .....	9
5. エンドポイントの定義.....	9
5.1. 全生存期間(OS) .....	9
6. 本研究で用いる定義.....	9
6.1. 大腸の区分(大腸癌取扱い規約《第8版》より抜粋).....	9
6.2. 壁深達度[T] (大腸癌取扱い規約《第8版》より抜粋) .....	9
6.3. リンパ節転移[N] (大腸癌取扱い規約《第8版》より抜粋).....	10
6.4. 遠隔転移[M] (大腸癌取扱い規約《第8版》より抜粋) .....	10
6.5. 肝転移[H] (大腸癌取扱い規約《第8版》より抜粋) .....	10
6.6. 腹膜転移[P] (大腸癌取扱い規約《第8版》より抜粋).....	10
6.7. 肺転移[PUL] (大腸癌取扱い規約《第8版》より抜粋) .....	10
6.8. 進行度分類(Stage) (大腸癌取扱い規約《第8版》より抜粋).....	11
6.9. 組織型 (大腸癌取扱い規約《第8版》より抜粋) .....	11
6.10. Performance Status(PS) (ECOG CTC Ver.2.0).....	12
7. 本研究で用いる中止基準 .....	12
7.1. RECIST PD.....	12
7.2. RECIST PD 以降の画像における腫瘍増悪 .....	14
7.3. 腫瘍マーカーの増加(CEA、CA19-9).....	14
7.4. 7.1. -7.3. 以外の臨床的に増悪を疑う所見 .....	14
7.5. 有害事象.....	14
7.6. その他 .....	14
8. 統計学的事項 .....	14
8.1. 解析対象集団の定義.....	14
8.2. 主解析 .....	14
8.3. 目標症例数とその設定根拠 .....	15
8.4. 研究期間.....	15
9. 研究の中止 .....	15

10.データの収集および保存.....	15
10.1.データの収集.....	15
10.2.記録の保存.....	15
11.倫理的事項.....	15
11.1.遵守すべき諸規則.....	15
11.2.インフォームド・コンセント.....	16
11.3.個人情報の保護と患者識別.....	16
11.4.プロトコルの遵守.....	16
11.5.施設審査委員会(Institutional Review Board:IRB)の承認.....	16
11.6.一般的な問い合わせおよび苦情の受付.....	16
12.研究の費用負担と補償.....	16
12.1.資金源および財政上の関係.....	16
12.2.本研究に関する費用.....	16
12.3.利益相反に関する事項.....	16
12.3.1. 利益相反状態の開示対象企業.....	16
12.4.健康被害に関する補償.....	17
13.研究実施計画書の遵守および研究実施計画書の変更.....	17
13.1.研究実施計画書の遵守.....	17
13.2.研究実施計画書の変更.....	17
13.3.本研究の進捗状況等の報告.....	17
14.研究成果の帰属.....	17
15.本試験に関する情報公開.....	17
16.研究成果の公表.....	17
17.研究組織.....	18
17.1.研究代表者／プロトコル提案者.....	18
17.2.アドバイザー.....	18
17.3.プロトコル委員.....	18
17.4.統計解析責任者.....	18
17.5.研究事務局.....	18
17.6.データセンター.....	18
18.研究参加施設.....	18
19.参考文献.....	19

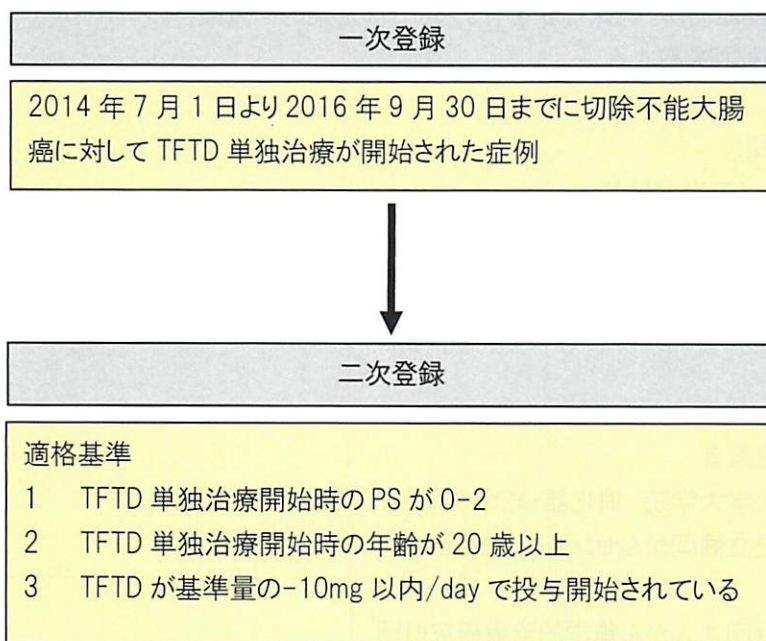
別紙 1 :JFMC50-1701-C6 参加施設名簿

## 0. 研究概略

### 0.1. 研究デザイン

後ろ向きコホート研究

図1 シェーマ



### 0.2. 目的

実臨床下におけるTFTDの中止理由(RECIST PD、RECIST PD以降の画像における腫瘍増悪、Clinical PD[腫瘍マーカーの増加、その他臨床的に増悪を疑う所見]、有害事象、その他)を後ろ向きコホート研究により調査し、どのような症例がTFTDにより長期生存を得ることができているのかを明らかにする。

#### 主要評価項目

TFTDのそれぞれの中止理由(RECIST PD、RECIST PD以降の画像における腫瘍増悪、Clinical PD[腫瘍マーカーの増加、その他臨床的に増悪を疑う所見]、有害事象、その他)による全生存期間の違いを比較する。

#### 副次評価項目

TFTD前治療と全生存期間の検討

TFTD後治療と全生存期間の検討

### 0.3. 対象症例

2014年7月より2016年9月30日の間に切除不能大腸癌に対してTFTD単独治療が開始された症例\*

\*観察研究の対象となる期間(2014年7月より2016年9月30日の間)にTFTD単独治療が開始された症例(一次登録例)のうち、実際の解析対象となる症例(二次登録例)の割合を明らかにする目的に二段階登録を行う。

#### 適格基準:

- ① TFTD単独治療開始時のPSが0-2
- ② TFTD単独治療開始時の年齢が20歳以上
- ③ TFTDが基準量の-10mg以内/dayで投与開始されている。

#### 除外基準:

- ① TFTD 単独治療開始時に、活動性の多重複癌を有する。無病期間が 5 年以上の異時性多重複癌や、局所治療により治癒と判断される carcinoma in situ (上皮内癌)もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の多重複癌に含めない。
- ② TFTD 単独治療開始時に、活動性の感染症を有する。
- ③ TFTD 単独治療開始時に、重篤な合併症を有する(コントロール困難な糖尿病、NYHAI 度以上の心不全、腎不全、肝不全など)。
- ④ TFTD 単独治療開始時に、臨床症状を有するまたは定期的な投薬(マンニトールやステロイド、抗てんかん薬など)が必要な脳転移を有する。

#### 0.4. 目標症例数および研究期間

目標症例数 : 1200 例 (二次登録)\*

総研究期間 : 倫理委員会承認日(2017 年 2 月 16 日)~2019 年 6 月末

\*登録症例数が目標症例数に満たない場合は、「対象症例の TFTD 単独治療が開始された期間(2014 年 7 月より 2016 年 9 月 30 日の間)」を 3 ヶ月間延長する(2014 年 7 月より 2016 年 12 月 31 日の間)。

#### 0.5. 問い合わせ先

研究代表者/プロトコル提案者

沖 英次 九州大学大学院 消化器・総合外科(第二外科)

山崎 健太郎 静岡県立静岡がんセンター 消化器内科

研究事務局 : 公益財団法人がん集学的治療研究財団  
〒136-0071 東京都江東区亀戸 1-28-6 タニビル 3F  
TEL:03-5627-7593  
FAX:03-5627-7595  
E-mail:jfmc@jfmc.or.jp

データセンター : 公益財団法人がん集学的治療研究財団  
〒136-0071 東京都江東区亀戸 1-28-6 タニビル 3F  
TEL:03-5627-7594  
FAX:03-5627-7595  
E-mail:jfmc50@jfmc.or.jp

## 1. 目的

実臨床下における TFTD の中止理由 (RECIST PD、RECIST PD 以降の画像における腫瘍増悪、Clinical PD [腫瘍マーカーの増加、その他臨床的に増悪を疑う所見]、有害事象、その他) を後ろ向きコホート研究により調査し、どのような症例が TFTD により長期生存を得ることができているのかを明らかにする。

### 主要評価項目

TFTD のそれぞれの中止理由 (RECIST PD、RECIST PD 以降の画像における腫瘍増悪、Clinical PD [腫瘍マーカーの増加、その他臨床的に増悪を疑う所見]、有害事象、その他) による全生存期間の違いを比較する。

### 副次評価項目

TFTD 前治療と全生存期間の検討

TFTD 後治療と全生存期間の検討

### <調査項目>

#### (1) 中止理由\* (主治医判定)

##### I. 増悪

- ① RECIST PD
- ② RECIST PD 以降の画像における腫瘍増悪
- ③ 腫瘍マーカーの増加 (CEA、CA19-9)
- ④ ①-③ 以外の臨床的に増悪を疑う所見

##### II. 有害事象

##### III. 上記 I および II 以外

※ 「7 本研究で用いる中止基準」を参照のこと

#### (2) 患者背景因子

性別、組織型分類、原発部位、初回治療開始時 (手術を含む) 原発巣の病理学的壁深達度 (不明の場合は臨床的壁深達度) (T) / 初回治療開始時 (手術を含む) 病理学的リンパ節転移 (不明の場合は臨床的リンパ節転移) (N)、TFTD 治療開始時年齢/PS/身長/体重/原発切除の有無/遠隔転移部位/血液検査所見 (好中球数、血小板数、AST、ALT、総ビリルビン、クレアチニン)

#### (3) 治療内容

前治療の内容 (手術、放射線治療を含む)

TFTD 開始用量 / 2 コースまでの投与日数 / 投与量 / 治療効果

TFTD 後治療の内容 / 開始時 PS / 投与薬剤 / 投与開始日および最終投与日 / 総投与日数および開始時投与量 (Regorafenib のみ)

#### (4) 有害事象

有害事象 / 有害反応の評価には「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE v4.0) の日本語訳)」 (以下、CTCAE v4.0-JCOG) を用いる。

白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少、悪心、食欲減退、疲労、血小板減少、下痢、嘔吐、血中ビリルビン増加、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、感染症、口内炎、発熱性好中球減少症、HFS、その他 Grade3 以上の有害事象

#### (5) 転帰

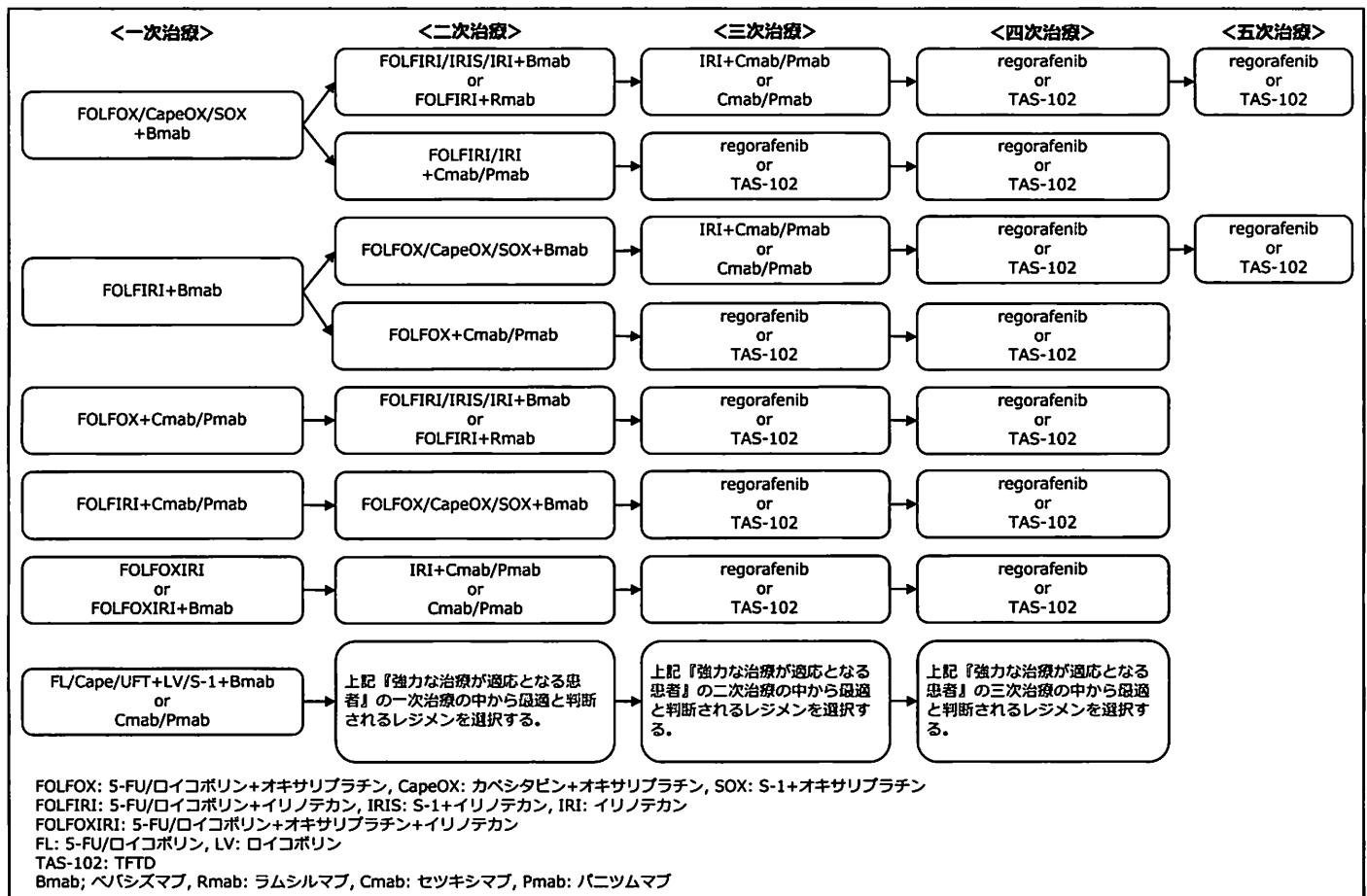
最終生存確認日、死亡日、死因

## 2. 背景

### 2.1. 切除不能・進行再発大腸癌における全身治療

切除不能・進行再発大腸癌における全身治療には 5-FU、オキサリプラチン(L-OHP)、イリノテカン(CPT-11)を含む化学療法と、分子標的薬として、VEGF 抗体である bevacizumab、RAS 遺伝子野生型の症例では抗 EGFR 抗体である cetuximab、panitumumab が標準治療として推奨されている。これらの標準治療を組み合わせ使用し、不応・不耐となった症例に対しては 3 次治療以降としてマルチキナーゼインヒビターである regorafenib あるいはヌクレオシド系抗癌剤である TAS-102 による治療が推奨されている。

図 2 切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法のアルゴリズム  
大腸癌治療ガイドライン医師用 2016 年版を改変



### 2.2. Regorafenib

Regorafenib は様々なシグナル経路を阻害する経口マルチキナーゼ阻害剤である。血管新生に関わる受容体型チロシンキナーゼ (VEGFR 1-3、TIE2) および腫瘍微小環境に関わる受容体型チロシンキナーゼ (PDGFR-β、FGFR)、腫瘍形成に関与する受容体型チロシンキナーゼ (KIT、PDGFR、RET、BRAF) に対する阻害作用を有する[1]。標準化学療法不応・不耐の切除不能・進行再発大腸癌患者を対象に、regorafenib とプラセボを比較した国際共同第 III 相試験 (CORRECT 試験) が実施され[2]。主要評価項目である全生存期間は regorafenib 群では 6.4 ヶ月と placebo 群の 5.0 ヶ月と比較して有意な全生存期間(OS)の延長が認められた (HR 0.77、95%CI 0.64-0.94、p=0.0052)。また、副次評価項目である無増悪生存期間(PFS)(1.9 ヶ月、1.7 ヶ月、HR 0.49、95%CI 0.42-0.58、p<0.0001)にも有意な延長を認めた。奏効率率は両群間で差は認められなかったものの、病勢コントロール率(41.0%、14.9%、p<0.0001)は、regorafenib 群で有意に良好であった[2]。KRAS status 別でも効果は変わらず Regorafenib の有効性が示されている。また本試験には日本からも 100 人が登録(全登録数 760 人)されており、日本人でも Regorafenib の有効性は同等と報告されている[3]。

### 2.3. TAS-102

TFTD(TAS-102)は標準治療無効な切除不能進行・再発大腸癌を対象としたグローバル第Ⅲ相試験(RECOURSE)において、観察期間中央値 8.4 カ月で、TFTD 群の OS 中央値は 7.1 カ月、プラセボ群は 5.3 カ月、ハザード比 0.68(95%信頼区間:0.58-0.81)、 $p < 0.0001$  と有意に TFTD 群で OS が延長されていた。副次評価項目の無増悪生存期間についても、ハザード比 0.48(95%信頼区間:0.41-0.57)、 $p < 0.0001$  で TFTD 群の方が有意に優れていた。奏効率は TFTD 群が 1.6%、プラセボ群が 0.4%、疾患制御率は TFTD 群が 44.0%、プラセボ群が 16.3%だった。日本国内においてはこの第Ⅲ相試験の結果が得られる以前の 2013 年 2 月 27 日に国内承認申請がされている[4]。毒性においても忍容性の高い薬剤であることが報告されており、今後単剤のみならず、他の抗腫瘍薬との併用の検討が予想される。TFTD の主たる毒性は血液毒性であることから、毒性が重複する殺細胞性抗癌剤よりも、毒性が重複しない分子標的治療薬との併用が適する可能性がある。

### 2.4. 本研究実施の根拠

大腸癌領域では、薬剤を使い切ることによって予後改善されることが報告されている[4, 5]。このため、多くの薬剤が使用できる現状となった今、一次治療で使用した新薬の効果を、各種薬剤がクロスオーバーする最終治療まで含めた生存期間の延長として証明することは難しいと考えられている。そこで、新規薬剤の効果を確認するための治験では、後治療のない三次治療以降を対象とすることが多い。この典型的な薬剤がレゴラフェニブおよび TFTD であった。レゴラフェニブは CORRECT 試験により主要評価項目の OS (overall survival)の 中央値は placebo 群 5.0 カ月、Regorafenib 群 6.4 カ月と Regorafenib 群で有意な延長が示されている(HR=0.77、95% CI: 0.64-0.94、 $p=0.0052$ )[1]。一方 TFTD は RECOURSE 試験により TAS-102 群の OS 中央値は 7.1 カ月であり、プラセボ群の 5.3 カ月に比べ有意に延長したことが示されている(ハザード比[HR]:0.68、95%信頼区間[CI]:0.58~0.81、 $p < 0.001$ )[2]。両試験の結果により、双方の薬剤ともに大腸癌三次治療以降に用いられるようになった。これら治験では、画像診断として RECIST 基準に基づき治療判定が行われ、基本的にはこれら診断が重視されて治療変更が行われている。

しかし、実臨床における三次治療の化学療法では、一次治療や二次治療で求められる腫瘍縮小効果ではなく、患者状態(QOL)の維持を目的として化学療法が実施されることが多い。実際レゴラフェニブは、治験では画像診断にともなう PD にて治療中止が行われた率が日本人で 68%であるに対して、PMS データでは 58%であった[3]。また、有害事象中止は治験 14%に対して、PMS データでは 37%と大きな違いがある。TFTD に関しては、RECOURSE 試験では PD 中止が 93%であるが、実際の臨床では画像上の腫瘍縮小効果を来すことが少ないため、治療中止や変更のタイミングを決定することが難しく、さまざまな臨床的判断で治療中止が行われていることが推察される。したがって治験時に得られた臨床効果が実臨床において期待通り再現性が得られる可能性は不明瞭である。そこで、本試験では、実臨床下における TFTD の中止理由(RECIST PD、RECIST PD 以降の画像における腫瘍増悪、Clinical PD[腫瘍マーカーの増加、その他臨床的に増悪を疑う所見]、有害事象、その他)を後ろ向きコホート研究により調査し、どのような症例が TFTD により長期生存が得られているのかを明らかにする。

### 3. 対象症例

以下の基準をすべて満たす 2014 年 7 月 1 日より 2016 年 9 月 30 日の間に切除不能大腸癌に対して TFTD 単独治療が開始された症例\*。

\*観察研究の対象となる期間(2014 年 7 月より 2016 年 9 月 30 日の間)に TFTD 単独治療が開始された症例(一次登録例)のうち、実際の解析対象となる症例(二次登録例)の割合を明らかにする目的に二段階登録を行う。

#### 適格基準:

- ① TFTD 単独治療開始時の PS が 0-2
- ② TFTD 単独治療開始時の年齢が 20 歳以上
- ③ TFTD が基準量の $-10\text{mg}$  以内/day で投与開始されている。



#### 除外基準:

- ① TFTD 単独治療開始時に、活動性の多重複癌を有する。無病期間が 5 年以上の異時性多重複癌や、局所治療により治癒と判断される carcinoma in situ (上皮内癌)もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の多重複癌に含めない。
- ② TFTD 単独治療開始時に、活動性の感染症を有する。
- ③ TFTD 単独治療開始時に、重篤な合併症を有する(コントロール困難な糖尿病、NYHAII 度以上の心不全、腎不全、肝不全など)。
- ④ TFTD 単独治療開始時に、臨床症状を有するまたは定期的な投薬(マンニトールやステロイド、抗てんかん薬など)が必要な脳転移を有する。

## 4. 研究の方法

本研究は切除不能な進行・再発結腸直腸癌症例における TFTD の使用状況と中止理由を検討する後ろ向きコホート研究である。

### 4.1. 研究デザイン

多施設共同後ろ向きコホート研究

### 4.2. 症例登録および転帰調査

本研究の症例登録は EDC システムを採用する。

- (1) 症例登録に際して、担当医師または実務統括責任医師は本研究の Web システム(E-DMS※)にアクセスする。
- (2) 症例登録に際しては、登録画面上で「3.対象症例」を満たし適格と判断され、「4.3.観察項目」を全て入力後、登録番号が発行され、この時点で「適格症例」として登録される。  
なお、一度登録された症例の登録取り消し(データベースからの削除)はできない。重複登録の場合には、いかなる場合も初回の登録情報を採用する。誤登録・重複登録が判明した際には、速やかにデータセンターに連絡する。
- (3) 登録後は、各施設で管理簿を作成する等により被験者識別コードおよび登録番号と登録症例の識別管理を行う。

※E-DMSとはEDC(臨床試験データの電子的取得)システムの名称である。本研究の症例登録はすべて本システムで行う。本システムを利用するためには、個人アカウントおよびパスワードが必要となるので、事前にデータセンターに所定の申請書にて申請する。

### 4.3. 観察項目

担当医師または実務統括責任医師は症例登録時に以下の項目を報告する。

#### (1) 中止理由※ (主治医判定)

##### I. 増悪

- ① RECIST PD
- ② RECIST PD 以降の画像における腫瘍増悪
- ③ 腫瘍マーカーの増加(CEA、CA19-9)
- ④ ①-③以外の臨床的に増悪を疑う所見

##### II. 有事事象

##### III. 上記 I および II 以外

※ 「7 本研究で用いる中止基準」を参照のこと

#### (2) 患者側背景因子

- ① 性別、TFTD 治療開始時年齢/身長/体重

- ② 組織型分類:大腸癌取扱い規約第 8 版に準ずる
- ③ 原発部位:大腸癌取扱い規約第 8 版に準ずる
- ④ 初回治療開始時(手術を含む)原発巣の病理学的壁深達度(不明の場合は臨床的壁深達度)  
:大腸癌取扱い規約第 8 版に準ずる
- ⑤ 初回治療開始時(手術を含む)病理学的リンパ節転移(不明の場合は臨床的リンパ節転移)  
:大腸癌取扱い規約第 8 版に準ずる
- ⑥ TFTD 治療開始時原発切除の有無
- ⑦ TFTD 治療開始時遠隔転移部位
- ⑧ TFTD 治療開始時 PS (ECOG) : 0 / 1 / 2 /  $\geq 3$
- ⑨ TFTD 初回治療開始時 血液検査所見(好中球数、血小板数、AST、ALT、総ビリルビン、クレアチニン)

### (3) 治療内容

- ① TFTD 開始用量/2 コースまでの投与日数/投与量/治療効果
- ② TFTD 前治療の内容/投与薬剤/投与開始日および総投与日数、開始時投与量(Regorafenib のみ)
- ③ TFTD 後治療の内容/開始時 PS/投与薬剤/投与開始日および最終投与日/総投与日数および開始時投与量(Regorafenib のみ)

### 4.4. 標本の取り扱い

本試験では、検体や血液の提出はなく、検討項目はすべて EDC システムへの入力のみとし、原則追跡調査も行わない。

## 5. エンドポイントの定義

### 5.1. 全生存期間(OS)

二次登録例で TFTD 投与開始日を起算日、あらゆる原因による死亡日までの期間(日数)と定義する。解析時に生存している研究対象者については、最終生存確認日をもって打ち切りとする。

## 6. 本研究で用いる定義

### 6.1. 大腸の区分(大腸癌取扱い規約《第 8 版》より抜粋)

大腸を次のごとく 8 領域に区分ける。

#### 結腸

- C (盲腸) : 回盲弁の上唇より尾側の嚢状部。上行結腸との境界は回盲弁の上唇の高さ。
- A (上行結腸) : 盲腸に続き、右結腸曲に至る部分。
- T (横行結腸) : 右および左結腸曲に挟まれた部分。
- D (下行結腸) : 左結腸曲から S 状結腸起始部(ほぼ腸骨稜の高さ)に至る後腹膜に固定された部分。
- S (S 状結腸) : 下行結腸に続く部分で、腸骨稜に対応する部位より岬角の高さまで。

#### 直腸

- RS (直腸 S 状部) : 岬角の高さより第 2 仙椎下縁の高さまで。
- Ra (上部直腸) : 第 2 仙椎下縁の高さより腹膜反転部まで。
- Rb (下部直腸) : 腹膜反転部より恥骨直腸筋附着部上縁まで。

#### [附]

- V (虫垂)
- P (肛門管) : 恥骨直腸筋附着部上縁より肛門縁までの管状部。
- E (肛門周囲皮膚)

### 6.2. 壁深達度[T] (大腸癌取扱い規約《第 8 版》より抜粋)

- TX : 壁深達度の評価ができない。
- T0 : 癌を認めない。

- Tis : 癌が粘膜内(M)にとどまり、粘膜下層(SM)に及んでいない。
- T1 : 癌が粘膜下層(SM)までにとどまり、固有筋層(MP)に及んでいない。
- T1a: 癌が粘膜下層(SM)までにとどまり、浸潤距離が 1000  $\mu$ m 未満である。
- T1b: 癌が粘膜下層(SM)までにとどまり、浸潤距離が 1000  $\mu$ m 以上であるが固有筋層(MP)に及んでいない。
- T2 : 癌が固有筋層(MP)まで浸潤し、これを超えていない。
- T3 : 癌が固有筋層を超えて浸潤している。
- 漿膜を有する部位では、癌が漿膜下層(SS)までにとどまる。
- 漿膜を有しない部位では、癌が外膜(A)までにとどまる。
- T4a: 癌が漿膜表面に露出している(SE)。
- T4b: 癌が直接他臓器に浸潤している(SI/AI)。

### 6.3. リンパ節転移[N] (大腸癌取扱い規約《第 8 版》より抜粋)

- NX: リンパ節転移の程度が不明である。
- N0: リンパ節転移を認めない。
- N1: 腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が 3 個以下。
- N2: 腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が 4 個以上。
- N3: 主リンパ節に転移を認める。下部直腸癌では側方リンパ節に転移を認める。

### 6.4. 遠隔転移[M] (大腸癌取扱い規約《第 8 版》より抜粋)

- M0: 遠隔転移を認めない。
- M1: 遠隔転移を認める。
- M1a: 1 臓器に遠隔転移を認める。
- M1b: 2 臓器以上に遠隔転移を認める。

### 6.5. 肝転移[H] (大腸癌取扱い規約《第 8 版》より抜粋)

- HX: 肝転移の有無が不明。
- H0: 肝転移を認めない。
- H1: 肝転移巣 4 個以下かつ最大径が 5cm 以下。
- H2: H1、H3 以外。
- H3: 肝転移巣 5 個以上かつ最大径が 5cm を超える。

### 6.6. 腹膜転移[P] (大腸癌取扱い規約《第 8 版》より抜粋)

- PX: 腹膜転移の有無が不明。
- P0: 腹膜転移を認めない。
- P1: 近接腹膜にのみ播種性転移を認める。
- P2: 遠隔腹膜に少数の播種性転移を認める。
- P3: 遠隔腹膜に多数の播種性転移を認める。

### 6.7. 肺転移[PUL] (大腸癌取扱い規約《第 8 版》より抜粋)

- PULX: 肺転移の有無が不明。
- PUL0: 肺転移を認めない。
- PUL1: 肺転移が 2 個以下、または片側に 3 個以上。
- PUL2: 肺転移が両側に 3 個以上、または癌性リンパ管炎、癌性胸膜炎、肺門部、縦隔リンパ節転移を認める。

6.8. 進行度分類(Stage) (大腸癌取扱い規約《第 8 版》より抜粋)

表 1 進行度分類(Stage)

		M0			M1
T	N	NO	N1	N2/N3	AnyN
		Tis	0		
T1a・T1b	I				IV
T2					
T3	II	III a	III b		
T4a					
T4b					

TX および/または NX であっても以下の場合には進行度分類が可能である。

- TisNXM0 Stage0
- TXN1M0 StageⅢ a
- TXN2M0 StageⅢ b
- TXN3M0 StageⅢ b
- TXNXM1 StageⅣ

6.9. 組織型 (大腸癌取扱い規約《第 8 版》より抜粋)

A 大腸

1 良性上皮性腫瘍

1.1 腺腫 Adenoma

- 1.1.1 管状腺腫 Tubular adenoma
- 1.1.2 管状絨毛腺腫 Tubulovillous adenoma
- 1.1.3 絨毛腺腫 Villous adenoma
- 1.1.4 鋸歯状腺腫 Traditional serrated adenoma

2 悪性上皮性腫瘍

2.1 腺癌 Adenocarcinoma

- 2.1.1 乳頭腺癌 Papillary adenocarcinoma(pap)
- 2.1.2 管状腺癌 Tubular adenocarcinoma(tub)
  - 2.1.2.1 高分化 Well differentiated type(tub1)
  - 2.1.2.2 中分化 Moderately defferentiated type(tub2)
- 2.1.3 低分化腺癌 Poorly differenteted adenocarcinoma(por)
  - 2.1.3.1 充実型 Solid type(por1)
  - 2.1.3.2 非充実型 Non-solid type(por2)
- 2.1.4 粘液癌 Mucinous adenocarcinoma(muc)
- 2.1.5 印環細胞癌 Signet-ring cell carcinoma(sig)
- 2.1.6 髄様癌 Medullary carcinoma

2.2 腺扁平上皮癌 Adenosquamous carcinoma(asc)

2.3 扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma(scc)

2.4 その他 Miscellaneous histological types of malignant epithelial tumors

- 3 内分泌細胞腫瘍 Endocrine cell tumor
  - 3.1 カルチノイド腫瘍 Carcinoid tumor
  - 3.2 内分泌細胞癌 Endocrine cell carcinoma
- 4 非上皮性腺腫
  - 4.1 平滑筋性腫瘍 Myogenic tumor
  - 4.2 神経性腫瘍 Neurogenic tumor
  - 4.3 消化管間質腫瘍 GIST (Gastrointestinal stromal tumor)
  - 4.4 脂肪腫および脂肪腺腫 Lipoma and lipomatosis
  - 4.5 脈管性腫瘍 Vascular tumor
  - 4.6 その他 Micellaneous tomor
- 5 リンパ腫 Lymphoma
  - 5.1 B 細胞性リンパ腫 B-cell lymphoma
    - 5.1.1 MALT リンパ腫 MALT (Mucosa-associated lymphoid tissue) lymphoma
    - 5.1.2 濾胞性リンパ腫 Follicular lymphoma
    - 5.1.3 マントル細胞リンパ腫 Mantle cell lymphoma
    - 5.1.4 びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 Diffuse large B-cell lymphoma
    - 5.1.5 Burkitt リンパ腫 Burkitt lymphoma
    - 5.1.6 その他のリンパ腫 Others
  - 5.2 T 細胞性リンパ腫 T-cell lymphoma
  - 5.3 Hodgkin リンパ腫 Hodgkin lymphoma

## 6.10. Performance Status(PS) (ECOG CTC Ver.2.0)

Score 0: 全く問題なく活動できる。

発病前と同じ日常生活が制限なく行える。

Score 1: 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。

例: 軽い家事、事務作業

Score 2: 歩行可能で自分の身の周りのことはすべて可能だが作業はできない。

日中の 50%以上はベッド外で過ごす。

Score 3: 限られた自分の身の周りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。

Score 4: 全く動けない。

自分の身の回りのことは全くできない。

完全にベッドか椅子で過ごす。

## 7. 本研究で用いる中止基準

### 7.1. RECIST PD

本研究で RECIST PD と判断する場合、下記の version 1.1 に準じて治療効果および進行の評価を行い PD と判断された場合を指す。

評価には、腫瘍病変の最大径(一次元測定)の変化のみを用いる。

#### 測定可能病変

測定可能病変とは、少なくとも一次元で正確に測定でき(最長径を記録すること)、最長径が以下の長さの病変をいう。

- CT(スライス厚 5 mm 以下)又は MRI 検査にて最長径 10 mm 以上。スライス厚が 5mm を超える場合は、最長径がスライス厚の 2 倍以上であることが必要である。
- 胸部単純 X 線写真にて 20 mm 以上。
- 臨床的な評価ではメジャーによる測定で 10 mm 以上(メジャーで正確に測定できない病変は測定不能病変として記録する)。

すべての腫瘍測定はミリメートル単位(又はセンチメートル単位の場合は小数まで)で記録しなければならない。放射線照射の既往部位に存在する評価可能病変は、病勢の進行を確認している場合を除き、測定可能とはみなさない。

#### 測定不能病変

小病変(最長径が 10 mm 未満、又は腫大したリンパ節病変の短径が 10 mm 以上 15 mm 未満)を含む測定病変以外のすべての病変を測定不能病変とする。軟膜病変、腹水、胸水/心膜液、皮膚又は肺リンパ管炎、炎症性乳癌、画像による測定不可能である触知可能な腹部腫瘤や腹部臓器腫大および造骨性病変は、すべて測定不能病変とする。

#### 標的病変

すべての測定可能病変のうち、1 臓器につき最大 2 病変、合計 5 病変までを標的病変とし、ベースラインにおいて記録、測定する。これら 5 病変は大きさ(最長径)に従って選択するが、すべての測定可能病変を有する臓器が万遍なく含まれること、繰り返し計測の際の再現性が保たれることも考慮して選択する。すべての標的病変の径の和(非リンパ節病変の場合は 最長径、リンパ節病変の場合は短径)を算出し、ベースラインの径和として記録する。ベースラインの径和は、測定可能病変の客観的な腫瘍縮小効果を評価するための比較対照とする。測定可能病変が 5 病変を超える場合、標的病変と選択しなかった測定可能病変は、測定不能病変と併せて非標的病変として取り扱う。

#### 非標的病変

すべての測定不能病変と、上記 5 病変の標的病変を除くあらゆる測定可能病変。これらの 病変は測定の必要はないが、ベースラインで記録し、各々の病変の「有」、「無」、まれに「明らかな病勢進行」を追跡する。

#### 治療効果

すべての研究対象者について、以下に記述したとおり分類する治療時の効果を判定する。

#### 完全奏効(CR)

腫瘍(標的病変および非標的病変にかかわらず)すべての臨床的および放射線学的消失。腫大したあらゆるリンパ節病変(標的病変か非標的病変にかかわらず)の短径が 10 mm 未満に縮小すること。

#### 部分奏効(PR)

基準となるベースライン径和と比較して、標的病変の径和が少なくとも 30%減少し、既存の非標的病変に明らかな病勢の進行がみられず、新規病変の出現が認められない場合。

#### 安定(SD)

病勢の安定。PR とするには腫瘍の縮小が不十分で、かつ PD とするには腫瘍の増大が不十分であり、既存の非標的病変に明らかな病勢の進行がみられず、新規病変の出現が認められない場合。

#### 進行(PD)

治療開始以降に記録された最小の径和(ベースラインの径和が最小であった場合はこの値を含む)と比較して標的病変の径和が少なくとも 20%増加。20%の相対的増加に加え、径和が少なくとも 5 mm の絶対的増加を示すことが必要である。既存の非標的病変の明らかな病勢の進行又は 1 つ以上の新規病変の出現も病勢の進行に含める。

表 2: 標的病変と非標的病変を有する研究対象者への効果

標的病変の効果	非標的病変の効果	新病変出現の有無	総合効果	効果判定の要件
CR	CR	なし	CR	
CR	CR 又は PD 以外	なし	PR	
CR	評価不能	なし	PR	
PR	PD 以外又は 評価不能	なし	PR	
SD	PD 以外又は 評価不能	なし	SD	
評価不能	PD 以外	なし	NE	
PD	問わない	問わない	PD	
問わない	PD	問わない	PD	
問わない	問わない	あり	PD	
健康状態の全般的な悪化により、増悪の客観的証拠が得られないまま治療を中止する場合は、「病状悪化」に分類する。こうした研究対象者については、治療中止後も客観的な増悪の証拠を得るべくあらゆる努力を払うこと。				

## 7.2. RECIST PD 以降の画像における腫瘍増悪

TFTD 投与後、CT 等の画像計測により RECIST PD となったが、以降も TFTD の投与を継続し、その後同じ画像計測手段にて腫瘍増悪と判断した場合。

## 7.3. 腫瘍マーカーの増加(CEA、CA19-9)

TFTD 投与後、腫瘍マーカー(CEA、CA19-9)の増加により増悪と判断した場合。なお、7.1. RECIST PD、7.2. RECIST PD 以降の画像における腫瘍増悪に該当する場合は各々の基準で増悪と判断したものとする。

## 7.4. 7.1. -7.3. 以外の臨床的に増悪を疑う所見

臓器機能障害の増悪、疼痛など臨床症状の増強など、上記 7.1.-7.3.に該当しないが、臨床的に増悪を疑う所見を認め治療を中止した場合はこれに該当する。

## 7.5. 有害事象

7.1. -7.4 に該当せず、TFTD に関連する有害事象により治療を中止した場合。

## 7.6. その他

7.1. -7.6. に該当しない理由で治療を中止した場合。

## 8. 統計学的事項

### 8.1. 解析対象集団の定義

- 1) 全登録例：一次登録された症例のうち、重複登録例や誤登録例を除いた集団
- 2) 全適格例：二次登録として登録された全症例のうち適格基準を満たした集団
- 3) 全解析例：全適格例から予後転帰不明症例を除いた集団

上記の定義に基づいて、解析対象集団を全適格例および全解析例とする。

### 8.2. 主解析

治療中止理由が異なる各群において Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を推定し、生存期間中央値およびその 95%信

頼区間を算出する。Log-rank 検定により群間の比較を行うとともに、Cox の比例ハザードモデルを用いて群間のハザード比とその 95%信頼区間を求める。

副次評価項目についても同様の解析を実施する。治療法などを比較する際には、患者の選択バイアスを小さくするため propensity score matching 法または inverse probability of treatment weighting (IPTW 法)を用いるなどして探索的に解析をおこなう。

### 8.3. 目標症例数とその設定根拠

#### 目標症例数

1200 例(二次登録)\*

\*登録症例数が目標症例数に満たない場合は、「対象症例の TFTD 単独治療が開始された期間(2014 年 7 月より 2016 年 9 月 30 日の間)」を 3 ヶ月間延長する(2014 年 7 月より 2016 年 12 月 31 日の間)。

症例数設定根拠:

本研究は、後ろ向きコホート研究であるため、統計学的根拠による症例数設定を行なわないが、事前に行ったアンケート調査の結果を参考に、登録期間内で集積可能な 1200 例を設定した。

### 8.4. 研究期間

総研究期間 : 倫理委員会承認日(2017 年 2 月 16 日)~2019 年 6 月末

## 9. 研究の中止

研究の進行中に研究全体を中止せざるを得ないと判断された場合、研究代表者に対して、研究の中止を勧告する。研究代表者は勧告内容を検討し、臨床試験審査委員会の承認を得て研究の中止を決定する。中止決定後は速やかに研究参加施設にその旨および中止理由の詳細を文書で連絡する。

## 10. データの収集および保存

### 10.1. データの収集

担当医師および実務統括責任医師は EDC システムを用い、症例の登録および観察項目の報告を実施する。

### 10.2. 記録の保存

#### (1) 情報提供先

研究機関 : 公益財団法人 がん集学的治療研究財団

責任者 : 理事長 佐治 重豊

登録症例の記録は、公益財団法人がん集学的治療研究財団事務局に研究終了後 10 年間保存する。保存期間終了後は記録を適切に廃棄する。

#### (2) 情報提供元

情報提供元の研究機関および責任者は、契約書の記載をもって代用とする。

記録の保管は、各研究機関の規定に従い、適切に実施する。また、各施設の研究責任者は、各施設の定めに従って適切に対応表の作成および管理を行い、対応表の外部への提供は行わない。

## 11. 倫理的事項

### 11.1. 遵守すべき諸規則

本研究は「子孫に受け継がれ得るヒトゲノムおよび遺伝子の構造または機能」を対象としていない。したがって、本研究に関係する全ての研究者は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成 26 年 12 月 22 日全部改正)」および「ヘルシンキ宣言(日本医師会和訳)」を遵守して本研究を実施する。



## 11.2. インフォームド・コンセント

本研究は、匿名化された人体取得試料を利用しない既存試料による観察研究のため、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成 26 年 12 月 22 日全部改正)」によるとインフォームド・コンセント(IC)を必要としないが、HP 上に研究情報を公開(オプトアウト)することにより研究対象者が拒否できる機会を保障して実施する。施設 IRB の判断によりオプトアウトの機会や IC などが必要とされる場合は、施設の方針に則って対応する。

## 11.3. 個人情報の保護と患者識別

研究参加施設-研究事務局の連絡時および、登録患者の識別には登録時に発行された登録番号を用い、第三者が直接患者を識別できる情報は用いない。

## 11.4. プロトコールの遵守

本研究に関係する全ての研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて、本研究実施計画書を遵守する。

## 11.5. 施設審査委員会(Institutional Review Board:IRB)の承認

本研究の参加に関しては、本研究実施計画書が各研究参加施設の施設審査委員会またはこれに該当する組織で承認され、医療機関の長の承認を得て実施しなければならない。

## 11.6. 一般的な問い合わせおよび苦情の受付

プライバシーポリシーに関する一般的な問い合わせや苦情は、郵便、電子メール、FAXのいずれかの方法で受け付ける。  
問い合わせ窓口:データセンター

## 12. 研究の費用負担と補償

### 12.1. 資金源および財政上の関係

本試験は、大鵬薬品工業株式会社および公益財団法人がん集学的治療研究財団の二者による契約締結の上、大鵬薬品工業株式会社より公益財団法人がん集学的治療研究財団が資金提供を受け実施する。本研究は医師主導多施設共同臨床研究であり、本試験では大鵬薬品工業株式会社が製造・販売する製剤を用いて行なわれるが、このことが研究結果に影響を与える状況にはない。

### 12.2. 本研究に関する費用

本研究は後ろ向き観察研究であり、あらたな患者負担は生じない。

### 12.3. 利益相反に関する事項

各研究者は、所属機関、関連する組織、団体および学会等が定める利益相反管理に関する定めに従い、本臨床研究の資金源、所属機関の研究に関わる利益相反および個人の利益、研究者等の研究に関わる利益相反に関する状況を、研究対象者、同意説明文書、倫理審査委員会、その他開示が必要な組織、団体および学会等において開示する。

本試験のプロトコール責任者である九州大学大学院消化器・総合外科 沖 英次は大鵬薬品工業株式会社より講演料を受領しているが、これらの情報を提供したうえで、九州大学利益相反マネジメント委員会で審議され、経済的利益の面で懸念すべき利益相反状態ではないと判断されている。

同様に、静岡県立静岡がんセンター 山崎健太郎は、大鵬薬品工業株式会社より講演料を受領しているが、これらの情報を提供したうえで、静岡県立静岡がんセンター利益相反マネジメント委員会で審議され、経済的利益の面で懸念すべき利益相反状態ではないと判断されている。

#### 12.3.1. 利益相反状態の開示対象企業

##### (1) 資金提供企業

本臨床研究は、大鵬薬品工業株式会社からの研究資金提供を受けて実施する。

## (2) 業務委託先

イートライアル株式会社:EDC システム

注 1) 大鵬薬品工業株式会社は、試験薬に関する情報は提供するが、試験の立案、作成、実施、解析、報告に関わることはない。

注 2) 各研究組織委員の本臨床試験における COI に関して、懸念すべき利益相反状態ではないと公益財団法人がん集学的治療研究財団 利益相反委員会で判断されている。

## 12.4. 健康被害に関する補償

本研究は後ろ向き観察研究であり、患者にあらたな有害事象が生じるおそれはない。

## 13. 研究実施計画書の遵守および研究実施計画書の変更

### 13.1. 研究実施計画書の遵守

本研究は、本研究実施計画書を遵守して実施する。

### 13.2. 研究実施計画書の変更

研究中に本研究実施計画書の変更が必要になった場合、研究代表者は臨床試験審査委員会の承認を得て改訂する。変更された本研究実施計画書は各施設の施設審査委員会またはこれに該当する組織で承認されなければならない。なお、研究に参加する患者の危険を増大させる可能性が無く、研究の評価項目にも関連しない研究実施計画書の変更はこの限りではない。

### 13.3. 本研究の進捗状況等の報告

本研究の進捗状況を各施設の規定に従い、各施設責任者は各施設長に報告する。また、本研究は介入を行わない観察研究であるため、各施設責任者は、本研究の実施中に生じた重篤な有害事象および不具合等に関する各施設長への報告および必要な場合の規制当局への報告が「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年 8 月 10 日法律第 145 号）」および各施設の規定に従い適切に処理されていることを確認する。

## 14. 研究成果の帰属

試験または本業務に関連して生じる資料、データ、記録および情報等の一切の成果物は、財団に帰属する。大鵬薬品工業株式会社へは統計解析の結果をまとめた解析結果報告書を提出する。ただし、本試験で新たに知的財産権が生じた場合は、公益財団法人がん集学的治療研究財団および大鵬薬品工業株式会社が協議し決定する。

## 15. 本試験に関する情報公開

本試験の概要、進捗状況、主な結果はがん集学的治療研究財団ホームページ(<http://www.jfmc.or.jp>)および UMIN-CTR(<http://www.umin.ac.jp/ctr/>)で公開する。UMIN 試験 ID は、上記のいずれかのサイトから確認可能である。

## 16. 研究成果の公表

研究成果の公表とは学会発表および医学専門雑誌への論文掲載を指す。

研究成果の公表については、公益財団法人がん集学的治療研究財団の臨床試験審査委員会の審議承認を経て理事会で報告する。

発表者および執筆者については、公益財団法人がん集学的治療研究財団と研究組織が協議し、決定する。

公表に際しては、患者の秘密を保持する。

また、論文掲載は英語とする。

## 17. 研究組織

### 17.1. 研究代表者／プロトコル提案者

沖 英次 九州大学大学院 消化器・総合外科  
山崎 健太郎 静岡県立静岡がんセンター 消化器内科

### 17.2. アドバイザー

前原 喜彦 九州大学大学院 消化器・総合外科学(第二外科)  
役割:本研究について、医学的および倫理的見地からの助言を行う。

### 17.3. プロトコル委員

加藤 健志 独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター 下部消化器外科  
小松 嘉人 北海道大学病院 腫瘍センター 化学療法部  
室 圭 愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部  
山口 研成 公益財団法人 がん研究会有明病院 消化器化学療法科  
高橋 孝夫 岐阜大学医学部附属病院 腫瘍外科  
吉野 孝之 国立がん研究センター東病院 消化管内科  
役割:医学的・病理学的見地からのプロトコルの検討・承認

- ・全体の症例登録管理
- ・全国版 Kick off meeting の企画
- ・解析・発表の検討

### 17.4. 統計解析責任者

下川 元継 国立病院機構九州がんセンター臨床研究センター腫瘍情報研究部  
役割:プロトコルにおける試験デザイン等の統計学的事項を立案する。最終解析にあたり解析を行うデータセンターを指導し、解析結果のレビューを行う。

### 17.5. 研究事務局

公益財団法人がん集学的治療研究財団  
〒136-0071 東京都江東区亀戸 1-28-6 タニビル 3F  
TEL:03-5627-7593  
FAX:03-5627-7595  
E-mail:jfmc@jfmc.or.jp

### 17.6. データセンター

公益財団法人がん集学的治療研究財団  
〒136-0071 東京都江東区亀戸 1-28-6 タニビル 3F  
TEL:03-5627-7594  
FAX:03-5627-7595  
E-mail:jfmc50@jfmc.or.jp

## 18. 研究参加施設

別紙 1 参照

## 19. 参考文献

1. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer* 2011; 129: 245-255.
2. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303-312.
3. Yoshino T, Komatsu Y, Yamada Y et al. Randomized phase III trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer: analysis of the CORRECT Japanese and non-Japanese subpopulations. *Invest New Drugs* 2015; 33: 740-750.
4. de Gramont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-2947.
5. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1209-1214.

審査結果通知書

松阪市民病院 病院長 殿

平成 29年 7月 7日  
松阪市民病院臨床研究倫理委員会  
三重県松阪市殿町1550  
委員長 中川 重範



\*受付番号 170707-12-9

研究課題名 ロンサーフ(TFID)使用症例の後ろ向き観察(コホート)研究 (JFMCS0-1707-C6)

上記に係る倫理審査申請等について、下記のとおり判定したので、通知します。

記

判定	1 非該当	<input checked="" type="checkbox"/> 2 承認	3 条件付承認	4 不承認
理由	当研究において、対象施設が参加されても施設が不利益になるような研究ではない。 また、実施体制、緊急時の対応、事故(問題)が発生した場合の対応にも問題ないため承認とする。			

西暦 2017 年 7 月 24 日

研究責任者 (申請者) 下村 誠 殿

依頼のあった治験に関する審査事項について上記のとおり決定しましたので通知いたします。

実施医療機関の長 櫻井 正樹

