

TOHOKU POWER trial

A Phase II trial of Panitumumab with irinotecan/S-1 (IRIS)
as 1st-line chemotherapy for KRAS-wt metastatic colorectal
cancer

東北6大学外科臨床研究グループ

弘前大学 消化器外科

秋田大学 消化器外科

岩手医科大学 外科

東北大学 先進外科

東北大学 消化器外科

山形大学 消化器・一般外科・乳腺甲状腺外科

福島県立医科大学 器官制御外科

福島県立医科大学 臓器再生外科

袴田 健一

山本 雄造

若林 剛

里見 進

海野 倫明

木村 理

竹之下 誠一

後藤 満一

研究代表者

袴田健一 (弘前大学 消化器外科)

研究事務局

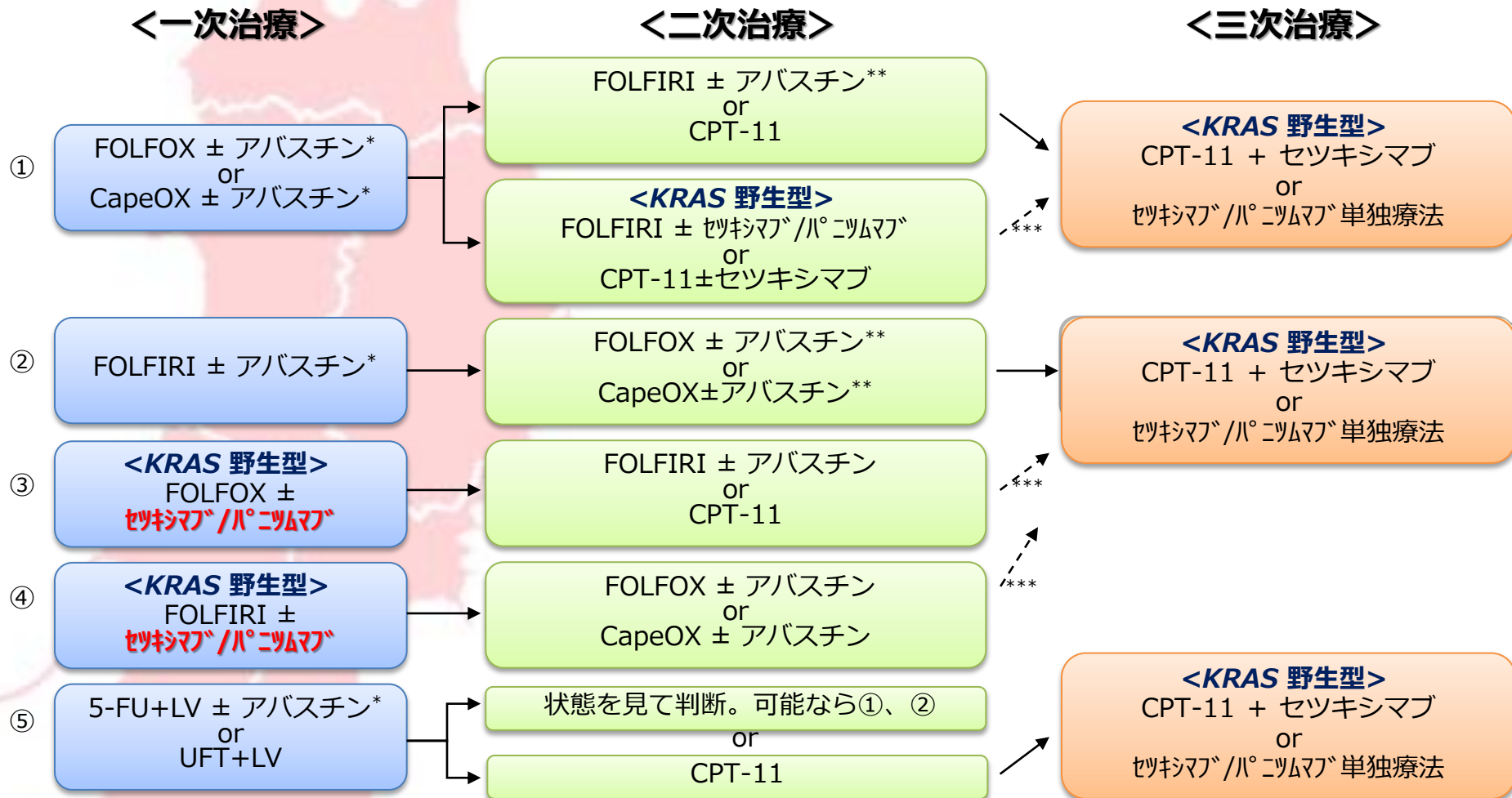
小山基 (弘前大学 消化器外科)

データセンター

東北大学病院臨床試験データセンター

大腸癌治療ガイドライン2010年版

切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法



* アバスチンの投与が推奨されるが、投与の適応でないと判断した場合はその限りではない。

** 一次治療においてアバスチンを投与していない場合、および一次治療の効果が持続しているがCPT-11やL-OHPの毒性のために投与を中止した場合は、二次治療でアバスチンの投与が推奨される。

*** 二次治療までに抗EGFR抗体薬を未使用の場合。

ESMO guideline 2012: When is intensive therapy appropriate?

Patient groups in mCRC

Group	Clinical presentation	Treatment goal
GROUP 0	Clearly R0-resectable liver and/or lung metastases	Cure, decrease risk of relapse
GROUP 1	Not R0-resectable liver and/or lung metastases only, may become resectable after induction CT	Maximum tumor shrinkage
GROUP 2	Multiple metastases/sites, with rapid progression and/or tumor-related symptoms	Clinically relevant tumor shrinkage as soon as possible, control PD
GROUP 3	Multiple metastases/sites, no option for resection, initially asymptomatic, less aggressive disease	Prevent further progression

ESMO consensus 2012 recommends EGFR inhibitors for groups 1–3 patients

	KRAS wt		KRAS mt	
1	FOLFIRI/FOLFOX + Erbitux	+++	FOLFOX/XELOX + bev	+++
	FOLFOX + pani	+++	FOLFOXIRI	++(+)
	FOLFIRI/XELIRI + bev	++(+)	FOLFIRI/XELIRI + bev	++(+)
	FOLFOX/XELOX + bev	++(+)	FOLFOX/XELOX	+
	FOLFOXIRI	++(+)	FOLFIRI/XELIRI IRIS	+
	FOLFOX/XELOX or FOLFIRI/XELIRI IRIS	+		
2	FOLFIRI + Erbitux/pani	+++	FOLFOX/XELOX + bev	+++
	FOLFOX/XELOX + bev	+++	FOLFOXIRI/XELIRI + bev	++(+)
	FOLFIRI/XELIRI + bev	++(+)	FOLFOX/XELOX	++
	FOLFOXIRI	+(+)	FOLFIRI/XELIRI	++
	FOLFOX + Erbitux	+(+)	FOLFOXIRI	++
	FOLFOX/XELOX or FOLFIRI/XELIRI IRIS	+	IRIS	+
3	5-FU/capecitabine +/- bev	+++	5-FU/capecitabine +/- bev	+++
	FOLFIRI/XELIRI or XELOX/FOLFOX	++	XELOX/FOLFOX	++
	IRIS	+	FOLFIRI/XELIRI	++
	Erbitux/pani (mono)	(+)	IRIS	+
	Watchful waiting/triplets (+/-bev/Erb/pani)	+*	Watchful waiting/triplets +/-bev	+*

* Selected patients

一次治療のPmab関連臨床試験

治療ライン	レジム	略名	実施責任組織	症例数
1st	FOLFOX+Pmab	PANORAMA study	特定非営利活動法人群馬がんアカデミー	42
1st	FOLFIRI+Pmab		京都府立医科大学	70
1st	FOLFOXorFOLFIRI + Pmab	PaFF-J	(財)先端医療振興財団 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科)	165
1st	SOX+Pmab		岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器外科学	40
1st	IRIS+Pmab (3週1コース)	(PanSIR)	横浜市立大学附属病院	43
1st	IRIS+Pmab (4週1コース)	TOHOKU POWER	東北6大学外科臨床研究グループ	45

IRIS療法±分子標的薬

- ・ S-1+CPT-11療法（IRIS療法）は本邦におけるFIRIS試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験）により、二次治療におけるFOLFIRIとの非劣性が証明されたことから、二次治療における標準治療の一つに位置付けられている¹⁾。
- ・ 1次治療としてはHGCSG（北海道消化器癌化学療法研究会）による第Ⅱ相試験（HGCSG0302試験）において奏効率52.5%、PFSの中央値8.6カ月、overall survival (OS) の中央値23.4カ月という成績を報告している²⁾。
- ・ CPT-11の投与量は、FIRIS試験では125mg/m²で行われたが、FOLFIRIよりもGrade3以上の下痢が有意に高く（FOLFIRI:4.7% vs. IRIS:20.5%, p<0.0001）、HGCSG0302試験ではCPT-11の用量を100mg/m²としている。
- ・ B-mab の上乗せ効果については、IRIS療法+B-mabの第Ⅱ相試験がHGCSGで進行しており、奏効率57.7%、PFSの中央値16.7カ月という成績を報告している³⁾。

1) Muro K, et al.: Lancet Oncol. 11(9): 853-860, 2010

2) Komatsu Y, et al.: Oncology 80(1-2): 70-75, 2011

3) Komatsu Y, et al.: Acta Oncologica, Early Online:1-6, 2012

試験の目的

**KRAS遺伝子野生型切除不能進行・再発大腸癌の
一次治療症例を対象として、TS-1+CPT-11
+Panitumumab併用療法の有効性と安全性を検討する。**

主要評価項目：奏効率（RR）

副次評価項目：無増悪生存期間（PFS）

病勢コントロール率（CR+PR+SD）

治療成功期間（TTF）

奏効期間

転移巣切除率

安全性

KRAS野生型で化学療法治療歴を有しない
切除不能進行・再発大腸癌症例

説明と同意 (文書)

登録

登録前28日以内の画像検査必須
(日付報告必須) (新RECIST Ver1.1)
登録前14日以内の検査データで適格性の確認

S-1+CPT-11+panitumumab併用療法

S-1	80-120mg/m ²	経口投与	day 1-14
CPT-11	100mg/m ²	90min div	day1 day15
Panitumumab	6mg/kg(体重)	60min div	day1 day15

4週間を1コースとし、中止規準に該当し
ない限りプロトコール治療を継続する

《 病変の画像撮影 》

プロトコール治療中は、2コース毎に画像を撮影し、効果判定に従って腫瘍縮小効果を評価する。
(RECIST.version 1.1)

SD以上

原病の増悪あるいは、
認容不能な毒性が発現
するまで投与を継続す
る

PDまたは毒性による中止

後治療へ

**毒性中止の場合は後治療中も
増悪確認まで
《病変画像撮影》 続行**

対象（主な適格基準）

- 1) 組織診で大腸癌であることが確認されている症例
- 2) 切除不能な初発癌または再発癌の進行大腸癌
- 3) KRAS野生型が確認されている症例。
- 4) 測定可能病変または評価可能病変が画像上で確認されている症例。
- 5) 進行・再発大腸癌に対して化学療法の既往がない症例。
ただし、術前・術後補助化学療法の最終投与日から25週以降に再発が確認された場合は、それを化学療法の既往とみなさずに適格とする。
- 6) L-OHP、CPT-11およびpanitumumabもしくはcetuximabの治療歴がない症例。
- 7) 同意取得時の年齢が20歳以上で3カ月以上の生存が期待できる症例。
- 8) Performance status（ECOG基準）が0～2の症例。
- 9) 主要臓器（骨髄、肺、肝、腎など）に高度な障害がなく、かつ少なくとも登録前14日以内の臨床検査値が以下の基準をすべて満たす症例。

白血球数 : 3,000/mm³以上、12,000/mm³未満

好中球数 : 1,500/mm³以上

血小板数 : 100,000/mm³以上

ヘモグロビン : 9.0g/dL以上

総ビリルビン : 2.0mg/dL以下

AST (GOT) : 100IU/L以下（肝転移を有する症例においては200IU/L以下）

ALT (GPT) : 100IU/L以下（肝転移を有する症例においては200IU/L以下）

クレアチニン : 1.5mg/dL未満

CCr : ≥50mL/min（下記推定値を用いる）

Cockcroft-Gaultの式 : $Ccr (mL/min) = \frac{\text{体重}(kg) \times (140 - \text{年齢})}{72 \times \text{血清クレアチニン} (mg/dL)}$

但し、女性は0.85を乗ずる

※CCr が50mL/min以上-80mL/min未満の場合は、S-1の開始用量を1段階減量する。

- 10) 経口薬の内服ができる症例。
- 11) 本人から文書による同意が得られている症例。

除外基準

- 1)重篤な薬剤過敏症、薬物アレルギーの既往を有する患者症例
- 2)活動性の重複癌を有する症例。
活動性の重複がんとは、同時性重複がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん。
ただし、治療により治癒と判断されるCarcinoma in situ（上皮内癌）、胃癌m癌の分化型腺癌および皮膚がんは、活動性の重複がんに含まない。
- 3)活動性の感染症を有する症例（発熱38℃以上）
- 4)消化管穿孔、腸管麻痺、腸閉塞の合併あるいは登録前1年以内に既往を有する症例
- 5)重篤な合併症のある症例（間質性肺炎又は肺線維症、心不全、腎不全、肝不全、コントロール不良の高血圧や糖尿病など）
- 6)治療を要する胸水、腹水を有する症例
- 7)水様性下痢を有する症例、ただし人工肛門造設例においては日常生活に支障のある下痢を有する症例。
- 8)フルシトシンまたは硫酸アタザナビルを投薬中の症例。
- 9)脳転移がある症例
- 10)妊娠中、授乳中および妊娠の可能性があるまたは意思のある女性。
避妊する意思のない症例。
- 11)精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難な症例。
- 12)その他、試験担当医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した症例

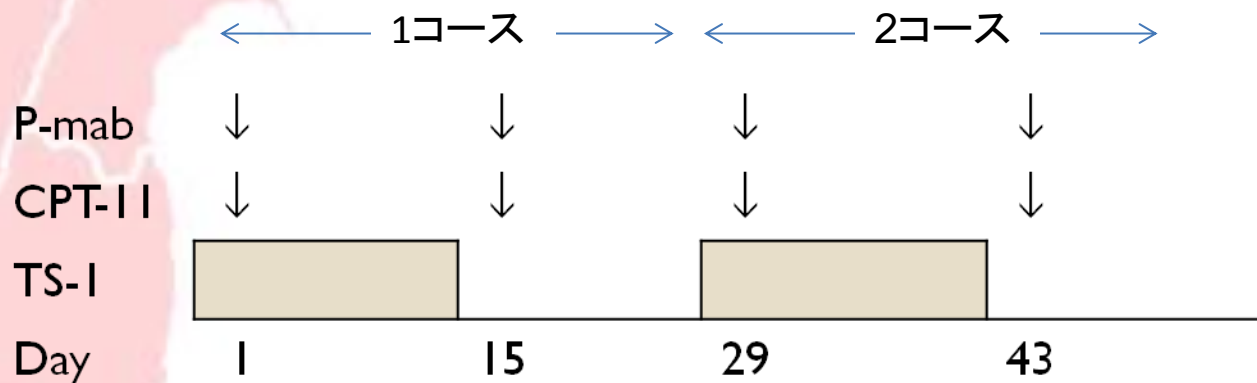
投与量・投与方法・投与スケジュール

1コース目の治療は登録日より14日以内に開始する。

なんらかの理由で開始が15日以降になった場合はその理由を治療経過報告に記載すること。

臨床検査値などの悪化にて治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として治療中止報告に詳細を記載する。

治療開始後の体重変動による投与量の補正は、責任医師または分担医師の判断に任せる。



プロトコール治療中止基準

- 1) 画像所見、または身体所見において原疾患の明らかな増悪が認められた場合。
- 2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合。有害事象の程度はCTCAEv4.0に従う。
 - a) 試験治療との因果関係が否定できないCTCAEv4.0 によるgrade4の非血液毒性を認めた場合。
 - b) 「6.3治療変更基準」により、規定以上の減量を行わないと、治療を継続できない場合。
 - c) Grade3以上のアレルギー反応/過敏症もしくはinfusion reactionが出現した場合。
 - d) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合。
- 3) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合。
- 4) 6週（42日）を越えて、コース開始基準を満たさず、治療を開始できない場合。
- 5) 治療中に評価病変が切除され、プロトコール治療が継続できない場合。
- 6) プロトコール治療中に死亡した場合。
- 7) その他、担当医がプロトコール治療の継続が不適切と判断した場合。

なお、プロトコール中止の日は、(6)の場合死亡日、それ以外の場合は、主治医がプロトコール治療中止と判断した日とする。

コース開始基準

項目	コース開始基準
白血球数	3,000/mm ³ 以上
好中球数	1,500/mm ³ 以上
血小板数	75,000 /mm ³ 以上
総ビリルビン	2.0 mg/dL 以下
血清クレアチニン	1.5mg/dL 未満
下痢、口内炎	Grade1 以下
皮膚症状	Grade2 以下
その他非血液学的項目 (但し、便秘、食欲不振、悪心、脱毛、色素沈着、味覚障害、疲労、皮膚障害、臨床検査値異常を除く)	Grade1 以下

- 各コースの治療開始前（初回コースを含む）に、上記の基準を満たしていることを確認してから治療を開始すること。
- 「コース開始基準」を一つでも満たさない場合、「コース開始基準」を満たすまで日単位で投与を延期する。
- コース開始が6週（42日）を越えて延期した場合はプロトコール治療を中止する。

Panitumumab治療変更基準

コース内投与中に、重度（Grade 3以上）の皮膚障害があらわれた場合は、下表を目安に本剤の用量を調節すること（添付文書「重大な副作用」の項参照）。

皮膚障害発現時の本剤の投与量	本剤の投与	投与延期後の状態	本剤の用量調節
6 mg/kg	day1:延期、day15:休止	6週間以内にGrade 2以下に回復 ^{注1)}	6 mg/kg又は4.8 mg/kg
4.8 mg/kg	day1:延期、day15:休止	6週間以内にGrade 2以下に回復 ^{注1)}	3.6 mg/kg
3.6 mg/kg	投与中止		

注(1) 6週間以内にGrade 2以下に回復しなかった場合は、本剤の投与を中止する。

注(2) 重度（Grade 3以上）のInfusion reactionがあらわれた場合、本剤の投与を中止し、以降、本剤を再投与しないこと。また、Grade 2以下のInfusion reactionがあらわれた場合は、投与速度を減じて慎重に投与すること

CPT-11 S-1の治療変更基準

コース内投与中に、休止基準に抵触した場合は薬剤（CPT-11・S-1）の投与を一時休止し、コース開始基準を満たすことを確認してから薬剤の投与を再開する。

項目	休止基準	次コース減量基準
白血球数	3,000 / mm ³ 未満	2,000 / mm ³ 未満
好中球数	1,500 / mm ³ 未満	1,000 / mm ³ 未満
血小板数	75,000 /mm ³ 未満	50,000 /mm ³ 未満
血清クレアチニン	1.5 mg /dL以上	1.5 mg /dL以上
下痢	Grade2以上	Grade3以上
その他非血液学的項目 (但し、便秘、食欲不振、悪心、 皮膚障害を除く)	Grade2以上	Grade3以上

CPT-11 S-1の減量基準

〈 減量規準 〉

- ・ 薬剤の減量は前コースにおける有害事象の程度によって決定し、減量規定に従って減量した用量で再開する。
 - ・ 下記以外の有害事象に関しても、担当医が患者の安全性確保のために投与が行えないと判断した場合は各薬剤の投与を減量することができる。
 - ・ 2段階減量後にも規定の毒性が継続または再出現する場合、それ以上の減量を行わずプロトコル治療を中止とする。
- * CC r が50mL/min以上－80mL/min未満の場合は、S-1の開始用量を1段階減量する

TS-1の減量規定

体表面積	初回投与量 (FT相当量)	減量段階	
		－1段階	－2段階
1.25m ² 未満	80mg/日	60mg/日 [朝40mg、夕20mg]	50mg/日
1.25m ² 以上～1.5m ² 未満	100mg/日	80mg/日	60mg/日 [朝40mg、夕20mg]
1.5m ² 以上	120mg/日	100mg/日	80mg/日

CPT-11の減量規定

初回投与量	減量段階	
	－1段階	－2段階
100 mg/m ²	80 mg/m ²	70 mg/m ²

スタディカレンダー

試験項目	登録前		Day1-28		Day29-56		Day57-84...		治療中止 後増悪 確認まで	追跡 期間	
	28日 以内	14日 以内	1コース		2コース		3コース...				
			d1	d15	d1	d15	d1	d15			
KRAS	◎(測定時期は問わないが、登録までに測定すること)										
身体所見	既往歴と身体的診察		◎	○	◎	○	◎	○	△	△	
	身長・体重		◎	△	△		△		△	△	
	PS		◎	△	△		△		△	△	
	毒性記録			◎	○	◎	○	◎	○	△	
検査所見	血液学的検査		◎	○	◎	○	◎	○		△	
	血液生化学		◎	○	◎	○	◎	○		△	
	CT	◎		◎(8週毎)						◎8週毎*	△
	CEA CA19-9		◎		◎(4週毎)						◎4週毎*

◎ ; 必須 ○ ; 可能な限り △ ; 必要に応じて

登録時の造影CT画像は、登録前28日以内のものとし、8週毎に撮影する。

最初の1コース目は可能な限り2週間に1回の血液検査を実施（推奨）する。以降、4週に1回の実施を可とする。

有害事象等によるプロトコール治療中止の際は、8週毎に1回の間隔で、PFSが確定するまで画像評価を義務付ける。

※ ; 有害事象等によるプロトコール治療中止の際は、規定の間隔でPFSが確定するまで実施



予定登録数

45例

登録期間

5年

追跡期間

1年

研究組織

東北6大学外科臨床研究グループならびに
参加を希望する関連施設

研究期間

平成24年8月1日開始

施設登録

- 1) 施設試験責任医師は、当該施設の倫理審査委員会での承認が得られた後、倫理委員会承認通知書の写し、必要事項を記入した「施設登録依頼書」、「臨床検査基準値一覧」をデータセンターにFAXにて送付する。
- 2) データセンターは施設登録並びに臨床検査基準値の登録を行い、「施設登録完了連絡書」及び「臨床検査基準値登録完了連絡書」を施設試験責任医師にFAXにて送付する。

被験者登録

- 1) 責任医師または分担医師は、候補となる被験者より文書による同意を取得する。
- 2) 文書による同意を取得した後、適格基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、「登録適格性確認票」にすべて記載し、データセンターへFAXにて送付する。
- 3) データセンターで適格性の確認後、登録番号および薬剤の参考投与量が記載された「登録結果報告書」が担当医師宛にFAX送付される。「登録結果報告書」のFAX送付をもって、登録完了とする。なお「登録日」は、「登録結果報告書」に記載された登録日とする。万一、不適格と判定された場合は「登録日」はなく、「適格性判定日」となる。
- 4) 適格と判定された場合、登録完了後14日以内にプロトコール治療を開始する。施設試験責任医師または分担医師は、「登録適格性確認票」および「登録結果報告書」を保管する。

CRFの種類と提出期限

CRFタイトル	提出期限
治療開始前報告	被験者登録後 2 週間以内
治療経過報告（コース毎）	各コース終了後 4 週間以内
・ 1 コース目用 ・ 2 コース目以降用	
効果判定報告	治療中止後 4 週間以内
治療中止報告	治療中止後 4 週間以内
追跡報告	追跡調査依頼書で規定した 期限内

※CRFは分冊タイプです。追跡報告以外は事前に配布されます。

※コピーは不可です。紛失・破損の場合はデータセンターまでご連絡ください。

CRFの送付方法

- CRFを送付する際には、試験開始前にデータセンターよりお送りする開始パッケージ（症例ファイル）に含まれている、着払い伝票及び封筒を使用し、宅急便にて発送する。
- ただし、CRFの提出前には必ずコピーを作成し、施設試験責任医師または分担医師が保管すること。
（原本はデータセンターへ送付）

※なお、CRFの記入方法等の詳細につきましては、開始パッケージ内「CRF記入の手引き」をご参照ください。

<CRFの送付先>

東北大学病院臨床試験データセンター
〒980-8574
宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

被験者登録に際しての注意事項

- 1) プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) 登録適格性確認票の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- 3) 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こと。

データセンター：登録先

東北大学病院臨床試験データセンター

〒980-8574

宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

結果の公表に関する取り決め

本研究の成果は、東北6大学外科臨床研究グループに帰属するものとし、最終解析終了後に研究事務局が英文で論文投稿する。

学会発表については、症例登録数の多い医療機関の順に国内外の学会を選択し、筆頭演者として成果発表する権利を有することとする。いずれの公表に際しても、参加医療機関名とその責任医師を共同研究者として公表する。

データセンターの統計家・データマネジャーも共同研究者とする