

West Japan Oncology Group
西日本がん研究機構

WJOG14520G

前治療歴を有する vulnerable 大腸がんに対する
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩 (FTD/TPI) + ベバシズマブ (BEV) の
有効性と安全性を探索する後方視的観察研究

Retrospective study of trifluridine/tipiracil hydrochloride plus bevacizumab
for vulnerable patients with previously treated metastatic colorectal cancer

【WJOG 理事長】

中川 和彦
近畿大学病院 腫瘍内科

【グループ代表者】

室 圭
愛知県がんセンター 薬物療法部

【研究代表者】

川上 尚人
近畿大学病院 腫瘍内科
〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2
Tel: 072-366-0221
E-mail: kawakami_h@med.kindai.ac.jp

【研究事務局】

木藤 陽介
石川県立中央病院 腫瘍内科
〒920-8530 石川県金沢市鞍月東 2 丁目 1 番地
Tel: 076-237-8211
E-mail: kitoyo9100@gmail.com

プロトコール作成履歴
2021 年 3 月 6 日 (常任) 理事会承認 (ver. 1.00)
(プロトコール改訂履歴は最終頁に記載)

UMIN ID : UMIN000044136

0. 概要

0.1. シェーマ

下記の基準を満たす切除不能進行・再発大腸がん患者

- ・ ECOG PS が 0～2
- ・ 評価可能病変を有する（測定可能病変の有無は問わない）
- ・ FP、OX、IRI いずれかの使用歴がなく、FTD/TPI + BEV を 2020 年 10 月 31 日までに開始している
- ・ FTD/TPI + BEV 開始時に化学療法の前治療歴を有する
- ・ 担当医により fit と判断されない（患者希望で治療選択されている場合等は除外）

登録

後方視的に下記の情報を収集

- ・ 患者背景：年齢、PS、vulnerable と判断した理由、前治療歴など
- ・ FTD/TPI + BEV の有効性：OS、PFS、TTF、奏効割合、病勢制御割合
- ・ FTD/TPI + BEV の安全性：有害事象発生割合
- ・ 後治療の内容

FP：フッ化ピリミジン、OX：オキサリプラチン、IRI：イリノテカン、FTD/TPI：トリフルルリジン・チピラシル塩酸塩、BEV：ベバシズマブ

0.2. 目的

前治療歴を有する vulnerable な切除不能進行・再発大腸がんに対するトリフルルリジン・チピラシル塩酸塩（FTD/TPI）＋ベバシズマブ（BEV）の有効性と安全性を後方視的に評価する。

評価項目：

全生存期間（overall survival: OS）、無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）、治療成功期間（time to treatment failure: TTF）、客観的奏効割合（objective response rate: ORR）、病勢制御割合（disease control rate: DCR）、有害事象発生

割合、後治療移行割合、前治療レジメン別の成績、治療ライン別の成績、vulnerable と判断した理由

0.3. 本研究における vulnerable 大腸がん

本研究では、1次治療および2次治療における殺細胞性抗がん剤のキードラッグ3剤（フッ化ピリミジン [FP]、オキサリプラチン [OX]、イリノテカン [IRI]）いずれかの使用歴がなく、FTD/TPI + BEV を開始している症例を vulnerable と判断する。ただし、脱毛拒否等の患者希望でレジメンが選択された場合など、担当医が fit と判断する症例は当てはまらない。

本研究の対象は、適格除外基準を定め別に定義する。

0.4. 対象

< 適格基準 >

- 1) 組織診または細胞診で診断された結腸または直腸の腺癌（虫垂、肛門管はのぞく）
- 2) 転移性または局所進行のため臨床的に根治切除不能と判断されている
- 3) FTD/TPI + BEV 開始時の年齢が 20 歳以上である
- 4) ECOG performance status が 0 ~ 2
- 5) FTD/TPI + BEV 開始時に評価可能病変を有する（測定可能病変の有無は問わない）
- 6) FP、OX、IRI いずれかの使用歴がなく、2020 年 10 月 31 日までに FTD/TPI + BEV を開始している（FP、OX、IRI 全ての使用歴がない場合も適格。FTD/TPI + BEV としては、FTD/TPI の初回投与後 28 日以内 [同一曜日は適格] に 1 回以上 BEV が投与されていること）
- 7) FTD/TPI + BEV 開始時に化学療法の前治療歴がある（ただし、周術期化学療法は含めない）

担当医により fit と判断されない（患者希望で FTD/TPI + BEV を選択した症例など、fit と判断される症例は除外）

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数：140 例

研究期間：1.5 年

登録期間：6 ヶ月

解析期間：登録期間終了後 1 年

0.6. 連絡先

試験内容に関する連絡先

研究事務局

木藤 陽介

石川県立中央病院 腫瘍内科

Tel: 076-237-8211

Fax: 076-238-2337

E-mail: kitoyo9100@gmail.com

登録に関する連絡先と受付時間

WJOG データセンター

Tel : 06-6633-7400

Fax : 06-6633-7405

E-mail : datacenter@wjog.jp

受付時間：月～金 9 時～17 時（祝祭日，年末年始 12/29-1/3 を除く）

0.7. 試験運営費用

本研究の運用に要する費用として大鵬薬品工業株式会社からの資金提供を受ける。

目次

0. 概要	2
0.1. シェーマ	2
0.2. 目的	2
0.3. 本研究における vulnerable 大腸がん	3
0.4. 対象	3
0.5. 予定登録数と研究期間	3
0.6. 連絡先	4
0.7. 試験運営費用	4
1. 目的	8
2. 背景と研究計画の根拠	8
2.1. 対象	8
2.2. 対象に対する標準治療	11
2.3. FTD/TPI + BEV の治療開発と設定根拠	13
2.4. 試験デザイン	17
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	18
2.6. 予定登録数と研究期間	18
3. 本試験で用いる基準および定義	18
3.1. 期間の定義	18
3.2. 病理診断の定義	18
3.3. 有害事象の評価基準	18
3.4. 腫瘍縮小効果判定の基準	19
3.5. 治療ラインの定義	21
4. 試験参加申込み	23
4.1. WJOG 施設登録	23
4.2. 参加申し込みと必要書類提出	23
5. 患者の選択	23
5.1. 適格基準	23
5.2. 除外基準	24
6. 症例登録	24
6.1. 登録手順	24
6.2. 登録に関する連絡先	24
6.3. 登録の完了	25
6.4. 注意事項	25
7. 評価項目・臨床検査	25
7.1. FTD/TPI + BEV 開始時の患者背景	25

7.2.	FTD/TPI + BEV の有効性評価項目	26
7.3.	FTD/TPI + BEV の安全性評価項目	27
7.4.	FTD/TPI + BEV 終了後の状況	27
8.	データ収集	27
8.1.	登録番号	27
8.2.	症例報告書	27
8.3.	症例報告書の回収方法	28
9.	重篤な有害事象の報告	28
10.	効果判定とエンドポイント	28
10.1.	エンドポイントの定義	28
11.	統計的事項	29
11.1.	解析対象集団	29
11.2.	データの取扱い	30
11.3.	統計解析手法	30
12.	倫理的事項	31
12.1.	患者のプライバシーの保護	31
12.2.	同意の取得	31
12.3.	被験者およびその関係者からの相談に対する対応	31
12.4.	施設審査機関の承認	32
12.5.	施設の承認の年次更新	32
13.	モニタリングと監査	32
13.1.	モニタリング	32
13.2.	監査	32
14.	試験の品質管理および品質保証	32
14.1.	データの品質管理	32
14.2.	データの品質保証	33
14.3.	記録の閲覧	33
14.4.	データの取扱いおよび記録の保存	33
15.	試験実施に関する変更、中止ならびに終了	33
15.1.	試験実施計画書の改訂	33
15.2.	メモランダム	34
15.3.	試験実施中止および中断	34
16.	試験終了とその報告	34
17.	試験の費用負担	35
17.1.	試験運営費用	35
18.	利益相反 (Conflict of Interest : COI) に関する事項	35

19.	試験結果の公表と成果の帰属.....	35
19.1.	結果の公表.....	35
19.2.	総括報告.....	35
19.3.	知的財産権.....	35
19.4.	データの二次利用.....	36
19.5.	データの提供.....	36
20.	試験計画の事前登録.....	36
21.	試験実施体制.....	36
21.1.	試験運営機関.....	36
21.2.	試験依頼者.....	36
21.3.	研究代表者.....	37
21.4.	研究事務局（実施計画書内容に関する問合せ先）.....	37
21.5.	プロトコール評価責任者.....	37
21.6.	登録および問合せ先.....	37
21.7.	施設監査責任者.....	37
21.8.	統計解析責任者.....	37
21.9.	安全性評価責任者.....	38
21.10.	実施施設および施設代表医師名.....	38
22.	文献.....	38
23.	実施計画書改訂履歴.....	41

1. 目的

前治療歴を有する vulnerable な切除不能進行・再発大腸がんに対する FTD/TPI + BEV の有効性と安全性を後方視的に評価する。

評価項目：

全生存期間(overall survival: OS)、無増悪生存期間(progression-free survival: PFS)、治療成功期間(time to treatment failure: TTF)、客観的奏効割合(objective response rate: ORR)、病勢制御割合 (disease control rate: DCR)、有害事象発生割合、後治療移行割合、前治療レジメン別の成績、治療ライン別の成績、vulnerable と判断した理由

2. 背景と研究計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 本邦における大腸がんの現状

本邦の人口動態統計によれば、2017 年の大腸がん罹患数は 15.3 万人で部位別がん罹患数は第 1 位、2018 年の大腸がん死亡数は 5 万人を超え部位別がん死亡数は肺がんに次いで第 2 位と報告されている[1]。そのため、我が国にとって大腸がんに対する治療法の開発は重要な課題となっている。

早期の大腸がんは、内視鏡的切除や外科的切除により完治が可能であり、切除可能な病期においては内視鏡的切除や外科的切除が標準治療として位置づけられている。遠隔転移を有する患者でも、肝転移や肺転移などが切除可能と判断される場合は、外科的切除が行われることも多い。一方、切除不能な遠隔転移を有する患者に対しては、延命や症状緩和を目的とした薬物療法が標準治療として位置づけられている。薬物療法を行わない場合、切除不能進行・再発大腸がんの生存期間中央値 (MST) は約 8 ヶ月と報告されている。最近の薬物療法の進歩により生存期間の延長 (MST 30 ヶ月程度) がみられるものの、いまだ治癒を望むことは難しく予後不良である。

大腸癌治療ガイドライン医師用 2019 年版では、切除不能進行・再発大腸がんに対する薬物療法を考慮する際には、全身状態や、主要臓器機能、重篤な併存疾患の有無により、fit、vulnerable、frail の 3 つに分けて適応可否を判断することが記載されている [2]。高齢者は全身状態の低下や、主要臓器機能の低下、複数の併存疾患などから、vulnerable と判断される割合が多いと考えられ、近年の人口の高齢化から、大腸がん患者に占める vulnerable 症例の割合は今後も増加することが予想される。

2.1.2. Fit な切除不能進行・再発大腸がん患者に対する標準治療：1次・2次治療

フルオロウラシル (5-FU) とレボホリナート (LV) に OX を併用する FOLFOX 療法もしくは IRI を併用する FOLFIRI 療法が切除不能進行・再発大腸がんに対する標準的な化学療法レジメンとなっており、FOLFOX 療法と FOLFIRI 療法のいずれのレジメンから治療を開始しても予後に差はないことが報告されている[3]。その後、血管新生阻害薬である BEV、抗 EGFR 抗体薬であるセツキシマブ (CET)、パニツムマブ (PANI) といった分子標的薬が臨床に導入された。1 次治療において、原則中心静脈ポート留置が必要となる FOLFOX + BEV 療法に対して、中心静脈ポート留置を必要としない CAPOX (カペシタピン [Cape] + OX) + BEV 療法や SOX (S-1 + OX) + BEV 療法、S-1 + IRI + BEV 療法の非劣性が示されている[4-6]。また、FOLFIRI + BEV 療法に対する FOLFOXIRI (5-FU/ LV + OX + IRI) + BEV 療法の優越性を検証した TRIBE 試験では、FOLFOXIRI + BEV 療法群で Grade3 以上の好中球減少や下痢、口内炎の頻度が増加するものの、主要評価項目である PFS のみならず、ORR、OS においても有意に良好であったことが報告され[7]、同レジメンは 1 次治療の標準治療の一つとして認識されている。これらの結果から、現在、FOLFOX 療法、FOLFIRI 療法、CAPOX 療法、SOX 療法、S-1 + IRI 療法、FOLFOXIRI 療法と BEV の併用療法、もしくは FOLFOX 療法、FOLFIRI 療法と抗 EGFR 抗体薬の併用療法が、切除不能進行・再発大腸がんに対する 1 次治療の標準治療となっている。(ただし、抗 EGFR 抗体薬は RAS 遺伝子変異のない症例に限る。)

BEV 併用の 1 次化学療法に不応となった後に 2 次治療で BEV を継続して併用投与すること (bevacizumab beyond progression: BBP) の有効性を前向きに検証するために、BEV 併用の初回化学療法不応例を対象に BEV 併用群と非併用群を比較する ML18147 試験が行われ、主要評価項目である OS は BEV 併用群で有意に良好であった (OS 中央値 9.8 vs. 11.2 ヶ月、HR 0.81、p=0.0062) [8]。BEV と同じ血管新生阻害であるアフリベルセプト (AFL) やラムシルマブ (RAM) は、2 次治療で FOLFIRI との併用における有効性と安全性が示されている[9-10]。また、CAPIRI (Cape + IRI) + BEV 療法の有効性と安全性はアジアで行われた AXEPT 試験にて示されている[11]。現在、本邦のガイドラインにおいては、FOLFOX 療法、FOLFIRI 療法、CAPOX 療法、SOX 療法、S-1 + IRI 療法、CAPIRI 療法、IRI と BEV の併用療法、FOLFIRI 療法と AFL もしくは RAM の併用療法、もしくは FOLFOX 療法、FOLFIRI 療法、IRI と抗 EGFR 抗体薬の併用療法が、2 次治療として記載されている。

2.1.3. Fit な切除不能進行・再発大腸がん患者に対する標準治療：3次治療以降

RAS 野生型大腸がんでは 1 次・2 次治療において抗 EGFR 抗体薬を使用していない

場合は、IRI + 抗 EGFR 抗体薬、もしくは抗 EGFR 抗体薬単剤が 3 次治療における選択肢となる。なお、IRI に不耐でなければ抗 EGFR 抗体薬と IRI の併用が望ましいとされている[12]。

FTD/TPI は、抗がん活性成分であるトリフルリジン (FTD) とその分解酵素であるチミジンホスホリラーゼの特異的阻害薬であるチピラシル塩酸塩 (TPI) をモル比 1:0.5 で配合した経口ヌクレオシド系抗悪性腫瘍剤であり、フッ化ピリミジン [FP]、OX、IRI、および抗 EGFR 抗体薬 (RAS 野生型の場合) に不応・不耐となった切除不能進行・再発大腸がんを対象として治療開発が行われた。同対象において FTD/TPI とプラセボを比較する第 III 相試験である RECURSE 試験が行われ、主要評価項目である OS (中央値: 7.1 ヶ月 vs. 5.3 ヶ月、HR 0.68、 $p < 0.0001$)、PFS (中央値: 2.0 ヶ月 vs. 1.7 ヶ月、HR 0.48、 $p < 0.0001$) とともに FTD/TPI が有意に良好であった [13]。一方、レゴラフェニブ (REG) は血管新生や細胞増殖に関わる複数のキナーゼを標的とする経口のマルチキナーゼ阻害剤である。RECURSE 試験と同様の対象に対し、REG とプラセボを比較する第 III 相試験 (CORRECT 試験) が行われ、REG はプラセボに対して主要評価項目である OS (中央値: 6.4 ヶ月 vs. 5.0 ヶ月、HR 0.77、 $p = 0.0052$)、PFS (中央値: 1.9 ヶ月 vs. 1.7 ヶ月、HR 0.49、 $p < 0.001$) とともに有意に良好であった [14]。また、両試験と同様の試験デザインでの第 III 相試験が東アジアでも実施され (FTD/TPI は TERRA 試験、REG は CONCUR 試験) いずれも有意な生存延長効果が再現されている [15,16]。これらの第 III 相試験の結果から、FTD/TPI と REG はともに切除不能進行・再発大腸がんに対する 3 次治療以降の標準治療となっており、本邦において日常診療において広く行われている [17,18]。

大腸癌研究会が主体となり実施された FTD/TPI と REG の後方視的解析 (REGOTAS) では、FTD/TPI は血液毒性が、REG は非血液毒性が強い傾向にあり、65 歳以上においては FTD/TPI → REG の治療シーケンスが REG → FTD/TPI よりも生存期間で上回る傾向が示されるなど、FTD/TPI と REG の使い分けに一定の示唆を与えたが、OS に有意な差は認められなかった [19]。現在 3 次治療以降において、FTD/TPI と REG のどちらを先に実施するのが良いのかについては明らかではない。

最近、高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有するもしくは DNA ミスマッチ修復機能欠損 (dMMR) を有する切除不能進行・再発大腸がんの既治療例に対する抗 PD-1 抗体薬 (ペムプロリズマブ [Pembro]、ニボルマブ [Nivo]) の有効性が報告されており [20-22]、2020 年 10 月時点で Pembro と Nivo が保険適用となっている。本邦のガイドラインにおいては MSI-High を有する大腸がんに対して 2 次治療以降の最適な治療ラインで Pembro を実施することが記載されている。

2.1.4. 対象集団とその設定根拠

前述のように Fit な切除不能進行・再発大腸がんに対する標準治療は、1 次および

2次治療では殺細胞性抗がん剤のキードラッグであるFP、OX、IRIの3剤と分子標的薬を組み合わせた治療を行い、3次治療以降ではFTD/TPIとREGによる治療を行うのが基本である。また、大腸がんに対する化学療法では、FP、OX、IRIの3剤を使い切ることが生存期間の延長に繋がることが示されている[23]。一方、vulnerable症例においてはしばしばFP、OX、IRIの3剤を全て使い切れないことがあり、そうした症例に対してFTD/TPIやFTD/TPI+BEVが行われることがある。

本研究では、1次治療および2次治療における殺細胞性抗がん剤のキードラッグ3剤（FP、OX、IRI）のうちいずれかの使用歴がなく、FTD/TPI+BEVを開始している症例をvulnerableと判断する。ただし、脱毛拒否等の患者希望でレジメンが選択された場合など、担当医がfitと判断する症例は当てはまらない。本研究ではvulnerableと判断した理由についても収集し、vulnerableの定義についても検討を行う予定である。

2.2. 対象に対する標準治療

2.2.1. Vulnerableな切除不能進行・再発大腸がんに対する臨床試験と標準治療

Vulnerableな高齢大腸がん患者を対象とした臨床試験がこれまでにいくつか報告されている。OXまたはIRIを含む化学療法が不適と判断される70歳以上の切除不能進行・再発大腸がん初回化学療法例を対象に、Cape単剤に対するBEVの上乗せ効果を検証する第III相試験（AVEX試験）では、主要評価項目のPFSにおいてCape+BEV群がCape単剤群に対して有意に良好であった（PFS中央値：9.1ヶ月 vs. 5.1ヶ月、ハザード比[HR] 0.53、 $p<0.0001$ ）[24]。本邦ではFOLFOXやFOLFIRIによる治療が不適と判断される65歳以上の大腸がん初回治療例に対するS-1+BEVを評価する第II相試験（BASIC試験）が行われ、奏効割合57%、PFS中央値9.9ヶ月、MST25.0ヶ月と良好な成績が報告された[25]。同じく本邦で行われたJ-BLUE試験では、75歳以上の大腸がん初回治療例に対するテガフル・ウラシル（UFT）/ホリナート（LV）+BEVが評価され、奏効割合40%、PFS中央値8.2ヶ月、MST23ヶ月と良好な成績が報告された[26]。ただし、本試験では適格基準にvulnerableに関する項目がないため、一部に高齢のfit症例が含まれている可能性がある。ASCO2020では、70-75歳かつPS1-2、または76歳以上かつPS0-1のRAS/BRAF野生型の大腸がん初回治療例を対象に、FOLFOX+PANIと5-FU/l-LV+PANIを比較する第II相試験（PANDA試験）の結果が報告され、PFS中央値はそれぞれ9.6ヶ月 vs. 9.1ヶ月、ORRは65% vs. 57%、DCRは88% vs. 86%と両群ともに良好な成績が得られていた[27]。また、70-74歳かつPS2、または75歳以上かつPS0-2の大腸がん初回化学療法例を対象にFP+OX+BEVとFP+BEVを比較するJCOG1018試験と、76歳以上、または65歳以上でDoubletが不適と判断される大腸がん初回化学療法例を

対象に PANI 単剤を評価する OGS1602 試験の 2 試験が症例登録を完遂し、現在追跡中である[28,29]。

FOCUS2 試験では、標準量の化学療法の適応とならない vulnerable な大腸がん初回治療例（高齢者だけでなく若年者を含む）を対象に、標準量より減量した化学療法の有用性について評価が行われた。459 例が、減量 5-FU/LV 群、減量 FOLFOX 群、減量 Cape 群、減量 CAPOX 群（いずれも標準量の 80%量）の 4 群にランダム化された。FP + OX 群と FP 群の比較において PFS は OX 併用群で良好な傾向があったが有意差は認めなかった（PFS 中央値:5.8 ヶ月 vs. 4.5 ヶ月、HR 0.84、 $p=0.07$ ）[30]。FOCUS2 試験は標準量よりも薬剤用量を減量した Doublet（減量 Doublet）の有用性を評価した重要な臨床試験であるが、標準量の FP 単剤ではなく、減量した FP 単剤が比較対照となっていることが問題点として挙げられる。日常診療においても、vulnerable 症例に対して標準量より減量した OX や IRI を用いた Doublet レジメンが行われる場合があるが、減量投与した場合の有効性や安全性のエビデンスは少なく、本邦のガイドラインにも記載がないのが現状である。

Vulnerable 症例を対象とした臨床試験は少なく、同対象に対する検討が十分行われているとは言えない。また、vulnerable の定義は定まっておらず、試験間の比較が困難である。vulnerable の定義を「OX または IRI を含む併用化学療法（intensive therapy）が不適と判断される症例」とする場合、腫瘍量が少ないなどの腫瘍側の因子のために intensive therapy が不適と判断されている症例が含まれてしまうことも問題点として挙げられる。

これまでに前治療歴を有する vulnerable 大腸がんを対象とした臨床試験の報告はない。大腸癌治療ガイドラインでは、1 次治療の選択肢として 5-FU/LV + BEV、Cape + BEV、UFT/LV + BEV、S-1 + BEV、CET、PANI が記載されており[2]、vulnerable 症例に対する標準治療と考えられるが、これらの治療が不応または不耐となった場合の次治療としては「他の 1 次治療の選択肢の中から最適と判断されるレジメンを選択する」と記載されているのみであり、2 次治療以降において推奨される治療に関して明確な記載はないのが現状である。一方、MSI-High を有する大腸がん既治療例に対する Pembrolizumab や Nivolumab は、殺細胞性抗がん剤と副作用プロファイルが異なるものの、有害事象は比較的少なく、vulnerable 症例においても問題なく使用可能と考えられる。

表 1 . Vulnerable な大腸がん患者に対する初回化学療法を評価した臨床試験

試験名	AVEX		BASIC	J-BLUE	PANDA	
Phase	II		II	II	II	
レジメン	Cape + BEV	Cape	S-1 + BEV	UFT/LV + BEV	FOLFOX + PANI	5-FU/I-LV + PANI
症例数	140	140	56	55	91	92
年齢中央値	76	77	75	80	77	77
PS 0/1/2 (%)	50/41/7	43/48/9*	50/50/-	73/27/-	51/49**	45/55**
ORR (%)	19	10	57	40	65	57
DCR (%)	74	58	96	83	88	86
PFS中央値 (ヶ月)	9.1	5.1	9.9	8.2	9.6	9.1
OS中央値 (ヶ月)	20.7	16.8	25.0	23	-	-
2次治療移行割合 (%)	37.1	37.1	63	65	-	-

*PS3の1例を含む

**PS 0/1~2

	FOCUS2			
	III			
Regimen	減量5-FU/I-LV	減量FOLFOX	減量Cape	減量CAPOX
N	115	115	115	114
年齢中央値	75	75	73	74
PS 0/1/2 (%)	22/58/32	23/57/35	23/58/30	24/47/29
ORR (%)	11	38	14	32
DCR (%)	46	71	50	65
PFS中央値 (ヶ月)	3.5	5.8	5.2	5.8
OS中央値 (ヶ月)	10.1	10.7	11.0	12.4

表 2. Vulnerable 大腸がん患者を対象とした臨床試験の適格基準

	AVEX	BASIC	J-BLUE	PANDA	FOCUS2
年齢	70歳以上	65歳以上	75歳以上	70歳以上	制限なし
PS	0-2	0-1	0-1	1-2 (70-75歳) 0-1 (75歳以上)	0-2
Doubletの適応	標準量のdoubletの適応とならない	FOLFOXやFOLFIRIによる治療の適応とならない	-	-	標準量のdoubletの適応とならない

2.3. FTD/TPI + BEV の治療開発と設定根拠

2.3.1. Fit な大腸がんに対する FTD/TPI + BEV の治療開発

FTD は FTD/TPI の抗がん活性成分であり、腫瘍内の DNA に取り込まれて DNA 機能障害を起こすことで抗腫瘍効果を示すと考えられている。TPI は FTD の分解酵素であるチミジンホスホリラーゼの特異的阻害薬であり、TPI の配合により FTD の

バイオアベイラビリティを向上・維持している。前臨床研究において、FTD/TPI は FP 系薬剤に抵抗性を示す大腸がんや胃がんに対しても抗腫瘍効果が認められている。

血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) は腫瘍から放出され、血管内皮細胞に存在する VEGF 受容体 (VEGF receptor: VEGFR) を介して、血管内皮細胞の増殖・遊走・生存や微小血管の血管透過性亢進などの作用をもたらす。大腸がんを含め、様々ながん種において VEGF の発現が高いほど予後が不良であることが報告されており、VEGF や VEGFR を含むシグナル伝達経路は、抗がん剤の開発において重要な標的と考えられている。BEV は VEGF-A に対する遺伝子組換え型のキメラ型ヒト化 IgG1 モノクローナル抗体で、VEGF-A に特異的に結合し、VEGFR へ結合するのを阻止することにより、腫瘍血管新生を阻害し抗腫瘍効果を示す。また、腫瘍血管の正常化作用により併用する殺細胞性抗がん剤の腫瘍組織内移行を上昇させることでも、効果を発揮すると考えられている。

血管新生阻害薬である BEV と FTD/TPI の併用は、FTD/TPI 単剤や BEV 単剤と比較して抗腫瘍効果が高いことが基礎的な検討において報告され[10]、FP、OX、IRI および抗 EGFR 抗体薬が不応となった大腸がんに対する FTD/TPI + BEV の第 Ib/II 相試験 (C-TASK FORCE) が本邦で実施された[31]。第 Ib 相部分において用量制限毒性を認めず、推奨用量は FTD/TPI が 35 mg/m² 1 日 2 回、day 1-5、day 8-12、BEV が 5 mg/kg day1 および day15 の 4 週毎と決定された。登録された全 25 例の解析では、PFS 中央値は 5.6 ヶ月、ORR は 4%、DCR は 72% (いずれも研究者判定) と良好な成績が報告された。Grade3 以上の薬剤関連有害事象として好中球減少 (68%)、白血球減少 (40%)、発熱性好中球減少症 (16%) を認めたが、治療関連死は認められなかった。デンマークでは FTD/TPI + BEV と FTD/TPI を比較する第 II 相試験 (Danish 試験) が行われ、PFS 中央値は 4.6 ヶ月 vs. 2.6 ヶ月 (HR 0.45、p=0.0015)、MST は 9.4 ヶ月 vs. 6.7 ヶ月 (HR 0.55、p=0.0028) と FTD/TPI + BEV が有意に良好であった。最も頻度の高い Grade 3 以上の有害事象は好中球減少 (67% vs. 38%) であった[32]。また、本邦では BiTS 試験と TAS-CC4 試験において Biweekly FTD/TPI + BEV (FTD/TPI 35 mg/m² 1 日 2 回 day 1-5、BEV 5 mg/kg day1 の 2 週毎投与) の有効性と安全性の検討が行われている。BiTS 試験では DCR 59.1%、PFS 中央値 4.29 ヶ月、MST 10.86 ヶ月後と良好な成績が得られたことに加え、Grade 3 以上の好中球減少は 15.9% と通常投与法の FTD/TPI + BEV の報告と比較し低値であった[33]。TAS-CC4 試験においても良好な有効性と、Grade 3 以上の好中球減少の頻度の減少が報告されている[34]。これらの臨床試験の結果から、FTD/TPI + BEV の有効性と安全性を検証した第 III 相試験の結果はないものの、本邦において FTD/TPI + BEV はサルベージラインの有力な選択肢として日常診療で広く行われる治療となっている[17,18] (表 4)。

切除不能進行・再発大腸がんに対する 2 次治療として、FOLFIRI + BEV もしくは

S-1 + IRI + BEV に対する FTD/TPI + BEV の非劣性を検証する第 II/III 相試験 (TRUSTY 試験) が本邦で 2017 年 10 月から開始されたが、2020 年 10 月現在、試験は中止となっている[35]。

表 3. 3 次治療以降の fit 大腸がん患者を対象とした臨床試験

試験名	Danish		C-TASK	BITS	JFMC51	TAS-CC3	TAS-CC4
	II		Ib/II	Ib/II	II	II	II
レジメン	FTD/TPI	FTD/TPI + BEV	FTD/TPI + BEV	Bi-weekly FTD/TPI + BEV	FTD/TPI + BEV	FTD/TPI + BEV	Bi-weekly FTD/TPI + BEV
症例数	47	46	25	44	97	32	45
PS 0/1 (%)	32/68	50/50	76/24	57/43	64/36	-	-
年齢中央値	67	64	63	69	65	67	63
ORR (%)	0	2.2	4	0	3.1	6.3	4.4
DCR (%)	51	67	72	59.1	60.8	65.6	73.3
PFS 中央値 (ヶ月)	2.6	4.6	5.6	4.29	3.7	4.5	4.6
OS 中央値 (ヶ月)	6.7	9.4	11.4	10.9	9.1	9.2	14.3
後治療移行割合 (%)	-	-	80	54.5	72	-	-

表 4. FTD/TPI + BEV の後方視的観察研究

報告者	Kotani		Fujii	
	FTD/TPI + BEV	FTD/TPI	FTD/TPI + BEV	FTD/TPI
症例数	60	66	21	36
PS 0/1/2 (%)	58/40/2	64/32/5	76/19/5	31/31/25
年齢中央値	60	65	67	67.5
ORR (%)	5	1.5	0	0
DCR (%)	53.3	45.5	76.1	25.0
PFS 中央値 (ヶ月)	3.7	2.2	5.6*	2.1*
OS 中央値 (ヶ月)	8.6	8.0	14.4	4.5
後治療移行割合 (%)	41.7	48.5	23.8	22.2

*治療成功期間

2.3.2. Vulnerable 大腸がんに対する FTD/TPI + BEV の治療開発

標準量の 2 剤併用化学療法が不適と判断される vulnerable な大腸がん初回化学療法例 (年齢 18 歳以上) を対象に、FTD/TPI + BEV と Cape + BEV を比較する無作為化第 II 相試験 (TASCO1 試験) が行われ[36]、主要評価項目である PFS (中央値:

9.23 ヶ月 vs. 7.82 ヶ月、HR 0.71)、OS(中央値:18.0 ヶ月 vs. 16.2 ヶ月、HR 0.56)、DCR(86% vs. 78%)はいずれも FTD/TPI + BEV 群で良好な傾向であった。本試験の結果を受けて、現在 Cape + BEV に対する FTD/TPI + BEV の優越性を検証する第 III 相試験(SOLSTICE 試験)が進行中である[37]。SOLSTICE 試験の結果が positive となれば、FTD/TPI + BEV は vulnerable 大腸がんに対する 1 次治療の標準治療となると考えられる。

本邦においては、70 歳以上の高齢大腸がん初回治療例に対する FTD/TPI + BEV を評価する第 II 相試験(KSCC 1602)が行われた。本試験は、適格症例 37 例のうち、標準量の Doublet が不適と判断される vulnerable 症例が 15 例含まれており、37 例の解析において ORR 40.5%、DCR 86.5%、PFS 中央値 8.0 ヶ月と良好な成績が報告されている[38]。SOAC1701 は、OX かつ IRI に不応・不耐、75 歳以上かつ PS 0-1、20-74 歳かつ PS 2、のいずれかを満たす大腸がん既治療例を対象に、FTD/TPI + BEV の有効性と安全性を評価する第 II 相試験であり、2019 年 3 月 20 日から登録開始となり、予定登録数 45 例として現在も進行中である[39]。

2.3.3. 治療レジメン設定の根拠

FTD/TPI + BEV は非血液毒性が比較的少なく vulnerable 症例に対しても忍容性があると考えられることから、標準量の Doublet が行えない vulnerable 症例に対する Front-line の治療として新たな治療選択肢となると考えられる。前述のように、標準量の Doublet が適応とならない vulnerable な大腸がん初回化学療法例を対象に行われた TASC01 試験では FTD/TPI + BEV の良好な効果が報告されており[36]、同対象に対して Cape + BEV に対する FTD/TPI + BEV の優越性を検証する SOLSTICE 試験が現在進行中である[37]。しかし、前治療歴を有する vulnerable 大腸がんにおける FTD/TPI + BEV の有効性と安全性の報告はこれまでにはない。

FTD/TPI + BEV は現在、本邦の日常診療において広く行われている治療法であるため、前治療歴を有する vulnerable 大腸がんに対する FTD/TPI + BEV のデータを後方視的に収集し、有効性と安全性を評価することはこの対象に行われている real world data としての意義があり、将来前向き研究を行う際の重要な reference になりうると考え、本研究を立案した。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. 本試験の臨床的仮説

臨床的仮説は、「前治療歴を有する vulnerable な切除不能進行・再発大腸がんに対して FTD/TPI + BEV は有効かつ安全」である。

2.4.2. エンドポイントの設定根拠

評価項目：

全生存期間 (OS) 無増悪生存期間 (PFS) 治療成功期間 (TTF) 客観的奏効割合 (ORR) 病勢制御割合 (DCR) 有害事象発生割合、後治療移行割合、前治療レジメン別の成績、治療ライン別の成績、vulnerable と判断した理由

< 設定の根拠 >

これまで vulnerable 大腸がんに対する 2 次治療以降の有効性と安全性を示した報告はなく、本研究のヒストリカルコントロールとなるデータはない。また、前治療のレジメンが複数種類含まれていることや、治療ラインが一定でないことなど、本研究は探索的な検討であるため非常に多様性のある集団が対象となっている。さらに、本研究がレトロであることを含めて考えると、一つの指標で有効性を評価することは困難である。また、有効性の評価と合わせて、安全性の評価は必須である。したがって、本研究では FTD/TPI + BEV に関する複数の評価項目を総合的に評価し、その有用性を考察することとする。有効性の指標として OS、PFS、TTF、ORR、DCR、安全性の指標として有害事象発生割合を評価する。後治療移行割合は、OS に影響を及ぼす因子であり評価を行う。

前治療として施行されているレジメンや治療ラインによって患者背景や FTD/TPI + BEV の有効性・安全性が異なる可能性が考えられることから、前治療レジメン別、治療ライン別に有効性や安全性の評価を行う。

2.4.3. 登録数設定根拠

本研究の feasibility を評価する目的で 2020 年 6 月 2 日から 7 月 5 日の間に WJOG 参加施設を中心に計 96 施設に対して行ったアンケート調査では、52 施設から回答が得られた。当初、本研究の候補症例と考えていた 1 次治療で FP±分子標的薬、減量 Doublet±分子標的薬、または CET or PANI 単剤を施行後に 2 次治療として FTD/TPI + BEV を開始した症例、1 次・2 次治療で FP±分子標的薬および CET or PANI 単剤を施行後に 3 次治療として FTD/TPI + BEV を開始した症例、1 次・2 次治療で減量 Doublet±分子標的薬および CET or PANI 単剤を施行後に 3 次治療と

して FTD/TPI + BEV を開始した症例は、それぞれ 47 例、 53 例、 52 例であった。本研究の適格基準を「FP、OX、IRI いずれかの使用歴がなく FTD/TPI + BEV を開始している症例」とした場合、当初本研究の候補と考えていた症例に加えて、1 次治療で標準量の Doublet を施行後に 2 次治療で vulnerable と判断し FTD/TPI + BEV を開始した症例などが適格となると考えられる（患者希望で治療選択が行われた場合など、fit と判断される症例は除外）。ただし、そうした症例は実地臨床ではあまり多くは経験されず、1 次治療で減量 Doublet を施行後に 2 次治療で FTD/TPI + BEV を行った症例（ のうちの一部）よりも少ないと考えられる。よって、本研究の候補症例は 175 例と見積もった。本研究の適格除外基準を当てはめた場合、2 割程度の脱落が生じると仮定すると 140 例の登録が期待できると考えられることから、本研究の予定登録数を 140 例と設定した。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.6. 予定登録数と研究期間

予定登録数：140 例

研究期間：1.5 年

登録期間：6 ヶ月

解析期間：1 年

3. 本試験で用いる基準および定義

3.1. 期間の定義

本試験の期間は以下に定義する。

研究期間：倫理審査承認日から 1.5 年

登録期間：登録開始日から 6 ヶ月まで

解析期間：登録終了から 1 年まで

3.2. 病理診断の定義

本研究における病理診断は大腸癌取り扱い規約第 9 版に基づいて行う。

3.3. 有害事象の評価基準

有害事象の事象名および Grade は、「有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳

JCOG 版 (Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE v4.0-JCOG) [CTCAE v4.03/MedDRAv12.0 対応] を用いる。なお、有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 1 ~ 4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。

3.4. 腫瘍縮小効果判定の基準

腫瘍縮小効果判定は、「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン(RECIST ガイドライン) 改訂版 version1.1-日本語訳 JCOG 版-: RECIST guideline (version 1.1)」を用いる。

3.4.1. 測定可能 / 測定不能の定義

1) 測定可能病変

- ・ スライス厚5mm以下のCT、MRIで最大径10mm以上のリンパ節病変以外の腫瘍病変 (非リンパ節)
- ・ スライス厚5mm以下のCT、MRIで短径15mm以上のリンパ節病変

2) 測定不能病変

- ・ 上記「測定可能病変」以外の全ての病変を測定不能病変とする。

3.4.2. 標的病変の選択基準

ベースライン評価において 2 個以上の測定可能病変を認める場合、すべての浸潤臓器を代表する、合計が最大 5 個 (各臓器につき最大 2 病変) までの病変を標的病変として選択し、これらについてベースライン評価での測定値を記録する。

3.4.3. 最良総合効果

標的病変の効果と非標的病変の効果の組み合わせにより、総合効果を判定する。総合効果を CR>PR>SD>PD>NE の順に「良好」とし、治療開始から、増悪までに記録された最良の総合効果 (最良総合効果) を記載する。

3.4.4. 効果の判定の方法

腫瘍縮小効果の判定の最良総合効果は、RECIST version1.1 日本語訳JCOG版を用いて実施する。

< 標的病変の効果判定基準 >

- ・ CR (Complete response: 完全奏効) :

すべての標的病変が消失した場合。また標的病変として選択したすべてのリンパ節

病変が短径10mm未満に縮小した場合。4週以上の効果持続期間を必須としない。

・ PR (Partial response: 部分奏効) :

標的病変の長径和が、化学療法開始前の長径和に比し、30%以上小さくなった場合。4週以上の効果持続期間による確定を必要としない。

・ PD (Progression: 進行) :

標的病変の長径和が、それまでの最も小さい長径和に比して、20%以上大きくなった場合、もしくは新病変が出現した場合。

・ SD (Stable disease: 安定) :

治療開始から6週以降の判定までに総合効果がPDではなく、かつ総合効果が1回以上SDであった場合はSDと判定する。

・ NE (Not evaluable: 評価不能) :

なんらかの理由で検査が行えなかった場合、もしくはCR、PR、PD、SDのいずれとも判定できない場合。

< 非標的病変の効果判定基準 >

・ CR (Complete response: 完全奏効) :

すべての非標的病変の消失。4週以上の効果持続期間による確定を必要としない。

・ Non-CR/Non-PD :

治療開始から6週以降の判定までに総合効果がPDではなく、かつ1回以上1つ以上の非標的病変の残存が確認された場合はNon-CR/Non-PDと判定する。

・ PD (Progressive disease: 進行) :

既存の非標的病変の明らかな増悪。

・ NE (Not evaluable: 評価不能) :

なんらかの理由で検査が行えなかった場合、もしくはCR、Non-CR/Non-PD、PDのいずれとも判定できない場合。

< 総合効果 >

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	Non-CR/Non-PD	なし	PR
PR	PD以外	なし	PR
SD	PD以外	なし	SD
PD	いずれでもよい	いずれでもよい	PD
いずれでもよい	PD	いずれでもよい	PD
いずれでもよい	いずれでもよい	あり	PD

3.5. 治療ラインの定義

- 1) 本研究では、治療レジメン開始から増悪（RECISTに基づく増悪、臨床的増悪のいずれも含む）もしくは有害事象により治療レジメンが変更されるまでを1ラインとする。ただし、OXもしくはIRIの追加、分子標的薬の追加、治療レジメンに含まれる一部の薬剤の中止、FPの種類の変更は治療レジメンに含まない。
- 2) 本研究では、一度切除不能と判断したのちに化学療法が奏効し根治的手術（R0手術）いわゆるConversionが施行された症例を含め、術前・術後に行われた周術期化学療法は、治療ラインには含まない。

例1：



Cape + BEV として治療開始。蛋白尿のため BEV を中止した（ ）。
 その後、手足の皮膚障害が増悪したため、Cape を 5-FU/FLV に変更して継続（ ）。
 その後、増悪を認めた（ ）。
 治療開始から ② までを1ラインとする（治療レジメン：Cape + BEV）。

例2：



5-FU/FLV として治療開始。
 RAS 野生型であることが判明したため、PANI を追加した（ ）。
 しかし、高度の低マグネシウム血症が出現したため、PANI は中止した（ ）。
 その後、BEV を追加し 5-FU/FLV + BEV として治療を継続した（ ）。
 その後、増悪を認めた（ ）。
 治療開始から ② までを1ライン、 ② から ④ までを1ラインとする（1次治療レジメン：5-FU/FLV + PANI、2次治療レジメン：5-FU/FLV + BEV）。

例 3 :



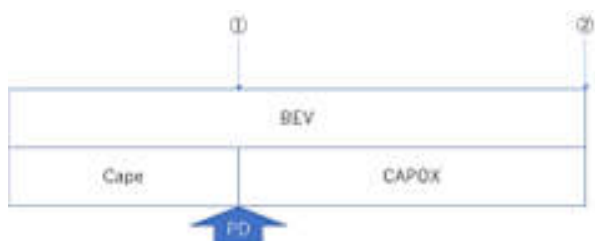
5-FU/ALV + BEV として治療開始。有害事象がほとんど見られなかったことから、OX を追加し FOLFOX + BEV として治療を行った ()。

その後、PD となったため、次治療として PANI を開始した ()。

その後、増悪を認めた ()。

治療開始から までを 1 ライン、 から を 1 ラインとする。(1 次治療レジメン : FOLFOX + BEV、2 次治療レジメン : PANI)

例 4 :



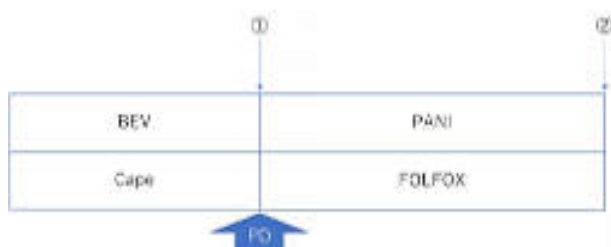
Cape + BEV として治療開始。

PD となったため、OX を追加し CAPOX + BEV として治療継続した ()。

その後、増悪を認めた ()。

治療開始から までを 1 ラインとする (治療レジメン : CAPOX + BEV)。

例 5 :



Cape + BEV として治療開始。

PD となったため、減量 FOLFOX + PANI を開始した ()。

治療開始から までを 1 ライン、 から を 1 ラインとする（1 次治療レジメン：Cape + BEV、2 次治療レジメン：FOLFOX + PANI）。

4. 試験参加申込み

4.1. WJOG 施設登録

参加する施設は、参加申し込みに先立って WJOG 施設登録を完了している必要がある。

4.2. 参加申し込みと必要書類提出

- 1) 本試験に参加を希望する施設の代表医師は、参加申込書および試験実施計画書合意書を WJOG 宛に提出する。
- 2) 参加が研究事務局、研究代表者、グループの責任者によって承認された後、施設審査機関の審査に基づき、施設の試験参加承認書を WJOG にメールまたは FAX にて送付する。する。
- 3) WJOG は施設の試験参加承認書のコピーを研究事務局に送付する。
- 4) WJOG は参加手続き完了を確認した後、登録を受付ける（EDC の URL およびユーザー ID 等を連絡する）

5. 患者の選択

5.1. 適格基準

以下のすべての条件を満たすものとする。

- 1) 組織診または細胞診で診断された結腸または直腸の腺癌（虫垂、肛門管はのぞく）
- 2) 転移性または局所進行のため臨床的に根治切除不能と判断されている
- 3) FTD/TPI + BEV 開始時の年齢が 20 歳以上である
- 4) ECOG PS が 0 ~ 2
- 5) FTD/TPI + BEV 開始時に評価可能病変を有する（測定可能病変の有無は問わない）
- 6) FP、OX、IRI いずれかの使用歴がなく、2020 年 10 月 31 日までに FTD/TPI + BEV を開始している（FP、OX、IRI 全ての使用歴がない場合も適格。FTD/TPI + BEV としては、FTD/TPI の初回投与後 28 日以内 [同一曜日は適格] に 1 回以上 BEV が投与されていること）
- 7) FTD/TPI + BEV 開始時に化学療法の前治療歴がある（ただし、周術期化学療法

は含めない)

- 8) 担当医により fit と判断されない(患者希望で FTD/TPI + BEV を選択した症例など、fit と判断される症例は除外)
- 9) FTD/TPI + BEV 開始直前の検査値が下記の基準を満たす
 - 好中球数 : 1,000/ mm³
 - ヘモグロビン : 7.0 g/dL
 - 血小板数 : 5.0×10,000/mm³
 - 総ビリルビン : 2.0 mg/dL
 - クレアチニン : 1.5 mg/dL
 - 尿蛋白 : 次のうち少なくとも一つを満たす
 - ・尿蛋白(試験紙法) 2+ 以下
 - ・尿中蛋白/クレアチニン比 2.0 未満

5.2. 除外基準

以下の項目のいずれかに該当する症例は除外する。

- 1) FTD/TPI + BEV 開始時の前治療歴としてレゴラフェニブや FTD/TPI、治験薬が投与されている
- 2) 担当医もしくは研究責任医師が本研究への登録は不適切と判断する

6. 症例登録

6.1. 登録手順

担当医師または協力者は、インターネット経由で本試験の WEB 登録システムにアクセスする。

登録システムの指示に従い必要な情報を入力し、登録する。

登録結果として、登録番号を入手する。

登録はメンテナンス時を除き、24 時間受付可能である。

6.2. 登録に関する連絡先

WJOG データセンター

TEL : 06-6633-7400

FAX : 06-6633-7405

E-mail : datacenter@wjog.jp

受付時間：月～金、9時～17時（祝祭日、年末年始 12/29-1/3 を除く）

6.3. 登録の完了

登録番号が登録確認画面に表示されることをもって、登録完了とする。

6.4. 注意事項

- 1) 一度登録された患者は、登録は取消されない（データベースから抹消されない）。
- 2) 重複登録の場合には、原則として初回の登録情報（登録番号）を採用する。
- 3) 誤登録および重複登録が判明した場合は、速やかに WJOG に連絡する。

7. 評価項目・臨床検査

7.1. FTD/TPI + BEV 開始時の患者背景

- 1) 患者識別コード
- 2) 生年月（施設の規定により開示不可の場合は不要） / 年齢
- 3) 性別
- 4) ECOG PS
- 5) 身長、体重
- 6) Vulnerable と判断した理由（次から選択 [複数選択可]；年齢、PS 不良、肝機能障害、腎機能障害、血球減少、重篤な併存疾患、その他）
- 7) 重篤な併存疾患がある場合の詳細（次から選択 [複数選択可]；心疾患、肺疾患、悪性疾患、感染症、血栓・塞栓症、脳血管障害、自己免疫性疾患、代謝性疾患 [糖尿病など]、精神疾患、その他）
- 8) 組織型（tub1、tub2、por、muc、その他、不明）
- 9) 原発巣切除の有無
- 10) 原発巣占居部位（盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 状結腸、直腸、多発、不明）
- 11) 転移臓器（肝、肺、遠隔リンパ節、腹膜、その他）
- 12) 測定可能病変の有無、
- 13) RAS および BRAF ステータス（野生型、変異型、不明）
- 14) MSI ステータス（MSS、MSI-High、dMMR、proficient MMR、不明）
- 15) FTD/TPI + BEV 開始直前の血液検査所見 (LDH、ALP、Alb、AST、ALT、総ビリルビン、クレアチニン、白血球数、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血

小板、CRP、アルブミン、尿タンパク、CEA、CA19-9)

- 16) 周術期化学療法（術前化学療法の有無、術後化学療法の有無、周術期化学療法で使用された薬剤；5-FU、Cape、UFT/LV、S-1、OX、IRI、BEV、RAM、AFL、CET、PANI、Pembro、Nivo）
- 17) 1次治療のレジメン（殺細胞性抗がん剤として次から選択；5-FU/LV、Cape、UFT/LV、S-1、FOLFOX、CAPOX、SOX、FOLFIRI、IRI、IRI+S-1、CAPIRI、なし、分子標的薬として次から選択；BEV、RAM、AFL、CET、PANI、Pembro、Nivo、なし）
- 18) 2次治療を行っている場合のレジメン（殺細胞性抗がん剤として次から選択；5-FU/LV、Cape、UFT/LV、S-1、FOLFOX、CAPOX、SOX、FOLFIRI、IRI、IRI+S-1、CAPIRI、なし、分子標的薬として次から選択；BEV、RAM、AFL、CET、PANI、Pembro、Nivo、なし）
- 19) 3次治療を行っている場合のレジメン（殺細胞性抗がん剤として次から選択；5-FU/LV、Cape、UFT/LV、S-1、FOLFOX、CAPOX、SOX、FOLFIRI、減量IRI、IRI+S-1、CAPIRI、なし、分子標的薬として次から選択；BEV、CET、PANI、Pembro、Nivo、なし）
- 20) 4次治療を行っている場合のレジメン（殺細胞性抗がん剤として次から選択；5-FU/LV、Cape、UFT/LV、S-1、FOLFOX、CAPOX、SOX、FOLFIRI、減量IRI、IRI+S-1、CAPIRI、なし、分子標的薬として次から選択；BEV、CET、PANI、Pembro、Nivo、なし）
- 21) FTD/TPI+BEVを施行した治療ライン（2次治療、3次治療以降）
- 22) 前治療の情報（1次治療開始日、1次治療開始時のPS、2次治療を行った場合はその開始日と開始時のPS、3次治療を行った場合はその開始日と開始時のPS、4次治療を行った場合はその開始日と開始時のPS）

7.2. FTD/TPI+BEVの有効性評価項目

- 1) FTD/TPIの投与開始日、最終投与日
- 2) 腫瘍縮小効果 [標的病変を有する場合] (CR、PR、SD、PD、NE)
- 3) 治療継続の有無
- 4) 増悪の有無（画像検査による増悪、臨床的増悪）
- 5) 増悪確認日 / 増悪以外での治療中止日 / 無増悪の場合の最終確認日
- 6) 治療中止理由（増悪、有害事象、患者希望、その他）

7.3. FTD/TPI + BEV の安全性評価項目

- 1) 有害事象（Grade 1 以上の場合は次から選択し grade を記載；好中球数減少、貧血、血小板数減少、疲労、食欲不振、悪心、下痢、口腔粘膜炎、発熱性好中球減少症、高血圧、蛋白尿、消化管穿孔、出血、血栓塞栓症、急性冠動脈症候群、その他）
- 2) FTD/TPI の治療開始 30 日以内における好中球数減少の最悪 Grade
- 3) 投与状況（FTD/TPI の初回減量の有無）

7.4. FTD/TPI + BEV 終了後の状況

- 1) 後治療の有無
- 2) 後治療のレジメン（殺細胞性抗がん剤として次から選択；5-FU/HLV、Cape、UFT/LV、S-1、FOLFOX、CAPOX、SOX、FOLFIRI、IRI、S-1 + IRI、CAPIRI、なし、分子標的薬として次から選択；BEV、CET、PANI、REG、Pembro、Nivo、なし）
- 3) 後治療の情報（後治療開始日、後治療開始時の PS）
- 4) 転帰（生存、死亡、不明）
- 5) 最終生存確認日 / 死亡日

8. データ収集

8.1. 登録番号

患者の識別には、WJOG（EDC）にて登録時に付与された登録番号を用いる。

8.2. 症例報告書

施設代表医師および試験担当医師等は、試験実施計画書の規定に従い症例報告書として EDC に登録症例の情報を入力し送信する。

8.2.1. 症例報告書の種類

- 1) 登録および治療前記録
- 2) 治療記録
- 3) 臨床検査
- 4) 臨床所見

8.2.2. 症例報告書の記載

本試験は、電子的に症例報告書を作成するシステム(EDC)を使用し、症例報告書を電子的に記録する。詳細を下記表に記す。

- 1) 施設代表医師又は試験担当医師等は、EDC を使用し症例報告書を入力する。
- 2) 施設代表医師は、提出する症例報告書が正確、完全で、提出期限が適切であること、および患者の識別に登録番号を用いていることを保証する。
- 3) 症例報告書中のデータのうち原資料に基づくものは、原資料と矛盾しないものでなければならない。

原資料と何らかの矛盾がある場合には、施設代表医師又は試験担当医師等はその理由を説明する記録を作成し WJOG に提出するとともにその写しを保存する。

- 4) 施設代表医師又は試験担当医師等は、症例報告書の記録に変更又は修正が発生した場合、手引きに従い変更又は修正を行う。変更又は修正は当初の記載内容を不明瞭にするものであってはならない。

8.3. 症例報告書の回収方法

症例報告書の回収は、EDC による送信により行う。

9. 重篤な有害事象の報告

本試験は後ろ向き観察研究であり報告義務のある有害事象はない。

10. 効果判定とエンドポイント

10.1. エンドポイントの定義

10.1.1. 全生存期間 (OS)

FTD/TPI 開始日から、あらゆる原因による死亡までの期間。解析を行う時点で生存している患者や追跡不能例では最終生存確認日を打ち切りとする。

10.1.2. 無増悪生存期間 (PFS)

FTD/TPI 開始日から、あらゆる原因による死亡日、または、増悪が確認された画像検査日、あるいは、臨床で増悪と診断した日のいずれか早い日までの期間。増悪は、画像検査による明らかな増悪、または患者の症状、身体所見による明らかな

悪化（臨床的増悪）とする。

解析を行う時点で死亡または増悪が確認されていない患者や、これらのイベントに達した日が不明の患者は、追跡不能となる前の最も新しい外来受診日または入院中の診療日をもって打ち切りとする。

10.1.3. 治療成功期間（TTF）

FTD/TPI 開始日から、増悪が確認された画像検査日、または、臨床で増悪と判断した日、あるいはFTD/TPIの最終投与日のいずれか早い日までの期間。増悪はPFSの定義に準じる。解析を行う時点でFTD/TPI投与継続中の患者は、登録時点の最も新しいFTD/TPIの投与日をもって打ち切りとする。

10.1.4. 客観的奏効割合（ORR）、病勢制御割合（DCR）

腫瘍縮小効果判定は「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST ガイドライン）改訂版 version 1.1—日本語訳 JCOG 版—：Revised RECIST guideline（version 1.1）」に従う。

最良総合効果のCR、PRの判定には、必ずしも4週以上の効果持続期間による確定を必要としない。SDの判定は「最良総合効果のCR、PRも得られなかったが、治療開始後6週間後の判定以降まで総合効果がPDではなく、かつ総合効果が1回以上SDである」場合をもって行うものとする。そのため、規定範囲外にCT検査がなされても、治療開始後6週目以降でSDが確認されればSDとなるが、治療開始後6週未満でSDであったが、次の評価でPDであった場合には、PDとする。

測定可能病変を有する全登録例のうち、最良総合効果がCRまたはPRのいずれかである患者の割合をRRとする。最良総合効果がCRまたはPR、SDのいずれかである患者の割合をDCRとする。

11. 統計的事項

11.1. 解析対象集団

本試験における解析対象集団の定義は以下の通りとする。

全登録例：適格除外基準を満たし、本研究に登録されたすべての症例

11.2. データの取扱い

検査、観察項目の中で、検査、観察が一度もなされなかった項目については、欠測として取り扱う。欠測に対し推定値または計算値などによるデータの補完は行わない。

11.3. 統計解析手法

有効性評価項目、安全性評価項目は、全登録例について解析を行う。有効性評価項目のうち、奏効割合、病勢制御割合は標的病変を有する症例における解析を行う。

11.3.1. 患者背景

患者背景について、要約統計量を算出する。

11.3.2. 解析方法

前治療歴を有する vulnerable 大腸がんに対する FTD/TPI + BEV について、有効性の評価として OS、PFS、TTF、ORR、DCR、安全性の評価として有害事象発生割合の解析を行う。本研究は探索的な後方視的観察研究であり統計学的な仮説は設定しないが、過去の臨床試験の成績を参考に、前治療歴を有する vulnerable 大腸がんに対する FTD/TPI + BEV の有用性を総合的に評価する。

1) OS、PFS、TTF

生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は、Kaplan-Meier 法を用いて行う。

2) 前治療レジメン別の成績、治療ライン別の成績

前治療レジメン別の成績としては、A) 前治療として CET or PANI 単剤のみが施行された症例、FP ± 分子標的薬のみが施行された症例、または FP ± 分子標的薬および CET or PANI 単剤が施行された症例 (FP/CET/PANI コホート) B) 前治療として減量 Doublet ± 分子標的薬のみ、または減量 Doublet ± 分子標的薬および CET or PANI 単剤が施行された症例 (減量 Doublet コホート) の 2 つに分けた解析を行う。また、治療ライン別の成績としては、選択基準 6-a による治療後に 2 次治療として FTD/TPI + BEV が開始された症例 (2 次治療コホート) 選択基準 6-b または選択基準 6-c による治療後に 3 次治療として FTD/TPI + BEV が開始された症例 (3 次治療コホート) の 2 つに分けた解析も行う。群間比較の際の有意差検定は Log rank 検定を用い、 $P < 0.05$ を有意とする。

3) 有害事象発現頻度 Any grade の有害事象の発現頻度、最悪 Grade を算出す

る。また、FP/CET/PANI コホートと減量 Doublet コホートに分けた解析、2 次治療コホートと 3 次治療コホートに分けた解析を行う。

4) Vulnerable と判断した理由

Vulnerable と判断した理由が、年齢、PS 不良、肝機能障害、腎機能障害、血球減少、重篤な併存疾患、その他のうち、どの因子であるかを集計する。また、vulnerable と判断した理由と FTD/TPI+BEV の治療効果、Grade 3 以上の有害事象発生割合との関連について探索的に検討を行う。

12. 倫理的事項

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(試験実施時における最新版を適用する)、および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(厚生労働省,平成 26 年 12 月 22 日,平成 29 年 2 月 28 日一部改正)に従い本試験を実施する。

また、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本試験実施計画書を遵守する。

12.1. 患者のプライバシーの保護

患者の氏名は参加施設から WJOG へ知らされることはない。

患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、イニシャル、性別、生年月日等を用いて行われ、患者名など、第三者が患者を容易に識別できる情報が WJOG データベースに登録されることはない。

患者識別コードとは、施設が患者情報を外部に提供する際に使用している番号(符号)のことをいう。

12.2. 同意の取得

本試験は後方視的観察研究のため、参加施設ホームページ、WJOG ホームページ、掲示板等のいずれかにて研究内容を公開しオプトアウトの形式を採用する。

12.3. 被験者およびその関係者からの相談に対する対応

登録後に患者やその家族から本試験に関する相談があった場合には、原則として当該患者の医療機関の研究者(施設代表医師、施設連絡医師、担当医)が対応にあたる。対応の方法が不明な場合には、相談の内容にあわせて研究事務局、研究代表者、グループ事務局、グループ代表者、データセンター、運営事務局等と協議の上で対応する。

12.4. 施設審査機関の承認

本試験の参加に際しては、本試験実施計画書および患者への説明文書、同意書が各施設審査機関で承認されなければならない。

承認が得られた場合、承認文書の原本は施設にて適切に保管し、その写しを WJOG へ送付する。

WJOG は、承認文書の写しを研究事務局に送付する。研究事務局はその写しを保管する。

12.5. 施設の承認の年次更新

原則として、本試験承認の更新については、各施設の定めるところに従う。

年次更新承認書を WJOG へ提出する必要はない。

13. モニタリングと監査

13.1. モニタリング

本研究でのモニタリングは入力された症例報告書の情報に基づく、中央モニタリングとする。施設を訪問してのモニタリングは原則として行わない。

研究の進捗状況を把握し、回収された症例報告書を閲覧することで、各施設の研究実施計画遵守状況を把握する。なお、登録期間が短いためモニタリング報告書は作成しない。

13.2. 監査

WJOG 施設監査の際、本研究を対象とすることがある。

各施設は、研究に関する記録（カルテ、画像、施設審査機関承認書類等）を直接閲覧に供するものとする。

監査の手順については WJOG 施設監査手順書に規定する。

14. 試験の品質管理および品質保証

14.1. データの品質管理

本試験の実施およびデータの安全性、正確性、信頼性を確保するため、WJOG は WJOG 標準手順書に従い、本試験の品質管理を実施し、その管理記録を記録・保

存する。

14.2. データの品質保証

本試験の品質は、13 および 14-1 で得られる情報内で、これを保証する。

14.3. 記録の閲覧

施設代表医師および実施施設は、WJOG のモニタリングおよび監査時に原資料等の全ての試験関連記録を直接閲覧に供する。

14.4. データの取扱いおよび記録の保存

14.4.1. 症例報告書およびデータの取扱い

試験実施施設および WJOG は、本試験に係る文書または記録、あるいはその写しの取り扱いに関して、個人情報の保護に細心の注意を払い、情報の漏洩、紛失、転記、不正な複写などがないように行う。

14.4.2. 記録の保存

以下に定める期日まで保管する。保管期間終了後は個人情報の保護に配慮し、匿名化を行った後に各施設の定める方法で廃棄する。

1) 試験実施施設

試験の中止又は終了後 5 年が経過した日まで保管する。

保管責任者は、施設代表医師とする。

2) WJOG

試験の中止又は終了後 5 年が経過した日まで保管する。

保管責任者は、データセンター長とする。

15. 試験実施に関する変更、中止ならびに終了

15.1. 試験実施計画書の改訂

試験実施計画書の改訂の必要性を認めた場合、変更の妥当性および試験の評価への影響について、必要に応じ効果安全性評価委員会等と協議した上で改訂を行う。WJOG は、協議の内容、改訂の有無およびその理由などを文書にて記録し、保管する。

WJOG は、試験実施計画書の改訂した内容を速やかに各施設代表医師に連絡する。

各施設代表医師は、施設で定められた手続きを行う。

15.2. メモランダム

プロトコル記載の変更が至急に周知すべきである場合および文言の修正等が累積した場合、当該臓器委員長並びにデータセンター長の確認のもとにメモランダムを発行することができる。

15.3. 試験実施中止および中断

WJOG は、試験自体を中止又は中断する場合には、その旨とその理由の詳細を速やかに施設代表医師に通知する。

なお、中止とは以下のいずれかの理由により、予定より早く試験を終了することを指す。

また、中断とは以下の理由が疑われた場合等に、症例登録を一時的に停止することを指す。

- 1) 本試験の目的が達成されたと判断された場合
- 2) 本試験の目的の達成確立が極めて小さいと判断された場合
- 3) 本試験施行中の情報により、本試験の安全性に問題があると判断された場合
- 4) 本試験以外の情報に基づき、本試験の安全性に問題があると判定された場合
- 5) 本試験以外の情報に基づき、本試験の意義が否定された場合
- 6) 症例登録の遅延等により、本試験の完遂が困難と判断された場合

中止となった場合の追跡期間及び解析期間は最終登録日を起点として、本実施計画書の記述に従う。

16. 試験終了とその報告

本研究の最終解析報告書もしくは掲載済みの論文が(常任)理事会で承認されたことをもって研究終了とする。

論文掲載による終了の場合、UMIN にその URL もしくは引用された PubMed の URL を記載する。

本試験終了時は、WJOG より速やかにその旨を施設代表医師に通知する。

17. 試験の費用負担

17.1. 試験運営費用

本研究の運用に要する費用として大鵬薬品工業株式会社からの資金提供を受ける。

18. 利益相反（Conflict of Interest : COI）に関する事項

1. 本試験に関わる研究者や WJOG 臨床試験を支援する者の利益相反は以下のよう
に管理する。
2. 施設代表医師あるいは試験担当医師等参加施設での診療において、本試験に
関わる者の利益相反 については、参加施設の定めるところに従う。
3. 研究代表者や研究事務局、グループ代表者、理事長、データセンター長等 本
試験に中心的な役割をもって関わる者の利益相反に関しては、WJOG 倫理委
員会が管理する。
4. この他、WJOG の効果安全性評価委員会等の委員や、個々の WJOG 臨床試
験に関わる WJOG 事務局スタッフの利益相反に関しても同様に管理する。

19. 試験結果の公表と成果の帰属

19.1. 結果の公表

結果の公表は WJOG 発表規程に従い、学会発表および論文報告を原則とする。

19.2. 総括報告

総括報告は、発表した論文をもってこれに代えるものとする。

19.3. 知的財産権

本研究の実施計画書、登録票と症例報告書のデザイン、試験実施により作成した
データベースファイルおよびそこから得られる帳票類は WJOG に帰属する。

本研究の施行において特許権などを含む知的財産権が発生した場合は、WJOG
と参加施設および大鵬薬品工業株式会社の間でその寄与度に応じて分配する。

19.4. データの二次利用

本試験で得られたデータを統合解析・メタアナリシス等に二次利用することが有益であると WJOG が判断した場合、(常任) 理事会の承認のもとに個人情報を除いたデータの二次利用ができるものとする。

19.5. データの提供

試験終了後、規制当局の指示・指導もしくは関係企業などの希望により、匿名化された本試験データおよび帳票類を有償または無償で提供することがある。

20. 試験計画の事前登録

本試験は、試験実施に先立ち、WJOG が事前に UMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR) に登録する。

21. 試験実施体制

21.1. 試験運営機関

西日本がん研究機構 (WJOG) が本試験を運営する。

WJOG は、がんに対する臨床試験の実施および支援を主な目的として医療専門家が中心となって設立された特定非営利活動法人であり、会員からの会費、企業および個人からの寄付ならびに企業からの受託研究による収益を主たる資金源として活動している。

21.2. 試験依頼者

特定非営利活動法人 西日本がん研究機構 West Japan Oncology Group
(WJOG)

理事長 中川 和彦

〒556-0016 大阪府大阪市浪速区元町 1 丁目 5 番 7 号 ナンバプラザビル 304 号

Tel : 06-6633-7400

Fax : 06-6633-7405

21.3. 研究代表者

氏名：川上尚人
所属：近畿大学 病院 腫瘍内科
住所：〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2
Tel: 072-366-0221
Fax: 072-360-5000
E-mail: kawakami_h@med.kindai.ac.jp

21.4. 研究事務局（実施計画書内容に関する問合せ先）

氏名：木藤陽介
所属：石川県立中央病院 腫瘍内科
住所：〒920-8530 石川県金沢市鞍月東 2 丁目 1 番地
Tel: 076-237-8211
Fax: 076-238-2337
E-mail: kitoyo9100@gmail.com

21.5. プロトコール評価責任者

プロトコール評価委員長 武田 晃司 西日本がん研究機構

21.6. 登録および問合せ先

WJOG データセンター
〒556-0016 大阪府大阪市浪速区元町 1 丁目 5 番 7 号 ナンパプラザビル 304 号
Tel : 06-6633-7400
Fax : 06-6633-7405
E-mail : datacenter@wjog.jp
受付時間：月～金 9 時～17 時（祝祭日，年末年始 12/29-1/3 を除く）
データセンター責任者： 中村 慎一郎

21.7. 施設監査責任者

多田 弘人 吹田徳洲会病院

21.8. 統計解析責任者

千葉 康敬 近畿大学病院

21.9. 安全性評価責任者

工藤 新三 大阪社会医療センター附属病院
WJOG 効果安全性評価委員一覧は別添とする。

21.10. 実施施設および施設代表医師名

症例登録終了までの期間、毎月最新の情報が記載された一覧を WJOG より施設代表医師に報告する。

22. 文献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(人口動態統計)
- 2) 大腸癌治療ガイドライン【医師用 2019 年版】 大腸癌研究会編 金原出版 2019
- 3) Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-37.
- 4) Saltz LB, Clarke S, D'az-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-9.
- 5) Yamada Y, Takahari D, Matsumoto H, et al: Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1278-86.
- 6) Yamada Y, Denda T, Gamoh M, et al. S-1 and irinotecan plus bevacizumab versus mFOLFOX6 or CapeOX plus bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (TRICOLOR): a randomized, open-label, phase III, noninferiority trial. *Ann Oncol* 2018; 29: 624-31.
- 7) Loupakis F, Cremolini C, Masi G et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1609-18.
- 8) Bennouna J, Sastre J, Arnold D et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 29-37.
- 9) Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in

- patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3499-506.
- 10) Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 499-508.
 - 11) Xu RH, Muro K, Morita S, et al. Modified XELIRI (capecitabine plus irinotecan) versus FOLFIRI (leucovorin, fluorouracil, and irinotecan), both either with or without bevacizumab, as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (AXEPT): a multicentre, open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 660-71.
 - 12) Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med* 2004; 351: 337-45.
 - 13) Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med* 2015; 372: 1909-19.
 - 14) 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: 303-12.
 - 15) Xu J, Kim TK, Shen L, et al. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) monotherapy in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer: The TERRA Study. *J Clin Oncol* 2017; 36: 350-8.
 - 16) Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 619-29.
 - 17) Kotani D, Kuboki Y, Horasawa S, et al. Retrospective cohort study of trifluridine/tipiracil (TAS-102) plus bevacizumab versus trifluridine/tipiracil monotherapy for metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2019; 19: 1253.
 - 18) Fujii H, Matsushashi N, Kitahora M, et al. Bevacizumab in combination with TAS-102 improves clinical outcomes in patients with refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective study. *Oncologist* 2020; 25: e469-76.
 - 19) Moriwaki T, Fukuoka S, Taniguchi H, et al. Propensity score analysis of regorafenib versus trifluridine/tipiracil in patients with metastatic colorectal cancer refractory

- to standard chemotherapy (REGOTAS): a Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum multicenter observational study. *Oncologist* 2018; 23: 7-15.
- 20) Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Eng J Med* 2015; 372: 2509-20.
 - 21) Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357: 409-13.
 - 22) Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability–high colorectal cancer (CheckMate 142): results of an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1182-91.
 - 23) Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. 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: 1209-14.
 - 24) Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1077-85.
 - 25) Yoshida M, Muro K, Tsuji A, et al. Combination chemotherapy with bevacizumab and S-1 for elderly patients with metastatic colorectal cancer (BASIC trial). *Eur J Cancer* 2015; 51: 935-41.
 - 26) Nishina T, Moriwaki T, Shimada M, et al. Uracil-tegafur and oral leucovorin combined with bevacizumab in elderly patients (aged \geq 75 years) with metastatic colorectal cancer: a multicenter, phase II trial (joint study of bevacizumab, oral leucovorin, and uracil-tegafur in elderly patients [J-BLUE] Study). *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15: 236-42.
 - 27) Lonardi S, Schirripa M, Buggin F, et al. First-line FOLFOX plus panitumumab versus 5FU plus panitumumab in RAS-BRAF wild-type metastatic colorectal cancer elderly patients: The PANDA study. *J Clin Oncol* 2020; 38(suppl): abstr4002.
 - 28) Unique ID issued by UMIN: UMIN000008866
 - 29) Unique ID issued by UMIN: UMIN000024528
 - 30) Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet* 2011; 377: 1749-59.
 - 31) Kuboki Y, Nishina T, Shinozaki E, et al. TAS-102 plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (C-TASK FORCE): an investigator-initiated, open-label, single-arm, multicentre, phase 1/2 study. *Lancet*

- Oncol 2017; 18: 1172-81.
- 32) Pfeiffer P, Yilmaz M, Möller S, et al. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 412-20.
 - 33) Satake H, Kato T, Oba K, et al. Phase Ib/II study of biweekly TAS-102 in combination with bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (BiTS Study). *Oncologist* 2020; 25: 1-9.
 - 34) Yoshida Y, Yamada T, Matsuoka H, et al. Biweekly TAS-102 and bevacizumab as a third-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: A phase II multicenter clinical trial (TAS-CC4 study). *Ann Oncol* 2019; 30(suppl): abstr621P.
 - 35) Trial ID: JapicCTI-173618
 - 36) Van Cutsem E, Danielewicz I, Saunders MP, et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in patients with untreated metastatic colorectal cancer ineligible for intensive therapy: the randomized TASC01 study. *Ann Oncol* 2020; 31: 1160-8.
 - 37) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03869892
 - 38) Oki E, Makiyama A, Miyamoto Y, et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (KSCC1602): A multicenter, phase II clinical trial. *J Clin Oncol* 2019; 37(suppl): abstr3548.
 - 39) Trial ID: jRCTs031180382

23. 実施計画書改訂履歴