

Japan Clinical Oncology Group(日本臨床腫瘍研究グループ)
骨軟部腫瘍グループ

日本医療研究開発機構委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業
「進行軟部肉腫に対する二次治療における標準治療の開発のための研究」班
国立がん研究センター研究開発費 2020-J-3
「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班

JCOG1802

ドキソルビシン治療後の進行軟部肉腫に対する二次治療における
トラベクテジン、エリブリン、パゾパニブのランダム化第Ⅱ相試験

実施計画書 ver. 1.8.0

A randomized phase II trial of 2ND line treatment for advanced soft tissue Sarcoma

comparing Trabectedin, Eribulin and Pazopanib

略称: 2ND-STEP

グループ代表者: 尾崎 敏文

岡山大学病院 整形外科

研究代表者(研究代表医師): 田仲 和宏

大分大学医学部附属病院 整形外科

大分大学医学部 先進医療科学科

〒879-5593 大分県由布市狭間町医大ヶ丘 1-1

研究事務局: 遠藤 誠

九州大学病院 整形外科

〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1

2018年6月23日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC1802)
2019年7月10日 JCOG プロトコール審査委員会承認
2023年10月24日 ver. 1.8.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2023年11月30日 国立研究開発法人国立がん研究センター 中央病院臨床研究審査委員会承認

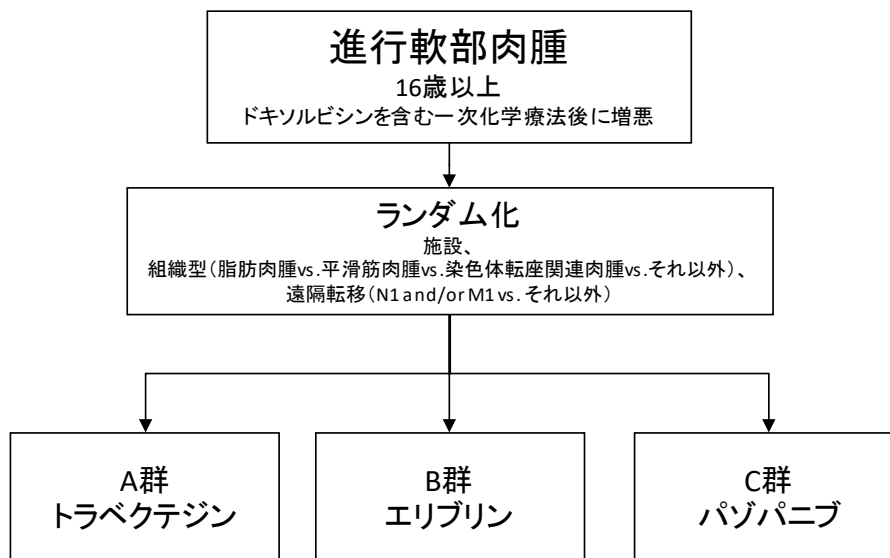
0. 概要

本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として行う。
本プロトコールにおける研究代表医師は JCOG における研究代表者を指す。

研究名称:「ドキシソルビシン治療後の進行軟部肉腫に対する二次治療におけるトラベクテジン、エリブリン、パゾパニブのランダム化第Ⅱ相試験」

平易な研究名称:「進行軟部肉腫に対する二次治療のランダム化第Ⅱ相試験」

0.1. シェーマ



0.2. 目的

ドキシソルビシンを含む一次化学療法後に増悪した転移性(AJCC stage IV)または切除不能な進行軟部肉腫を対象に、トラベクテジン、エリブリン、パゾパニブ 3 剤の有効性と安全性を評価して、次期第Ⅲ相試験の試験治療として最も有望な薬剤を選択する。

Primary endpoint: 無増悪生存期間

Secondary endpoints: 全生存期間、病勢制御割合、奏効割合、有害事象(有害反応)発生割合

0.3. 対象

※患者登録の際には「4.2. 除外規準」も参照すること。

- 1) 原発巣、再発巣、転移巣のいずれかで病理組織学的に確認された軟部肉腫であり、以下のいずれかの組織型(WHO 分類 2013 年版)である。再発巣・転移巣については必ずしも病理組織学的確認を必要としない。他院での診断でも可とするが、病理診断レポートの入手・確認・保管を必須とする。

【脂肪肉腫】脂肪肉腫(脱分化型、多形型)

【平滑筋肉腫】平滑筋肉腫

【染色体転座関連肉腫】

滑膜肉腫、骨外性粘液型軟骨肉腫、線維肉腫(隆起性皮膚線維肉腫に伴うもの)、

悪性孤立性線維性腫瘍、胞巣状軟部肉腫、明細胞肉腫、低悪性線維粘液性腫瘍

【その他の肉腫】

高悪性度未分化多形肉腫(悪性線維性組織球腫)、線維肉腫(隆起性皮膚線維肉腫に伴わないもの)、粘液線維肉腫、横紋筋肉腫(多形型、紡錘形細胞/硬化型)、悪性末梢神経鞘腫瘍、類上皮血管内皮腫、血管肉腫(皮膚原発は除く)、未分化肉腫/分類不能肉腫、悪性グロームス腫瘍、類上皮肉腫

- 2) 1)の診断に用いた HE 染色のプレパラートが入手可能。

- 3) 転移巣を有する(AJCC-TNM 第 8 版 Stage IV)、もしくは原発巣または局所再発巣が切除不能※。

※ 本試験における切除不能とは、画像診断にて重要臓器や神経、血管、胸腔、腹腔等への腫瘍浸潤を認めるなどの理由で、手術に際して辺縁切除縁または広範切除縁の切除縁を確保した切除ができないと判断されるものとする。

- 4) 登録前 6 か月以内に増悪が確認されている。
「増悪」の確認は、担当医の判断に基づく。
「増悪」とは、以下の 2 つのいずれかを満たすことを目安とする。
- ① 腫瘍径(最長径か否かを問わない)の 2 mm 以上の増大を認める。
 - ② 新病変の出現
- ※ ただし、上記の目安から大きく外れる場合や、判断に迷う場合は、研究事務局(「5.1. 患者選択規準に関する問い合わせ先」参照)に事前に相談すること。
- 5) 以下の①-④の 1 つ以上に該当する病変である。ただし、術前補助化学療法や術後補助化学療法としての化学療法も可とする。
- ① ドキソルビシンを含むレジメンによる化学療法中の増悪(局所増悪・遠隔転移)
 - ② ドキソルビシンを含むレジメンによる化学療法中の増悪以外(有害事象、患者希望など)による中止後の病変の増悪※
 - ③ ドキソルビシンを含むレジメンによる化学療法を含む治療にて消失した病変の再発(局所再発・遠隔再発)
 - ④ ドキソルビシンを含むレジメンによる化学療法終了後に残存した病変の増悪※
- ※ 「増悪」とは、4)を参照のこと。
- 6) 肉腫に対する化学療法の治療歴が、ドキソルビシンを含むレジメンによる化学療法のみ。
- 7) 他のがん種に対する治療も含めて試験治療薬であるトラベクテジン、エリブリン、パゾパニブの投与歴がない。
- 8) 登録日の年齢が 16 歳以上。
- 9) Performance status (PS)は ECOG の規準で 0-2(PS は必ず診療録に記載すること)。
- 10) 測定可能病変の有無は問わない。
- 11) 経口摂取が可能。
- 12) 登録前 14 日以内の最新の検査値(登録日の 2 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
- ① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ (登録に用いた検査の採血日前 14 日以内に輸血を行っていないこと)
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 /\text{mm}^3$
 - ④ 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - ⑤ AST $\leq 100 \text{ U/L}$
 - ⑥ ALT $\leq 100 \text{ U/L}$
 - ⑦ 腎機能に対して、以下の i)、ii)のいずれかを満たす
 - i) クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - ii) クレアチニンクリアランス* $\geq 50 \text{ mL/min}$

* Cockcroft-Gault 式による推定値で 50 mL/min/body 以上であること。推定値で 50 mL/min/body 未満の場合、実測値で 50 mL/min/body 以上であることが確認されれば適格とする。

[Cockcroft-Gault 式]

男性: $\text{CCr} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})\}$

女性: $\text{CCr} = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})\}$
 - ⑧ ALP $\leq 900 \text{ U/L}$ (JSCC 法)、ALP $\leq 315 \text{ U/L}$ (IFCC 法)
 - ⑨ CPK: 男性 $\leq 600 \text{ U/L}$ 、女性 $\leq 400 \text{ U/L}$
 - ⑩ PT-INR ≤ 1.38
 - ⑪ APTT $\leq 44.4 \text{ 秒}$
 - ⑫ TSH: $0.5 - 4.5 \mu \text{ U/mL}$
 - ⑬ FT4: $0.9 - 1.8 \text{ ng/dL}$
- 13) 登録前 28 日以内の最新の安静時 12 誘導心電図にて正常、または、治療を要する変化を認めない(登録日の 4 週間前の同一曜日は可)。
- 14) 登録前 28 日以内の心臓超音波検査にて左室駆出率が 50%以上。
- 15) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている(20 歳未満の患者については代諾者(親権者)の同意を必須とする)。

0.4. 治療**A 群:トラベクテジン**

トラベクテジンとして1回 1.2 mg/m²(体表面積)を day 1 に、24 時間かけて点滴静注を行う。
21 日(3 週)を1コースとして、プロトコール治療中止規準に該当するまで投与を繰り返す。
トラベクテジンの投与は中心静脈カテーテルまたはポートから行い、入院で行うこととする。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
トラベクテジン	1.2 mg /m ²	div	day 1

B 群:エリブリン

エリブリンメシル酸塩として1日1回 1.4 mg/m²(体表面積)を day 1 と day 8 に、2~5 分間かけて、点滴静注を行う。

21 日(3 週)を1コースとして、プロトコール治療中止規準に該当するまで投与を繰り返す。

エリブリンの投与は中心静脈カテーテル・ポート、末梢静脈を問わず、さらに入院・外来を問わないこととする。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
エリブリン	1.4 mg/m ²	div	day 1、day 8

C 群:パゾパニブ

パゾパニブとして1日1回 800 mg(200 mg 錠 4 錠)を食事の1時間以上前または食後2時間以降に、連日内服する。

21 日(3 週)内服を1コースとして、プロトコール治療中止規準に該当するまで投与を繰り返す。

パゾパニブの投与は入院・外来を問わない。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
パゾパニブ	800 mg/日	経口	day 1-21

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:120 人

予定登録期間:3 年。追跡期間:登録終了後 1.5 年。解析期間:1 年。総研究期間:5.5 年

臨床研究の開始日 2019 年 12 月 5 日

臨床研究の終了予定日 2025 年 6 月 4 日

<ver.1.4.0.での追記事項>

予定登録期間:4 年。追跡期間:登録終了後 1.5 年。解析期間:1 年。総研究期間:6.5 年

臨床研究の開始日 2019 年 12 月 5 日

臨床研究の終了予定日 2026 年 6 月 4 日

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの:研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、CRF 入力など:JCOG データセンター(16.12.)

疾病等(有害事象)報告:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.9.)