

同時性肝転移を有する進行結腸・直腸癌に対する
肝切除術前 mFOLFOX6+ベバシズマブ療法の有効性と安全性の検討
第Ⅱ相臨床試験

BeFORE study

【研究計画書】

Miyagi-HBPCOG

研究計画書番号:004

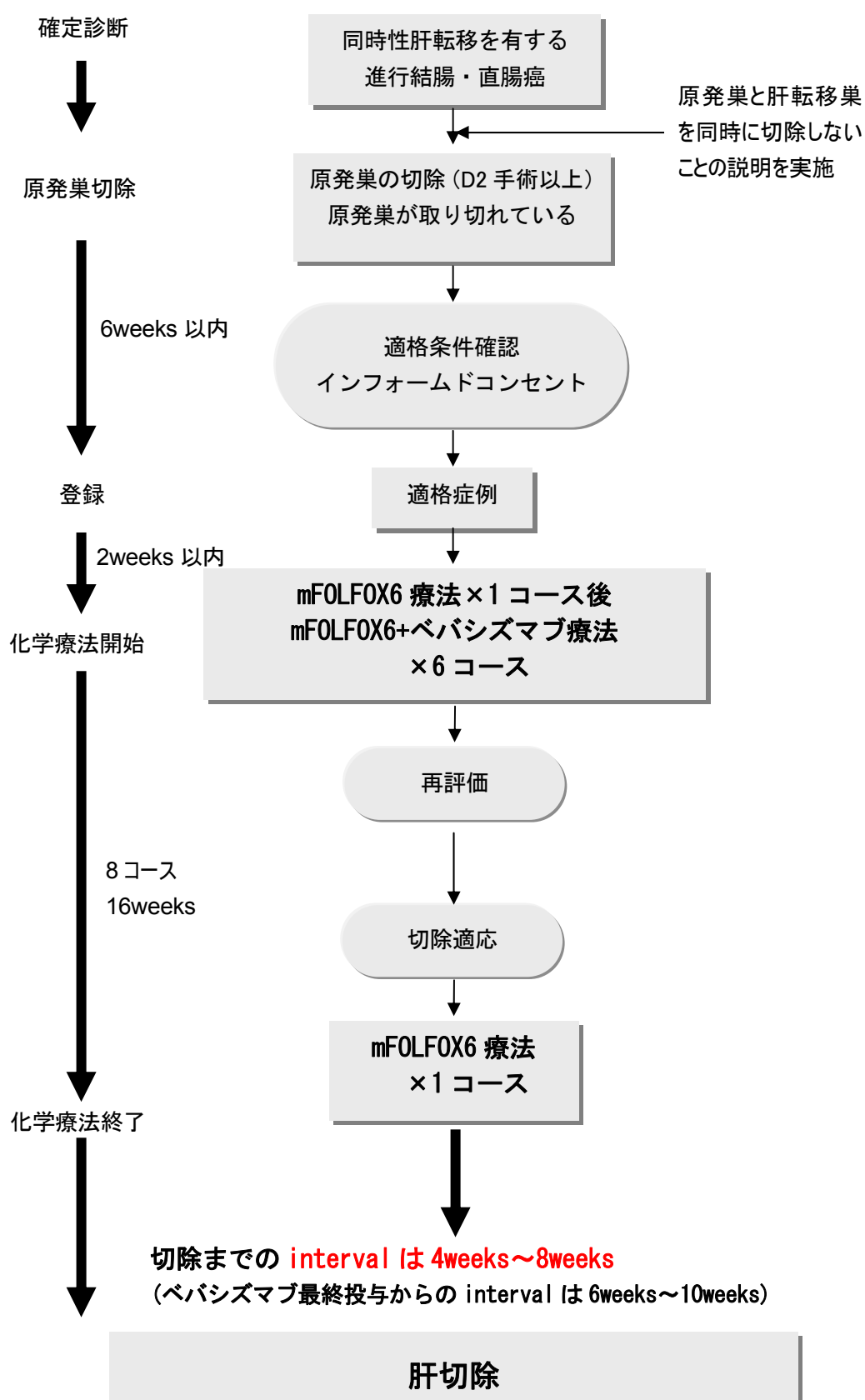
研究代表者 東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座
消化器外科学分野 教授
海野 倫明

研究事務局 東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座
消化器外科分野内
Miyagi-HBPCOG 事務局
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1
TEL:022-717-7208
FAX:022-717-7209

Date of Protocol :1,Oct, 2009, Version 1.6.1

0. 概要

0.1. シェーマ



主要評価項目

奏効率

副次的評価項目

安全性

切除率 (R0 率)

組織学的効果

肝転移 Grade の変動

無増悪生存期間

無再発生存期間

全生存期間

0.2. 目的

同時性肝転移を有する進行結腸・直腸癌に対する肝切除術前 mFOLFOX6+ペバシズマブ療法による有効性と安全性を検討する。

0.3. 対象

- (1) 組織学的に結腸癌又は直腸癌であることが確認されている患者。
- (2) 測定可能病変*を有する初回治療の同時性肝転移巣を有し原発巣が治癒切除(D2 以上)されている進行結腸あるいは直腸癌の患者。手術以外の治療を行っていないこと。*登録前 14 日以内の画像評価による
- (3) 登録前 6 週間以内に原発巣が切除されている患者。
- (4) 本試験内容について十分な説明を受け、本人の文書による同意が得られている患者。
- (5) 同意取得時の年齢が満 20 歳以上 75 歳未満の患者。
- (6) The Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) Performance Status が 0～1 の患者。
- (7) 評価可能病変を有することが確認された日または、初回治療日から 3 カ月以上の生存が可能と判断されている。
- (8) 肝切除術が考慮されうる同時性肝転移の基準として以下の項目のすべてを満たしている。
 - ① 転移巣は 10 個以下
 - ② 肝切除を施行することが可能な Child-Pugh 分類 A に相当する肝機能を維持している。
 - ③ 肝臓外科医が切除可能と判断した患者。尚、各施設の肝臓外科医が判断不能であった場合には、東北大学による central review により判定する。

0.4. プロトコル治療

登録後 14 日以内に mFOLFOX6 療法×1 コース→mFOLFOX6+ペバシズマブ療法×6 コース→mFOLFOX6 療法×1 コース実施し、肝切除可否の再評価を行い、切除可能な場合には化学療法終了後 4 週間以上、8 週間以内に肝切除を行う。ただし、4 コース終了時の評価において CR が確認された場合、5-7 コースはスキップし 8 コース以降の治療に準ずることとする。

0.5. 予定症例数と研究期間

予定登録数:45 例

登録期間:4 年 観察期間:登録終了後 2 年 総研究期間:6 年

0.6. 問い合わせ先

適格基準、治療変更基準等、臨床的判断を要するもの:研究事務局(表紙、17.4.)

適格基準:TCOG 登録センター(17.7.)

有害事象報告:研究事務局(表紙、17.4.)

0.	概要	2
0.1.	シエーマ	2
0.2.	目的	3
0.3.	対象	3
0.4.	プロトコール治療	3
0.5.	予定症例数と研究期間	3
0.6.	問い合わせ先	3
1.	目的	8
2.	背景と試験計画の根拠	8
2.1.	対象と化学療法	8
2.2.	治療計画設定の根拠	9
2.3.	試験デザイン	10
2.3.1.	計画されている第Ⅲ相試験のデザイン	10
2.3.2.	エンドポイントの設定根拠	10
2.3.3.	臨床的仮説と登録数設定根拠	10
2.4.	試験参加によって予想される利益と危険(不利益の要約)	10
2.4.1.	予想される利益	10
2.4.2.	予想される危険と不利益	11
2.5.	本試験の意義	11
3.	薬剤情報	11
3.1.	ベバシズマブ: Bevacizumab	11
3.2.	オキサリプラチン(L-OHP): oxaliplatin	11
3.3.	レボホリナートカルシウム(I-LV): Levofolinate calcium	11
3.4.	フルオロウシル: 5-FU	11
4.	本試験で用いる基準・定義	11
4.1.	病期分類基準	11
4.1.1.	壁深達度	12
4.1.2.	リンパ節転移	12
4.1.3.	腹膜播種性転移	12
4.1.4.	肝転移	12
4.1.5.	肝以外の遠隔転移	12
4.2.	Performance Status (ECOG分類)	13
4.3.	肝転移のGrade: 大腸癌取り扱い規約(第7版) (2006年3月 大腸癌研究会)	13
4.4.	切除時残存病変の評価: 大腸癌取り扱い規約(第7版) (2006年3月 大腸癌研究会)	13
4.5.	Child-Pugh分類	13
4.6.	薬物・放射線治療の組織学的効果判定基準: 大腸癌取り扱い規約(第7版) (2006年3月 大腸癌研究会)	14
5.	患者選択基準	14
5.1.	適格基準(組み入れ基準)	14
5.2.	除外基準	15
6.	登録	16
6.1.	登録の手順	16
6.1.1.	登録に際しての注意事項	16
7.	治療計画と治療変更基準	16
7.1.	プロトコール治療	16

7. 1. 1.	プロトコル治療経過図	17
7. 1. 2.	化学療法	17
7. 1. 2. 1.	mFOLF0X6+ペバシズマブ療法	17
7. 1. 2. 2.	mFOLF0X6 療法	18
7. 1. 3.	手術(肝転移巣切除)	18
7. 1. 3. 1.	手術適応基準	18
7. 1. 3. 2.	手術の実施・方法	19
7. 2.	プロトコル治療中止・完了基準	19
7. 2. 1.	プロトコル治療完了基準	19
7. 2. 2.	プロトコル治療中止基準	19
7. 3.	治療変更基準	19
7. 3. 1.	オキサリプラチン、5-FU(mFOLF0X6)の休薬・減量・中止基準	19
7. 3. 2.	レボホリナートカルシウムの休薬基準	21
7. 3. 3.	ペバシズマブの休薬・中止基準	22
7. 4.	次コースの投与開始基準	22
7. 5.	併用療法・支持療法	23
7. 5. 1.	推奨される/推奨されない併用療法・支持療法	23
7. 5. 2.	許容される併用療法・支持療法	23
7. 5. 3.	許容されない併用療法・支持療法	23
7. 6.	後治療	23
7. 6. 1.	プロトコル治療完了した患者	23
7. 6. 2.	プロトコル治療中止患者	24
8.	予想される有害反応	24
8. 1.	有害事象・有害反応の評価	24
8. 2.	予想される有害反応	24
8. 2. 1.	ペバシズマブ	24
8. 2. 2.	オキサリプラチン	24
8. 2. 3.	5-FU	24
8. 2. 4.	レボホリナートカルシウム	24
9.	評価項目・臨床検査・評価スケジュール	24
9. 1.	登録前評価項目	24
9. 1. 1.	患者背景	24
9. 1. 2.	病巣所見	25
9. 1. 3.	臨床検査	25
9. 2.	治療期間中の検査と評価	25
9. 2. 1.	コース毎に評価する安全性評価項目	25
9. 2. 2.	必要に応じて実施する項目	25
9. 2. 3.	有効性評価項目	26
9. 3.	治療終了後の検査と評価項目	26
9. 4.	スタディカレンダー	27
10.	データ収集	27
10. 1.	記録用紙の種類と提出期限	27
10. 2.	登録センターから施設への連絡	27
10. 3.	記録用紙の送付方法	27
11.	有害事象の報告	28

11.1.	報告義務のある有害事象	28
11.1.1.	急送報告義務のある有害事象	28
11.1.2.	通常報告義務のある有害事象	28
11.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	28
11.2.1.	急送報告	28
11.2.2.	通常報告	28
11.3.	研究代表者・研究事務局の責務	28
11.3.1.	登録停止と緊急通知必要性の判断	28
11.4.	効果・安全性評価委員会での検討	29
12.	効果判定とエンドポイントの定義	29
12.1.	効果判定	29
12.1.1.	測定可能病変の定義	29
12.1.2.	標的病変の選択とベースライン記録	29
12.1.3.	非標的病変の選択とベースライン記録	29
12.1.4.	腫瘍縮小効果の判定	29
12.1.5.	標的病変の効果判定基準	30
12.1.6.	非標的病変の効果判定基準	30
12.1.7.	新病変出現の有無	30
12.1.8.	総合評価	31
12.1.9.	最良総合評価	31
12.2.	解析対象集団の定義	31
12.2.1.	最大の解析対象集団(Full Analysis Set:FAS)	31
12.2.2.	プロトコルに適合した対象集団(Per Protocol Set)	31
12.2.3.	安全性解析対象患者	32
12.3.	エンドポイントの定義	32
12.3.1.	全生存期間(Overall Survival:OS)	32
12.3.2.	無増悪生存期間(Progression-free survival)	32
12.3.3.	無再発生存期間(Relapse-free survival)	33
12.3.4.	奏効割合(奏効率)(Response rate)	33
12.3.5.	完全奏効割合(完全奏効率)(Complete response rate)	33
12.3.6.	切除率	34
12.3.7.	肝転移Gradeの変動	34
12.3.8.	肝転移切除後残存腫瘍度(R分類)	34
12.3.9.	切除部位組織学的効果判定	34
12.3.10.	有害事象(有害反応)発生割合	34
12.3.11.	重篤な有害事象発生割合	34
13.	統計的事項	35
13.1.	主たる解析と判断基準	35
13.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	35
13.3.	中間解析と試験の早期中止	36
13.3.1.	中間解析の目的と時期	36
13.3.2.	中間解析の方法	36
13.3.3.	中間解析結果の報告と審査	36
13.4.	セカンダリーエンドポイントの解析	36
13.4.1.	安全性のセカンダリーエンドポイントの解析	36

13. 4. 2.	有効性のセカンダリーエンドポイントの解析	36
13. 5.	最終解析	36
14.	倫理的事項	37
14. 1.	患者の保護	37
14. 2.	インフォームドコンセント	37
14. 2. 1.	原発巣切除前の患者への説明	37
14. 2. 2.	患者への説明	37
14. 2. 3.	同意	37
14. 3.	プライバシーの保護と患者識別	38
14. 4.	プロトコルの遵守	38
14. 5.	施設の倫理審査委員会(臨床試験審査委員会)の承認IRB	38
14. 5. 1.	試験参加開始後の承認	38
14. 5. 2.	IRB承認の年次更新	38
14. 6.	プロトコルの内容変更について	38
14. 6. 1.	プロトコル内容変更の区分	38
14. 6. 2.	プロトコル改正・改訂時の施設IRB承認	39
15.	モニタリングと監査	39
15. 1.	定期モニタリング	39
15. 1. 1.	モニタリングの項目	39
15. 1. 2.	有害事象の許容範囲	39
15. 1. 3.	プロトコル逸脱・違反	39
16.	特記事項	40
16. 1.	腫瘍縮小効果の中央判定	40
16. 2.	付随研究	40
17.	研究組織	40
17. 1.	Miyagi-HBPCOG	40
17. 2.	Miyagi-HBPCOG代表者	40
17. 3.	研究代表者	40
17. 4.	研究事務局	40
17. 5.	参加施設 21 施設 五十音順	40
17. 6.	効果・安全性評価委員会	41
17. 7.	登録センター	41
17. 8.	プロトコル作成	41
18.	研究結果の発表	41
18. 1.	研究結果の発表	41
18. 2.	論文発表・学会発表におけるauthorshipに関する取り決め	41
18. 2. 1.	論文発表について	41
18. 2. 2.	学会発表について	42
18. 2. 3.	研究の発表先	42
18. 3.	病理検体の取り扱い	42
19.	臨床試験の実施期間	42
20.	参考文献	43
21.	付表APPENDIX	45

1. 目的

同時性肝転移を有する進行結腸・直腸癌に対する肝切除術前 mFOLFOX6+ペバシズマブ療法による有効性と安全性を検討する。

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象と化学療法

わが国におけるがん死亡者数は男女総計 32 万人であり、総死亡の 30.1%に相当する。部位別がん死亡率でみると、大腸癌(結腸癌・直腸癌)は、男性で第 4 位、女性で第 1 位を占め(2004 年)、その死亡率は増加傾向にある¹⁾。

結腸・直腸癌において肝転移は遠隔転移の中でも、同時性で 10.7%、異時性で 7.0%と最も頻度が高いことが知られている。結腸・直腸癌肝転移は積極的に切除され、その切除率は約 20%と報告されている(大腸癌研究会 全国登録より)。本邦での多施設集計で、肝切除 585 例の 3 年生存率は 52.8%、5 年生存率は 39.2%と報告されている²⁾、非切除例の 5 年生存率は肝転移の GradeA: 14.3%、GradeB: 7.7%、GradeC: 0.0%と切除例のそれと比して非常に低い(大腸癌研究会 全国登録より)。このように、肝転移は結腸・直腸癌の生命予後を決定する主要な要因であり、肝転移患者の予後向上のためにも治癒率の高い治療法の確立が不可欠である。

現在の結腸・直腸癌に対する標準的治療法は、ステージ 0 では局所切除、ステージ II, III では外科手術と補助化学療法の併用、ステージ IV においては、原発巣の切除が可能であれば原発巣切除(可能であれば、転移巣も切除)と化学療法である。

転移性結腸・直腸癌の全身化学療法において、さまざまな治療レジメンが検討されてきた。中でも、イリノテカン(CPT-11)やオキサリプラチン(L-OHP)の出現により大幅な予後の改善がもたらされた。Douillard らは、5-FU ベースの化学療法に対してイリノテカン併用療法が無増悪生存期間、奏効率ともに優れていることを示した³⁾。さらに、2002 年には N9741 試験における 5-FU/LV+CPT-11(IFL)、5FU/LV+L-OHP (FOLFOX4)、L-OHP+CPT-11(IROX)の 3 群比較試験の結果、無増悪生存期間、全生存期間、奏効率のいずれにおいても FOLFOX4 群が優れていることが示された⁴⁾。また、V308 試験において、FOLFOX6 と FOLFIRI の比較第 III 相試験が行われ、FOLFOX6→FOLFIRI、FOLFIRI→FOLFOX6 いずれの治療法においても全生存期間が 20 ヶ月を超え FOLFIRI 療法と FOLFOX6 療法の同等性が示された⁵⁾。これら試験結果を受け、FOLFOX 療法(FOLFOX4 療法及び FOLFOX6 療法など)、FOLFIRI 療法、5-FU/LV 療法が標準的な全身化学療法となった。また近年、ペバシズマブが臨床応用されたことにより、これらレジメンにペバシズマブを併用する治療法が報告されている。

ペバシズマブ(遺伝子組換え、商品名:アバスチン、以下 ペバシズマブ)は、米国 Genentech 社にて創薬された、血管新生に必須の蛋白 Vascular Endothelial Growth Factor; 血管内皮細胞増殖因子(以下 VEGF)に特異的なヒト化 IgG₁ モノクローナル抗体である。本邦において、ペバシズマブは、2005 年 7 月の“未承認薬使用問題検討会議”の決定に基づき、5-FU/LV(RPMI)療法との併用による 18 例の国内第 I 相臨床試験(JO18157)の結果、並びに、海外で実施された臨床試験結果をもとに、中外製薬株式会社が 2006 年 4 月に製造販売申請を実施し、2007 年 6 月に発売となった。

Hurwitz らは、前治療のない転移性結腸・直腸癌例を対象に、IFL 療法+ペバシズマブ及び IFL 療法+プラセボの無作為化第 III 相試験を行い、全生存期間で 20.3 ヶ月 vs. 15.6 ヶ月(ハザード比=0.66; p<0.001)とペバシズマブの上乗せ効果を確認した⁶⁾。

また、オキサリプラチンベースの化学療法[FOLFOX4 及びXELOX(カペシタピン+L-OHP: 本邦未承認)]にペバシズマブの上乗せ効果を検証した NO16966 試験においても、主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた(8.0 ヶ月 vs. 9.4 ヶ月 ハザード比=0.83; p=0.0023)⁷⁾。さらに、ペバシズマブ併用/非併用におけるオキサリプラチンベースの 3 レジメンの効果を評価する臨床第 II 相試験である TREE 試験(TREE1 及び TREE2 試験)において、mFOLFOX6 療法、bFOL 療法(bolus 5-FU/LV + オキサリプラチン)、XELOX 療法に対するペバシズマブの併用効果が、奏効率、無増悪生存期間並びに全生存期間を有意に改善することが証明された。TREE 試験の最終解析は、ペバシズマブ併用/非併用で患者をランダムに割り付けるのではなく、逐次的に実施された単一プロトコル試験を比較するものであったが、ペバシズマブの併用はいずれのオキサリプラチンベースのレジメンにおいても、奏効率を 10%上昇させ、

無増悪生存期間を2ヶ月延長した。更に、3治療群に登録された全症例の蓄積解析において、オキサリプラチンベースのペバシズマブ非併用レジメンでの生存期間中央値が18.2ヶ月であるの対し、ペバシズマブ併用では24.4ヶ月であった⁸⁾。

これらの結果より、現在では転移性結腸・直腸癌の初回治療の標準レジメンは、化学療法+ペバシズマブとなっている。

2.2. 治療計画設定の根拠

同時性肝転移は、異時性肝転移に比して予後不良であることが報告されている。Tsaiらは結腸・直腸癌に伴う肝転移巣の切除術を施行された155人の患者を対象とした後ろ向き試験では、異時性肝転移と診断された患者に比して、同時性肝転移が認められた患者で肝を含む複数部位での転移($p=0.008$)や2葉以上の転移($p=0.016$)が多かった⁹⁾。剖検時には、結腸・直腸癌で死亡した患者の半数以上に肝転移が認められると推定され、肝転移は大部分の結腸・直腸癌患者の死因となっている¹⁰⁾。

肝転移を有する結腸・直腸癌患者において確実な長期生存と治癒が期待できる治療法は、依然として外科的切除である。しかし、手術が適応となる肝転移患者は20%程度であり、その他の患者に対しては、通常、化学療法を実施する。近年の化学療法の進歩に伴い、高い奏効率を得ることはできるものの多くの患者で再発することが報告されている。Adamらによると切除不能肝転移を有する結腸・直腸癌患者(1,104人)を対象に化学療法を行い、うち138人が切除可能となった。しかし、切除された患者のうち80%が再発をきたし、残肝再発も71%であったと報告している¹¹⁾。また、Benoistらは肝転移を有する結腸・直腸癌患者に対して肝切除を行い、画像上CRと判断された66病変に対して手術を行ったところ、肉眼的遺残を認めたものが20病変(30%)、肉眼的に遺残の認められなかった46病変に対し、切除しなかった31病変では23病変(74%)で局所再発し、切除した15病変では12病変(80%)に病理学的遺残が認められたと報告している¹²⁾。これらのデータより、転移性結腸・直腸癌において化学療法のみで治癒を目指すことは困難と思われる。

近年の全身化学療法の進歩により、肝転移を有する結腸・直腸癌に対して術前化学療法を行うことで治癒を狙った治療戦略が報告されており、Nordlingerらは肝転移を有する結腸・直腸癌患者(肝転移のみ、4個まで)364人を対象に術前・術後のFOLFOX4療法(182人)と手術療法単独(182人)を比較した第Ⅲ相臨床試験(EORTC40983)の結果を報告した。中間報告においては、安全であること、切除タイミングが重要であることが確認され、腫瘍切除サイズの縮小による手術死亡率・合併症発現率の低下が示された。2007年には、周術期化学療法群、手術単独群の切除率はそれぞれ95.0%($n=151/159$)、89.4%($n=152/170$)であり、主要評価項目の3年無増悪生存はそれぞれ42.4%、33.4%(ハザード比0.73; $p=0.025$)と統計学的に有用であることが示された¹³⁾。

ペバシズマブ併用による術前化学療法の報告として、Gruenbergerらは、同時性肝転移、原発巣のリンパ節転移陽性、多発性or/and巨大転移巣等の早期に再発するリスクの高い肝転移を有する進行・再発結腸・直腸癌($n=56$)に対し、術前・術後にXELOX(本邦未承認)+ペバシズマブ療法をそれぞれ6サイクル施行する治療を探索的に検討した。術前のXELOXは6サイクル施行、ペバシズマブは5サイクルのみ施行とし、ペバシズマブの最終投与から肝切除までの期間は5週間とされた。56人中41人(73%)が奏効し、56人中52人に切除(41人肝切除のみ・11人原発・肝両切除)が施行された。11人(21%)が術後合併症を経験したが、化学療法単独による術前化学療法に続く切除施行時とその頻度は特に増加していなかった¹⁴⁾。また、欧州を中心とした観察研究であるFirst-BEAT試験において、肝転移のみを有する治癒切除不能結腸・直腸癌患者(704人)にペバシズマブを化学療法に併用することで、14.5%(R0:11.5%)の治癒目的の肝切除が可能であった。併用レジメン別ではオキサリプラチンベースとの併用で19.2%(R0:14.3%)、イリノテカンベースとの併用で14.3%(R0:12.2%)と過去の報告と同様にオキサリプラチンベースとの併用で、より高い肝切除率が得られた¹⁵⁾。認容性については、術前に化学療法又は化学療法+ペバシズマブの治療を受けた患者をレトロスペクティブに解析した報告で、手術時間、出血量、全ての術後合併症、肝機能、創傷治癒遅延において差は認められなかった¹⁶⁾。

一方、問題点も指摘されている。術前化学療法を行うことにより、イリノテカン投与では脂肪性肝炎、オキサリプラチン投与ではSOS(Sinusoidal Obstruction Syndrome)といった化学療法に関連した肝組織の変性が報告されている¹⁷⁾。

最近の Ribero らの報告によると、肝転移巣を有する結腸・直腸癌患者において、術前にペバシズマブをオキサリプラチンベースの化学療法に併用することにより、切除組織での腫瘍細胞の残存割合（病理学的奏効率）を有意に低下させることが認められた（45.3% vs. 32.9% $p=0.02$ ）。また、オキサリプラチンベースの化学療法により引き起こされるといわれている SOS についても、ペバシズマブ併用群で有意にその発現頻度を低下させていた（オキサリプラチンベース化学療法: 43 例中 23 例; 53.5%、オキサリプラチンベース化学療法+ペバシズマブ: 62 例中 17 例; 27.4% $p=0.006$)¹⁸⁾。

これらのデータが示すとおり、肝転移を有する結腸・直腸癌患者においてペバシズマブ併用術前化学療法を施行することにより患者の予後を改善する可能性が示唆されているが、治療法確立までは至っていない。

以上より、本試験は同時性肝転移を有する結腸・直腸癌患者に対し、肝切除術前 mFOLFOX6+ペバシズマブ療法を行うことにより奏効率の改善、治癒切除施行率の改善、無増悪生存期間の延長、無再発生存期間の延長、及び認容性を確認することを目的とし第Ⅱ相臨床試験として計画する。

2.3. 試験デザイン

本試験は、同時性肝転移を有する結腸・直腸癌に対する肝切除術前 mFOLFOX6+ペバシズマブ療法の効果と安全性を確認することを目的としている。

本試験の適格基準に合致し、除外基準に該当しない患者に対し mFOLFOX6+ペバシズマブ療法を行なう第Ⅱ相臨床試験とする。

2.3.1. 計画されている第Ⅲ相試験のデザイン

本試験においてプライマリーエンドポイントである奏効率が期待値（60%）を得られ R0 切除率が 70%であった場合、対照群を手術単独とした無作為化第Ⅲ相臨床試験を計画する。なお、プライマリーエンドポイントは OS とする。

2.3.2. エンドポイントの設定根拠

第Ⅱ相臨床試験ではプライマリーエンドポイントに代用マーカーである奏効率を用いる。

2.3.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

SWOG の Two stage design に従い、閾値奏効率を 40%、期待値奏効率を 60%、 α エラー: 0.05、 β エラー: 0.20 と仮定して必要な登録例数を求めると 40 例となる。10%程度の不適格例を見込んで目標症例数を 45 例と設定した。

閾値奏効率の設定に関しては、過去に報告されている代表的な臨床試験における FOLFOX 療法の奏効率が 34%～59%であること^{5),19)-23)}、各試験の患者背景・試験のフェーズを問わず各試験の参加症例数と奏効率の加重平均値が 43.28%となることより 40%とした。また、期待値奏効率に関しては、Hochster らが報告した mFOLFOX6+ペバシズマブ療法の奏効率が 53%²³⁾、Emmanouilides らが報告した FOLFOX4+ペバシズマブ療法の奏効率が 67.9%であること²⁴⁾、2 試験の奏効率の加重平均が 59.4%であることより 60%とした。

2.4. 試験参加によって予想される利益と危険（不利益の要約）

2.4.1. 予想される利益

本試験で用いられている薬剤はいずれも保険適応承認が得られているものであり、保険診療として行われる治療法である。また、試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費は全て患者の保険及び患者の自己負担によって支払われるため、日常診療と比べ、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上・経済上の利益はない。

2.4.2. 予想される危険と不利益

「8. 予想される有害反応」の項に記載された有害事象の発現が想定され、場合によっては治療関連死に至ることも予想される。しかしながら、これは実地医療の中でも同様に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、「5. 患者選択基準」、「7. 治療計画と治療変更基準」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、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。

2.5. 本試験の意義

本試験を実施することで、想定した仮説どおりの奏効率が得られ、付随するエンドポイントである安全性や切除率、組織学的効果、肝転移 Grade の変動、無増悪生存期間、無再発生存期間、全生存期間等がすでに報告されている肝転移を有する大腸癌の治療成績を上回るものであれば、患者の予後に大きく寄与することができ、今後のベバシズマブの使用を検討する上で、医師・コメディカル、患者に対する本邦での貴重なエビデンスとなりうる。

3. 薬剤情報

ここでは薬剤情報の主なものを記述している。巻末の薬剤添付文書も必ず参照のこと。

3.1. ベバシズマブ: Bevacizumab

商品名: アバステン(Avastin) (中外製薬)、剤形・用量: 点滴静注用・100mg/4mL 400mg/16mL

3.2. オキサリプラチン(L-OHP): oxaliplatin

商品名: エルプラット(ヤクルト)、剤形・用量: 注射用 100mg

3.3. レボホリナートカルシウム(I-LV): Levofolinate calcium

商品名: アイソポリン(ワイス)等、剤形・用量: 注 100mg

3.4. フルオロウルシル: 5-FU

商品名: 5-FU 注協和(協和発酵)、剤形・用量: 注射液 250mg/5mL

4. 本試験で用いる基準・定義

4.1. 病期分類基準

病期分類(Staging)には大腸癌取扱い規約(第7版) (2006年3月 大腸癌研究会)を用いる。

	H0, M0, P0			H1, H2, H3, M1, P1, P2, P3
	N0	N1	N2, N3	M1(リンパ節)
M	0			
SM MP	I	Ⅲa	Ⅲb	Ⅳ
SS, A SE SI, AI	II			

病期分類は次に示す項目ごとに該当する進行程度を求め、そのうちもっとも高いものをもって癌の Stage とする。

4.1.1. 壁深達度

1. 壁深達度

M: 癌が粘膜内にとどまり、粘膜下層に及んでいない

SM: 癌が粘膜下層にとどまり、固有筋層に及んでいない

MP: 癌が固有筋層にとどまり、これを超えていない

2. 漿膜を有する部位

SS: 癌が固有筋層を超えて浸潤しているが、漿膜表面に露出していない

SE: 癌が漿膜表面に露出している

SI: 癌が直接他臓器に浸潤している

3. 漿膜を有しない部位

A: 癌が固有筋層をこえて浸潤している

AI: 癌が直接他臓器に浸潤している

4.1.2. リンパ節転移

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: 主リンパ節または側方リンパ節に転移を認める

4.1.3. 腹膜播種性転移

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: 遠隔腹膜に多数の転移を認める

4.1.4. 肝転移

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

4.1.5. 肝以外の遠隔転移

MX: 遠隔転移の有無が不明

M0: 遠隔転移を認めない

M1: 遠隔転移を認める

4.2. Performance Status (ECOG分類)

PS	内容
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。
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
2	歩行可能で自分の身の回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。
3	限られた自分の身の回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。
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。

4.3. 肝転移のGrade: 大腸癌取扱い規約(第7版) (2006年3月 大腸癌研究会)

	H1	H2	H3	
N0 N1	A	B		
N2	B			
N3 M1	C			

4.4. 切除時残存病変の評価: 大腸癌取扱い規約(第7版) (2006年3月 大腸癌研究会)

pRX: 癌遺残に関して判断できない。

pR0: 癌の遺残がない。

pR1: 癌はとりきれたが、切除標本の切端、または外科剥離面に癌が露出している。

pR2: 明らかな癌の遺残がある。

4.5. Child-Pugh分類

ポイント 項目	1点	2点	3点
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン値(mg/dl)	2.0未満	2.0~3.0	3.0超
血清アルブミン値(g/dl)	3.5超	2.8~3.5	2.8未満
プロトロンビン活性値(%)	70超	40~70	40未満

各項目のポイントを加算しその合計点で分類する。

Child-Pugh 分類	A 5~6点 B 7~9点 C 10~15点
---------------	------------------------------

4.6. 薬物・放射線治療の組織学的効果判定基準:大腸癌取り扱い規約(第7版)(2006年3月 大腸癌研究会)

Grade	0	1a	1b	2	3
効果	無効	ごく軽度	軽度	かなり	著効
変性	0 ~ 1/3 ~ 2/3 ~ 3/3				

5. 患者選択基準

5.1. 適格基準(組み入れ基準)

以下の基準をすべて満たす患者を対象とする。なお、性別は問わない。

- (1) 組織学的に結腸癌又は直腸癌であることが確認されている患者。
- (2) 測定可能病変*を有する初回治療の同時性肝転移巣を有し原発巣が治癒切除(D2以上)されている進行結腸あるいは直腸癌の患者。手術以外の治療を行っていないこと。*登録前14日以内の画像評価による
- (3) 登録前6週間以内に原発巣が切除されている患者。
- (4) 本試験内容について十分な説明を受け、本人の文書による同意が得られている患者。
- (5) 同意取得時の年齢が満20歳以上75歳未満の患者。
- (6) The Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) Performance Status が0~1の患者。
- (7) 評価可能病変を有することが確認された日または、初回治療日から3ヶ月以上の生存が可能と判断されている。
- (8) 登録前14日以内の主要臓器機能について、以下の基準を満たしている患者。

なお、当該期間内に検査結果が複数存在する場合は登録直近のものを採用することとし、測定にあたっては検査日前14日以内に輸血、造血因子製剤等の投与は行わない。

- ① 白血球数 3,000/mm³ 以上
- ② 好中球数 1,500/mm³ 以上
- ③ 血小板数 10.0×10⁴/mm³ 以上
- ④ ヘモグロビン 9.0 g/dL 以上
- ⑤ 総ビリルビン 施設基準値上限の1.5倍以下
- ⑥ AST、ALT、ALP 施設基準値上限の5倍以下
- ⑦ 血清クレアチニン 施設基準値上限の1.5倍以下
- (9) 肝切除が考慮される同時性肝転移の基準として以下の項目のすべてを満たしている。
 - ① 転移巣は10個以下
 - ② 肝切除を施行することが可能な Child-Pugh 分類 A に相当する肝機能を維持している。
 - ③ 肝臓外科医が切除可能と判断した患者。尚、各施設の肝臓外科医が判断不能であった場合においては、東北大学による central review により判定する。

5.2. 除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本試験から除外する。

- (1) 肝外の転移病変を有する。
- (2) 画像上、癌性体腔液を有する患者。
- (3) 画像上、脳腫瘍、脳転移が認められる患者。
- (4) 無病期間が5年未満の重複癌を有する患者（治癒した皮膚基底細胞癌と子宮頸部上皮内癌、若しくは内視鏡的粘膜切除により、治癒が確認された消化器癌を除く）
- (5) 脳血管神経障害の症状を合併している、あるいは登録前1年以内に既往を有する患者
- (6) 登録前2週以内に手術療法、切開を伴う生検、外傷に対する縫合処置を実施している患者、あるいは1週以内に穿刺吸引細胞診を実施している患者（埋め込み型ポートの設置に伴う縫合措置は除く）。
- (7) 血栓症の合併あるいは登録前1年以内に既往を有する患者。
- (8) 関節リウマチ等の慢性的な炎症性疾患のため、血小板機能を抑制する薬剤（1日325 mg以上のアスピリン製剤あるいは非ステロイド抗炎症薬）の投与が必要あるいは投与中である患者。
- (9) 出血傾向（喀血、あるいは画像所見で肺転移巣の空洞化又は/及び壊死が認められる場合も含む）、凝固障害あるいは凝固因子異常（登録前14日以内の検査において $INR \geq 1.5$ ）を有する患者。
- (10) コントロール不能な消化性潰瘍を有する患者。
- (11) 消化管穿孔の合併あるいは登録前1年以内に既往を有する患者。
- (12) 未治癒の外傷性骨折を有する患者。
- (13) 処置を要する腎障害、あるいは登録前14日以内の検査において尿蛋白が2+以上の患者。
- (14) コントロール不能な高血圧症を有する患者。
- (15) 登録時に症状を有する、あるいは何らかの治療を行っている心疾患（CTCAE v3.0 Grade 2以上に該当する）を有する患者、あるいは登録前1年以内に心筋梗塞の既往がある患者。
- (16) フルオロウラシル製剤、レボホリナートカルシウム製剤、オキサリプラチンの成分に対して重篤な過敏症の既往を有する患者。
- (17) コントロール不能な下痢を有する患者。
- (18) 間質性肺炎あるいは肺線維症を有する患者。
- (19) 免疫抑制剤を要する臓器移植の既往を有する患者。
- (20) コントロール不能な感染症を有する患者。
- (21) 妊婦、授乳婦、妊娠検査陽性の患者又は避妊する意思のない患者。
- (22) その他、施設責任医師が本試験への参加を不適当と認められる患者。

注) 当該期間内に検査結果が複数存在する場合は登録直近のものを採用する。

6. 登録

6.1. 登録の手順

施設責任医師又は分担医師は対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、登録センターに、「症例登録票」に必要事項をすべて記入の上 Fax する（中央登録方式）。

【症例登録の連絡先と受付時間】

TCOG 登録センター

TEL: 03-5401-5020 FAX: 03-5401-5025

平日 9～17 時

（祝祭日、土曜・日曜、4/29～5/5、8/13～8/16および12/29～1/4は除く。）

【プロトコルに関する問い合わせ先】

Miyagi-HBPCOG 研究事務局

TEL: 022-717-7208

FAX: 022-717-7209

片寄 友（東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座消化器外科学分野）

e-Mail: ykatayo@surg1.med.tohoku.ac.jp

三浦 康（東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座生体調節外科学分野）

e-Mail: k-miura@surg1.med.tohoku.ac.jp

登録の手順

- ①患者の選定
- ②インフォームドコンセントの実施（対象患者への説明と同意の取得）
- ③同意の取得
- ④対象患者に対し、事前に適格基準・除外基準を確認
- ⑤登録センターへ Fax

6.1.1. 登録に際しての注意事項

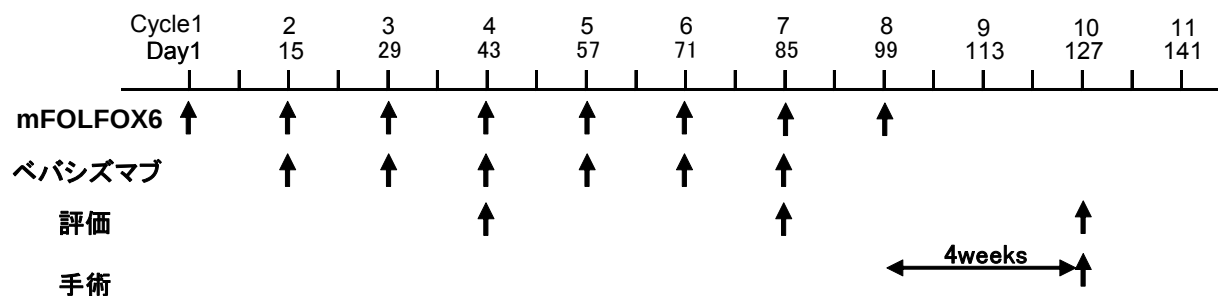
- (1) プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない
- (2) 登録適格性確認票の記載が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- (3) 適格規準・除外規準を確認の上、登録確認票へ記載すること
- (4) 登録されると登録番号が記載された「登録確認通知」が返信されるので保管すること。
- (5) 一度登録された患者は登録取り消し（データベースから抹消）はなされない。
重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報（症例登録番号）を採用する。
- (6) 誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかに登録センターに連絡すること。

7. 治療計画と治療変更基準

7.1. プロトコル治療

登録後 14 日以内に mFOLFOX6 療法×1 コース→mFOLFOX6+ベバシズマブ療法×6 コース→mFOLFOX6 療法×1 コース実施し、肝切除可否の再評価を行い、切除可能な場合には化学療法終了後 4 週間以上、8 週間以内に肝切除を行う。ただし、4 コース終了時の評価において CR が確認された場合は、5-7 コースをスキップし 8 コース以降の治療に準ずることとする。

7.1.1. プロトコル治療経過図



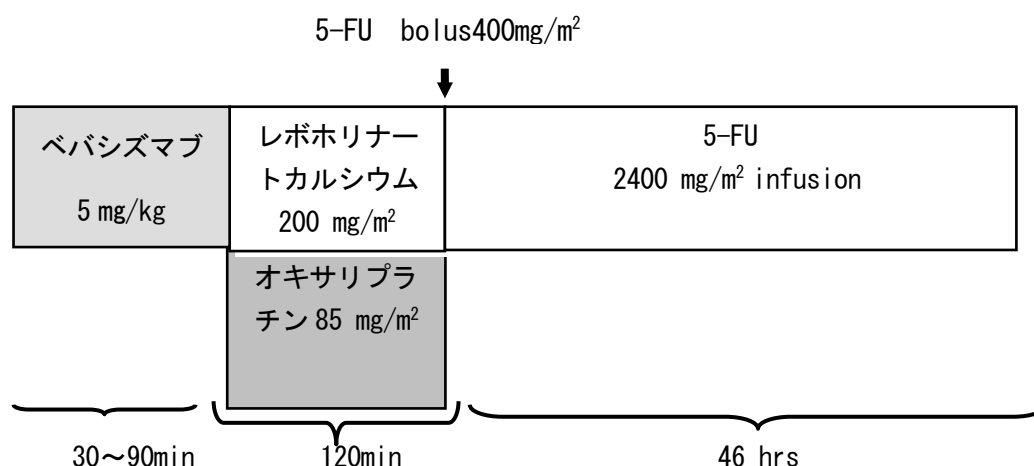
7.1.2. 化学療法

7.1.2.1. mFOLFOX6+ペバシズマブ療法

表 mFOLFOX6+ペバシズマブ療法

薬剤	投与量	投与方法	投与日
ペバシズマブ	5 mg/kg	div 90分-初回(2回目-60分、3回目以降30分)	day1
レボホリナートカルシウム	200 mg/m ²	div 120分	day1
オキサリプラチン	85 mg/m ²	div 120分	day1
5-FU	400 mg/m ²	iv 15分以内	day1
5-FU	2400 mg/m ²	civ 46時間	day1

- (1) ペバシズマブ 5 mg/kg を 90 分点滴静注で行い、その後ライン上に残留しているペバシズマブを生理食塩液にてフラッシュする。2 回目は 60 分点滴静注、3 回目以降は 30 分まで投与時間を短縮することができる。
- (2) オキサリプラチン 85 mg/m² とレボホリナートカルシウム 200 mg/m² を、120 分を目安に点滴静注する。
- (3) オキサリプラチンとレボホリナートカルシウムの投与終了後(30 分以内を目安に)に、5-FU 400 mg/m² を緩徐に静脈内投与(15 分以内)し、引き続き 2400 mg/m² を、46 時間を目安に持続点滴静注する。
- (4) 2 週を 1 コースとする。

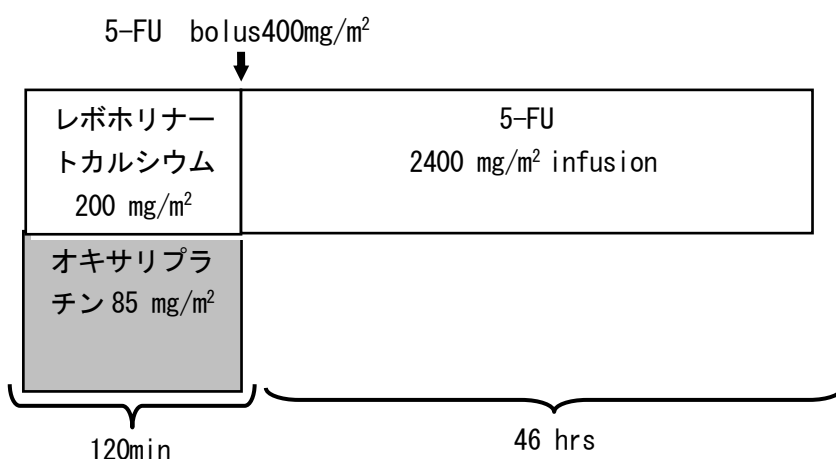


7.1.2.2. mFOLFOX6 療法

表 mFOLFOX6 療法

薬剤	投与量	投与法	投与日
レボホリナートカルシウム	200 mg/m ²	div	120 分
オキサリプラチン	85 mg/m ²	div	120 分
5-FU	400 mg/m ²	iv	15 分以内
5-FU	2400 mg/m ²	civ	46 時間

- (1) オキサリプラチン 85 mg/m² とレボホリナートカルシウム 200 mg/m² を、120 分を目安に点滴静注する。
- (2) オキサリプラチンとレボホリナートカルシウムの投与終了後(30 分以内を目安に)に、5-FU 400 mg/m² を緩徐に静脈内投与(15 分以内)し、引き続き 2400 mg/m² を、46 時間を目安に持続点滴静注する。
- (3) 2 週を 1 コースとする。



7.1.3. 手術(肝転移巣切除)

7.1.3.1. 手術適応基準

手術(肝切除)前 14 日以内に肝転移巣の評価(CT/MRI による)を実施し、切除の可否のアセスメントを実施する。アセスメントの結果以下の基準を満たす患者を手術(肝転移巣切除)する。

- (1) 肝転移巣が遺残なく切除が可能な患者
- (2) 切除後残肝機能が十分維持されると判断される患者
- (3) 肝外の転移病変がない患者
- (4) 手術前 14 日以内の検査値が以下の全ての基準を満たす主要臓器機能が保持されている患者
 - ① 白血球数: 3,000/mm³
 - ② 好中球数: 1,500/mm³ 以上
 - ③ 血小板数: 10.0×10⁴/mm³ 以上
 - ④ ヘモグロビン: 9.0g/dl
 - ⑤ AST 及び ALT: 施設基準値上限の 5 倍以下
 - ⑥ 総ビリルビン: 施設基準値上限の 1.5 倍以下
 - ⑦ 血清クレアチニン: 施設基準値上限の 1.5 倍以下

7.1.3.2. 手術の実施・方法

「7.1.3.1.手術適応基準」を満たし手術を実施する場合は、抗がん剤最終投与より4週以上8週以内に手術を実施する。

術式については肝切除術を推奨するが、切除により患者の不利益が生じる可能性がある場合のみアブレーションも可能とする。

プロトコル治療により画像上、転移巣が消失した場合でも患者の不利益にならない限り切除を推奨する。

7.2. プロトコル治療中止・完了基準

7.2.1. プロトコル治療完了基準

(1) 化学療法とそれに引き続く肝切除が終了。

7.2.2. プロトコル治療中止基準

以下のいずれかの場合、プロトコル治療を中止する。

- (1) 明らかな病勢の進行(PD)が確認された場合
- (2) 4コース終了後の評価においてPDが確認された場合
- (3) 7コース終了後の評価においてPDが確認された場合
- (4) 手術前14日以内の評価において「7.3.1.手術適応基準」を満たさず切除不能と判断された場合
- (5) 「7.3.3.ペバシズマブの休薬及び中止基準」に規定したペバシズマブの中止基準に該当する有害事象が発現した場合
- (6) 前コース中に発現した有害事象により、次のコース開始予定日から14日を経過しても、mFOLFOX6+ペバシズマブ療法の次コース開始基準を満たす回復が認められなかった場合
- (7) 有害事象以外の理由(患者都合等)により、次コース開始予定日が14日を越える場合
- (8) プロトコル治療中に死亡した場合
- (9) 有害事象と関連する理由により、患者がプロトコル治療の中止を申し出た場合(有害事象との関連が否定できない場合)
- (10) 有害事象と関連しない理由により、患者がプロトコル治療の中止を申し出た場合(本人や家人の転居等、有害事象との関連が否定できる場合)
- (11) 対象から除外すべき事項が登録後に判明した場合
- (12) 患者の妊娠が判明した場合
- (13) その他、施設責任医師が、投与継続が不適当と認めた場合

なお、プロトコル治療中止/終了日は、(1)、(2)、(3)の場合は最終コースの終了日、(8)の場合は死亡日、それ以外の場合はプロトコル治療中止と判断した日とする。

7.3. 治療変更基準

7.3.1. オキサリプラチン、5-FU(mFOLFOX6)の休薬・減量・中止基準

前コース中に発現した有害事象により、次コース以降では「7.4.次コースの投与開始規準」を満たすことを確認し、以下の投与量減量規準に従い減量する。

以下にオキサリプラチン、5-FUの減量・休薬基準を示すが、これは、当該有害事象の血液毒性及び非血液毒性による初回発現時の基準である。減量投与後、更に減量を要する有害事象が発現した場合は、試験責任医師の判断で更に5-FU bolus:200 mg/m²、持続点滴静注:1600 mg/m²、オキサリプラチン:50 mg/m²へ減量することができる。

また、5-FU bolus:200 mg/m²、持続点滴静注:1600 mg/m²、オキサリプラチン:50 mg/m²に減量したにも関わらず更に以下に示した減量を要する有害事象が発現した場合は、試験を中止する。

オキサリプラチンによる神経毒性が発現した場合には、【神経毒性に対するオキサリプラチンの減量・休薬・中止基準】に従い、減量、休薬、投与方法の変更を行う。

なお、各サイクルの投与前において5-FU/I-LV投与が困難と考えられる有害事象が認められた場合には責任医師の

判断で投与を中止してもよい。

【血液毒性による有害事象から回復後の投与量】

有害事象	Grade	5-FU bolus	5-FU 持続静注	オキサリプラチン
好中球減少	3	減量しない	減量しない	65 mg/m ²
	4	300 mg/m ²	2000 mg/m ²	65 mg/m ²
発熱性好中球減少	3/4	300 mg/m ²	2000 mg/m ²	65 mg/m ²
血小板減少	3/4	300 mg/m ²	2000 mg/m ²	65 mg/m ²

臨床的に問題となる血液毒性が認められた場合は、臨床症状を総合的に判断し、施設責任医師又は分担医師の判断で更に減量を行ってもよい(減量時の投与量:5-FU bolus,200 mg/m²;持続点滴静注,1600mg/m²;オキサリプラチン,50mg/m²)。

【非血液毒性による有害事象から回復後の投与量】

有害事象	Grade	5-FU bolus	5-FU 持続静注	オキサリプラチン
悪心 and/or 嘔吐 (制吐剤の予防投与時)	3	300 mg/m ²	2000 mg/m ²	65 mg/m ²
下痢	3/4	300 mg/m ²	減量しない	65 mg/m ²
口内炎	3/4	300 mg/m ²	2000 mg/m ²	65 mg/m ²
心毒性	2~4	当該被験者における試験を中止する		
皮膚毒性	3/4	減量しない	1600 mg/m ²	減量しない
オキサリプラチンに起因する と思われる過敏症	2~3	減量しない	減量しない	次サイクル以降 投与中止
その他の非血液毒性	3	300 mg/m ²	2000 mg/m ²	65 mg/m ²

臨床的に問題となる非血液毒性が認められた場合は、臨床症状を総合的に判断し、施設責任医師又は分担医師の判断で更に減量を行ってもよい(減量時の投与量:5-FU bolus,200 mg/m²;持続点滴静注,1600mg/m²;オキサリプラチン,50mg/m²)。その他の Grade 4 の非血液毒性が発現した場合は、当該被験者における試験を中止する。

【神経毒性に対するオキサリプラチンの減量・休薬・中止基準】

有害事象				
	Grade	初回発現時	投与再開時	投与再開 2 回目
症状がない; 深部腱反射消失または知覚異常(疼きを含む)はあるが、機能障害はない	1	減量しない	減量しない	減量しない
知覚変化または知覚異常(疼きを含む)による機能障害はあるが、日常生活に支障がない	2	休薬	Grade1 に回復後 65 mg/m ² で再開	Grade1 に回復後 50mg/m ² で再開
日常生活に支障がある知覚変化または知覚異常	3	休薬	Grade1 に回復後 65 mg/m ² で再開	Grade1 に回復後 50mg/m ² で再開
活動不能/動作不能	4	次サイクル以降 投与中止	次サイクル以降 投与中止	次サイクル以降 投与中止
急性(オキサリプラチン投与開始～投与終了 2 時間以内)の咽喉頭感覚異常	—	次回、点滴時間を 6 時間に延長 (ベンゾジアゼピンの 事前投与を推奨)		

注) 休薬・再開は 2 回までとする。特にオキサリプラチンに起因すると考えられる有害事象の状況については投与前 24 時間以内の症状で判断する。

7.3.2. レボホリナートカルシウムの休薬基準

施設責任医師により投与の継続が不適当と判断される有害事象が発生した場合はレボホリナートカルシウムの休薬を行うこと。なお、5-FU の投与を行わない場合は、レボホリナートカルシウムの投与は行わない。

7.3.3. ベバシズマブの休薬・中止基準

下記の有害事象が発現した場合、休薬あるいは中止の対応を行うこと。なお、画像所見で喀血を引き起こす可能性のある肺転移巣の空洞化又は/及び壊死が認められた場合など、施設責任医師により投与の継続が不適切と判断される場合も含まれる。なお、5-FU の投与を行わない場合は、ベバシズマブの投与は行わない。

Grade は、NCI-CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に準ずる。

有害事象	対応
血栓・塞栓症(静脈系) Grade 3/4	当該患者における投与を中止する
血栓・塞栓症(動脈系) Grade 1～4	当該患者における投与を中止する
出血 Grade 2	Grade 0に回復するまで休薬する。投与再開後、再度 Grade 2以上の出血が認められた場合は、当該患者における投与を中止する
Grade 3/4	当該患者における投与を中止する
可逆性後白質脳症症候群	当該患者における投与を中止する
喀血 Grade 1～4	当該患者における投与を中止する
蛋白尿 Grade 2/3	Grade1に回復するまで休薬する
Grade 4	当該患者における投与を中止する
高血圧 Grade 3/4	薬剤でコントロールできない場合、当該患者における投与を中止する
消化管穿孔	当該患者における投与を中止する
ベバシズマブに起因する過敏 症反応 Grade 3/4	当該患者における投与を中止する

7.4. 次コースの投与開始基準

各コース開始予定日 (Day1) の前日または当日に、下記の全ての規準を満たしていることを確認し、施設責任医師または分担医師が投与可能と判断した場合は治療薬の投与を開始する。

基準を1つでも満たしていない場合は投与を開始せず、臨床検査及び症状の回復を待って投与を開始する。

治療開始が延期された場合、延期された開始日をそのコースの Day1 とし、以降のスケジュールはこれに従う。

(1) 血小板数 $\geq 75,000/\text{mm}^3$

(2) (1)以外の臨床検査値に関しては「5.1.適格基準」に準ずる。

(3) mFOLFOX6+ベバシズマブ療法に起因する非血液毒性(神経障害、脱毛、体重減少を除く)が Grade1 以下に回復していること。

なお、コントロールできている Grade2/3 の高血圧、ならびに Grade2 の蛋白尿に関しては患者の安全性を十分に考慮して施設責任医師の判断で次コースを開始してもよい。

以下の場合においては化学療法のみで次コースを開始することができる。

- (1) ベバシズマブの休薬が必要となる蛋白尿は認められるが、mFOLFOX6 との因果関係がないと判断された場合。
- (2) Grade2 の出血が発現し、Grade1 に回復した場合。

7.5. 併用療法・支持療法

7.5.1. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法が推奨される。行なわなくてもプロトコール違反としない。

- (1) G-CSF(レノグラスチム(ノイトロジン®)等)

G-CSF は下表に示す保険適応に従って投与し、予防的投与は実施しない。

開始時期	・好中球 1,000/mm ³ 未満で発熱(原則として 38℃以上)が見られた時点 ・好中球 500/mm ³ が観察された時点
使用量・使用法	・2μg/kg、1 日 1 回皮下注、または 5μg/kg、1 日 1 回静脈内投与
中止時期	・好中球が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm ³ 以上に達した場合は投与を中止する。 ・好中球が 2,000/mm ³ 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなくベバシズマブに対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には中止、減量を検討する。

- (2) 制吐剤の予防投与を含むプレメディケーション

5HT3 受容体拮抗剤(グラニセトロン(カイトリル®)等)及びステロイド、抗ヒスタミン薬によるプレメディケーションに関しては、個々の施設で実施されている方法で実施して構わない。

7.5.2. 許容される併用療法・支持療法

有害事象に対する治療に使用する薬剤については、施設責任医師または分担医師の判断で併用可能とする。また、本試験開始前から継続して行っている対症療法は許容する。

7.5.3. 許容されない併用療法・支持療法

併用禁止薬剤・療法: ベバシズマブ+併用化学療法の安全性、薬物動態、あるいは有効性評価に影響を及ぼすと考えられる以下の薬剤及び治療は禁止とする。

- (1) 抗悪性腫瘍治療

- i. その他の化学療法
- ii. ホルモン療法
- iii. 免疫療法(BRM)
- iv. その他の抗体療法
- v. 放射線療法
- vi. 温熱療法
- vii. その他

- (2) 試験期間中の有害事象発現防止を目的とした、5HT3 受容体拮抗剤、ステロイド、抗ヒスタミン薬以外の薬剤の予防的投与(発現が認められた有害事象に対する再発防止のための予防的投与は可とする)。

- (3) 治験薬及び未承認薬

7.6. 後治療

7.6.1. プロトコール治療完了した患者

- (1) pR0 切除が行われた場合には術後治療として、カペシタビン単独療法×8 コースを推奨する。
- (2) pR1 切除が行われた場合には術後治療として、FOLFIRI 療法+ベバシズマブを推奨する。

7.6.2. プロトコル治療中止患者

プロトコル治療中止後の治療については特に規定しない。

8. 予想される有害反応

8.1. 有害事象・有害反応の評価

有害事象・有害反応の評価には NCI-CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を用い、有害事象のグレーディングに際しては、それぞれ Grade0～4 の定義内容にもっとも近いものにグレーディングする。

治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、調査票に記述し、急送報告を行う（急送報告を含む事後の検討において Grade5 とするかどうかが決定される）。

「9.2.治療期間中の検査と評価」で規定された毒性項目については、調査票に Grade とその Grade の発現日を記載する。それ以外の毒性について Grade3 以上が観察された場合のみ調査票のコメント欄に毒性項目と Grade 及びその Grade の発現日を記載する。

記録用紙に記入した Grade はカルテにも必ず記録を残すこと。

8.2. 予想される有害反応

8.2.1. ベバシズマブ

アバステン点滴静注用添付文書参照

8.2.2. オキサリプラチン

エルプラット注 100mg 添付文書参照

8.2.3. 5-FU

5-FU 注 250 協和添付文書参照

8.2.4. レボホリナートカルシウム

アイソボリン注添付文書参照

9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

9.1. 登録前評価項目

9.1.1. 患者背景

以下の項目について試験開始までに調査・確認する。

- (1) 患者性別
- (2) 登録時年齢・生年月日
- (3) 同意取得日
- (4) 身長
- (5) 体重
- (6) 体表面積
- (7) 臨床診断名・診断日
- (8) 原発巣の進行度
- (9) リンパ節転移(N)
- (10) 原発巣切除時のD及びR分類
- (11) 病理組織型
- (12) 肝転移巣(個数、部位:亜区域、肝転移 Grade)
- (13) ECOG PS
- (14) アレルギーの有無

(15) 既往症・合併症の有無(登録日より一年以内のものについてはその既往症・合併症名)

9.1.2. 病巣所見

登録前 14 日以内に、下記の項目について、腫瘍マーカー測定・標的病変測定評価をおこなう。

標的病変、標的病変長径総和など、基準値として用いる。なお、画像評価は「9.2.3.有効性評価項目」と同一の検査法で行うこと。

(1) 腹部 MRI/CT

(2) 腫瘍マーカー: CEA、CA19-9、抗 P53 抗体*

*測定可能であれば原則測定

脳転移が疑われる場合は試験開始前 12 週以内に脳画像診断を行なう

(1) 脳 MRI/CT

9.1.3. 臨床検査

登録前 14 日以内に下記項目について検査を行いベースライン値として記録する。

(1) 末梢血算: 白血球数(好中球数)、血小板、ヘモグロビン

(2) 血液生化学検査: 総タンパク、アルブミン、AST(GOT)、ALT(GPT)、総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、LDH、Ca、Na、K、CRP

(3) 凝固・線溶系検査: PT-INR、APTT、フィブリノーゲン、D-ダイマー

(4) 尿検査: 蛋白尿検査

9.2. 治療期間中の検査と評価

9.2.1. コース毎に評価する安全性評価項目

各コース薬剤投与前日または当日、プロトコル治療中止・終了時、又は回復確認まで検査を続ける。

有害事象が認められた場合は、最善の処置を行なうと共に、カルテ並びに調査票に詳細を記載する。ただし、原疾患の悪化に伴う有害事象の場合はこの限りではない。

(1) 全身状態: ECOG PS、体重

(2) 自他覚症状(NCI-CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版)

(3) 末梢血算: 白血球数(好中球数)、血小板、ヘモグロビン

(4) 血液生化学検査: 総タンパク、アルブミン、AST、ALT、総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン
LDH、CRP、Ca、Na、K

(5) 凝固・線溶系検査: PT-INR、APTT、フィブリノーゲン、D-ダイマー

(6) 尿検査: 蛋白尿検査

9.2.2. 必要に応じて実施する項目

(1) 間質性肺炎や呼吸困難などが確認された場合: 動脈血液ガス: PaO₂、胸部 X-P 検査

(2) 不整脈がみられるなど心毒性が疑われる症状が発現した場合: 安静時 12 誘導心電図検査

9.2.3. 有効性評価項目

(1) 画像評価: プロトコル治療中は4コース終了後14日以内、7コース終了後14日以内、及び手術前14日以内にCT/MRI等により、標的病変の測定・評価、非標的病変の評価、新病変の出現の有無などを調査する。腫瘍縮小効果の評価は「12.2.効果判定」に従って行なう。

なお、必要に応じて実施しても構わない。なお、画像評価は「9.1.登録前評価項目」と同一の検査法で行うこと。

PDは画像診断にて確認された日を判定日とする。

ただし、画像診断が行えなかった場合は、臨床診断にて診断された日とする。

CT/MRI以外の方法で腫瘍部位が計測された場合は治療前に腫瘍判定を行い、悪化まで継続する。

(2) 腫瘍マーカー: CEA、CA19-9、抗p53抗体*は原則、2、4、6、8コース投与日前日または当日およびプロトコル治療終了時に測定する。

*測定可能であれば原則測定

9.3. 治療終了後の検査と評価項目

全適格例のうち肝切除術を施行した患者については、プロトコル治療終了後、3ヶ月毎に腫瘍マーカー及びCT/MRI等により新病変の発現の有無を調査する。ただし、PDにより手術不能と判断された患者については生存のみ追跡調査を行う。

9.4. スタディカレンダー

項目 \ コース	治療前	1	2	3	4	5	6	7	8	手術前	治療終了時	3ヶ月毎	プロトコル治療終了 24 カ月後(最終測定)
day		1	15	29	43	57	71	85	99				
ペバシズマブ*			○	○	○	○	○	○					
mFOLFOX6*		○	○	○	○	○	○	○	○				
同意取得・背景調査	○												
末梢血算	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
血液生化学検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
凝固・線溶系検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
腫瘍マーカー	○		○		○		○		○		○	○	○
腹部 CT/MRI*	○				○			○		○		○	○
肝切除アセスメント										○			
脳 MRI、胸部 CT/MRI	○												
全身状態	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
自他覚症状	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象の観察	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
動脈血液ガス	呼吸困難がみられた時												
胸部 X-P	呼吸困難がみられた時												
安静時 12 誘導心電図	不整脈がみられた時												

注) 各検査項目は「9.1.登録前評価項目」「9.2.治療期間中の検査と評価」を確認すること。

*CT/MRI において CR/PR が確認された場合は、4 週間後の観察は必須とする。

10. データ収集

10.1. 記録用紙の種類と提出期限

- (1) 【登録時】症例登録票: 必要事項を記入の上、登録センターへFAX。
- (2) 【治療中】調査票コピー: 4コース終了後の評価終了後、1ヶ月以内に研究事務局へ郵送。
- (3) 【治療終了後】調査票: プロトコル治療終了後1ヵ月以内に研究事務局へ郵送。
- (4) 【追跡】追跡調査票: プロトコル治療終了後6ヶ月ごとに研究事務局へ郵送。(24ヶ月フォロー)
- (5) 【死亡】死亡報告書: 死亡時点で追跡調査票にて報告。

10.2. 登録センターから施設への連絡

登録確認通知書: 適格であることが確認され、登録された患者については試験開始前に予めプロトコルとともに登録センターから配布される。

10.3. 記録用紙の送付方法

症例登録票を除き、全てのCRFは郵送にて研究事務局に送付する。登録時の症例登録票および登録確認通知書のみ、迅速性が要求されるため例外的にFAX送信とする。

11. 有害事象の報告

11.1. 報告義務のある有害事象

試験期間中に有害事象を認めた場合には、最善の処置を行なうと共に、カルテ及び調査票に詳細を記載する。

11.1.1. 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は緊急報告の対象となる。

- (1) プロトコル治療中またはプロトコル治療最終日から30日以内の全ての死亡。プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコル治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、プロトコル治療最終日から30日以内であれば緊急報告の対象となる。
- (2) 予期されないGrade4の非血液毒性(NCI-CTCAE v3.0 日本語訳JCOG/JSCO版における血液/骨髄区分以外の有害事象)で、薬剤添付文書に「重篤(Grade4)な有害反応」として記載されていないものが該当する。

11.1.2. 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象となる。

- (1) プロトコル治療最終日から31日以降の死亡で、プロトコル治療との因果関係が否定できないもの。「因果関係なし」判断できるもの以外の死亡が該当し(「因果関係不明」も含む)、明らかな原病死は該当しない。
- (2) 予期されるGrade4の非血液毒性(NCI-CTCAE v3.0 日本語訳JCOG/JSCO版における血液/骨髄区分以外の有害事象)で、薬剤添付文書に「重篤(Grade4)な有害反応」として記載されているものが該当する。
- (3) 予期されないGrade2/3の有害事象(薬剤添付文書のいずれにも記載されてないGrade2～3の有害事象)
- (4) 永続的または顕著な障害(再生不良性貧血、骨髄異形成症候群(MDS)、二次癌など)
その他重大な医学的事象(「11.1.1.緊急報告義務のある有害事象」の(1),(2)、「11.1.2.通常報告義務のある有害事象」の(1)～(4)のいずれにも該当しないが、研究代表者・研究グループ内で共有すべきと判断される重要な情報)

11.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

11.2.1. 急送報告

緊急報告の対象となる有害事象が発生した場合、施設責任医師又は分担医師は速やかに研究代表者に報告する。研究代表者に連絡が取れない場合は施設責任医師又は分担医師がその責務を代行しなければならない。

一次報告:

研究代表者は有害事象の発現を知ってから速やかに、研究事務局宛に連絡する。

二次報告:

更に、より詳細な情報を記述した症例報告(A4 自由書式)を作成し、7日以内に研究事務局宛にFAXまたは電子メールを用いて送付する。

剖検が行われた場合は剖検報告書も添付すること。

11.2.2. 通常報告

施設責任医師又は分担医師は、有害事象を知ってから15日以内に、研究代表者、研究事務局に報告する。

11.3. 研究代表者・研究事務局の責務

11.3.1. 登録停止と緊急通知必要性の判断

研究代表者は、緊急報告または通常報告された有害事象が、「11.1 報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、有害事象の発生を知り得てから15日以内に本試験に係るすべての研究担当医師、医療機関の長に連絡する。

また研究代表者は効果安全性評価委員会に諮り、その対処法(試験の中止、中断、変更、継続など)について、その勧告に従う。勧告された対処法については直ちに各施設の研究責任者に連絡し、周知徹底する。

11.4. 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性委員会は、報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコル改訂の要否を含む今後の対応について研究代表者及びグループ代表者に文書で勧告する。

12. 効果判定とエンドポイントの定義

12.1. 効果判定

判定方法はResponse Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST criteria) に従い、以下の手順により行う。

12.1.1. 測定可能病変の定義

以下のいずれかに該当する病変を測定可能病変 (measurable lesion) とする。

- (1) 10 mm 以下のスライスの CT または MRI にて最大径 20 mm 以上、ただし、5 mm 以下の スライスの CT (spiral CT) や MRI の場合は最大径 10 mm 以上
 - (2) 胸部単純 X 線写真にて最大径 20 mm 以上で、かつ周囲が肺野で囲まれている (縦隔や胸壁に接していない)
 - (3) メジャーとともにカラー写真撮影ができる最大径 20 mm 以上の表在性病変 (皮膚転移など)
- 上記以外のすべての病変を測定不能病変 (non-measurable lesion) とする。ただし以下の病変は検査法や病変の大きさによらず測定不能病変とするので注意すること。

- (1) 骨病変
- (2) 髄膜病変
- (3) 腹水
- (4) 胸水・心膜液
- (5) 皮膚/肺リンパ管症
- (6) 画像診断により確認できない腹部腫瘍
- (7) 嚢胞性病変

12.1.2. 標的病変の選択とベースライン記録

登録時に認められた測定可能病変のうち、1臓器につき最大径 (以下、長径) の大きい順に最大 5 病変、合計 10 病変までを選択して標的病変 (target lesion) とする。選択した標的病変の部位 (コード)、検査法、検査日、長径、すべての標的病変の長径の和 (以下、長径和) を調査票に記録する。

12.1.3. 非標的病変の選択とベースライン記録

標的病変として選択されなかった病変は、測定可能か否かを問わずすべて非標的病変 (non-target lesion) として部位、検査方法、検査日のみを調査票に記録する。

12.1.4. 腫瘍縮小効果の判定

コースごとに「9.2. 治療期間中の検査と評価」に従って標的病変及び非標的病変の評価を登録時と同じ検査法にて行い、標的病変の長径、非標的病変の消失または増悪の有無を調査票に記録する。

12.1.5. 標的病変の効果判定基準

- (1) CR: Complete Response: 完全奏効
すべての標的病変が腫瘍による二次的变化を含めて消失した場合
- (2) PR: Partial Response: 部分奏効
標的病変の長径和が、治療開始前の長径和に比し 30%以上小さくなった場合
- (3) PD: Progression: 進行
標的病変の長径和が、それまでのもっとも小さい長径和に比して 20%以上大きくなった場合(再発を含む)。ただし、長径和の絶対値が 10mm 以下であれば長径和が 20%以上増大した場合も PD としない
- (4) SD: Stable Disease: 安定
PR に該当する腫瘍縮小や PD に該当する腫瘍増大を認めない場合
- (5) NE: Not Evaluable: 評価不能
なんらかの理由で検査が行えない場合、または CR、PR、PD、SD いずれとも判定できない場合

$$\text{長径和の縮小割合} = \frac{\text{治療前の長径和} - \text{評価時の長径和}}{\text{治療前の長径和}} \times 100\%$$

$$\text{長径和の増大割合} = \frac{\text{評価時の長径和} - \text{最小の長径和}}{\text{最小の長径和}} \times 100\%$$

12.1.6. 非標的病変の効果判定基準

- (1) CR: Complete Response: 完全奏効
すべての非標的病変が消失し、腫瘍マーカー(CA19-9、CEA)がすべて施設基準値上限以下となった場合
- (2) IR/SD: Incomplete Response/Stable Disease: 不完全奏効/安定
1 つ以上の非標的病変が消失しないか、腫瘍マーカーのいずれかが施設基準値上限を越える場合
- (3) PD: Progression: 進行
非標的病変の明らかな増大(再発を含む)
- (4) 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、または CR、IR/SD、PD いずれとも判定できない場合

12.1.7. 新病変出現の有無

RECIST 原著では「新病変の出現」は「標的病変の効果」、「非標的病変の効果」いずれも「PD」となるとされているが次項の総合効果判定の規定と矛盾するため、「新病変の出現」は「標的病変の効果」と「非標的病変の効果」を左右しないこととし、「標的病変の効果」と「非標的病変の効果」とは別に評価する。

例えば、標的病変の長径和の増大割合 < 20%、非標的病変の増大がない場合、それ以外に新病変が認められた場合、「標的病変効果 = SD、非標的病変効果 = IR/SD、新病変出現あり」として、次項の表に従い「総合効果 = PD」とする。

12.1.8. 総合評価

総合効果 (Overall response) は標的病変の効果と非標的病変の効果の組み合わせから、以下の表に従って7コースに判定する。

ただし、標的病変、非標的病変のいずれかでも NE の場合の総合効果は NE とする。

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
CR	CR	なし	CR
CR	IR/SD	なし	PR
PR	PD 以外	なし	PR
SD	PD 以外	なし	SD
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

なお、総合効果の CR、PR の判定には従来の WHO 規準による「4 週間の持続期間 (duration)」は不要であり、総合効果 CR、PR の判定日をそれぞれ「CR 判定日」「PR 判定日」と表現する。

12.1.9. 最良総合評価

総合効果 (overall response) は CR > PR > SD > PD > NE の順に良好であるとし、全コースの総合効果から以下の規準に従って最良総合効果 (Best Overall Response) を判定する。複数の区分の定義に該当する場合は、CR > PR > SD > PD > NE の順に、より良好なものに区分する。

(1) CR (Complete Response) : 完全奏効

4 週 (28 日) 以上の間隔で連続 2 回以上の総合効果 CR が得られた場合

2 回目の総合効果 CR が確認され最良総合効果 CR が確定した日を「CR 確定日」とする。

(2) PR (Partial Response) : 部分奏効

4 週 (28 日) 以上の間隔で連続 2 回以上の PR 以上の総合効果 (CR または PR) が得られた場合

2 回目の総合効果 PR が確認され最良総合効果 PR が確定した日を「PR 確定日」とする。

(3) SD (Stable Disease) : 安定

最良総合効果の CR も PR も得られなかったが、総合効果が PD ではなく、かつ総合効果が 1 回以上 SD 以上である場合。

(4) PD (Progressive Disease) : 進行

最良総合効果 CR、PR、SD のいずれにも該当せず、総合効果が PD となった場合。

(5) NE (Not Evaluable) : 総合効果がすべて NE だった場合。

12.2. 解析対象集団の定義

登録された患者の取り扱いの効果・安全性評価委員会が判定する。

判定された患者は以下のように扱う。

12.2.1. 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set: FAS)

本試験に登録され、試験薬が一度でも投与された患者。重複登録や誤登録を除いた集団。

ただし、プロトコル委員会で不適格例と判断された患者は除く。

12.2.2. プロトコルに適合した対象集団 (Per Protocol Set)

「最大の解析対象集団」から試験薬の投与に関して投与量違反、投与スケジュール、プロトコル治療レジメンなど、プ

ロトコールの規定に対して重大な違反を行なった患者を除いた患者とする。

ただし、緊急回避の目的による投薬量の減量、投薬スケジュールの変更は違反と判定しない。

12.2.3. 安全性解析対象患者

全登録例のうち、プロトコール治療の一部または全部が施行された全患者を全治療例とする。

12.3. エンドポイントの定義

エンドポイント	イベント(いずれか早いもの)	
全生存期間 Overall Survival(OS)	あらゆる死亡	—
無増悪生存期間 Progression-Free Survival(PFS)	あらゆる死亡	増悪/再発
無再発生存期間 Relapse-Free Survival(RFS)	あらゆる死亡	再発

12.3.1. 全生存期間(Overall Survival: OS)

最大の解析対象集団を対象に登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間

- (1) 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。
- (2) 追跡不能例では追跡不明となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。
- (3) 生存期間は登録日 年月日(初回化学療法開始日)から、死亡年月日または最終生存確認日までの期間とする。

【打ち切りの定義】

- (1) 転院などで当該施設での治療継続が不可能となった場合は、当該施設における最終診療日
- (2) プロトコール治療終了後、転院等で追跡調査が不可能となった場合は、当該施設における最終診療日

12.3.2. 無増悪生存期間(Progression-free survival)

最大の解析対象集団を対象に登録日を起算日とし、以下のいずれかのイベントのうち最も早く観察されたものまでの期間。

「増悪 progression」は、「12.1.8 総合効果」における画像上のPD(病勢進行)と画像診断検査で確認できない原病の増悪(臨床的増悪)の両者を含む

イベント	イベント日
①あらゆる原因による死亡	死亡日
②登録後に初めて増悪/再発を確認(ただし、③に該当しない)(腫瘍マーカーの上昇のみは増悪/再発としない)	増悪/再発を確認した画像診断の検査日 画像診断によらない場合は臨床診断日
③登録後に増悪かつ切除不能と判断	

(切除可能と判断された場合は増悪としない)	
-----------------------	--

- (1) 上記のいずれのイベントも観察されていない場合、最終診療日(入院中では調査日、通院治療中は最新の外来受信日)または最新の検査受診日のうち最も新しい日をもって打ち切りとする。
- (2) 手術が非根治的切除となった場合においても、手術時点ではイベントとせず、術後、画像上または臨床上「増悪」と判断された日をもってイベント、画像上または臨床上「増悪」が明らかでない場合は、増悪が明らかでないことの最終確認日をもって打ち切りとする。
- (3) 再発の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と判断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする
- (4) 二次がん(異時性重複がん及び大腸多発癌)の発生はイベントとも、打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする

【打ち切りの定義】

- (1) 転院などで当該施設での治療継続が不可能となった場合は、当該施設における最終診療日
- (2) プロトコル治療終了後、転院等で追跡調査が不可能となった場合は、当該施設における最終診療日

12.3.3. 無再発生存期間(Relapse-free survival)

最大の解析対象集団のうち肝切除を施行し R0 切除が行われた患者を対象に肝切除日を起算日とし、再発(肝のみならずあらゆる臓器の再発)と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

- (1) 「再発 relapse」は、画像診断で確認できるものと、画像診断検査で確認できない病状の増悪(臨床的増悪)の両者を含む。腫瘍マーカーの上昇のみの期間は再発とせず、画像診断で再発を確認または病状の増悪の臨床的な判断をもって再発とする。
- (2) 再発と判断されていない生存例では再発がないことが確認された最終日(最終無再発生存確認日:入院中では調査日、通院治療中は最新の外来受診日、最新の検査受診日のうちもっとも新しい日)をもって打ち切りとする。
- (3) 毒性や患者拒否等の理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- (4) 再発の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に再発と判断した場合は、再発と判断した日をもってイベントとする。
- (5) 再発の確定診断が生検病理診断による場合も、生検前に臨床上再発と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。
- (6) 二次がん(異時性重複がん及び大腸多発癌)の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無再発生存期間とする。

【打ち切りの定義】

- (1) 転院などで当該施設での治療継続が不可能となった場合は、当該施設における最終診療日
- (2) プロトコル治療終了後、転院等で追跡調査が不可能となった場合は、当該施設における最終診療日

12.3.4. 奏効割合(奏効率)(Response rate)

プロトコルに適合した対象集団を解析対象とし、「12.1.9.最良総合効果」が CR、PR のいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

12.3.5. 完全奏効割合(完全奏効率)(Complete response rate)

プロトコルに適合した対象集団を解析対象とし、「12.1.9 最良総合効果」が CR である患者の割合を完全奏効割合(CR 割合)とする。

12.3.6. 切除率

最大の解析対象集団のうち、治癒切除目的で実施した切除割合とする。

12.3.7. 肝転移Gradeの変動

最大の解析対象集団における登録時の肝転移 Grade 及び術前化学療法として mFOLFOX6+ベバシズマブ療法実施後、治癒切除目的で切除を実施した時点での肝転移 Grade の変動とし、大腸癌取扱い規約(第 7 版)における GradeA,B,C によるそれぞれの変動割合とする。

12.3.8. 肝転移切除後残存腫瘍度(R分類)

最大の解析対象集団のうち、治癒切除目的で実施した肝切除標本の腫瘍断端の腫瘍残存度を、R 分類にて評価する。

12.3.9. 切除部位組織学的効果判定

最大の解析対象集団のうち、治癒切除目的で実施した切除組織における効果判定を実施する。

12.3.10. 有害事象(有害反応)発生割合

適格・不適格を問わず、プロトコル治療の一部以上が施行された患者数(全治療例)を分母とし、下記の有害事象(毒性)についてそれぞれ「NCI-CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版」による全コース中の最悪の Grade の頻度を(群別に)求める。

- (1) 消化管穿孔
- (2) 出血
- (3) 末梢血算
白血球数(好中球数)、血小板数、ヘモグロビン
- (4) 尿検査
蛋白尿検査
- (5) 高血圧
- (6) 血栓症
- (7) 末梢神経障害
- (8) 創傷治癒合併症
- (9) 創感染
- (10) 術後合併症
- (11) 類洞障害症候群(SOS)

上記以外の有害事象(毒性)については、血液毒性(血液/骨髓区分)以外の Grade3 以上の有害事象が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

注) (9)、(10)については、「JCOG 術中・術後合併症規準」、(11)については「類洞拡張の Grade 分類」を用いる。

12.3.11. 重篤な有害事象発生割合

プロトコル治療の一部以上が開始された患者数(全治療例)を分母として、以下のいずれかの重篤な有害事象がひとつ以上観察された患者数を分子とする割合を重篤な有害事象発生割合とする。

- (1) プロトコル治療期間中、あるいは最終プロトコル治療日から 30 日以内の全ての死亡(死因は治療との因果関係を問わない)
- (2) 最終化学療法日から 31 日以降ではあるが、治療との因果関係を否定できない死亡
- (3) Grade4 の非血液毒性

13. 統計的事項

13.1. 主たる解析と判断基準

本試験の主たる目的は、同時性肝転移を有する進行結腸・直腸癌患者に対する肝切除術前 mFOLFOX6+ベバシズマブ療法を実施しベバシズマブの有効性・安全性を評価し、第Ⅲ相試験の試験治療として適切であるかどうかを判断することである。

(1) 主解析(プライマリーエンドポイント):

奏効率(ORR)

(2) 副次解析(セカンダリーエンドポイント):

安全性(safety)

切除率(resection rate) (R0 率)

組織学的効果

肝転移 Grade(大腸癌取扱い規約(第7版): GradeA,B,C)の変動

無増悪生存期間(PFS)

無再発生存期間(RFS)

全生存期間(OS)

プライマリーエンドポイントの奏効率に関しては、観察された奏効率に基づいて「真の奏効割合が、無効とする閾値奏効率(P_0)以下である」という帰無仮説(H_0)の検定を二項分布を用いて行う。帰無仮説が棄却されれば有効と判断し棄却されなければ無効とする。

対立仮説(H_A)は「真の奏効割合が、有効と判断する期待奏効割合(P_A)以上である」とする。

区間推定には二項分布の正確な信頼区間を用いる。

13.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.3.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した根拠に基づき、SWOG の Two stage design に従い、閾値奏効率を40%、期待値奏効率を60%、 α エラー=0.05、 β エラー=0.20と仮定して必要な登録例数を求めると40例となる。10%程度の不適格例を見込んで目標症例数を45例と設定した。

登録期間 4年間、観察期間 2年間とする。

目標症例数 45例

症例集積期間 4年

観察期間 2年

13.3. 中間解析と試験の早期中止

13.3.1. 中間解析の目的と時期

SWOG の Two stage design によると、中間段階での必要登録症例数は 20 例、試験継続のための奏効例 (CR+PR)は 7 例となる。従って、適格患者が 20 例登録された時点での有効性による試験継続には 7 例の奏効例が必要なこととなるが、本プロトコル治療の安全性評価に加え、手術可能となった患者における周術期安全性評価も試験継続の可否に加える。具体的には、効果・安全性評価委員会を開催し、有効症例の検討で試験継続の可否の検討を行った後に、Grade4 の非血液毒性の頻度、術中の出血・術後の創傷治癒合併症の頻度・Grade を試験継続における安全性の評価とする。

13.3.2. 中間解析の方法

中間解析は研究事務局で行う。

20 例目が登録された時点で、登録センターは研究事務局にその旨通知し、中間解析を行えるデータが得られる解析時期(6ヶ月後)を予想する。

研究事務局は予想した解析時期に適切な中間解析が行えるよう、記録用紙の督促や記録用紙の不明点の問い合わせ等を行う。研究事務局は解析に先だって記録用紙の検討(CRF review)を行い、解析に用いる効果判定等のデータを確定する。

主治医は NCI-CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に準じた Grade3/4 の有害事象の発現状況と「12.1.9. 最良総合評価」に準じた効果判定を行い研究事務局へ提出する。

研究事務局は集計を行い、中間解析レポートを作成する。

13.3.3. 中間解析結果の報告と審査

中間解析結果は中間解析レポートとして研究事務局より効果・安全性評価委員会に提出される。

効果・安全性評価委員会は、審査結果に基づいて研究代表者に結果公表の可否を勧告する。

13.4. セカンダリーエンドポイントの解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的でセカンダリーエンドポイントの解析を行う。

セカンダリーエンドポイントの解析は探索的であるので、多重性の調整は行わない。

13.4.1. 安全性のセカンダリーエンドポイントの解析

セカンダリーエンドポイントのうち、安全性のエンドポイントは、併用の mFOLFOX6 療法やベバシズマブによる早期に発現する有害事象と、主にベバシズマブによると思われる試験終了後(晩期)に発現する有害事象の頻度と重症度である。

これらの収集・解析にあたっては、十分な患者モニターが必要となる。

13.4.2. 有効性のセカンダリーエンドポイントの解析

セカンダリーエンドポイントのうち、有効性のエンドポイントは、切除率(R0率)、組織学的効果、肝転移 Gradeの変動、PFS、RFS、OS であり、これらは中間解析及び最終解析においてのみ解析する。

13.5. 最終解析

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後にすべてのエンドポイントに対する解析を行う。

最終解析結果は研究事務局がまとめ、研究代表者、臨床試験審査委員会、Miyagi-HBPCOG 代表者に提出する。

研究代表者/研究事務局は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針等を主として臨床的観点からまとめた報告書作成し、研究代表者の承認を得て、効果・安全性評価委員会、Miyagi-HBPCOG 代表者、施設 IRB(臨床試験審査委員会: Institutional Review Board)に提出する。

施設 IRB からの承認を得て「試験終了」とする。

14. 倫理的事項

14.1. 患者の保護

本試験に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言（付表）に従って本試験を実施する。

14.2. インフォームドコンセント

14.2.1. 原発巣切除前の患者への説明

原発巣切除前に、原発巣と肝転移巣を同時に切除しない旨を説明する。

14.2.2. 患者への説明

登録に先立って、施設責任医師又は分担医師は患者本人に施設の IRB 承認が得られた説明文書（付表の説明文書または施設で改変を加えた説明文書）を渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- (1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
- (2) 本試験が臨床試験であること。
臨床試験 (Clinical trial) と一般臨床 (Clinical practice) との違い。
- (3) 本試験のデザイン及び根拠
- (4) プロトコル治療の内容
薬品名、投与法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間など。
- (5) プロトコル治療により期待される効果
延命効果、腫瘍縮小効果、症状緩和効果など。
- (6) 予想される有害事象、合併症、後遺症とその対応法について
- (7) 費用負担と補償
治療に関わる費用は保険でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明。
- (8) 代替治療法
現在の一般的治療法（緩和医療も含む）や標準治療法の内容、効果、毒性等、代替治療を選択した場合の利益と不利益。
- (9) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益
試験に参加することによって享受できるとされる利益と被る可能性のある不利益。
- (10) 病歴の直接閲覧について
「精度管理のため他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴等を直接閲覧すること」など監査受け入れに関する説明。
- (11) 同意拒否と同意撤回
試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意したあとの同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと。
- (12) 人権保護
氏名や個人情報等は守秘されるため最大限の努力が払われること。
- (13) 質問の自由
施設責任医師又は分担医師の連絡先のみでなく、施設の研究責任者、試験の研究代表者（または研究事務局）の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることを説明する。

14.2.3. 同意

試験についての説明をおこなった後、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、

説明した医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者それぞれが署名する。
同意文書は2部作成し、1部は患者本人に手渡し、1部はカルテに保管する。

14.3. プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設から研究事務局へ知らされることはない。
登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号を用いて行われる。患者名など、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が、研究事務局のデータベースに登録されることはない。施設、研究事務局間の患者データのやりとりは、紙、電子媒体のいかににかかわらず、患者登録を除き、郵送あるいは直接手渡しすることを原則とする。

14.4. プロトコルの遵守

本試験に参加する研究者は、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。

14.5. 施設の倫理審査委員会(臨床試験審査委員会)の承認IRB

14.5.1. 試験参加開始後の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書及び患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会または IRB で承認されなければならない。IRB 承認が得られた場合、各施設の施設責任医師は IRB 承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。IRB 承認文書原本は施設責任医師が保管、コピーは研究事務局が保管する。

14.5.2. IRB承認の年次更新

本研究実施計画書及び患者への説明文書について、IRB 審査承認の年次更新の有無は各参加施設の規定に従う。
Miyagi-HBPCOG として IRB の年次更新承認書の提出は求めない

14.6. プロトコルの内容変更について

14.6.1. プロトコル内容変更の区分

プロトコル内容変更の際には、変更内容の実行(activation)に先だってプロトコル改訂について研究責任者との事前合意及び施設の IRB の事前審査に基づく承認を得なければ変更してはならない。

ただし、患者の緊急の危険を回避するためのものである為、医療上やむをえないものである場合、また研究の事務的事項(ex:電話番号の変更等)のみに関する変更の場合はこのかぎりではない。

定義と取り扱いは下記のとおり。

(1) 改正 (Amendment)

試験に参加する患者の安全性を担保するために必要不可欠な変更、試験のプライマリーエンドポイントに関連するプロトコルのエンドポイントに関わる変更。

Miyagi-HBPCOG 代表者の承認、効果・安全性評価委員会及び各施設 IRB の審査承認を要する。

カバーページに Miyagi-HBPCOG 効果・安全性評価委員会の承認日を記載する。

(2) 改訂 (Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験のプライマリーエンドポイントに関連しない、上記以外のプロトコルの変更。

Miyagi-HBPCOG 代表者と効果・安全性評価委員長の承認を要する。

(3) 覚書 (Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起する等の目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。書式は問わない。

委員会申請不要。Miyagi-HBPCOG 代表者の承認と効果・安全性評価委員会への報告を要する。

14.6.2. プロトコル改正・改訂時の施設IRB承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本研究実施計画書または患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正された研究実施計画書及び説明文書が各施設の倫理審査委員会(またはIRB)で承認されなければならない。

内容変更が改正ではなく改訂の場合に、各施設の倫理審査委員会(またはIRB)の審査承認を要するか否かは各施設の取り決めに従う。

改正に対するIRB承認が得られた場合、各参加施設の研究責任医師はIRB承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。IRB承認文書原本は参加施設の研究責任医師が保管、コピーは研究事務局が保管する。

15. モニタリングと監査

15.1. 定期モニタリング

試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年2回定期モニタリングがおこなわれる。

モニタリングは研究事務局に収集される記録用紙(CRF)の記入データに基づいて行われる中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは行わない。

研究事務局が作成する定期モニタリングレポートは、研究代表者、効果・安全性評価委員会に提出され検討される。

15.1.1. モニタリングの項目

- (1) 集積達成状況:登録数—累積/期間別、全施設/施設別
- (2) 適格性:不適格例/不適格の可能性のある患者:施設
- (3) 重篤な有害事象:施設
- (4) プロトコル逸脱:施設
- (5) 全生存期間:全登録例
- (6) その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

15.1.2. 有害事象の許容範囲

15.1.3. プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、放射線照射、外科的切除等の治療、臨床検査や毒性・有効性の評価等がプロトコルの規定に従って行われなかったものをプロトコル逸脱とする。

(1) 違反 violation

原則として以下の複数項目に該当するプロトコル規定からの逸脱を「違反」とする。

試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす affecting エンドポイント evaluation

担当医/施設に原因がある caused by investigator

故意または系統的 intentional or systematic

危険または逸脱の程度が著しい dangerous or extreme

臨床的に不適切である clinically inappropriate

(2) 逸脱 deviation

(1)の違反にも、(3)の許容範囲にも該当しない逸脱

(3) 許容範囲 acceptable deviation

Miyagi-HBPCOG 全体で、試験終了後に許容範囲の設定を行う。

事前に設定された許容範囲内の逸脱は調査票に掲載しない。

有害事象に関する各薬剤の添付文書を参考に判断すること。

16. 特記事項

16.1. 腫瘍縮小効果の中央判定

腫瘍縮小効果に関する中央判定を行う。

時期: 原則として年 2 回行う。

対象: プロトコル治療が終了して効果判定に関する CRF が回収され、かつ担当医判断による最良総合効果が PR または CR の患者

方法: 効果判定に用いた全ての画像フィルム(またはそのレプリカ、コピー)及び治療経過中の病歴を用い、グループ代表者が指名する 2 名以上の効果判定委員により腫瘍縮小効果の再判定を行う。

効果判定委員は自身が所属する施設からの登録患者の中央判定は行わない。

なお、中央判定の結果を持って施設側で CRF 記入データの変更を行わないこと。

16.2. 付随研究

原発巣及び肝転移巣の切除標本を用い、抗 ERCC 1 抗体にて免疫組織化学染色を行う。

奏効率、無再発生存期間、全生存期間との相関を検討する。

17. 研究組織

17.1. Miyagi-HBPCOG

研究代表者の下に次の委員会を設置し、臨床研究の円滑な推進を計る。

17.2. Miyagi-HBPCOG 代表者

東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座

消化器外科学分野 教授 海野 倫明

17.3. 研究代表者

東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座

消化器外科学分野 教授 海野 倫明

17.4. 研究事務局

東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座

消化器外科分野内

Miyagi-HBPCOG 事務局

片寄 友

三浦 康

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL: 022-717-7208

FAX: 022-717-7209

17.5. 参加施設 21 施設 五十音順

東北大学

石巻市立病院

坂総合病院

塩竈市立病院

白河厚生総合病院

仙台医療センター

Miyagi-HBPCOG 004

仙台オープン病院
仙台赤十字病院
仙台厚生病院
仙台逋信病院
仙台徳洲会病院
仙北組合総合病院
総合磐城共立病院
東北厚生年金病院
東北中央病院
東北労災病院
十和田市立中央病院
宮城社会保険病院
宮城県立がんセンター
みやぎ県南中核病院
山形県立中央病院

17.6. 効果・安全性評価委員会

研究期間中は効果・安全性評価委員会による監視を受ける。

委員長 石岡 千加史 東北大学加齢医学研究所 癌化学療法研究分野 教授

17.7. 登録センター

TCOG 登録センター

川原 明夫

TEL:03-5401-5020 FAX:03-5401-5025

平日 9～17 時

(祝祭日、土曜・日曜、4/29～5/5、8/13～8/16および12/29～1/4は除く。)

17.8. プロトコール作成

片寄 友 東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座消化器外科分野

三浦 康 東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座生体調節外科学分野

18. 研究結果の発表

18.1. 研究結果の発表

研究代表者は、研究推進委員会及び研究に参加した施設の研究責任者と共に、Miyagi-HBPCOG の取り決めのと
おりに研究発表者、発表先などを協議する。中間解析結果を含む学会報告は随時行う。

18.2. 論文発表・学会発表におけるauthorshipに関する取り決め

18.2.1. 論文発表について

原則として学会・論文発表に関する authorship を以下に示す。

試験結果の公表論文の 1st author は登録症例数及び紹介症例数が最も多かった施設の実務担当者(該当施設内

の筆頭者の選択は、その施設の判断による。ただし研究に最も直接実務に貢献した者を原則とする。)とする。

ただし、その authorship を取得するかどうかは当該施設の選択とする。

2nd author 以降は論文の投稿規程による制限に従って、研究代表者、登録数及び紹介症例数の多い順に選び共著者とする。

プロトコル委員会のメンバーにおいては、そのプロトコルの完成への過程、研究結果の解析など、研究の作成、運営に対する貢献度を考慮して判断し、author に入れる。

すべての共著者は投稿前に論文内容を review し発表内容に合意した者のみとする。

18.2.2. 学会発表について

学会発表は複数回に及び可能性も考慮し、

登録症例数及び紹介症例数が多い順の担当医師の優先順位で発表する権利を与える。

18.2.3. 研究の発表先

有力な国内、国際学会において研究成果を発表する。

学会報告の内容は最終的に論文としてまとめ、適切な専門雑誌に投稿する。

18.3. 病理検体の取り扱い

本研究では ERCC1 の発現および L-OHP の副作用であるSOSを確認するため、原発巣切除摘出組織標本および肝切除摘出組織標本(ホルマリン固定パラフィン包埋ブロック、あるいはパラフィン薄切標本 3~5 μ m)を用い東北大学において免疫染色を実施する。

19. 臨床試験の実施期間

2008 年 5 月 1 日~2014 年 5 月 31 日

登録期間:4 年 観察期間:登録終了後 2 年 総研究期間:6 年

20. 参考文献

- (1) 国立がんセンターホームページ: www.ncc.go.jp/jp/statistics/2003/index.html
- (2) Kato T et al.:Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy. *Dis Colon Rectum* 2003;46:S22-S31
- (3) J Y Douillard et.al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 20003;55:1041-47
- (4) Richard M. Goldberg,et al. A Randomized Controlled Trial of Fluorouracil Plus Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin Combinations in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2004;22: 1
- (5) 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: 229-237
- (6) Hurwiz H et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342
- (7) 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. ASCO2007 Abstract 4028
- (8) Hochster H, Hart LL, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin /fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Final analysis of the TREE study. ASCO2006 Abstract 3510
- (9) Tsai M, Su Y, et al. Clinicopathological feature and prognosis in respectable synchronous and metachronous colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 786-794.SR. Alberts, et al. *J Clin Oncol* 2005;23:9243-9249,
- (10) Foster JH. Treatment of metastatic disease of the liver: a skeptic's view. *Semin Liver Dis* 1984; 4: 170-179.Benoist et al. Complete Response of Colorectal Liver Metastases After Chemotherapy: Does It Mean Cure? *J Clin Oncol* 2006;24:3939-3945
- (11) Adam R et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstage by chemotherapy:A model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240:644-657
- (12) Benoist et al. Complete Response of Colorectal Liver Metastases After Chemotherapy: Does It Mean Cure? *J Clin Oncol* 2006;24:3939-3945
- (13) Nordlinger B et al.ASCO 2007 Abst:LBA5
- (14) Gruenberger T et al. ASCO 2007 Abst.:4064
- (15) S Berry et al. ECCO2007 Abst:3020
- (16) Kesmodel et al.ASCO GI 2007
- (17) Vauthey et al. Chemotherapy Regimen Predicts Steatohepatitis and an Increase in 90-Day Mortality After Surgery for Hepatic Colorectal Metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24:2065-2072
- (18) Ribero et al. Bevacizumab improves pathologic and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007;12:2761-7
- (19) Delaunoit, et al. Chemotherapy allowed resection of metastatic colorectal cancer. *Gastrointest Canc Symp* 2004;1:135
- (20) G. Colucci, et al. Phase III Randomized Trial of FOLFIRI Versus FOLFOX4 in the Treatment of Advanced Colorectal Cancer: A Multicenter Study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005;23:4866-4875
- (21) C. Tournigand, et al. OPTIMOX1: A Randomized Study of FOLFOX4 or FOLFOX7 With Oxaliplatin in a Stop-and-Go Fashion in Advanced Colorectal Cancer—A GERCOR Study. *J Clin Oncol* 2006;24: 394-400,

(22) L. Saltz, et al. WCGC, 2007

(23) HS. Hochster, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Final analysis of the TREE-Study. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. 2006;24:3510

(24) C. Emmanouilides, et al. Front-line Bevacizumab in combination with Oxaliplatin, Leucovorin and 5-Fluorouracil (FOLFOX) in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II study. BMC Cancer 2007;7:91

21. 付表APPENDIX

- * ヘルシンキ宣言
- * SOS(類洞障害症候群)分類
- * 略号一覧
- * アバスチン ペバシズマブ添付文書 2007 年 6 月(第 3 版)
- * エルプラット注 オキサリプラチン添付文書 2007 年 4 月改訂(第 3 版)
- * アイソボリン注 レボホリナートカルシウム添付文書 2007 年 8 月改訂(第 3 版)
- * 5-FU 注協和 フルオロウラシル添付文書 2005 年 6 月改訂(第 13 版)
- * NCT-CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版
- * 患者説明同意文書

ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則

1964 年6月、フィンランド、ヘルシンキの第 18 回 WMA 総会で採択

1975 年 10 月、東京の第 29 回 WMA 総会で修正

1983 年 10 月、イタリア、ベニスの第 35 回 WMA 総会で修正

1989 年9月、香港、九龍の第 41 回 WMA 総会で修正

1996 年 10 月、南アフリカ共和国、サマーセットウエストの第 48 回 WMA 総会で修正

2000 年 10 月、英国、エジンバラの第 52 回 WMA 総会で修正

2002 年 10 月、米国、WMA ワシントン総会で第 29 項目明確化のための注釈が追加

A. 序言

1. 世界医師会は、ヒトを対象とする医学研究に関わる医師、その他の関係者に対する指針を示す倫理的原則として、ヘルシンキ宣言を発展させてきた。ヒトを対象とする医学研究には、個人を特定できるヒト由来の材料及び個人を特定できるデータに関する研究を含む。
2. 人類の健康を向上させ、守ることは、医師の責務である。医師の知識と良心は、この責務達成のために捧げられる。
3. 世界医師会のジュネーブ宣言は、「私の患者の健康を私の第一の関心事とする」ことを医師に義務づけ、また医の倫理の国際綱領は、「医師は患者の身体的及び精神的な状態を弱める影響をもつ可能性のある医療に際しては、患者の利益のためにのみ行動すべきである」と宣言している。
4. 医学の進歩は、最終的にはヒトを対象とする試験に一部依存せざるを得ない研究に基づく。
5. ヒトを対象とする医学研究においては、被験者の福利に対する配慮が科学的及び社会的利益よりも優先されなければならない。
6. ヒトを対象とする医学研究の第一の目的は、予防、診断及び治療方法の改善並びに疾病原因及び病理の理解の向上にある。最善であると証明された予防、診断及び治療方法であっても、その有効性、効率性、利用し易さ及び質に関する研究を通じて、絶えず再検証されなければならない。
7. 現在行われている医療や医学研究においては、ほとんどの予防、診断及び治療方法に危険及び負担が伴う。
8. 医学研究は、すべての人間に対する尊敬を深め、その健康及び権利を擁護する倫理基準に従わなければならない。弱い立場にあり、特別な保護を必要とする研究対象集団もある。経済的及び医学的に不利な立場の人々が有する特別のニーズを認識する必要がある。また、自ら同意することができないまたは拒否することができない人々、強制下で同意を求められるおそれのある人々、研究からは個人的に利益を得られない人々及びその研究が自分のケアと結びついている人々に対しても、特別な注意が必要である。
9. 研究者は、適用される国際的規制はもとより、ヒトを対象とする研究に関する自国の倫理、法及び規制上の要請も知らなければならない。いかなる自国の倫理、法及び規制上の要請も、この宣言が示す被験者に対する保護を弱め、無視することが許されてはならない。

B. すべての医学研究のための基本原則

10. 被験者の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守ることは、医学研究に携わる医師の責務である。
11. ヒトを対象とする医学研究は、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献の十分な知識、他の関連した情報源及び十分な実験並びに適切な場合には動物実験に基づかなければならない。

12. 環境に影響を及ぼすおそれのある研究を実施するには十分な配慮が必要であり、また研究に使用される動物の健康を維持し、または生育を助けるためにも配慮されなければならない。
13. すべてヒトを対象とする実験手続の計画及び作業内容は、実験計画書の中に明示されていなければならない。この計画書は、考察、論評、助言及び適切な場合には承認を得るために、特別に指名された倫理審査委員会に提出されなければならない。この委員会は、研究者、スポンサー及びそれ以外の不適当な影響を及ぼすすべてのものから独立していることを要する。この独立した委員会は、研究が行われる国の法律及び規制に適合していなければならない。委員会は進行中の実験をモニターする権利を有する。研究者は委員会に対し、モニターのための情報、特にすべての重篤な有害事象について情報を報告する義務がある。研究者は、資金提供、スポンサー、研究関連組織との関わり、その他起こり得る利害の衝突及び被験者に対する報奨についても、審査のために委員会に報告しなければならない。
14. 研究計画書は、必ず倫理的配慮に関する陳述を含み、またこの宣言が言明する諸原則に従っていることを明示しなければならない。
15. ヒトを対象とする医学研究は、科学的な資格のある人によって、臨床的に有能な医療担当者の監督下においてのみ行われなければならない。被験者に対する責任は、常に医学的に資格のある人に所在し、被験者が同意を与えた場合でも、決してその被験者にはない。
16. ヒトを対象とするすべての医学研究プロジェクトは、被験者または第三者に対する予想し得る危険及び負担を、予見可能な利益と比較する注意深い評価が事前に行われていなければならない。このことは医学研究における健康なボランティアの参加を排除しない。すべての研究計画は一般に公開されていなければならない。
17. 医師は、内在する危険が十分に評価され、しかもその危険を適切に管理できることが確信できない場合には、ヒトを対象とする医学研究に従事することを控えるべきである。医師は、利益よりも潜在する危険が高いと判断される場合、または有効かつ利益のある結果の決定的証拠が得られた場合には、すべての実験を中止しなければならない。
18. ヒトを対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に伴う被験者の危険と負担にまさる場合にのみ行われるべきである。これは、被験者が健康なボランティアである場合は特に重要である。
19. 医学研究は、研究が行われる対象集団が、その研究の結果から利益を得られる相当な可能性がある場合にのみ正当とされる。
20. 被験者はボランティアであり、かつ十分説明を受けた上でその研究プロジェクトに参加するものであることを要する。
21. 被験者の完全無欠性を守る権利は常に尊重されることを要する。被験者のプライバシー、患者情報の機密性に対する注意及び被験者の身体的、精神的完全無欠性及びその人格に関する研究の影響を最小限に留めるために、あらゆる予防手段が講じられなければならない。
22. ヒトを対象とする研究はすべて、それぞれの被験予定者に対して、目的、方法、資金源、起こり得る利害の衝突、研究者の関連組織との関わり、研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う不快な状態について十分な説明がなされなければならない。対象者はいつでも不利益なしに、この研究への参加を取りやめ、または参加の同意を撤回する権利を有することを知らされなければならない。対象者がこの情報を理解したことを確認した上で、医師は対象者の自由意志によるインフォームドコンセントを、望ましくは文書で得なければならない。文書による同意を得ることができない場合には、その同意は正式な文書に記録され、証人によって証明されることを要する。
23. 医師は、研究プロジェクトに関してインフォームドコンセントを得る場合には、被験者が医師に依存した関係にあるか否か、または強制の下に同意するおそれがあるか否かについて、特に注意を払わなければならない。もしそのようなことがある場合には、インフォームドコンセントは、よく内容を知り、その研究に従事しておらず、かつそうした関係からまったく独立した医師によって取得されなければならない。
24. 法的行為能力のない者、身体的もしくは精神的に同意ができない者、または法的行為能力のない未成年者を研究対象とするときには、研究者は適用法の下で法的な資格のある代理人からインフォームドコンセントを取得することを要する。これらのグループは、研究がグループ全体の健康を増進させるのに必要であり、かつこの研究が法的能力者では代替して行うことが不可能である場合に限り、研究対象に含めることができる。
25. 未成年者のように法的行為能力がないとみられる被験者が、研究参加についての決定に賛意を表することができる場合には、研究者は、法的な資格のある代理人からの同意のほかさらに未成年者の賛意を得ることを要する。
26. 代理人の同意または事前の同意を含めて、同意を得ることができない個人被験者を対象とした研究は、インフォームドコン

セントの取得を妨げる身体的／精神的状況がその対象集団の必然的な特徴であるとすれば、その場合に限って行わなければならない。実験計画書の中には、審査委員会の検討と承認を得るために、インフォームドコンセントを与えることができない状態にある被験者を対象にする明確な理由が述べられていなければならない。その計画書には、本人あるいは法的な資格のある代理人から、引き続き研究に参加する同意をできるだけ早く得ることが明示されていなければならない。

27. 著者及び発行者は倫理的な義務を負っている。研究結果の刊行に際し、研究者は結果の正確さを保つよう義務づけられている。ネガティブな結果もポジティブな結果と同様に、刊行または他の方法で公表利用されなければならない。この刊行物中には、資金提供の財源、関連組織との関わり及び可能性のあるすべての利害関係の衝突が明示されていなければならない。この宣言が策定した原則に沿わない実験報告書は、公刊のために受理されてはならない。

C. メディカル・ケアと結びついた医学研究のための追加原則

28. 医師が医学研究をメディカル・ケアと結びつけることができるのは、その研究が予防、診断または治療上価値があり得るとして正当であるとされる範囲に限られる。医学研究がメディカル・ケアと結びつく場合には、被験者である患者を守るためにさらなる基準が適用される。
29. 新しい方法の利益、危険性、負担及び有効性は、現在最善とされている予防、診断及び治療方法と比較考量されなければならない。ただし、証明された予防、診断及び治療方法が存在しない場合の研究において、プラセボの使用または治療しないことの選択を排除するものではない。
30. 研究終了後、研究に参加したすべての患者は、その研究によって最善と証明された予防、診断及び治療方法を利用できることが保障されなければならない。
31. 医師はケアのどの部分が研究に関連しているかを患者に十分説明しなければならない。患者の研究参加の拒否が、患者と医師の関係を断じて妨げるべきではない。
32. 患者治療の際に、証明された予防、診断及び治療方法が存在しないときまたは効果がないとされているときに、その患者からインフォームドコンセントを得た医師は、まだ証明されていないまたは新しい予防、診断及び治療方法が、生命を救い、健康を回復し、あるいは苦痛を緩和する望みがあると判断した場合には、それらの方法を利用する自由があるというべきである。可能であれば、これらの方法は、その安全性と有効性を評価するために計画された研究の対象とされるべきである。すべての例において、新しい情報は記録され、また適切な場合には、刊行されなければならない。この宣言の他の関連するガイドラインは、この項においても遵守されなければならない。

* 脚注:

WMAヘルシンキ宣言第 29 項目明確化のための注釈

WMA はここに、プラシーボ対照試験を行う際には最大限の注意が必要であり、また一般にこの方法は既存の証明された治療法がないときに限って利用するべきであるという立場を改めて表明する。しかしながら、プラシーボ対照試験は、たとえ証明された治療法が存在するときであっても、以下の条件のもとでは倫理的に行ってよいとされる。

やむを得ず、また科学的に正しいという方法論的理由により、それを行うことが予防、診断または治療方法の効率性もしくは安全性を決定するために必要である場合。

予防、診断、または治療方法を軽い症状に対して調査しているときで、プラシーボを受ける患者に深刻または非可逆的な損害という追加的リスクが決して生じないであろうと考えられる場合。

ヘルシンキ宣言の他のすべての項目、特に適切な倫理、科学審査の必要性は順守されなければならない。

SOS(類洞拡張症候群)の Grade 分類:L.Rubbia-Brandt et al. Ann Oncol 15,2004:460-466.

Grade 1	類洞拡張 なし	
Grade 2	軽度	類洞拡張部位が肝小葉中心を含み、小葉の表面 1/3 に限局している。
Grade 3	中等度	類洞拡張が肝小葉中心を含み、小葉の表面 2/3 以上に広がっている。
Grade 4	重度	類洞拡張が小葉全体に広がっている。

略号	英名	和名
5-FU	5-Fluorouracil	フルオロウラシル
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ (GPT)
ASCO	American society of clinical oncology	米国臨床腫瘍学会
AST	Aspartic aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT)
BRM	Biological Response Modifier	免疫療法
BUN	Blood urea nitrogen	尿素窒素
CEA	Carcinoembryonic antigen	癌胎児性抗原
CPT-11	Irinotecan	イリノテカン
CRF	Case Report Form	症例報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Event	有害事象共通用語基準
CR	Complete Response	完全奏効
DPD	Dihydropyrimidine Dehydrogenase	ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ
ECOG	The Eastern Cooperative Oncology Group	(米国) 東部腫瘍共同研究グループ
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	(米国) 食品医薬品局
FOLFOX	Infusional 5-FU, Leucovorin and Oxaliplatin (biweekly)	フルオロウラシル持続静注, ロイコボリン又はレボホリナート, オキサリプラチン併用療法
IFL	Irinotecan, 5-FU, Leucovorin	イリノテカン, フルオロウラシル, ロイコボリン
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン
INR	International Normalized Ratio	プロトロンビン時間の国際標準比表示
IR	Incomplete Response	不完全奏効
IRB	Institutional Review Board	治験審査委員会
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
I-LV	Levofolinate Calcium	レボホリナートカルシウム
LV	Leucovorin	ロイコボリン
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
NCI-CTC	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria	米国国立癌研究所共通毒性基準
NYHA	New York Heart Associations	ニューヨーク心臓協会
PD	Progressive Disease	病勢進行
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	Partial Response	部分奏効
PS	Performance Status	一般状態
PD	Progressive Disease	病勢進行
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間

Miyagi-HBPCOG 004

PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	Partial Response	部分奏効
PS	Performance Status	一般状態
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	固形癌の効果判定基準
SD	Stable Disease	病勢安定(不変)
VEGF	Vasacular Endothelial Growth Factor	血管内皮増殖因子
VEGFR	Vasacular Endothelial Growth Factor Receptor	血管内皮増殖因子受容体
XELOX	Capecitabin and Oxaliplatin (3 weekly)	カペシタビン, オキサリプラチン併用療法