

大腸癌肝転移切除後化学療法としての
XELOX (Capecitabine + Oxaliplatin)
+ ベバシズマブ療法 第Ⅱ相臨床試験
実施計画書

Miyagi-HBPCOG 007

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 Miyagi-HBPCOG 事務局 (東北大学大学院統合がん治療外科学講座)

担当 : 片寄 友 / 中川 圭

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1

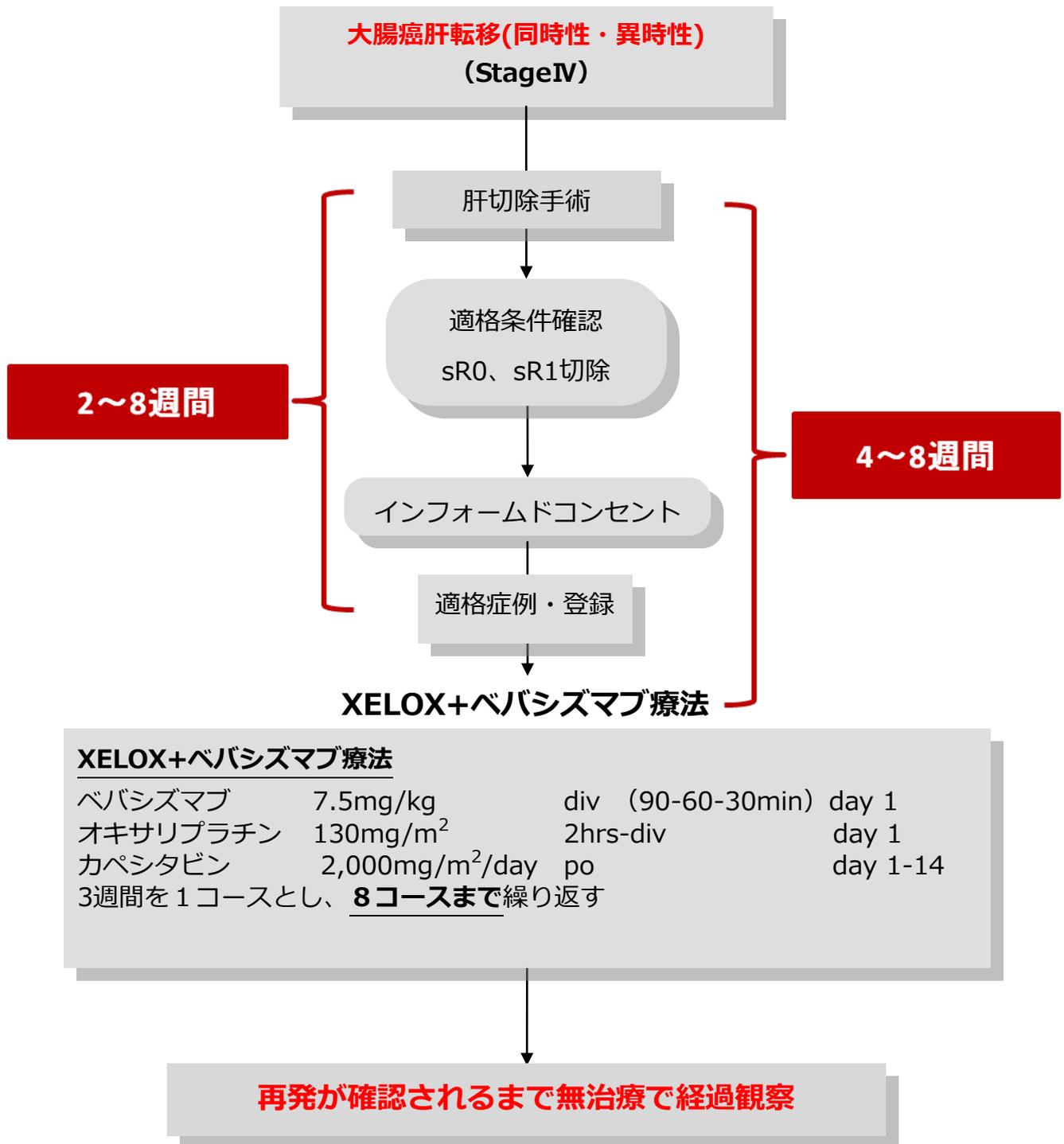
[TEL:022-717-7208](tel:022-717-7208)

FAX:022-717-7209

Date of Protocol : Aug. 2010、 Version 1.3

0. 概要

0.1 シェーマ



0.2 目的

大腸癌肝転移切除後化学療法として XELOX (Capecitabine+Oxaliplatin) +ベバシズマブ療法の有効性と安全性を検討する。

プライマリーエンドポイント；

無病生存期間 (DFS:disease free survival)

セカンダリーエンドポイント；

全生存期間 (OS: overall survival)

2年無病生存率

無再発生存期間 (RFS:relapse-free survival)

安全性

治療継続率

・ **5コース治療完遂率**

・ **8コース治療完遂率**

0.3 対象

以下の規準をすべて満たす症例を対象とする。なお、性別は問わない。

- 1) 肝腫瘍が組織学的に大腸癌であることが確認されている
- 2) **原発巣および肝転移 (同時性・異時性) に対して肉眼的治癒切除 (sR0、sR1) が行われている。肝切除は初回以外も可とするが、今回の治療でRFAを併施した症例は不適とする。**
- 3) 肝臓以外の遠隔転移・再発を認めない
- 4) 肝切除術から 4~8 週に初回投与が可能 (登録は肝切除術から 2~8 週)
- 5) 年齢 20 歳以上
- 6) **ECOG**のPerformance Status (PS) が 0~1
- 7) 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
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 2 週以内に輸血、造血因子製剤等の投与は行わない
 - ・白血球 施設基準値下限~12,000/mm³
 - ・好中球 1,500/mm³以上
 - ・血小板 100,000/mm³以上
 - ・ヘモグロビン 9.0g/dL 以上
 - ・血清総ビリルビン 施設基準値上限の 1.5 倍以下
 - ・血清 AST (GOT) 施設基準値上限の 2.5 倍以下
 - ・血清 ALT (GPT) 施設基準値上限の 2.5 倍以下
 - ・血清クレアチニン 施設基準値上限の 1.5 倍以下
- 8) 本試験の被験者となることを本人より文書にて同意が得られている

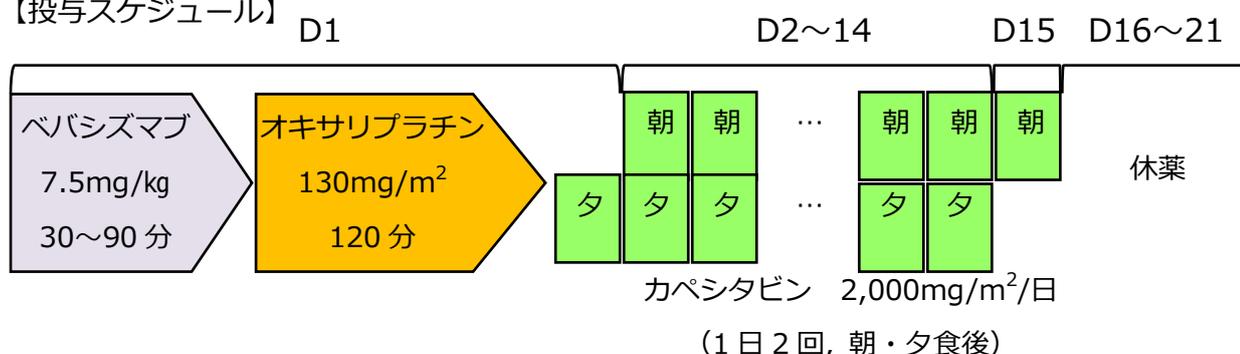
0.4 治療 (XELOX+ベバシズマブ療法)

原則として登録後 2 週以内に、3 週を 1 コースとして開始し、8 コースまで繰り返す。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
ベバシズマブ	7.5mg/kg	div (30-90 分)	day1
オキサリプラチン (L-OHP)	130mg/m ²	div (120 分)	day1
カペシタビン	2,000mg/m ² /day	po	day1-14

- (1) Day 1 にベバシズマブ 7.5 mg/kg を 30 ~ 90 分 (±10 分) で点滴静注する。完全にベバシズマブを投与するために生理食塩液でフラッシュを行なう。
- (2) Day 1 のベバシズマブ投与終了後、5%ブドウ糖注射液を用いて輸液ラインを洗浄し、オキサリプラチン 130 mg/m² を 120 分 (±10 分) で点滴静注する。
- (3) Day 1 のオキサリプラチン投与終了後の夕から Day 15 朝まで、カペシタビン 2,000 mg/m²/日を 1 日 2 回朝・夕食後 30 分以内に経口投与する。

【投与スケジュール】



0.5 問い合わせ先

研究事務局 兼 登録事務局

Miyagi-HBPCOG 事務局 (東北大学大学院統合がん治療外科学講座) 担当: 片寄 友 / 中川 圭
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL : 022-717-7208 FAX : 020-717-7209

e-mail : 片寄 友 y2.katayo@surg1.med.tohoku.ac.jp

中川 圭 kein_h11@surg1.med.tohoku.ac.jp

目次

0. 概要	2
0.1 シェーマ	2
0.2 目的	3
0.3 対象	3
0.4 治療（XELOX+ベバシズマブ療法）	4
0.5 問い合わせ先	4
1. 目的	10
2. 背景と試験計画の根拠	10
2.1 対象	10
2.1.1 大腸癌肝転移症例	10
2.2 対象に対する標準治療	10
2.2.1 大腸癌肝転移に対する治療戦略	10
2.2.2 大腸癌肝転移切除後症例に対する補助療法（肝動注）	11
2.2.3 大腸癌肝転移切除後症例に対する補助療法（全身化学療法）	12
2.3 XELOX+ベバシズマブ療法	13
2.4 試験デザイン	14
2.4.1 エンドポイントの設定根拠	14
2.4.2 臨床的仮説と登録数設定根拠	14
2.5 試験参加に伴って予想される利益と危険（不利益）	15
2.5.1 予想される利益	15
2.5.2 予想される危険と不利益	15
2.6 本試験の意義	15
3. 薬剤情報	15
4. 本試験で用いる規準・定義	15
4.1 病期分類規準	15
4.2 肝転移のグレード	17
4.3 手術治療後の癌遺残	17
4.4 薬物治療の組織学的効果判定基準	17
4.5 PERFORMANCE STATUS（ECOG分類）	17
4.6 類洞拡張（RUBBIA-BRANDTグレード） ²⁷⁾	18

Miyagi-HBPCOG 007

4.7 脂肪肝 (KLEINERスコア) ²⁸⁾	18
5. 患者選択規準	19
5.1 適格規準	19
5.2 除外規準	19
6. 登録	21
6.1 登録の手順	21
6.2 登録に際しての注意事項.....	21
7. 治療計画と治療変更規準	21
7.1 プロトコール治療	21
7.1.1 XELOX+ベバシズマブ療法	21
7.1.2 プロトコール治療経過図.....	22
7.1.3 登録スケジュール	22
7.2 プロトコール治療の定義.....	23
7.2.1 プロトコール治療の範囲.....	23
7.3 プロトコール治療中止/完了規準	23
7.3.1 プロトコール治療完了の定義.....	23
7.3.2 プロトコール治療中止の規準	23
7.4 治療変更規準.....	24
7.4.1 コース開始規準	24
7.4.2 各薬剤の用量レベル、コース内の休止/再開規準、及び減量規定.....	25
7.5 併用療法	29
7.5.1 推奨される併用療法・支持療法	29
7.5.2 許容される併用療法・支持療法	29
7.5.3 許容されない併用療法・支持療法	29
7.6 後治療	29
8. 予期される有害反応	30
8.1 予期される有害反応	30
8.1.2 オキサリプラチン	30
8.2 有害事象/有害反応の評価	31
9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	31

Miyagi-HBPCOG 007

9.1	治療開始前の評価項目	31
9.1.1	患者背景	31
9.1.2	臨床検査値	32
9.1.3	病巣所見	32
9.2	治療期間中の評価項目	32
9.2.1	臨床検査値	32
9.2.2	臨床所見（自覚症状・他覚症状）	32
9.2.3	病巣所見	32
9.3	治療中止/完了後の評価項目	32
9.4	スタディカレンダー	33
10.	データ収集	33
10.1	記録用紙の種類と提出期限	33
10.2	症例報告書の提出方法	34
11.	有害事象の報告	34
11.1	報告義務のある有害事象	34
11.1.1	急送報告義務のある有害事象	34
11.1.2	通常報告義務のある有害事象	34
11.2	施設研究責任者の報告義務と報告手順	35
11.2.1	急送報告	35
11.2.2	通常報告	35
11.3	研究代表者/研究事務局の責務	35
11.3.1	登録停止と緊急通知必要性の判断	35
11.3.2	効果・安全性評価委員会への報告	36
11.3.3	施設の研究者への通知	36
11.4	効果・安全性評価委員会での検討	36
12.	解析対象集団とエンドポイントの定義	36
12.1	解析対象集団の定義	36
12.1.1	全登録例	36
12.1.2	全適格例	36
12.1.3	全治療例	37
12.2	エンドポイントの定義	37

Miyagi-HBPCOG 007

12.2.1 無病生存期間 Disease-free survival (DFS).....	37
12.2.2 全生存期間 Overall survival (OS)	38
12.2.3 無再発生存期間 Relapse-free survival (RFS)	38
12.2.4 有害事象（毒性）の発生割合.....	39
12.2.5 重篤な有害事象の発生割合.....	39
13. 統計的事項.....	39
13.1 主たる解析と判断規準.....	39
13.2 予定登録数・登録期間・追跡期間	39
13.3 セカンダリーエンドポイントの解析.....	40
13.3.1 安全性のセカンダリーエンドポイントの解析.....	40
13.3.2 有効性のセカンダリーエンドポイントの解析.....	40
13.3.3 付随研究.....	40
13.4 最終解析	40
14. 倫理的事項.....	40
14.1 患者の保護.....	40
14.2 インフォームドコンセント.....	40
14.2.1 患者への説明.....	40
14.2.2 患者への説明.....	40
14.2.3 同意	41
14.3 個人情報保護と患者識別.....	42
14.3.1 法令、規範.....	42
14.3.2 個人情報の利用する項目、及び利用方法	42
14.4 プロトコルの遵守	42
14.5 参加施設の倫理審査委員会の承認	42
14.5.1 試験参加開始時の承認	42
14.5.2 各施設の承認の年次更新.....	43
14.6 プロトコルの内容変更について	43
14.6.1 プロトコルの内容変更の区分	43
14.6.2 プロトコル改正/改訂時の参加施設の承認	43
14.6.3 CRFの修正.....	44
15. 研究資金および利益の衝突.....	44

Miyagi-HBPCOG 007

16. モニタリング	44
16.1 モニタリング	44
16.1.1 モニタリングの項目	45
16.1.2 プロトコル逸脱・違反.....	45
17. 研究組織	47
17.1 MIYAGI-HBPCOG	47
17.2 MIYAGI-HBPCOG代表者	47
17.3 研究代表者	47
17.4 研究事務局 兼 登録事務局	47
17.5 データマネージメント・データセンターおよびモニタリングセンター	47
17.6 参加施設(予定) 順不同	47
17.7 効果・安全性評価委員会	48
18. 研究結果の発表	48
文献	1
付表	2

1. 目的

大腸癌肝転移切除後化学療法としての XELOX+ベバシズマブ療法の有効性と安全性を検討する。

プライマリーエンドポイント；

無病生存期間 (DFS:disease free survival)

セカンダリーエンドポイント；

全生存期間 (OS : overall survival)

2年無病生存率

無再発生存期間 (RFS:relapse-free survival)

安全性

治療継続率

・ 5コース治療完遂率

・ 8コース治療完遂率

2. 背景と試験計画の根拠

2.1 対象

2.1.1 大腸癌肝転移症例

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見ると、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、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。

2.2 対象に対する標準治療

2.2.1 大腸癌肝転移に対する治療戦略

大腸癌初発患者に対する治療は外科的切除術が第一次選択であり、切除術が施行される。しかし、初診時に遠隔転移を有する患者や治癒切除後再発を来す患者も少なくない。それらの患者においては、切除可能であれば、外科的切除術が選択されるが、切除不能な場合、一般的に、延命効果を期待した化学療法が選択される。

ステージIV大腸癌肝転移患者の約 85%は初診時に切除不能と判断される現況³⁾であり、初診時

に切除不能な肝転移を治癒切除可能とする目的で、全身化学療法には大きな期待が寄せられている。Kopetzら⁴⁾が2009年J Clin Oncolに報告した解析結果によると、オキサリプラチンが登場した1998年以降の肝切除率の向上、並びに2004年以降の分子標的薬剤の登場が進行・再発大腸癌の全生存の改善に大きく貢献したとしている。近年、分子標的薬剤である血管新生阻害剤ベバシズマブを化学療法に併用することにより、奏効率の改善、転移巣切除率の向上がもたらされることも報告されている⁵⁻⁸⁾(表2.2.2.①、表2.2.2.②)。

表2.2.1.①：進行・再発大腸癌に対するベバシズマブ臨床試験における肝切除成績

	症例数* *肝転移症例数	肝切除率* *肝転移症例に対する	R0肝切除率* *肝転移症例に対する
First-BEAT ⁵⁾ Oxaliplatin-based CT+Bmab	349	20.3%	15.4%
Irinotecan-based CT+Bmab	230	14.3%	11.7%
NO16966 ⁶⁾ FOLFOX/XELOX±Bmab	417	Not Reported	17.1% vs. 12.6%

表2.2.1.②：大腸癌肝転移に対する臨床試験における肝切除成績

	症例数	奏効率	肝切除率	R0肝切除率
Alberts, et al. ⁷⁾ FOLFOX	42	60%	40%	33%
BOXER ⁸⁾ XELOX+Bmab	45	78%	CR率;9% 肝切除率;36%	CR率;9% R0肝切除率;20%

2.2.2 大腸癌肝転移切除後症例に対する補助療法（肝動注）

大腸癌肝転移に対する肝切除後の再発率が高いことから、肝切除後の補助化学療法として肝動注療法と全身化学療法の有効性と安全性が臨床試験で検討されてきた。肝動注療法による生存期間の延長と残肝再発防止への明確な治療効果は認められておらず、全身化学療法による生存期間の延長を証明した報告もない⁹⁻¹⁶⁾。

ドイツのLorenzらは、肝転移切除後の226名の大腸癌患者を対象として外科的切除単独と5-FUを用いた肝動注による術後補助化学療法のランダム化比較試験を行った¹⁷⁾。中間解析の結果、外科的切除単独群の生存時間中央値(MST)が40.8カ月であったのに対して、肝動注群のMSTは34.5カ月と、肝動注群が生存で劣っていたために中間解析で登録が中止された。わが国では森らが、肝転移切除患者140名を対象として外科的切除単独と、5-FUを用いた肝動注による術後補助化学療法ランダム化比較試験を行ったが、生存率に差を認めなかった¹⁸⁾。これらの試験は、対照群に手術単独を置いた点で科学的な研究であったことは評価されるが、肝動注療法のみでは残肝再発を抑制する傾向はあるが、生存予後の改善には寄与しないという結果に終わった。残肝再発と肝外再発の両者を抑制する目的で、米国のMargaret Kemenyらは、1~3個の肝転移切除後の大腸癌患者を対象として、外科的切除単独と、floxuredine (FUDR)を用いた肝動注+5-FUを

Miyagi-HBPCOG 007

用いた全身化学療法の術後補助化学療法の 109 名のランダム化比較試験を行った¹⁹⁾。4 年無再発生存期間では、外科的切除単独群 25%に対して術後補助化学療法群 46%と術後補助化学療法群が上回っていた。しかしMSTでは、外科的切除単独群 49.0 カ月に対して術後補助化学療法群では 63.7 カ月 (p=0.60) と生存期間の延長を証明できなかった。

以上の試験とはコンセプトがやや異なるが、Nancy Kemeny らは、5-FU±LV を用いた全身化学療法 vs FUDR を用いた肝動注と 5-FU±LV を用いた全身化学療法の比較試験を行い、2 年無再発生存率と 2 年生存率では後者が有意に良好であったと報告した²⁰⁾。しかし、結局のところ肝動注療法による術後補助化学療法が手術単独に対し有効であることを証明することはできなかった。

報告者	報告年	例数	レジメン	DFS 中央 値 (月)	DFS 生存 値 (月)	P 値	OS 中央 値 (月)	OS 生存 率 (%)	P 値
			薬剤						
Lorenz ¹⁷⁾	1998	226	No	13.7		0.75	40.8		0.15
			HAI 5-FU/LV	14.2			34.5		
森班 ¹⁸⁾ がん研究助 成金 (6~ 17)		140	No		5 年 33.9	NS		5 年 47.9	NS
			HAI 5-FU		5 年 29.5			5 年 44.7	
Kemeny ¹⁹⁾	2002	109	No		4 年 25	0.04	49		0.6
			5-FU+HAI FUDR		4 年 46		63.7		
Kemeny ²⁰⁾	1999	156	5-FU/LV		2 年 42	0.07		2 年 76	0.03
			5-FU/LV+HAI FUDR		2 年 57			2 年 86	

文献 17~20 を参考に作成

2.2.3 大腸癌肝転移切除後症例に対する補助療法 (全身化学療法)

大腸癌肝転移切除症例に対する術後補助化学療法として、全身化学療法の有効性を検証したエビデンスレベルの高い試験で文献にて報告されているものは、これまでのところ 1 つのランダム化比較試験²¹⁾と 1 つの統合解析 (pooled analysis)²²⁾のみである。Portier らは、治癒切除例を対象に手術単独と 6 カ月間の 5-FU/LV を用いた全身化学療法の比較試験を行い、5 年無再発生存率で後者が有意に良好であったが、全生存期間では有意な差を認めなかったと報告した²¹⁾。Mitry らは、Portier らの試験²¹⁾と症例集積の遅さから早期終了となった 1 つのインターグループ試験 (ENG trial) とを合わせて検討し、多変量解析で 5-FU/LV 療法が生存予後に関与することを示したが、生存期間には手術単独と比べて有意差を認めなかった²²⁾。

Miyagi-HBPCOG 007

報告者	報告年	例数	レジメン	DFS 中央 値 (月)	P 値	OS 中央値 (月)	P 値
			薬剤				
Portier ²¹⁾	2006	171	No	17.6	0.028	46.4	0.13
			5FU/LV	24.4		62.1	
Mitry ²²⁾	2008	302	No	18.8	0.058	47.3	0.095
			5FU/LV	27.9		62.2	

文献 21,22 を参考に作成

EORTC(European Organization for Research and Treatment of Cancer)では、治癒切除可能な肝転移を伴う大腸癌に対して、外科的切除単独と FOLFOX4 の術前・術後化学療法+外科的切除の 364 名のランダム化比較試験 (EORTC40983) を行い、その結果は 2008 年に Lancet に公表された²³⁾。適格例および切除例を対象とした副次的解析では 3 年無増悪生存期間で統計的な有意差が示されたものの (適格例 p=0.041、切除例 p=0.025)、主たる解析である全生存期間の intention-to-treat(ITT)解析では有意差は認められなかった (P=0.058)。

解析対象	化学療法群	手術単独群	PFS 3 年生存率の差	ハザード比	P 値
	例数	例数			
全症例(ITT 解析)	182	182	7.2	0.79	0.058
適格例	171	171	8.1	0.77	0.041
切除例	151	152	9.2	0.73	0.025

文献 2 2 より引用

さらに 2008 年の ASCO において、大腸癌肝切後症例に対し 5-FU/LV(LV5FU)療法と LV5FU+CPT-11 の比較試験の結果が報告された²⁴⁾。この報告によれば、両群の無病生存期間に差はなく CPT-11 の上乗せ効果は認められなかったこと【HR=0.89:95%CI(0.66-1.19)p=0.43】¹²⁾などが報告されている。以上のように、大腸癌肝転移に対する根治切除後に補助化学療法を付加することで、明らかに生命予後が改善したという報告はいまだない。しかし、大腸癌肝転移症例の治療成績向上のためには、術後に補助療法を行うストラテジーは妥当である。現在、JCOG(Japan Clinical Oncology Group)では大腸癌肝転移治癒切除後症例を対象に、手術単独 vs mFOLFOX6 の比較試験を開始している²⁵⁾ (JCOG0603)。

2.3 XELOX+ベバシズマブ療法

XELOX療法は、海外第Ⅲ相臨床試験のNO16966⁶⁾試験において進行再発大腸癌の一次治療としてFOLFOX4 療法に対する非劣性が証明された。またこのNO16966 試験ではXELOX+ベバシズマブ療法とFOLFOX4+ベバシズマブ療法との非劣性も確認されている【無増悪生存期間PFS

Miyagi-HBPCOG 007

HR=1.05(97.5% CI:0.94~1.18)非劣性マージン：上限値<1.23】。また、日本人においてもXELOX療法、XELOX+ベバシズマブ療法の有効性、安全性を検討することを目的としたJO19380試験が実施されており、奏効率 72%、無増悪生存期間 (PFS) 中央値 11.0 カ月(95% CI:9.63~12.48)、生存期間(OS)中央値 27.4 カ月と良好な成績が示されている。また、術後補助化学療法においては、Stage III の結腸癌を対象としたXELOX療法と 5-FU/LV療法との比較試験 (NO16968/XELOXA試験) において、有意にXELOX療法群において無病生存期間 (DFS) を延長していることが 2009 年ASCOにて報告された²⁶⁾(HR=0.80、p=0.0045)。XELOX療法はFOLFOX療法の携帯ポンプを用いた5-FU持続静注を経口剤であるカペシタビンに置き換えた療法であり、進行再発大腸癌の治療においては、すでにNCCNのガイドラインでもFOLFOX療法と同等の位置で推奨されている。有効性、安全性、利便性にすぐれたXELOX療法は**FOLFOX療法**に置き換え可能と考えられる。

Stage III に対する補助化学療法としての XELOX 療法の有効性が確立している現在、治癒切除不能な進行再発大腸癌において有用な XELOX+ベバシズマブ療法を Stage III よりも再発リスクが明らかに高い Stage IV の化学療法として開発することは意義のあることと考える。

以上より、大腸癌肝転移切除後化学療法としての XELOX+ベバシズマブ療法の有効性と安全性を検討する第 II 相試験を実施する。

2.4 試験デザイン

本試験は、第 II 相臨床試験として実施し、大腸癌肝転移切除後化学療法としての XELOX+ベバシズマブ療法の有効性と安全性を検討する。

2.4.1 エンドポイントの設定根拠

本試験は、真のエンドポイントである全生存期間の代用(Surrogate)エンドポイントとして DFS を用いる。

2.4.2 臨床的仮説と登録数設定根拠

Emmanuelらの報告²²⁾における肝切除術単独でのDFS**中央値**を参照に閾値DFS**中央値**は18カ月、肝切除術後の化学療法群でのDFS**中央値**参照に期待DFS**中央値**28カ月、**片側有意水準** (α エラー)を0.05、検出力 (β エラー)を0.20、登録2年、追跡3年とし、**SWOG statistical tool(<http://www.swogstat.org/statoolsout.html>)のOne arm survival**を用いて必要症例数を算出すると、41例となる。10%程度の脱落を考慮して、合計45例とする。

2.5 試験参加に伴って予想される利益と危険（不利益）

2.5.1 予想される利益

（大腸癌肝転移治癒切除症例に対し）、XELOX+ベバシズマブ療法による無病生存期間（DFS）と全生存期間（OS）の延長

2.5.2 予想される危険と不利益

「8. 予期される有害反応」の項に記載された有害事象の発生が想定され、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得ることであり、試験に参加したという理由で変わるものではない。

2.6 本試験の意義

本試験により、XELOX+ベバシズマブ療法の大腸癌肝転移切除後化学療法としての有効性、安全性が確認されることで、今後、XELOX+ベバシズマブ療法の施行を検討する上で、医師・コメディカル、患者に対する貴重なエビデンスとなり得る。

3. 薬剤情報

薬剤情報の詳細については、付表の薬剤添付文書を必ず参照のこと。

4. 本試験で用いる規準・定義

4.1 病期分類規準

病期分類（Staging）には大腸癌取り扱い規約（第7版補訂版）（2009年1月 大腸癌研究会）を用いる。

病期分類は次に示す項目毎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。

	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			

Miyagi-HBPCOG 007

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、これを越えていない
2. 漿膜を有する部位	
SS	癌が固有筋層を越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	癌が固有筋層を越えて浸潤している
AI	癌が直接他臓器に浸潤している

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

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	遠隔腹膜に多数の播種性転移を認める

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

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

Miyagi-HBPCOG 007

4.2 肝転移のグレード

肝転移のグレードには大腸癌取り扱い規約（第7版補訂版）（2009年1月 大腸癌研究会）を用いる。

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

4.3 手術治療後の癌遺残

手術治療後の肝における癌遺残には大腸癌取り扱い規約（第7版補訂版）（2009年1月 大腸癌研究会）を用いる。

本症例の登録には肉眼的判定である sR0、sR1、sR2 の判定を用いる。

RX	: 癌遺残に関して判定できない
R0	: 癌の遺残がない
R1	: 癌はとりきれたが、切除標本の切離端又は外科剥離面に癌が露出している
R2	: 明らかな癌の遺残がある

4.4 薬物治療の組織学的効果判定基準

薬物治療の組織学的効果判定基準には大腸癌取り扱い規約（第7版補訂版）（2009年1月 大腸癌研究会）を用いる。

Grade0	（無効）	:	癌細胞に治療による変性、壊死などを認めない
Grade1	（軽度の効果）	:	
a)	ごく軽度の効果	:	癌の約 1/3 未満で癌細胞の変性、壊死がある
b)	軽度の効果	:	癌の 1/3 以上で 2/3 未満で癌細胞の変性、壊死、融解がある
Grade2	（かなりの効果）	:	癌の 2/3 以上で著明な変性、壊死、融解、消失がある
Grade3	（著効）	:	癌全体がすべて壊死に陥っているか、または融解、消失した場合。肉芽腫様組織あるいは線維化巣で置き換えられている

4.5 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なえる。
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なうことができる。 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。

4.6 類洞拡張 (Rubbia-Brandtグレード)²⁷⁾

グレード 1	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
グレード 2	中等度	類洞拡張が肝小葉中心を含み、小葉の表面 2/3 以上に広がる
グレード 3	重度	類洞拡張が小葉全体に広がる

4.7 脂肪肝 (Kleinerスコア)²⁸⁾

脂肪肝症、小葉炎症、および肝細胞の膨化の各スコアの総和を脂肪肝のスコアとする。

脂肪肝 (steatosis)	
スコア 0	脂肪肝が 5%以下である
スコア 1	脂肪肝が 5%より多く 33%未満である
スコア 2	脂肪肝が 33%以上 66%未満である
スコア 3	脂肪肝が 66%以上である

小葉炎症 (lobular inflammation)	
スコア 0	200 倍視野で病巣がない
スコア 1	200 倍視野で病巣が 2 箇所以下である
スコア 2	200 倍視野で病巣が 2 箇所より多く 4 箇所未満である
スコア 3	200 倍視野で病巣が 4 箇所以上である

肝細胞の膨化 (hepatocellular ballooning)	
スコア 0	なし
スコア 1	肝細胞の膨化がわずかである
スコア 2	肝細胞の膨化がたくさんあり、目立っている

5. 患者選択規準

5.1 適格規準

以下の規準をすべて満たす症例を対象とする。なお、性別は問わない

- 1) 肝腫瘍が組織学的に大腸癌であることが確認されている
- 2) **原発巣および肝転移（同時性・異時性）に対して、肉眼的治癒切除（sR0、sR1）が行われている。肝切除は初回以外も可とするが、今回の治療でRFAを併施した症例は不適とする。**
- 3) 肝臓以外の遠隔転移・再発を認めない
- 4) 肝切除術から 4～8 週に初回投与が可能（登録は肝切除術から 2～8 週）
- 5) 年齢 20 歳以上
- 6) **ECOG**のPerformance Status (PS) が 0～1
- 7) 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

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 2 週以内に輸血、造血因子製剤等の投与は行わない

- ・白血球 施設基準値下限～12,000/mm³
 - ・好中球 1,500/mm³以上
 - ・血小板 100,000/mm³以上
 - ・ヘモグロビン 9.0g/dL 以上
 - ・血清総ビリルビン 施設基準値上限の 1.5 倍以下
 - ・血清 AST (GOT) 施設基準値上限の 2.5 倍以下
 - ・血清 ALT (GPT) 施設基準値上限の 2.5 倍以下
 - ・血清クレアチニン 施設基準値上限の 1.5 倍以下
- 8) 本試験の被験者となることを本人より文書にて同意が得られている

5.2 除外規準

以下の規準のいずれかに該当する場合は除外とする

- 1) カペシタビン、オキサリプラチン、ベバシズマブのいずれかを用いた化学療法 6 ヶ月以内の再発症例
- 2) 活動性の多重がん（無病期間が 5 年未満）を有する症例（治癒した皮膚基底細胞癌と子宮頸部癌、も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、転移が認められない前立腺癌は除く）
*多重癌と重複がんを包括する用語として多重がんを使う【大腸癌取扱い規約 第 7 版】
- 3) ベバシズマブ、オキサリプラチン、或いはカペシタビンに対して重篤な過敏症の既往を有す

Miyagi-HBPCOG 007

る症例

- 4) 活動性の感染症を有する症例（発熱 38.0℃以上）
- 5) 重篤な合併症を（腸管麻痺、腸閉塞、間質性肺炎または肺線維症、コントロール困難な糖尿病、心不全、腎不全、肝不全など）を有する症例
- 6) 機能障害を伴う重度の感覚異常または知覚不全のある症例
- 7) 妊娠中、妊娠している可能性がある症例
- 8) 臓器移植の既往がある症例
- 9) 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症例（埋め込み型ポートの設置に伴う縫合措置は除く）
- 10) 血栓症の合併あるいは登録前 1 年以内に既往を有する症例
- 11) 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 325mg 以上のアスピリン製剤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）を有する症例
- 12) 未治癒の外傷性骨折を有する症例
- 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蛋白尿が 2+以上の症例
- 14) コントロール不能な高血圧症を有する症例
- 15) コントロール不能な下痢を有する症例
- 16) コントロール不能な消化性潰瘍を有する症例
- 17) 間質性肺炎あるいは肺線維症を有する症例
- 18) 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 v4.0 Grade2 以上に該当する）を有する症例、あるいは登録前 1 年以内に心筋梗塞の既往がある症例
- 19) ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD）欠損が疑われる様な、フッ化ピリミジン系薬剤に対する副作用が発現したことがある
- 20) その他主治医が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した症例

6. 登録

6.1 登録の手順

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、「登録適確性確認票」に必要事項をすべて記入の上、登録事務局に「登録適確性確認票」をFAX送信する。

登録事務局： Miyagi-HBPCOG 事務局
(東北大学大学院統合がん治療外科学講座)
担当：片寄 / 中川
FAX： 022-717-7209

6.2 登録に際しての注意事項

- (1) 治療開始後の登録は例外なく許容しないこととする
- (2) 登録適確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) 登録事務局で適確性が確認された後に、登録番号が発行される。「登録確認通知書」の送付をもって、登録完了とする。
- (4) 登録完了後に登録事務局から「登録確認通知書」がFAXにて送付されるので、保管すること。
- (5) データの試験利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、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（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事務局に連絡すること。
- (7) 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時に登録事務局から伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医師の計算とダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。

7. 治療計画と治療変更規準

7.1 プロトコール治療

7.1.1 XELOX+ベバシズマブ療法

原則として登録後2週以内に、3週を1コースとして、XELOX+ベバシズマブ療法を開始し、8コース繰り返す。原則として肝切除手術後4週間以上、8週間以内にXELOX+ベバシズマブ療法を開始する。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
ベバシズマブ	7.5mg/kg	div (30-90分)	day1
オキサリプラチン	130mg/m ²	div (120分)	day1
カペシタビン	2,000mg/m ² /day	po	day1-14

- (1) Day 1 にベバシズマブ 7.5 mg/kg を 30 ～ 90 分（±10 分）で点滴静注する。完全にベバシズマブを投与するために生理食塩液でフラッシュを行なう。
- (2) Day 1 のベバシズマブ投与終了後、5%ブドウ糖注射液を用いて輸液ラインを洗浄し、オキサリプラチン 130 mg/m²を120分（±10分）で点滴静注する。

7.2 プロトコール治療の定義

7.2.1 プロトコール治療の範囲

- (1) ベバシズマブ を休薬し、XELOX 療法単独で投与を継続した場合、これをプロトコール治療とする。
ベバシズマブ を再開する場合、XELOX 療法のコースに合わせた再開を行なう。
- (2) オキサリプラチンを休薬、又は中止し、ベバシズマブ、カペシタビン併用療法で投与を継続した場合、これをプロトコール治療とする。
オキサリプラチンを再開する場合、ベバシズマブ、カペシタビン併用療法のコースに合わせた再開を行なう。
- (3) 「7.3 プロトコール治療中止/完了規準」に抵触し、次コース開始が遅延し、3週以内に再開できない場合、次コース開始予定日から3週後までプロトコール治療とする。

7.3 プロトコール治療中止/完了規準

7.3.1 プロトコール治療完了の定義

プロトコール治療を開始してから、下記の規準のいずれかに合致した時点でプロトコール治療完了と定義する。いずれかに合致するまでをプロトコール治療期間とする。

- (1) XELOX+ベバシズマブ療法8コースを施行
- (2) 「7.3.2.プロトコール治療中止の規準」のいずれかに抵触

7.3.2 プロトコール治療中止の規準

下記の規準のいずれかに合致した場合は、プロトコール治療を中止する。プロトコール治療中止/終了日は、(4) の場合死亡日、それ以外の場合は治療中止と判断した日とする。

- (1) プロトコール治療開始後、画像上や臨床上において原病の増悪が認められ治療無効と判断した場合（腫瘍マーカーのみでの判断は除く）
- (2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - ① 「7.4.1 コース開始規準」、「7.4.2 各薬剤の用量レベル、コース内の休止/再開規準、及び減量規定」に規定した有害事象により、次コース開始予定日より3週以内に、次コースが開始できなかった場合
 - ② 「7.4.2 各薬剤の用量レベル、コース内の休止/再開規準、及び減量規定」に規定した有害事象でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合
 - ③ 「7.4.2 各薬剤の用量レベル、コース内の休止/再開規準、及び減量規定」以外の有害事象により、担当医師がプロトコール治療を中止すべきと判断した場合
 - ④ 有害事象と関連する理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
(有害事象との関連が否定できない場合この分類を用いる)
- (3) 患者都合によりプロトコール治療が継続できない場合
 - ① 患者都合により、次コース開始予定日より3週以内に、次コースが開始できなかった場合
 - ② 有害事象と関連しない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
(本人や家人の転居等、有害事象との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる)

Miyagi-HBPCOG 007

- (4) プロトコール治療中の死亡
- (5) 登録後対象から除外したい事項が判明した場合
- (6) その他、担当医師がプロトコール治療を中止すべきと判断した場合

7.4 治療変更規準

変更規準については次の用語を用いる。

延期	投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること（延期可能な期間を明記すること）。
中止	治療全体又は特定の薬剤の永久的・継続的取りやめ。再開しない。
休薬	治療薬の1剤以上をいったん休み、再開する条件が揃うのを待つこと。薬剤単位で規定するときに用いる。
休止	治療全体又は特定の薬剤をいったん休み、再開する条件が揃うのを待つこと。条件が満たされれば再開する。休止の場合、再開する際には休止した時点で予定されていた治療を再開する。

7.4.1 コース開始規準

投与予定日もしくはその前日に、以下の規準を満たすことを確認した後、プロトコール治療を開始する。

コース開始規準を満たさない場合は、プロトコール治療を1週（-1日から3日）後に延期し、規準を満たすまで1週単位で延期する。

なお、コース開始予定日から3週以内にプロトコール治療を開始できない場合はプロトコール治療中止とする（但し、祝祭日などによる+3日間の延期までは可とする）。

- (1) 高血圧・蛋白尿・出血によりベバシズマブを休薬する場合、XELOX療法単独で投与を継続することができる。ベバシズマブを再開する場合は、XELOX療法のコースに合わせた再開を行う。
- (2) 神経障害によりオキサリプラチンを休薬、又は中止する場合、ベバシズマブとカペシタビン併用で投与を継続することができる。5コースまでは3剤休薬にて対応し、6コース以降は主治医の判断により、オキサリプラチンのみ休薬可能とする。オキサリプラチンを再開する場合は、ベバシズマブ、カペシタビン併用療法のコースに合わせた再開を行う。
- (3) カペシタビン休薬によりコース開始が遅延する場合、その他の薬剤もその延期に合わせて投与を延期し、3剤を揃えて投与開始することとする。コース開始予定日から3週以内にプロトコール治療を開始できない場合はプロトコール治療中止とする（但し、祝祭日などによる+3日間の延期までは可とする）。

項目	薬剤投与開始規準	
好中球	1,500/mm ³ 以上	グレード1以下
血小板	7.5×10 ⁴ /mm ³ 以上	
AST	施設上限の2.5倍以下	
ALT	施設上限の2.5倍以下	
ヘモグロビン	9.0g/dl以上	
血清総ビリルビン	施設上限の1.5倍以下	グレード1以下
血清クレアチニン	施設上限の1.5倍以下	
感染	感染を疑う 38℃以上の発熱がないこと	
神経障害	深部腱反射消失又は知覚異常（疼きを含む）はあるが、機能障害はないこと	グレード1以下
手足症候群	機能障害がないこと	
蛋白尿	2+以下	
出血	出血がないこと（粘膜出血の場合は軽度で治療を要さないこと）	グレード0 （粘膜出血の場合はグレード1以下）
その他非血液毒性 （脱毛、体重減少を除く）		グレード1*以下
その他	上記に該当しない有害事象の発現により、担当医師又は施設の施設研究責任者が必要と判断した場合には投与を延期できる	

***高血圧グレード3（薬剤コントロールできる場合を除く）、尿蛋白3+以上、出血グレード2のみの場合は、ベバシズマブのみを休薬し、次コースを開始できる。**

神経障害グレード2・3のみの場合、主治医判断にて6コース以降はオキサリプラチンのみを休薬可能とし、次コースを開始できる。

7.4.2 各薬剤の用量レベル、コース内の休止/再開規準、及び減量規定

初回コースは「7.4.1. コース開始規準」を満たすことを確認し、原則として用量レベル0から開始する。

次コース以降では「7.4.1. コース開始規準」を満たすことを確認し、以下に示す 前コース中に発現した有害事象に応じて 用量レベルを1段階ずつ減量する。

但し、オキサリプラチンの神経障害、又はカペシタピンの手足症候群により減量されている場合は、減量されていない薬剤のみを用量レベル1段階減量することとする。

臨床上問題となる有害事象に関しては、担当医師又は施設研究責任者の判断により、次コースの開始用量を用量レベル2段階減量しても構わない。

なお、減量は担当医師又は、施設研究責任者の判断により、2段階（用量レベル-2の減量又は中止）まで許容し、3段階の減量が必要となった場合はプロトコル治療中止とする。

(1) 用量レベル

以下に XELOX+ベバシズマブ療法の各薬剤の用量レベルを示す。

用量レベル	オキサリプラチン
レベル0（初回投与量）	130mg/m ²
レベル-1	100mg/m ²
レベル-2	85mg/m ²

用量レベル	カペシタビン
レベル 0 (初回投与量)	2,000 mg/m ² /day
レベル -1	1,500 mg/m ² /day
レベル -2	1,000 mg/m ² /day

用量レベル	ベバシズマブ
レベル 0 (初回投与量)	7.5 mg/kg

※ ベバシズマブは7.5mg/kgで固定。減量規定なし。

(2) C法：カペシタビン(2,000mg/m²)減量時の投与量

体表面積	1回投与量 (錠数)		
	1日投与量 (錠数)		
	レベル0 (初回投与量)	レベル-1	レベル-2
1.36 m ² 未満	1,200mg(4錠) 2,400mg(8錠)	900mg(3錠) 1,800mg(6錠)	600mg(2錠)
1.36 m ² 以上 1.41 m ² 未満	1,500mg(5錠)	1,200mg(4錠) 2,400mg(8錠)	1,200mg(4錠)
1.41 m ² 以上 1.51 m ² 未満	3,000mg(10錠)		
1.51 m ² 以上 1.66 m ² 未満			
1.66 m ² 以上 1.81 m ² 未満	1,800mg(6錠)	1,500mg(5錠) 3,000mg	900mg(3錠)
1.81 m ² 以上 1.96 m ² 未満	3,600mg(12錠)		1,800mg(6錠)
1.96 m ² 以上 2.11 m ² 未満	2,100mg(7錠)	3,000mg (10錠)	
2.11 m ² 以上	4,200mg(14錠)		1,200mg(4錠) 2,400mg(8錠)

(3) 休薬、減量、中止規定

- ① Grade3の好中球減少、発熱性好中球減少、血小板減少が確認された場合、Grade1以下に回復するまでベバシズマブ、カペシタビン、オキサリプラチンの3剤とも休薬する。再開時はカペシタビン、オキサリプラチンの用量をレベル-1に減量する。
また同様、Grade4の好中球減少、発熱性好中球減少、血小板減少が確認された場合、Grade1以下に回復するまでベバシズマブ、カペシタビン、オキサリプラチンの3剤とも休薬する。再開時はカペシタビン、オキサリプラチンの用量をレベル-2に減量する。
各薬剤レベル-2の用量で、grade3以上の副作用を認めた場合、プロトコール中止とする。
- ② 高血圧グレード3 (薬剤コントロールできる場合を除く)、尿蛋白グレード2・3、或いは出血

グレード 2 のみの場合は、ベバシズマブのみを休薬し、次コースを開始する。ベバシズマブはグレード 1 以下、或いはグレード 0 に回復したことを確認して、投与再開する。

- ③ **神経障害グレード 2・3 のみの場合は、主治医判断にて 6 コース以降はオキサリプラチンのみを休薬可能**とし、次コースを開始する。オキサリプラチンはグレード 1 以下に回復したことを確認して、投与再開する。
- ④ **Day2～15 カペシタビン服用中の手足症候群グレード 2・3 の場合は、カペシタビンを休薬**し、グレード 1 以下に回復したことを確認して、次コースを開始する。

前コース 有害事象	コース施行時の休薬・中止基準					治療再開時の減量基準					
	前コース グレード	発現 回数	BV	Cape	OX	回復 グレード	BV	Cape	OX		
好中球減少 発熱性 好中球減少 血小板減少	G3	1	G1 まで休薬		G1 以下	レベル 0	レベル 1	レベル 1			
		2	G1 まで休薬						レベル 0	レベル 2	レベル 2
		3	プロトコール治療中止								
	G4	1	G1 まで休薬		G1 以下	レベル 0	レベル 2	レベル 2			
2		プロトコール治療中止									
蛋白尿 (投与開始日)	G2・3	1	G1 まで休薬	XELOX 療法	G1 以下	BV 再開 + XELOX 療法					
	G4	プロトコール治療中止									
手足 症候群	G2	1	G1 まで休薬		G1 以下	レベル 0	レベル 0	レベル 0			
		2	G1 まで休薬						レベル 0	レベル 1	レベル 0
		3	G1 まで休薬								
		4	プロトコール治療中止								
	G3	1	G1 まで休薬		G1 以下	レベル 0	レベル 1	レベル 1			
		2	G1 まで休薬						レベル 0	レベル 2	レベル 2
		3	プロトコール治療中止								

BV : ベバシズマブ、Cape : カペシタビン、OX : オキサリプラチン

前コース 有害事象	コース施行時の休薬・中止基準					治療再開時の減量基準			
	前コース グレード	コース 数	BV	Cape	OX	回復 グレード	発現 回数	BV	Cape
神経障害	G2-3	2~5 コース	G1 まで休薬		G1 以下	1	レベル 0	レベル 0	レベル 1
	G2-3	6~8 コース	BVCap 療法	休薬 可#	G1 以下	1	レベル 0	レベル 0	レベル 1 又は 休薬可#
G4	Any course	プロトコール治療中止							

BV : ベバシズマブ、Cape : カペシタビン、OX : オキサリプラチン

#主治医判断にて休薬可能

前コース 有害事象	コース施行時の休薬・中止基準					治療再開時の減量基準			
	前コース 有害事象	発現 回数	BV	Cape	OX	回復 グレード	BV	Cape	OX
高血圧	G3 (薬剤コントロールできない場合)	1	薬剤コントロールできるときまで休薬	XELOX療法		G3 以下 (コントロールできた場合)	BV再開 + XELOX療法		
	G4	1	プロトコール治療中止						
出血	G2	1	G1 まで休薬	XELOX療法		G1 以下	BV再開 + XELOX療法		
		2	プロトコール治療中止						
	G3 以上	1	プロトコール治療中止						
喀血	—	1	プロトコール治療中止						

BV : ベバシズマブ、Cape : カペシタビン、OX : オキサリプラチン

前コース 有害事象	コース施行時の休薬・中止基準					治療再開時の減量基準			
	前コース グレード	発現 回数	BV	Cape	OX	回復 グレード	BV	Cape	OX
アレルギー反応	G3 以上	プロトコール治療中止							
消化管穿孔	—	プロトコール治療中止							
静脈血栓塞栓症	G3 以上	プロトコール治療中止							
動脈血栓塞栓症	—	プロトコール治療中止							
可逆性後白質脳症	—	プロトコール治療中止							
その他の 非血液毒性 (下痢、嘔吐、口内炎等)	G2	1	G1 まで休薬		G1 以下	レベル0	レベル0	レベル0	
		2	G1 まで休薬		G1 以下	レベル0	レベル-1	レベル0	
		3	G1 まで休薬		G1 以下	レベル0	レベル-2	レベル0	
	G3	1	G1 まで休薬		G1 以下	レベル0	レベル-1	レベル-1	
		2	G1 まで休薬		G1 以下	レベル0	レベル-2	レベル-2	
	G4	1	G1 まで休薬		G1 以下	レベル0	レベル-2	レベル-2	

BV : ベバシズマブ、Cape : カペシタビン、OX : オキサリプラチン

Miyagi-HBPCOG 007

7.5 併用療法

7.5.1 推奨される併用療法・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 は担当医師の裁量に任せて、保険診療範囲内での使用を推奨する。

(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。

(3) ビタミン B6 (塩酸ピリドキシン (ピリドキサル[®]))

手足症候群に対する予防・治療投与として、1 日 60mg を併用することを推奨する。

(4) 保湿剤 (ヒルドイド[®]、ウレパール[®]、ユベラ[®]等)

手足症候群に対する予防・治療投与として、1 日 5 回以上手足に塗布することを推奨する。

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、施設研究責任者又は担当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な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

ペバシズマブ併用化学療法の安全性、薬物動態、或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

(1) その他の化学療法

(2) ホルモン療法

(3) 免疫療法 (BRM)

(4) その他の抗体療法

(5) 放射線療法

(6) 温熱療法

(7) その他

【2】 治験薬及び未承認薬

7.6 後治療

プロトコール治療完遂例に対する補助療法を目的とした抗がん剤の投与は不可とする。プロトコール治療中止例については特に規定しないが、主要評価項目である無病生存期間 (DFS :

Disease free survival) に影響を与える可能性があるため症例報告書に記載することとする。

8. 予期される有害反応

8.1 予期される有害反応

ここでは個々の薬剤で予期される有害反応を簡略的に記述する。付表にある薬剤添付文書の最新版を参照のこと。

8.1.1 ベバシズマブ

(1) 主な薬物有害反応

国内の臨床試験において、ベバシズマブとオキサリプラチン・フルオロウラシル・レボホリナートカルシウム (FOLFOX4 療法) との併用投与を行った 14 例に認められた副作用は、14 例 (100.0%) 207 件であった。主な副作用は、好中球数減少 12 例 (85.7%)、白血球数減少 11 例 (78.6%)、悪心 11 例 (78.6%)、食欲不振 11 例 (78.6%)、及び神経毒性 10 例 (71.4%) 等であった (承認時)。

また、同じく国内の臨床試験において、ベバシズマブとフルオロウラシル・レボホリナートカルシウム (5-FU/I-LV 療法) との併用投与を行った 18 例に認められた副作用は、17 例 (94.4%) 186 件であった。主な副作用は、悪心 8 例 (44.4%)、鼻出血 8 例 (44.4%)、下痢 7 例 (38.9%)、高血圧 6 例 (33.3%)、嘔吐 6 例 (33.3%) 及び口内炎 6 例 (33.3%) 等であった。(承認時)

(2) 重篤な薬物有害反応 (重大な副作用)

ショック、アナフィラキシー様症状・infusion reaction (蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等)、消化管穿孔、創傷治癒遅延、出血 (腫瘍転移部を含む腫瘍関連出血 (消化管出血 (吐血、下血)、肺出血 (咯血)、脳出血) 及び粘膜出血 (鼻出血、歯肉出血、膣出血))、血栓塞栓症 (脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血栓塞栓症、及び深部静脈血栓症、肺塞栓症等の静脈血栓塞栓症)、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼ

8.1.2 オキサリプラチン

(1) 主な薬物有害反応

(FOLFOX4 療法として、海外第Ⅱ相計 618 例、国内単独第Ⅰ相・第Ⅱ相、国内併用第Ⅰ/Ⅱ相) 血液毒性：白血球減少・好中球減少・ヘモグロビン減少 (貧血)・血小板減少、消化器毒性：下痢・悪心・嘔吐・食欲不振・口内炎・便秘・腹痛、肝臓：AST (GOT) 上昇・ALT (GPT) 上昇・総ビリルビン上昇、精神神経系：末梢神経症状、その他：疲労・咳・脱毛ショック、アナフィラキシー様症状・infusion reaction (蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等)、消化管穿孔、創傷治癒遅延、出血 (腫瘍転移部を含む腫瘍関連出血 (消化管出血 (吐血、下血)、肺出血 (咯血)、脳出血) 及び粘膜出血 (鼻出血、歯肉出血、膣出血))、血栓塞栓症 (脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血栓塞栓症、及び深部静脈血栓症、肺塞栓症等の静脈血栓塞栓症)、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼ

(2) 重篤な薬物有害反応（重大な副作用）

末梢神経症状、ショック・アナフィラキシー様症状、間質性肺炎・肺線維症、骨髄機能抑制、溶血性尿毒症症候群、視野欠損・視野障害・視神経炎・視力低下、血栓塞栓症、心室性不整脈・心筋梗塞、肝静脈閉塞症、急性腎不全

8.1.3. カペシタビン

(1) 主な薬物有害反応

承認時迄の調査 298 例において、副作用は 277 例(93.0%)に認められた。主な副作用は、手足症候群 176 例(59.1%)、悪心 99 例(33.2%)、食欲不振 91 例(30.5%)、赤血球数減少 78 例(26.2%)、下痢 76 例(25.5%)、白血球数減少 74 例(24.8%)、血中ビリルビン増加 72 例(24.2%)、口内炎 67 例(22.5%)、リンパ球数減少 64 例(21.5%)等であった。(効能・効果、用法・用量追加を含む承認時)

(2) 重篤な薬物有害反応（重大な副作用）

脱水症状、手足症候群(Hand-foot syndrome)、心障害、肝障害、黄疸、腎障害、骨髄抑制、口内炎、間質性肺炎

8.2 有害事象/有害反応の評価

- (1) 有害事象/有害反応の評価には NCI-CTCAE ver 4.0 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それぞれグレード 0~4 の定義内容にもっとも近いものにグレーディングする
- (2) 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、「症例報告書」に記述し、急送報告を行なう（急送報告を含む事後の検討においてグレード 5 とするかどうか決定される）
- (3) 毒性項目については、「症例報告書」にグレード とそのグレードの発現日を記載する
- (4) 記録用紙に記入したグレードはカルテにも必ず記録を残すこと

9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

9.1 治療開始前の評価項目

9.1.1 患者背景

下記の項目について、治療開始までに調査・確認する。

- 患者識別コード (ID)、性別、登録時年齢、身長、体重、体表面積、ECOG PS、同意取得日、治療開始（予定）日、臨床診断名、肝転移巣切除日、既往症・合併症の有無（登録日より 1 年以内のものについてはその既往症・合併症名）、原疾患に対する前治療の有無とその内容、肝予備能 (ICG R₁₅ K)

Miyagi-HBPCOG 007

9.1.2 臨床検査値

下記の項目について、治療開始前 2 週以内に検査を行ない、ベースライン値として記録する。

- 白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、クレアチニン、血圧、尿蛋白

9.1.3 病巣所見

下記の項目について、治療開始前 28 日以内に測定・評価を行ない、ベースライン値として記録する。

- 胸腹部 CT または MRI
- CEA、CA19-9、p53*

* p 53 に関しては測定可能であれば原則測定

9.2 治療期間中の評価項目

9.2.1 臨床検査値

各コースで薬剤投与の前日または当日、プロトコール治療中止・終了時、又は回復確認まで検査を行なう。

臨床検査値異常が認められた場合は、NCI-CTCAE Ver.4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いて評価を行ない、記録する。

- 白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、クレアチニン、血圧、尿蛋白

9.2.2 臨床所見（自覚症状・他覚症状）

治療期間中は随時観察を行ない、自覚症状・他覚症状が認められた場合は、NCI-CTCAE Ver.4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いて評価を行ない、記録する。

9.2.3 病巣所見

下記の項目について、プロトコール治療中止・終了時に測定・評価を行ない記録する。

- 胸腹部 CT または MRI
- CEA、CA19-9、p53*

* p 53 に関しては測定可能であれば原則測定

9.3 治療中止/完了後の評価項目

登録期間終了後 3 年を追跡期間として、治療中止・完了後、3 カ月毎に検査、観察、並びに CT、MRI などの画像評価を行うが、記録については以下のとおりとする。

- 治療中止/完了日、治療中止/完了理由、後治療、増悪/再発の有無、増悪/再発確認日、死亡・生存の転帰、死亡・生存確認日、死亡の場合、死亡の理由/本治療との因果関係、肝予備能（ICG R₁₅ K）を治療終了後に測定することを推奨する。

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	治療終了時	3 ヵ月 毎	プロトコル治療終了 36ヵ月後 (最終測定)
	day		1	22	43	64	85	106	127	148			
	ペバシズマブ*		○	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)			
	カペシタビン*		○	○	○	○	○	○	○	○			
	オキサリプラチン*		○	○	○	○	○	(○)	(○)	(○)			
	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	○		○		○		○		○	○	○	○
	胸腹部 CT/MRI*	○				○			○			○	○
	全身状態	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	自覚症状	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	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										

*登録期間終了後 3 年を追跡期間として、治療中止・完了後、3ヵ月毎に検査、観察、並びに CT、MRI などの画像評価を行なう。

10. データ収集

10.1 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いる「症例報告書 (CRF ; Case Report Form)」と提出期限は以下のとおりとする。

- | | |
|---------------|-------------------|
| (1) 登録適格性確認票 | – 登録翌日まで |
| (2) 治療開始前記録 | – 治療中止/完了後 1 ヶ月以内 |
| (3) 治療経過記録 | – 治療中止/完了後 1 ヶ月以内 |
| (4) 治療中止/完了報告 | – 治療中止/完了後 1 ヶ月以内 |
| (5) 追跡報告 | – 治療終了後、6ヵ月経過毎 |

(1) 「登録適格性確認票」は、試験開始前に予めプロトコルとともに研究事務局から各施設に配布される。

(2)～(4) 治療開始前記録- 治療中止/完了報告は、登録後、登録事務局より患者基本情報 (登録番号、施設名、患者識別コード (ID) など) がプレプリントされた「症例報告書」が配布される。登録後 5 日経過しても配布されない場合、或いは「症例報告書」を紛失・破損した場合は、再発行可能なため登録事務局に電話等で連絡すること。

(5) 追跡報告は、中間・最終解析の時期に合わせて行なわれる追跡調査の際、登録事務局より配布される。

10.2 症例報告書の提出方法

「登録適格性確認票」を除き、すべての「症例報告書」は郵送にて登録事務局に提出する。
登録時の「登録適格性確認票」、及び登録確認通知のみ、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

「重篤な有害事象」または「予期されない有害事象」が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局へ報告する。

報告書式は、試験開始前に予めプロトコールとともに研究事務局から各施設に配布される。

なお、薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告（宛先：厚生労働省医薬食品局安全対策課 FAX:03-3508-4364 書式は<http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>）、臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年 7 月 31 日全部改正）に基づく重大な有害事象などの各施設の参加施設の長への報告、参加施設から企業への副作用に関する連絡については、それぞれの施設の規定に従って各施設研究責任者の責任において適切に行なうこと。

11.1 報告義務のある有害事象

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急送報告の対象となる。

(1) プロトコール治療中又はプロトコール治療最終日から 30 日以内の全ての死亡

プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、プロトコール治療最終日から 30 日以内であれば急送報告の対象とする。

（「30 日」とは、最終プロトコール治療日を day0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す。）
登録後、プロトコール治療未施行で死亡した場合は、急送報告の対象とはしない。但し、登録時の適格性の検討など必要な評価はモニタリングにて適切に行なうこと。

(2) 予期されないグレード 4 の有害事象

「8. 予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されていないグレード 4 の有害事象。

プロトコール治療との因果関係あり（definite、probable、possible のいずれか）と判断されるものを急送報告の対象とする。

11.1.2 通常報告義務のある有害事象

(1)~(4)のうちプロトコール治療との因果関係あり（definite、probable、possible のいずれか）と判断されるものを通常報告の対象とする。

(1) プロトコール治療最終日から 31 日以降の死亡

治療関連死の疑いのある死亡が該当する。明らかな原病死は該当しない。

(2) 予期されるグレード 4 の非血液毒性（NCI-CTCAE Ver.4.0 日本語訳JCOG/JSCO版における血液/骨髄区分以外の有害事象）

「8. 予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されているグレード4の非血液毒性。

予期されていても重篤な有害事象は通常報告の対象となることに注意する。

(3) 予期されないグレード3の有害事象

「8. 予期される有害反応」に記載されていないグレード3相当の有害事象。

(4) その他重大な医学的事象

「11.1.1.1」の(1)(2)、「11.1.2.」の(1)～(3)のいずれにも該当しないが、研究グループで共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。永続的又は顕著な障害（MDS、二次がん等を除く）、先天異常など後世代への影響についてなど。

MDS、二次がん等は通常報告の対象とせず、追跡調査で情報収集することとする。モニタリングで発生頻度を報告する。

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

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合は、担当医師は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合は、担当医師が施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

(1) 1次報告

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから、72時間以内に「急送1次報告書（様式1-3）」に所定事項を記入し、研究事務局へFAX送付及び電話連絡を行なう。

(2) 2次報告

さらに施設研究責任者は「報告書（様式1-4）」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した症例報告（A4自由書式）を別紙として作成し、有害事象発生を知ってから15日以内に両者を研究事務局へ郵送又はFAX送付する。剖検がなされた場合は、原則として、剖検報告書も速やかに送付すること。

11.2.2 通常報告

施設研究責任者は「報告書」に所定事項を記入し、有害事象発生を知ってから15日以内に研究事務局へ郵送又はFAX送付する。

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

施設研究責任者から報告を受けた研究事務局は研究代表者に報告し相談の上、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、必要に応じて登録の一時停止（全参加施設へ連絡）や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。施設への連絡においては、緊急度に応じて電話連絡も可であるが、追って速やかに文書（FAX・郵送・電子メール・手渡し）による連絡も行なう。

Miyagi-HBPCOG 007

11.3.2 効果・安全性評価委員会への報告

研究事務局は研究代表者に報告し相談の上、施設から急送報告又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ってから15日以内に効果・安全性評価委員会に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

その際、施設から送付された「急送1次報告書」及び「報告書」に研究事務局/研究代表者としての検討結果や対策（試験の続行/中止の判断を含む）などを含める。また、「11.1.1.」(1)の30日以内の死亡、「11.1.2.」(1)の31日以降の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、及び、「11.1.2.」(2)の予期されるグレード4の非血液毒性については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含める。出現頻度が予期された範囲を越えると判断される場合は、「報告書」にもその旨記載する。

11.3.3 施設の研究者への通知

研究事務局/研究代表者は、効果・安全性評価委員会への報告を行なった場合、効果・安全性評価委員会の審査・勧告内容を試験参加全施設の責任医師に文書にて通知する。

効果・安全性評価委員会への報告を行なわなかった場合も、研究事務局/研究代表者は、報告を行なった施設の施設研究責任者に研究事務局/研究代表者の判断を文書にて通知する。

11.4 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、「臨床安全性情報取扱いガイドライン」記述された手順に従って報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコール改訂の要否を含む今後の対応について研究代表者に文書で勧告する。

12. 解析対象集団とエンドポイントの定義

12.1 解析対象集団の定義

最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

12.1.1 全登録例

「6.1 登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

12.1.2 全適格例

全登録例から、グループ「17.1 Miyagi-HBPCOG」での検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。担当医師・研究代表者のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。

グループ「17.1 Miyagi-HBPCOG」による「不適格例」の決定に際しては、最終解析においてはグループ代表者「17.2 Miyagi-HBPCOG代表者」の承認を要するが、最終解析レポート提出以前の学会発表の際の解析においては、全適格患者に研究事務局判定による「不適格例」を含めないこ

とができる。

12.1.3 全治療例

全登録例のうち、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。

治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定と安全性の集計の解析から除くかどうかは研究事務局が決定してよい。

12.2 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 (OS) Overall survival	あらゆる死亡	-	-
無再発生存期間 (RFS) Relapse-free survival	あらゆる死亡	再発	-
無病生存期間 (DFS) Disease-free survival	あらゆる死亡	再発	二次癌

12.2.1 無病生存期間 Disease-free survival (DFS)

登録日を起算日とし、再発と判断された日、二次がんの診断、あらゆる原因による死亡日のうちいずれか最も早い方までの期間。

- (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) 登録日以降に初めて確認された再発以外のがん病変の発生を二次がんとする
- (3) Carcinoma in situ または粘膜癌は二次がんに含まない
- (4) 再発と二次がんとも判断されていない生存例では再発も二次がんもないことが確認された最終日（最終無病生存確認日：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
- (5) 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
- (6) 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
- (7) 再発や二次がん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や二次がんと診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発や二次がんを診断し得ず生検病理診断によって診断した場合は生検施行日をもってイベントとする

12.2.2 全生存期間 Overall survival (OS)

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（電話連絡による生存確認も可）。
- (2) 追跡不能例では追跡不能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。

12.2.3 無再発生存期間 Relapse-free survival (RFS)

登録日を起算日とし、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）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。登録時に無病状態である試験において、「再発または理由を問わない死亡」をイベントとする生存時間

※ 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) 試験としての治療観察期間終了日に同一のプロトコール治療が継続されている場合には治療観察期間の終了日

12.2.4 有害事象（毒性）の発生割合

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、有害事象（毒性）について、それぞれ CTCAE v4.0 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。

12.2.5 重篤な有害事象の発生割合

治療の一部以上が施行された患者数（全治療例）を分母として、以下のいずれかの重篤な有害事象が 1 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) 治療期間中、或いは最終化学療法日から 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) グレード 4 の非血液毒性（血液/骨髄区分の有害事象を除く）。

13. 統計的事項

13.1 主たる解析と判断規準

本試験の主たる解析の目的は、大腸癌肝転移の肝切除症例に対するXELOX+ベバシズマブ療法の施行が十分な有効性と安全性を有するかどうかを評価することである。

主たる解析では、プライマリーエンドポイントであるDFSについて、生存曲線の推定をKaplan-Meier法を用いて行い、DFS中央値を算出の上、その片側 95%信頼区間を推定する。有効と判断する期待DFS中央値を 28 カ月、無効と判断する閾値DFS中央値を 18 カ月とし、観察されたDFS中央値の 95%信頼区間の下限が閾値DFS中央値(18 カ月)を下回らない場合有効と判断し、下回る場合無効と判断する。

13.2 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した根拠に基づき、閾値DFS中央値を 18 カ月、期待DFS中央値を 28 カ月と設定する。片側有意水準 (α エラー) を 0.05、検出力 (β エラー) を 0.20、登録 2 年、追跡 3 年とし、SWOG statistical tool(<http://www.swogstat.org/statoolsout.html>)のOne arm survivalを用いて必要症例数を算出すると、41 例となる。10%程度の脱落を考慮して、合計 45 例とする。

患者登録見込みに基づき年間登録数を 25 例程度と判断し、登録期間は 2 年とする。

主たる解析は、全登録患者の治療と DFS の評価が終了すると予想される時期である登録終了約 3 年後を目処に、研究事務局が行なう。

主たる解析（登録終了約 3 年後）時点において、セカンダリーエンドポイントである OS、RFS の評価もあわせて行なう。

主たる解析終了後も、セカンダリーエンドポイントの評価目的にて、登録終了 3 年を追跡期間とし、3 年の追跡期間終了後に、すべてのエンドポイントについての最終解析を行なう。

登録期間 2 年、追跡期間 3 年の試験期間は 5 年とする。

13.3 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なう目的でセカンダリーエンドポイントの解析を行なう。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、多重性の調整は行なわない。

13.3.1 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の有害事象の発生割合等は、十分なモニタリングを行ない、解析することとする。

13.3.2 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、生存期間、2年無病生存率、無再発生存期間であり、解析することとする。

生存期間、2年無病生存率、無再発生存期間の推定はKaplan-Meier法を用いて行ない、Greenwoodの公式を用いて95%信頼区間を求める。

13.3.3 付随研究

付随研究として切除標本を用いた ERCC1 の発現と本化学療法の奏効率の相関を検討する

13.4 最終解析

登録終了3年を期限として追跡期間とし、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なう。

14. 倫理的事項

14.1 患者の保護

本試験に関係するすべての医師はヘルシンキ宣言（2008年10月改訂）（付表）及び「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年7月31日全部改正）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 患者への説明

登録に先立って、担当医師は施設の承認が得られた説明文書（付表）を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

14.2.2 患者への説明

登録に先立って、担当医師は施設の承認が得られた説明文書（付表）を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

なお、本プロトコルで「参加施設の承認」とは、以下のいずれかに該当する場合を指す。

- ① 施設の諮問機関である倫理審査委員会（IRB：Institutional Review Board）で審査された

結果を基に、当該参加施設の長が、申請した研究者宛に発行した承認文書が得られた場合

- ② 施設の諮問機関である倫理審査委員会（IRB：Institutional Review Board）で審査された結果を基に、当該委員会から、申請した研究者宛に発行した承認文書が得られた場合

(1) 病名、病期、推測される予後に関する説明

(2) 本試験が臨床研究であること

臨床試験（Clinical trial）と一般診療（Clinical practice）の違い

(3) 本試験のデザイン、及び根拠（rationale：意義、登録数、必要性、目的など）

(4) 治療の内容

薬品名、投与方法、投与量、治療周期、治療全体の期間など

(5) 治療により期待される効果

治癒の可能性、延命効果、腫瘍縮小効果など

(6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について

合併症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、及びそれらが生じた際の対処法について

(7) 費用負担と補償

治療にかかる費用は保険制度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、一般診療と同等であることの説明

(8) 代替治療法

現在の一般的治療法や標準治療法の内容、効果、毒性など

代替治療を選択した場合の利益と不利益

(9) 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思われる利益と被る可能性のある不利益

(10) 同意拒否と同意撤回

試験参加に先立って同意拒否が自由であることや、いったん同意した後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

(11) 人権保護

氏名や個人情報は守秘されるための最大限の努力が払われること

(12) 研究資金および利益の衝突

(13) 質問の自由

担当医師の連絡先のみでなく、研究代表者、研究事務局の連絡先を文書で知らせ、研究や治療内容について自由に質問できることの説明

14.2.3 同意

試験についての説明を行ない、十分に考える時間を与え、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、同意書（付表）を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付の記載があることを確認する。

同意書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設が保管する。原本はカルテに保管

する。

14.3 個人情報の保護と患者識別

14.3.1 法令、規範

個人情報及び診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、以下の法令、規範に従う。

- (1) 個人情報の保護に関する法律（平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号、最終改正：平成 15 年 7 月 16 日法律第 119 号）
- (2) ヘルシンキ宣言（2008 年 10 月改訂）（付表）
- (3) 「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年 7 月 31 日全部改正）

14.3.2 個人情報の利用する項目、及び利用方法

(1) 利用する項目

患者の同定や照会のために最低限必要と考え、利用する項目は下記のとおりとする。

- － 患者識別コード（ID）

すなわち、患者氏名など、上記以外の個人情報が参加施設から登録事務局へ知らされることはなく、もし誤って知らされた場合には、記録媒体によらず破棄するか、もしくはマスキングなど判読不能とする適切な処理を行なった上で、保管する。

(2) 利用方法

患者の個人情報および診療情報は、各種 CRF に参加施設の医師が記載し、原則として郵送或いは手渡しのいずれかの方法で登録事務局宛てに提出することにより収集する。但し、迅速な連絡が必要となる患者登録に限り、電話或いは FAX を利用する。

その他、収集した情報の正確性の確認のため、登録事務局と参加施設の医師間で各種 CRF の写しをやりとりする場合は、郵送或いは手渡しに限定する。

なお、電子メールによる個人情報のやりとりは行なわない。

14.4 プロトコルの遵守

本試験に参加する医師は、患者の安全と人権を損なわない限り、本プロトコルを遵守する。

14.5 参加施設の倫理審査委員会の承認

14.5.1 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本プロトコル及び患者への説明文書が、参加施設の承認を得なければならない。

承認が得られた場合、参加施設の医師は施設の承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。承認書原本は施設にて保管、コピーは研究事務局が保管する。

まお、患者への説明文書は、臨床研究についての諸要件から逸脱しない範囲において参加施設毎に改変を加えたものを当該参加施設の承認を得て用いることができるが、プロトコルについては参加施設毎の内容変更は許容されない。全参加施設共通のプロトコルを用いる。施設からプロトコ

Miyagi-HBPCOG 007

ール本文の修正依頼があった場合は、研究事務局に相談すること。

14.5.2 各施設の承認の年次更新

本プロトコール及び患者への説明文書の各参加施設の審査承認の年次更新の有無は各施設の規定に従う。

14.6 プロトコールの内容変更について

14.6.1 プロトコールの内容変更の区分

プロトコール内容変更の際には、変更内容の実行 (activation) に先だって「プロトコール改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。

倫理審査委員会 (IRB) 承認後のプロトコール内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員会が行なうため、医師の委員会申請はすべて「改訂申請」でよい。

また、プロトコール内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおりとする。

(1) 改正 (Amendment)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、又は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ールの部分的変更。効果・安全性評価委員会、各参加施設の承認を要する。

効果・安全性評価委員会への申請前に研究代表者及び研究事務局の承認が必要である。

プロトコールのカバーページに効果・安全性評価委員会の承認日及び発行日を記載する。

(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も関連しないプロトコールの変更。効果・安全性評価委員会の承認を要する。

効果・安全性評価委員会への申請前に研究代表者及び研究事務局の承認が必要である。

参加施設の承認については各施設の取決めに従う。

プロトコールのカバーページに効果・安全性評価委員会の承認日及び発行日を記載する。

(3) 覚書 (Memorandum)

プロトコー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ールの補足説明。書式は問わない。

配布前に研究代表者及び研究事務局の承認が必要である。配布前もしくは配布後速やかに効果・安全性評価委員会への報告を要する。

プロトコールのカバーページへの記載は不要である。

14.6.2 プロトコール改正/改訂時の参加施設の承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本プロトコール又は患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正されたプロトコール及び説明文書は各参加施設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、各参加施設の承認を要するか否かは各参加施設の実決めに従う。

改正に対する承認が得られた場合、各参加施設の医師は各施設の承認文書のコピーを研究事務局へ送付する、承認文書原本は施設が保管、コピーは研究事務局が保管する。

14.6.3 CRFの修正

試験開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を越えず、かつCRFの修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、CRFの修正を行なう。

プロトコル本文の改訂を要さないCRFの修正はプロトコル改訂としない。

CRFの修正に関する参加施設の長への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

15. 研究資金および利益の衝突

本研究の研究代表者である海野倫明教授、研究事務局である片寄友准教授および中川圭助教は、(株)ヤクルト本社および中外製薬(株)を含む3社が寄附元である寄附講座教員である。また本研究では、アバスチン点滴静注用(一般名:ベバシズマブ、製造販売元:中外製薬(株))及びエルプラット注(一般名:オキサリプラチン、製造販売元:(株)ヤクルト本社)、ゼローダ錠(一般名:カペシタビン、製造販売元:中外製薬(株))を使用する。

本研究は、東北大学の実施責任者のグループにより公正に行う。本研究の企業などとの利害関係については、東北大学利益相反マネジメント委員会の審査と承認を得、本研究の成果やデータに関して、公表前に特定の企業などへの報告は行わないこととする。また、本研究の経過を定期的に東北大学利益相反マネジメント委員会へ報告等を行うことにより、本研究の企業などとの利害関係についての公正性を保つ。また、「臨床研究に係る利益相反自己申告書」の項目に追加の事象が発生する見込みがある場合には、随時、利益相反マネジメント委員会へ報告を行うことにより、公正性を保つ。本試験の実施は、「寄附講座及び寄附研究部門に関する規定第2条、第3条第1項」、「寄附金と共同研究・受託研究」、「利益相反マネジメントの観点からの産学連携活動等の内容整理」、「寄附金事務取扱要項(寄付金の受入制限)第5条第1項」および「寄附金事務取扱要項について(通知)2寄附金受入れの際の留意事項」を熟知した上で行うこととする。被験者に重篤な健康被害が生じた場合、医学系研究科倫理委員会事務局を介して、利益相反マネジメント委員会へ報告を行うこととする。

16. モニタリング

16.1 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、モニタリングが行なわれる。

Miyagi-HBPCOG 007

モニタリングは登録事務局に集積される「症例報告書」の記入データに基づいて行なわれる中央モニタリング (central monitoring 又は in-house monitoring) であり、施設にて原資料との照合を含めて行なう施設訪問モニタリング (on site monitoring) は実施しない。

モニタリングの結果、問題点があった場合、研究事務局は、研究代表者、効果・安全性評価委員会と相談し検討する。

モニタリングの目的は、問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることであり、試験や施設の問題点の摘発を意図したものではないため、研究事務局、研究代表者、施設研究責任者は指摘された問題点の改善に努める。

16.1.1 モニタリングの項目

- (1) 集積達成状況：登録数
- (2) 適格性：不適格例/不適格の可能性のある患者
- (3) 治療前背景因子
- (4) プロトコル治療中/治療終了の別、中止/終了理由
- (5) プロトコル逸脱
- (6) 重篤な有害事象
- (7) 有害反応/有害事象
- (8) 全生存期間、無増悪生存期間
- (9) その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

16.1.2 プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、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なわれなかったものをプロトコル逸脱とする。

モニタリングに際しては、原則としてあらかじめ、もしくは試験開始後に研究代表者/研究事務局間で試験毎に取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性のある症例」としてモニタリングされる。研究事務局の検討を経て、以下のいずれかに分類される。

(1) 違反 violation

臨床的に不適切であり、かつ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。

- ① 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす affecting endpoint evaluation
- ② 担当医師/施設に原因がある caused by investigator
- ③ 故意、又は系統的 intentional or systematic
- ④ 危険、又は逸脱の程度が著しい dangerous or extreme

「違反」は論文公表する際に、原則として個々の違反の内容を記載する。

(2) 逸脱 deviaion

(1)の違反にも、(3)の許容範囲にも該当しない逸脱。

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載することが望ましい。

モニタリング結果検討時に以下のいずれかに分類する。

Miyagi-HBPCOG 007

- ① 逸脱：望ましくないもので減らすべきもの
- ② 逸脱（やむを得ない）：積極的に減らすほどではないもの
- ③ 逸脱（臨床的に妥当）：担当医師/施設の判断を積極的に肯定するもの

(3) 許容範囲 acceptable deviation

研究代表者/研究事務局間で、試験開始前又は試験開始後に試験毎に設けた許容範囲内のプロトコールからの逸脱。

事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリング結果に反映しない。

17. 研究組織

17.1 Miyagi-HBPCOG

宮城県肝胆膵化学療法研究会の略称であり、17.6 参加施設を含む施設により構成される。

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 兼 登録事務局

Miyagi-HBPCOG 事務局（東北大学大学院統合がん治療外科学講座） 担当：片寄 / 中川
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1
TEL：022-717-7208 FAX：022-717-7209
e-mail：片寄 友 y2.katayo@surg1.med.tohoku.ac.jp
中川 圭 kein_h11@surg1.med.tohoku.ac.jp

17.5 データマネージメント・データセンターおよびモニタリングセンター

Miyagi-HBPCOG 事務局（東北大学大学院統合がん治療外科学講座） 担当：片寄 / 中川

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1
TEL：022-717-7208 FAX：022-717-7209
e-mail：片寄 友 y2.katayo@surg1.med.tohoku.ac.jp
中川 圭 kein_h11@surg1.med.tohoku.ac.jp

17.6 参加施設(予定) 順不同

宮城県肝胆膵化学療法研究会(Miyagi HBPCOG)を構成する各病院

東北大学病院

東北労災病院

仙台オープン病院

仙台厚生病院

仙台医療センター

石巻市立病院

みやぎ県南中核病院

Miyagi-HBPCOG 007

宮城社会保険病院
仙台赤十字病院
東北厚生年金病院
十和田市立中央病院
塩竈市立病院
仙台徳洲会病院
宮城県立がんセンター
仙台逋信病院
坂総合病院
白河厚生総合病院
いわき市立総合磐城共立病院
仙北組合総合病院
山形県立中央病院
東北中央病院
帯広第一病院
菅間記念病院

17.7 効果・安全性評価委員会

試験期間中は効果・安全性評価委員会による監視を受ける。

効果・安全評価委員会は

委員長 張替 秀郎 東北大学大学院医学系研究科 血液・免疫学分野 教授
委員 今谷 晃 東北大学大学院医学系研究科 消化器内科 助教(院内講師)
によって構成される。

18. 研究結果の発表

研究代表者は、研究推進委員会および研究に参加した担当医師と共に、研究発表者、発表先などを協議する。

文献

- 1) 国立がんセンター がん対策情報センター ホームページ :
<http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/index.html>
- 2) 大腸癌治療ガイドライン医師用**2010年版** : 大腸癌研究会編. 金原出版, 東京. 大腸癌研究会・大腸癌全国登録 1995~1998年度症例
- 3) Adam R. Chemotherapy and surgery: new perspectives on the treatment of unresectable liver metastases. *Ann Oncol* 2003; 14: ii13- ii16.
- 4) Kopetz S, Chang GJ, et al. Improved Survival in Metastatic Colorectal Cancer Is Associated With Adoption of Hepatic Resection and Improved Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3677-3683.
- 5) Cunningham D, Michael M, et al. Efficacy and Safety of Surgery with Curative Intent in Patients Treated with First-line Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer: First-BEAT. Poster presented at the 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium of the American Society of Clinical Oncology. Abstract 445.
- 6) Saltz LB, Clarke S, 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: 2013-2019.
- 7) Alberts SR, Horvath WL, et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin for Patients With Unresectable Liver-Only Metastases From Colorectal Cancer: A North Central Cancer Treatment Group Phase II Study. *J Clin Oncol* 2005 ; 23: 9243-9249.
- 8) Wong R, Saffery C, et al. BOXER: A multicentre phase II trial of capecitabine and oxaliplatin plus bevacizumab as neoadjuvant treatment for patients with liver-only metastases from colorectal cancer unsuitable for upfront resection. Poster presented at the 2009 European Society of Medical Oncology. Abstract 6076.
- 9) Scheele J, Stang R, et al. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19: 59-71.
- 10) Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. *Cancer* 1996; 77:1254-1262.
- 11) Jamison RL, Domohue JH, Nagorney DM, et al. *Arch Surg* 1997; 132:505-510.
- 12) Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, et al. 1999; 89:291-299.
- 13) Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. *Ann Surg* 1999; 230:309-318.
- 14) Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, et al. *Ann Surg* 2000; 231:487-499.
- 15) Figueras J, Valls C, Rafecas A, et al. *Br J Surg* 2001; 8:980-985.
- 16) Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. *Ann Surg* 2002; 235:759-766.
- 17) Lorenz M, et al. *Ann Surg* 1998; 228:756-762.
- 18) 森 武生, 高橋慶一, 大植雅之ほか *消化器外科* 2001; 24:313-319.
- 19) Kemeny MM, et al. *J Clin Oncol* 2002; 20:1499-1505
- 20) Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. *N Engl J Med* 1999; 341:2039-2048.
- 21) Portier G, Elias D, Bouche O et al. *J Clin Oncol* 2006; 24:4976-4982.

Miyagi-HBPCOG 007

- 22) Emmanuel M, Anthony L.A. Fields, et al J Clin Oncol 2008; 26:4906-4911.
- 23) Nordlinger B, Sorbye H, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. Lancet 2008; 371: 1007-1016.
- 24) Ychou M, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2008; 26:(Abstr LBA4013)
- 25) Kanemitsu Y, et al. Jpn J Clin Oncol 2009; 39(6):406-409.
- 26) Haller D, et al. Eur J Cancer 2009; 7(Abstr 5LBA)
- 27) Rubbia-Brandt L, Audard V, et al. Severe Hepatic Sinusoidal Obstruction associated with Oxaliplatin-based Chemotherapy in patients with Metastatic Colorectal Cancer. Ann Oncol 2004; 15: 460-466.
- 28) Kleiner DE, Brunt EM, et al. Design and Validation of a Histological Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Hepatology 2005; 41: 1313-1321.

付表

- ※ ヘルシンキ宣言 (2008年10月改訂)
- ※ アバスチン[®]点滴静注用 100mg/4mL 400mg/16mL 添付文書
- ※ エルプラット[®]注射用 100mg 添付文書
- ※ ゼローダ[®]錠 300 添付文書

Miyagi-HBPCOG 007

(付表：ヘルシンキ宣言 (2008年10月改訂))

日本医師会訳

WORLD MEDICAL ASSOCIATION
ヘルシンキ宣言
人間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 日本、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 スコットランド、エジンバラの第52回WMA総会で修正
2002年10月 第53回WMAワシントン総会で修正 (第29項目明確化のための注釈が追加)
2004年10月 第55回WMA東京総会で修正 (第30項目明確化のための注釈が追加)
2008年10月 第59回WMAソウル総会で修正

A. 序文

1. 世界医師会 (WMA) は、個人を特定できるヒト由来の試料およびデータの研究を含む、人間を対象とする医学研究の倫理的原則として、ヘルシンキ宣言を発展させてきた。
本宣言は、総合的に解釈されることを意図したものであり、各項目は他のすべての関連項目を考慮に入れず適応されるべきではない。
2. 本宣言は、主として医師に対して表明されたものであるが、WMA は人間を対象とする医学研究に関与する医師以外の人々に対しても、これらの原則の採用を推奨する。
3. 医学研究の対象となる人々を含め、患者の健康を向上させ、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。
4. WMA 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、また医の国際倫理綱領は、「医師は医療の提供に際して、患者の最善の利益のために行動すべきである」と宣言している。
5. 医学の進歩は、最終的に人間を対象とする研究を要するものである。医学研究に十分参加できていない人々には、研究参加への適切なアクセスの機会が提供されるべきである。
6. 人間を対象とする医学研究においては、個々の研究被験者の福祉が他のすべての利益よりも優先されなければならない。
7. 人間を対象とする医学研究の第一の目的は、疾病の原因、発症、および影響を理解し、予防、診断ならびに治療行為 (手法、手順、処置) を改善することである。現在最善の治療行為であっても、安全性、有効性、効率、利用しやすさ、および質に関する研究を通じて、継続的に評価されなければならない。
8. 医学の実践および医学研究においては、ほとんどの治療行為にリスクと負担が伴う。
9. 医学研究は、すべての人間に対する尊敬を深め、その健康と権利を擁護するための倫理基準に従わ

Miyagi-HBPCOG 007

なければならない。研究対象の中には、特に脆弱で特別な保護を必要とする集団もある。これには、同意の諾否を自ら行なうことができない人々や強制や不適切な影響にさらされやすい人々が含まれる。

10. 医師は、適用される国際的規範および基準はもとより、人間を対象とする研究に関する自国の倫理、法律および規制上の規範ならびに基準を考慮するべきである。いかなる自国あるいは国際的な倫理、法律、または規制上の要請も、この宣言が示す研究被験者に対する保護を弱めたり、撤廃するべきではない。

B. すべての医学研究のための諸原則

11. 研究被験者の生命、健康、尊厳、完全無欠性、自己決定権、プライバシーおよび個人情報の秘密を守ることは、医学研究に参加する医師の責務である。
12. 人間を対象とする医学研究は、科学的文献の十分な知識、関連性のある他の情報源および十分な実験、ならびに適切な場合には動物実験に基づき、一般的に受け入れられた科学的原則に従わなければならない。研究に使用される動物の福祉は尊重されなければならない。
13. 環境に悪影響を及ぼすおそれのある医学研究を実施する際には、適切な注意が必要である。
14. 人間を対象とする各研究の計画と作業内容は、研究計画書の中に明示されていなければならない。研究計画書は、関連する倫理的配慮に関する言明を含み、また本宣言の原則にどのように対応しているかを示すべきである。計画書は、資金提供、スポンサー、研究組織との関わり、その他起こり得る利益相反、被験者に対する報奨ならびに研究に参加した結果として損害を受けた被験者の治療および／または補償の条項に関する情報を含むべきである。この計画書には、その研究の中で有益であると同定された治療行為に対する研究被験者の研究後のアクセス、または他の適切な治療あるいは利益に対するアクセスに関する取り決めが記載されるべきである。
15. 研究計画書は、検討、意見、指導および承認を得るため、研究開始前に研究倫理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、スポンサーおよびその他のあらゆる不適切な影響から独立したものでなければならない。当該委員会は、適用される国際的規範および基準はもとより、研究が実施される国々の法律と規制を考慮しなければならないが、それらによってこの宣言が示す研究被験者に対する保護が縮小あるいは撤廃されることは許されない。この委員会は、進行中の研究を監視する権利を有するべきである。研究者は委員会に対して、監視情報、とくに重篤な有害事象に関する情報を提供しなければならない。委員会の審議と承認を得ずに計画書を変更することはできない。
16. 人間を対象とする医学研究を行なうのは、適正な科学的訓練と資格を有する個人でなければならない。患者あるいは健康なボランティアに関する研究は、能力があり適切な資格を有する医師もしくは他の医療専門職による監督を要する。被験者の保護責任は常に医師あるいは他の医療専門職にあり、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。
17. 不利な立場または脆弱な人々あるいは地域社会を対象とする医学研究は、研究がその集団または地域の健康上の必要性と優先事項に応えるものであり、かつその集団または地域が研究結果から利益を得る可能性がある場合に限り正当化される。
18. 人間を対象とするすべての医学研究では、研究に関わる個人と地域に対する予想しうるリスクと負

Miyagi-HBPCOG 007

担を、彼らおよびその調査条件によって影響を受ける他の人々または地域に対する予見可能な利益と比較する慎重な評価が、事前に行なわれなければならない。

19. すべての臨床試験は、最初の被験者を募集する前に、一般的にアクセス可能なデータベースに登録されなければならない。
20. 医師は、内在するリスクが十分に評価され、かつそのリスクを適切に管理できることを確信できない限り、人間を対象とする研究に関与することはできない。医師は潜在的な利益よりもリスク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は、直ちに研究を中止しなければならない。
21. 人間を対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に内在する被験者のリスクと負担に勝る場合にのみ行なうことができる。
22. 判断能力のある個人による、医学研究への被験者としての参加は、自発的なものでなければならない。家族または地域社会のリーダーに打診することが適切な場合もあるが、判断能力のある個人を、本人の自由な承諾なしに、研究へ登録してはならない。
23. 研究被験者のプライバシーおよび個人情報の秘密を守るため、ならびに被験者の肉体的、精神的および社会的完全無欠性に対する研究の影響を最小限にとどめるために、あらゆる予防策を講じなければならない。
24. 判断能力のある人間を対象とする医学研究において、それぞれの被験者候補は、目的、方法、資金源、起こりうる利益相反、研究者の関連組織との関わり、研究によって期待される利益と起こりうるリスク、ならびに研究に伴いうる不快な状態、その他研究に関するすべての側面について、十分に説明されなければならない。被験者候補は、いつでも不利益を受けることなしに、研究参加を拒否するか、または参加の同意を撤回する権利のあることを知らされなければならない。被験者候補ごとにどのような情報を必要としているかとその情報の伝達方法についても特別な配慮が必要である。被験者候補がその情報を理解したことを確認したうえで、医師または他の適切な有資格者は、被験者候補の自由意思によるインフォームド・コンセントを、望ましくは文書で求めなければならない。同意が書面で表明されない場合、その文書によらない同意は、正式な文書に記録され、証人によって証明されるべきである。
25. 個人を特定しうるヒト由来の試料またはデータを使用する医学研究に関しては、医師は収集、分析、保存および/または再利用に対する同意を通常求めなければならない。このような研究には、同意を得ることが不可能であるか非現実的である場合、または研究の有効性に脅威を与える場合があり得る。このような状況下の研究は、研究倫理委員会の審議と承認を得た後にのみ行なうことができる。
26. 研究参加へのインフォームド・コンセントを求める場合、医師は、被験者候補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、特別に注意すべきである。このような状況下では、インフォームド・コンセントは、そのような関係とは完全に独立した、適切な有資格者によって求められるべきである。
27. 無能力者が被験者候補となる場合、医師は、法律上の権限を有する代理人からのインフォームド・コンセントを求めなければならない。これらの人々が研究に含まれるのは、その研究が被験者候補に代表される集団の健康増進を試みるためのものであり、判断能力のある人々では代替して行なう

ことができず、かつ最小限のリスクと最小限の負担しか伴わない場合に限られ、被験者候補の利益になる可能性のない研究対象に含まれてはならない。

28. 無能力者とみなされる被験者候補が、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、医師は、法律上の権限を有する代理人からの同意のほか、さらに本人の賛意を求めなければならない。被験者候補の不同意は尊重されるべきである。
29. 例えば、意識不明の患者のように、肉体的、精神的に同意を与えることができない被験者を対象とした研究は、インフォームド・コンセントを与えることを妨げる肉体的・精神的状態が、その対象集団の必要な特徴である場合に限って行なうことができる。このような状況では、医師は法律上の権限を有する代理人からのインフォームド・コンセントを求めるべきである。そのような代理人が存在せず、かつ研究を延期することができない場合には、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とする特別な理由を研究計画書の中で述べ、かつ研究倫理委員会で承認されることを条件として、この研究はインフォームド・コンセントなしに開始することができる。研究に引き続き参加することに対する同意を、できるだけ早く被験者または法律上の代理人から取得するべきである。
30. 著者、編集者および発行者はすべて、研究結果の公刊に倫理的責務を負っている。著者は人間を対象とする研究の結果を一般的に公表する義務を有し、報告書の完全性と正確性に説明責任を負う。彼らは、倫理的報告に関する容認されたガイドラインを遵守すべきである。消極的結果および結論に達しない結果も積極的結果と同様に、公刊または他の方法で一般に公表されるべきである。刊行物の中には、資金源、組織との関わりおよび利益相反が明示される必要がある。この宣言の原則に反する研究報告は、公刊のために受理されるべきではない。

C. 治療と結びついた医学研究のための追加原則

31. 医師が医学研究を治療と結びつけることができるのは、その研究が予防、診断または治療上の価値があり得るとして正当化できる範囲内にあり、かつ被験者となる患者の健康に有害な影響が及ばないことを確信する十分な理由を医師がもつ場合に限られる。
32. 新しい治療行為の利益、リスク、負担および有効性は、現在最善と証明されている治療行為と比較考慮されなければならない。ただし、以下の場合にはプラセボの使用または無治療が認められる。
 - * 現在証明された治療行為が存在しない研究の場合、または、
 - * やむを得ない、科学的に健全な方法論的理由により、プラセボ使用が、その治療行為の有効性あるいは安全性を決定するために必要であり、かつプラセボ治療または無治療となる患者に重篤または回復できない損害のリスクが生じないと考えられる場合。この手法の乱用を避けるために十分な配慮が必要である。
33. 研究終了後、その研究に参加した患者は、研究結果を知る権利と、例えば、研究の中で有益であると同定された治療行為へのアクセス、または他の適切な治療あるいは利益へのアクセスなどの、研究結果から得られる利益を共有する権利を有する。
34. 医師は、治療のどの部分が研究に関連しているかを患者に十分に説明しなければならない。患者の研究参加に対する拒否または研究からの撤退の決定は、決して患者・医師関係の妨げとなってはならない。
35. ある患者の治療において、証明された治療行為が存在しないか、またはそれらが有効でなかった場

Miyagi-HBPCOG 007

合、患者または法律上の資格を有する代理人からのインフォームド・コンセントがあり、専門家の助言を求めた後であれば、医師は、まだ証明されていない治療行為を実施することができる。ただし、それは医師がその治療行為で生命を救う、健康を回復する、または苦痛を緩和する望みがあると判断した場合に限られる。可能であれば、その治療行為は、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、適切な場合には、一般に公開されるべきである。