



West Japan Oncology Group
西日本がん研究機構

WJOG4407GSS

大腸癌肝転移に対する Bevacizumab 併用化学療法の状態学的変化に関する
後方視的検討

グループ代表者：室 圭 愛知県がんセンター中央病院

研究代表者：山崎健太郎

静岡県立静岡がんセンター 消化器内科
〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町長窪 1007 番地
TEL: 055-989-5222 / FAX: 055-989-5692
E-mail: k.yamazaki@scchr.jp

研究事務局：細川 歩

富山大学附属病院 第三内科
〒930-0168 富山市杉谷 2630
TEL: 076-434-7301
FAX: 076-434-5027
E-mail: ayhosoka@med.u-toyama.ac.jp

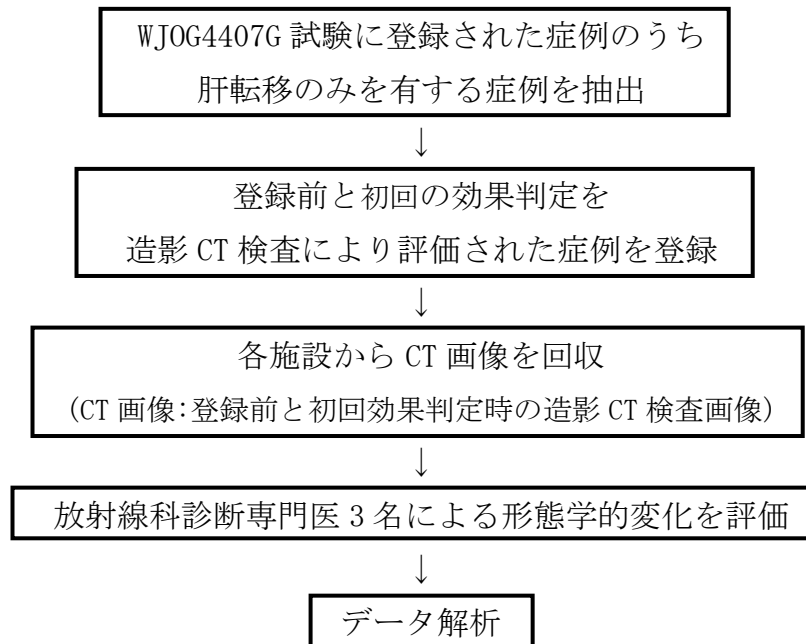
プロトコール作成履歴

2016年4月25日 (実施計画書) 理事会承認(ver. 1.00)

(実施計画書改訂履歴は最終頁に記載)

0. 概要

0.1 シェーマ



0.2 目的

WJOG 4407G 試験に登録された症例のうち、肝転移のみを有し Bevacizumab 併用化学療法を施行した症例において形態学的変化と治療効果や予後との関連を明らかにする。

主要評価項目：形態学的変化と無増悪生存期間との関連

副次的評価項目：形態学的変化と全生存期間との関連

0.3 対象

WJOG4407G 試験に登録された症例のうち肝転移のみを有する症例

0.4 方法

- 1) WJOG4407G 試験に登録された症例の中で肝転移のみを有する症例を抽出し、登録前と初回の効果判定を造影 CT 検査により評価された症例について CT 画像を集積する
- 2) 放射線科診断専門医 3 名による形態学的変化を評価する
- 3) 形態学的変化と無増悪生存期間、全生存期間の関連性について、背景因子や腫瘍縮小に関わる因子を含めて単変量・多変量解析を用いて検討する。

0.5. 対象試験と研究期間

対象試験 WJOG4407G 試験

研究期間 2016年5月から2017年4月

0.6. 連絡先

試験内容に関する連絡先

研究事務局

細川歩

富山大学附属病院 第三内科

〒930-0168 富山市杉谷 2630

TEL: 076-434-7301 / FAX: 076-434-5027

Email: ayhosoka@med.u-toyama.ac.jp

登録に関する連絡先と受付時間

WJOG データセンター

Tel : 06-6633-7400 / Fax : 06-6633-7405

E-mail : datacenter@wjog.jp

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

0.7. 試験運営費用

本試験は WJOG 運営資金により運営される。

本試験に対する特定の資金援助は受けていない。

目次

0.	概要	1
0.1	シエーマ	1
0.2	目的	1
0.3	対象	1
0.4	方法	1
0.5	対象試験と研究期間	2
0.6	連絡先	2
0.7	試験運営費用	2
1.	目的	5
2.	背景	5
3.	対象と方法	6
3.1.	対象研究	6
3.2.	本研究の位置づけ	6
3.3.	対象患者の選択基準	6
3.4.	登録およびCT画像提出	6
4.	評価項目	7
4.1.	患者背景	7
4.2.	腫瘍縮小に関わる因子	7
4.3.	肝転移巣の形態学的変化の評価	7
4.4.	無増悪生存期間	8
4.5.	全生存期間	8
5.	統計学的事項	8
6.	倫理的事項	8
6.1.	適用指針	8
6.2.	被験者の同意取得および情報提供	9
6.3.	施設におけるIRB審査について	9
6.4.	患者の保護	9
6.5.	解析情報の開示	9
7.	予想されるメリットおよびデメリット	9
7.1.	本附随研究に参加した患者のメリットおよびデメリット	9
8.	最終結果の報告と公表	10
9.	試験運用費用	10
10.	利益相反 (Conflict of Interest : COI) に関する事項	10
11.	試験計画の事前登録	10
12.	研究組織	10
12.1.	試験依頼者	11

12.2.	WJOG 消化器グループ代表.....	11
12.3.	研究代表者.....	11
12.4.	研究事務局.....	11
12.5.	統計・解析担当.....	11
12.6.	登録及び問合せ先.....	12
13.	参考文献.....	13
14.	実施計画書改訂履歴.....	14

1. 目的

WJOG 4407G 試験に登録された症例のうち、肝転移のみを有し Bevacizumab 併用化学療法を施行した症例において形態学的変化と治療効果や予後との関連を明らかにする。主要評価項目は、形態学的変化と無増悪生存期間との関連であり、副次的評価項目では形態学的変化と全生存期間との関連について検討する。

2. 背景

固形癌の化学療法の効果判定には Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) が用いられるが、分子標的薬剤の効果判定には RECIST 以外の効果判定基準が用いられている。マルチキナーゼ阻害薬であるソラフェニブで治療された肝細胞癌患者の効果判定には、腫瘍血流を考慮に入れた modified RECIST の方が RECIST より優れており^{1, 2)}、チロシンキナーゼ阻害薬で治療された GIST 患者においても、腫瘍径だけでなく CT 検査での腫瘍造影効果を指標に加えた choi 基準の方が RECIST と比較してより予後を反映することが報告されている³⁾。

大腸癌肝転移に対する BEV 併用化学療法の治療効果判定では、形態学的変化による治療効果判定基準が提唱されている⁴⁾。これは、化学療法前後の造影 CT 検査で、1) 肝転移の内部濃度、2) 肝転移巣の境界、3) 肝転移辺縁の造影効果の 3 項目を評価し、optimal response、incomplete response、none response に分類するものである。BEV 併用化学療法後に肝切除が行われた症例では、肝転移の明らかな縮小がない場合でも optimal response が得られた場合に著明な腫瘍の減少が確認された症例が報告され⁵⁾、肝転移巣の形態学的評価は病理学的効果、生存期間と相関することが示されている⁴⁾。また、化学療法後に肝切除術を行った症例において、BEV を併用した場合は、併用しない場合と比べて optimal response の割合は有意に高く、形態学的変化は独立した予後因子であり、RECIST よりも優れていたと報告されている⁶⁾。さらに切除困難な大腸癌肝転移に対し一次化学療法を行った症例において、形態学的変化は RECIST よりも無増悪生存期間と関連することを報告されている⁷⁾。また、転移を有する大腸癌に対する抗 EGFR 抗体薬併用化学療法では、KRAS 野生型において早期腫瘍縮小効果 (Early tumor shrinkage; ETS) と奏効の深さ (Depth of Response; DoR) が無増悪生存期間や全生存期間と関連することが報告されている^{8, 9)}。最近の報告では、BEV 併用化学療法においても ETS と DoR は無増悪生存期間、増悪後生存期間および全生存期間と関連することが示されている¹⁰⁾。

化学療法を施行された患者の治療効果予測因子や予後予測因子を特定することは十分に意義があると考えられ、今回大腸癌肝転移に対し BEV 併用化学療法を行った症例

において肝転移巣を造影 CT 検査の形態学的変化で評価し、治療効果や予後との関連を検討することを目的として本研究を計画した。

3. 対象と方法

3.1. 対象研究

切除不能・再発結腸/直腸がん初回化学療法に対する 5-fluorouracil (5-FU) / levofolinate calcium (l-LV) + oxaliplatin (L-OHP) + bevacizumab (BEV) 対 5-FU/l-LV + irinotecan (CPT-11) + BEV 併用療法のランダム化比較第Ⅲ相試験 (WJOG 4407G 試験) である。

3.2. 本研究の位置づけ

本研究の目的は、WJOG 4407G 試験において形態学的変化の有用性を検討することであり、登録症例の CT 画像を新たに収集する附随研究と位置づけ、倫理審査委員会の承認を得ることとした。本研究は、WJOG 4407G 試験終了後に行われるものであり、通常の診療と同等の医療行為を行い、その結果を観察する研究であるため、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従う介入を伴わない観察研究と判断される。

3.3. 対象患者の選択基準

本附随研究では、WJOG4407G 試験に登録された症例のうち肝転移のみを有する症例を抽出し、登録前と初回の効果判定を造影 CT 検査により評価された症例を登録する。

3.4. 登録および CT 画像提出

3.4.1 登録の手順

- ① 各施設は WJOG データセンターへ試験実施計画書が施設審査機関に承認されたことを示す文書を FAX にて通知する。
- ② WJOG データセンターは、当該施設の肝転移のみを有する症例の WJOG4407G 試験での登録番号を参加施設へ通知する。
- ③ 参加施設は、施設審査機関での規定に従い、登録前と初回の効果判定を造影 CT 検査により評価した症例を WJOG データセンターへ登録する。
- ④ WJOG データセンターは、各施設の連絡責任者宛てに、CT 画像提出用の資材 (CD-R、返送用封筒、連絡票) を送付する。

【症例登録の連絡先と受付時間】

WJOG データセンター

TEL: 06-6633-7400, FAX: 06-6633-7405, E-mail: datacenter@wjog.jp

受付時間: 月～金 9～17 時 (祝祭日, 12 月 29 日～1 月 3 日を除く)

3.4.2 CT 画像提出の手順

①各施設の担当者は、登録前と初回の効果判定に用いた造影 CT 検査画像を CD-R に格納し、WJOG データセンターに返送する。画像準備、ならびに送付に必要な費用は、各施設よりの請求に基づき、WJOG が負担する。

WJOG データセンターより送付された連絡票には、①送付元施設名および住所、②施設の連絡責任者と連絡先電話番号・FAX 番号・メールアドレス、③本体研究識別番号(登録番号)、④画像返却の要否を記載する。

識別には登録番号のみを用いる。

②WJOG データセンターは、CD-R を受領後、連絡票の内容、登録番号を記録する。

③WJOG データセンターは、受領の確認を FAX で施設の連絡担当者に返信する。

4. 評価項目

4.1. 患者背景

- ・ 年齢、性別、PS、原発部位(colon / rectum)、組織型、術後補助化学療法、KRAS exon 2 status
- ・ 肝転移(腫瘍径(最大径)、個数(単発/多発))
- ・ 治療レジメン mFOLFOX6+BEV 療法/FOLFIRI+BEV 療法
- ・ 肝切除率

4.2. 腫瘍縮小に関わる因子

- ・ 奏効割合(Response rate (RECISTv1.1))
測定可能病変(measurable lesion)を有する症例について、RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)を用いて、奏効割合を算出する。
- ・ 早期縮小効果(Early tumor shrinkage; ETS)
(治療前と比較して 20%以上縮小している場合を早期縮小効果ありと判定)
- ・ 奏効の深さ(Depth of Response; DoR)

4.3. 肝転移巣の形態学的変化の評価

・肝転移の形態学的変化は、登録前と登録日を起算日として 8 週時点(初回効果判定時)の造影 CT 検査画像を収集し、放射線科診断専門医 3 名で評価する。

肝転移巣を以下の 3 点から点数化し、化学療法前後の点数の変化から optimal、incomplete、none に分類する。

1) 肝転移の内部濃度、2) 肝転移巣と肝実質の境界、3) 肝転移巣辺縁の造影効果

Group	内部濃度	肝転移巣と肝実質の境界	辺縁の造影効果
3	不均一	不明瞭	存在している可能性あり
2	混合	一定でない	一部消失*
1	低濃度かつ均一	明瞭	完全に消失*

*治療前に存在している場合

・放射線科診断医の形態学的変化の評価の一致率

評価結果は、付随研究事務局が保管する。また、評価結果のまとめを文書で WJOG データセンターに連絡する。

4.4 無増悪生存期間

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日または、画像上、増悪が確認された検査日、あるいは臨床上、増悪と判断した日のいずれか早い日までの期間。

4.5 全生存期間

登録日を起算日として、あらゆる原因による死亡までの期間。生存している症例や追跡不能例では最終生存日を打ち切りとする。

5. 統計学的事項

本附随研究の主たる解析の目的は、WJOG4407G の登録症例のうち、肝転移のみを有し Bevacizumab 併用療法を施行した症例において、形態学的変化が治療効果や予後との関連を検討することである。形態学的変化が無増悪生存期間または全生存期間と関連するかどうかを検討するため Optimal response と Incomplete/non response の 2 群において Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線、無増悪生存期間中央値、生存期間中央値などの推定を行う。

形態学的変化と無増悪生存期間、全生存期間の関連性について、背景因子や腫瘍縮小に関わる因子を説明変数に加えた Cox 比例ハザードモデルを用いた解析により形態学的変化が独立した治療効果予測因子や予後因子となっているかどうかを検討する。

6. 倫理的事項

6.1. 適用指針

本附随研究は既に存在する CT 検査画像を多施設より収集して行う観察研究であり、ヘルシンキ宣言および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の適応となる。

6.2. 被験者の同意取得および情報提供

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って行われ、人体から採取される試料を用いない研究であり、既存情報を用いる場合は必ずしも同意が必要ない。よって個別の同意取得は行われませんが、WJOGのWEB siteで公開し、倫理的配慮を徹底し、拒否する機会を提供する。公開する事項は、当該研究の意義、目的、方法、研究機関名、問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先に関する情報とする。

6.3. 施設における IRB 審査について

本附随研究は、本体研究である WJOG4407G のデータを利用し、新たに造影 CT 検査画像を回収する附随研究であるため、試験実施計画書は WJOG (常任) 理事会の審査・承認を受ける。造影 CT 検査画像を提供する施設においては、試験実施計画書を各施設の倫理審査委員会 (施設 IRB) の審査に提出し、造影 CT 検査画像の提供に関して承認を得る。

6.4. 患者の保護

本附随研究では、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の趣旨を踏まえた対応を行い、CT 検査画像の提供者への不利益を最小限に留めるように配慮する。本附随研究対象者の本体研究の症例記録用紙はすでに WJOG データセンターで厳重に保管されている。本附随研究では、WJOG データセンターが発行した識別番号 (患者登録番号) のみを使用する。また、施設から収集した造影 CT 検査画像についても附随研究事務局が厳重に管理し、研究終了日から 5 年間保存する。保存期間を終了した後はシュレッダーにて画像 (CD-R) を破棄する。なお、施設からの要求がある場合、判定終了後のメディアは施設にあてて返送する。研究結果は、学会発表、論文公表の形で一般に公開されるが、公開される情報には個人情報に含まれない。

6.5. 解析情報の開示

本附随研究は探索的研究であり、意義、精度、确实性の点で提供者に還元する情報としては未成熟である。したがって、提供者に解析結果は開示しない。

7. 予想されるメリットおよびデメリット

7.1. 本附随研究に参加した患者のメリットおよびデメリット

本附随研究に参加した患者が得られるメリットはない。あくまでも将来の大腸癌患者に役立つ可能性のある知見を得るための研究である。また、本附随研究で使用する造影 CT 検査画像は、これまでに撮影された画像であるため画像提供者に及ぼす医学的・経済的な負担はない。

8. 最終結果の報告と公表

WJOG 消化器グループ代表者、本体研究である WJOG4407G 研究事務局、共同研究者との協議の上、報告書をまとめ、被験者個人が特定されない形で附随研究事務局が公表する。複数の学会や論文公表を行う際には、協議の上、附随研究事務局以外のものが発表もしくは公表を行うことがあり得る。

9. 試験運用費用

本研究は WJOG 運営資金により運営される。本試験に対する特定の資金援助は受けていない。

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

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

11. 試験計画の事前登録

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

12. 研究組織

本研究は、WJOG が行う多施設共同臨床試験に附随する研究である。

12.0. 試験運営機関

西日本がん研究機構 (WJOG) が本試験を運営する。

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

12.1. 試験依頼者

特定非営利活動法人 西日本がん研究機構 West Japan Oncology Group (WJOG)
理事長 中川 和彦
〒556-0016 大阪府大阪市浪速区元町1丁目5番7号 ナンバプラザビル304号
Tel : 06-6633-7400
Fax : 06-6633-7405

12.2. WJOG 消化器グループ代表

室 圭 愛知県がんセンター中央病院

12.3. 研究代表者

山崎健太郎
静岡県立静岡がんセンター 消化器内科
〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町長窪1007番地
TEL: 055-989-5222 / FAX: 055-989-5692
E-mail: k.yamazaki@scchr.jp

12.4. 研究事務局

細川歩
富山大学附属病院 第三内科
〒930-0168 富山市杉谷2630
TEL: 076-434-7301 / FAX: 076-434-5027
Email: ayhosoka@med.u-toyama.ac.jp

12.5. 統計・解析担当

森田智視
京都大学大学院医学研究科 医学統計生物情報学
京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター データサイエンス部
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54
TEL: 075-751-4717 / FAX: 075-751-4767
E-mail: smorita@kuhp.kyoto-u.ac.jp

12.6. 登録及び問合せ先

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

Tel : 06-6633-7400

Fax : 06-6633-7405

E-mail : datacenter@wjog.jp

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

WJOG データセンター責任者

中村 慎一郎

13. 参考文献

1. Edeline J, Boucher E, Rolland Y, et al. Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2012; 118: 147-156.
2. Kawaoka T, Aikata H, Murakami E, et al. Evaluation of the mRECIST and α -fetoprotein ratio for stratification of the prognosis of advanced-hepatocellular-carcinoma patients treated with sorafenib. *Oncology* 2012; 83: 192-200.
3. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1753-1759.
4. Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, et al. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA* 2009; 302: 2338-2344.
5. Boonsirikamchai P, Asran MA, Maru DM, et al. CT findings of response and recurrence, independent of change in tumor size, in colorectal liver metastasis treated with bevacizumab. *Am J Roentgenol* 2011; 197: W1060-1066.
6. Shindoh J, Loyer EM, Kopetz S, et al. Optimal morphologic response to preoperative chemotherapy: an alternate outcome end point before resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4566-4572.
7. Yoshita H, Hosokawa A, Ueda A, et al. Predictive value of optimal morphologic response to first-line chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. *Digestion* 2014; 89: 43-8.
8. Piessevaux H, Buyse M, Schlichting M, et al. Use of early tumor shrinkage to predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3764-75.
9. Mansmann UR, Sartorius U, Laudender RP et al. Deepness of response: A quantitative analysis of its impact on post - progression survival time after first - line treatment in patients with mCRC. *J Clin Oncol* 2013; 31 (suppl 4; abstr 427).
10. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. Early Tumor Shrinkage and Depth of Response predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with

first-line chemotherapy plus bevacizumab: results from phase III TRIBE trial by the Gruppo Oncologico del Nord Ovest. Ann Oncol 2015; 26:1188-94.

14. 実施計画書改訂履歴