

West Japan Oncology Group
西日本がん研究機構

WJOG6210GSS

[Oxaliplatin, bevacizumab(BV)を含む初回化学療法不応の KRAS 野性型進行・再発結腸・直腸癌に対する FOLFIRI+Panitumumab(Pmab)併用療法 vs FOLFIRI+BV 併用療法のランダム化第Ⅱ相試験(WJOG6210G)における各群での治療効果(早期腫瘍縮小、depth of response、最良総合効果)と生存期間の関連の後方視的検討]

【WJOG 理事長】

中川 和彦
近畿大学病院 腫瘍内科

【グループ代表者】

室 圭
愛知県がんセンター 薬物療法部

【研究実施責任者】

中島 貴子
聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座
〒216-0015 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1
Tel : 044-977-8111 FAX : 044-975-3755
E-mail : tnakajima@marianna-u.ac.jp

【研究事務局】

伊澤 直樹
聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座
〒216-0015 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1
Tel : 044-977-8111 FAX : 044-975-3755
E-mail : n2izawa@marianna-u.ac.jp

プロトコール作成履歴

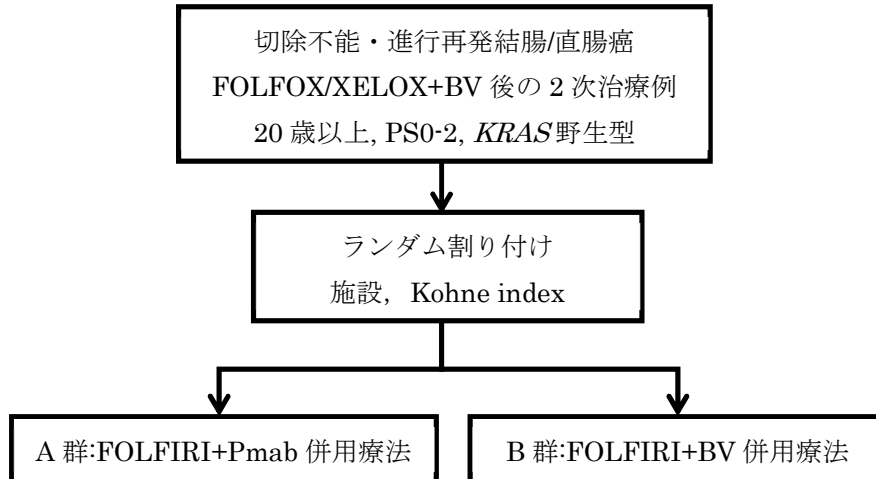
2019年07月29日 常任理事会承認 (ver. 1.10)

(プロトコール改訂履歴は最終頁に記載)

UMIN ID : UMIN000031621

0. 概要

0.1. シェーマ



A 群,B 群それぞれにおいて、主要評価項目として腫瘍の早期腫瘍縮小(early tumor shrinkage : ETS)、depth of response、最良総合効果と生存期間との関連を後方視的に解析する。また、副次的評価項目として、患者背景因子（1 次治療 bevacizumab(BV)の使用期間・休薬期間など）と 2 次治療前の既測定のリガンドタンパクレベル、腫瘍縮小効果や生存期間との関連、2 次治療前の VEGF-D のタンパクレベルと治療効果や生存期間との関連などを後方視的に解析する。

0.2. 目的

主要評価項目：

WJOG6210G 試験の各群における、切除不能進行再発結腸・直腸癌に対する 2 次治療の治療効果(ETS、depth of response、最良総合効果)と生存期間(無増悪生存期間、全生存期間)との関連を明らかにする。

副次的評価項目：

- ・ 1 次治療における BV 使用期間/休薬期間と既測定のリガンドタンパクの関連
- ・ 患者背景因子(原発部位を含む)と治療効果との関連
- ・ 患者背景因子(原発部位を含む)と生存期間との関連
- ・ リガンドタンパクレベルと生存期間との関連
- ・ 残余検体を用いて、2 次治療前の VEGF-D を測定し、各群の 2 次治療の腫瘍縮小効果や

患者背景因子(原発部位を含む)、生存期間との関連
上記について検討する。

0.3. 対象

WJOG6210G 試験に登録された症例 117 例を対象とする。VEGF-D の測定は血清検体が利用可能な患者を対象とする。

0.4. 方法

- 1) WJOG6210G 試験に登録された症例の CRF を元に、2 次治療における早期腫瘍縮小、depth of response、最良総合効果、患者背景因子を収集する。すでに測定されたリガンドタンパク(heregulin や HGF、HER2、amphiregulin、betacellulin、EGF、EGFR、epiregulin、HB-EGF、TGF- α 、tenascin C、VEGF-A、FGF-basic、PDGF-BB、PIGF)の測定値を収集する。VEGF-D を残余検体にて解析する。
- 2)登録された施設において、登録された症例の無増悪生存期間、全生存期間、原発部位をアップデートする。
- 3) 総合最良効果、早期腫瘍縮小、depth of response と無増悪生存期間、全生存期間の関連性について、患者背景因子(原発部位を含む)やリガンドタンパクレベル(VEGF-D を含む)との関連性を含めて、単変量・多変量解析、分散分析を用いて検討する。

0.5. VEGF-D 測定について

測定資料：血清

測定項目：VEGF-D

測定方法：xMAP テクノロジーを用いたマルチプレックスアッセイシステム

測定施設：G&G サイエンス株式会社

0.6. 予定登録数と研究期間

予定登録数： 117 例

研究期間： 2018 年 3 月 2 日から 2.0 年

0.7. 連絡先

研究内容に関する連絡先

研究事務局：伊澤 直樹

聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座
Tel : 044-977-8111 Fax : 044-975-3755
E-mail : n2izawa@marianna-u.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）

0.8. 研究運営費用

本研究は WJOG 運営資金および以下の日本医療研究開発機構委託研究開発費・革新的がん医療実用化研究事業の聖マリアンナ医科大学分の分担金により運営される。

・研究開発課題名「産学連携全国がんゲノムスクリーニング事業 SCRUM-Japan で組織した遺伝子スクリーニング基盤を利用した、多施設多職種専門家から構成された Expert Panel による全国共通遺伝子解析・診断システムの構築および研修プログラムの開発」

研究代表者 吉野 孝之

所属先 国立がん研究センター東病院 消化管内科・科長

・研究開発課題名「産学連携全国がんゲノムスクリーニング（SCRUM-Japan）患者レジストリを活用した BRAF 遺伝子変異陽性切除不能進行・再発大腸がんを対象にした医師主導治験」

研究代表者 吉野 孝之

所属先 国立がん研究センター東病院 消化管内科・科長

目次

0. 概要	2
0.1. シェーマ	2
0.2. 目的	2
0.3. 対象	3
0.4. 方法	3
0.5. VEGF-D 測定について	3
0.6. 予定登録数と研究期間	3
0.7. 連絡先	3
0.8. 研究運営費用	4
1. 目的	8
2. 背景と研究計画の根拠	8
2.1. 切除不能進行再発結腸・直腸癌の2次治療における抗EGFR抗体と bevacizumab(BV)の治療効果(ETS、depth of response、最良総合効果)と生存期間の比較 について	8
2.2. 2次治療の治療効果を予測するバイオマーカーと1次治療BVによる影響について 10	10
2.3. 研究デザイン	11
2.4. 本研究の意義	11
2.5. 研究参加に伴って予想される利益と不利益の要約	12
2.6. 予定登録数と研究期間	12
3. 研究参加申込み	12
3.1. WJOG 施設登録	12
3.2. 参加申し込みと必要書類提出	12
4. 患者の選択	13
4.1. 適格基準	13
4.2. 保管書類	13
4.3. 注意事項	13
5. プロトコール治療計画	13
6. 予期される有害事象	13
7. 評価項目・臨床検査(一部収集データ)	13
7.1. 患者背景因子	14
7.2. 腫瘍縮小に関わる因子	14
7.3. 試験治療について	14
7.4. 試験治療後の治療内容	14
7.5. 血清中のリガンドタンパクレベル	14
7.6. 無増悪生存期間	15
7.7. 全生存期間	15

8.	統計的事項	16
8.1.	統計解析手法	16
9.	追加バイオマーカーについての検討	16
9.1.	資料の種類と量	16
9.2.	測定項目	16
9.3.	測定方法	17
9.4.	手順と送付	17
9.5.	残余検体の取扱いと廃棄	17
9.6.	結果の取扱い	17
10.	倫理的事項	18
10.1.	患者のプライバシーの保護	18
10.2.	同意の取得	18
10.3.	被験者およびその関係者からの相談に対する対応	18
10.4.	施設審査機関の承認	18
10.5.	解析情報の開示	19
10.6.	施設の承認の年次更新	19
11.	モニタリングと監査	19
11.1.	モニタリング	19
11.2.	監査	19
12.	研究の品質管理および品質保証	19
12.1.	データの品質管理	19
12.2.	データの品質保証	20
12.3.	記録の閲覧	20
12.4.	データの取扱いおよび記録の保存	20
12.4.1.	症例報告書およびデータの取扱い	20
12.4.2.	記録の保存	20
13.	研究実施に関する変更、中止ならびに終了	20
13.1.	研究実施計画書の改訂	20
13.2.	メモランダム	20
13.3.	研究実施計画からの逸脱等	21
13.4.	研究実施中止および中断	21
14.	研究終了とその報告	21
15.	研究の費用負担	21
15.1.	研究運営費用	21
16.	利益相反（Conflict of Interest : COI）に関する事項	22
17.	研究結果の公表と成果の帰属	22
17.1.	結果の公表	22
17.2.	総括報告	22

17.3.	知的財産権	22
17.4.	データの二次利用.....	22
17.5.	データの提供.....	22
18.	研究計画の事前登録	23
19.	研究実施体制	23
19.1.	研究運営機関.....	23
19.2.	研究依頼者	23
19.3.	研究代表者	23
19.4.	研究事務局（実施計画書内容に関する問合せ先）	23
19.5.	プロトコール評価責任者.....	23
19.6.	登録および問合せ先.....	24
19.7.	施設監査責任者	24
19.8.	統計解析責任者	24
19.9.	安全性評価責任者.....	24
19.10.	倫理審査責任者	24
19.11.	実施施設および施設代表医師名.....	24
20.	文献.....	24
21.	実施計画書改訂履歴	25

1. 目的

主要評価項目：

WJOG6210G 試験の各群における、切除不能進行再発結腸・直腸癌に対する 2 次治療の治療効果(ETS、depth of response、最良総合効果)と生存期間(無増悪生存期間、全生存期間)との関連を明らかにする。

副次的評価項目：

- ・ 1 次治療における BV 使用期間/休薬期間と既測定のリガンドタンパクの関連
- ・ 患者背景因子(原発部位を含む)と治療効果との関連
- ・ 患者背景因子(原発部位を含む)と生存期間との関連
- ・ リガンドタンパクレベルと生存期間との関連
- ・ 残余検体を用いて、2 次治療前の VEGF-D を測定し、各群の 2 次治療の腫瘍縮小効果や患者背景因子(原発部位を含む)、生存期間との関連

上記について検討する。

2. 背景と研究計画の根拠

2.1. 切除不能進行再発結腸・直腸癌の 2 次治療における抗 EGFR 抗体と bevacizumab(BV)の治療効果(ETS、depth of response、最良総合効果)と生存期間の比較について

1 次治療に不耐もしくは不応となった RAS 野生型の切除不能進行再発結腸・直腸癌に対する 2 次治療として、殺細胞性抗癌剤と抗 EGFR 抗体との併用療法(抗 EGFR 抗体群)もしくは殺細胞性抗癌剤と血管新生阻害薬である BV との併用療法(BV 群)を比較した試験が、WJOG6210G 試験を含めて、これまで 3 つ報告されている[1-3]。表 1 にそれぞれの試験における無増悪生存期間(progression-free survival:PFS)、全生存期間(overall survival:OS)、奏効割合(response rate:RR)などを示す。いずれの試験も RR は抗 EGFR 抗体群で良好な結果であったにも関わらず、PFS と OS には有意な差を認めなかった。

切除不能進行再発結腸・直腸癌の 1 次治療において、ETS は PFS、OS と相関することが報告がされている[4]。1 次治療における抗 EGFR 抗体の有効性が証明された第Ⅲ相試験において、BV 併用群の ETS が得られた割合は約 50%で、抗 EGFR 抗体併用群では 62~69%であり(表 2)、それぞれの ETS が得られた症例 ETS(+)と ETS が得られなかった症例 ETS(-)の PFS の差は抗 EGFR 抗体併用群で 3.9-6.8 ヶ月、BV 群で 2.7-3.4 ヶ月、OS においてはさらにその差は大きかった[4]。また、1 次治療に不応・不耐となった切除不能進行再発結腸・直腸癌に対する 2 次治療として FOLFIRI と FOLFIRI+panitumumab (Pmab) 併用を比較した第 3 相試験において、FOLFIRI+ Pmab 併用群で治療開始から 8 週時点で 30%以上縮小が得られなかった患者と比較して 30%以上縮小が得られた患者において PFS の延長を認

めた(中央値 6.9 ヶ月 vs. 8.6 ヶ月、HR0.66、95%CI0.47-0.93)[5]。そのため、2 次治療においても早期に縮小が得られた患者においては長期の生存が得られる可能性が考えられる。また、切除不能進行・再発大腸癌に対する 1 次治療として FOLFIRI+抗 EGFR 抗体群と FOLFIRI+BV 群を比較した FIRE3 試験において、最良総合効果は FOLFIRI+抗 EGFR 抗体群で良好であり(72.0% vs. 56.1%、 $p=0.0029$)、特に奏効の深さ(depth of response)が FOLFIRI+抗 EGFR 抗体群での OS の延長につながった可能性が報告された(中央値:-48.9% vs. -32.3%、 $p<0.0001$) [6]。さらに大腸癌原発部位によって 1 次治療における抗 EGFR 抗体の効果や生存期間と関連することが報告された[7]。

ただし、2 次治療での ETS、depth of response、最良総合効果と予後を検討した報告は少なく、原発部位別での検討もなされていない。本研究では 2 次治療で BV 群と抗 EGFR 抗体群を比較検討した試験においてこれらを検討することとした。

表 1. 2 次治療での抗 EGFR 抗体併用と BV 併用を比較した臨床試験のまとめ

	SPIRITT 試験 抗 EGFR 抗体群 vs BV 群	WJOG6210G 試験 抗 EGFR 抗体群 vs BV 群	PRODIGE18 試験 抗 EGFR 抗体群 vs BV 群
N	91 vs 91	59 vs 58	67 vs 65
Phase	Randomized phase 2	Randomized phase 2	Randomized phase 2
Primary endpoint	PFS	OS	4 ヶ月時点の PFS 割合
4 ヶ月時点での PFS 割合	-	-	66.6% vs 80.3%
OS	18.0m vs 21.4m	16.2m vs 13.4m	10.4m vs 15.8m
HR	1.06	1.16	-
P value	0.75	-	0.075
PFS	7.7m vs 9.2m	6.0m vs 5.9m	5.6m vs 7.1m
HR	1.01	1.14	-
P value	0.97	-	0.0622
Response rate	32 % vs 19 %	46.2 % vs 5.7%	32.3 % vs 24.6 %
Disease Control rate	72% vs 79%	78.9 % vs 77.4 %	-
PD による治療中止割合	62.0% vs 52.0%	62.7% vs 72.4%	-
次治療以降割合	57.0% vs 75.0%	76.3% vs 79.3%	
次治療での抗	26.0% vs 54.0%	39.0% vs 72.4%	

EGFR 抗体使用割合			
-------------	--	--	--

表 2. 1 次治療の比較試験における ETS のデータ

arm	FUFIRI/ mIROX	FOLF IRI	FOL FOX	FOL FOX	FOL FIRI +BV	FOLFI RI +BV	FOLF OXIRI +BV	FOLFI RI +Cma b	FOLF OX +Cma b	FOLF OX +Pma b	FOL FIRI +Cm ab
study	FIRE1	CRYST AL	OPUS	PRIME	FIRE3	TRIBE	TRIBE	CRYST AL	OPUS	PRIME	FIRE3
ETS %	47	51	46	56	49.1	51	64	62	69	69	68.2
PFS(m)	9.9/	9.7/	7.2/	9.3/	11.7/	12.7/		14.1/	11.9/	11.0/	9.7/
ETS+/-	6.1	7.4	7.2	5.7	8.3	10.0		7.3	5.7	5.7	5.8
ETS+/- ΔPFS	3.8	2.3	0	3.6	3.4	2.7		6.8	6.2	5.3	3.9
OS(m)	27.5/	24.1/	21.6/	25.1/	31.9/	35.8/		30.0/	26.0/	30.2/	38.3/
ETS+/-	17.8	18.6	17.8	16.6	21.2	22.4		18.6	15.7	10.7	20.5
ETS+/- ΔOS	9.7	5.5	3.8	8.5	10.7	13.4		11.4	10.3	19.5	17.8

2.2. 2 次治療の治療効果を予測するバイオマーカーと 1 次治療 BV による影響について

2 次治療において殺細胞性抗癌剤と抗 EGFR 抗体の併用療法もしくは BV との併用療法の効果を予測するバイオマーカーは明らかになっていない。WJOG6210G 試験では、heregulin や HGF、HER2、amphiregulin、betacellulin、EGF、EGFR、epiregulin、HB-EGF、TGF- α 、tenascin C、VEGF-A、FGF-basic、PDGF-BB、PIGF の血液中のリガンドタンパクレベルによる効果の違いが検討され、VEGF-A が中央値より低値であった患者では、FOLFIRI+Pmab 群において FOLFIRI+BV 群よりも OS が長いことが確認された(中央値 22.4 ヶ月 vs. 13.4 ヶ月, HR1.92, 95%CI [0.98-3.76])。また、EGF、EGFR、Epiregulin、HB-EGF、PDGF-BB、FGF-basic(FGF-2)や TGF- α が中央値より低値であった患者では抗 EGFR 抗体群が良好な結果を示した[1]。

このように 2 次治療開始前のリガンドのタンパクレベルによって分子標的治療薬の効果が異なる可能性がある。また、BV はリガンドのタンパクレベルに変化を与えることが報告され、細胞株を用いた基礎的なデータから、血管新生阻害薬の使用によって VEGF や FGF

といったリガンドの mRNA レベル、タンパクレベルの増加が示されている[8]。VEGF-A の上昇によって抗 EGFR 抗体に治療抵抗性を示すことも報告されている[9]。実際の臨床データにおいても 1 次治療に不応・不耐となった後の 2 次治療の抗 EGFR 抗体の有効性は、前治療における BV の使用の有無や BV の休薬期間によって異なることが報告されている[10, 11]。また、BV の休薬により VEGF-A のタンパクレベルが低下することが知られている[12]。これらのことから、1 次治療の BV の使用期間や休薬期間によってリガンドタンパクレベルの違いやそれによる 2 次治療での治療効果(腫瘍縮小効果や生存期間)に差が生じる可能性が考えられる。

さらに、2017 年欧州臨床腫瘍学会において、1 次治療(FOLFOX+BV)に不応・不耐となった切除不能再発結腸・直腸癌に対する FOLFIRI vs FOLFIRI+ラムシルマブ(RAM)を検討した RAISE 試験の後方視的な研究において、VEGF-D が高値(>115pg/ml)であった患者では、FOLFIRI+RAM 群で OS の延長を示し(中央値 11.5 ヶ月 vs. 13.9 ヶ月、HR0.73、p=0.0022)、VEGF-D が RAM の効果予測因子となる可能性が報告された[13]。そのため、RAM を含んだレジメンを選択するためのバイオマーカーとして期待される。ただし、2 次治療開始時点の VEGF-D のタンパクレベルによって、抗 EGFR 抗体併用レジメンと BV 併用レジメンの効果に違いがあるのかどうかは明らかになっていない。

以上のことから、本研究では WJOG6210G 試験の後方視的解析として、2 次治療レジメンにおける腫瘍の ETS、depth of response、最良総合効果と生存期間との関連、1 次治療における BV の使用状況による 2 次治療前のリガンドタンパクレベルへの影響、原発部位を含んだ患者背景因子と 2 次治療レジメンの有効性との関連、VEGF-D のタンパクレベルと治療効果や生存期間との関連などを検討することとした。

2.3. 研究デザイン

オキサリプラチン、BV を含む初回化学療法不応の KRAS 野生型進行再発結腸・直腸癌に対する FOLFIRI+ Pmab 併用療法 vs. FOLFIRI+BV 併用療法のランダム化第 II 相臨床試験(WJOG6210G)において各群の 2 次治療の治療効果(ETS、depth of response、最良総合効果)と生存期間(PFS, OS)との関連を、既知のデータならびに追加の臨床データ(PFS, OS)を収集し、後方視的に解析する。

また、VEGF-D の測定は、保存されている血清検体(50-100μl)を用いるが、すでに WJOG6210G 試験プロトコルの「9. バイオマーカーについての検討」項において、測定項目として VEGF が明記され、患者から同意も得られている。ただし、測定方法と測定施設を変更する(「9. バイオマーカーについての検討」を参照)。

2.4. 本研究の意義

切除不能進行再発結腸・直腸癌の 2 次治療では抗 EGFR 抗体ならびに血管新生阻害薬(BV、RAM、afibercept)の使用が可能であるが、RAS 遺伝子以外で治療の効果予測因子となるバイオマーカーはない。本研究によって 1 次治療と同様に ETS が得られた患者で PFS や OS

の延長が認められれば、治療開始後早期に知ることのできる ETS の有無は治療開始後の長期の効果予測マーカーとして使用することが可能である。2 次治療における Depth of response や最良総合効果と生存期間の関連を報告した重要なデータとなり得る。

また、VEGF-D が RAM の有力なバイオマーカー候補であり、開発が期待されている。ただし、VEGF-D タンパクレベルと RAM 以外の分子標的薬との関連は明らかではない。本研究において、2 次治療開始時点での VEGF-D タンパクレベルと抗 EGFR 抗体や BV 併用レジメンの効果との関連を明らかにすることは、VEGF-D が切除不能進行再発結腸・直腸癌の 2 次治療におけるバイオマーカーとして開発される上で重要なデータとなる。

2.5. 研究参加に伴って予想される利益と不利益の要約

本研究に参加した患者が得られるメリットはなく、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、本研究で測定する VEGF-D は、既存の検体を用いて、研究費によって測定するため、提供者に及ぼす医学的・経済的負担はない。

2.6. 予定登録数と研究期間

予定登録数：117 例

研究期間：2018 年 3 月 2 日から 2 年

3. 研究参加申込み

3.1. WJOG 施設登録

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

3.2. 参加申し込みと必要書類提出

- 1) 本研究の実施計画書が WJOG（常任）理事会で承認された後、WJOG が WJOG6210G 試験に症例登録のあった施設の施設代表ならびに施設連絡責任者に実施計画書と参加申込書を送付する。
- 2) 本研究に参加を希望する施設の代表医師は、参加申込書および試験実施計画書合意書、施設審査機関の審査に基づく施設の研究参加承認書を WJOG 宛に提出する
- 3) WJOG は施設の研究参加承認書のコピーを研究事務局に送付する。
- 4) WJOG は参加手続き完了を確認した後、当該施設より WJOG6210G 試験に登録された症例の登録番号を参加施設へ通知する。
- 5) 参加施設は、施設審査機関での規定に従い、本研究に協力可能な症例を WJOG データセンターへ登録する。

4. 患者の選択

4.1. 適格基準

WJOG6210G に登録された症例を適格とする。

4.2. 保管書類

- 1) 登録票原本
- 2) 登録結果通知

4.3. 注意事項

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

5. プロトコール治療計画

WJOG6210G の後方視的解析のため、治療計画は予定されない。

6. 予期される有害事象

WJOG6210G の後方視的解析のため、予期される有害事象は発生しない。

7. 評価項目・臨床検査(一部収集データ)

WJOG6210G で収集された既知のデータ及び新たなデータ収集を行う。下線部が今回追加で調査する項目である。

本研究で利用する試料・情報は、先行して実施された WJOG6210G へ登録された際に匿名化されたものを用いる。患者の同定や照会は、登録時に発行された登録番号および患者識別コードを用いて行われ、患者名など、第三者が患者を容易に識別できる情報が WJOG データベースに登録されることはない。

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

なお、試料・情報の提供に関する記録、届出書は、本研究計画書で代用することとするが、必要に応じて各施設での取り決めに従う。

7.1. 患者背景因子

- ・年齢、性別、PS、組織型、転移臓器部位、転移臓器個数、術後補助化学療法、腫瘍マーカー、RAS status、BRAF status、手術歴、既往歴、合併症
- ・1次治療歴(内容、投与開始日、終了日、増悪日、中止理由)、初回治療 BV の投与期間/休薬期間*
- ・原発部位(結腸(盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 状結腸)/直腸)。なお、原発部位が2部位以上に分かれる場合には、最も進行度(stage)の高い病変が優勢である部位とする。最初から遠隔転移を有し、原発部位が2部位以上存在する症例に関しては、壁深達度やリンパ節転移を加味し、より遠隔転移を来しうる病変を原発部位として報告する。原発部位が2部位にまたがる場合には、病変の主座とする部位を報告する。原発部位と進行度は大腸癌取扱い規約第8版に従う。
- ・*投与期間とは1次治療 BV の開始日から投与中止日までの期間とする。休薬期間とは1次治療 BV の投与中止日から WJOG6210G プロトコル治療投与開始日までの期間とする。なお、1次治療中の毒性による途中の休薬期間は、その後 BV が再開されていれば、休薬期間に含めない。日数は実数で示す。

7.2. 腫瘍縮小に関わる因子

- ・最良総合効果*
 - ・早期腫瘍縮小(Early tumor shrinkage; ETS)**
 - ・奏効の深さ(depth of response : DpR)***
- *RECISTv1.1 に準じるが、CR,PR の判定は必ずしも4週以上の効果持続期間の確定を必要としない。ただし、SD の判定には登録時から8週までの総合効果がSDであることを必要とする。
- **初回治療効果判定(8週時点)のCTにおいて腫瘍縮小割合の評価を行う。縮小割合が20%以上もしくは30%以上をETSとして解析を行う。
- ***試験治療中に認めた最大の縮小割合をDpRと定義する。

7.3. 試験治療について

- ・治療内容、投与開始日、終了日、治療中止理由、腫瘍マーカー。

7.4. 試験治療後の治療内容

- ・後治療の治療内容、投与開始日、終了日

7.5. 血清中のリガンドタンパクレベル

- ・各種のリガンドタンパクレベル(heregulin や HGF、HER2、amphiregulin、betacellulin、EGF、EGFR、epiregulin、HB-EGF、TGF- α 、tenascin C、VEGF-A、FGF-basic、PDGF-

BB、PIGF)

- ・ VEGF-Dの測定

7.6. 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、増悪が確認された画像検査日、あるいは、臨床で増悪と診断した日のいずれか早い日までの期間。追加調査により無増悪生存期間をアップデートする。

7.7. 全生存期間

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡までの期間。解析を行う時点で生存している患者や追跡不能例では最終生存確認日を打ち切りとする。追加調査により全生存期間をアップデートする。

8. 統計的事項

8.1. 統計解析手法

A 群と B 群のアップデートされたデータを用いて、本体試験(WJOG6210G)と同様に FAS および PPS を対象として PFS、OS を Kaplan-Meier method を用いて求める。

8.1.1. 主要評価項目について

各群の治療効果(初回治療効果判定(8 週)による CT 検査にて 20%以上(もしくは 30%以上)縮小した患者とそれ未満の患者、または、最良総合効果が 30%以上とそれ未満)とそれぞれの PFS,OS を算出する。有意差の検定を Log rank test で行う。また、Depth of response と PFS,OS との関連は Spearman 順位相関係数を用いて検討する。

8.1.2. 副次的評価について

- ・各群の 1 次治療での BV の使用期間/休薬期間を 3 ヶ月未満、3~6 ヶ月、6 ヶ月以上に層別化し、それぞれのリガンドのタンパクレベルを算出して、分散分析を用いて群間の検定を行う。
- ・各群の患者背景因子(原発部位も含む)と各群の PFS,OS との関連について COX 比例ハザードモデルを用いて、単変量・多変量解析を行う。
- ・リガンドタンパクレベルの中央値を cut-off とし、各群におけるリガンドタンパクレベルの high 群 vs low 群での PFS,OS を算出する。有意差の検定を Log rank test で行う。
- ・各群の 1 次治療での BV の使用期間/休薬期間を主要評価項目と同様に層別化し、VEGF-D タンパクレベルを算出して、分散分析を用いて群間の検定を行う。各群の VEGF-D タンパクレベルの中央値を cut-off とし、VEGF-Dhigh 群 vs low 群での PFS,OS を算出する。有意差の検定を Log rank test で行う。検体不良や検体不足などによって測定不能であった症例は除いて解析を行う。

なお、解析に関しては得られたデータによって最も適切な手法を用いる。そのため、データによっては、解析方法は上記の限りではない。

9. 追加バイオマーカーについての検討

9.1. 資料の種類と量

保存されている患者血清(50-100μl)を用いる。

9.2. 測定項目

VEGF-D

9.3. 測定方法

xMAP テクノロジーを用いたマルチプレックスアッセイシステムを用いて測定する。2種類の蛍光色素で段階染色した最大 50 種類の磁気ビーズアナライト(MILLIPLEX_{MAP})を用いて、試料(~25 μ L)を磁気ビーズアナライトとインキュベーションし標的タンパク質を磁気ビーズアナライトに特異的に結合させる。次に、ビオチン標識した検出抗体と反応させ、ストレプトアビジン-PE で蛍光標識後、2 種類のレーザーで磁気ビーズアナライトの識別と蛍光強度の定量を行うというものである。なお、今後の解析技術の進歩等により他の方法で測定することがあり得る。

本研究における測定については、G&G サイエンス株式会社にて実施され、検査結果が研究事務局に報告される。

検体測定機関：G&G サイエンス株式会社

体表取締役：阿部 由紀子

住所：〒960-1242 福島県福島市松川町美郷 4 丁目 1-1

TEL：024-537-2350

9.4. 手順と送付

各施設の倫理委員会が本研究の実施を承認された後、近畿大学医学部腫瘍内科学教室に保管されている血清検体を近畿大学医学部腫瘍内科学教室から G&G サイエンス株式会社へ凍結のまま送付する。輸送費用については WJOG が負担する。

9.5. 残余検体の取扱いと廃棄

VEGF-D を測定した後の残余検体については、G&G サイエンス株式会社から近畿大学医学部腫瘍内科学教室へ輸送され、保管される。保管される試料の破棄は、WJOG6210G 試験で定めた保存期間を過ぎた場合、試料等提供患者より同意の撤回があった場合、登録番号がラベルやコンピューターの異常などにより認識できなくなった場合、試料の取り違えや混入が起こるか、またはそれが強く疑われる場合、その他研究者が廃棄の必要性を認めた場合などに行われる。その際には、適切な場所で適切な方法を用いて、検体に付随する匿名化された番号などすべてのデータが再現・再利用不可能となる方法で、医療廃棄物として速やかに廃棄する。測定後に近畿大学医学部に返却された検体の二次使用は行なわない

9.6. 結果の取扱い

測定された VEGF-D の結果は WJOG ならびに研究事務局、日本医療研究開発機構委託研究開発費・革新的がん医療実用化研究事業の研究班へ伝えられ、研究事務局が解析を行う。デ

一々の保管はWJOGが行う。患者個人や各施設への結果開示は行わない。解析データについては検査結果を報告後、最低2年間保管した後、G&Gサイエンスの廃棄規定に従い、廃棄する。(印刷物は溶解処理、電子データはハードディスクから完全に削除する)

10. 倫理的事項

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(研究実施時における最新版を適用する)、および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号平成29年2月28日一部改正)に従い本研究を実施する。

また、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

10.1. 患者のプライバシーの保護

本研究では、「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、不利益を最小限に留めるように配慮する。本研究対象者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。本研究では、WJOGデータセンターが発行する識別番号のみを使用する。また、VEGF-Dを測定する施設に対しても血液検体と識別番号のみが提供されるため、個人情報特定されることはない。

10.2. 同意の取得

本研究は、既存のデータを収集し、解析する研究が主である。一部、VEGF-Dや追加臨床データを扱うが、WJOG6210G試験のプロトコルならびに同意説明文書にはVEGFを測定すること、データの2次治療について記載されており、患者からの同意も得られている。よって個別の同意取得は必要がないと判断する。ただし、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。各施設の研究機関の長により、オプトアウトが必要と判断された場合には、各施設のホームページ等で通知する。

10.3. 被験者およびその関係者からの相談に対する対応

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

10.4. 施設審査機関の承認

本研究は、本体研究であるWJOG6210G試験の既存データを利用し、臨床情報の追加収集、VEGF-Dの追加解析を行う。そのため、研究実施計画書はWJOG理事会の審査・承認

を受ける。WJOG6210G 試験に参加し、患者を登録した施設においては、研究実施計画書を各施設の倫理審査委員会の審査に提出し、承認を得る。

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

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

10.5. 解析情報の開示

本研究は、探索的研究であり、意義、精度、確実性の点で提供者に還元する情報として未成熟である。従って、提供者に解析結果は開示しない。

10.6. 施設の承認の年次更新

原則として、本研究承認の更新については、各施設の定めるところに従う。

年次更新承認書を WJOG へ提出する必要はない。

11. モニタリングと監査

11.1. モニタリング

本研究は付随研究であり、モニタリングは実施しない。

11.2. 監査

WJOG 施設監査の際、本研究を対象とすることがある。

監査の手順等は原則として JCTN-施設訪問監査ガイドラインに従う。

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

施設責任者、施設長、研究事務局と研究代表者、グループ代表者、WJOG 理事長に提出される。また、（常任）理事会に提出される。

12. 研究の品質管理および品質保証

12.1. データの品質管理

本研究の臨床データの安全性、正確性、信頼性を確保するため、WJOG は WJOG 標準手順書に従い、本研究の品質管理を実施し、その管理記録を記録・保存する。バイオマーカー測定については、研究事務局および G&G サイエンス株式会社が管理する。

12.2. データの品質保証

本研究の品質は、11 および 12-1 で得られる情報内で、これを保証する。

12.3. 記録の閲覧

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

12.4. データの取扱いおよび記録の保存

12.4.1. 症例報告書およびデータの取扱い

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

12.4.2. 記録の保存

以下に定める期日まで保管する。

1) 研究実施施設

研究の中止又は終了後 5 年が経過した日まで保管する。

保管責任者は、施設代表医師とする。

2) WJOG

研究の中止又は終了後 5 年が経過した日まで保管する。

保管責任者は、データセンター長とする。

13. 研究実施に関する変更、中止ならびに終了

13.1. 研究実施計画書の改訂

研究実施計画書の改訂の必要性を認めた場合、変更の妥当性および研究の評価への影響について、必要に応じ効果安全性評価委員会等と協議した上で改訂を行う。

WJOG は、協議の内容、改訂の有無およびその理由などを文書にて記録し、保管する。

WJOG は、研究実施計画書の改訂した内容を速やかに各施設代表医師に連絡する。各施設代表医師は、施設で定められた手続きを行う。

13.2. メモランダム

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

13.3. 研究実施計画からの逸脱等

各施設の施設代表医師または研究担当医師は、施設代表医師がWJOGとの事前の文書による合意および施設審査機関の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、研究実施計画書からの逸脱を行ってはならない。

ただし、患者の緊急の危険を回避するためのものであるなど医療上やむを得ない場合、この限りではない。

13.4. 研究実施中止および中断

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

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

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

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

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

14. 研究終了とその報告

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

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

本研究終了時は、WJOGより速やかにその旨を施設代表医師に通知する。

15. 研究の費用負担

15.1. 研究運営費用

本研究はWJOG運営資金および日本医療研究開発機構委託研究開発費・革新的がん医療実用化研究事業の研究分担金により運営される。また、2018年度の科研費を申請し、認められた場合は運営資金に含める。

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

1. 本研究に関わる研究者や WJOG 臨床研究を支援する者の利益相反は以下のうに管理する。
2. 施設代表医師あるいは研究担当医師等参加施設での診療において、本研究に関わる者の利益相反 については、参加施設の定めるところに従う。
3. 研究代表者や研究事務局、グループ代表者、理事長、データセンター長等 本研究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 臨床研究に関わる 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。

17. 研究結果の公表と成果の帰属

17.1. 結果の公表

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

17.2. 総括報告

総括報告は、発表した論文をもってこれに代えるものとする。

17.3. 知的財産権

本研究の実施計画書、登録票と症例報告書のデザイン、研究実施により作成したデータベースファイルおよびそこから得られる帳票類は WJOG に帰属する。ただし、新たに測定された VEGF-D のデータは WJOG ならびに日本医療研究開発機構委託研究開発費・革新的がん医療実用化研究事業の研究班に帰属する。

本研究の施行において特許権などを含む知的財産権が発生した場合は、WJOG と参加施設および資金提供者の間でその寄与度に応じて分配する。

17.4. データの二次利用

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

17.5. データの提供

研究終了後、規制当局の指示・指導もしくは関係企業などの希望により、匿名化された本試験データおよび帳票類を有償または無償で提供することがある。VEGF-D のデータは日本医療研究開発機構委託研究開発費・革新的がん医療実用化研究事業の研究班に提供される。

18. 研究計画の事前登録

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

19. 研究実施体制

19.1. 研究運営機関

西日本がん研究機構 (WJOG) が本研究を運営する。

WJOG は、がんに対する臨床研究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。

19.2. 研究依頼者

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

19.3. 研究代表者

医師名 : 中島 貴子

施設名 : 聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座

住所 : 〒216-0015 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1

Tel : 044-977-8111 FAX : 044-975-3755

E-mail : tnakajima@marianna-u.ac.jp

19.4. 研究事務局 (実施計画書内容に関する問合せ先)

医師名 : 伊澤 直樹

施設名 : 聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座

住所 : 〒216-0015 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1

Tel : 044-977-8111 FAX : 044-975-3755

E-mail : n2izawa@marianna-u.ac.jp.

19.5. プロトコール評価責任者

プロトコール評価委員長 武田 晃司 西日本がん研究機構

19.6. 登録および問合せ先

WJOG データセンター

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

データセンター責任者： 中村 慎一郎

19.7. 施設監査責任者

多田 弘人 吹田徳洲会病院

19.8. 統計解析責任者

山中 竹春 横浜市立大学医学部 臨床統計学

19.9. 安全性評価責任者

工藤 新三 大阪社会医療センター附属病院

WJOG 効果安全性評価委員一覧は別添とする。

19.10. 倫理審査責任者

福岡 正博 和泉市立病院

19.11. 実施施設および施設代表医師名

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

20. 文献

1. Shitara K, Yonesaka K, Denda T et al. Randomized study of FOLFIRI plus either panitumumab or bevacizumab for wild - type KRAS colorectal cancer - WJOG 6210G. Cancer science 2016; 107: 1843-1850.
2. Hecht JR, Cohn A, Dakhil S et al. SPIRITT: a randomized, multicenter, phase II study of panitumumab with FOLFIRI and bevacizumab with FOLFIRI as second-line treatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer. Clinical colorectal cancer 2015; 14: 72-80.
3. Hiret S, Borg C, Bertaut A et al. Bevacizumab or cetuximab plus chemotherapy after progression with bevacizumab plus chemotherapy in patients with wtKRAS metastatic colorectal cancer: A randomized phase II study (Prodige 18–UNICANCER GI). In. American Society of

Clinical Oncology 2016.

4. Heinemann V, Stintzing S, Modest DP et al. Early tumour shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *European Journal of Cancer* 2015; 51: 1927-1936.
5. Peeters M, Price T, Cervantes A et al. 546P Tumour Shrinkage And Response Outcomes During Second-Line Panitumumab (PMAB)+ Folfiri VS Folfiri Treatment. *Annals of Oncology* 2014; 25: iv186-iv187.
6. Stintzing S, Modest DP, Rossius L et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumor dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label, phase 3 trial. *The lancet oncology* 2016; 17: 1426-1434.
7. Arnold D, Lueza B, Douillard J-Y et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Annals of oncology* 2017; 28: 1713-1729.
8. Casanovas O, Hicklin DJ, Bergers G, Hanahan D. Drug resistance by evasion of antiangiogenic targeting of VEGF signaling in late-stage pancreatic islet tumors. *Cancer cell* 2005; 8: 299-309.
9. Vitoria-Petit A, Crombet T, Jothy S et al. Acquired resistance to the antitumor effect of epidermal growth factor receptor-blocking antibodies in vivo. *Cancer research* 2001; 61: 5090-5101.
10. Taniguchi H, Komori A, Narita Y et al. A short interval between bevacizumab and anti-epithelial growth factor receptor therapy interferes with efficacy of subsequent anti-EGFR therapy for refractory colorectal cancer. *Japanese journal of clinical oncology* 2016; 46: 228-233.
11. Derangere V, Fumet JD, Boidot R et al. Does bevacizumab impact anti-EGFR therapy efficacy in metastatic colorectal cancer? *Oncotarget* 2016; 7: 9309-9321.
12. Stefanini MO, Wu FT, Mac Gabhann F, Popel AS. Increase of plasma VEGF after intravenous administration of bevacizumab is predicted by a pharmacokinetic model. *Cancer research* 2010; 70: 9886-9894.
13. Tabernero J, Hozak R.R., Yoshino T et al. Analysis of angiogenesis biomarkers for ramucirumab (RAM) efficacy in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) from RAISE, a global, randomized, double-blind, Phase 3 study. *ESMO annual meeting 2017*; abstr555P.

21. 実施計画書改訂履歴

2017年12月08日	プロトコールコンセプト常任理事会承認
2018年03月02日	常任理事会承認 (ver. 1.00)