



West Japan Oncology Group  
西日本がん研究機構

WJOG6510G

Irinotecan、Oxaliplatin、フッ化ピリミジン系薬剤不応／不耐のKRAS 野生型切除不能・再発大腸がんに対するPanitumumab + Irinotecan 併用療法 対 Cetuximab + Irinotecan 併用療法のランダム化第II相試験

Randomized Phase II Study of Panitumumab + Irinotecan versus Cetuximab + Irinotecan in Patients Wild-Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer Following Treatment with Fluoropyrimidine, Irinotecan, and Oxaliplatin Chemotherapy

【WJOG 理事長】

中川 和彦  
近畿大学医学部附属病院 内科学腫瘍内科部門

【グループ代表者】

室 圭  
愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部

【研究実施責任者】

- ・ 医師名 坂井 大介
- ・ 施設名 大阪大学大学院医学系研究科 消化器癌先進化学療法開発学
- ・ 住所 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
- ・ Tel: 06-6879-2641      ・ Fax: 06-6879-2639
- ・ E-mail: dsakai@cfs.med.osaka-u.ac.jp

【研究事務局】

- ・ 医師名 坂井 大介
- ・ 施設名 大阪大学大学院医学系研究科 消化器癌先進化学療法開発学
- ・ 住所 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
- ・ Tel: 06-6879-2641      ・ Fax: 06-6879-2639
- ・ E-mail: dsakai@cfs.med.osaka-u.ac.jp

【バイオマーカー研究事務局】

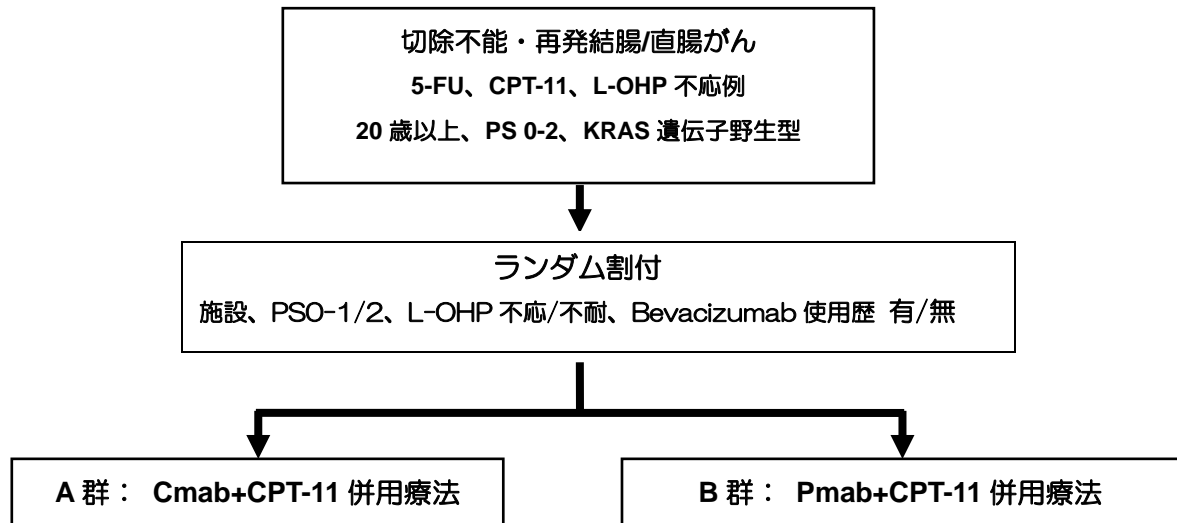
- ・ 医師名 谷口 浩也
- ・ 施設名 愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部
- ・ 住所 〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1 番 1 号
- ・ Tel: 052-762-6111      Fax: 052-764-2963
- ・ E-mail: h.taniguchi@aichi-cc.jp

2016 年 11 月 23 日 (実施計画書および関連書類) 理事会承認 (ver. 2.00)  
(実施計画書改訂履歴は最終頁に記載)

UMIN ID : UMIN000006643

## 0. 概要

### 0-1. シェーマ



### 0-2. 目的

フッ化ピリミジン系薬剤（5-FU）、Irinotecan（CPT-11）、Oxaliplatin（L-OHP）不応のKRAS野生型切除不能・再発結腸/直腸がんに対するPanitumumab + Irinotecan（Pmab+CPT-11）併用療法の有効性と安全性を探索的に検討するため、Cetuximab + Irinotecan（Cmab+CPT-11）併用療法を同時対照としたランダム化第II相試験を行う。

- ・primary endpoint：無増悪生存期間
- ・secondary endpoints：全生存期間、奏効割合、病勢コントロール割合、有害事象発生割合、バイオマーカー解析

### 0-3. 対象

フッ化ピリミジン系薬剤（5-FU）、Irinotecan（CPT-11）、Oxaliplatin（L-OHP）不応のKRAS野生型切除不能・再発結腸/直腸がん

### 0-4. 治療

#### 0-4-1. 治療レジメン

A群：

Cetuximab：毎週投与、初回400mg/m<sup>2</sup>、2回目以降250mg/m<sup>2</sup>

Irinotecan：2週毎、150mg/m<sup>2</sup>

B群：

Panitumumab：2週毎、6mg/kg

Irinotecan：2週毎、150mg/m<sup>2</sup>

ただし、CPT-11は、前治療で安全性の理由で減量を行なった症例は、A群、B群ともにその減量した投与量以下の投与量（120mg/m<sup>2</sup>もしくは100mg/m<sup>2</sup>のいずれかとする）で開始する。

#### 0-5. 適格基準 (抜粋)

- ① 組織学的に腺癌と確認されている根治切除不能な結腸/直腸がん (盲腸がんも含む)。
- ② CPT-11 に不応\*、かつ 5-FU、L-OHP に不応または不耐\*\*。  
\*不応：化学療法施行中または最終投与後 180 日以内の腫瘍の増悪または再発。  
\*\*不耐：アレルギー反応、神経毒性、またはその他の毒性の回復遅延などの安全性の理由による投与中止。
- ③ 腫瘍組織における KRAS の遺伝子変異検査 (codon 12, 13) が行われ、KRAS 変異を有しない (野生型) ことが確認されている。
- ⑤ ECOG performance status が 0-2。
- ⑥ 測定可能病変を有する (RECIST v1.1)
- ⑦ 主要臓器機能が保持されている症例。ただし、登録前 14 日以内に輸血、G-CSF 製剤などの造血因子製剤の投与を受けている症例は除く。(登録日から 14 日以内のデータで直近のものを登録に用いる。)  
\*適格基準の詳細より抜粋。本文を参照すること。

#### 0-6. 予定登録数/試験期間

- ・予定登録数：120 (各群 60) 例
- ・試験期間： 5 年間  
(登録期間：2011 年 12 月 20 日～2014 年 12 月 19 日 (3 年間)、追跡期間：最終症例登録後 1 年、解析期間：追跡期間終了後 2 年)

#### 0-7. 連絡先

##### ①試験内容に関する連絡先

研究事務局：坂井 大介 (大阪大学大学院医学系研究科)  
Tel: 06-6879-2641  
Fax: 06-6879-2639  
E-mail: dsakai@cfs.med.osaka-u.ac.jp

##### ②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)

##### ③バイオマーカー研究に関する連絡先

バイオマーカー研究事務局：谷口 浩也 (愛知県がんセンター中央病院)  
Tel : 052-762-6111  
Fax : 052-764-2963  
E-mail : h.taniguchi@aichi-cc.jp

**0-8. 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。バイオマーカー研究に関しては、WJOG運営資金および愛知県がんセンター中央病院薬物療法部の研究費で実施する。

## 【目次】

0. 概要	- 1 -
0-1. シェーマ	- 1 -
0-2. 目的	- 1 -
0-3. 対象	- 1 -
0-4. 治療	- 1 -
0-5. 適格基準 (抜粋)	- 2 -
0-6. 予定登録数/試験期間	- 2 -
0-7. 連絡先	- 2 -
0-8. 試験運営費用	- 3 -
1. 目的	- 7 -
2. 背景と根拠	- 8 -
2-1. 対象	- 8 -
2-2. 対象に対する標準治療	- 9 -
2-3. プロトコール治療	- 9 -
2-4. エンドポイントの設定根拠	- 12 -
2-5. 登録数・登録期間・追跡期間・解析期間	- 12 -
3. 本試験で用いる基準および定義	- 13 -
3-1. 病期分類基準	- 13 -
3-2. 根治度分類基準	- 13 -
3-3. 切除不能結腸/直腸がん	- 13 -
3-4. 切除不能再発結腸/直腸がん	- 13 -
4. 患者の選択	- 14 -
4-1. 適格基準	- 14 -
4-2. 除外基準	- 14 -
5. 登録	- 16 -
5-1. 登録前	- 16 -
5-2. 登録手順および注意事項	- 16 -
5-3. 登録連絡先	- 16 -
5-4. 登録時の割付と割付調整因子	- 16 -
6. プロトコール治療計画	- 17 -
6-1. 使用薬剤情報	- 17 -
6-2. 治療開始	- 17 -
6-3. 治療内容	- 17 -
6-4. 投与基準	- 20 -
6-5. 治療終了	- 22 -
6-6. 併用療法および支持療法	- 22 -
6-7. 後治療	- 23 -
6-8. スタディーカレンダー	- 23 -
6-9. 期間の定義	- 24 -
6-10. 観察、検査項目および実施時期	- 24 -
7. 安全性	- 27 -

7-1. 予測される副作用.....	- 27 -
7-2. 安全性の評価.....	- 27 -
7-3. 有害事象 (adverse event, AE) の定義.....	- 27 -
7-4. 有害反応 (adverse reaction, AR) の定義.....	- 27 -
7-5. 報告義務のある有害事象.....	- 27 -
7-6. 報告後の流れ.....	- 27 -
7-7. 効果安全性評価委員会における検討.....	- 27 -
7-8. 試験期間中の安全性評価.....	- 27 -
8. 有効性.....	- 28 -
8-1. 定義.....	- 28 -
9. 統計的事項.....	- 29 -
9-1. 解析対象集団.....	- 29 -
9-2. データの取扱い.....	- 29 -
9-3. 統計解析手法 (中間解析を含む).....	- 29 -
9-4. 中間解析.....	- 30 -
9-5. 目標症例数およびその設定根拠.....	- 30 -
10. バイオマーカー解析.....	- 32 -
10-1. 対象.....	- 32 -
10-2. 研究背景.....	- 32 -
10-3. 方法.....	- 32 -
10-4. 倫理的事項.....	- 34 -
10-5. 結果の解析方法.....	- 35 -
11. 試験報告.....	- 35 -
11-1. 登録番号.....	- 35 -
11-2. 症例報告書.....	- 35 -
11-3. 症例報告書の回収方法.....	- 36 -
11-4. 症例報告書の提出期限、回収時期.....	- 36 -
12. 倫理的事項.....	- 36 -
12-1. 患者のプライバシーの保護.....	- 36 -
12-2. 同意の取得.....	- 36 -
12-3. 説明文書による患者への説明事項.....	- 37 -
12-4. 説明文書および同意書の作成と改訂.....	- 37 -
12-5. 施設審査機関の承認.....	- 37 -
12-6. 施設審査機関承認の更新.....	- 38 -
12-7. 患者の健康被害に対する責任および補償.....	- 38 -
13. モニタリングと監査.....	- 39 -
13-1. モニタリング.....	- 39 -
13-2. モニタリングの報告.....	- 39 -
13-3. 監査 (WJOG 施設調査).....	- 39 -
14. 試験の品質管理および品質保証.....	- 39 -
14-1. データの品質管理.....	- 39 -
14-2. データの品質保証.....	- 39 -

14-3. 記録の閲覧.....	- 39 -
14-4. データの取扱いおよび記録の保存.....	- 39 -
15. 試験実施に関する変更、中止ならびに終了.....	- 40 -
15-1. 試験実施計画書の改訂.....	- 40 -
15-2. 試験実施計画からの逸脱等.....	- 40 -
15-3. 試験実施中止および中断.....	- 40 -
16. 試験終了の報告.....	- 41 -
17. 試験の費用負担.....	- 41 -
17-1. 試験運営費用.....	- 41 -
17-2. プロトコール治療に必要な費用.....	- 41 -
18. 利益相反 (Conflict of Interest : COI) に関する事項.....	- 41 -
18-1. 利益相反の管理.....	- 41 -
19. 試験成果の帰属と結果の公表.....	- 41 -
19-1. 結果の公表.....	- 41 -
19-2. 最終総括報告.....	- 41 -
19-3. データの提供.....	- 41 -
19-4. データの二次利用.....	- 41 -
19-5. 知的財産権.....	- 41 -
20. 試験計画の事前登録.....	- 42 -
21. 試験実施体制.....	- 42 -
21-1. 試験運営機関.....	- 42 -
21-2. 試験依頼者.....	- 42 -
21-3. 研究実施責任者.....	- 42 -
21-4. 研究事務局 (実施計画書内容に関する問合せ先) .....	- 42 -
21-5. 検体保管ならびに測定施設.....	- 43 -
21-6. 審査責任者.....	- 43 -
21-7. 登録および問合せ先.....	- 43 -
21-8. 施設調査責任者.....	- 43 -
21-9. 統計解析責任者.....	- 43 -
21-10. 安全性評価責任者.....	- 43 -
21-11. 倫理責任者.....	- 43 -
21-12. 実施施設および施設代表医師名.....	- 44 -
22. 文献.....	- 45 -
23. 実施計画書改訂履歴.....	- 48 -

## 1. 目的

フッ化ピリミジン系薬剤 (5-FU)、Irinotecan (CPT-11)、Oxaliplatin (L-OHP) 不応の KRAS 野生型切除不能・再発結腸/直腸がんに対する Panitumumab + Irinotecan (Pmab+CPT-11) 併用療法の有効性と安全性を探索的に検討するため、Cetuximab + Irinotecan (Cmab+CPT-11) 併用療法を同時対照としたランダム化第 II 相試験を行う。



## 2. 背景と根拠

### 2-1. 対象

#### 2-1-1. 対象疾患

5-FU、CPT-11、L-OHP 不応の KRAS 野生型切除不能・再発結腸/直腸がん

#### 2-1-2. 疫学的事項

本邦においては、2000 年の結腸/直腸がんによる死亡者数は 3.6 万人であり、肺がん、胃がんに次いで 3 番目に死亡者数の多いがんとなっている<sup>1)</sup>。本邦における結腸/直腸がんの罹患患者数は今後も増加する傾向であり、2020 年の罹患患者数は 15.4 万人に達し、最も多いがんになると予測されている<sup>1)</sup>。このため、大腸がんの治療法の開発はわが国にとっても重要な課題となっている。なおこれまでの報告から、化学療法対象の切除不能・再発大腸がん患者における腫瘍細胞の KRAS 遺伝子の野生型/変異型の頻度はおおむね 60%/40%である。

#### 2-1-3. 対象疾患の説明

早期の結腸/直腸がんは、内視鏡的切除や外科的切除により完治も可能であり、切除可能な病期においては内視鏡的切除や外科的切除が標準治療として位置づけられている<sup>2)</sup>。さらに遠隔転移を有する症例であっても、切除可能と判断される症例では転移巣の切除により一定の症例で治癒が得られることも報告されており、切除可能な場合は外科切除が行われることがある。一方、切除不能な遠隔転移を有する症例に対しては、全身化学療法が標準治療として位置づけられている<sup>2)</sup>。イリノテカン (irinotecan ; CPT-11)、オキサリプラチン (oxaliplatin ; L-OHP) が key drug として使用可能になり、5-fluorouracil (5-FU) しか有効薬剤のなかった時代に比べ、切除不能・再発大腸がんにおける生存期間は飛躍的に延長した。一次治療、二次治療としては、レボホリナート (LV) /5-FU 持続静注レジメンと L-OHP を組み合わせた FOLFOX 療法や、CPT-11 を組み合わせた FOLFIRI 療法が行なわれる。FOLFOX 療法の LV/5-FU 持続静注療法を経口フッ化ピリミジン薬剤であるカペシタビンに置き換えた、CapeOx 療法も 2009 年 9 月に我が国でも保険適応となり、汎用されている。また Grothey らは主要な第 III 相試験を検討することで、これらの 3 剤を組み合わせることにより MST が 20 か月を超えることが示され<sup>3)</sup>、5-FU、CPT-11、L-OHP の key drug をどの順番でもよいので十分に使い切ることが生存期間の延長に寄与すると考えられている。また、ベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブといった分子標的薬の登場で、さらに治療成績は向上した。

また今回試験薬剤として用いる Panitumumab (Pmab)、Cetuximab (Cmab) といった抗 EGFR (上皮成長因子受容体) 抗体の効果が、EGFR の下流に位置する KRAS 遺伝子変異例においてはみられないことを示唆する複数の報告が出された<sup>4-12)</sup>。すべての標準治療に不応性となった化学療法既治療例を対象に、best supportive care (BSC) と BSC + Cmab を比較した臨床第 III 相試験である NCIC CTG CO.17 試験でのレトロスペクティブな追加解析から、KRAS 遺伝子変異を有する患者群の奏効割合 (RR) は、Cmab 群、BSC 群でそれぞれ 1.2%、0%、無増悪生存期間 (PFS) の中央値は 1.8 ヶ月、1.8 ヶ月、生存期間中央値 (MST) は 4.5 ヶ月、4.6 ヶ月であった。一方、KRAS 遺伝子変異のない野生型患者群の RR は、Cmab 併用群、BSC 群でそれぞれ 12.8%、0%、PFS の中央値は 3.7 ヶ月、1.9 ヶ月、MST は 9.5 ヶ月、4.8 ヶ月、1 年生存率は 28.3%、20.1%であった<sup>11)</sup>。また同様に BSC と BSC + Pmab を比較した 20020408 試験におけるレトロスペクティブな解析においても、KRAS 遺伝子変異を有する対象における PFS は Pmab 群、BSC 群で各々 7.4 週、7.3 週と差を認めな

かったが、KRAS 遺伝子変異を有さない対象 (KRAS 遺伝子野生型) においては各々12.3週、7.3週 ( $p < 0.0001$ ) と Pmab 群で有意に PFS の延長を認めた<sup>12)</sup>。以上の知見から抗 EGFR 抗体の投与は KRAS 遺伝子変異のない症例に限定するという事で世界的なコンセンサスが得られている。

本邦においても、日本臨床腫瘍学会より「大腸がん患者における KRAS 遺伝子変異の測定に関するガイドランス」が作成された。KRAS 遺伝子検査法は、ダイレクトシーケンス法、Allele-specific PCR assay 法などが推奨されている<sup>13)</sup>。

#### 2-1-4. 対象集団選択の根拠

治癒切除不能な結腸/直腸がんに対して有効な細胞傷害性抗悪性腫瘍薬である 5-FU、CPT-11、L-OHP を用いた化学療法生存期間中央値は 2 年程度と予後不良であり、初回化学療法の PFS は 10-12 ヶ月程度、二次治療の PFS は 2-4 ヶ月に留まる。また、これらの抗悪性腫瘍薬抵抗例のうち KRAS 野生型症例に対しては、以下に示すように Cmab+CPT-11 併用療法 (もしくは Pmab 単独療法または Cmab 単独療法) が現在標準治療としてされているが、その効果は十分とは言えない。そのため適切な治療開発が重要な課題であると考え、5-FU、CPT-11、L-OHP 不応の KRAS 野生型切除不能・再発結腸/直腸がんを本試験の対象とした。

なお、本邦の Cmab の保険適応は EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌とされている。しかしながら、免疫染色での EGFR 発現と、抗 EGFR 薬との効果は相関しないことが、既に報告されているため<sup>14, 15)</sup>、本試験における適格規準において、あえて言及しないこととした。

#### 2-2. 対象に対する標準治療

下記「2-3-2 治療レジメン設定の根拠」に示したエビデンスに基づき、NCCN ガイドラインおよび本邦の大腸癌治療ガイドラインではそれまでに抗 EGFR 抗体を投与されていない 5-FU、CPT-11、L-OHP 不応の KRAS 遺伝子野生型切除不能・再発結腸/直腸がんに対しては下記の治療法を推奨している<sup>2, 16)</sup>。

併用療法に耐用可能な場合：Cmab+CPT-11 併用療法

併用療法に耐用不可能な場合：Pmab 単剤または Cmab 単剤

#### 2-3. プロトコール治療

##### 2-3-1. 治療レジメン

A 群：

Cetuximab：毎週投与、初回 400mg/m<sup>2</sup>、2 回目以降 250mg/m<sup>2</sup>。

Irinotecan：2 週毎、150mg/m<sup>2</sup>

B 群：

Panitumumab：2 週毎、6mg/kg

Irinotecan：2 週毎、150mg/m<sup>2</sup>

ただし、CPT-11 は、前治療で安全性の理由で減量を行なった症例は、その減量した投与量以下の投与量 (120mg/m<sup>2</sup> もしくは 100mg/m<sup>2</sup> のいずれかとする) で開始する。

##### 2-3-2. 治療レジメン設定の根拠

2-3-2-1. 対象集団に対する Pmab の効果

Pmab は EGFR に対する完全ヒト化 IgG2 モノクローナル抗体である<sup>17)</sup>。5-FU、CPT-11、L-OHP 不応

となった切除不能・再発結腸/直腸がんを対象とした Pmab と BSC との第 III 相比較試験 (20020408 試験) において RR が各々 10%、0% ( $p < .0001$ )、PFS が 2.0 ヶ月、1.8 ヶ月 ( $p < .0001$ )、MST が両群ともに約 6 ヶ月 ( $p = .81$ ) と報告された<sup>18)</sup>。本試験では BSC 群の 76% に後治療で Pmab が使用されたため MST の延長は認めなかったが、primary endpoint である PFS の有意な延長を認め、Pmab 単独療法は 5-FU、CPT-11、L-OHP 不応の切除不能・再発結腸/直腸がんの標準治療の一つとして認識されている。

#### 2-3-2-2. 対象集団に対する Cmab の効果

Cmab は EGFR に対するヒト・マウスキメラ化 IgG1 モノクローナル抗体である<sup>19)</sup>。5-FU、CPT-11、L-OHP に不応となった切除不能・再発結腸/直腸がんを対象とした Cmab と BSC との第 III 相比較試験 (NCIC CTG CO.17 試験) において RR が各々 6.6%、0% ( $p < .0001$ )、PFS が 1.9 ヶ月、1.8 ヶ月 ( $p < .0001$ )、MST が 6.1 ヶ月、4.6 ヶ月 ( $p = .005$ ) と生存期間の有意な延長を認めた<sup>20)</sup>。

さらに CPT-11 不応の切除不能・再発結腸/直腸がんを対象とした Cmab と Cmab+CPT-11 併用療法の第 II 相比較試験 (BOND1 試験) において RR が各々 10.8%、22.9% ( $p = .0074$ )、PFS が 1.5 ヶ月、4.1 ヶ月 ( $p < .0001$ )、MST が 6.9 ヶ月、8.6 ヶ月 ( $p = .48$ ) と、Cmab を投与する場合、CPT-11 不応例に対しても再度 CPT-11 を併用することにより抗腫瘍効果が上乘せされる可能性が示唆された<sup>21)</sup>。以上より、Cmab および Cmab+CPT-11 併用療法は 5-FU、CPT-11、L-OHP 不応の切除不能・再発結腸/直腸がんに対する標準治療の一つとして認識されている。

本邦では、設楽らが、KRAS 野生型の既治療大腸がん患者 30 例を対象とした Cmab+CPT-11 併用療法の第 II 相試験において、RR 30% (95% CI: 14.7-49.4%)、PFS 5.8 ヶ月 (95% CI: 4.1-7.6 ヶ月) であったと報告されている<sup>22)</sup>。

なお EPIC 試験においては、Fluoropyrimidine+L-OHP による 1 次治療が無効後の二次治療としての Cmab の投与は PFS の延長に寄与することが示された (Cmab+CPT-11 群 4.0 ヶ月 vs. CPT-11 群 2.6 ヶ月) が、OS では Cmab+CPT-11 群 10.7 カ月 vs. CPT-11 群 10.0 カ月と差がなかった<sup>23)</sup>。OS に差がみられなかった理由として、CPT-11 単独群の 46.9% が試験後、最終的に Cmab 投与を受けた可能性が挙げられている。このことから、二次治療ではなく三次治療から Cmab を併用しても許容されている。

[表. 二次治療以降の Cmax, Pmax の主な臨床試験における KRAS 野生型の成績]

試験	レジメン	対象	N	RR (%)	PFS (月)	OS (月)
EPIC <sup>24)</sup>	CPT-11 + Cmax	2 次治療	97	10.3	3.96	10.94
	CPT-11	KRAS WT	95	7.4	2.79	11.56
BOND-1 <sup>21)</sup> (全患者)	CPT-11 + Cmax	CPT failure	218	22.9	4.1	8.6
	Cmax	KRAS なし	111	10.8	1.5	6.9
NCIC CTG CO. 17 <sup>11)</sup>	Cmax	3 次治療	117	12.8	3.7	9.5
	BSC	KRAS WT	113	0	1.9	4.8
20050181 <sup>25)</sup>	FOLFIRI + Pmax	2 次治療	303	35	5.9	14.5
	FOLFIRI	KRAS WT	294	10	3.9	12.5
20020408 <sup>12)</sup>	Pmax	3 次治療	231	17	12.3w	8.1
	BSC	KRAS WT	232	0	7.3w	7.6
Cmax 国内臨床試験 <sup>26)</sup>	CPT-11 + Cmax	3 次治療 KRAS なし	39	30.8	4.1	8.8
Pmax 国内臨床試験 <sup>27)</sup>	Pmax	3 次以降 KRAS なし	52	13.5	16.2	-
設楽ら <sup>22)</sup>	CPT-11+Cmax	3 剤 failure KRAS wild	30	30.0	5.8m	12.5
GERCOR study <sup>28)</sup>	CPT-11 + Pmax	3 次治療 KRAS WT	61	32.8	6.0m	14.5

## 2-3-2-3. Pmax+CPT-11 併用療法

ASCO2011 において、KRAS 野生型大腸がんの 3 次治療例を対象に Pmax+CPT-11 併用療法の単アームの結果が報告され、PFS、OS の中央値がそれぞれ 6.0 ヶ月、14.5 ヶ月であった<sup>28)</sup>。主な Grade 3/4 の有害事象としては、ざ瘡様皮疹 18.0%、その他の皮疹 16.4%、下痢 14.8%であった。またスペインでは SPECTRA 試験が Pmax+CPT-11 併用療法の単アーム試験として進行中である。しかしながら Cmax と直接比較をした試験はなく、本試験の対象に対する標準治療とは成り得ていないため、今回本併用療法をプロトコル治療として評価することとした。

また 5-FU 不応例 (2 次治療例) を対象とした FOLFIRI と FOLFIRI+Pmax 併用療法の第 III 相比較試験 (20050181 試験) が報告されている<sup>25)</sup>。本試験で抗腫瘍効果は KRAS 遺伝子野生型において各々 RR は 10%、35% ( $p < 0.001$ )、PFS は 3.9 ヶ月、5.9 ヶ月 ( $p = 0.004$ )、MST は 12.5 ヶ月、14.5 ヶ月 ( $p = 0.12$ ) と primary endpoint の一つである PFS の有意な延長を認めた。また、有害事象は Grade 3/4 の皮疹 (37%、2%)、下痢 (14%、9%)、口内炎 (8%、3%) の発生頻度が FOLFIRI+Pmax 併用療法群で高いものの十分耐用可能であったと報告されており、これら 2 試験からも Pmax+CPT-11 併用療法の安全性は担保されていると考えられる。

## 2-3-2-4. Pmax と Cmax の差違

Pmax および Cmax は同じ抗 EGFR 抗体ではあるが、ヒト・マウスキメラ化抗体である Cmax では重度の infusion reaction (IR) の発現頻度が 5%未満と報告されており抗ヒスタミン剤の前投与が必須であるが、完全ヒト化抗体である Pmax では重度の IR の発生頻度は 1%未満と少なく抗ヒスタ

ミン剤の前投与は原則必要ない。また、標準的な投与間隔、投与時間はCmabでは毎週投与、初回2時間、2回目以降1時間であるのに対し、Pmabでは隔週投与、1時間で行える。以上より、PmabはCmabと比較して重篤なIRの発現頻度は少なく、抗ヒスタミン剤の前投与が原則必要なく、投与間隔が延長および投与時間が短縮されることから、より安全で簡便な治療法である可能性が示唆される。

#### 2-3-2-5. 本試験の意義

上記のとおり、対象集団に対する標準治療はCmab+CPT-11併用療法である。これまでのCmabとPmabの報告は、それぞれの薬剤のon/offの比較試験が行われているのみであり、CmabとPmabを直接比較した試験の報告はない。上述の「2-3-2-4. PmabとCmabの差違」で示したとおり、CmabをPmabに置き換えることでより安全で簡便な治療法になり得ると考えられる。そこで、Pmab+CPT-11併用療法の有効性が、Cmab+CPT-11併用療法と少なくとも同等であることを証明すれば、Pmab+CPT-11併用療法は標準療法のひとつとして受け入れられるものと考えられる。そこで、今回プロトコル治療群であるPmab+CPT-11併用療法が、第III相試験を行うのに十分な有効性と安全性を有するかどうかを、Cmab+CPT-11併用療法を対照群としたランダム化第II相試験を考案した。

#### 2-4. エンドポイントの設定根拠

- ・ primary endpoint : 無増悪生存期間
- ・ secondary endpoints : 全生存期間、奏効割合、病勢コントロール割合、有害事象発生割合、バイオマーカー解析

本試験はPmab+CPT-11併用療法の有効性がCmab+CPT-11併用療法に劣らないことを示すためのランダム化第II相試験である。PFSをprimary endpointに設定することで、OSよりも早期に結果を導くことができるため、III相試験に進めるか否かの判断を早く行うことができる。

#### 2-5. 登録数・登録期間・追跡期間・解析期間

- ・ 目標登録数 : 120例  
(登録期間 : 2011年12月20日～2014年12月19日 3年間)  
(追跡期間 : 最終症例登録日より1年)  
(解析期間 : 追跡期間終了後2年)

### 3. 本試験で用いる基準および定義

#### 3-1. 病期分類基準

進行度 (Stage) は大腸癌取り扱い規約 7 版補訂版 (2009 年 1 月) に準じる。

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

#### 3-2. 根治度分類基準

根治度は大腸癌取り扱い規約 7 版補訂版 (2009 年 1 月) に準じる。

根治度 A (Cur A) : Stage 0、Stage I、Stage II、Stage III で R0 の場合。

根治度 B (Cur B) : すべての Stage の R1、または Stage IV で R0 の場合。

根治度 C (Cur C) : R2 の場合。

#### 3-3. 切除不能結腸/直腸がん

以下の 1)、2) 両者を満たすものを「切除不能結腸/直腸がん」とする。

- 1) 画像上もしくは理学所見など臨床的に、または手術所見により Stage IV の結腸/直腸がんと診断される。
- 2) 画像上もしくは理学所見など臨床的に根治度 B の手術が不可能と判断された症例、または根治術を試みたが根治度 C に終わった症例 (試験開腹も含む)。

#### 3-4. 切除不能再発結腸/直腸がん

以下の 1) ~3) すべてを満たすものを「切除不能再発結腸/直腸がん」とする。

- 1) 過去に結腸/直腸がんに対して根治度 A もしくは根治度 B の手術を受けた。
- 2) 根治術後、画像上もしくは理学的所見など臨床的に再発が確認されている。
- 3) 画像上もしくは理学所見など臨床的に再発巣に対する根治度 B の手術が不可能と判断された症例、または再発巣切除術を試みたが根治度 C に終わった症例 (試験開腹も含む)。

## 4. 患者の選択

### 4-1. 適格基準

以下のすべての条件を満たすものとする。

- 1) 組織学的に腺癌と確認されている根治切除不能な結腸/直腸がん（盲腸がんも含む）。
- 2) CPT-11 に不応\*、かつ 5-FU、L-OHP に不応または不耐\*\*。  
\*不応：化学療法施行中または最終投与後 180 日以内の腫瘍の増悪または再発。  
\*\*不耐：アレルギー反応、神経毒性、またはその他の毒性の回復遅延などの安全性の理由による投与中止。
- 3) 腫瘍組織における KRAS の遺伝子変異検査（codon 12, 13）が行われ、KRAS 変異を有しない（野生型）ことが確認されている。
- 4) 同意取得時年齢が 20 歳以上。
- 5) ECOG performance status (PS) が 0-2。
- 6) 測定可能病変を有する。(RECIST v1.1)
- 7) 主要臓器（骨髄、心、肺、肝、腎など）に高度な障害がなく、治療開始時の臨床検査が以下の基準を満たしている。ただし、登録前 14 日以内に輸血、G-CSF 製剤などの造血因子製剤の投与を受けている症例は除く。  
(登録日から 14 日以内のデータで直近のものを登録に用いる。登録日を基準とし、2 週間前の同一曜日は可)
  - ① 好中球数：1,500 /mm<sup>3</sup> 以上
  - ② 血小板数：100,000 /mm<sup>3</sup> 以上
  - ③ 血色素量：8.0 g/dl 以上
  - ④ 総ビリルビン：1.5 mg/dl 以下
  - ⑤ AST、ALT：100 IU/L 未満（ただし、肝転移症例においては 200IU/L まで許容する）
  - ⑥ クレアチニン：1.5 mg/dl 以下
- 8) 登録日から 90 日以上生存が期待される。
- 9) 本試験登録前に試験内容の十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意が得られている。

### 4-2. 除外基準

以下の項目のいずれかに該当する症例は除外する

- 1) 前治療として C1ab および P1ab の投与歴を有する症例
- 2) 前治療として、CPT-11 の最終投与量が 100mg/m<sup>2</sup> 相当量未満で投与されている症例
- 3) 活動性の重複がん\*<sup>1</sup> を有する症例
- 4) 重篤な合併症\*\*<sup>2</sup> を有する症例
- 5) 処置を要する局所または全身性の活動性感染症を合併している症例
- 6) コントロール不能な下痢（十分な治療下で日常生活に支障のある下痢）を有する症例
- 7) 中等量の腹水、胸水のある症例
- 8) 重篤な薬物過敏症の既往歴のある症例
- 9) ステロイド剤の継続的な全身投与を受けている
- 10) CPT-11 との併用禁忌である硫酸アタザナビルを投与中の症例
- 11) 繰り返し輸血を要する消化管新鮮出血を認める症例

- 12) 臨床上問題となる精神疾患により本試験への登録が困難と判断される
  - 13) 症状を有する中枢神経系転移のある症例
  - 14) 妊婦、授乳婦、現在妊娠している可能性がある女性、または避妊する意思がない症例
  - 15) その他、試験担当医師が不相当と判断した症例
- ※1 活動性の重複がんとは、無病期間が5年以内の同時性重複がんおよび異時性重複がんであり、局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ（上皮内癌）もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんを含めないこととする（同時性、異時性の多発大腸がんは除外対象とはならない）
- ※2 消化管出血、腸管麻痺、腸閉塞、間質性肺炎または肺線維症、治療を要する虚血性心疾患や不整脈、心不全、腎不全、肝硬変、緑内障、コントロール困難な糖尿病など



## 5. 登録

### 5-1. 登録前

施設代表医師は、参加申込書をデータセンター宛に提出した後、試験実施計画書および説明文書が施設審査機関に承認されたことを示す文書をデータセンターに FAX 送信する。

データセンターは受領した書類の内容を確認した後、登録を受付ける。

また、データセンターはその写しを研究事務局に送付する。

### 5-2. 登録手順および注意事項

#### 5-2-1. 登録手順

対象患者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、登録票に必要な事項をすべて記入の上、データセンターに登録票を FAX 送信する。FAX した登録票は施設において保管すること。

データセンターは、適格性を確認し、割付を実施した後、登録番号、治療群および薬剤投与量を明記した「登録結果通知」を登録医師宛てに発行する。この送付をもって登録とする。

#### 5-2-2. 注意事項

1) データセンターから送付された「登録結果通知」は、登録施設にて保管する。

2) 一度登録された患者は、登録取消しされない（データベースから抹消されない）。

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。

誤登録および重複登録が判明した場合は、速やかにデータセンターに連絡する。

3) 登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は藤本式による参考量である。必ず施設採用の計算式で確認の上、投与量を決定する。

### 5-3. 登録連絡先

WJOG データセンター

TEL : 06-6633-7400

FAX : 06-6633-7405

E-mail : [datacenter@wjog.jp](mailto: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）

### 5-4. 登録時の割付と割付調整因子

割付は、割付調整因子における群間の症例数のアンバランスを最小限におさえられるよう治療群を決定する方法（最小化法）を用いる。

割付調整因子は、

①施設、②PS の 0-1/2、③L-OHP 中止理由の不应/不耐、④Bevacizumab 使用歴の有/無とする。

各治療群は、データセンターにおいて割付けられる。

## 6. プロトコール治療計画

### 6-1. 使用薬剤情報

本試験で使用する薬剤は、医療機関において使用されている市販薬を使用するものとする。各薬剤の一般名と略名を表に記す。

略名	一般名
CPT-11	塩酸イリノテカン
Cmab	セツキシマブ
Pmab	パニツムマブ

### 6-2. 治療開始

#### 6-2-1. 治療開始規定

原則として登録日から7日以内（同一曜日は可）にプロトコール治療を開始する。祝祭日による遅延は許容する。前治療の最終投与日からは、少なくとも7日間以上の休薬を設ける。治療開始前7日以内（同一曜日は可）にPSを含む臨床所見および臨床検査値が、適格基準を満たしていることを確認すること。抵触している場合は回復まで治療開始を延期する。

#### 6-2-2. 治療前中止

登録日より15日以上（登録日より2週後の同一曜日は治療開始可）経っても治療を開始できない場合は原則として治療前中止とする。祝祭日による遅延は許容する。

### 6-3. 治療内容

個々の薬剤の投与方法は、添付文書に準拠する。  
投与スケジュールは、試験実施計画書を遵守すること。

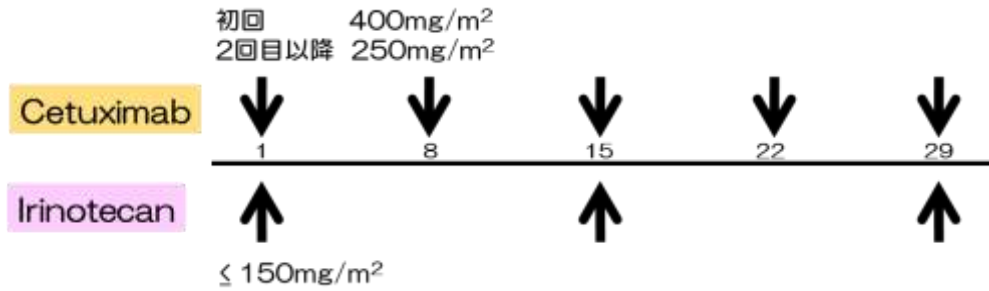
#### 6-3-1. A群：Cmab+CPT-11 併用療法

2週（14日）を1コースとして、以下のレジメンを「6-5-1. プロトコール治療中止」に該当するまで治療を継続する。CPT-11の投与が延期された場合は、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。初回治療以降は、前回の投与から2週間後（ただし、祝祭日などによる延期は可とする。1日間の短縮も可とする）に投与する。また、体重変動に伴う投与量の変更は施設に一任する。

Cetuximab：毎週投与、初回 400mg/m<sup>2</sup>、2回目以降 250mg/m<sup>2</sup>

Irinotecan：2週毎、150mg/m<sup>2</sup>

ただし、CPT-11は、前治療で安全性の理由で減量を行なった症例は、その減量した投与量以下の投与量（120mg/m<sup>2</sup>もしくは100mg/m<sup>2</sup>のいずれかとする）で開始する。



#### 6-3-1-1. Cetuximab の投与方法

- ① Cetuximab は原則的に毎週 (day1, day8) に投与する。
- ② Cxab の投与は、CPT-11 の投与に関わらず、「6-4-1. 2 コース目以降 各コース投与基準」を満たしていれば、day15, day22, day29…と行う。
- ③ 1 コース目の day1 は 400mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 2 時間かけて、2 回目以降は 250mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 1 時間かけて点滴静注する。
- ④ 本剤投与時にあらわれることがある infusion reaction を軽減させるため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤および副腎皮質ホルモン剤の前投薬を行うことが推奨される。
- ⑤ 投与時に CTCAE v4.0 の grade3 以上の infusion reaction が発現した場合には、プロトコール治療を中止する。
- ⑥ 投与時に CTCAE v4.0 の grade2 以下の infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を一旦中断し、症状に応じてアドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等による治療を行う。症状軽快後は、患者の様子を慎重に観察し、投与再開の可否を検討する。本剤投与を再開する場合は、投与速度を減じて (1/2 の速度程度) 慎重に投与する。その後の全ての投与においても減速した投与速度で投与する。なお、投与速度を減速した後に再度 infusion reaction が発現した場合にはプロトコール治療を中止する。

#### 6-3-1-2. CPT-11 の投与方法

- ① CPT-11 は、「6-4-1. 2 コース目以降 各コース投与基準」に従って隔週投与する。
- ② CPT-11 単独投与は行わない。
- ③ 遺伝子多型 (UGT1A1\*6, UGT1A1\*28) について、いずれかをホモ接合体 (UGT1A1\*6/\*6, UGT1A1\*28/\*28) またはいずれもヘテロ接合体 (UGT1A1\*6/\*28) としてもつことが判明した症例は、毒性に十分注意し投与する。

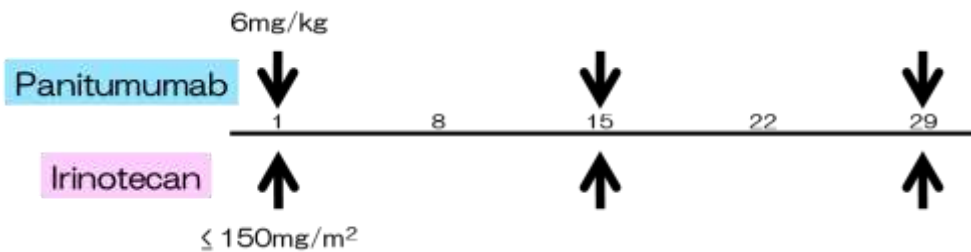
### 6-3-2. B群：Pmab+CPT-11 併用療法

2週（14日）を1コースとして、以下のレジメンを「6-5-1. プロトコール治療中止」に該当するまで治療を継続する。延期された場合は、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。初回治療以降は、前回の投与から2週間後に投与する（ただし、祝祭日などによる延期は可とする。1日間の短縮も可とする）。また、体重変動に伴う投与量の変更は施設に一任する。

Panitumumab：2週毎、6mg/kg

Irinotecan：2週毎、150mg/m<sup>2</sup>

ただし、CPT-11は、前治療で安全性の理由で減量を行なった症例は、その減量した投与量以下の投与量（120mg/m<sup>2</sup>もしくは100mg/m<sup>2</sup>のいずれかとする）で開始する。



#### 6-3-2-1. Panitumumab の投与方法

- ① Pmab は原則的に隔週に投与する。
- ② Pmab の投与は、CPT-11 の投与に関わらず、「6-4-1. 2コース目以降 各コース投与基準」を満たしていれば、Pmab のみの投与は行う。
- ③ Infusion reaction を軽減させるための抗ヒスタミン剤や副腎皮質ホルモン剤の前投薬については、必要に応じて投与を検討する。
- ④ 投与時に CTCAE v4.0 の grade3 以上の infusion reaction が発現した場合には、プロトコール治療を中止する。
- ⑤ 投与時に CTCAE v4.0 の grade2 以下の infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を一旦中断し、症状に応じてアドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等による治療を行う。症状軽快後は、患者の様子を慎重に観察し、投与再開の可否を検討する。本剤投与を再開する場合は、投与速度を減じて（1/2 の速度程度）慎重に投与する。その後の全ての投与においても減速した投与速度で投与する。なお、投与速度を減速した後に再度 infusion reaction が発現した場合にはプロトコール治療を中止する。

#### 6-3-2-2. CPT-11 の投与方法

- ① CPT-11 は、「6-4-1. 2コース目以降 各コース投与基準」に従って隔週投与する。
- ② CPT-11 単独投与は行わない。
- ③ 遺伝子多型（UGT1A1\*6、UGT1A1\*28）について、いずれかをホモ接合体（UGT1A1\*6/\*6、UGT1A1\*28/\*28）またはいずれもヘテロ接合体（UGT1A1\*6/\*28）としてもつことが判明した症例は、毒性に十分注意し投与する。

#### 6-4. 投与基準

##### 6-4-1. 2コース目以降 各コース投与基準

各薬剤の次コースの開始日投与前または投与前日に、以下の基準をすべて満たすことを確認後に治療を開始する。基準を1項目でも満たしていない場合は、投与を延期し、症状および検査値が回復次第、投与を開始する。

延期された場合は、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。

なお、Cmab または Pmab の最終投与から 29 日以内に投与を開始できない場合は、プロトコール治療を中止する。基準を満たしても Cmab または Pmab の最終投与から 30 日以降の投与は不可とする。ただし、祝祭日などによる遅延は許容する。

##### 6-4-1-1. CPT-11 投与基準

項目	CPT-11 投与開始基準
好中球数	1,200 /mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	75,000 /mm <sup>3</sup> 以上
AST (GOT)	100 U/L 以下 (ただし、肝転移症例においては 200 U/L まで許容する)
ALT (GPT)	100 U/L 以下 (ただし、肝転移症例においては 200 U/L まで許容する)
総ビリルビン	1.5 mg/dL 以下
血清クレアチニン	1.5 mg/dL 以下
下痢、口腔粘膜炎	Grade 1 以下
その他非血液毒性 (ただし、便秘、食欲不振、悪心、脱毛、手掌・足底発赤知覚不全症候群、味覚異常、疲労、臨床検査値異常、末梢性感覚ニューロパチー、皮膚毒性を除く)	Grade 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が必要と判断した場合には延期できる (症例報告書に理由を明記すること)

Grade4 の非血液毒性が発現した場合は、中止基準に該当する。詳細は「6-5-1. プロトコール治療中止」を参照すること。

##### 6-4-1-2. Cmab および Pmab の投与基準

項目	投与開始基準
皮膚毒性 (ざ瘡様皮疹、皮膚乾燥、爪囲炎、その他)	Grade 2 以下
注入に伴う反応	Grade 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が必要と判断した場合には延期できる (症例報告書に理由を明記すること)

Grade4 の非血液毒性が発現した場合は、中止基準に該当する。詳細は「6-5-1. プロトコール治療中止」を参照すること。

A 群、B 群ともに、CPT-11 の投与基準のみを満たさない場合は Cmab もしくは Pmab のみを投与する。次回の CPT-11 の投与は、Cmab、Pmab 投与日に合わせ、CPT-11 単独投与は行わない。

#### 6-4-2. 2コース目以降 投与量変更基準

前コースにおいて以下の有害反応が認められた場合は、次コース投与量を以下の基準に従い変更する。

それぞれの薬剤の減量は、それぞれの減量規準に従って独立して行うこととする。

CPT-11 が有害事象のため 80mg/m<sup>2</sup> 未満への減量が必要な場合は、CPT-11 の投与を中止する。その場合は、Cmab または Pmab の単独投与を行い、プロトコール治療は継続する。

Cmab または Pmab が、レベル-2 よりさらに減量が必要な場合、もしくは皮膚毒性が Cmab または Pmab の最終投与から 29 日目になっても Grade2 以下に回復しない場合は、試験を中止する。

例) Cmab+CPT-11 (150mg/m<sup>2</sup> の場合) 併用療法→CPT-11 の 4 回目の減量→Cmab のみ継続  
Cmab+CPT-11 併用療法→Cmab の 3 回目の減量→プロトコール治療中止

##### 6-4-2-1. CPT-11 の減量基準

項目	Grade	CPT-11 の用量調節
好中球数、血小板減少数	4	1 レベル減量
発熱性好中球減少症、感染、悪心、嘔吐、下痢、疲労	3	
担当医が有害事象のため減量が必要と判断した場合	—	

##### 6-4-2-2. CPT-11 の投与レベル

レベル	CPT-11		
初回投与量	150 mg/m <sup>2</sup>	120 mg/m <sup>2</sup>	100 mg/m <sup>2</sup>
-1	120 mg/m <sup>2</sup>	100 mg/m <sup>2</sup>	80 mg/m <sup>2</sup>
-2	100 mg/m <sup>2</sup>	80 mg/m <sup>2</sup>	0 mg/m <sup>2</sup> (中止)
-3	80 mg/m <sup>2</sup>	0 mg/m <sup>2</sup> (中止)	
-4	0 mg/m <sup>2</sup> (中止)		

##### 6-4-2-3. Cmab および Pmab の減量基準

Grade 3 以上の皮膚毒性	減量レベル
初回発現時	減量せず
2 回目以降発現時	1 レベル減量

##### 6-4-2-4. Cmab および Pmab の投与レベル

レベル	Cmab	Pmab
初回投与量	250 mg/m <sup>2</sup>	6 mg/kg
-1	200 mg/m <sup>2</sup>	4.8 mg/kg
-2	150 mg/m <sup>2</sup>	3.6 mg/kg
-3	プロトコール治療中止	プロトコール治療中止

## 6-5. 治療終了

### 6-5-1. プロトコール治療中止

以下の基準に該当した場合にプロトコール治療中止とする。

- ① プロトコール治療が無効と判断された場合
- ② プロトコール治療が継続できない場合
  - 1) Grade4 の非血液毒性が認められた場合  
\*非血液毒性：CTCAE v4.0における下記以外の有害事象を指す  
「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」  
「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」
  - 2) Cmab または Pmab の最終投与から 29 日以内に開始基準を満たさない場合。ただし、祝祭日による遅延は許容する。
  - 3) Cmab または Pmab が減量基準に準じ、3 回以上の減量が必要となった場合
  - 4) Cmab または Pmab による Grade 3 以上の infusion reaction が発現した場合
  - 5) Cmab または Pmab による infusion reaction のために投与速度を減速した後、再度 infusion reaction が発現した場合
  - 6) 担当医師または施設代表医師が安全性を考慮し、プロトコール治療を継続できないと判断した場合
- ③ 治癒切除が見込めるようになった場合
- ④ 患者がプロトコール治療中止を申し出た場合（有害事象との関連が否定できない理由による）
- ⑤ 患者がプロトコール治療中止を申し出た場合（有害事象との関連が否定できる理由による）
- ⑥ 患者がプロトコール治療中止を申し出た場合（同意の撤回）
  - \*同意の撤回は今後のデータ収集が不可能となる。
  - 治療拒否または同意撤回のどちらであるか患者の意思を十分確認すること。
- ⑦ プロトコール治療中に死亡した場合
- ⑧ 登録後、不適格が判明しプロトコール治療続行が患者の不利益になると判断された場合
- ⑨ プロトコール治療期間中の何らかの事情による転院

## 6-6. 併用療法および支持療法

### 6-6-1. 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。行わなかった場合も逸脱とはしない。

- 1) G-CSF

G-CSF は保険適応に従って投与してよい。予防的投与は行わない。

- 2) 制吐剤

5-HT3 拮抗剤、NK1 受容体拮抗剤、副腎皮質ホルモン、メトクロプラミド等を症状に応じ投与する。

- 3) 下痢発現時の対症療法

水分・電解質バランスに十分注意しながら、必要に応じて適切な補液を行う。また、慎重な観察の上で必要な場合は塩酸ロペラミドなどの止痢剤の投与も検討する。

## 4) 皮膚毒性に対する対処療法

皮膚毒性に対しては、対症的に、もしくは予防的に適切な処置を行うことが推奨される。Grade3以上は皮膚科専門医の受診が望ましい。

## 5) HBs 抗原陽性例に対する検査と支持療法

HBs 抗原陽性例では、ステロイドの投与や化学療法により、B型肝炎ウイルス (HBV) の急激な増殖 (再活性化: reactivation) が起こり、致命的な重症肝炎が発症する可能性がある。化学療法開始前に、検査、および抗ウイルス薬などの支持療法を行うことが望ましい。化学療法開始および抗ウイルス薬投与に際し、肝臓専門医にコンサルトすることを強く推奨する。

## 6) その他

ビスホスホネート系薬剤、合併症に対する治療薬、モルヒネなどの症状緩和を目的とした治療薬の併用は用いている抗がん剤との相互作用がない限り可能とする。

## 6-6-2. 許容されない併用療法・支持療法

プロトコール治療に影響がある治験薬は許容しない。

また、プロトコール治療に影響がある抗がん剤、BRM 製剤 (G-CSF 製剤を除く)、ホルモン剤、放射線療法、温熱療法も許容しない。なお、硫酸アタザナビル (レイアタツ) は併用禁忌薬である。その他の併用注意薬に関しては、添付文書を参照とする。

## 6-7. 後治療

原則としてプロトコール治療を終了した後は、原疾患の悪化を確認するまでは、原疾患に対する治療は実施しない。ただし、患者の希望および利益を優先する場合にはこの限りではない。その際、理由を症例報告書に明記すること。

## 6-8. スタディーカレンダー

項目	登録前	プロトコール治療期間			追跡期間
		2週毎	4週毎	6週毎	
同意取得	●				
患者背景	●				
X線写真	●	○			○
胸腹部 CT *1	●			●	○*2
脳 CT または 脳 MRI	○	○			○
心電図	●	○			○
身長、体重	●	○			○
血圧	●	●			○
PS	●	●			○
臨床所見	●	●			○
血算	●	●			○



血液生化学	●	●			○
腫瘍マーカー	●		●		○

●：必須

○：日常診療に準じ、必要に応じて行う。

\*1：個別に行うことも許容する。

\*2：PD以外の理由で中止された場合は、●（必須項目）として6週毎（-1週から+1週）に検査をする。

### 6-9. 期間の定義

本試験の期間に関して以下に定義する。

試験期間	登録開始日から解析期間終了まで
登録期間	登録開始日から最終登録日まで
追跡期間	最終登録日から1年後まで
解析期間	追跡期間終了から2年後まで

### 6-10. 観察、検査項目および実施時期

#### 6-10-1. 登録前検査および評価項目

##### 1) 患者背景

- a) 患者識別コード（患者識別コードについては「11-1」を参照。）
- b) イニシャル（「\*（アスタリスク）」「仮イニシャル」で代用可）
- c) 生年月日（「\*（アスタリスク）」「仮生年月日」で代用可）
- d) 同意取得日
- e) 性別
- f) PS
- g) 身長、体重
- h) 組織型（確定診断日）（pap、tub1、tub2、por1、por2、muc、sig、その他）
- i) 主な既往歴の有無（がんの既往が有る場合は、最終治療日と治療内容）
- j) 主な合併症の有無
- k) 薬剤アレルギーの有無
- l) 原発に対する手術歴（治療内容、最終手術日）
- m) 原発以外に対する手術の有無（治療内容、手術日）
- n) 術後補助化学療法の有無（治療内容、投与終了日）
- o) 放射線治療歴（治療内容{照射部位、総線量}、最終照射日）
- p) 化学療法治療歴（治療内容、投与開始日、投与終了日、L-OHP の中止理由{不応/毒性中止}、最良効果判定、CPT-11 最終投与量）
- q) 喫煙歴（年数、本数）
- r) 標的病変、非標的病変
- s) KRAS 遺伝子測定方法（ダイレクトシーケンス法、Allele-specific PCR assay 法、その他）
- t) 原発部位（盲腸（C）、上行結腸（A）、横行結腸（T）、下行結腸（D）、S状結腸（S）、直腸S状

部 (RS)、上部直腸 (Ra)、下部直腸 (Rb))

## 2) 画像検査

画像検査は登録前 28 日以内 (登録日と同一曜日は可) に実施する。

なお、測定可能病変の画像データは治療開始前 14 日以内 (登録日と同一曜日は可) のものが望ましい。

必要な項目は以下の通りである。

- a) 胸部 X 線写真
- b) 胸部から骨盤 CT (原則としてスライス幅 5mm 以下、造影 CT。MRI も許容)
- c) 脳 CT または脳 MRI (脳転移が疑われる場合)

## 3) 臨床所見

登録前 14 日以内 (登録日と同一曜日は可) に確認する。

PS (ECOG)、血圧、自覚症状 (発熱、悪心、嘔吐、食欲不振、疲労、下痢、便秘、感染、味覚異常、発熱性好中球減少症、皮膚毒性 (ざ瘡様皮疹、皮膚乾燥、爪囲炎、その他)、手掌・足底発赤知覚不全症候群、口腔粘膜炎、肺臓炎、アレルギー反応、脱毛、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、注入に伴う反応、その他 Grade3 以上)

## 4) 臨床検査

①登録前 28 日以内 (登録日と同一曜日は可) に実施するもの。

- a) 心電図
- b) 腫瘍マーカー : CEA、CA19-9

②登録前 14 日以内 (登録日と同一曜日は可) に実施するもの。

- a) 末梢血算 : 白血球、好中球、血小板、ヘモグロビン
- b) 血液生化学 :

①実施すべき検査項目

(Alb、ALP、T-bil、AST、ALT、Cre、Na、K、Ca、Mg、LDH、BUN、Cl、CRP)

②症例報告書に記載すべき検査項目

(Alb、ALP、T-bil、AST、ALT、Cre、Na、K、Ca、Mg)

### 6-10-2. プロトコール治療期間中の検査および評価項目

治療開始後の検査と臨床所見は、プロトコール治療最終日を day1 として day31 まで、または day31 以内に後治療を開始した場合その開始日まで報告すること。

ただし、延期の許容制限を超えることによってプロトコール治療を中止した場合は、その許容制限までの検査と臨床所見を報告すること。

#### 1) 画像検査 (登録日を起算日として 6 週 (-1 週から+1 週) に 1 回)

腫瘍評価判定のための画像検査として、胸部から骨盤 CT (必要時は MRI や下部消化管内視鏡) を行う。奏効期間を確認するためには、CR および PR は 4 週間、SD は 6 週間必要であることに注意すること。

## 2) 腫瘍マーカー (4週 (-1週から+1週) に1回)

4週に1回を目安に、CEAおよびCA19-9を測定する。

\* CRの判定には腫瘍マーカーの値が基準値上限を下回っている必要がある。また4週間の効果の確定(Confirmation)を必要とするため、画像上CRが確定した場合、遅滞なく測定する。

## 3) 臨床所見 (2週に1回)

PS、血圧、悪心、嘔吐、食欲不振、疲労、下痢、便秘、発熱、感染、味覚異常、発熱性好中球減少症、皮膚毒性(ざ瘡様皮疹、皮膚乾燥、爪囲炎、その他)、手掌・足底発赤知覚不全症候群、口腔粘膜炎、肺臓炎、アレルギー反応、脱毛、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、注入に伴う反応、その他Grade3以上

## 4) 臨床検査 (2週に1回)

a) 末梢血算：白血球、好中球、血小板、ヘモグロビン

b) 血液生化学：

①実施すべき検査項目

(Alb、ALP、T-bil、AST、ALT、Cre、Na、K、Ca、Mg、LDH、BUN、Cl、CRP)

②症例報告書に記載すべき検査項目

(Alb、ALP、T-bil、AST、ALT、Cre、Na、K、Ca、Mg)

### 6-10-3. 追跡期間中の検査、評価項目

#### 1) 増悪情報、予後情報

原疾患の増悪(PD)なしにプロトコール治療を終了した患者は、増悪の有無(増悪日、部位)を調査する。

PD診断前に後治療が行われた場合も、その後のPD診断日を追跡する。

全例に対して後治療の有無(薬剤名等および治療開始日)、死亡日または最終生存確認日、死亡例では死因を調査する。

#### 2) 画像検査

原疾患の増悪(PD)によりプロトコール治療が中止された場合、通常診療に準ずる。

原疾患の増悪以外の理由でプロトコール治療を終了した患者は、腫瘍評価判定のための画像検査を、PDに至るまで、登録日を起算日として6週(-1週から+1週)に1回実施する。

#### 3) 臨床所見

通常診療に準ずる。

#### 4) 臨床検査

通常診療に準ずる。

## 7. 安全性

### 7-1. 予測される副作用

使用薬剤の添付文書を参照する。

### 7-2. 安全性の評価

有害事象は、Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE v4.0)、日本語訳 JCOG/JSCO 版における、各コースの最悪 Grade の頻度を求める。

なお、有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 1~4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。

治療関連死の場合、original NCI-CTCAE では原因となった有害事象を「Grade 5」とすることとされているが、本試験の記録用紙への記録においては「Grade 5」とせず、「Grade 4」とする。

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、有害事象報告を行い、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述する。(急送報告を含む事後の検討において Grade 5 とするかどうかが決定される)

### 7-3. 有害事象 (adverse event, AE) の定義

プロトコル治療（医薬品、放射線、手術）を開始した患者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも当該プロトコルとの因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち、有害事象とは、プロトコル治療を実施した際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査の異常値を含む）、症状又は病気のことであり、当該プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。

本試験では、Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE v4.0)、日本語訳 JCOG/JSCO版のグレードに従う。

### 7-4. 有害反応 (adverse reaction, AR) の定義

有害事象のうち、プロトコル治療（医薬品、放射線、手術）との因果関係が否定できないもの。

### 7-5. 報告義務のある有害事象

WJOG 有害事象報告取扱い規程に従う。

### 7-6. 報告後の流れ

WJOG 有害事象報告取扱い規程に従う。

### 7-7. 効果安全性評価委員会における検討

効果安全性評価委員会の運営規定に従い検討される。

### 7-8. 試験期間中の安全性評価

試験期間中の安全性評価は、WJOG のモニタリングの定期報告に含める。

## 8. 有効性

### 8-1. 定義

#### 8-1-1. 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。

#### 8-1-2. 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。

増悪は、画像検査による明らかな増悪、または患者の症状、身体所見による明らかな悪化（臨床的増悪）とする。

解析を行う時点で死亡または増悪が確認されていない患者や、これらのイベントに達した日が不明の患者は、追跡不能となる前の最も新しい外来受診日または入院中の診療日をもって打ち切りとする。

#### 8-1-3. 奏効割合

奏効割合は、New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1) 日本語訳 JCOG 版を用いて、標的病変を有する症例のみで評価を実施する。最良総合効果のCR、PRの判定には4週間、SDの判定には6週間の効果の確定(Confirmation)を必要とする。各時点での効果は、RECIST ver1.1「4.4.1. 各時点での効果」の表1および表2に従い評価する。

#### 8-1-4. 治療成功期間

登録日よりプロトコール治療中止日までとする。最終解析を行う時点でプロトコール治療が継続されている場合やプロトコール治療中止日が不明の患者は、最終腫瘍評価日またはプロトコール治療最終投与日いずれか早いほうを打ちきりとする。

## 9. 統計的事項

統計解析の概要を示す。より詳細な解析方法については、別途定める統計解析計画書に記載する。

### 9-1. 解析対象集団

本試験における解析対象集団の定義は以下の通りとする。各症例の取り扱いは、データ固定前にデータセンターと研究事務局および統計解析責任者が協議を行い決定する。

解析対象集団	定義
全登録例	本試験に登録されたすべての症例。
最大の解析対象集団 (FAS)	登録例のうち、登録後に本試験の適格性基準を満たしていないことが判明し、解析に含めることが不適當であると判断された症例を除いた症例。
試験実施計画書適合例 (PPS)	最大の解析対象集団のうち、以下の基準を満たす症例を除いた症例。 1. 観測不備等により有効性が評価できない症例。 2. 投与量、投与スケジュール、併用療法などにおいて試験実施計画書の規定から重大な逸脱・違反をした症例。
安全性解析対象集団	登録された症例のうち、割り付けされた治療を開始して試験薬が一度でも投与された症例。

### 9-2. データの取扱い

#### 9-2-1. 試験実施計画書逸脱データの取扱い

9-1 の表に記載する基準にて取り扱いが特定できない症例が認められた場合は、臓器委員会において検討し、取扱いを決定する。

#### 9-2-2. 欠落、不採用および異常データの取扱い

検査、観察項目の中で、検査、観察が一度もなされなかった項目については、欠測として取り扱う。欠測に対し推定値または計算値などによるデータの補完は行わない。

### 9-3. 統計解析手法 (中間解析を含む)

有効性評価項目は、全登録例および FAS、PPS における解析を行い、FAS における解析を主とする。安全性評価項目は、安全性解析対象集団、患者背景は、すべての解析対象集団について解析を行う。それ以外の項目は FAS について解析を行う。なお、主要評価項目である無増悪生存期間については、参考として登録例を対象とした解析も行う。

#### 9-3-1. 患者背景

患者背景について、要約統計量を算出する。

#### 9-3-2. 主解析と判断基準

Pmab+CPT-11 群と Cmab+CPT-11 群とに Cox の比例ハザードモデルをあてはめ、Pmab+CPT-11 群にハザー

ド比で 1.3 の過剰を与えると Cmab+CPT-11 群に優越することを  $\alpha=0.2$  の水準で検定する。この検定が有意になれば、Pmab+CPT-11 群は Cmab+CPT-11 群に劣ることはないと判定する。

生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は、Kaplan-Meier 法を用いて行う。群間比較には割付調整因子を層とした層別ログランク検定を用いる。検定の有意水準は両側 5% とする。治療効果の推定値として、Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95% 信頼区間を求める。

### 9-3-3. 副次的解析

#### ① 全生存期間

生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は、Kaplan-Meier 法を用いて行う。参考として、割付調整因子を層とした層別ログランク検定を用いて、群間比較を行う。

#### ② 奏効割合

FAS 症例を分母として、最良効果が CR または PR であった症例の割合を治療群ごとに算出し奏効割合の点推定値とする。奏効割合の治療群間差とその信頼区間を推定する。

#### ③ 病勢コントロール割合

FAS 症例を分母として、最良効果が CR または PR および SD であった症例の割合を治療群ごとに算出し奏効割合の点推定値とする。奏効割合の治療群間差とその信頼区間を推定する。

#### ④ 安全性

##### 1) 臨床所見

全有害事象発現頻度、最悪 Grade を算出する。

##### 2) 臨床検査値

血液学的検査、生化学検査データの各項目の最悪の異常低値あるいは最悪の異常高値の要約統計量を集計する。

### 9-4. 中間解析

中間解析は行わない。

生存・死亡の状況とその時間の確認、およびデータの確定までに要する時間を考慮すると、継続・中止の判断が可能となるまでには予定された症例数の大部分の登録が終わっている可能性が高いからである。

安全性については定期モニタリング等で担保されているので、この目的での中間解析も不要と考えられる。

### 9-5. 目標症例数およびその設定根拠

目標症例数 120 例 (各群 60 例)

(登録期間 : 2011 年 12 月 20 日 ~ 2014 年 12 月 19 日 3 年間)

(追跡期間 : 最終症例登録日より 1 年)

[根拠]

本試験は Pmab+CPT-11 併用療法の有効性が Cmab+CPT-11 併用療法に劣らないことを示すためのランダム化第 II 相試験である。「2. 背景と根拠」で述べた、本試験とほぼ同対象に対して行われた設楽らによる Cmab+CPT-11 の PFS 中央値が 5.8 ヶ月、GERCOR study の Pmab+CPT-11 の PFS 中央

値が 6.0 ヶ月であったことから、本試験の期待 PFS を Cmab+CPT-11 群、Pmab+CPT-11 群共に 6 ヶ月と設定する。

両群のハザード比の片側 80%信頼限界が 1.3 以下であれば Pmab+CPT-11 群のハザードは Cmab+CPT-11 群のハザードに比し、劣らないと判断する。両群の期待 PFS は 6 ヶ月で同等と仮定すると、検出力 70%を満たす合計症例数は 111 例と推定される。脱落の可能性に備え、目標症例数を 120 例に設定する。



## 10. バイオマーカー解析

### 10-1. 対象

本試験に登録され主解析が実施された対象 120 例のうち、既存の腫瘍組織検体があり、バイオマーカー研究のために提出可能な症例を対象とする。

### 10-2. 研究背景

#### 10-2-1. RAS (KRAS/NRAS) 遺伝子変異

従来、抗 EGFR 抗体薬は KRAS exon 2 (コドン 12/13) 変異型大腸癌 (大腸癌の約 40%) では効果が期待できないことが知られていたが、2013 年以降、KRAS exon 2 以外の KRAS/NRAS (RAS) 遺伝子変異例 (大腸癌全体の 10-15%) に対しても抗 EGFR 抗体薬の効果が期待できないことが明らかとなった<sup>29)</sup>。2015 年には本邦でも、KRAS/NRAS exon 2 (コドン 12/13)、exon 3 (コドン 59/61)、exon 4 (コドン 117/146) 検査のための体外診断薬が承認され<sup>30)</sup>、抗 EGFR 抗体薬投与前の RAS 遺伝子検査が推奨されている<sup>31)</sup>。

#### 10-2-2. BRAF 遺伝子変異

BRAF は RAS-RAF-MAPK 経路を構成するセリンスレオニンキナーゼであり、細胞増殖や生存に関与する。大腸癌における BRAF V600E 変異の頻度は欧米で 8-15%、本邦で 4-7%と報告されている<sup>32,33)</sup>。BRAF V600E 変異型大腸癌では RAS 変異を認めず、原則相互排他的関係にある。BRAF V600E 変異型大腸癌の臨床病理学的特徴として、右側結腸原発に多い、低分化型癌が多い、腹膜播種が多い、等の特徴をもち、極めて予後不良であることが報告されている。BRAF V600E 変異例への抗 EGFR 抗体薬の効果は、controversial でありその有効性に関する結論は出ていないが、二次治療以降では BRAF V600E 変異型への抗 EGFR 抗体薬の効果は乏しいという報告が多い。また、最近、本邦で実施された次世代シーケンサーを用いた抗 EGFR 抗体の効果予測因子探索研究 (BREAC 試験) において、KRAS exon 2 野生型 150 例のうち BRAF V600E 変異 9 例 (6%) 以外に Non-V600E 変異を 7 例 (4.7% : D594G, G469A, L485F, Q524L, L525R, V600R) に認め、RR/無増悪生存期間 (Progression free survival; PFS) はそれぞれ 0%/0%, 1.6 か月/2.4 か月であり、野生型 (31.9%/5.9 か月) と比較して治療成績不良であったと報告された<sup>34)</sup>。以上より、大腸癌においては BRAF 遺伝子変異の有無も抗 EGFR 抗体薬の効果予測因子となりえる可能性がある。

#### 10-2-3. 本研究の意義

WJOG6510G 試験は KRAS exon2 野生型を対象に試験が実施された。しかしながら、その後先述したように KRAS exon 2 以外の KRAS/NRAS 遺伝子変異や BRAF 遺伝子変異が抗 EGFR 抗体薬の効果に影響を及ぼす可能性があることが明らかとなった。これらの遺伝子変異の有無が WJOG6510G 試験の結果にどのような影響を及ぼすかを明らかにすることは、WJOG6510G 試験の結果を解釈し実臨床に生かすうえで有益であると考え本バイオマーカー解析を追加することとした。

### 10-3. 方法

#### 10-3-1. 検体

本試験登録前に採取された既存の腫瘍組織検体を用いる。厚さ 4-5  $\mu\text{m}$  に薄切した未染色病理標本 10 枚 (もしくは厚さ 8-10  $\mu\text{m}$   $\times$  5 枚) とする。薄切標本は、スライドグラスに固定、もしくは専用容器に入れる。検体量が規定に満たない場合には、検体送付前に研究事務局に相談し本研究の

ために使用する検体量を決定する。

### 10-3-2. 検体登録の手順

- 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。
- ②WJOG データセンターは、当該施設の WJOG6510G 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、組織検体の提出が可能な症例の登録番号を WJOG データセンターへ登録する。
- ④WJOG データセンターは、登録された症例に対して本研究の検体番号を付与し、参加施設へ通知する。

#### 【検体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）



### 10-3-3. 検体の送付

各施設の研究者は、検体を G&G サイエンス社に送付する。G&G サイエンス社は、本研究の参加施設に対して、検体送付に必要な資材を予め提供する。検体には WJOG より通知された検体番号を付記し、研究対象者氏名等の個人情報記載しない。なお、腫瘍検体の提出に関する詳細は、別途作成する手順書に記載する。

検体送付先 (平日 9 時～17 時)  
 G&G サイエンス株式会社 検査部  
 菅野 由貴 E-mail: cl@gandgscience.co.jp  
 〒960-1242 福島県福島市松川町美郷 4 丁目 1-1  
 TEL: 024-537-2350 FAX: 024-537-2385

【検体の追加提出依頼の可能性について】

DNA 抽出不良例や検体量不足例などにおいて、症例登録した参加施設に対し、提出可能な範囲で腫瘍検体の追加提出を依頼する場合がある。

**10-3-4. 遺伝子変異検査**

腫瘍組織から抽出された DNA 検体に対して、G&G サイエンス社にて下記の①②の遺伝子検査を行う。検査法については測定時の状況により別法により実施されることがあり得る。

① KRAS/NRAS 遺伝子変異

MEBGEN™ RASKET キットを使用した PCR-rSSO 法 (Luminex®法) による RAS (KRAS/NRAS 遺伝子変異検査) を実施する。

② BRAF 遺伝子変異

GENOSEARCH™ BRAF キットを使用した PCR-rSSO 法による BRAF 遺伝子変異検査を行う。

**10-3-5. 結果報告と開示**

検体番号を付与した遺伝子変異検査結果は、研究事務局を通じて各施設に報告される。各施設に保管されている対応表にて、検体番号と研究対象者とを照合し、結果を保管する。本検査は研究目的で行われていることから、原則として研究対象者に結果を開示しない。ただし、RAS および BRAF 遺伝子変異検査の大腸がん診療における有用性は確立されつつあることから、各担当医の判断により結果を開示しても良い。

**10-3-6. 検体の保管と廃棄**

本研究で発生した残余検体は、G&G サイエンス社で保管され、研究終了後 3 年間保管された後に破棄される。なお、研究期間内に各施設より、残余 DNA の一部を返却するよう要請があった場合は、残余 DNA の一部を返却する。検体廃棄の際は、検体番号を削除し、次亜塩素酸ナトリウムなどで検体を破壊した上で医療廃棄物として廃棄し、廃棄記録を残す。

**10-3-7. 検体の二次利用**

検体を本研究以外の研究に利用する (二次利用) は実施しない。

**10-4. 倫理的事項**

本バイオマーカー研究は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) に従って行う。

**10-4-1. インフォームド・コンセント**

本研究は既存資料・情報のみを利用する研究である。生存されている研究対象者に対しては、①研究目的、②個人情報提供されないこと、③試料・情報提供の方法、④研究対象者またはその代理人の求めに応じて、研究参加が拒否できること、等について説明し口頭によりインフォームド・コンセントを受ける。研究対象者が既に死亡されている場合など、インフォームド・コンセントを受けることが困難であると考えられる場合には、本研究では連結可能匿名化を実施することから、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 12-1-(2) (3) に則り、個別のインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない。本研究の実施および検体の提供については、

研究に関する情報が WJOG ホームページに公開される。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。

#### 10-4-2. バイオマーカー解析に対する同意撤回

研究対象者は本バイオマーカー解析に参加後いずれの時点においてもバイオマーカー解析参加への同意を撤回することができる。同意撤回があった場合、あるいはその他の理由によりバイオマーカー解析参加を中止する場合は、中止報告書を用いてバイオマーカー研究事務局に連絡する。その後検体は廃棄されるが、同意撤回までに収集された情報（遺伝子検査結果を含む）は、同意撤回後も本研究に関するデータとして使用することができる。

#### 10-5. 結果の解析方法

統計解析は研究事務局とは独立に統計解析責任者が実施する。個々のバイオマーカー、臨床病理学的なパラメーターの生存期間との関連を Cox 比例ハザードモデルを用いて評価する。個々のバイオマーカー、臨床病理学的なパラメーター、奏効割合等との関連をロジスティックモデル等を用いて評価する。

### 11. 試験報告

#### 11-1. 登録番号

患者の識別には、データセンターにて登録時に付与された登録番号を用いる。

#### 11-2. 症例報告書

施設代表医師および試験担当医師は、症例報告書を試験実施計画書の規定に従って作成し、記名押印または署名の上、データセンターに提出する。

##### 11-2-1. 症例報告書の種類

- 1) 登録時記録用紙
- 2) 治療経過記録用紙  
治療記録  
臨床所見  
臨床検査
- 3) 治療終了報告用紙
- 4) 画像検査記録用紙
- 5) 追跡調査用紙

##### 11-2-2. 症例報告書の記載

- 1) 施設代表医師又は試験担当医師等は、症例報告書を作成し、所定の欄に記名押印又は署名の上、データセンターに提出し、その写しを保管する。
- 2) 施設代表医師は、データセンターに提出する症例報告書が正確、完全で、読みやすく、提出期限が適切であること、および患者の識別に登録番号を用いていることを保証する。

3) 症例報告書中のデータのうち原資料に基づくものは、原資料と矛盾しないものでなければならない。

原資料と何らかの矛盾がある場合には、施設代表医師又は試験担当医師等はその理由を説明する記録を作成してデータセンターに提出し、その写しを保存する。

4) 施設代表医師又は試験担当医師等は、症例報告書のいかなる変更又は修正にも、日付の記入および署名がなされ、重大な変更又は修正については説明を記す。

また、変更又は修正は当初の記載内容を不明瞭にするものであってはならない。

5) 施設代表医師又は試験担当医師等は、症例報告書の変更および修正の記録をデータセンターに提出し、その写しを保管する。

### 11-3. 症例報告書の回収方法

症例報告書の回収は、原則として郵送によるものとする。

### 11-4. 症例報告書の提出期限、回収時期

- 1) 登録時記録用紙： 登録後 2 週間以内
- 2) 治療経過記録用紙： 各コースプロトコール治療終了日から 2 週間以内
- 3) 治療終了報告用紙： プロトコール治療終了から 2 週間以内
- 4) 画像検査記録用紙： 効果判定から 2 週間以内
- 5) 追跡調査用紙： 追跡調査用紙が施設に到着後 2 週間以内

## 12. 倫理的事項

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言（2008年10月、ソウル改訂版）、および臨床研究に関する倫理指針（平成15年厚生労働省告示第255号、平成16年12月28日全部改正、平成20年7月31日全部改正）に従って本試験を実施する。

また、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本試験実施計画書を遵守する。

### 12-1. 患者のプライバシーの保護

患者の氏名は参加施設からデータセンターへ知らされることはない。

患者の同定や照会は、登録時に発行される患者識別コード、イニシャル、性別、生年月日等を用いて行われ、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・・・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。カルテ番号も含まれる。

### 12-2. 同意の取得

試験担当医師は、患者の登録の前に、施設審査機関の承認を得た説明文書を用いて11-3の項目の十分な説明を行う。また、患者に対して質問する機会と試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。

患者が本試験の内容を十分理解したことを確認した後、患者本人の自由意思による試験参加の同

意を文書により取得する。

担当医師は、記名捺印又は署名し、日付を記入された同意書の写しを患者に速やかに手渡す。  
同意書の原本は適切に保管する。

### **12-3. 説明文書による患者への説明事項**

- 1) はじめに
- 2) 病気について
- 3) 病気の治療法について
- 4) 目的
- 5) 内容
- 6) 参加する予定の患者さんの人数
- 7) 参加することによる利益と不利益
- 8) 他の治療法
- 9) 参加の同意と撤回
- 10) 中止について
- 11) 倫理面について
- 12) 直接閲覧およびデータの二次利用
- 13) プライバシーの保護
- 14) 知的財産権
- 15) 運営費用
- 16) 利益相反
- 17) 費用負担と補償
- 18) 健康被害が発生した場合
- 19) 質問の自由
- 20) 守っていただきたいこと
- 21) 問合せ窓口
- 22) 文書による同意

### **12-4. 説明文書および同意書の作成と改訂**

各参加施設の施設代表医師は、WJOG 説明文書雛型および同意書雛型を参考に、施設版の説明文書および同意書を作成する。

### **12-5. 施設審査機関の承認**

本試験の参加に際しては、本試験実施計画書および患者への説明文書、同意書が各施設審査機関で承認されなければならない。

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 データセンターへ送付する。

WJOG データセンターは、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適切に保管する。

#### **12-6. 施設審査機関承認の更新**

原則として、本試験承認の更新については、各施設の定めるところに従う。

更新した場合は、承認文書の写しをデータセンターへ送付する。

文書受領後は、研究事務局にて承認文書の写しを保管する。

#### **12-7. 患者の健康被害に対する責任および補償**

施設代表医師あるいは試験担当医師、実施施設は、本試験の実施に起因して患者に何らかの健康被害が発生した場合は、治療その他必要な措置を行うこととする。

試験期間中の観察・検査・使用薬剤等は患者の健康保険が適用される。また、健康被害に対するその他必要な措置も患者の健康保険が適用される。

### **13. モニタリングと監査**

#### **13-1. モニタリング**

研究事務局は、データセンターの協力のもと、試験の進捗状況を把握し、回収された症例報告書を閲覧することで、各施設の試験実施計画遵守状況を把握する。

また、データセンターは、試験が安全に、かつ試験実施計画遵守で実施されているかを確認する目的で、原則として年2回、モニタリングの定期報告を行う。

#### **13-2. モニタリングの報告**

本試験の進捗状況、登録適格性、安全性、不具合等は、WJOG モニタリング定期報告として施設代表医師に配布する。

#### **13-3. 監査 (WJOG 施設調査)**

本試験の質の確保を目的として、WJOG 施設調査委員会による調査を行った場合、各施設は、調査に協力し、その要求に応じて試験に関する記録（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。

WJOG 施設調査実施報告は、文書にて理事長並びに施設長に提出され、理事会にて報告される。

### **14. 試験の品質管理および品質保証**

#### **14-1. データの品質管理**

本試験の実施およびデータの安全性、正確性、信頼性を確保するため、WJOG は WJOG 標準手順書に従い、本試験の品質管理を実施し、その管理記録を記録・保存する。

#### **14-2. データの品質保証**

本試験の品質は、12 および 13-1 で得られる情報内で、これを保証する。

#### **14-3. 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試験関連記録を直接閲覧に供する。

#### **14-4. データの取扱いおよび記録の保存**

##### **14-4-1. 症例報告書およびデータの取扱い**

試験実施施設および WJOG は、症例報告書または検査報告書、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。

##### **14-4-2. 記録の保存**

試験実施施設および WJOG は、症例報告書または検査報告書、あるいはその写しの保管に関して、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。以下に定める期日まで保管する。

#### 1) 試験実施施設



試験の中止又は終了後3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

試験の中止又は終了後3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。

**15. 試験実施に関する変更、中止ならびに終了**

**15-1. 試験実施計画書の改訂**

WJOGは、試験の事務的事項（例：電話番号の変更等文言の修正）以外の試験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試験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、試験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し、各施設で定められた手続きを行う。

なお、試験実施体制、付録、3か月以内の登録期間延長に関する変更は、試験実施計画書の改訂には該当しないこととする。

**15-2. 試験実施計画からの逸脱等**

各施設の施設代表医師または試験担当医師は、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、試験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。

**15-3. 試験実施中止および中断**

WJOGは、試験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、予定より早く試験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) 本試験の目的が達成されたと判断された場合
- 2) 本試験の目的の達成可能性が極めて小さいと判断された場合
- 3) 本試験施行中の情報により、本試験の安全性に問題があると判断された場合
- 4) 本試験以外の情報に基づき、本試験の安全性に問題があると判定された場合
- 5) 本試験以外の情報にもとづき、本試験の意義が否定された場合
- 6) 症例登録の遅延等により、本試験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。

## 16. 試験終了の報告

本試験終了時は、データセンターより速やかにその旨を施設代表医師に通知する。

## 17. 試験の費用負担

### 17-1. 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。パイオマーカー研究に関しては、WJOG運営資金および愛知県がんセンター中央病院薬物療法部の研究費で実施する。

### 17-2. プロトコル治療に必要な費用

本試験は、通常の健康保険の範囲内で行われ、試験期間中の観察・検査は患者の健康保険が適用される。

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

### 18-1. 利益相反の管理

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。

- 1) 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。
  - 2) 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。
- 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。

## 19. 試験成果の帰属と結果の公表

### 19-1. 結果の公表

試験終了後、WJOGの規程に準じ、その成果をまとめ、しかるべき国内外の学会および英文誌に発表する。

### 19-2. 最終総括報告

最終総括報告は、英文誌に発表した論文をもってこれに換えるものとする。

### 19-3. データの提供

試験終了後、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、個人情報を除いた本試験データを有償または無償で提供することがある。

### 19-4. データの二次利用

本試験で得られたデータを二次利用することが有益であるとWJOGが判断した場合は、個人情報の保護に細心の注意を払い、データの二次利用をできる。

### 19-5. 知的財産権

本試験の実施計画書、登録票と症例報告書のデザイン、試験実行の結果作成したデータベースフ

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。本試験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 と参加施設の間でその寄与度に応じて分配する。

## 20. 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。

## 21. 試験実施体制

### 21-1. 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。

### 21-2. 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

### 21-3. 研究実施責任者

医師名 坂井 大介

施設名 大阪大学大学院医学系研究科 消化器癌先進化学療法開発学

住所 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

Tel: 06-6879-2641 ・ Fax: 06-6879-2639

E-mail: dsakai@cfs.med.osaka-u.ac.jp

### 21-4. 研究事務局 (実施計画書内容に関する問合せ先)

医師名 坂井 大介

施設名 大阪大学大学院医学系研究科 消化器癌先進化学療法開発学

住所 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

Tel: 06-6879-2641 ・ Fax: 06-6879-2639

E-mail: dsakai@cfs.med.osaka-u.ac.jp

#### ・バイオマーカー研究事務局

医師名 谷口 浩也

施設名 愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部

住所 〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1 番 1 号

Tel: 052-762-6111 Fax: 052-764-2963

E-mail: h.taniguchi@aichi-cc.jp

**21-5. 検体保管ならびに測定施設**

責任者氏名 阿部 由起子  
施設名 G&Gサイエンス株式会社  
住所 〒960-1242 福島県福島市松川町美4丁目1-1  
Tel: 024-537-2350

**21-6. 審査責任者**

プロトコル審査委員長 武田 晃司 大阪市立総合医療センター  
副委員長 室 圭 愛知県がんセンター中央病院  
副委員長 青儀 健二郎 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター

\*WJOG6510G プロトコル審査委員  
廣中 秀一 千葉県がんセンター (Primary Reviewer)  
高橋 将人 北海道がんセンター  
辻 晃仁 高知医療センター  
馬場 英司 九州大学病院  
平島 智徳 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター  
山本 尚人 千葉県がんセンター

**21-7. 登録および問合せ先**

**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）

データセンター責任者： 中村 慎一郎

**21-8 施設調査責任者**

多田 弘人 沖縄徳洲会吹田徳洲会病院

**21-9. 統計解析責任者**

岸本 淳司 九州大学 医学研究院 次世代医療研究開発講座

**21-10. 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。

**21-11. 倫理責任者**

福岡 正博 和泉市立病院

**21-12. 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 データセンターが施設代表医師に報告する。

## 22. 文献

- 1) 大島明, 他編: 厚生労働省がん研究助成金「地域がん登録」研究班:がん. 統計白書-罹患/死亡/予後-2004. 篠原出版新社: 1-95, 2004
- 2) 大腸癌研究会・編. 大腸癌治療ガイドライン 2010 年版. 金原出版: 2010
- 3) Grothey A and Sargent D: Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9441-9442.
- 4) Baselga J, Rosen N. Determinants of RASistance to anti-epidermal growth factor receptor agents. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 1;26 (10) :1582-4.
- 5) Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 1;25 (22) :3230-7.
- 6) De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol*. 2008 Mar;19 (3) :508-15.
- 7) Tol J, Koopman M, Rodenburg CJ, et al. A randomised phase III study on capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab with or without cetuximab in first-line advanced colorectal cancer, the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) . An interim analysis of toxicity. *Ann Oncol*. 2008 Apr;19 (4) :734-8.
- 8) Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 10;27 (5) :663-671.
- 9) Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360 (14) :1408-1417.
- 10) KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. Lièvre A, Bachet JB, Boige V, et al. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 20;26 (3) :374-9.
- 11) Au HJ, et al. Health-related quality of life in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab: overall and KRAS-specific results of the NCIC CTG and AGITG CO.17 Trial. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10;27 (11) :1822-8.
- 12) Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 1;26 (10) :1626-34.
- 13) 日本臨床腫瘍学会: 大腸がん患者における KRAS 遺伝子変異の測定に関するガイダンス
- 14) Chung KY, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol*. 2005;23 (9) :1803.
- 15) Lenz HJ, et al. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol*. 2006;24 (30) :4914.
- 16) National Comprehensive CancerNetwork: Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon

Cancer version2, 2010

- 17) Foon KA, et al. : Preclinical and clinical evaluations of ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor antibody. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 58 :984-90, 2004.
- 18) Cutsem EV, Peeters M, Siena S, et al. Open-Label Phase III Trial of Panitumumab Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone in Patients With Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 25:1658-1664, 2007
- 19) Goldstein NI, Prewett M, Zuklys K, et al: Biological efficacy of a chimeric antibody to the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft model. *Clin Cancer Res* 1:1311-18, 1995
- 20) Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. : Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 357 : 2040-8, 2007
- 21) Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. : Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 351 : 337-345, 2004.
- 22) Shitara K, et al. : Phase II study of combination chemotherapy with irinotecan and cetuximab for pretreated metastatic colorectal cancer harboring wild-type KRAS. *Invest New Drugs.* 2010 Jan 14. [Epub ahead of print]
- 23) Sobrero AF, et al. : EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 May 10;26 (14) :2311-9.
- 24) Langer C, Kopit J, Award M, et al: Analysis of K-RAS mutations in patients with metastatic colorectal cancer receiving cetuximab in combination with irinotecan: results from the EPIC trial. *Ann Oncol,* 2008, ESMO annual meeting, suppl 8; abstr 141
- 25) Peeters M, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Nov 1;28 (31) :4706-13.
- 26) Tahara M, et al. Multicenter Phase II study of cetuximab plus irinotecan in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin and fluoropyrimidines. *Jpn J Clin Oncol.* 2008 Nov;38 (11) :762-9.
- 27) Muro K, et al. A phase 2 clinical trial of panitumumab monotherapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2009 May ; 39 (5) : 321-6.
- 28) B. Chibaudel, et al. Phase II study of panitumumab with irinotecan for patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (MCRC) refractory to standard chemotherapy: A GERCOR study. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 3573)
- 29) Douillard JY, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369:1023-34.
- 30) Yoshino T, et al. Clinical Validation of a Multiplex Kit for RAS Mutations in Colorectal Cancer: Results of the RASKET (RAS KEy Testing) Prospective, Multicenter Study. *EBioMedicine.* 2015;2:317-23.
- 31) Taniguchi H, et al. Japanese Society of Medical Oncology Clinical Guidelines:

RAS (KRAS/NRAS) mutation testing in colorectal cancer patients. *Cancer Sci.* 2015;106:324-7.

32) Smith CG, et al. Somatic profiling of the epidermal growth factor receptor pathway in tumors from patients with advanced colorectal cancer treated with chemotherapy ± cetuximab. *Clin Cancer Res.* 2013;19:4104-13.

33) Yokota T, et al. BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2011;104:856-62.

34) Yamazaki K, et al. Clinical impact of expanded BRAF mutational status on the outcome for metastatic colorectal cancer patients with anti-EGFR antibody: An analysis of the BREAC trial (Biomarker Research for Anti-EGFR Monoclonal Antibodies by Comprehensive Cancer Genomics). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl 3; abstr 573)



### 23. 実施計画書改訂履歴

2010年4月3日 (コンセプト) 消化器委員会提出  
2010年6月18日 (コンセプト) 消化器委員会でプロトコール審査委員会提出承認  
2010年12月1日 (コンセプト) プロトコール審査委員会で理事会提出承認  
2010年12月25日 (コンセプト) 理事会承認  
2011年2月19日 (実施計画書および関連書類) 消化器委員会提出  
2011年5月28日 (実施計画書および関連書類) 消化器委員会でプロトコール審査委員会提出承認  
2011年6月30日 (実施計画書および関連書類) プロトコール審査委員会で理事会提出承認  
2011年9月16日 (実施計画書および関連書類) 倫理委員会承認  
2011年10月22日 (実施計画書および関連書類) 理事会承認(ver. 1.00)  
2012年3月31日 (実施計画書および関連書類) 常任理事会承認(ver. 1.10)