

切除不能進行・再発小腸癌患者に対する
ベバシズマブ併用 FOLFOX 療法の
第 II 相多施設共同二重盲検ランダム化比較試験
(医師主導治験)

治験実施計画書

治験実施計画書番号：NH0-Bev-FOLFOX-SBC

治験調整医師

独立行政法人 国立病院機構 岡山医療センター 山下 晴弘

自ら治験を実施する者

独立行政法人 国立病院機構 岡山医療センター 山下 晴弘

(他、治験実施計画書（別紙）に記載)

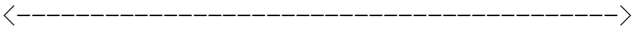
Version 7 (2023 年 7 月 4 日作成)

本文書中の情報は、本治験の直接関係者（実施医療機関の長、治験事務局、自ら治験を実施する者、治験協力者、モニター及び治験審査委員会等）に限定して提供しています。したがって、治験に参加する被験者から同意を取得する場合を除き、治験調整医師の事前の同意なしに、本治験と関係のない第三者に情報を開示することはできません。

改訂履歴

改訂履歴一覧	
Version	作成日（改訂日）
1	2021年12月24日
2	2022年1月11日
3	2022年2月14日
4	2022年4月8日
5	2022年8月18日
6	2022年12月27日
7	2023年7月4日

変更内容の概略（二重取り消し線部：削除箇所、下線部：追記・修正箇所）

変更箇所	変更内容	変更理由
1.3. スケジュール 腫瘍評価	矢印（治療期間 + 後観察期間） 	記載整備
1.3. スケジュール 有害事象の評価、 併用薬・併用療法 確認	14) 有害事象の評価及び併用薬・併用療法確認：試験治療開始から試験治療最終投与後30日まで有害事象の評価及び併用薬・併用療法の確認を行う。ただし、有害事象の転帰がベースラインまで回復していない場合は、治験中止・完了時、又は治験中止・完了前に後治療（化学療法、放射線療法、免疫療法、手術療法等）が開始される場合は後治療開始日開始前時点まで観察し転帰を報告する。なお、試験治療最終投与後30日より前に後治療が開始される場合は、後治療開始以降に発現した非重篤な有害事象、及び新たに開始された併用薬・併用療法は報告対象とはしない。	記載整備
1.3. スケジュール 後観察期間	b) 後観察期間は試験治療投与終了時又は中止時に始まり、個々の症例の治験期間終了までとする。 有害事象、併用薬・併用療法は試験治療最終投与後30日まで観察する。最終患者の割付後の1年後まで追跡し、PFS、OSの長期追跡、最良総合効果並びにPD又は再発の判定日を調査する。	重複削除

目次

改訂履歴	2
目次	4
1. 治験の概要	7
1.1. 要約	7
1.2. 治験概略図	9
1.3. スケジュール	9
2. 緒言	11
2.1. 本治験の実施根拠	11
2.2. 背景	11
2.2.1. 対象に関する背景	11
2.2.2. 標準治療	12
2.2.3. 先行研究	12
2.3. ベネフィット・リスク評価	12
3. 目的及び評価項目	13
4. 治験デザイン	14
4.1. 治験デザインの概要	14
4.2. 治験デザインの科学的根拠	14
4.3. 用量設定の根拠	14
4.4. 治験終了の定義	15
5. 治験対象集団	15
5.1. 選択基準	15
5.2. 除外基準	16
5.3. 生活習慣に関する検討	17
5.4. スクリーニング脱落	17
6. 治療	18
6.1. 試験治療	18
6.1.1. 治験薬の定義	18
6.1.2. 投与スケジュール	19
6.2. 調製／取扱い／保管／管理	21
6.3. 症例登録、割付及び盲検化	22
6.3.1. 症例登録と割付	22
6.3.2. 盲検化／盲検解除	22
6.4. 服薬／投薬遵守	23
6.5. 併用療法	23
6.6. 用量変更	23

6.7. 試験治療終了後の治療	25
6.8. 割付内容の開示	25
7. 中止基準	25
7.1. 試験治療の中止及び完了	25
7.2. 被験者の試験中止及び完了	26
7.3. 追跡不能	27
8. 評価	27
8.1. 有効性の評価	27
8.2. 安全性の評価	29
8.3. 有害事象及び重篤な有害事象	29
8.3.1. 有害事象の定義	29
8.3.2. 重篤な有害事象の報告要件	29
8.3.3. 有害事象又は重篤な有害事象に該当しない、疾患関連事象とその転帰	30
8.3.4. 有害事象の記録と評価	30
8.3.5. 妊娠	31
8.4. 過量投与の治療	31
8.5. 薬物動態	31
8.6. 薬力学	31
8.7. 遺伝学	31
8.8. バイオマーカー	31
9. 統計学的考察	32
9.1. 統計学的仮説	32
9.2. 被験者数の決定	32
9.3. 解析対象集団	32
9.4. 統計解析	33
9.4.1. 被験者背景	33
9.4.2. 有効性解析	33
9.4.3. 安全性解析	34
9.5. 中間解析	34
10. 補助資料及び実施上の考慮事項	35
10.1. 規制要件と倫理	35
10.2. 資金及び利益相反	35
10.3. 説明と同意	35
10.4. データの保護	36
10.5. 委員会の構成	36
10.5.1. 効果安全性評価委員会	36

10.6. データの品質保証	36
10.6.1. データ管理	36
10.6.2. モニタリング	37
10.7. 記録の保存及び直接閲覧	37
10.8. 治験終了及び実施医療機関における治験の終了	38
10.9. 公表に関する方針	38
10.10. 試験データの提供	38
10.11. 監査	38
10.12. 被験者に対する補償	39
10.12.1. 健康被害に対する補償	39
10.12.2. 被験者の負担	39
11. 引用文献	40

1. 治験の概要

1.1. 要約

治験課題名：

切除不能進行・再発小腸癌患者に対するベバシズマブ併用 FOLFOX 療法の第 II 相多施設共同二重盲検ランダム化比較試験（医師主導治験）

簡易標題：

NHO-Bev-FOLFOX-SBC

本治験の実施根拠：

長らく本邦及び海外において原発性小腸腺癌に対する標準の治療ガイドラインは存在せず、大腸癌の化学療法に準ずるという記載のみであった。2017 年の HORIMATSU らの報告¹⁾を受け、2018 年本邦において世界に先駆ける形で小腸腺癌に対するフルオロウラシルとレボホリナートカルシウム及びオキサリプラチンの組み合わせによる化学療法（FOLFOX）が承認された。

その後、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) において治療ガイドライン²⁾が作成され、本邦においても大腸癌治療研究会において、まずは原発性十二指腸癌診療ガイドラインの作成が始まり、引き続いて空腸・回腸癌のガイドラインの準備がすすんでいるようである。

一方、長年準ずると言われてきた大腸癌化学療法の近年の進歩は目覚ましいものがあり、生存期間の延長に寄与した最大の因子は、ベバシズマブ (Bev) に代表される分子標的薬の標準化学療法への上乗せ効果と思われる。実際、NCCN のガイドラインでは FOLFOX 療法に加えて Bev-FOLFOX 療法の記載はあるが、注記として安全性はあるが効果は証明されていないと記載されている。また十二指腸癌診療ガイドラインでは Bev の上乗せ効果はあるかもしれないが、はっきりしないとの見解である。

大腸癌化学療法に飛躍的な進歩をもたらした Bev の小腸腺癌化学療法における上乗せ効果を前向き二重盲検試験で検証することにより、現在小腸癌のガイドラインにおいて中途半端な立場に置かれている Bev の存在意義を明確にするとともに、小腸腺癌患者の生存期間の延長に寄与できると考える。

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要 ・切除不能進行・再発小腸癌患者の FOLFOX 療法に対する Bev の上乗せ効果を検討すること	・無増悪生存期間 (PFS)
副次 ・切除不能進行・再発小腸癌患者の Bev の有効性と安全性を検討すること	・1年時点の PFS ・全生存期間 (OS) ・奏効割合 ・奏効期間 ・標的病変の縮小効果 ・疾患制御割合 ・切除実施割合 ・二次がん発生割合 ・試験治療投与期間 ・有害事象

治験デザイン：

第 II 相多施設共同二重盲検ランダム化比較試験

治験の説明（開示用）：

本治験は切除不能進行・再発小腸癌患者に対するベバシズマブ併用 FOLFOX 療法の有効性と安全性の評価を目的とし、盲検化した 2 群にて実施する試験である。

目標症例数：

20 例

FOLFOX 群：プラセボ併用 FOLFOX 療法の群 10 例

Bev+FOLFOX 群：ベバシズマブ併用 FOLFOX 療法の群 10 例

投与群及び治験期間：

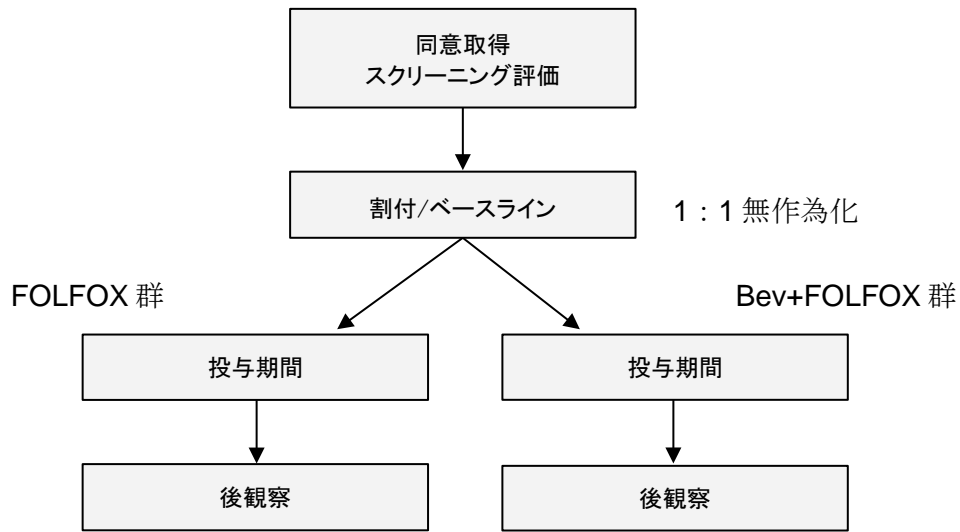
投与群：Bev 併用 FOLFOX 療法群、プラセボ併用 FOLFOX 療法群

治験期間： 予定登録期間： 2022 年 3 月～2024 年 2 月

予定治験期間： 2022 年 3 月～2025 年 2 月

3 年間（登録期間：2 年、追跡期間：登録期間終了後 1 年）

1.2. 治験概略図



1.3. スケジュール

時期	スクリーニング期間 a)		治療期間				後観察期間 b)	
	Day-30 -Day-1	割付 Day-1	サイクル 1		サイクル 2 以降		試験治療の 中止時	試験中止・ 完了時
評価日	Day-30 -Day-1	Day-1	Day1	Day14	Day1	Day14		
許容範囲		-6~+1						±14
同意取得	X							
選択/除外基準 1)	X							
無作為化割付		X						
人口統計学的特性 2)	X							
理学的診察・検査 3)	X		X c)		X c)			
既往歴・前治療・合併症 4)	X							
妊娠検査 5)	X							
臨床検査 6)	X		X c)		X c)			
12 誘導心電図	X							
バイタルサイン 7)	X		X		X			
ECOG PS 8)	X		X c)		X c)			
試験治療 9)			←----->					
原発部位、治療前病期 10)	X							
病理組織 11)	X							
腫瘍評価 12)	X		←----->					
腫瘍マーカー 13)	X		←----->					
有害事象の評価 14)			←----->					
併用薬・併用療法確認 14)			←----->					
手術情報 15)								X
生存情報 16)								X
二次がん情報								X

- 1) 選択/除外基準: 本試験への割付可否を確認する。
- 2) 人口統計学的特性: 性別、生年月日、人種
- 3) 理学的診察・検査: 身長(ベースラインのみ)、体重
- 4) 既往歴、合併症、前治療: 術後補助化学療法
- 5) 妊娠検査: 初潮後から閉経前の妊娠可能な女性のみ。
- 6) 各臨床検査について:
 - ・血液学的検査: 赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、好中球数、血小板数、網状赤血球数
 - ・血液生化学的検査: HbA1c(スクリーニング時のみ)、ナトリウム、カリウム、クロール、アルブミン、カルシウム、リン、血糖、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、総ビリルビン、AST、ALT、アルカリホスファターゼ(ALP)、乳酸脱水素酵素(LDH)、総コレステロール、トリグリセリド
 - ・血液凝固系検査: プロトロンビン時間(PT)、国際標準比(PT-INR)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)
 - ・ウイルス検査(スクリーニング時のみ): HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体
 - ・尿検査: 蛋白、糖、潜血
- 7) バイタルサイン: 体温、脈拍数、血圧の測定を行う。各サイクル Day1 の試験治療の投与開始前と治療薬(Bev 又はプラセボ)の投与終了 1 時間後(±15 分)にバイタルサインを記録する。
- 8) ECOG の PS: Performance Status
- 9) 試験治療: 治療薬(Bev 又はプラセボ)併用 FOLFOX 療法。同意取得後 30 日以内、かつ割付後 7 日以内に治療薬の投与を開始する。サイクル 2 以降の試験治療の投与開始(Day1)は、前サイクルの投与開始(Day1)の 14 日目(Day14)から 22 日目までを許容範囲とする。
- 10) 原発部位、治療前病期: 原発性小腸癌の部位(十二指腸、空腸、回腸)、TNM 分類
- 11) 病理組織: 病理組織の分化度(高分化、中分化、低分化、未分化、分類不能)、転移臓器の有無、転移臓器の部位(肝臓、肺、腹膜、腹膜播種、腹腔内リンパ節、その他)。なお、組織病変採取の時期は問わない。
- 12) 腫瘍評価: 試験治療開始前 4 週間以内にベースライン評価を行い、治療開始後は 8 週間間隔(±14 日)で繰り返す。前回の評価から少なくとも 6 週間の間隔をあげる。RECIST による評価を CT や MRI の評価を用いて実施する。標的病変の径和。ベースライン評価は、5mm スライス厚以下の頭部～骨盤部 CT とする。ベースライン評価以降は、5mm スライス厚以下の胸部～骨盤部 CT とする。なお、それ以外の部位についてはベースライン評価時に病変があった場合、あるいは症状出現など転移を疑った場合に実施する。造影 CT が望ましい。造影 CT については、MRI による代用が可能である。
- 13) 腫瘍マーカー: CEA、CA19-9。治療開始後は 8 週間(±14 日)間隔で繰り返す。前回の検査から少なくとも 6 週間の間隔をあげる。
- 14) 有害事象の評価及び併用薬・併用療法確認: 試験治療開始から試験治療最終投与後 30 日まで有害事象の評価及び併用薬・併用療法の確認を行う。ただし、有害事象の転帰がベースラインまで回復していない場合は、試験中止・完了時、又は試験中止・完了前に後治療(化学療法、放射線療法、免疫療法、手術療法等)が開始される場合は後治療開始日開始前時点まで観察し転帰を報告する。なお、試験治療最終投与後 30 日より前に後治療が開始される場合は、後治療開始以降に発現した非重篤な有害事象、及び新たに開始された併用薬・併用療法は報告対象とはしない。
- 15) 手術情報: 手術実施の有無、手術日(分割切除した際は最終の手術日)。治療開始後、抗腫瘍効果により治癒切除(R0)が見込めるようになった症例に対しては手術を推奨する。手術を予定した場合は試験治療は完了となる。Bev 最終投与日から 6 週以上あけて手術を行う。
- 16) 生存・死亡、再発
 - a) スクリーニング期間は治療薬投与前 30 日以内とする
 - b) 後観察期間は試験治療投与終了時又は中止時に始まり、個々の症例の治療期間終了までとする。最終患者の割付後の 1 年後まで追跡し、PFS、OS の長期追跡、最良総合効果並びに PD 又は再発の判定日を調査する。
 - c) 許容範囲: -1 日
 なお、サイクル 1 に限り試験治療の投与開始基準に該当しない項目はスクリーニング期間も許容範囲に含む。

2. 緒言

2.1. 本治験の実施根拠

長らく本邦及び海外において原発性小腸腺癌に対する標準の治療ガイドラインは存在せず、大腸癌の化学療法に準ずるという記載のみであった。2017年のHORIMATSUらの報告¹⁾を受け、2018年本邦において世界に先駆ける形で小腸腺癌に対するフルオロウラシルとレボホリナートカルシウム及びオキサリプラチンの組み合わせによる化学療法（FOLFOX）が承認された。

その後、NCCNにおいて治療ガイドライン²⁾が作成され、本邦においても大腸癌治療研究会において、まずは原発性十二指腸癌診療ガイドラインの作成が始まり、引き続いて空腸・回腸癌のガイドラインの準備がすすんでいるようである。

一方、長年準ずると言われてきた大腸癌化学療法の近年の進歩は目覚ましいものがあり、生存期間の延長に寄与した最大の因子は、ベバシズマブ(Bev)に代表される分子標的薬の標準化学療法への上乗せ効果と思われる。実際、NCCNのガイドラインではFOLFOX療法に加えてBev-FOLFOX療法の記載はあるが、注記として安全性はあるが効果は証明されていないと記載されている。また十二指腸癌診療ガイドラインではBevの上乗せ効果はあるかもしれないが、はっきりしないとの見解である。

大腸癌化学療法に飛躍的な進歩をもたらしたBevの小腸腺癌化学療法における上乗せ効果を前向き二重盲検試験で検証することにより、現在小腸癌のガイドラインにおいて中途半端な立場に置かれているBevの存在意義を明確にするとともに、小腸腺癌患者の生存期間の延長に寄与できると考える。

2.2. 背景

2.2.1. 対象に関する背景

原発性小腸腺癌は発症頻度が稀で、また早期発見も困難なため予後不良な疾患と言われている。正確な予後調査のデータも乏しく、標準的な治療方法も必ずしも確立していない。近年、ようやく治療ガイドラインが整備されつつあるが、標準治療とみなされるのは2018年に本邦において承認されたFOLFOX療法しかないのが実情である。

この承認により、今までのような標準治療方法が存在しない状態からは離脱できたものの、あくまで治療のとば口に立てたに過ぎない。大腸癌の化学療法の進歩に約10年遅れをとっていることには変わりはなく、治療効果も限定される。

一方、他の癌腫における化学療法では抗癌剤と各種分子標的薬を組み合わせる治療が主流となっており、治療効果も満足できる結果を得られている。特に準じる治療の対象となる

大腸癌化学療法においては抗 VEGF 抗体薬であるベバシズマブ (bevacizumab : 以下 Bev) の化学療法への上乗せ効果により飛躍的な OS の進歩をもたらした。

そこで、大腸癌化学療法に飛躍的な進歩をもたらした Bev の小腸腺癌化学療法における上乗せ効果を前向き試験で検討することにより、小腸腺癌患者の OS の延長に寄与できると考えた。

2.2.2. 標準治療

本邦では保険診療上標準治療は FOLFOX 療法のみである。現在、本邦及び海外で治療ガイドラインが整備されつつあるが、エビデンスには乏しい。

実際、NCCN のガイドラインでは FOLFOX 療法に加えて Bev-FOLFOX 療法の記載はあるが、注記として安全性はあるが効果は証明されていないと記載されている。また十二指腸癌診療ガイドラインでは Bev の上乗せ効果はあるかもしれないが、はっきりしないとの見解である。

2.2.3. 先行研究

疾患の希少性のため無作為化前向き試験は存在しない。本邦での後向き研究として大腸癌研究会³⁾、JCOG のグループ⁴⁾、大阪大学のグループ⁵⁾で化学療法の有用性が示唆された。

本邦における唯一の前向き研究、多施設共同の FOLFOX 単アームの phase II Study で、PFS は 5.9 ヶ月、OS は 17.3 ヶ月であった⁵⁾。

海外では 2009 年に米国から単施設単アームの phase II Study で CAPEOX の有効性が⁶⁾、2010 年にフランスから多施設共同の単アーム試験で FOLFOX の有効性が⁷⁾、そして中国から FOLFOX の有効性が報告されている⁸⁾。奏効割合は 50%程度、PFS が 6.9~7.8 ヶ月、OS が 15.2~17.8 ヶ月であり、少なくとも化学療法の有用性に関しては有意な報告がなされている。

一方、小腸癌の治療方法を選択する場合に準ずる大腸癌の化学療法領域では 2000 年初頭には 12 ヶ月程度であった OS の中央値が、CPT-11 の登場により 17 ヶ月に、L-OHP の登場により 19 ヶ月、そして分子標的薬 VEGF 阻害剤 Bev の上乗せ効果により 27 ヶ月にまで延長した。以下の Bev の上乗せ効果を検証した試験ではいずれも上乗せ効果が認められている。

AVF2107g 試験⁹⁾、N016966 試験¹⁰⁾、AVEX 試験¹¹⁾、E3200 試験¹²⁾

そして一次治療後の増悪に対して二次治療にも Bev を継続使用する Beyond Bevacizumab Progression (BBP) を見た観察試験が、BRiTE 試験¹³⁾で、初回治療 PD 後に Bev を継続した BBP 群の OS が 31.8 ヶ月。非 BBP 群の 19.9 ヶ月を有意に上回った。

小腸癌に対する Bev の上乗せ効果を検証した試験は存在しない。

2.3. ベネフィット・リスク評価

小腸腺癌化学療法は大腸癌治療に準じて行われることが多いとされている。先の先行研究の項でも述べたが、近年の大腸癌化学療法の進歩は目覚ましいものがあり 2000 年初頭には 12 ヶ月程度であった OS の中央値が現在では 32 ヶ月程度にまで延長されている。OS の延長

に寄与した最大の因子は分子標的薬である抗 VEGF 抗体薬 Bev の標準化学療法への上乗せ効果と思われる。

そこで、大腸癌化学療法に飛躍的な進歩をもたらした Bev の小腸腺癌化学療法における上乗せ効果を前向き試験で検証することにより、希少腫瘍であるがために早期発見が困難で予後不良な原発性小腸腺癌の OS の延長に寄与できると考える。

3. 目的及び評価項目

今回の試験では二次治療以降を規定していないため、全体として最も確実な評価項目としての OS の差を見積もることは困難な状況であると考えた。

一方、切除不能・再発結腸直腸癌の化学療法においては、Tang らによる 39 の比較試験の review¹⁴⁾ において初回治療の PFS と OS には強い相関が認められ、PFS は OS の良好な代替になると報告されている。

これを参考に、今回の試験は Bev の FOLFOX 療法に対する上乗せ効果を検証する試験であることより、二次治療以降の影響を排除した形で、初回治療における PFS を主要評価項目とし、1 年時点の無増悪生存割合、OS、奏効割合、奏効期間、標的病変の縮小効果、疾患制御割合、切除実施割合、二次がん発生割合、試験治療投与期間、有害事象を副次評価項目として臨床的な有用性を総合的に評価することとした。

目的	評価項目
主要 ・切除不能進行・再発小腸癌患者の FOLFOX 療法に対する Bev の上乗せ効果を検討すること	・ PFS
副次 ・切除不能進行・再発小腸癌患者の Bev の有効性と安全性を検討すること	・ 1 年時点の無増悪生存割合 ・ OS ・ 奏効割合 ・ 奏効期間 ・ 標的病変の縮小効果 ・ 疾患制御割合 ・ 切除実施割合 ・ 二次がん発生割合 ・ 試験治療投与期間 ・ 有害事象

4. 治験デザイン

4.1. 治験デザインの概要

多施設共同二重盲検ランダム化比較試験

4.2. 治験デザインの科学的根拠

本治験の対象患者の患者数は限られており、実施可能性より症例数を定めている。

4.3. 用量設定の根拠

試験に使用する薬剤の作用機序を示す。

1) fluorouracil (5-FU)

5-FU は活性代謝物である FdUMP がチミジル酸合成酵素(TS)と結合し、その活性を阻害して TS 合成を抑制することにより DNA 合成を阻害する。

2) levofolinate calcium (1-LV)

1-LV は細胞内で還元され、活性代謝産物である 5,10-CH₂-THF となり FdUMP と TS との強固な ternary complex を形成し、TS の解離を遅延させることにより、5-FU の抗腫瘍効果を増強させる。

3) oxaliplatin (L-OHP)

L-OHP は生体内変換体(ジクロロ 1,2-ジアミノシクロヘキサン(DACH)白金、モノアクオモノクロロ DACH 白金、ジアクオ DACH 白金)を形成し、癌細胞内の DNA 鎖と共有結合することで DNA 鎖内、及び鎖間の両者に白金 DNA 架橋を形成する。これらの架橋が DNA の複製及び転写を阻害する。

4) ベバシズマブ (bevacizumab : Bev)

Bev は、ヒト VEGF に対する遺伝子組換え型ヒト化モノクローナル抗体である。Bev は、ヒト VEGF と特異的に結合することにより、VEGF と血管内皮細胞上に発現している VEGF 受容体との結合を阻害する。Bev は VEGF の生物活性を阻止することにより、腫瘍組織での血管新生を抑制し、腫瘍の増殖を阻害する。また、VEGF により亢進した血管透過性を低下させ、腫瘍組織で亢進した間質圧を低減する。

標準治療となる治療レジメンは上記 1) 2) 3) を組み合わせた FOLFOX 療法となる。FOLFOX 療法には L-OHP、5-FU、LV の用法・用量の違いによって FOLFOX4、FOLFOX6、mFOLFOX6 等様々なレジメンがあるが、本邦における切除不能再発大腸癌に対する日常診療では、急速静注 5-FU/LV の投与を 2 回/2 日間必要とする FOLFOX4 療法よりも、持続静注 5-FU を増量し急速静注 5-FU/LV の投与を 1 回に減らした mFOLFOX6 療法の方が汎用されてお

り、今回の小腸腺癌に対する本試験においても広く用いられる mFOLFOX6 レジメンを使用することとした。この治療への Bev の上乗せ効果を検証していく。

個々の薬剤の用量設定に関しては、全て添付文書に準拠している。

添付文書に従った用量は下記の通りである。

- Bev: 5mg/kg/day1
- L-OHP: 85mg/m²/day1
- l-LV: 200mg/m²/day1
- bolus 5-FU: 400mg/m²/day1
- infusional 5-FU: 2400mg/m²/day1-3

4.4. 治験終了の定義

最終来院又は治験実施スケジュールで定められた最後の治験手順を含め、治験のすべての段階を完了した被験者を、治験を完了したとみなす。治験の終了日とは、最後の被験者の最終来院の日と定義する。

5. 治験対象集団

治験実施計画書で規定されているスクリーニング期間中の組入れ基準からの逸脱を事前に認めること、すなわち治験実施計画書の不履行や適用除外は認められない。

5.1. 選択基準

以下の基準をすべて満たす場合のみ、治験の組入れ対象とする。

- 1) 組織学的に原発性小腸癌 (carcinoma) であることが確認されている。
- 2) 周囲臓器浸潤もしくは遠隔転移があり切除不能と判断されている。
- 3) 化学療法歴及び放射線療法歴がない。ただし、術後補助化学療法に関しては終了後割付までに6ヶ月を経過していれば可。
- 4) ECOG の Performance Status が0又は1である。
- 5) 同意取得時年齢が20歳以上、80歳以下である。
- 6) 測定可能病変を有する。
- 7) 十分な臓器機能を有する。
 - i. 好中球数 : 1,500 / μ L 以上
 - ii. 血小板数 : 10.0×10^4 / μ L 以上
 - iii. ヘモグロビン : 9.0 g/dL 以上
 - iv. 総ビリルビン : 1.5 mg/dL 以下

- v. AST、ALT : いずれも 100 IU/L (100U/L) 以下 (肝転移を有する場合 200IU/L(200U/L)以下)
 - vi. 血清クレアチニン : 1.5 mg/dL 以下
- 8) 治験参加について患者本人から文書による同意が得られている。

選択基準設定の根拠 :

- 1) 小腸悪性腫瘍には神経内分泌腫瘍や悪性リンパ腫があるため組織学的に腺癌であることを確認する必要がある。
- 2) 外科的に切除可能な症例は化学療法の適応にならない。
- 3) 化学療法歴や放射線療法歴があると化学療法の副作用等に影響を与える。術後補助化学療法は化学療法の副作用等への影響は少ないため含める。
- 4) 化学療法を容認できる体力が必要である。
- 5) 対象年齢を明確にし、適切な対象を組み入れるために設定した。
- 6) 試験治療の評価を適切に行うために設定した。
- 7) 患者の安全性を確保するため、リスクを最小限にするように設定した。
- 8) 文書により同意が得られた被験者を対象とするために設定した。

5.2. 除外基準

以下のいずれかの基準に該当する場合は、治験の組入れ対象から除外する。

- 1) 5年以内に活動性の重複癌を有する。
- 2) 活動性の感染症を有する。
- 4) 消化管の新鮮出血がある。
- 5a) 日常生活に支障のある下痢を認める。
- 6) 症状のある脳転移を有する。
- 8) 重篤な合併症を有する (腸管麻痺、間質性肺炎又は肺線維症、コントロール困難な糖尿病、心不全、治療を要する虚血性心疾患、コントロール不能な高血圧 (収縮期血圧 ≥ 140 mmHg 又は拡張期血圧 ≥ 90 mmHg)) 。
- 9) 妊娠中の可能性がある。産後 28 日以内、授乳中の女性、又は避妊する意思がない。
- 10) 精神疾患により同意取得が困難と判断される。
- 12a) 割付前 10 日以内に血小板凝集能抑制薬 (アスピリン 325 mg/日以上、クロピドグレル、チクロピジン、ジピリダモール)、治療用量でのビタミン K 拮抗薬、有効用量での抗凝固治療を使用している。
- 13) 2.5 mL 以上の喀血の既往がある。
- 14a) 腫瘍組織が主要な血管を巻き込んでいる場合等出血の可能性が高い。
- 15a) 重症の非治癒創傷、潰瘍又は骨折患者。

- 16) 割付前 28 日以内に大きな外科手術を施行されている、又は創傷が完治していない、外科手術が予定されている。
- 17) 他の治験に参加している。
- 18) その他、担当医が本治験の対象として不相当と判断する症例。
- ※ 欠番:3), 7), 11)、修正:5a), 12a), 14a), 15a)

除外基準設定の根拠：

- 1) 活動性の重複癌があると予後の判定に苦慮するため除外する。
- 2) 活動性の感染症を有する症例は化学療法を行うことができないため除外する。
- 4) 活動性の消化管出血がある症例は Bev により重篤化する可能性があるため除外する。
- 5a) 5-FU の副作用に下痢があるため水様性の激しい下痢を有する症例は除外する。
- 6) 症状のある脳転移症例には別の治療が推奨されるため除外する。
- 8) 患者の安全性を確保するため、リスクを最小限にするように設定した。
- 9) 生殖毒性が明確でないために設定した。
- 10)-18) 試験治療の評価に対する影響を除くために設定した。

5.3. 生活習慣に関する検討

該当しない。

5.4. スクリーニング脱落

スクリーニング脱落例とは、治験への参加に同意したがその後、無作為化されなかった患者と定義する。Consolidated Standards of Reporting Trials(CONSORT)の公表に関する要件を満たし、かつ規制当局からの問い合わせに対応するため、スクリーニング脱落例に関して透明性のある報告ができるよう最低限の情報を収集する。最低限の情報には、人口統計学的特性、スクリーニング脱落の詳細、適格性基準を含む。

本治験の参加基準に適合しない患者（スクリーニング脱落）は、再スクリーニング可とする。再スクリーニングされた患者には、改めて新規症例登録番号を割り当てる。

6. 治療

6.1. 試験治療

6.1.1. 治験薬の定義

投与群	Bev	プラセボ
治験薬名	ベバシズマブ	生理食塩水（プラセボ）
種類	薬剤	プラセボ
剤形	注射剤（バイアル）	—
規格単位	400mg/16mL/1 バイアル	—
用法・用量	1回 5 mg/kg（体重）	—
投与頻度	2週間間隔	2週間間隔
投与経路	点滴静脈内注射	点滴静脈内注射
投与時間	30～90分	30～90分
投与期間	各サイクル（14日間）のDay1	各サイクル（14日間）のDay1
供給元	中外製薬株式会社	—
包装及びラベル	Bev は容器（注射剤のバイアル）で提供される。各容器には必要に応じてラベル表示する。	—

FOLFOX 群には未承認薬適応外薬検討会議を経て承認された小腸癌に対するアイソボリン（Folinic acid）＋フルオロウラシル持続静注（Fluorouracil）＋オキサリプラチン（Oxaliplatin）療法の中でも、本邦で切除不能進行・再発大腸癌に対して主に行われている mFOLFOX6 療法を設定した。Bev＋FOLFOX 群には、mFOLFOX6 療法に抗 VEGF 抗体薬である Bev を併用する。Bev の用法用量は治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合と同様（ただし、1回 5 mg/kg（体重）のみ）とし、2週間以上開けて点滴静脈内注射とする。

6.1.2. 投与スケジュール

同意取得後 30 日以内、かつ割付後 7 日以内に治験薬の投与を開始する。適格性確認より 30 日以上間隔が空いた場合には改めて適格性を確認する。

オキサリプラチン (L-OHP) 85mg/m² (day1)、Bev 5mg/kg (day1)、レボホリナート (1-LV) 200mg/m² (day1)、5-FU 400mg/m² bolus (day1)、5-FU 2,400mg/m² 46hr civ (day1-3) の 2 週間を 1 コースとして繰り返す。試験治療の投与回数は規定しない。

薬剤名	投与量 投与方法※	Day													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
治験薬	5mg/kg 点滴静注	↓													
L-OHP	85mg/m ² 点滴静注	↓													
1-LV	200mg/m ² 点滴静注	↓													
5-FU	400mg/m ² 静注	↓													
5-FU	2,400mg/m ² 持続静注	↓	↓	↓											

※点滴時間は、各実施医療機関の従来の投与方法に準ずる。

投与量について、治験薬 (Bev 又はプラセボ) は、各サイクル Day1 に測定した体重 (小数点第 1 位を四捨五入) より算出する。また、L-OHP、1-LV、及び 5-FU は、ベースライン時の身長 (小数点第 1 位を四捨五入) 及び各サイクル Day1 に測定した体重より、下記 Dubois 式を用いて体表面積を算出し、投与量を決定する。

$$\text{Dubois 式 体表面積} = \text{体重 (kg)}^{0.425} \times \text{身長 (cm)}^{0.725} \times 0.007184$$

体表面積は小数点以下第 3 位まで求めて四捨五入して小数点以下第 2 位の値とする。

いずれの薬剤についても、算出された投与量は以下に基づいて切り捨て可とする。

Bev : 25mg 毎に端数切り捨て

例) 体重 57kg の場合、5mg/kg×57kg=285mg → 投与量 275mg (11mL)

L-OHP : 10mg 未満の端数切り捨て

例) 体表面積 1.38 m² の場合、1.38 m²×85mg/m²=117.3mg → 投与量 110mg

1-LV : 25mg 毎に端数切り捨て

例) 体表面積 1.47 m²の場合、1.47 m²×200mg/m²=294.0mg → 投与量 275mg

5-FU(iv) : 50mg 毎に端数切り捨て

例) 体表面積 1.38 m²の場合、1.38 m²×400mg/m²=552.0mg → 投与量 550mg

5-FU(civ) : 50mg 毎に端数切り捨て

例) 体表面積 1.70 m²の場合、1.70 m²×2400mg/m²=4080mg → 投与量 4050mg

各サイクルの投与開始日もしくはその前日に、以下の基準をすべて満たすことを確認した後に治療を開始する。

Bev の投与開始基準のみを満たさない場合は、FOLFOX 療法のみを行う。FOLFOX 療法の投与開始基準を満たさない場合は、Bev の投与も行わず治療開始を延期し、投与開始基準を満たすことを確認した後に治療を再開する。

何らかの要因で治療を途中で中断した場合には、そのサイクルの投与開始日から 14 日後の次のサイクル開始日もしくは前日に投与開始基準を満たしていれば治療を再開する。再開する際には各薬剤の減量・中止基準を参考に薬剤の投与量を調整する。

投与開始が延期された場合は、延期後の投与開始された日をそのサイクルの Day1 とし、以降のスケジュールはその時点を起点とする。各サイクルの Day1 に開始出来ず Day36 までに FOLFOX 療法を投与再開できなかった場合は試験治療を中止とする。

(1) mFOLFOX6 療法の投与開始基準

項目	各サイクル開始基準
好中球数	≥ 1,500/μL
血小板数	≥ 7.5×10 ⁴ /μL
AST、ALT	≤ 200IU/L
T-bil	≤ 1.5mg/dL
感染	感染を疑う 38℃以上の発熱がない
悪心、嘔吐、下痢	CTCAE Grade 1 以下
口内炎、皮疹（手足の皮膚反応）	CTCAE Grade 2 以下
神経障害（感覚性）	Grade 3(日常生活に支障あり)以下 ただし Grade 3 の場合は L-OHP の投与をスキップし *1、5-FU/I-LV として投与する。

	Grade 2 の場合は L-OHP を一段階減量しても良い。又は L-OHP の投与をスキップし 5-FU/I-LV として投与してもよい *1。
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。

*1：L-OHP をスキップした後は、開始基準を満たしていることを確認の上、治験担当医師の判断により投与を再開しても良い。再開する場合は、5FU/I-LV と同日に投与すること。

(2) Bev 療法の投与開始基準

項目	各サイクル開始基準
蛋白尿	1+以下、もしくは24時間蓄尿にて蛋白量が2g/24hr以下 又はUPC比3.5未満 *2
静脈系の血栓症/血栓/塞栓症 (肺梗塞、深部静脈血栓、CV カテーテル関連血栓等)	CTCAE Grade 2 以下 *3
高血圧、中枢神経系出血、消化管出血、泌尿器生殖器出血、肺/上気道出血、出血—その他	CTCAE 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

*2:尿蛋白/クレアチニン比 (UPC 比) : 以下の式により算出される値です。

尿蛋白/クレアチニン比 = 尿蛋白定量結果 (mg/dL) / 尿中クレアチニン濃度 (mg/dL)

*3:抗血栓療法を施行し、下記の1)-4)の基準を満たす場合はBevを投与しても良い。

- 1) 血栓症/血栓/塞栓症 (静脈系) にともなう自他覚症状がない。
- 2) 画像検査上、血栓症/血栓/塞栓症 (静脈系) の悪化を認めない。
- 3) 試験治療中に出血を認めていない。
- 4) 临床上、出血の危険性が少ない (大血管系への腫瘍浸潤等がない) 。

6.2. 調製/取扱い/保管/管理

治験薬管理者は、受領したすべての治験薬について、輸送中に適切な温度条件が維持されたこと、不具合・不整合があった場合は治験薬の使用前までに報告及び解決されていることを確認しなければならない。

すべての治験薬は、ラベルに記載されている保管条件に従って、安全かつ管理された環境下、及び（手動又は自動で）監視されている場所で保管する。治験薬管理者は、治験薬の管理、照合及び記録の保管を行う。許可された実施医療機関の担当者のみが治験薬を交付又は投与することができ、本治験に組み入れられた被験者のみが治験薬の投与を受ける。

指名された非盲検薬剤師により薬剤管理を実施する。

治験責任医師又は治験分担医師（以下、治験担当医師）、実施医療機関、又は実施医療機関の長（該当する場合）は、治験薬の管理、整合性確認及び記録管理（入庫、整合性確認及び廃棄に関する記録）に関する責任を有する。

治験終了後は、各治験実施医療機関の標準的な手順に従って未使用の治験薬を破棄する。

6.3. 症例登録、割付及び盲検化

6.3.1. 症例登録と割付

治験担当医師は、症例登録に先立ち、候補となった被験者に十分に説明した上で、治験参加について自由意思による同意を文書で得る。治験担当医師は電子データ収集システム（EDC:electronic data capturing）を用いて症例登録を行う。EDC より症例登録番号が発行される。

症例登録後、スクリーニング期間に当該被験者の適格性を判定し、EDC より選択除外基準の判定結果を報告する。治験の組入れ基準（適格性）を満たした症例は、EDC より割付を行う。被検者を 1:1 の比でランダム割り付けを実施する。ランダム化はブロックランダム化を用いる。割付前に脱落した症例については、再症例登録可能とする。

6.3.2. 盲検化／盲検解除

[盲検化について]

本治験は、被験者及び治験担当医師に対しては二重盲検下で行われ、全治験期間を通じて盲検性は維持される。割付結果は、EDC システムを介して、評価に関与しない非盲検スタッフに通達される。症例登録番号と割り当てられる治験薬（Bev 又はプラセボ）の対応表と薬剤投与の記録表は、非盲検スタッフが厳重に保管する。

[盲検解除について]

緊急事態の際には、該当の被験者の治療割付の盲検解除が必要かどうか判断するのに治験担当医師が唯一の責任を有している。そのような判断を行う際には、被験者の安全性を第一に考慮する必要がある。盲検解除が必要と治験担当医師が判断したら、被験者の治療割付の盲検解除を行う前に、被験者の緊急治療に遅れが生じる場合を除いて、治験責任医師及び治験調整医師に事前のコンタクトをとるあらゆる努力を行う。盲検解除を実施した日付と理由を原資料に記録しなければならない。

6.4. 服薬／投薬遵守

被験者の投薬遵守状況は原資料の記録により評価する。指定された用法・用量からの逸脱は原資料に記録すること。

6.5. 併用療法

治験実施計画書に記載されていない薬剤を併用する際には、治験薬概要書、各薬剤の添付文書並びに各医療機関の基準等を参考に、薬物相互作用に注意すること。

[許容されない併用療法・支持療法]

試験治療期間中は、試験治療以外の化学療法、放射線療法、免疫療法、手術療法のいずれの治療も行わない。他の治験の治験薬も許容されない。

[併用薬について]

被験者が治験組入れ時に使用している、又は治験中に使用するすべての薬剤やワクチンについて記録する。

当該薬剤が治験の評価に影響を与えないと治験担当医師が判断しない限り、治験薬投与開始の7日前（もしくは酵素誘導の可能性のある薬剤の場合は14日前）、又は当該薬剤の半減期の5倍のいずれか長い方の期間前から、後観察来院完了まで、被験者は処方薬又は処方薬以外の医薬品（ビタミン類及び栄養補助食品又はハーブ系サプリメントを含む）の使用を控えなければならない。

6.6. 用量変更

減量が必要な場合、以下の通りに試験治療を投与する。

2サイクル以降の減量レベルは以下の通りとする。減量後、増量はしない。

レベル	L-OHP	Bolus 5-FU 5-FU 静注	Infusional 5-FU 5-FU 持続静注
初回投与量（全量）	85mg/m ²	400mg/m ²	2,400mg/m ²
レベル 1	65mg/m ²	300mg/m ²	2,000mg/m ²
レベル 2	50mg/m ²	200mg/m ²	1,600mg/m ²

I-LV：200mg/m²で固定とし減量を行わない

Bev：5mg/kgで固定とし減量を行わない

[各種薬剤の減量・中断・中止基準]

前サイクル開始後に以下の項目を認めた場合は、次サイクルより各種薬剤を減量・中断・中止する。同時に複数の有害事象を認めた場合も、各種薬剤の減量は1段階ずつ行うこととする。各種薬剤の減量・中断・中止基準により、L-OHP や Bev の投与が中断となったが、個々の被験者の試験治療中止基準に該当しない場合は、残りの薬剤を試験治療として継続する。

例) Bev 併用+FOLFOX 療法→5-FU/I-LV+Bev 療法、FOLFOX 療法、5-FU/I-LV 療法

1)L-OHP、5-FU (bolus/infusional)

項目	Grade	各種薬剤の減量・中断
好中球、血小板減少	4	L-OHP、5-FU (bolus/infusional) をすべて一段階減量する
発熱性好中球減少、Grade3/4 の好中球減少を伴う感染、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	-	
口内炎、皮疹（手足の皮膚反応）	3	5-FU (bolus/infusional) を一段階減量する
神経障害（感覚性）	2	L-OHP を一段階減量してもよい。又は L-OHP の投与をスキップしてもよい
アレルギー反応	2	L-OHP を中断する
レベル2を超えてL-OHPの減量が必要な場合	-	

2)Bev

項目	Grade	Bev の中断・中止
動脈系の血栓症/血栓/塞栓症 *1	2 以上	Bev を中断する *3
静脈系の血栓症/血栓/塞栓症 *2	3 以上	
担当医が有害事象のため中断が必要と判断した場合	-	
肺の出血、脳又は脊髄における出血、腸閉塞、可逆性後頭葉白質脳症症候群	2 以上	Bev を中止する
出血-その他、うっ血性心不全、ネフローゼを伴う蛋白尿、消化管穿孔、瘻孔、創離開	3 以上	
高血圧、静脈系の血栓症/血栓/塞栓症 *2	4	
担当医が有害事象のため中止が必要と判断した場合	-	

*1:脳塞栓、心筋梗塞等。

*2:肺梗塞、深部静脈血栓、CV カテーテル関連血栓等。

*3:抗血栓療法を施行し、以下の1) -4)の基準を満たす場合はBevを投与しても良い。

- 1) 血栓症/血栓/塞栓症（静脈系）にともなう自覚症状がない。
- 2) 画像検査上、血栓症/血栓/塞栓症（静脈系）の悪化を認めない。
- 3) 試験治療中に出血を認めていない。
- 4) 臨床上、出血の危険性が少ない（大血管系への腫瘍浸潤等がない）。

[治癒切除（R0）可能例の取り扱い]

試験治療開始後、抗腫瘍効果により治癒切除（R0）が見込めるようになった症例に対しては手術を奨励する。手術を予定した場合は試験治療を中止し、Bev 最終投与日から6週間以上あけて手術を行う。治癒切除術後の補助化学療法については規定しない。

6.7. 試験治療終了後の治療

試験治療を中止した場合、後治療は問わない。試験治療を完了した場合は、原則として本試験の観察期間終了までは後治療を行わない。ただし、明らかな原疾患の増悪が認められた場合や被験者が希望した場合はこの限りではない。観察期間終了後の後治療に関しては、それぞれの治験担当医師の判断により個々の被験者に対して適切な治療を選択するものとする。

6.8. 割付内容の開示

本試験は盲検下で実施されるが、治験薬は非盲検下で提供される。したがって、非盲検薬剤師又は指名された治験実施医療機関の治験薬管理者が薬剤の盲検化を行う。薬剤情報（名称、含量）はラベルに記載される。割付情報を記載したエマージェンシーキーは提供されない。

治験薬中央管理者は、緊急時のみ割付情報を被験者の盲検解除及び薬剤情報の開示に使用する。治験期間中に患者の盲検解除を実施する必要がある場合は、6.3.2を参照する。

7. 中止基準

7.1. 試験治療の中止及び完了

以下のいずれかに該当する場合は、被験者の試験治療を中止する。試験治療の投与を中止した場合、有効性を評価するために治験を継続する。試験治療の投与中止時に収集すべきデータは治験実施スケジュールを参照する。

- ・有害事象による中止基準に合致した/ADVERSE EVENT
 - 1) 投与開始基準のうち有害事象が理由で基準をクリアしなかった場合
 - 2) 有害事象のために担当医が治験の継続を適当でないと判断した場合
- ・有効性が欠如した（効果不十分）/LACK OF EFFICACY
- ・医師により投与中止が適切と判断された/DISCONTINUATION BY PHYSICIAN DECISION
- ・妊娠した/PREGNANCY
- ・原疾患が増悪した (PD)/PROGRESSIVE DISEASE
- ・事後不適格等の著しいプロトコル逸脱が判明した/PROTOCOL DEVIATION
- ・被験者による試験治療中止の申し出があった/DISCONTINUATION BY SUBJECT

試験治療のみを中止する症例の研究期間中の観察は引き続き実施する。追跡期間で収集すべきデータについては、スケジュールを参照のこと。

上記の試験治療中止がなく、有効性が認められた場合、治験期間が終了した場合又は根治手術が可能となった場合は、試験治療完了とする。試験治療薬の最終投与日を試験治療完了日とする。

- ・試験治療完了/COMPLETED

7.2. 被験者の治験中止及び完了

被験者は自らの希望によりいつでも治験を中止できる。また、治験担当医師は被験者の安全性、行動、治験手順の遵守、又は治験管理上の理由により、いつでも当該被験者の治験を中止することができる。

治験中止時には、可能であれば治験実施スケジュールに示す早期中止時来院を実施する。早期中止時及び後観察期間に収集すべきデータ、並びに完了すべき追加評価については、治験実施スケジュールを参照する。

その時点で、被験者への試験治療を中止し、かつ治験そのものも中止する。

- ・試験治療開始前に中止された/SCREEN FAILURE
- ・ランダム化基準を満たさなかった/FAILURE TO MEET RANDOMIZATION CRITERIA
- ・死亡した/DEATH
- ・追跡不能になった/LOST TO FOLLOW-UP
- ・医師により治験中止が適切と判断された/WITHDRAWAL BY PHYSICIAN DECISION
- ・当該医療機関での治験実施が治験調整医師により中止された/SITE TERMINATED BY SPONSOR
- ・治験全体が治験調整医師により中止された/STUDY TERMINATED BY SPONSOR
- ・被験者による同意撤回の申し出があった/WITHDRAWAL BY SUBJECT

上記治験中止がなく、最終観察が終了した場合は、治験完了とする。

- ・ 治験完了/COMPLETED (EPOCH=FOLLOW UP)

7.3. 追跡不能

被験者が規定された来院日に来院しない状態が繰り返され、治験実施施設による連絡がとれない場合に、その被験者を追跡不能とみなす。

被験者が規定された来院日に来院しなかった場合、以下の対策をとる：

- ・ 実施医療機関は、可能な限り速やかに被験者に連絡し、指示した来院スケジュールを遵守する重要性を説明し、被験者の治験継続の意思及び／又は継続すべきか否かを確認する。
- ・ 被験者を「追跡不能」と判断する前に、治験担当医師又は指名された者は再度連絡を取るよう最大限の努力を払う。連絡を取るために講じた対応について被験者の診療記録等に記録する。

上記の試みに関わらず、被験者に連絡がつかない場合には、治験を中止したものとみなす。

8. 評価

8.1. 有効性の評価

(1) RECIST に基づく評価項目

全ての RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ver.1.1¹⁵⁾での評価を各評価項目の算出に用いる。RECIST の評価は治験責任医師等の判断とする。評価できないような腫瘍評価が得られた場合には、その来院時の評価として評価不能 (NE) とする。

(ただし、病勢進行を示すデータがある場合には、PD として取り扱う。)

最良総合効果の判定は、6 週以上の間隔を要する。

(2) 主要評価項目

無増悪生存期間 (PFS) とする。

割付日から、最初に PD と判定された日又はあらゆる原因による死亡のいずれか早い方までの期間とする。PD、死亡ともに認められなかった被験者は、PD でないことが確認された最終の画像検査日をもって打ち切りとする。

また、PD と判定されていない生存例のうち、試験治療中に治癒切除が可能と判断された被験者は、手術前の PD でないことが確認された最終の画像検査日をもって打ち切りとする。割付後に腫瘍評価がない又はベースライン時のデータがない被験者について、死亡していなければ 1 日で打ち切りとする。

(3) 全生存期間 (OS)

割付日からあらゆる原因による死亡までの期間と定義する。解析時点で生死不明の患者は、生存が確認された最後の日付で打ち切りとする。死亡は治験中の治癒切除の実施に関わらずすべてを含める。

割付日以降のデータが欠如している被験者の生存期間は1日で打ち切りとする。

(4) 1年後の無増悪生存割合

割付後12ヶ月時点での無増悪生存割合はPFSに対する12ヶ月時点のKaplan-Meier推定値と定義する。

(5) 奏効割合

奏効割合は最良総合効果がCR又はPRである患者の割合とする。治癒切除を実施された被験者は治癒切除実施前までの判定を利用する。

(6) 奏効期間

最良総合効果がCR又はPRの患者を対象に、CR又はPRが最初に確認された日からPDと判定された日又はあらゆる原因による死亡のいずれか早い方までの期間とする。PDと判定されていない生存例では、PDでないことが確認された最終の画像検査日をもって打ち切りとする。また、PDと判定されていない生存例のうち、試験治療中に治癒切除が可能と判断された被験者は、手術前のPDでないことが確認された最終の画像検査日をもって打ち切りとする。

(7) 標的病変の縮小効果

標的病変の縮小効果は以下の式で算出する。

縮小効果 = (ベースラインの標的病変の径の和 - 評価時の標的病変の径の和) ÷ ベースラインの標的病変の径の和

(8) 疾患制御割合 (disease control rate)

最良総合効果(best overall response)がCR+PR+SD (SDは6ヵ月以上) となった被験者の割合を疾患制御割合とする。治験期間を対象とする。

(9) 切除実施割合

切除可能となり切除を実施した被験者の割合を切除実施割合とする。

(10) 二次がんの発生割合

治療開始以降に二次がんが発生した症例の割合とする。

8.2. 安全性の評価

すべての安全性評価項目及び評価時期は、1.3. スケジュールに示す。なお、臨床検査及び腫瘍マーカーは、「JCOG 共用基準範囲」（2020年12月21日更新版）を用い、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v5.0 の grading を評価する。

8.3. 有害事象及び重篤な有害事象

8.3.1. 有害事象の定義

- ・有害事象：

実施された試験との因果関係の有無を問わず、被験者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候（臨床検査値の異常を含む。）をいう。

- ・重篤な有害事象：

有害事象のうち、以下のものを言う。

- 1) 死に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの（有害事象の治療のための緊急入院であり、事前に予定されていた入院は除く）
- 4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5) 先天異常を来すもの
- 6) その他医学的に重要な状態、すなわち、即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、被験者を危機にさらしたり、上記の定義に挙げられているような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象

8.3.2. 重篤な有害事象の報告要件

- ・治験中の被験者の安全性並びに試験治療の安全性に対する法的義務及び倫理的責任を果たすためにも、治験担当医師が重篤な有害事象を治験調整医師に速やかに知らせることは極めて重要である。

- ・治験調整医師は、規制当局及びその他の規制機関に、治験中の試験治療の安全性情報を報告する法的責任を負う。治験調整医師は、規制当局、治験審査委員会（IRB）、治験担当医師への安全性報告に関連する規制要件を遵守する。

- ・治験調整医師は、必要に応じて規制要件に従って、試験治療との因果関係が疑われる予測できない重篤な有害事象（SUSAR）について、治験責任医師に対する安全性報告書を作成し、送付する。

・治験責任医師は、治験薬提供元から重篤な有害事象又はその他の具体的な安全性情報（例：重篤な有害事象の要約又は一覧）を記載した治験責任医師に対する安全性報告書を受領した場合、その報告書を確認し、治験薬概要書（IB）とともに保管し、規制要件により要求される場合は、IRBに報告する。

8.3.3. 有害事象又は重篤な有害事象に該当しない、疾患関連事象とその転帰

以下の疾患関連事象は治験の対象疾患、状態の被験者でよく認められ、重篤又は生命を脅かす状態となる可能性がある。

- ・腸閉塞（イレウス）
- ・高度腹水貯留

これらの事象は本治験で対象とする疾患に典型的に発現するため、事象が重篤な有害事象の定義に合致する場合であっても治験調整医師への報告は重篤な有害事象の標準的な緊急報告の手順に従わない。これらの事象は対応する症例報告書に記録する。

注意：ただし、次の状況のいずれかに該当する場合、事象は重篤な有害事象として記録及び報告しなければならない。

- ・事象の重症度、頻度又は期間が当該被験者で予測される範囲を超えていると治験担当医師が判断した。
- ・事象と試験治療の投与との因果関係に合理的な可能性があるとして治験担当医師が判断した。
- ・原疾患の予想される進行パターンと明らかに一致する事象は、有害事象として記録しないこと。ただし病勢進行に起因するものであるか否かを特定できない事象は、有害事象として報告すること。

8.3.4. 有害事象の記録と評価

・本治験においての有害事象とは、本治験に登録され、試験治療が投与された被験者に生じた、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない症状、疾病、傷害又はその徴候（臨床検査値の異常変動を含む）とし、試験治療との因果関係の有無は問わない。有害事象のうち、試験治療との因果関係が否定できない場合を副作用として取り扱う。因果関係が不明である場合も、副作用に含む。

- ・因果関係の区分：試験治療との因果関係は、以下のいずれかの区分で判定する。

1. 関連なし：試験治療との合理的な因果関係がない
2. 関連あり：試験治療との合理的な因果関係がある

試験治療の因果関係の判定に際しては、被験者の全身状態、合併症、併用薬・併用療法、時間的關係を勘案して判断する。因果関係の判定は、治験担当医師が行う。

- ・有害事象及び副作用は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) を使用して読み替え、基本語 (PT) 及び器官別大分類 (SOC) で要約する。
- ・治験担当医師は、被験者の有害事象を評価し、症例報告書に記録する。有害事象の重症度評価は CTCAE ver. 5 を用いる。

8.3.5. 妊娠

- ・試験治療中及び試験治療最終投与後 30 日以内に被験者又は被験者のパートナーが妊娠したか、あるいは妊娠していることが判明した場合、治験責任医師はこの情報を「治験中の妊娠症例に関する調査報告書」を用いて記録し、治験調整医師に提出する。
- ・治験調整医師は、「治験中の妊娠症例に関する調査報告書」を受領した場合、当該報告書の写しを治験薬提供者に提供する。

8.4. 過量投与の治療

過量投与に対し治験責任医師が推奨する特定の治療法はない。

8.5. 薬物動態

PK パラメータについては本治験では評価しない。

8.6. 薬力学

薬力学パラメータについては本治験では評価しない。

8.7. 遺伝学

本治験では、遺伝学的評価を実施しない。

8.8. バイオマーカー

本治験では、バイオマーカーについて評価しない。

9. 統計学的考察

統計解析の概要を示す。より詳細な統計方法については、別途、統計解析計画書を開鍵までに作成する。

9.1. 統計学的仮説

実施可能性より症例数を定めているため、本治験では PFS を主要評価項目として、Bev+FOLFOX 群と FOLFOX 群を比較しログランク検定、Cox 比例ハザードモデルを用いたハザード比と 95%信頼区間を算出するが探索的評価となる。

9.2. 被験者数の決定

[症例数]

20 例

[症例数設計の根拠]

実施可能性の点から、Bev+FOLFOX 群 10 例、FOLFOX 群 10 例の合計 20 例と設定した。

9.3. 解析対象集団

解析対象として、以下の集団を定義する。

対象集団	説明
評価可能集団： 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set： FAS)	治験に登録され、治験薬が 1 回でも投与された被験者を最大の解析対象集団 (FAS) とする。 解析は割り付けられた投与群に従って行う。 ただし、登録後に重大な治験実施計画書違反又は GCP 違反があると判明した被験者、有効性に関するデータがない被験者、登録後に不適格であると判明した被験者については FAS に含めない。
治験実施計画書に適合した対象集団 (Per Protocol Set:PPS)	FAS のうち、試験治療 (割り付けられた投与群とは異なる治験薬の投与を受けた被験者) や併用療法等の規定に対して、適格・除外基準違反、併用禁止薬・併用禁止療法違反があった等事後に不適格と判定された症例を除いた集団を治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS) とする。
安全性解析対象集団	治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者。実際に投与された治験薬に基づき解析される。

9.4. 統計解析

解析計画書には解析に含む被験者集団及び、欠測、未使用データの取り扱いを記載する。解析は全症例の観察終了し、データ固定後に実施する。

9.4.1. 被験者背景

被験者背景について、投与群別にカテゴリカルデータについては頻度及び割合、定量データについては要約統計量を算出する。

9.4.2. 有効性解析

有効性の解析は FAS 及び PPS を用いて解析を実施し、FAS における解析を主とする。

評価項目	統計解析手法
主要	<ul style="list-style-type: none"> ・ PFS ログランク検定を用いて両群間の PFS の差について検定を行い、両側 P 値を算出し記述的に評価する。投与群ごとに Kaplan-Meier 法を用いて推定し図示し、中央値と Brookmeyer and Crowley の方法を用いて 95%信頼区間を算出する。Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比と 95%信頼区間を算出する。
副次	<ul style="list-style-type: none"> ・ PFS : 1 年時点の無増悪生存割合 投与群ごとに Kaplan-Meier 法を用いて推定し図示し、1 年時点の割合と 95%信頼区間は Greenwood 法を用いて推定される。Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比と 95%信頼区間を算出する。 ・ 全生存期間 (OS) ログランク検定を用いて両群間の OS の差について検定を行い、両側 P 値を算出し記述的に評価する。投与群ごとに Kaplan-Meier 法を用いて推定し図示し、中央値と 95%信頼区間は Brookmeyer and Crowley 法を用いて推定される。また 1 年時点の割合と 95%信頼区間は Greenwood 法を用いて推定される。Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比と 95%信頼区間を算出する。 ・ 奏効割合 投与群ごとに最良総合効果 (best overall response) が Complete Response (CR+PR) となった被験者の割合を奏効割合とする。二項分布に基づく正確な方法を用いて 95%信頼区間を算出する。 ・ 奏効期間 ログランク検定を用いて両群間の奏効期間の差について検定を行い、両側 P 値を算出し記述的に評価する。投与群ごとに Kaplan-Meier 法を用いて推定し図示し、中央値と 95%信頼区間は Brookmeyer and Crowley 法

	<p>を用いて推定される。また 1 年時点の割合と 95%信頼は Greenwood 法を用いて推定される。Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比と 95%信頼区間を算出する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 標的病変の縮小効果 被験者ごとに最大の縮小効果とその時点の効果判定で群ごとに Waterfall プロットを作成する。 ・ 疾患制御割合 (disease control rate) 投与群ごとに最良総合効果(best overall response)が CR+PR+SD (SD は 6 ヶ月以上) となった被験者の割合を疾患制御割合とする。疾患制御割合を算出する。 ・ 切除実施割合 投与群ごとに切除手術を実施した被験者の割合を算出する。 ・ 二次がん発生割合 投与群ごとに二次がんが発生した被験者の割合を算出する。
--	--

9.4.3. 安全性解析

全ての安全性解析は安全性解析対象集団に対して実施する。

評価項目	統計解析手法
副次	<ul style="list-style-type: none"> ・ 試験治療投与期間 投与群ごとに試験治療投与期間（投与開始日から最終投与日）を要約する。投与されたサイクル数を要約する。 ・ 有害事象 投与群ごとに有害事象及び副作用について、発生頻度及び発生割合を事象別、重症度別、重篤度別に算出する。区間推定を行う場合には、二項分布に基づく正確な方法を用いて両側 95%信頼区間を求める。

9.5. 中間解析

中間解析は計画していない。

10. 補助資料及び実施上の考慮事項

10.1. 規制要件と倫理

本治験では治験実施計画書及び以下のものに従って実施する：

- ・世界医師会ヘルシンキ宣言
- ・医薬品医療機器等法第14条第3項及び第80条の2に規定する基準
- ・医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年3月27日 厚生省令第28号 最終改正平成28年1月22日 厚生労働省令第9号)
- ・個人情報保護に関する法律
- ・最新の関連法令・通知

本治験の実施、治験実施計画書の作成・改訂及び治験責任医師の変更にあたっては、治験審査委員会での承認後、各実施医療機関の長の許可を必要とする。

治験責任医師は、以下の点について責任を有する。

- ・年に1回進捗状況を、また治験が所属機関にて終了・中止した際にその旨を、IRBでの審議のため実施医療機関の長へ報告する。
- ・重篤な有害事象あるいはその他のIRBの手順で必要とされる重大な安全性に関する知見が生じたら、IRBに通知する。
- ・治験実施計画書及び全ての適用される規制要件に従って当該実施医療機関にて治験を遂行する。

10.2. 資金及び利益相反

本治験は、独立行政法人国立病院機構臨床研究事業研究費を用いて実施される。

治験薬は治験調整医師と中外製薬株式会社との取り決めに従い、中外製薬株式会社から無償で提供される。

治験担当医師と、本治験の治験薬 Bev 提供者である中外製薬株式会社との間において、治験の実施及び成果に関して利益相反が生じる可能性に関して、実施医療機関の利益相反マネジメントポリシーに基づき、適切にこれを管理する。

10.3. 説明と同意

治験担当医師は、「10.1. 規制要件と倫理」に記載された規制要件が定めた要件を満たしており、治験審査委員会の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、治験についての説明を行う。十分に考える時間を与え、患者が治験の内容をよく理解したことを確認した上で、治験の参加について依頼する。患者本人が治験参加に同意した場合、同意書に患者本人

による署名を得る。治験担当医師は同意書に説明を行った治験担当医師名と説明日、説明を受けた患者名、同意日の記載があることを確認する。同意文書の写しは患者本人に手渡し、原本は診療録もしくは医療機関で定められた保管場所に保管する。

説明文書が改訂された場合は、改訂された説明文書を被験者に渡し、改訂についての説明を行い、治験参加の継続の意思を確認する。治験担当医師は、治験の参加に同意した被験者から同意撤回書又は口頭にて、同意の撤回の意思表示があった場合には、撤回の内容に従った必要な措置を講じる。

10.4. データの保護

本治験ではプライバシーを保護するため、被験者の氏名、現住所の詳細、電話番号、E メールアドレス、勤務先情報、通学先情報を症例データとして取得しない。医療情報は発番された症例登録番号を用いて同定され、治験の結果が公表される場合にも被験者の身元のプライバシー保護に配慮する。

10.5. 委員会の構成

10.5.1. 効果安全性評価委員会

治験調整医師は、本治験が安全かつ適切に実施されているかを監視する目的で、効果安全性評価委員会を設置する。効果安全性評価委員会は、下記の事項について必要に応じて審議の上、治験調整医師に対して勧告を行う。

- ・ 治験実施計画書の重大な変更
- ・ 重篤な有害事象の発現
- ・ モニタリング等で重大な問題が認められた
- ・ その他、治験調整医師が効果安全性評価委員会による審議が必要と判断した。

10.6. データの品質保証

10.6.1. データ管理

本治験では EDC を使用する。治験責任医師又は治験責任医師に指名された者は厳重に管理された個別の電子署名 (ID とパスワード) を用いて EDC にログインし、収集された症例情報を速やかに EDC に入力し、データセンターに送信する。送信された電子データが症例報告書とみなされる。治験責任医師又は治験責任医師に指名された者が、入力・訂正の全てを実施し、必要に応じて EDC 内で問合せを行い、また担当データマネージャ等が作成した問合せに対応する。治験責任医師は全てのデータ入力が正確であることを確認する。

10.6.2. モニタリング

本治験が治験実施計画書及び関連する法規等に従って安全かつ適切に実施されていること、及びデータの信頼性が十分に確保されていることを確認するために、モニタリング責任者又は担当者による原資料と症例報告書の照合を含む直接閲覧を行う施設訪問モニタリングを実施する。

治験担当医師は、事前に指名したモニタリング責任者及び担当者による施設訪問モニタリングを受け入れ、原資料等の全ての治験関連記録を直接閲覧に供しなければならない。

原資料と症例報告書に何らかの矛盾がある場合には、モニタリング責任者又は担当者は、その理由を説明した記録を治験責任医師より入手する。

モニタリングの実施時期及び詳細については、モニタリング計画書に別途定める。

本治験では安全性モニタリングとして行われる臨床検査値のチェックについて、一部の施設において電子カルテデータを利用するため診療 ID を取得する。但し診療 ID は安全性情報管理システムの中でのみ使用され、症例報告書データ並びに統計解析データとして利用されることはない。

10.7. 記録の保存及び直接閲覧

治験責任医師は、自らが保管すべき必須文書を「記録の保存に関する手順書」に従って、以下のいずれか遅い日まで保存する。

(1) 当該治験薬に係る製造販売承認日から 5 年が経過した日（開発中止が決定された場合には開発中止が決定された日から 3 年が経過した日）。ただし、医薬品医療機器等法の規定により承認後の再審査を受けなければならない場合で、かつ再審査が終了するまでの期間が 5 年を超えるものについては、再審査が終了する日。

(2) 治験の中止又は終了後 3 年が経過した日。

治験実施医療機関の長は、治験実施医療機関において保管すべき必須文書を以下のいずれか遅い日まで保存する。

(1) 当該治験薬に係る製造販売承認日（開発の中止若しくは治験の成績が承認申請書に添付されない旨の通知を受けた場合には開発中止が決定された若しくは申請書に添付されない旨の通知を受けた日から 3 年が経過した日）。

(2) 治験の中止又は終了後 3 年が経過した日。

また、実施医療機関の長及び治験責任医師は、モニタリング、監査、治験審査委員会及び規制当局等により調査が実施される際には、GCP 省令が定める原資料等のすべての治験関連記録等を直接閲覧に供する。

10.8. 治験終了及び実施医療機関における治験の終了

治験責任医師は、本治験開始後に新たに得られた情報により、試験治療の安全性又は有効性に関して治験継続に重大な問題があることが明らかになった等の理由で、効果安全性評価委員会から早期中止及び中断の提言があった場合は、その提言を受け、治験の早期中止又は中断の決定をおこなう。提言に従わない場合は、治験責任医師はその理由を効果安全性評価委員会に報告する。

治験責任医師が治験の早期中止及び中断の決定を行った場合は、その理由及び以後の対応を直ちに治験分担医師、データセンター及び本治験の関係者に連絡し、中止後の処理にあたる。また、治験責任医師は、治験の早期中止及び中断後速やかに、治験実施医療機関の長に対して、治験の早期中止及び中断を文書で報告する。

治験担当医師は、治験が早期中止又は中断された場合、理由のいかんを問わず、本治験に参加した被験者に速やかにその旨を通知し、適切な措置を講じ被験者の安全を確保するための検査等を実施する。

治験完了時には、実施医療機関での治験も終了する。必要な文書及び治験のための資材がすべて回収され、実施医療機関の終了時のモニタリングが実施された時点で、実施医療機関での治験は終了したとみなす。

10.9. 公表に関する方針

本治験の結果は学会発表あるいは論文掲載で治験終了後2年以内に公表する予定である。本治験中に収集されたデータは自ら治験を実施する者に帰属し、あらゆる出版物、論文抄録による治験結果の公表並びに発表は、自ら治験を実施する者の事前承諾が必要である。

10.10. 試験データの提供

本治験の概要を臨床研究実施計画・研究概要公開システム（jRCT）に登録し、治験実施計画書の変更及び治験の進捗に応じて適宜更新する。

本試験終了後、得られた試料・情報を外部に提供する場合は、新たに試料・情報を利用する治験実施計画書等の倫理審査委員会承認を得ることが必要である。

10.11. 監査

治験調整医師により指名された監査担当者が実施する。監査担当者は、本治験の「監査の実施に関する手順書」及び監査計画書に従って確認した事項を記録した監査報告書及び監査証明書を作成し、治験調整医師、自ら治験を実施する者、及び実施医療機関の長に提出する。

10.12. 被験者に対する補償

10.12.1. 健康被害に対する補償

本治験に起因して被験者に健康被害があった場合には、治験担当医師及び治験実施医療機関は、本治験に関連して被験者に生じた健康被害に対する補償措置として、健康被害の治療に関する医療体制の提供、その他必要な措置を講ずる。また、「被験者の健康被害に対する補償に関する手順書」に従って補償を行う。なお、被験者が上記の補償を受けた場合でも、それによって損害賠償請求権が妨げられるものではない。

本治験は医師主導治験保険（賠償責任保険及び補償責任保険）に加入の上実施するが、既知の健康被害に対する治療に係る医療費は、被験者の健康保険を適用する。

10.12.2. 被験者の負担

治験に参加することによる治験対象者の費用負担は発生しない。医療費の自己負担分が発生する場合には治験対象者が負担をする。

11. 引用文献

- 1) Takahiro Horimatsu et al. A phase II study of 5-fluorouracil/L-leucovorin/oxaliplatin (mFOLFOX6) in Japanese patients with metastatic or unresectable small bowel adenocarcinoma. (2017). *Int J Clin Oncol* (2017) 22:905-912
- 2) Al B. Benson III et al. Small Bowel Adenocarcinoma, Version 1.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Volume 17: Issue 9.
- 3) Ogata, Y., Yamaguchi, K., Sasatomi, T., Uchida, S., Akagi, Y., & Shirouzu, K. (2010). Treatment and outcome in small bowel cancer. *Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy*, 37(8), 1454-1457.
- 4) Tsushima T, Taguri M, Honma Y, et al. Multicenter Retrospective Study of 132 Patients with Unresectable Small Bowel Adenocarcinoma Treated with Chemotherapy. *Oncologist* 2012;17(9): 1163-70.
- 5) Mizushima, T., Tamagawa, H., Mishima, H., Ikeda, K., Fujita, S., Akamatsu, H., et al. (2013). The effects of chemotherapy on primary small bowel cancer: A retrospective multicenter observational study in Japan. *Molecular and Clinical Oncology*, 1(5), 820-824.
- 6) Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2598-2603.
- 7) Zaanani A, Costes L, Gauthier M, et al. Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. *Ann Oncol* 2010; 21:1786-1793.
- 8) Xiang XJ, Liu YW, Zhang L, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Anti-Cancer Drugs* 2012;23(5): 561-566.
- 9) Hurwitz, H., Fehrenbacher, L., Novotny, W., Cartwright, T., Hainsworth, J., Heim, W., et al. (2004). Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 350(23), 2335-2342.
- 10) Saltz, L. B., Clarke, S., Diaz-Rubio, E., Scheithauer, W., Figer, A., Wong, R., et al. (2008). Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology*, 26(12), 2013-2019.
- 11) Cunningham D et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14 (11) : 1077-1085 (2013)
- 12) Giantonio, B. J., Catalano, P. J., Meropol, N. J., O'Dwyer, P. J., Mitchell, E. P., Alberts, S. R., et al. (2007). Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *Jco*, 25(12), 1539-1544.

- 13) Grothey, A., Sugrue, M. M., Purdie, D. M., Dong, W., Sargent, D., Hedrick, E., & Kozloff, M. (2008). Bevacizumab Beyond First Progression Is Associated With Prolonged Overall Survival in Metastatic Colorectal Cancer: Results From a Large Observational Cohort Study (BRiTE). *Jco*, 26(33), 5326-5334.
- 14) Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, et al. Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 25:4562-8, 2007
- 15) 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン(RECIST ガイドライン)ー 改訂版 version 1.1ー日本語訳 JCOG 版 ver.1.0