

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

再発高危険群の大腸がんに対する術後補助療法の研究
(H14-効果(がん)-015)

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 森谷 亘皓

平成15(2003)年 4月 10日

研究報告書目次

I. 総括研究報告書	
再発高危険群大腸がんに対する術後補助療法の研究-----	1
森谷 宣皓	
(資料) 臨床試験実施計画書の概要	
II. 分担研究報告書	
1. 大腸癌腹膜播種症例に対する外科的手術の有効性に関する研究-----	5
近藤 征文	
2. 大腸癌手術例に対する 5FU+I-LV の使用に関する研究-----	6
池田 栄一	
3. 大腸癌組織内 TS, DPD, TP 活性と 5-FU の抗腫瘍効果に関する研究-----	8
固武 健二郎	
4. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法の研究-----	9
澤田 俊夫	
5. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法の検討-----	10
武藤 徹一郎	
6. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助療法-----	12
加藤 知行	
7. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法の研究-----	16
西庄 勇	
8. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法の研究-----	17
亀山 雅男	
9. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法の研究-----	18
岡村 健	
10. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法の研究-----	19
斉藤 典男	
11. JCOG0205MF 研究計画書の作成と適応外医薬品の臨床試験への導入の試み-----	21
島田 安博	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	23
IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	38
「JCOG-0205-MF プロトコール」	

総括報告書

「再発高危険群大腸がんに対する術後補助療法の研究」

主任研究者 森谷宣皓 国立がんセンター中央病院 第二領域外来部長

研究要旨 Stage III大腸がんに対する術後補助化学療法の臨床的有用性の検証を目的として、5FU+アイソボリン(静注群)対 UFT+ロイコボリン(経口群)の無作為化比較試験であるJCOG0205MFの研究計画書を完成した。JCOGでの承認後、各施設でのIRB審査、承認を受け、平成15年2月17日より症例登録開始した。可及的速やかな適格症例の登録により、国内における大腸がん術後補助療法の臨床的意義を明確にする試験成績を得ることを目標としている。

分担研究者の氏名・所属機関名及び職名:

近藤征文・札幌厚生病院 副院長,

池田栄一・山形県立中央病院 副院長,

固武健二郎・栃木県立がんセンター 手術部長,

澤田俊夫・群馬県立がんセンター 副院長,

武藤徹一郎・癌研究会付属病院 院長,

加藤知行・愛知県がんセンター 副院長,

西庄 勇・国立大阪病院 外科医長,

亀山雅男・大阪府立成人病センター第一外科医長,

岡村 健・国立病院九州がんセンター 診療部長,

斉藤典男・国立がんセンター東病院 手術部長,

島田安博・国立がんセンター中央病院 第一領域外来部大腸科医長

A. 研究目的

Stage III大腸がんに対する標準的術後補助療法を確立するため、国際的標準治療5FU+アイソボリン静注併用群 対 試験治療UFT/ロイコボリン(LV)経口併

用群の無作為化比較試験を実施し、臨床的有用性を検証する。静注療法の術後補助療法としての安全性、実施可能性を含めた臨床的妥当性を確認するとともに、経口抗がん剤による治療法が臨床的に同等の有用性を示すかを非劣性デザインにて検証する。本研究過程において国内における研究者主導の大腸がん臨床試験グループを組織化し、重要な臨床的仮説に回答するための臨床試験を継続的に実施できるような環境整備を行う。

B. 研究方法

本研究班の研究計画書としてJCOG0205MFを作成した。Stage III大腸がん術後患者を対象とし、リンパ節転移数(3個以下/4個以上)、腫瘍占拠部位(結腸/直腸)、施設の3因子で前層別を行い、静注群または経口群の2治療法にランダム割付を行う。Disease-free survivalを主評価項目、Overall survivalと有害事象発生割合を副評価項目として、以下のいずれの抗

がん剤治療群を約6ヶ月間実施する。5FU+アインボリン:5FU 500mg/m², アインボリン 250mg/m²を週1回、6週連続、2週休薬を1コースとして、3コース繰り返す。UFT+ロイコボリン:UFT 300mg/m²/日, ロイコボリン 75mg/日 分3, 28日間内服、7日間休薬を1コースとして、5コース繰り返す。6ヶ月間の治療期間の後、定期的な経過観察・検査を実施し、再発を画像診断にて確認する。また安全性については抗がん剤治療実施中、理学所見、自覚症状、CBC、生化学検査などを実施し、安全性について観察する。予定登録症例数は、1,100例である。最近5年間の手術症例数や治療成績を参考にして参加施設34施設を選定した。

本研究は研究計画書作成、審査、症例登録、調査票集計、安全性情報管理などの臨床試験実施に不可欠な中央機能を有するJCOGとの共同研究として実施することになった。平成13年10月17日正式にJCOG大腸がん外科研究グループとしてJCOG運営委員会より承認された。本研究に関する研究計画書のほかに、直腸がん側方郭清の意義を検証する比較試験もJCOG臨床試験として承認され、本研究班グループと佐野班(分担研究者 赤須孝之)と共同で実施している。

(倫理面への配慮)

説明同意文書を作成し、JCOG臨床試験審査委員会と各研究参加施設の倫理審査委員会において審査承認された文書で登録前に患者本人に対して十分な説明を行い、文書で同意を得て症例登録を行う。

C. 研究結果

本年度は、JCOG0205MFの詳細な検討と作成、審査、承認に多くの時間を費やしたが、平成15年1月10日にJCOG臨床試験審査委員会より承認され、2月17日より症例登録を開始することができた。完成した研究計画書は本文90頁、説明同意文書14頁、症例登録・調査票12頁、資料47頁、計163頁からなる。(別添)

JCOG0205MF研究計画書は平成13年10月13日にJCOG運営委員会においてコンセプトが承認され、その後2回のPRC(protocol review committee)での議論、意見を参考として第一版が完成された。平成14年5月8日JCOG臨床試験審査委員会に第一回審査依頼が行われた。10月8日に改訂版が第二回審査提出され、12月27日に再改訂版が第三回審査提出された。平成15年1月10日に最終的にJCOG臨床試験審査委員会より「承認」の判定が行われた。審査において主に指摘された点は、1,100例という大規模試験での症例集積可能性、外科医中心の研究グループにおける外来抗がん剤治療実施可能性、国内において手術単独との比較において術後補助療法による再発抑制効果が検証されていない現状での手術単独群を対照群に設定しない妥当性、さらに適応外医薬品の臨床試験への導入に関するものであった。症例集積性については、本試験が基本的に同一の抗がん剤の投与経路違いの比較であること、既に静注療法については国際的に標準治療としての地位が確立されていることなどから、本試験参加の説明が比較的容易である。また、最近大腸がん症例数の急激な増加が認められており、情報開示からがん専門病院に症例が集中する傾向があること、臨床医自身の臨床試験の意義に対する認識の変化などを考慮すると1,10

0例の必要症例数は約3年の症例集積期間で達成できると考えている。また、本試験での対照治療群である5FU+アイソボリンは外来治療を原則としている。本研究班の中心的役割を担う外科医自身が本治療法の経験が十分か、また外来治療センターの受け入れ容量などから実施可能性の検討が必要であった。参加施設へのアンケート調査では、既に本治療は各施設で一般臨床として転移性大腸がんを中心に実施されており、投与経験は問題ないと判断した。計画書でさらに詳細を記載することで安全な投与が可能と思われた。外来治療センターについては、各施設数床しか確保されていないが、症例数、投与期間を考慮すると実際には大きな問題とはならないと考えられた。

本試験における対照群を手術単独群とするか、5FU+アイソボリン群とするかについては、グループ内でも十分な討論を行った。国内においては手術単独群を対照とした比較試験がTAC-CR、NSAS-CCなどで実施されているが、予定症例数の集積が完遂できず術後補助療法の明らかな再発抑制効果は確認されていない。しかしながら、海外において複数の無作為化比較試験により手術単独群より術後補助療法として5FU+ロイコボリン併用群(静注)にて再発抑制効果や、延命効果が検証されている事実から、本試験では手術単独群を対照群とせず、抗がん剤治療同志の比較検討とした。研究者に対する調査においても9割の施設から手術単独群を対照群としない試験デザインに了解を得ている。

今回経口群で使用するロイコボリン錠は現在大腸癌の適応症は取得していない。しかしながら胃癌にお

けるMTX+5FU療法のロイコボリンレスキューとして5mg錠が既承認となっている。当初はUFT+ロイコボリンの転移性大腸癌の治験薬である25mg製剤を当該企業から無償提供を受ける予定であったが、厚生労働省と相談し、25mg錠が承認されるまでの期間に限定して既承認薬である5mg錠を当該企業からの無償提供を受ける方法を実現した。この点については審査過程において多くの指摘を受けたが、現状では明確な規則はなく、各審査意見ほかを尊重して現状において実施可能である方法を模索して確立した。審査ではLV5mg錠を当該企業から無償提供を受ける際の手順について研究計画書への詳細な記載を要求された。本試験でのLV5mg錠の必要性(併用療法の科学的根拠、研究費を大幅に上回る薬剤費用)、無償提供薬剤の取扱い(保険請求を行わない)、薬剤配布と取扱いの手順(研究者責任での薬剤管理、本試験登録症例のみ限定使用)、無償提供期間(LV25mg錠の承認、施設採用時まで登録された症例に限定)及びconflict of interestの回避(当該企業の介入により試験結果に生じる可能性のあるバイアスの回避)について研究計画書「16.3 ロイコボリン5mg錠の無償提供について」に詳細に記述した。

本試験は、平成15年2月17日よりJCOGデータセンターにおいて症例登録が開始された。経口群についてはデータセンターより研究事務局にFAX連絡が行われ、研究事務局に当該企業から一括納品されたLV5mg錠を研究施設に郵送して各施設の研究者責任で薬剤管理を依頼している。薬剤の払出しについては書類を作成して毎回管理するようにしている。

JCOG0205MFのIRB審査状況は34施設中19施設で

承認、2施設保留である。また平成15年4月現在20例の症例登録が行われており、順調な症例登録が実施されている。

D. 考察

大腸がん患者数は最近急激な増加を見ており、再発高危険群であるリンパ節転移陽性症例の再発抑制に確実な治療法を確立することは極めて重要な臨床課題である。従来国内では、経口抗がん剤が経験的に使用され、不適切な低用量投与や、2年間という長期間内服が根拠無く実施されていた。少なくともエビデンスレベル1といえる無作為化比較試験で検証された科学的事実ない。このため、国際的に確立された術後補助療法の標準的治療法を適切に実施できるようにするとともに、経口抗がん剤による治療法も静注療法と臨床的に劣ることがない事実(Disease-free survivalで劣らない)を確認する必要がある。本研究班では、この臨床課題に対する回答を得るためにJCOG0205MFにて検討することとした。試験期間は症例集積に3年、経過観察に5年を要するが、得られた試験成績はいずれであっても臨床的意義の深いものである。経口群の非劣性が検証できなければ、術後補助療法として経口剤を使用する根拠はなくなり、従来のように経口剤の利便性のみでの使用は難しいと考えられる。一方、経口群の非劣性が検証できた場合には、術後補助療法として経口剤を使用する確固とした根拠を国内試験で検証できたことになり、真の経口剤の臨床的利便性を大腸がん患者が享受できることになる。経口剤治療による二次的メリットである、通院治療時間の短縮、社会復帰の促進、医療費の

削減など臨床的意義は大きなインパクトを持つと予想される。

本試験で使用するLV錠については当初は適応外医薬品として当該企業から無償提供を受けて実施される。従来、研究者主導の臨床試験において適応外医薬品は保険査定をされない範囲で、施設に損害を与えないようにして小規模に行われていた経緯がある。今回は、関係各署と協議して、既承認医薬品の適応外使用を承認取得までの期間限定で実施した。研究者責任で管理しながら、安全性に留意して実施するようにしている。今後、海外試験等で科学的根拠が認められた薬剤などでは、企業から無償提供薬剤を受けて臨床研究を実施することにより、新規の科学的根拠を創生する必要性はさらに高まると考えられる。

E. 結論

国内における大腸がん術後補助療法の標準治療確立を目指して多施設共同臨床試験JCOG0205MFを開始した。また、適応外医薬品を研究者主導臨床試験で使用可能とする方法を実用した。

F. 健康危険情報

本試験において特に報告はない。

G. 研究発表

1. 論文発表 別紙参照。

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 なし。
2. 実用新案登録 なし。
3. その他 特になし。

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

（総括・分担）研究報告書

大腸癌腹膜播種症例に対する外科的手術の有効性に関する研究

（主任又は分担）研究者 近藤 征文 札幌厚生病院副院長

研究要旨 大腸癌腹膜播種症例は肝転移や高度のリンパ節転移を伴っていることが多く予後不良である。過去 10 年間の腹膜播種症例を検討した結果、P1 症例はもちろん P2、P3 症例に対し積極的な原発巣切除と腹膜転移切除、また異時性の再切除が予後の改善につながる可能性が考えられた。

A. 研究目的

大腸癌腹膜播種症例に対する外科的切除の有効性を検討した。

B. 研究方法

1990 年 1 月から 1999 年 12 月までに当科で経験した大腸癌腹膜播種症例 57 例を対象に生存率を検討した。生存曲線は Kaplan-Meier 法で算出し、Logrank test で $p < 0.05$ を有意差ありと（倫理面への配慮）

retrospective な研究で対象者に対する不利益や危険性は全くない。また個人同定可能な情報は一切公表されない。

C. 研究結果

P1:18 例、P2:16 例、P3:23 例であった。全例の 50% 生存期間は 11 ヶ月と予後不良であった。P 別で見ると P1:9 ヶ月、P2:14 ヶ月、P3:10 ヶ月で、2 年以上生存例は P1、P2 各 3 例、P3:2 例であった。H の有無では H(-):10 ヶ月、H(+)で 8 ヶ月で有意差はなかった。根治度別では curB:10 ヶ月、curC:8 ヶ月で有意差はないが curB で予後良好であった。長期生存は P2 切除症例術後、腹膜再発を切除した 63 ヶ月、53 ヶ月生存例や、P3 症例で化学療法施行後異時性に 2 回の腹膜転移を切除し 43 ヶ月生存した症例があった。

MF 研究事務局

D. 考察

腹膜転移を伴った大腸癌は肝転移や高度のリンパ節転移を伴い予後不良である。しかし原発巣の切除のみならず腹膜転移巣の積極的な合併切除と化学療法の併用が予後の改善につながる。また治癒切除後の腹膜再発に対し切除を行うことにより長期生存のえられる症例も存在した。

E. 結論

大腸癌腹膜播種症例の治療は原発巣の切除、腹膜転移巣の合併切除と共に異時性の切除が予後の改善につながる可能性が考えられた。

G. 研究発表

2. 学会発表

第 58 回大腸癌研究会

2003 年 1 月 24 日 東京

大腸癌手術例に対する 5FU+I-LV の使用に関する研究

分担研究者 山形県立中央病院外科
池田 栄一、 佐藤 敏彦

5FU+I-LV 療法を行った大腸癌根治度 A 例 4 例、B 例 3 例、C 例 7 例、再発例 6 例を対象とし、副作用、効果について検討したところ、根治度 A・B 例では 7 例のうち、観察期間は短いものの、再発を認めた症例は 1 例。根治度 C 例、再発例 13 例のうち、CR 1 例(術後 31 ヶ月経過)、NC 4 例、PD 8 例で、5FU+I-LV 療法は、大腸癌根治度 A・B 例での術後補助化学療法として有効性が示唆された。副作用として 20 例中 16 例で認められ、特に Grade2 以上の悪心が 7 例に出現しており、投与量、投与間隔に注意、工夫が必要と考えられた。

A. 研究目的

大腸癌症例に対して 5FU+I-LV を使用し、効果と副作用について検討し、今後の StageⅣ(治癒切除例)での術後 5FU+I-LV 療法の問題点について考察した。

B. 研究方法

当科で手術され、5FU+I-LV 療法を行った大腸癌根治度 A 例 4 例、B 例 3 例、C 例 7 例、再発例 6 例を対象とした。投与方法は I-LV 250mg/m²を 2 時間点滴静脈内投与し、I-LV 点滴開始 1 時間後に 5FU 600mg/m²を静脈内投与した。通常、外来にて、週 1 回を 6 回投与した後 3-4 週の休薬期間を設け、これを 1 コースとした。

効果判定は大腸癌取り扱い規約(第 6 版)に準じ、副作用は NCI-CTC に従った。

C. 研究結果

<根治度 A 例>

原発巣は直腸 3 例、上行結腸 1 例で、組織型は高分化型腺癌 2 例、中分化型 1 例、印環細胞癌 1 例、組織学的病期は StageⅠa 1 例、Ⅲb 3 例であった。術後補助化学療法として術後 3-5 週めに開始されており、現在 2 コース途中 2 例、3 コース終了 1 例、6 コース終了 1 例で、副作用としては、Grade1 の食欲不振 2 例、色素異常 1 例、Grade2 の悪心を 1 例に認めたが、いずれも投与の中止、減量は行わなかった。また、観察期間は術後 4-19 ヶ月であるが、明らかな

再発は認めていない。

<根治度 B 例>

原発巣は上行結腸 1 例、横行結腸 1 例、直腸 1 例で、組織型は高分化型腺癌 3 例、組織学的病期は StageⅣ 3 例で n4 によるもの 2 例、肝転移によるもの 1 例であった。術後補助化学療法として術後 4-9 週めに開始されており、現在 1 コース途中 1 例、3 コース途中 1 例、4 コース途中 1 例で、副作用としては、Grade2 の食欲不振を 1 例認め、投与量を減量した。観察期間は術後 6-9 ヶ月で、2 例は明らかな再発は認めていないが、1 例で肺転移の出現をみた。

<根治度 C 例>

原発巣は盲腸 2 例、上行結腸 1 例、S 状結腸 2 例、直腸肛門 2 例で、組織型は高分化型腺癌 4 例、中分化型 2 例、低分化型 1 例、組織学的病期は StageⅠa 1 例、Ⅳ 6 例であった。非治癒因子としては、ew 1 例、リンパ節転移 3 例、腹膜播種 1 例、肝転移 1 例、肝・肺転移 1 例であった。術後補助化学療法として術後 2-6 週めに開始されており、1-8 コースが行われていた。副作用としては、なしが 1 例、Grade1 の食欲不振・疲労 2 例(うち 1 例中止)、Grade2 の悪心 1 例(うち 1 例中止)、Grade2 の白血球減少 1 例(うち 1 例一時中止)、Grade3 の悪心・嘔吐 2 例(うち 2 例減量)を認めた。また、観察期間は術後 4-31 ヶ月であ

るが、CR 1 例(術後 31 ヶ月経過)、NC 1 例、PD 5 例であった。

<再発例>

原発巣は上行結腸 1 例、下行結腸 1 例、S 状結腸 1 例、直腸 3 例で、組織型は高分化型腺癌 3 例、中分化型 2 例、低分化型 1 例、組織学的病期は Stage I 1 例、IIa 2 例、IIb 3 例であった。再発部位としては、リンパ節転移 2 例、腹膜播種 2 例、肝・肺転移 1 例、局所・リンパ節 1 例であった。再発巣発見後 1-12 コースが行われていた。副作用としては、なしが 1 例、Grade1 の悪心 1 例、Grade3 の悪心・食欲不振 2 例(うち 1 例減量、1 例中止)、Grade3 の下痢 1 例(うち 1 例中止)、また、1 例は肝硬変の増悪があり中止している。NC 3 例、PD 3 例であった。

D. 考察

大腸癌手術例根治度 A-B 例で術後補助化学療法として 5FU+LV を使用した 7 例のうち、観察期間は短いものの、再発を認めた症例は 1 例であり、術後補助化学療法として有効性が示唆された。

根治度 C 例、再発例で 5FU+LV を使用した 13 例のうち、CR 1 例(術後 31 ヶ月経過)、NC 4 例、PD 8 例であり、明らかな有効性は認められなかった。

副作用としては 20 例中 16 例で認められ、特に Grade2 以上の悪心が 7 例に出現していた。減量あるいは中止が必要であった症例は 10 例であった。また、根治度 A-B 例では 7 例中 5 例に副作用を認めたものの、重症例は少なく 1 例のみ減量していた。一方、根治度 C 例、再発例では 13 例中 11 例に副作用を認め、9 例で減量あるいは中止しており、より進行例で副作用が発現している傾向があった。

以上より、Stage I(治癒切除例)での術後補助化学療法としては、5FU+LV 療法は有効性が期待できると

考えられた。しかし投与する際には副作用、特に悪心に注意が必要であった。

E. 結論

5FU+LV 療法は、大腸癌根治度 A-B 例での術後補助化学療法として有効性が示唆されたが、副作用として悪心が多く、投与量、投与間隔に注意、工夫が必要と考えられた。

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
分担研究報告書

再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法の研究

大腸癌組織内TS, DPD, TP活性と5-FUの抗腫瘍効果に関する研究

分担研究者 固武健二郎 栃木県立がんセンター 手術部長

研究要旨 進行・再発大腸癌に対する5-FU持続静注法と本薬剤の代謝関連酵素であるTS、DPD、TPについて検討した。TSと抗腫瘍効果の関連性が示唆された。

A. 研究目的

大腸癌の再発高危険群に対する補助療法の確立に資するために、進行・再発大腸癌に対する5-FU持続静注法(civ)の効果とthymidylate synthase (TS)、dihydropyrimidine dehydrogenase(DPD)およびthymidine phosphorylase(TP)の関連性を検討した。

B. 研究方法

対象：5-FU civ (500mg/body/4w q8w)を行った進行・再発大腸癌のうち評価可能病変を有する31例。
酵素発現性：原発巣の癌組織におけるTS、DPD、TPの発現性を免疫染色法を用いて評価した。

(倫理面への配慮)

本化学療法の実施に関する十分な説明を行い、同意を得た。

C. 研究結果

5-FU civ の奏効率は35.5%(CR=1, PR=10)で、奏効例は非奏効例よりも生存期間が長かった(p=0.015)。各酵素の発現性と奏効率の間には関連性を認めなかった。TS陰性例は陽性例よりも生存期間が長かったが(p=0.014)、DPDとTPの発現性は生存期間に関連しなかった。TSとDPDがともに陰性である10例のMSTは24ヵ月と比較的長かったが、症例数が少ないこともあり、他の症例との間に有意差を認めなかった。

D. 考察

5-FU civは大腸癌化学療法のkey drugである。本研究では、5-FUの効果予知因子として有用性が示唆されている酵素のうち、TS活性との関連性のみが示された。本研究はパラフィン切片を用いた免疫染色法によるretrospectiveな検討であったが、

今後、新鮮標本を用いた各酵素の定量やmRNAによる検討が必要であると考ええる。

E. 結論

5-FU civは薬理動態の観点からも合理的な投与方法であり、biochemical modulationや多剤併用療法を行う際にも考慮すべきある。今後とも5-FUの代謝酵素活性に基づいて個別化された最適な治療法を確立するための検討を続ける必要がある。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

固武健二郎、ほか：大腸癌外科治療および治療成績の変遷 カレントセラピー 20(7):54-58, 2002

藤井博文、固武健二郎：大腸癌の化学療法
コンセンサス癌治療 1(2):94-97, 2002

固武健二郎、ほか：Carmofur(HCFU)を用いた大腸癌の術前化学療法—無作為化比較対照試験による多施設共同研究— 癌と化学療法 29(11):1917-1924, 2002

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
分担研究報告書

「再発高危険群の大腸がんに対する術後補助療法」に関する研究

分担研究者 澤田 俊夫 群馬県立がんセンター・副院長

研究要旨 Stage III 治癒切除大腸癌に対する術後補助化学療法を確立すべく、「5-FU+ILV 療法」と「UFT+LV 療法」を比較評価（非劣性）するランダム化試験のプロトコールを作成した（JCOG0205-MF）。

A. 研究目的

経口抗癌剤の併用療法（UFT+LV 療法）の術後補助療法としての臨床的有用性を、国際的標準治療である 5-FU+ILV 療法を対照として比較評価（非劣性）する。

B. 研究方法

JCOG 大腸癌外科研究グループの 1 施設として、Stage III 結腸癌および直腸癌（RS、Ra のみ）治癒切除症例を対象として上記ランダム化比較試験に参加する。

（倫理面への配慮）

当センター倫理委員会あるいは IRB（治験審査委員会）の審査・承認を経て、登録を開始する。

C. 研究結果

平成 14 年 3 月 16 日と 7 月 6 日の大腸癌外科研究グループ合同班会議でプロトコール（案）について十分議論され、最終版を作成した。

D. 考察

当センター IRB（治験審査委員会）の承認を得た（平成 15 年 3 月 14 日）ので、このプロトコールに沿って、大腸癌 Stage III 治癒切除例の登録を開始する予定である。3 年間で参加施設からの登録数 1、100 例を予定している。症例登録が終了後 5 年間の追跡調査を行い、経口抗癌剤の併用療法（UFT+LV 療法）の術後補助療法として

の臨床的有用性を証明する予定である。

E. 結論

経口抗癌剤の併用療法（UFT+LV 療法）の術後補助療法としての臨床的有用性を、国際的標準治療である 5-FU+ILV 療法を対照として比較評価（非劣性）して証明する。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

鮫島伸一、澤田俊夫：1-1 器械吻合を用いた結腸癌手術、手術 57：2003 発刊予定

2. 学会発表

高橋稔、澤田俊夫、鮫島伸一、他：胃・大腸重複癌症例の検討。第 57 回大腸癌研究会、2002/7/12、仙台。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究要旨

現在、大腸癌の術後補助療法の適応は、stageⅢ（リンパ節転移陽性）とされている。しかし、そのなかでも、リンパ節転移の程度が術後生存期間が大きく影響することが知られており、合理的なリンパ節転移程度の分類が求められている。過去19年間の直腸癌の根治切除例について、術後経過を分析し、リンパ節転移個数を基準としたTNM分類と、腫瘍からの解剖学的位置関係を基準とした本邦規約分類の妥当性について、比較検討した。この結果、TMN分類のほうが、現行の本邦規約よりも、術後生存期間をよく反映することが示唆された。

A. 研究目的

術後補助化学療法の適応を決定する上で、合理的な再発高度危険群の設定は必要不可欠である。一般に、大腸癌の術後補助療法は、リンパ節転移陽性例(stageⅢ)に対して一律に行なわれている。しかし、リンパ節転移の程度によって、術後無再発生存率が異なることはよく知られており、リンパ節転移陽性例全例に対して、同様の補助療法を行うのではなく、リンパ節転移程度により、さらに適応症例を絞り込むことが対費用効果の上からも有用である。

リンパ節転移程度の分類については、本邦の現行分類と、欧米の分類とは、著しく異なっている。すなわち、本邦規約では、原発巣に対する転移リンパ節の位置を基準とする(近い部位からn1, n2, n3)のに対して、欧米のTNM分類では、リンパ節転移の個数を基準としている(3個以下はpN1, 4個以上はpN2)。そこで、直腸癌治癒切除例を対象として、両基準による分類の合理性について比較検討した。

B. 研究方法

1980年1月より1998年12月の期間に当院にて手術した根治度Aの直腸癌1010例のうち、多重癌180例を除いた830例を対象とした。症例の術前検査所見、手術所見、病理所見を登録し、術後の経年的な予後調査を行ないデータベースを作成した。

病理検査の結果、リンパ節転移は、本邦規約分類n1:156例、n2:125例(うち側方53)、n3:18例(うち側

方12)、であった。これらを、個数による分類で群分けし、各群の転移頻度、生存率、について検討した。生存期間は、Kaplan-Meier法で算出し、有意差検定はログランク検定を用いた。

なお、本研究は、過去の手術症例全体の治療成績に関するretrospectiveな検討で、倫理的に問題はない。

B. 検討結果

1. リンパ節転移個数別の頻度：

側方リンパ節転移陰性例では、転移3個以下のn1は133例(85%)、4個以上のn1は23例(15%)、同様に、3個以下のn2は32例(44%)、4個以上のn2は40例(56%)であった。側方リンパ節転移陽性例では、腸間膜リンパ節転移3個以下は35例(54%)、4個以上は30例(46%)であった。

2. 術後生存率：

本邦規約分類n1の術後5年生存率は77%、n2は53%であった。本邦規約分類n1のうち、転移個数3個以下は82%、4個以上は50%であり、有意差を認めた($p < 0.01$)。同様に、本邦規約分類n2では、転移個数3個以下の5年生存率は67%に対して、4個以上は41%であり、有意差を認めた($p < 0.05$)。また、転移個数4個以上では、本邦規約分類n1とn2との間には、有意差は認めなかった。3個以下のn1とn2には有意差を認めた($p < 0.05$)。

側方リンパ節転移例でも、腸管軸・中枢方向のリンパ節における転移個数が3個以下の症例の5年生存率42%であり、4個以上の29%との間で、有意差を認めた($p < 0.05$)。

C. 考察

直腸癌のリンパ節転移は、上腸間膜動脈に沿う上方向のリンパ節転移と内腸骨動脈に沿う側方向のリンパ節転移とがあり、前者が主な経路であることが知られている。本邦の現行規約では、それぞれの動脈沿線に存在するリンパ節について、腫瘍からの解剖学的な距離の近いリンパ節から1群(n1)、2群(n2)、3群(n3)と分類しており、非常に複雑な組み合わせ分類となっている。特に、内腸骨動脈沿線のリンパ節を重視する分類は、本邦独特のものであり、分類を複雑にする要因のひとつとなっている。一方、国際的なTNM分類では、リンパ節転移個数のみを基準として、最も判別がよい3個を境にして、3個以下(pN1)と4個以上(pN2)の2群に分類している。

今回、両分類の比較検討において、まず、頻度に関しては、本邦規約n1の85%は、リンパ節転移個数は3個以下(pN1)であり、「リンパ節転移が腫瘍近傍に限局する場合は、転移個数が少ない」ため、両群は、ほぼ一致していた。しかし、残りの15%の症例では、腫瘍の近傍ではあるが、4個以上のリンパ節転移を認め、予後も不良であった。また、本邦規約n2では、リンパ節転移個数4個以上(pN2)は56%であり、n2とpN2とが一致するのは、約半数であった。しかし、3個以下でもn2に分類される症例が44%に認めた。すなわち、「リンパ節転移が、腫瘍から一定距離以上離れていても、転移数は、少数個である症例がかなり存在する。」ということができる。

次に、リンパ節転移の部位とリンパ節転移の数のどちらが、術後生存率におよぼす影響が大きいかについて検討した。その結果、n1についても、n2についても、各群内で、リンパ節転移個数により、術後生存期間に有意差を認めた。また、リンパ節転移4個以上の群(pN2)では、n1とn2との間に、術後生存率の差異は認めなかった。このことから、n1、n2に関して

は、個数によるTNM分類の方が、術後生存率を、よく反映しているものと考えられ、両者をまとめて、個数による分類とした方が、合理的であると考えられた。

最後に、内腸骨領域のリンパ節転移(側方転移)に関しての検討では、側方転移陽性例であっても、上腸間膜領域のリンパ節転移数により、術後生存期間が規定されてることが明らかとなり、側方転移例であっても、TNM分類の基準が適応し得る可能性が示唆された。

D. 結論

過去19年間の直腸癌根治切除例のリンパ節転移様式とその術後経過を分析した結果、リンパ節転移個数を基準としたTNM分類の方が、腫瘍からの解剖学的位置関係を基準とした本邦規約分類よりも、術後生存期間をよく反映することが示唆された。今後も、有用性と簡便性の観点から、優れた分類を検討する必要がある。

E. 研究発表

1論文発表:

上野雅資、武藤徹一郎ほか:結腸癌一外科手術。テキスト大腸癌 pp186-189、2002

2.学会発表:

上野雅資、武藤徹一郎ほか:直腸癌の2群リンパ節転移症例の検討ーリンパ節転移3個以下の頻度および術後転帰一。第58回大腸癌研究会(東京)2003
上野雅資、武藤徹一郎ほか:直腸癌における側方リンパ節転移と局所再発。第56回日本消化器外科学会シンポジウム。日本消化器外科学会雑誌35:872、2002

F.知的所有権の取得状況

特になし。

研究要旨大腸癌治癒切除術後の補助化学療法として、UFT600mg/日の5投2休療法の安全性について retrospective に検討した。9症例中4例に GOT, GPT, ビリルビン値の上昇など肝機能障害が見られ、1例はそのために投与を中止した。肝機能障害は本治療法の重大な有害事象である危険性がある。再発予防効果は、観察期間は最長27週であるが2例で CEA 値の上昇が見られ、再発を疑っている。今後 UFT 単剤でなく、経口 leucovorin などとの併用によるより有効な、しかも QOL を妨げない治療法の開発が望まれる。

A. 研究目的

大腸癌治癒切除例中、再発高危険群に対する経口フッ化ピリミジン剤 UFT の5投2休療法の安全性について検討する。

B. 研究方法

2002年8月から2003年1月までに初発大腸癌あるいは転移・再発大腸癌に対して治癒切除術が行われ、術後補助療法として UFT の5投2休療法が行われた症例を対象とし retrospective に調査した。症例の選択基準は

1. 初発大腸癌あるいは大腸癌の転移・再発であることが組織学的に証明された症例
2. 治癒切除であることが組織学的に証明された症例
3. 年齢：20歳以上，75歳以下
4. PS (ECOG)：0, 1
5. 主要臓器（骨髄，心，肝，腎）の機能が保持されている症例
6. 重篤な術後合併症がない症例
7. 患者の同意が得られた症例

UFT の投与方法は体表面積にしたがって 600mg/日あるいは 400mg/日を月曜日から金曜日まで投与し、土・日曜日は休薬とした。

2週間毎に外来で末梢血および血液生化学検査を行い、また自覚症状について問診した。

（倫理面への配慮）

UFT の投与については、術後補助療法の必要性を説明し、各種治療法を説明した上で UFT5 投2休療法の意義を説明して同意を得た。

報告に際しては、個人を同定できないようにした。

C. 研究結果

研究期間中9名に UFT の5投2休療法が行われた。

【対象の内訳】対象の内訳と有害事象を表1に示した。年齢は44歳から70歳まで、男5例、女4例、大腸癌初回治癒切除例7例、再発癌治癒切除例2例（直腸癌低位前方切除後の骨盤腔内局所再発に対して直腸切断術・仙骨合併切除を行い治癒切除が行い得た症例と直腸癌術後肺転移再発に対して治癒切除が行い得た症例）である。初回治癒切除例の内5例はリンパ節転移陽性、1例はリンパ節転移陰性であるが組織型が低分化腺癌であり共に再発高危険群と考えられる症例である。1例は stage II で再発高危険群と見なししていないが、患者の希望で UFT を投与した。

UFT の投与量は9名中8名は 600mg/日を投与し、体表面積が 1.253 だった症例6は 400mg/日を投与している。

【有害事象】投与期間中に出現した有害事象は、

表 1. UFT 5 投 2 休症例

症 例 年 齢 性	疾 患	術 式	組 織 所 見	体表 面積 m ²	UFT 化学療法 投与量/日 投与期間 有害事象	予後
1 59 女	盲腸癌 S 状結腸癌	右半結腸切除 S 状結腸切除	mod,ss,n2,リンパ節 転移 3 個 sm,n0	1.467	600mg 9 週間 ビリルビン上昇 0.5→1.8	継続
2 44 男	直腸癌術後局 所再発	直腸切断術 仙骨合併切除	直腸癌局所再発	1.739	600mg 27 週間 GOT591,GPT264	継続
3 48 女	下行結腸癌	左半結腸切除	mod,ss,n1,リンパ節 転移 2 個	1.404	600mg 16 週間 イレウス	継続
4 70 男	直腸癌 (Ra)	直腸低位前方 切除	mod,ss,n1,リンパ節 転移 3 個	1.603	600mg 22 週間	継続 CEA6.2?
5 55 女	直腸癌 (RbP)	直腸切断術	mod,mp,n1,リンパ 節転移 6 個	1.4	600mg 25 週間 下痢、色素沈着	継続
6 66 女	横行結腸癌	横行結腸切除	Poor,ss,n0	1.253	400mg 2 週間 GPT82,GPT111	継続
7 66 男	上行結腸癌	右半結腸切除	Muc,ss,n2,リンパ節 転移 11 個	1.847	600mg 13 週間	継続 CEA 上昇
8 51 男	直腸癌術後肺 転移	肺部分切除	肺転移	1.604	600mg 6 週間	
9 58 男	S 状結腸癌	S 状結腸切除	Mod,ss,n0	1.613	600mg 5 週間 GOT618,GPT288	中止

血清ビリルビン値が上昇 1, GOT および GPT 上昇 3, イレウス 1, 下痢 (grade1) 1, 色素沈着 1 である。

ビリルビン値が上昇した症例 1 は、投与後徐々に上昇し、9 週目に 1.8mg/dl まで上昇している。UFT によるものと考えられる。

GOT, GPT が上昇した 3 例の内、症例 2 は投与後 8 週目の検査で突然 GOT591IU/l, GPT264IU/l となったが 10 週目ではそれぞれ 20, 27 と正常値になっており、UFT の投与を継続しているが以後異常値は出現していない。症例 6 は投与後 2 週目に GOT82IU/l, GPT111IU/l を呈し、投与を継続しながら観察中である。この

2 例は UFT との関連は否定できないが、原因は不明である。症例 9 は投与後 5 週目に GOT618IU/l, GPT288IU/l となり、軽度の吐き気があった。直ちに投与を中止し、肝底護剤を投与し 3 週目に正常値に戻った。UFT による肝機能障害と判断して以後 UFT の投与は行っていない。

イレウスの症例は UFT とは関係がないと考えている。

重篤な白血球減少、血小板減少などの骨髄抑制は見られなかった。

【予後】症例 5 (n2, リンパ節転移個数 3) と症例 7 (組織型が mucinous, n2, リンパ節転移個数 11 個) の 2 例が CEA が上昇しており再発が疑

われるが、画像上再発巣は同定されていない。

D. 考察

大腸癌は治癒切除が行い得れば比較的予後が良い癌腫である。それに対する術後の補助化学療法は、かつては stage II のような予後の良い症例にも行われていたが、現在は stage III のような再発高危険群のみを選択して強力に薬剤を投与しようとする考え方になっている。欧米では結腸癌に対しては 5-FU+leucovorin の静注が、直腸癌に対しては術前放射線外照射+術後化学療法が現在の standard な補助療法とされているが、本邦では結腸癌、直腸癌共に主として経口フッ化ピリミジン剤を用いた補助化学療法が行われてきた。

UFT は 5-FU の masked compound である tegafur と uracil を 1:4 のモル比で配合して合成された抗悪性腫瘍剤で大腸癌によく使用されている。第 I 相試験において dose limiting factor は食欲不振、悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状であり、連日投与の最大耐用量は 1 日量 600mg とされている。また、腫瘍に対する奏効率は用量依存性であるとされる。最近の研究では、連日投与よりも 5 投 2 休療法の方が副作用を軽減できるとされている。

今回の検討では、最大耐用量である 600mg/日を投与しながら、5 投 2 休療法では最長 27 週間の投与期間中に主要な副作用とされる消化器症状は出現しなかった。これは今まで 400 600mg/日を年余に渡って連日投与しながら消化器症状で投与を中止する症例が少ないことから意外ではない。一方、GOT、GPT あるいはビリルビン値の上昇など肝機能障害が 9 例中 4 例に出現し、内 1 例は投薬を中止せざるを得なかった。この頻度は従来行ってきた 400mg/日連日・1 2 年間投与と比べると大変高い頻度である。4 例中 2 例は一過性の GOT、GPT の上昇であるの

で真に薬剤の副作用かどうか判然としないが、600mg/日、5 投 2 休療法の問題点かもしれない。今後更に症例を積んで検討する必要がある。

本治療法の再発抑制効果は、まだ観察期間が短いが CEA が上昇して再発を疑わせる症例が 2 例あった。共に n2 で再発高危険群であるが、このような症例に対しては UFT 単独での再発予防効果は少ないかも知れない。UFT による補助療法の利点は、経口薬剤であるので長期間に渡る補助化学療法を日常生活を送りながら行えることにあり、今後は現在の世界の大腸癌補助化学療法の standard である 5-FU+leucovorin 静注療法を modify した UFT+経口 leucovorin 療法のようなより効果が期待でき、社会復帰をさまたげない良質の QOL が望める治療法の開発が望まれる。

E. 結論

UFT600mg/日の 5 投 2 休療法は、従来考えられてきた消化器症状の他に肝機能障害が高頻度に出現する危険性がある。施行に際しては 2 週間毎の肝機能を含めた血液検査を行う必要がある。

F. 健康危険情報

UFT600mg/日の 5 投 2 休療法は、従来考えられてきた消化器症状の他に肝機能障害が高頻度に出現する危険性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1)河原正樹, 加藤知行, 他: 本邦における大腸癌同時性肝転移に対する治療の現況(第2報): 全国アンケート追跡調査結果, 日本大腸肛門病学会雑誌 2003.56: 55-61

2)Ito T, Kato T, et al: Quantitative detection of CEA expressing free tumor cells in the peripheral blood of colorectal cancer patients during surgery with real-time RT-PCR on a LightCycler. Cance Letters 2002. 183: 195-203

3) 加藤知行: 大腸がんの治療と成績: 術後補助化学療法. インフォームドコンセントのための図説シリーズ; 大腸癌. 小平進 編, 医薬ジャーナル社, 東京, 2002.12

4) Kato T, et al.: Efficacy of oral UFT as adjuvant chemotherapy to curative resection of colorectal cancer: multicenter prospective randomized trial. *Langenbeck's Arch Surg* 2002. 386: 575-581

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」
「再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法の研究」
分担研究報告書

進行再発大腸癌に対する標準化学療法の確立に関する研究

主任又研究者 西庄 勇 国立大阪病院 外科医長

研究要旨 進行再発大腸癌に対するCPT-11/5-FU/LV療法の日本における至適投与スケジュールを第I相臨床試験でCPT-11 100mg/m², 5-FU 500mg/m², l-LV 250mg/m²と決定した。現在、大阪消化管がん化学療法研究グループ(OGSG) プロトコールとして第II相臨床試験中である。

A. 研究目的

欧米の進行再発大腸癌に対する標準化学療法であるCPT-11/5-FU/LV療法の日本における至適投与スケジュールを決定すること

B. 研究方法

臨床第I相試験で得られた推奨投与量(CPT-11 100mg/m², 5-FU 500mg/m², l-LV 250mg/m²)に基づき、2002年5月より大阪消化管がん化学療法研究グループ(OGSG) プロトコールとして進行再発大腸癌に対するCPT-11/5-FU/LV療法の第II相臨床試験を開始した。

(倫理面への配慮)

各施設の院内IRBの承認を得た。

C. 研究結果

現在第II相臨床試験の登録中であり、目標45例中18例の登録が行われている。重篤な副作用は発生していない。当院では外来化学療法室を用いて、入院ではなく外来通院で治療を行っている。当院での登録5例中3例のPRが得られている。登録施設には一般病院も含まれる。

D. 考察

私たちが行った第I相臨床試験の結果からは、実投与量はSaltzレジメンと比較して差がなく、

CPT-11の耐容量に関しては、人種差がないことが示唆された。本レジメンは外来化学療法として通

院治療可能であり、また多数の大腸癌患者が治療を受けている一般病院でも施行可能であると考えられた。

E. 結論

進行再発大腸癌に対するCPT-11/5-FU/LV療法の第II相臨床試験を開始し登録中である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

2. 学会発表

三嶋秀行、西庄勇：進行再発大腸癌に対するこれからのIFL化学療法 第64回日本臨床外科学会、2002年11月14日～11月15日、東京、日癌治 37(2), 321(abstr PS49-3), 2002

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
分担研究報告書

再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法の研究

分担研究者 亀山雅男 大阪府立成人病センター第1外科医長

研究要旨：StageⅢの結腸癌、直腸癌(Rs, Raのみ)治癒切除患者を対象として、国内開発経口併用療法 UFT+LV 療法の術後補助療法としての臨床的有用性を、国際的標準治療である 5-FU+1-LV 療法を対照として比較評価(非劣性)する。

A. 研究目的

国内開発経口併用療法 UFT+LV 療法の術後補助療法としての臨床的有用性を、国際的標準治療である 5-FU+1-LV 療法を対照として比較評価(非劣性)する。Primary endpoint を無再発生存期間 Secondary endpoints を生存期間および有害事象発生割合とする。

B. 研究方法

StageⅢの結腸癌、直腸癌(Rs, Raのみ)患者に対して、D2, D3 郭清が行われ組織学的根治度 A がなされた患者を対象とする。ただし、年齢 20 歳以上 75 歳未満とし、術後 9 週以内に術後補助化学療法が開始可能な症例に対し、FT+LV 療法ないしは 5-FU+1-LV 療法の randomized control trail を行う。

(倫理面への配慮)

患者本人からの文書による同意が得られた場合のみ本試験を行う。患者登録に当たってもプライバシーの保護し、同意拒否や同意撤回においても不利益を被らないことを明確にしている。また、試験や治療内容に対して自由に質問できる。

C. 研究結果

国立がんセンターの倫理委員会で、平成 15 年 1 月 10 日に承認された。

D. 考察

当院においても 5 月の倫理委員会に提出し、承認され次第臨床試験を開始予定である。

E. 結論

登録期間 3 年で 1100 症例を登録し、登録終了後 5 年間追跡し、総研究期間 8 年にて結論を出す。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

加藤孝一郎、亀山雅男、他：大腸癌に対する全身化学療法の現況—第 16 回大腸疾患外科療法研究会アンケート調査結果—。癌と化学療法 29(6):895-903, 2002

2. 学会発表

亀山雅男：大腸癌術後補助化学療法の現況と展望。大腸癌治療学術講演会(大阪ヒルトンホテル) 2002.7.4

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

（再発高危険群の大腸がんに対する術後補助療法の研究）

分担研究報告書

再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法の研究

分担研究者 岡村 健 国立病院九州がんセンター診療部長

研究要旨

リンパ節転移を有する Dukes C (Stage III) 大腸がんは根治手術をしても、約 50-60% が再発する。この病期の場合、欧米では、手術単独と術後補助療法との比較が行われ、術後補助療法が標準的治療と位置付けられた。現在、同病期の術後補助化学療法の国際的標準治療は 5-FU+1-LV（点滴、静注法）であるが、本邦では経口抗がん剤が使用されることが多い。しかしながら、経口抗がん剤の有用性に関する証拠は得られていない。今回の比較臨床試験はこの経口抗がん剤を用いた術後補助療法の有用性についての比較試験であり、全国の多施設による共同、分担研究であるので、多数の症例集積が可能であり、その結果、質の高い研究成果が挙げられるものと期待される。

A. 研究目的

Stage III の結腸癌、直腸癌（Rs, Ra のみ）治療切除患者を対象として、経口抗がん剤 UFT+ 経口 LV 療法の術後補助療法としての臨床的有用性を、

B. 研究方法

上記対象患者の適格条件を確認し、文書による同意を得た後、データセンターに連絡、登録する。データセンターでランダムに割りつけする。データセンターでランダムに割りつけられた治療法に則って治療を行う。その他詳細はプロトコルに記載。

C. 研究結果

本年は実施計画書の審議、検討を行って、プロトコルの承認を得た（JCOG-0205-MF）。当施設の倫理委員会の審査、承認も得られたので本格的な試験の実施に移る。

D. 考察

本邦で使用されている経口抗がん剤の術後補助療法としての有用性が確認されれば、世界的に初めての成果であるので、本研究の意義は大きい。

E. 研究発表

1. 論文発表

岡村 健、他：GIST の外科的治療
G.I. Research 2002;10(5):371-381

2. 学会発表

第 102 回日本外科学会

局所再発直腸癌の手術成績

（非切除例と比較して）

鴻江 俊治、他