

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

再発高危険度群の大腸がんに対する術後補助療法の研究
（分担研究者） 齋藤 典男 国立がんセンター東病院手術部長

研究要旨

大腸がんの予後を反映する新たな staging を作製し、その検証を行った。対象は、病理組織学的根治度 A で術後 3 年以上経過した大腸癌 641 例を用いた。方法は log-rank 検定により再発に有意に関連した臨床病理学的因子を多変量解析し、再発に関連する因子を解析した。大腸がんの再発危険因子はリンパ節転移 n2 以上、リンパ節転移個数 4 個以上、静脈侵襲 v1 以上、深達度 se,si であった。これらの因子を用いてスコア化したところ、再発リスクはほぼ均等に分散し、59%の対象において再発率が 10%以下の群を設定することが可能となった。

A. 研究目的

大腸癌術後の補助療法の必要性が言及され、全世界的に様々なプロトコルで実施されている。一般的に、大腸がん術後の再発リスクの層別化は Dukes 分類を基盤になされているものの大腸がん本来の悪性度を反映されていない可能性が指摘されている。欧米からの報告では 5-Fu、LV の術後 adjuvant としての有効性が報告されているものの DukesC に限定されている。しかしながら、DukesC の中でも再発のリスクは均等ではなく、より予後を反映した staging の確立が求められるものと思われる。

そこで今回、臨床病理学的因子の解析を用いて、再発リスクをより反映した大腸がん staging を設定することを試みた。

B. 研究方法

対象は、手術による切除標本で病理組織学的根治度 A の症例であり、且つ術後 3 年以上経過した 641 例の大腸がん症例である。Log-rank 検定により再発に有意に関連した臨床病理学的因子を多変量解析し、再発に寄与する重みを算出した。その結果をもとに、再発リスクをより反映したスコアを患者毎に算出した。これに基づき大腸がん新たな staging を作り検証した。

（倫理面への配慮）

対象症例は治療終了後の follow-up 中の患者であり、再発の有無を調査することについて倫理上の問題は生じないと考える。また、患者個人のプライバシーに関することは公になることはないため、倫理上でとくに問題となることはないと考えられる。

C. 研究結果

解析の対象となった組織学的 CurA の大腸がんは 641 例であった。再発危険因子はリンパ節転移後 n2 以上、リンパ節転移個数 4 個以上、静脈侵襲は v1 以上、深達度は se,si であった。特にリンパ節転移が再発に及ぼす影響は大きく、これを詳細に検討したところ、n1 で転移個数 3 個以内の再発率は 24%、n1 で転移個数 4 個以上が 40%、n2 で転移個数 3 個以内が 40%、n2 で転移個数 4 個以上が 79%であり、n1 で転移 4 個以上と n2 で転移 3 個以内の再発リスクは同等であった。以上より、深達度 se 以上:1 点、静脈侵襲陽性:1 点、n1 で 3 個以内:1 点、n1 で 4 個以上または n2 で 3 個以内:2 点、n2 で 4 個以上:3 点として対象全てをスコア化した。その結果総スコア 0 あるいは 1 点は 372 例(59%)に及びこの群の再発率は 4.8%であった。この中に、

DukesB128例(DukesBの67%)、DukesC21例(DukesCの10%)が含まれており、再発リスクの再構築がなされる結果となった。

D. 考察

以上の結果から特に DukesB および C 群において再発の危険群の再構築が可能となる。これにより DukesC の中でも補助療法を本当に必要とする可能性が高い再発高危険群が選別できると思われた。

E. 結論

大腸がんにおいて DukesB・C 群、の中でも再発リスクのあまり高くない対象群と DukesC 群の中で再発リスクの高い群との層別化が可能であり、新たな staging は Dukes 分類を補うものである。その結果、大腸がん術後補助療法の効果がより見込まれる対象群の選別が可能である。

F. 健康機器情報

特記すべき事項は無し

G. 研究発表

なし

H. 知的所有の取得状況

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

分担研究報告書

「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」

分担研究者 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

研究要旨 Stage III大腸がんに対する術後補助化学療法の有用性検証を目的として、JCOG0205MF研究計画書を完成させ、IRB審査、承認を受けた。本研究では経口ロイコボリン錠を適応外医薬品として無償提供を受けて使用しているが、その際の問題点、対応について検討した。

A. 研究目的

Stage III大腸がんに対する5FU+アイソボリン対UF T/ロイコボリン（LV）の術後補助療法の有用性検証のための臨床試験計画書JCOG0205MFを完成した。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、いずれの抗がん剤治療も約6ヶ月間実施するものである。予定登録症例数は、非劣性試験のデザインであり、1,100例である。なお、本試験で使用する経口LV錠は試験開始時で未承認のため当該企業より無償提供を受けて研究者責任で管理を行うこととした。

B. 研究方法

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、上記

2 治療法にランダム割付を行う非劣性試験である。6ヶ月間の治療期間の後、定期的な経過観察を実施し、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、自他覚症状、CBC、生化学検査などを実施し、安全性について観察する。

（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国立がんセンター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

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

の議論を経て、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日に最終的に承認の判定が行われた。審査において主に議論された点は、症例集積可能性、外来治療実施可能性、手術単独群を対照としない根拠、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。特に経口LV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。本研究では現在ほかの適応症で既承認であるLV5mg錠を未承認LV25mg錠が承認されるまでの期間に限定して無償提供を受けることとした。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、施設採用時までに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。

D. 考察

適応外医薬品を臨床試験で使用することは、保険診療を基礎とする国内現場では、保険査定された際の施設損害を考慮すると大規模試験では実施不可能であった。今回、1,100例の大規模試験の一部において適応外医薬品を当該企業から無償提供受け、研究者主導で管理運営することを試みた。今後、科学的根拠が海外試験等で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はさらに高まると考えられる。

E. 結論

JCOG0205MF研究計画書を完成し、臨床試験を開始した。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。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Akasu T, Yokoyama T, Sugihara K, Fujita S, <u>Moriya Y</u> , Kakizoe T	Peroral sustained-release indomethacin treatment for rectal adenomas in familial adenomatous polyposis: a pilot study.	Hepato-Gastroenterology	49(47)	1259-1261	2002
Kubo M, Sakamoto M, Fukushima N, Yachida S, Nakanishi Y, Shimoda T, Yamamoto J, <u>Moriya Y</u> , Hirohashi S	Less aggressive features of colorectal cancer with liver metastases showing macroscopic intrabiliary extension.	Pathology International	52(8)	514-518	2002
Aoki S, Nakanishi, Y, Akimoto S, <u>Moriya Y</u> , Yoshimura K, Kitajima M, Sakamoto M, Hirohashi S	Prognostic significance of laminin-5 γ 2 chain expression in colorectal carcinoma.	Dis Col Rec	45	1520-1527	2002
Steup WH, <u>Moriya Y</u> , van de Velde CJ	A topographical analysis on lymph node metastases.	Eur J Cancer	38(7)	911-918	2002
Yamamoto S, Akasu T, Fujita S, <u>Moriya Y</u>	Long-term Prognostic Value of Conventional Peritoneal Cytology after Curative Resection for Colorectal Carcinoma.	Jpn J Clin Oncol	33(1)	33-37	2003

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石原雅巳、 固武健二 郎、他	DNA 変異を指標と した癌転移検出	北島政樹, 久 保敦司	Sentinel Node Navigati on 癌治 療への新 しい展開	金原出版	東京	2002	104-10 9

雑誌：

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
固武健二郎、他	大腸癌外科治療およ び治療成績の変遷。 大腸癌研究会全国登 録から	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： 進行再発癌	コンセンサス癌 治療	1(2)	94-97	2002
固武健二郎、他	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

原尾美智子、固 武健二郎、他	TACE が著効した Alpha-Fetoprotein 産生大腸癌の1例	癌と化学療法	29(12)	2366-2369	2002
Miyakura Y, Kotake K, et al.	Methylation profile of the MLH1 promoter region and their relationship to colorectal carcinogenesis.	Genes Chromosomes Cancer	36(1)	17-25	2003

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
茂木健太、 澤田俊夫	11章小腸・大腸疾患、大腸腺腫、家族性大腸腺腫症、遺伝性非ポリポーシス大腸癌	多賀須幸男、三田村圭二、幕内雅敏編	今日の消化器疾患治療指針、第2版	医学書院	東京	2002	527-531

雑誌：

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
鮫島真一、澤田俊夫	潰瘍性大腸炎の外科治療	小児科診療	65(7)	1080-1084	2002
澤田 俊夫	IBD—臨床医は何を生検診断に期待しているか—a.外科の立場から	病理と臨床	病理と臨床	1214-1219	2002
澤田 俊夫、渡辺 守	炎症性腸疾患治療の新しい戦略	Progress of Digestive Endoscopy	61(2)	61(2)	2002
古郡大樹、澤田俊夫、高橋稔、他	進行大腸癌を合併したPeutz-Jeghers症候群の1例	手術	56(11)	1835-1840	2002

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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	小平進 編	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	医薬ジャーナル社	東京	2002	12

雑誌：

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
河原正樹, 加藤知行, 森武生, 望月英隆, 杉原健一, 亀岡信悟, 亀山雅男, 小林 薫, 北條慶一, 武藤徹一郎	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	56	55-61	2003

Ito T, Nakanishi H, Hirai T, <u>Kato T</u> , Kodera Y, Feng Z, Kasai Y, Ito K, Akiyama S, Nakao A, Tatematsu M	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	183	195-203	2002
Hamajima N, Matsuo K, Suzuki T, Nakamura T, Matsuura A, Hatooka S, Shinoda M, Kodera Y, Yamamura Y, Hirai T, <u>kato T</u> , Tajima K	No association of p73 G4C14-to-A4T14 at exon 2 and p53 Arg72Pro polymorphisms with the risk of digestive tract cancers in Japanese	Cancer Letters	181	81-85	2002
Shimizu Y, Yasui K, Yamao K, Ohhashi K, <u>Kato T</u> , Yamamura Y, Hirai T, Kodera Y, Kanemitsu Y, Ito S, Yanagizawa A	Possible Oncogenesis of mucinous cystic tumors of the pancreas lacking ovarian-like stroma.	Pancreatology	2	413-420	2002
<u>Kato T</u> , Ohashi Y, Nakazato H, Koike A, Saji S, Suzuki H, Takagi H, nimura Y, Hasumi A, Baba S, Manabe T, Maruta M, Miura K, Yamaguchi A	Efficacy of oral UFT as adjuvant chemotherapy to curative resection of colorectal cancer: multicenter prospective randomized trial.	Langenbeck's Arch Surg	386	575-581	2002
平井 孝, <u>加藤知行</u> , 金光幸秀	炎症性腸疾患と大腸癌：第 55 回大腸癌研究会アンケート結果	胃と腸	37	887-893	2003
平井孝, <u>加藤知行</u>	外科手術後勃起障害：直腸癌一機能温存と根治性の両立。	日本臨床	60	400-403	2002

加藤知行, 平井 孝, 金光幸秀	消化器癌進行症例に 対する腹腔鏡下手 術:開腹術を優先する 立場から・大腸癌を中 心に	Frontiers in Gastroenterology	7	128-133	2002
---------------------	---	----------------------------------	---	---------	------

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：なし

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌：

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
IKENAGA M, TOMITA N, SEKIMOTO M, OHUE M, YAMAMOTO H, MIYAKE Y, MISHIMA H, NISHISHO I, KIKKAWA N, MONDEN M.	Use of microsatellite analysis in young patients with colorectal cancer to identify those with hereditary nonpolyposis colorectal cancer	Journal of Surgical Oncology	79	157-165	2002
万井真理子、西庄 勇、三嶋秀行、柳生	高齢者大腸癌症例の臨床病理学的検討	日本消化器外科学会雑誌	35(6)	590-597	2002

俊夫、吉川宣輝、辻仲利政					
向出裕美、蓮池康德、武田裕、辛 栄成、三嶋秀行、西庄 勇、辻仲利政、河原邦光、倉田明彦	チロシンキナーゼインヒビターST1571 が有効であった GIST の一例	癌と化学療法 29 (12)	29(12)	2329-2332	2002
南 有紀子、西庄 勇、三嶋秀行、辻仲利政	術前部位診断が可能であった回腸原発 GIST の 1 例	日本臨床外科学会雑誌	63(4)	119-122	2002

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
亀山雅男、 ほか	大腸癌の再発・ 転移の治療(2) 肺転移	渡辺昌彦	コンセ ンサス 癌治療	へるす 出版	東京	2002	84-85

雑誌：

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sasaki Y, <u>Kameyama M</u> , et al	Expression of smooth muscle calponin in tumor vessels of human hepatocellular carcinoma and its possible association with prognosis	Cancer	94	1777-1786	2002
Higashiyama M, <u>Kameyama M</u> , et al	Intraoperative lavage cytologic analysis of surgical margins as a predictor of local recurrence in pulmonary metastasectomy	Archive Surgery	137	469-474	2002
加藤孝一郎、 <u>亀山雅男</u> 、 ほか	大腸癌に対する全身化学療法の実況—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	895-903	2002
Doki Y, <u>Kameyama M</u> , et al	Cytokeratin deposits in lymph nodes show distinct clinical significance from lymph node micrometastasis in human esophageal cancer	J Surgical Research	107	75-8	2002
Komatsu K, <u>Kameyama M</u> , et al	Expression of S100A6 and S100A4 in matched samples of human colorectal mucosa, primary colorectal adenocarcinoma and liver metastases	Oncology	63	192-200	2002
河原正樹、 <u>亀山雅男</u> 、 ほか	本邦における大腸癌同時性肝転移に対する治療の実況	日本大腸肛門病学会誌	56	55-61	2003

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌：

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kohnoe S., Endo K., Yamamoto M., Ikeda Y., Toh Y., Baba H., Okamura T.	Protracted hepatic arterial infusion with low-dose cisplatin plus 5- fluorouracil for unresectable liver metastases from colorectal cancer.	Surgery	131	S128-34	2002
Baba H., Korenaga D., Kakeji Y., Haraguchi M., Okamura T., Maehara Y.	DNA ploidy and its clinical implications in gastric cancer.	Surgery	131	S63-70	2002
岡村 健、 山本 学、 藤 也寸志、 馬場 秀夫、	GISTの外科的治療	G.I. Research	10(5)	371-381	2002

鴻江 俊治、 遠藤 和也、 池田 泰治、 岩田 輝男、 知識 真理子、 田口 健一、 八反田 洋一					
石尾 哲也、 鴻江 俊治、 遠藤 和也、 山本 学、 池田 泰治、 藤 也寸志、 馬場 秀夫、 岡村 健、 川元 健二	Low-Dose 5-FU/CDDP 療法が著効を示し長 期生存した進行胃癌 の1例	癌と化学療法	29(9)	1627-1630	2002
合川 公康、 馬場 秀夫、 遠藤 和也、 山本 学、 池田 泰治、 藤 也寸志、 鴻江 俊治、 岡村 健	食道癌に対する化学 放射線療法と維持化 学療法 -tumor dormancy therapy と しての意義-	Biotherapy	16(4)	390-395	2002
Toh Y., Yamamoto M., Endo K., Ikeda Y., Baba H., Kohnoe S., Yonemasu H., Hachitanda Y., Okamura T., Sugimachi K.	Histone H4 acetylation and histone deacetylase 1 expression in esophageal squamous cell carcinoma.	Oncology Reports	10	333-338	2002
Endo K., Kawamoto K., Baba H., Yamamoto M., Ikeda Y., Toh Y., Kohnoe S., Okamura T.	Endoscopic mucosal resection for early cardia cancer by minimum laparotomy.	Am J Surg			(in press)
Baba H., Yamamoto M., Endo K., Ikeda Y., Toh Y., Kohnoe S., Okamura T.	Clinical efficacy of S-1 combined with cisplatin for advanced gastric cancer.	Gastric Cancer			(in press)
Yamamoto M., Baba H., Kakeji Y.,	Postoperative morbidity /	Hepatogastroent erology			(in press)

Endo K., Ikeda Y., Toh Y., Kohnoe S., <u>Okamura T.</u> , Maehara Y.	mortality and survival rates after total gastrectomy with splenectomy / pancreaticosplene ctomy for patients with advanced gastric cancer.				
---	--	--	--	--	--

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
杉藤正典	消化器癌小手術の 手技とRationale 腹腔鏡下結腸切除術		手術	金原出版	東京	2002	307-313
齋藤典男	大腸がんの治療の成績 放射線治療	小平進	大腸がん	医療ジャーナル	東京	2002	50-53

雑誌：

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Norio Saito	Curative surgery for local pelvic recurrence of rectal cancer.	Dig Surg in press			2003

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Namiki Y, Muro K, Shirao K, <u>Shimada Y</u> , Matsumura Y, Yamada Y, Gotoh M, Hamaguchi T, Mizuno T, Ura T	Prognostic factors for patients with metastatic colorectal cancer receiving protracted venous infusion of 5-FU.	Am J Clin Oncol	25(2)	182-186	2002
Saeki M, Ozawa S, Saito Y, Jinno H, Hamaguchi T, Nokihara H, <u>Shimada Y</u> , Kunitoh H, Yamamoto N, Ohe Y, Yamada Y, Shirao K, Muto M, Mera K, Goto K, Ohmatsu H, Kubota, K, Niho S, Kakinuma R, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Sawada J	Three novel single nucleotide polymorphisms in UGT1A10.	Drug Metabol Pharmacokin	17(5):	488-490	2002
Matsumura Y, Haruyama K, Hamaguchi T, Shirao K, Muro K, Yamada Y, Shimada Y, Sugano K	Effect of a 3-hour interval between methotrexate and 5-fluorouracil in the treatment of metastatic colorectal cancer.	Jpn J Clin Oncol	32(1)	9-13	2002
Ohtsu A, Boku N, Yoshioka T, Hyodo I, Shirao K, <u>Shimada Y</u> , Saitoh S, Nakamura A, Yamamichi N, Yamamoto S, Yoshida S: Japan Clinical Oncology Group	A Phase II study of irinotecan in combination with 120-h infusion of 5-fluorouracil in patients with metastatic colorectal carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9703).	Jpn J Clin Oncol	33(1)	28-32	2003

JCOG-0205-MF

Stage IIIの治癒切除大腸癌に対する術後補助化学療法としての

5-FU+I-LV 静注併用療法と UFT+LV 錠経口併用療法との

ランダム化第III相比較臨床試験

実施計画書

CRC Adj-UFT/LV

研究代表者

森谷 亘皓

国立がんセンター中央病院 外科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 (内線: 2262)

FAX: 03-3542-3815

E-mail: ymoriya@ncc.go.jp

研究事務局

島田 安博、濱口 哲弥

国立がんセンター中央病院 内科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 (内線: 2286、2426, PHS: 7056、7375)

FAX: 03-3542-3815

E-mail: yshimada@ncc.go.jp, thamaguc@ncc.go.jp

2001年10月13日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認

2001年11月15日 計画書案第1版作成

2002年2月12日 計画書案改訂第1版作成

2002年5月8日 計画書案改訂第2版作成/第一回審査提出

2002年10月8日 計画書案改訂第3版作成/第二回審査提出

2002年12月27日 計画書案改訂第4版作成/第三回審査提出

2003年1月10日 JCOG 臨床試験審査委員会承認