

目 次

0. 概要	4
0.1. シェーマ	4
0.2. 目的	4
0.3. 対象症例	4
0.4. 治療法	5
0.5. 予定症例数と研究期間	5
1. 目的	6
2. 本研究の背景	7
2.1. 対象疾患の背景	7
2.2. 対象疾患に対する標準治療	7
2.3. 対象集団選択の根拠	17
2.4. プロトコール治療の設定根拠	19
2.5. 試験デザイン	23
2.6. 試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約	24
2.7. 本試験の意義	25
3. 薬剤情報	26
3.1. 5FU	26
3.2. アインボリンレボホリナート	27
3.3. UFT	30
3.4. LV錠(25MG錠)	31
3.5. LV錠(5MG錠)	31
4. 本試験で用いる規準・定義	32
4.1. 解剖学的事項	32
4.2. 病期分類	33
4.3. 根治度分類	35
4.4. 病期分類の比較	36
4.5. 重複癌、多発癌、多重癌(日本癌治療学会・癌規約総論)	36
5. 症例選択規準	38
5.1. 適格規準	38
5.2. 除外規準	38
6. 登録・割付	40
6.1. 登録の手順	40
7. 治療計画と治療変更規準	41
7.1. 5FU+L-LV療法(A群:点滴静注群)	41
7.2. UFT+LV療法(B群:経口群)	45
8. 予期される有害反応	50
8.1. 有害事象/有害反応の評価	50
8.2. 予期される有害反応	50
9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	52
9.1. 登録前評価項目	52
9.2. 治療期間中の検査と評価	52
9.3. 治療終了後の検査と評価項目	53
9.4. 試験治療中および治療終了後の有効性評価	53
9.5. スタディカレンダー	54
10. データ収集	56
10.1. 記録用紙の種類と提出期限	56
10.2. 記録用紙の送付方法	56
11. 有害事象の報告	57
11.1. 報告義務のある有害事象	57
11.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順	58
11.3. 研究代表者/研究事務局の責務	58
11.4. 効果・安全性評価委員会での検討	59

12. 再発の判定とエンドポイントの定義	60
12.1. 再発および再発日の定義	60
12.2. 再発以外のがん病変(重複がん・多発がん)のおよびその確認日の定義	60
12.3. 対象集団の定義	60
12.4. エンドポイントの定義	61
13. 統計的事項	64
13.1. 主たる解析と判断規準	64
13.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間	64
13.3. 中間解析と試験の早期中止	65
13.4. SECONDARY ENDPOINTS の解析	66
13.5. 最終解析	67
14. 倫理的事項	68
14.1. 患者の保護	68
14.2. インフォームドコンセント	68
14.3. プライバシーの保護と患者識別	69
14.4. プロトコールの遵守	69
14.5. 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認	69
14.6. プロトコールの内容変更について	69
15. モニタリングと監査	71
15.1. 定期モニタリング	71
15.2. 施設訪問監査	72
16. 特記事項	73
16.1. 再発の中央判定	73
16.2. 附随研究	73
16.3. ロイコボリン 5MG 錠の無償提供について	73
17. 研究組織	76
17.1. JCOG (JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ)	76
17.2. 指定研究以外の研究班	76
17.3. JCOG 代表者	76
17.4. 研究グループとグループ代表者	76
17.5. 研究代表者	77
17.6. 研究事務局・プロトコール作成者	77
17.7. 参加施設	78
17.8. JCOG 臨床試験審査委員会	79
17.9. JCOG 効果・安全性評価委員会	79
17.10. データセンター	80
18. 研究結果の発表	81
19. 附表	85

説明文書・同意書

ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)

Performance status scale

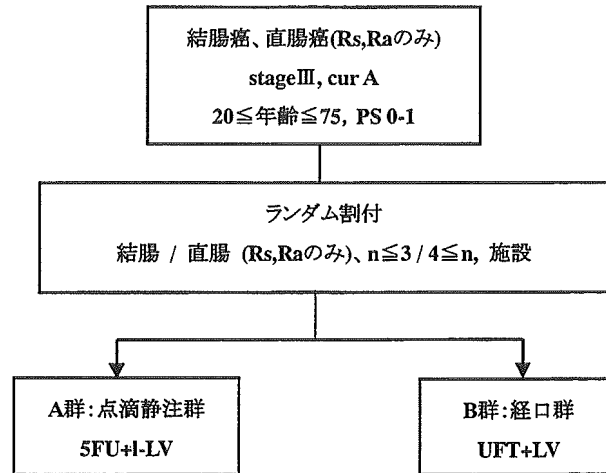
体表面積表

毒性規準(NCI-CTC 日本語訳 JCOG 版)

ケースレポートフォーム式

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

StageⅢの結腸癌(C, A, T, D, S)、直腸癌(Rs, Raのみ)治癒切除患者を対象として、経口抗癌剤併用療法 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+I-LV 療法を対照として比較評価(非劣性)する。

Primary endpoint : 無病生存期間 Disease-free survival(DFS)

Secondary endpoints : 生存期間 Overall survival(OS), 有害事象発生割合

0.3. 対象症例

- 1) 組織学的に大腸腺癌、粘液癌、印環細胞癌と診断された症例
- 2) StageⅢの結腸癌(C, A, T, D, S)、直腸癌(Rs, Ra のみ)症例
(mp 以深の同時性多発癌を有する症例は除外)
- 3) D2、D3 の系統的リンパ節郭清を含む大腸癌切除術が行われた症例
- 4) 組織学的根治度 A(cur A)の手術がなされたと判断された症例
- 5) 年齢:20 歳以上、75 歳以下
- 6) PS(ECOG):0,1
- 7) 化学療法および放射線治療未施行例
- 8) 通常食の摂取が可能で、経口薬の内服ができる症例
- 9) 主要臓器(骨髄、心、肝、腎)の機能が保持されている症例
- 10) 術後 9 週以内に術後補助化学療法が開始できる症例

11) 患者本人から文書による同意が得られた症例

0.4. 治療法

A群:5-FU+l-LV 点滴静注群

l-LV 250mg/m²を2時間点滴静脈内投与し、l-LV 点滴開始1時間後に5-FU 500mg/m²を静脈内投与する。週1回で、6回(1日目、8日目、15日目、22日目、29日目、36日目)投与した後、14日間の休薬期間を設ける。前コースで6回目の投与日から21日後に投与を再開する(1コース=8週間)。計3コースの投与を行う。

B群:UFT+LV 経口群

1日UFTカプセル 300mg/m²及びLV錠 75mg/dayを28日間経口投与した後、7日間の休薬期間を設ける。1日量のUFTとLVを3回に分けて毎食後に内服する(1コース=5週間)。計5コースの投与を行う。

0.5. 予定症例数と研究期間

予定症例数: 1,100例(各群550例)。

登録期間:3年。追跡期間:登録終了後5年。総研究期間:8年。

1. 目的

Stage III の結腸癌(C, A, T, D, S)、直腸癌(Rs, Raのみ)治癒切除患者を対象として、経口抗癌剤併用療法 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+l-LV 療法を対照として比較評価(非劣性)する。

Primary endpoint は無病生存期間(Disease-free Survival, DFS)、secondary endpoints は生存期間(Overall Survival, OS)、有害事象発生割合とする。

2. 本研究の背景

本研究は、平成 13 年度厚生科学研究費補助金「21 世紀型医療開拓推進研究事業」のひとつである「より効果的かつ効率的ながんの治療およびリハビリテーションの確立に関する臨床研究—再発高危険群の大腸がんに対する術後補助療法の研究」および平成 14 年度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」として計画されたものである。

2.1. 対象疾患の背景

日本では、近年生活様式の西洋化により大腸癌罹患率が年々漸増している。平成 9 年度の大腸癌による死亡数は 49,739 人(全悪性新生物における 12.1%)、大腸癌の年間罹患数は 79,404 人(128.6 人/人口 10 万対)であった。2015 年のがん罹患患者数の推計では、大腸癌(結腸癌+直腸癌)患者は約 17 万人におよび、胃癌、肺癌を抜いて第 1 位となると予測されている⁽¹⁾。一方、欧米先進国においても大腸癌は肺癌について癌による死因の第 2 位を占めており、世界的にみても大腸癌の予防・早期診断・治療法の開発は非常に重要な課題である。大腸癌の治療において主流となる治療法は外科手術であり、1985 年度の大腸癌全国登録によると Dukes B および C の 5 年生存割合は結腸癌で 79.6%、65.8%、直腸癌で 74.6%、52.9%と Dukes C の予後が不良である。また直腸癌は部位によってその予後は大きく異なり、Rs は S 状結腸癌と同様の予後であるが、下部直腸(Rb)は最も予後が悪い(本計画書にて使用される用語は「4. 本試験で用いる規準・定義」を参照すること)。このため、予後不良の Dukes C (Stage III)症例の治療成績向上を目的として一般に術後補助化学療法が実施されている。しかしながら、国内においては経口抗癌剤の利便性が強調され、基本となる静注療法との十分な比較検討成績なしに汎用され、現時点においても臨床的有用性が検証されているとはいえない。

2.2. 対象疾患に対する標準治療

2.2.1. 進行性大腸癌に対する標準術式

(1) 結腸癌

進行結腸癌では D3 手術を原則とする。右結腸癌で surgical trunk に沿った郭清までにとどめ、術後下痢を合併するような上腸間膜静脈周囲の徹底郭清は行わない。左結腸癌に関しても下腸間膜動脈は根部で処理するが、上下腹神経叢の損傷は回避する。しかし、N2群にまで明らかな転移があれば傍大動脈郭清まで行い、上下腹神経叢は合併切除する。

(2) 直腸癌

本試験の対象となる腹膜反転部上(Rs, Ra)の病変であれば、上方 D2, 上方 D3 郭清を伴う前方切除を行う。N1 以上であれば D3 を行い、腹膜反転部下(Rb)の病変と異なり側方郭清を必要としない。

(3) 術後合併症

これまでの比較試験より、補助療法を加えることにより術後合併症の頻度が増加するなどの報告はない。

縫合不全:縫合不全が起こるのは術後一週間以内が多い。また、原因不明の発熱や、白血球増多がみられ

ば縫合不全を疑い吻合部をチェックする。

感染:大腸癌術後の感染症で頻度が高いのは尿路感染症と創感染症である。

イレウス:大腸癌術後は、通常 3-5 日で排ガスがみられるが、手術侵襲が大きくなればなるほど回復は遅れる。術後イレウスの多くは、こうした麻痺性イレウスである。食事開始後生じるイレウスは、癒着性イレウスと考えられ、症状に応じて胃管・イレウス管を挿入し経過観察する。術後一ヶ月を過ぎて明らかな通過障害がみられる場合には手術を考慮する。

下痢:術後からしばらくは下痢となるが、まれに発熱、腹痛を伴う下痢が生じることがある。細菌性腸炎が疑われる場合には、便培養はじめ各種検査を行い、MRSA 腸炎や偽膜性腸炎が疑われればバンコマイシンの経口投与を行う。

2.2.2. 術後補助療法の有用性

(1) 手術単独との比較

① 日本の成績(表 1)

本邦では 1970 年代より結腸癌と直腸癌を対象とし、手術単独を対照群とする術後補助化学療法の比較試験が行われてきたが、結腸癌では術後補助化学療法の有用性を示した試験は皆無であり、結腸癌に対しては手術単独を標準的治療とする考え方が主流であった。一方、直腸癌なかでも Dukes C に対しては複数の試験で術後補助化学療法群の有用性が示されている。

梶谷班では直腸癌において MMC 静注+FT 群で有効であった⁽²⁾。大腸癌手術の補助化学療法研究会(腸化研)では、直腸癌で化学療法群が手術単独群よりも生存期間(OS)の延長がみられた。一方、結腸癌には肝転移予防を目的とした門脈内投与、直腸癌では局所再発予防を目的とした動脈内投与がおこなわれたが、ともに肝転移、局所再発率を低下させえなかった⁽⁴⁾。がん集学的治療研究財団の特定研究7(集学・特 7)の研究では抗癌剤の局所投与と全身投与が組み合わせられた⁽⁷⁾。結腸癌では有意差はみられなかったが、直腸癌の無増悪生存期間(DFS)において補助療法群で良好であり、特に Dukes C で顕著であった。東海大腸癌補助化学療法研究会(TAC-CR)では UFT 単独投与群と手術単独において直腸癌において生存期間が良好であった⁽⁸⁾。よって、これまでの比較試験の結果から、結腸癌では明らかな有用性が認められず、直腸癌特に Dukes C に対して有用であるとの報告があり、直腸癌の局所再発率の低下が認められたとされている。これらに対し決着をつける目的で 1996 年より開始された NSAS CC-01 では、Dukes C 大腸癌を対象として手術単独群と経口 UFT 単独群との比較試験が行われ、症例集積が終了し、現在経過観察中である。結腸癌では個々の比較試験では有意差はみられなかったが、meta-analysis により、Stage III 結腸・直腸癌において 5FU-based regimen は手術単独群と比較して再発率および死亡率を有意に減少させたと報告されている⁽⁹⁾。

これまでの国内臨床試験では、術後補助化学療法が手術単独群と比較して明確に有用であるという結果は得られていないと判断することが妥当と考えられる。この理由として、国内の大腸癌根治切除例の予後が欧米に比べ良好であること、多施設少数症例登録であり施設間差が大きいこと、補助化学療法での投与

量が転移/再発例では有効性が認められていない少量投与法が採用されていたこと、試験デザイン・管理運営が不十分であることなどが考えられる。

一方、日本では、手術成績が欧米に比べ良好であり、十分な側方郭清により局所再発率が低いことを理由に直腸癌に対する術後放射線療法もしくは放射線化学療法は十分に検討されていない。また、大規模試験を実施する上で放射線治療の質の均一化も十分でない。

表 1: 国内における手術単独群を対照とした比較試験

報告者	症例数	治療法	5年生存割合	
梶谷班一次 ⁽²⁾	結腸	MMC 門注+静注 + FT	75.5	NS
1974~1979	433 登録	MMC 静注 + FT	74.0	NS
16 施設	139	手術単独	63.6	
Dukes A B C	直腸	MMC 動注+静注+ FT	48.3	NS
	723 登録	MMC 静注 + FT	62.7	p=0.042
		手術単独	55.3	
腸手化一次 ⁽³⁾	結腸	ACNU 静注 + FT	67.3	NS
1982~1983		FT	77.0	NS
125 施設		手術単独	69.4	
Dukes A B C	直腸	ACNU 静注 + FT	66.6	NS
		FT	65.7	NS
		手術単独	66.3	
腸化研 ⁽⁴⁾	結腸	MMC 門注+静注 +5FU 経口	80.4	NS
1984~1985		MMC 静注 + 5FU 経口	82.1	NS
140 施設		手術単独	79.5	
Dukes A B C	直腸	MMC 動注+静注+5FU 経口	70.7	p=0.004
		MMC 静注 + 5FU 経口	73.6	p=0.000
		手術単独	60.2	
腸手化二次 ^(5,6)	結腸	MMC 静注 + FT	74.9	p=0.7705
1984~1985	1443 登録	手術単独	75.7	
357 施設	直腸	MMC 静注 + FT	72.1	p=0.6786
Dukes A B C	1343 登録	手術単独	70.5	
集学 特 ⁽⁷⁾	結腸	MMC 腹腔内散布・間歇静注 + 5FU 経口	80.1	NS
1986~1988		手術単独	78.2	
253 施設	直腸	MMC 術野散布・間歇静注 + UFT	70.3	NS
Dukes A B C		手術単独	66.3	
TAC-CR ⁽⁸⁾	結腸・直腸	UFT		NS
1991~1994		手術単独		
43 施設		4yDFS: 76.3% vs 63.2%, P=0.0267		
Dukes B&C				
NSAS-CC-01	結腸・直腸	UFT		(2003 年解析予定)
1995-		手術単独		
Dukes C				

② 欧米の成績(表2, 3)

< 結腸癌 >

欧米では、1980年代後半までの比較試験では、5FUによる術後補助療法と手術単独を比較しても5年生存割合を2.3-5.7%上昇させるのみで明らかな有用性は得られなかった。1980年代後半から1990年代において、NCCTG (North Central Cancer Treatment Group)を中心とした Intergroup study⁽¹⁰⁻¹⁶⁾、NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)⁽¹⁷⁻²¹⁾、IMPACT (International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer)-01⁽²²⁾などの成績から(表2, 3)、結腸癌 Stage IIIでの術後補助療法の手術単独群に対する有用性が示された。1990年に報告された Intergroup-0035^(10,11)では5FU+Levamisole(LEV)群が手術単独群に比べDFSおよびOSにおいて優れていた。この結果をもとに1990年NIH consensus conferenceにおいてStage III結腸癌においては術後5FU+LEV療法が標準治療であり以後の比較試験のcontrol armとされた⁽²³⁾。NSABP C01ではStage II, III結腸癌を対象に、5FU+semustine+vincristine (MOF)療法が手術単独群よりDFSおよびOSともに優れていた⁽¹⁷⁾。これらの結果から米国においては1990年代前半にはもはや手術単独群はStage IIIにおいて標準療法とはなりえないと判断され、その頃行われていた4つの5FU+Leucovorin(LV)と手術単独群との比較試験は中止とされた。そのうちの3つの比較試験が解析され3年DFSおよび3年OSにおいて5FU+LVが優れている結果が報告された(IMPACT-01)。

結腸癌における術後補助放射線療法の意義については、あまり検討されておらず明らかではない。これは結腸癌の局所再発が3%程度と頻度が少なく、むしろ肝臓などの腹部臓器への転移が多いこと、また骨盤外での局所再発であるため直腸癌のような再発に伴う癌性疼痛の出現頻度が少ないからである。マサチューセッツ総合病院のretrospectiveな検討では⁽²⁴⁾、手術単独のhistorical controlと比較して、T4症例やT4で穿孔を有していた症例、あるいは肉眼的に遺残がみられた症例に対しては、術後放射線療法により局所再発率および5年生存割合が改善したが、T3症例では手術単独への上乗せ効果はなかった。さらに、Mayo ClinicとNCCTGによるintergroup study(INT0130)により、T4またはT3N1-2結腸癌を対象に5FU+LEV±RTの比較試験がおこなわれたが、400例の予定症例数に対し症例集積が悪かったため222例で登録中止となった⁽²⁵⁾。同試験では、局所再発率に関しては明らかにされておらず、また両者とも生存期間に関しては同等であった。以上より、現時点では、結腸癌に対する補助療法において放射線治療の上乗せ効果は明らかではない。一方、直腸癌に対しては、主に腹膜反転部より肛側すなわち下部直腸癌に対して放射線治療主体の補助療法が行われているが、本試験では腹膜反転部より口側の大腸癌、すなわち側方郭清を必要としない結腸・直腸癌を対象としているため、欧米で行われているような放射線治療主体の補助療法は不要である。

③ まとめ:本試験で手術単独群をおかないことの妥当性

欧米では Stage III (Dukes C) の術後補助化学療法は標準的治療と位置付けられ、1990 年の NIH conference 以来、手術単独群を設定した比較試験は中止され、以後は 5FU-based regimen が標準的治療として比較試験が進んでいる。一方、国内では、特に Stage III の結腸癌に対する術後補助化学療法の有用性に対する evidence が meta-analysis のみであり、最近症例集積の終了した NSAS-CC でも手術単独群を対象とした。したがって NSAS-CC 試験の最終結果が出ていない現状で、Dukes C の補助療法の比較試験において対照群として手術単独群を設定するべきという議論は当然である。このため本試験参加予定施設 38 施設にアンケート調査を実施し、内 35 施設 (92%) から Stage III を対照とした術後補助療法において「手術単独群を設定しないことは妥当である」との回答を得た。また、欧米では前述のように、Stage III 症例に対して術後補助療法を実施することが標準となっており、手術単独群をおいた比較試験を計画することは国内においても難しいと判断した。

以上より、本試験では Stage III 症例を対象とし、手術単独療法はおかず、日本で開発された経口抗癌剤による術後補助療法 UFT+LV (試験群) と欧米での標準的補助療法として行われている静注療法 (対照群) との比較試験を行うことを計画した。

ただし、本試験の進行中に NSAS-CC にて手術単独に対して術後補助化学療法群 (UFT 単独) の有用性が示されなかった場合は、本試験の継続もしくは研究計画変更の是非についてグループ内での検討を行うこととした。

(2) 術後補助化学療法:標準治療を 5-FU+LV, 6ヶ月投与とした理由

欧米では、これまで行われてきた大規模比較試験において、Stage III に対する 5-FU+LEV (levamisole) あるいは 5-FU+LV による術後補助全身化学療法の有用性が示されている。

① LEV と LV の直接比較:

NSABP C-04 では Stage II 及び Stage III の結腸癌患者を対象として 5-FU+LV、5-FU+LEV と 5-FU+LV+LEV 併用との 3 群直接比較が行われた。3 群間で無再発生存期間 (RFS) および生存割合を同時比較すると統計的有意差は認められなかった。5-FU+LV と 5-FU+LEV との 2 群比較では、5 年無再発生存期間において 5-FU+LV (65%)、5-FU+LEV (60%) であり、5-FU+LV が有意に優れる結果であった ($p=0.04$)。また、生存割合でも 5-FU+LV が良好な傾向があった (5-FU+LEV 69%、5-FU+LV 74%、 $p=0.07$)。一方、5-FU+LV と 5-FU+LV+LEV との 2 群比較では、無再発生存期間および生存割合の差は認められなかった。以上より、5-FU+LV (週 1 回投与) は 5-FU+LEV と同等か、もしくはそれ以上の有効性があることが示唆された⁽²⁰⁾。また、ドイツで行われた Stage III の結腸癌を対象として行われた 5FU+LV (Mayo regimen) と 5FU+LEV の比較試験では⁽²⁶⁾、5FU+LV が無病生存期間 (DFS) および全生存期間 (OS) においてともに優れており (それぞれ、 $p=0.037$, $p=0.0089$)、毒性は両者とも同等であった。

② 投与期間の検討:

Intergroup プロトコール 0089 では、5-FU+LV+LEV レジメン (6ヶ月投与) の 5-FU+LV (6ヶ月投与または週一回投与 6 サイクル) 及び 5-FU+LEV (12ヶ月) との比較がなされた。3.8 年後の無再発生存期間及

び生存期間には4群間の差が認められなかった。毒性、コスト、患者の利便性という点からは、5-FU+LEVの12ヶ月よりも5-FU+LVの6ヶ月投与の方が好ましいと結論された⁽¹²⁾。一方、NCCTGとNCICは、ハイリスク結腸癌の術後補助療法として投与期間を評価する共同臨床試験を報告した(NCCTG 89-46-51⁽¹⁵⁾)。2×2 要因デザインで5-FU+LEVもしくは5-FU+LV+LEVによる6ヶ月間もしくは12ヶ月間の術後化学療法を比較した結果、いずれのレジメン及び投与期間も無再発率及び全体生存割合に有意な影響を及ぼさないことが示された。しかし、投与期間-レジメンの有意な相関が認められたため、各投与群について別々に解析が行われた結果、5-FU+LV+LEVの6ヶ月投与で生存割合が最も高かったが、各レジメンの12ヶ月投与より有意に優れているということとはなかった。

以上から、間接的であるが5-FU+LVの6ヶ月投与(週1回投与)は、5-FU+LEVや5-FU+LVの1年間投与と同等以上の有効性があることが示唆され、現在、標準治療と考えられている。

表2: Intergroup study の結腸癌術後補助化学療法と比較試験の結果

	N	Rx	5yOS		5yDFS	
Intergroup-0035 ^(10,11)	304	5FU+ LEV (1year)	71%(3y)	p=0.007 (5FU+LEV vs surgery)	68(3y)	p<0.0001 (5FU+LEV vs surgery)
1984-1987	310	Levamisole(LEV)				
Stage III	315	Surgery alone	55%(3y)		47(3y)	
INT-0085 ⁽¹²⁾	158	5FU+LV (6cycles)	74%	p=0.01	74%	p=0.004
1988-1989	152	Surgery alone	63%		58%	
High risk stage II & III						
INT-0089 ⁽¹³⁾	3759	5FU+LEV (1year)	63%	p=0.007 (5FU+LEV vs 5FU+LV+LEV)	56%	p=0.014 (5FU+LEV vs 5FU+LV+LEV)
Stage II & III		5FU+LV (6M)	66%		59%	
		5FU+LV+LEV(6M)	67%		60%	
		weekly 5FU+LV (8M)	65%		60%	
Protocol 89-46-51 ⁽¹⁴⁾	220	5FU+LEV (1year)	68%	p=0.05 (between 4arms)	63%	P=0.25 (between 4arms)
High risk stage II & III	222	5FU+LEV (6M)	60%		p<0.01 (5FU+LEV(6M) vs 5FU+LEV+LV(6M))	
	226	5FU+LV+LEV (1year)	63%		57%	
	223	5FU+LV+LEV (6M)	70%		63%	
Protocol 91-46-53 ⁽¹⁵⁾	426	5FU+LV+standard LEV	75%	p=0.93		p=0.83
High risk stage II & III	421	5FU+LV+high dose LEV	77%			
CLB89803 ⁽¹⁶⁾	1260	5FU+LV 5FU+LV+CPT-11				

High risk stage II: perforation, adherence, nondiploid, or high proliferation index colon cancer

LV: leucovorin, LEV: levamisole

表3: NSABP の結腸癌補助化学療法比較試験の結果

	N	Rx	5yOS		5yDFS	
C-01 ⁽¹⁷⁾	379	MOF(MeCCNU,VCR,5FU)	67%	p=0.05 (MOF vs surgery)	58%	P=0.02 (MOF vs surgery)
1977-1984	393	BCG	67%		56%	
Dukes' B&C	394	Surgery alone	59%		51%	
	(1166)					
C-02 ⁽¹⁸⁾	577	5FU PVI	78%	p=0.07	69%	p=0.02
1984-1988	581	Surgery alone	70%		60%	
Dukes' B&C	(1158)					
C-03 ⁽¹⁹⁾	539	5FU+LV	76%	p=0.003	66%	p=0.0004
1987-1989	542	MOF	66%		54%	
Dukes' B&C	(1081)					
C-04 ⁽²⁰⁾	719	5FU+LV(6M)	74%	p=0.07 (5FU+LV vs 5FU+LEV)	65%	p=0.04 (5FU+LV vs 5FU+LEV)
1989-1990	715	5FU+LEV(1Y)	70%		60%	
Dukes' B&C	717	5FU+LV+LEV	73%		64%	
	(2151)					
C-05 ⁽²¹⁾	(2176)	5FU+LV	76%	p=0.41	65%	p=0.34
1991-1994		5FU+LV+IFN	77%		68%	
Dukes' B&C						
C-06		5FU+LV				
1997-1999	(1608)	UFT+LV				
Stage II&III						
C-07		5FU+LV				
Stage II&III	(2472)	5FU+LV+L-OHP				
2000-						

2.2.3. 再発後の治療法

(1) 外科的切除

① 肝転移に対する手術

切除可能であれば5年生存割合20-45%程度の成績が得られている。手術適応は、(1)肺転移、リンパ節転移などの肝外他臓器転移が認められないこと、(2)肝内転移巣の完全切除が行えること、(3)残肝予備能、全身状態から完全に肝切除が行えること、以上の条件が満たされれば腫瘍の転移個数、大きさには関係せず肝切除術の適応である。また、再発切除後に肝転移巣の再々発がみられた場合にも、初回肝切除術の条件を満たしていれば再肝切除の適応がある。

② 肺転移に対する手術

大腸癌においては、肝転移について肺転移が多く、肺転移単独では積極的に肺切除が行われており5年生存割合で約35-40%程度と報告されている。転移性肺腫瘍に対する一般的な手術適応として、(1)肺転移巣が完全切除可能であること、(2)手術に耐えられる全身状態であること、(3)肺以外に転移が無いこと、である。転移性肺腫瘍に対する肺切除術式の基本は、肺部分切除(肺楔状切除)である。

(2) 化学療法

① 5FU

転移性または再発大腸癌では、Best supportive care に対して 5FU-based chemotherapy により生存期間の延長および腫瘍関連症状の軽減が得られることが検証されている^(27,28)。5FU の投与方法は、5 日間 4 週間毎の”急速静注”投与がなされていたが、5FU の半減期が短いことや作用機序が異なると考えられていることから 5FU の”持続静注”投与も検討されてきた。5FU の”急速静注”と”持続静注”投与を比較した meta-analysis では^(29,30)、”持続静注”投与の方が高い奏効割合(22% vs 14%, P=0.0002)、好中球減少や粘膜炎の頻度が低かったが、MST では有意差はなかった(12.1 ヶ月 vs 11.3 ヶ月)。

西欧ではこれらの結果を受けて”持続静注”投与が標準的投与方法と考えられているが、米国では生存期間で差がなかったことや”持続静注”投与では中心静脈カテーテル・ポートを埋め込まなければならない不便さから”急速静注”投与を標準としてきた。

② Second line chemotherapy の有用性

塩酸イリノテカン(CPT-11)は、5FU 耐性例に対する2つの無作為化比較試験、すなわち CPT-11 群と無治療群との比較、CPT-11 群と best estimated 5FU-based chemotherapy との比較において、生存期間の延長および QOL ともに有用性が検証されている^(31,32)。

③ 3剤併用療法

欧米で CPT-11 と 5-FU+LV 療法との併用療法と 5FU+LV 療法との比較試験が2本行われ、前者が生存期間にて優れていた^(33,34)。しかし、その後米国で行われた2つの無作為化比較試験(N9741:転移性大腸癌を対象、CLB89803:術後補助化学療法)において、60 日以内の早期死亡例が対照群の約 3 倍であったため注意が促された⁽³⁵⁾。本邦では 5-FU+l-LV+CPT-11 療法の検討が十分なされておらず未だ至適投与量も不明である。

オキサリプラチン(l-OHP)は第三世代のプラチナ製剤であり、欧州では 5-FU+LV 療法との併用療法と 5-FU+LV 療法との比較試験がおこなわれたが、奏効率および無増悪生存期間では優れていたものの、全生存期間では有意な差はみられなかった^(36,37)。しかしながら、2002 年の ASCO(アメリカ腫瘍腫瘍学会)において N9741 の結果が報告され(5FU+LV+CPT-11 vs 5FU+LV+l-OHP vs CPT-11+l-OHP)、5FU+LV+CPT-11 に比べ、5FU+LV+l-OHP 療法が、全生存期間および無増悪生存期間ともに優れていた⁽³⁸⁾。

④ 経口抗癌剤:(表 4)

5FU の大腸癌における静注化学療法と経口剤との比較試験が転移性大腸癌および術後補助化学療法を対象として比較試験が行われてきた。術後補助療法としての評価を行う際に、転移性大腸癌での非劣性が検証されているか否かは、治療法選択の重要な因子と考えられる。

転移性大腸癌における静注化学療法(5FU+LV)とUFT+LV, Eniluracil+oral 5FU, Capecitabine の3種の経口抗癌剤による比較試験(いずれも非劣性試験)の結果を以下に示す。

- i UFT+LV:UFT+LV では、1995 年より米国を中心に未治療例の手術不能進行性大腸癌症例に対して生存期間を primary endpoint とした UFT+LV と 5-FU+LV の比較試験が行われ、両群間で有意な差は認められなかった(UFT+LV 群: 12.4 ヶ月、5FU+LV 群:12.6 ヶ月)。また、奏効率においても両群間で有意な差は認められなかった(UFT+LV 群:11%、5FU+LV 群:13%)。安全性に関しては、UFT+LV は 5FU+LV に比べ血液毒性(白血球減少、好中球減少、発熱性の好中球減少など)が有意に低く、下痢の頻度は UFT+LV の方が低かったが、grade3-4 の頻度は UFT+LV で高かった。口内炎・粘膜炎の出現頻度は UFT+LV で低かった⁽³⁹⁾。同様の結果はヨーロッパの比較試験でも確認されており⁽⁴⁰⁾、以上の結果から、primary endpoint である生存期間において非劣性が示され、安全性も 5-FU+LV に比べ同等以上であることが確認された。この結果に対し、2001 年 FDA は secondary endpoints のひとつである TTP で UFT+LV が劣っていたとの理由などで UFT+LV を承認しなかった。しかし、欧州においては同様の結果をもって UFT+LV は承認されている。UFT+LV は術後補助療法においてもその臨床的有用性が期待され、NSABP C-06として5-FU+LV vs UFT+LVの比較試験が行われ、現在登録が終了し経過観察中である。2003 年に最初の報告が予定されている。
- ii Eniluracil+oral 5FU:Eniluracil+oral 5FU では、奏効率および生存期間で下回っていたため、今後の開発は断念された^(41,42)。
- iii Capecitabine: Capecitabine においても同様に 5FU +LV との比較試験が2試験実施されたが、2試験とも Independent Review Committee による独立した評価が行われており、Primary endpoint である奏効率および生存期間で静注群と同等の成績が得られた。また、毒性は手足皮膚症候群の発生率が高かったものの、口内炎や好中球減少、発熱性好中球減少症の発現率は低かった。この結果に基づき、FDA は Capecitabine を大腸癌の治療薬として承認した^(43,44)。

以上のように、転移性大腸癌での比較試験の結果、UFT+LV および Capecitabine は 5FU+LV と無増悪生存期間、生存割合で非劣性が検証されたと判断される。

転移性大腸癌での臨床試験結果に基づき、術後補助療法における経口抗癌剤の有用性評価を目的として、UFT+LV と 5FU+LV NSABP C-06)および Capecitabine と 5FU+LV(X-Act)が行われ、症例の集積が終了したところである。

表 4: 転移性大腸癌における静注化学療法と経口抗癌剤の比較試験: 文献(45)より引用

	No.	ORR (%)	MTP (M)	MST (M)
<u>UFT</u>				
Douillard ³⁹				
UFT/leucovorin	409	12	3.5	12.4
IV 5-FU/leucovorin	407	15	3.8	13.4
Carmichael ⁴⁰				
UFT/leucovorin	195	11	3.4	12.2
IV 5-FU/leucovorin	185	9	3.3	11.9
<u>Eniluracil</u>				
Van Cutsem ⁴¹				
Eniluracil/oral 5-FU	268	11.6	N/A	10.8
IV 5-FU/leucovorin	263	14.4		14.7
Levin ⁴²				
Eniluracil/oral 5-FU	485	12.2	4.6	13.3
IV 5-FU/leucovorin	479	12.7	5.2	14.5
<u>Capecitabine</u>				
Hoff ⁴³				
Capecitabine	302	25.8	4.3	12.5
IV 5-FU/leucovorin	303	11.6	4.7	13.3
Van Cutsem ⁴⁴				
Capecitabine	301	18.9	5.2	13.2
IV 5-FU/leucovorin	301	15	4.7	12.1

Abbreviation: N/A; not available, ORR; overall response rate, MST; median survival rate

⑤ 肝動注療法

肝切除の適応がなく肝外病変がない場合には、肝動脈カテーテルを留置して 5-FU を中心とした化学療法を経動脈的に行う肝動注療法が広く行われている。全身化学療法と比較して腫瘍縮小効果は優れているとされているが、生存期間の延長に関しては明らかな優位性は示されていない⁽⁴⁶⁾。

2.3. 対象集団選択の根拠

本試験では、すでに報告された臨床試験での無病生存期間や生存期間の成績を基に、術後の抗癌剤追加投与により治療成績の向上が期待される集団を研究対象とした。国内⁽²⁻⁹⁾、海外⁽¹⁰⁻²²⁾での臨床試験成績から以下の検討を行い、Stage III の結腸癌、直腸癌 (Rs, Ra のみ) を試験対象と規定することとした。

2.3.1. Stage III (Dukes C) を対象とする理由

リンパ節転移を有する Dukes C (Stage III) については、国内での 3 つの比較試験において、直腸癌でのみ術後補助化学療法の有用性が示された(表 2)^(2,4,8)。一方、結腸癌では個々の比較試験では有意差はみられなかったが、meta-analysis により、Stage III 結腸・直腸癌において 5FU-based regimen は手術単独群と比較して再発率および死亡率を有意に減少させたと報告されている⁽⁹⁾。欧米では、これまで NCCTG (North Central Cancer Treatment Group) を中心とした Intergroup study⁽¹⁰⁻¹⁶⁾、NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel

Project) C-01～C-05⁽¹⁷⁻²¹⁾、IMPACT (International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer)-01⁽²²⁾などの成績から、結腸癌 Stage IIIでの術後補助化学療法の手術単独群に対する有用性が示され、現在標準治療として確立されている。また、海外では直腸癌に対する術後補助療法は放射線併用が主に行われてきたが、現在抗癌剤治療の意義が再検討されている。これらの複数の臨床試験成績結果から、最近では結腸癌・直腸癌とも Stage IIIでは術後補助療法が手術単独に比較して臨床的有用性を有すると考えられている。以上のことから、術後補助療法の対象として、Stage IIIを選択することは妥当であると判断され、さらに国内の 5 年生存割合を考慮しても研究対象とすべきと考えられる。

2.3.2. Stage II (Dukes B)を対象としない理由

リンパ節転移を有さない Dukes B (Stage II)における術後補助療法の臨床的有用性は明確ではない。国内では Stage II の結腸癌に関して術後補助療法の有用性が示唆された臨床試験はない。手術単独群でも 80%の高い 5 年生存割合が得られており、副作用を伴う術後補助療法により更なる有用性を証明することは難しい。欧米でも NSABP における 4 つの study の解析⁽⁴⁷⁾において Dukes B において Dukes C 同様、再発率および再発による死亡率を減少させることが示唆されたが、一方で IMPACT-02 の解析⁽⁴⁸⁾や Intergroup の個々の比較試験では Stage II において再発予防および生存期間の延長が手術単独群に比べ優れているという結果は得られなかった。以上より Stage II の術後補助療法の有用性は国際的にも controversial であるが否定的なものが多いことから本研究対象より除外した。なお、本試験での用語は大腸癌取扱い規約準拠を優先したため、適格規準は「大腸癌取扱い規約による組織学的病期 stage III」としたが、「4.4.病期分類の比較」に示したように、Dukes 分類では B に含まれる si(ai), n(-), M(-) が大腸癌規約では stage IIIa となる。本試験で意図している対象はリンパ節転移を有する Dukes C であるため、適格条件は「stage III、ただし si(ai), n(-), M(-)を除く」とした。

2.3.3. 本試験より Rb 以下の直腸癌を除外する理由

下部直腸癌に対しては、欧米では術後に補助放射線療法を行うことが一般的であるのに対し、我が国では側方骨盤リンパ節郭清を含む外科的切除単独が中心で、術後放射線療法は一般的ではなく、下部直腸癌・肛門管癌と、本試験の対象である上部直腸癌・結腸癌とは標準治療が異なると言える。JCOG 大腸がん外科研究グループでは、本試験とほぼ同時期に、下部直腸癌と肛門管癌を対象として側方骨盤リンパ節郭清の意義を検討するランダム化比較試験を別途実施予定であり、2 つの試験で対象が重ならないように本試験の適格規準を上部直腸癌まで(下部直腸癌・肛門管癌は含めない)とし、腫瘍下縁が下部直腸(Rb)に及ぶ症例を本試験の対象から除外した。また、NSABP の試験では、本試験と同様に大腸癌取扱い規約での C から Ra を含めた大腸を結腸癌として定義していることより整合性は確保できると判断した。

2.4. プロトコール治療の設定根拠

2.3.3 項で述べたように、stage III の大腸癌 (Rb を除く) 術後補助化学療法 of 国際的標準治療は 5-FU+LV の 6 ヶ月間投与といえる。また、転移性大腸癌での検討から、静注療法と経口フツ化ピリミジン製剤の臨床的有用性はほぼ同等であると報告されている。よって、本試験では根治切除後の stage III の大腸癌 (Rb を除く) を対象に術後補助化学療法静注療法と経口フツ化ピリミジン製剤との比較試験を検討することとした。

2.4.1. 5-FU+I-LV 療法について

(1) 主な作用機序

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 TS 合成を抑制することにより DNA 合成を阻害する。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、5FU の抗腫瘍効果を増強させる。

(2) 用法・用量

転移性大腸癌における用法・用量は、I-LV として 1 回 250mg/m² を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。I-LV の点滴静脈内注射開始 1 時間後に 5-FU として 1 回 600mg/m² を 3 分以内で緩徐に静脈内注射する。1 週間ごとに 6 回繰り返した後、3 週間休薬する。8 週間を 1 クールとする。本試験では 5-FU を 500mg/m² としている。その理由として、5-FU600mg/m² では毒性により 1 クールを完遂できない症例が少なからず経験されている。そういった場合でも 5-FU を 500mg/m² に減量することにより feasibility が改善している。また NSABP-C06 でも 5-FU500mg/m² で投与されている。本試験は非劣性試験であり control 治療である静注群の feasibility が悪いことで、試験全体の quality が低下することを避けたい。よって 5-FU を最初から 500mg/m² の用量で投与することにした。

(3) 用法・用量の設定の根拠

① 5日間連日投与と毎週投与の比較

INT-0089⁽¹³⁾ は 5FU+LEV の 12 ヶ月投与と、5FU+low-dose LV (5FU=425mg/m²/day, LDLV =20 mg/m²/d, daily x 5 each 4-5 week for 6 cycles), 5FU+high-dose LV (5FU, HDLV=500mg/m²/d, weekly x6 each 8 week cycle for 4 cycles) および 5FU+low-dose LV+LEV 4 群で差はなかった。すなわち 5FU+low-dose LV の 5 日間連日投与と 5FU+high-dose LV の毎週投与では 5 年無再発生存割合 (p=0.68) および 5 年生存割合 (p=0.56) で同等であったと報告されている。Quick and Simple and Reliable trial (QUASAR) は英国で行われている術後補助療法の比較試験は LV の投与量 (high dose vs low dose) および LEV の有無 による 2x2 の試験である。ここで、正式には randomize されていないが 5 日間連日投与群と毎週投与群での比較検討がなされており、そこでの有効性は同等で、毒性は 5 日間連日投与群で強かった (骨髄抑制、下痢、口内炎、皮膚障害の出現頻度が高かった)⁽⁴⁹⁾。

また現在日本での 5-FU+I-LV 療法では、毎週投与方法にて臨床試験が行われ認可がされていること、

NSABP C-06 でも毎週投与法が採用されていることから、本試験でも毎週投与法による投与とした。

② 5-FU 投与量変更の根拠

これまで日本では 5-FU 600mg/m²にて臨床試験が行われ認可が下りているが、一方 NSABP ではこれまで 5-FU 500mg/m²で臨床試験が行われており、術後補助療法に関しては十分 Evidence のある投与量といえる。また、最終的には本試験の結果と NSABP-C06 の結果を比較検討することも考えている。よって本試験では 5-FU 500mg/m²を採用した。

(4) 主な毒性

日本で行われた進行性胃癌および大腸癌に対する 5FU+L-LV の第Ⅱ相試験では、副作用総出現率が 88.4% であり、主な副作用は下痢(47.6%)、食欲不振(47.6%)、悪心・嘔吐(46.1%)、白血球減少(60.7%)、血色素減少(40.5%)、総蛋白低下(14.5%)であった。なお、重大な副作用として、激しい下痢、重篤な腸炎、骨髄抑制、白質脳症、重篤な口内炎、手足症候群、劇症肝炎などの重篤な肝障害が報告されている^(50,51)。

本試験と同様の投与法で行われた NSABP-C04⁽²⁰⁾では、grade 3 または 4 の有害事象の発現頻度は 35% であり(下表)、下痢が 27% と最も多かった。また grade 3 または 4 の血液毒性の出現頻度は 2% 未満であった。

(%)	0	1	2	3	4
Overall	4	16	45	26	9
Diarrhea	21	15	37	22	5
Stomatitis	72	18	9	1	<1
Vomiting	66	14	15	3	2

(5) 有効性データ

結腸・直腸癌に対する臨床試験において奏効率は 30.2% (54/179) であった^(50,51)。

2.4.2. UFT+LV 療法について

(1) 作用機序

ユーエフティの抗腫瘍効果は体内でテガフルから徐々に変換される 5-FU に基づいている。5-FU の作用機序は活性代謝物の FdUMP が dUMP と拮抗し、thymidylate synthase を抑制することによる DNA の合成阻害と、FUTP が RNA に取込まれることによる RNA の機能障害に起因するものと考えられている(in vitro)。ユーエフティに含有されるウラシルによるテガフルの抗腫瘍効果の増強はリン酸化及び分解酵素に対する 5-FU とウラシルの酵素親和性の差により 5-FU の分解が抑制されることに起因し、特に腫瘍内において 5-FU とそのリン酸化活性代謝物が高濃度に維持されることによるものと考えられている(in vivo)。

UFT+LV 併用療法は上述の 5-FU と L-LV 静注療法と同様であり、また、L-LV による 5-FU の効果増強作用は、L-LV の存在時間が長いほど強まることが報告されていることから、UFT+LV 併用療法でも同様に LV 錠の 1 日 3 回連日投与のような繰り返し投与が有用であることが示唆された。

(2) 用法・用量

UFT の用法・用量は、1 日量として、テガフル 300～600mg 相当量を 1 日 2～3 回に分割経口投与する。現在経口 LV25mg 錠に関しては、大腸癌の化学療法に対して保険適応が得られておらず、よって本試験では承認までの期間、日本ワイスレダリーより薬剤(胃癌 MTX+5FU 療法で承認が得られている LV5mg 錠)の無償提供をしていただくことになっている。

(3) 用法・用量の設定根拠

① 米国での UFT+LV の第 I / II 相試験

米国で 1990 年より UFT 単独の臨床第 I 相試験がおこなわれ⁽⁵²⁾、1 日 3 分割で 28 日間連日投与し 1 週間の休薬を設けることが推奨された。5FU に LV を併用する方法で抗腫瘍効果が増強することが報告されていたため、UFT と LV との併用療法の有用性が検討された。併用療法の第 I / II 相試験では、UFT300mg/m²/日と LV150mg/日を 28 日間連日投与した後、7 日間休薬する 35 日を 1 サイクルとした投与方法が推奨された。LV の推奨投与量は、経口飽和の点(薬物投与量を増量しても血中濃度が上昇しない)から、最終的には 75mg/日(米国では使用可能な製剤の関係で 90mg/日)とされた。

② NSABP C-06 で採用された投与スケジュール:

すでに症例登録が終了した NSABP C-06 での UFT+LV の投与スケジュールは、UFT 300mg/m²/日+LV 75mg/日を 28 日間投与し、7 日間の休薬を 1 コースとするものである。

③ 日本と M.D. Anderson Cancer Center との転移性大腸癌を対象とした bridging study⁽⁵³⁾

日本と M.D. Anderson Cancer Center との間で行われた bridging study では UFT 300mg/m²/日 +および LV 75mg/日を 28 日間投与し、7 日間の休薬を 1 コースとして投与された。有効性・毒性に関しては前述のとおりであり、本投与方法においての認容性も確認され、現在転移性大腸癌に対する認可申請がなされているところである。

④ LV25mg 錠 1 錠の内服と LV5mg 錠の 5 錠内服では、N-5-methyltetrahydrofolate および総 tetrahydrofolate の血中薬物動態はほぼ同等である⁽⁵⁴⁾。また、有害事象に関しては、5mg 錠を 5 錠内服することにより 25mg 錠に比べ薬剤添加物が若干多く投与されることになるものの臨床的に問題となる量ではなく、よって LV25mg 錠が承認するまでの間、LV5mg 錠にて代用することは有効性および安全性の面で問題にならないと判断した。

(4) 主な毒性

日本で行われた 20 例の進行性大腸癌を対象とした UFT+LV の第 II 相試験では、grade 3-4 の毒性は 3 名(6%)にみられた(下痢 2 名、口内炎 1 名)⁽⁵⁵⁾。米国と日本で行われた bridging study(下表;日本人症例 44 例)では、grade 3-4 の毒性は下痢 9.1%、口内炎 4.5%であり、重篤なものは観察されなかった⁽⁵²⁾。また、欧米で行われた転移性大腸癌を対象とした 5FU+LV と UFT+LV の比較試験では(011 試験)、肝機能障害を伴わないビリルビン上昇がみられた以外は、白血球減少、発熱性好中球減少症、下痢、口内炎、嘔気・嘔吐の頻度は少なかった⁽³⁹⁾。