

### **III. 研究成果の刊行に関する一覧表**

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<br>編集者名              | 書籍名                                 | 出版社名          | 出版地 | 出版年    | ページ     |
|---------------------|--|----------------------------|-------------------------------------|---------------|-----|--------|---------|
| 加藤知行                | 切除不能進行・再発大腸癌患者の初回化学療法例を対象としたフルオロウラシル/I-ロイコボリンとオキサリプラチン併用療法 (FOLFOX6)の臨床第II相試験<br>Phase II Study of FOLFOX6(combination Chemotherapy of Oxaliplatin with infusional 5FU/I-leucovorin) in Chemo-naive, Unresectable Metastatic / Advanced Colorectal Cancer. | 島田安博、濱口哲弥、安井久晃             | 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究 (16281101) |               | 東京  | 2004   | 2-36    |
| 加藤知行、安井健三、平井 孝、金光幸秀 | 大腸癌肝転移に関する研究-大腸癌の肝転移に対する外科治療   | 監修：武藤徹一郎 編集：渡辺英伸、杉原健一、多田正大 | 大腸疾患 NOW 2004                       | (株)日本メディカルセンタ | 東京  | 2004   | 89-104  |
| 鮫島伸一、澤田俊夫           | 肛門扁平上皮癌の現況 (1) 第59回大腸癌研究会アンケート下集計から  | 監修：武藤徹一郎 編集：渡辺英伸、杉原健一、多田正大 | 大腸疾患 NOW 2005                       | (株)日本メディカルセンタ | 東京  | 2005.1 | 129-134 |

|               |            |  |                   |                        |    |      |         |
|---------------|------------|--|-------------------|------------------------|----|------|---------|
| 島田安博          | 大腸癌化学療法の実況 | 監修：武藤徹<br>一郎 編集：<br>渡辺英伸、杉<br>原健一、多田<br>正大 | 大腸疾患 NOW<br>2005  | (株)日本メデ<br>ィカルセンタ<br>ー | 東京 | 2005 | 117-127 |
| 荒木靖三、<br>白水和雄 | 経肛門的内視鏡下手術 | 杉原健一<br>編集                                 | 大腸・肛門外科の<br>要点と盲点 | (株)文光堂                 | 東京 | 2004 | 206-208 |

研究成果の刊行に関する一覧表

雑 誌

| 発表者氏名  | 論文タイトル名  | 発表誌名                          | 巻名    | ページ     | 出版年     |
|--|--|-------------------------------|-------|---------|---------|
| Kanemitsu Y, <u>kato T</u> ,<br>Hirai H, Yasui K | Preoperative probability model<br>for predicting overall survival<br>after resection of<br>pulmonary metastases from<br>colorectal cancer. | British Journal of<br>Surgery | 191   | 2004    | 112-120 |
| 金光幸秀、 <u>加藤知行</u> 、<br>平井 孝                      | 大腸癌肺転移に対する治療の実況<br>-第 55 回大腸癌研究会アンケート<br>結果-   | 日本大腸肛門病学会誌                    | 57(3) | 2004    | 121-131 |
| <u>加藤知行</u> 、平井 孝、<br>金光幸秀                       | 大腸癌の標準手術：結腸進行癌に<br>対する標準手術   | 外科治療 (癌の標準手<br>術アトラス)         | 90    | 2004    | 98-108  |
| <u>加藤知行</u> 、平井 孝、<br>金光幸秀                       | 直腸高位前方切除術  | 手術                            | 58(6) | 905-912 | 2004    |
| 平井 孝、 <u>加藤知行</u> 、<br>金光幸秀                      | 特集：腹膜播種の診断と治療<br>II. 治療 6. 大腸癌腹膜播種性転<br>移の治療とその成績  | 臨床雑誌「外科」                      | 66(8) | 921-925 | 2004    |

|   |  |                               |        |           |      |
|---|--|-------------------------------|--------|-----------|------|
| 安井健三、清水泰博、<br>平井 孝、金光幸秀、<br>加藤知行  | 特集：転移性肝癌 どこまで<br>challenge すべきか。I 大腸癌肝転<br>移の生物学的特。2 大腸癌肝転移<br>の腫瘍辺縁形態と予後  | 臨床雑誌「外科」                      | 66(13) | 1610-1614 | 2004 |
| 加藤知行、平井 孝、<br>金光幸秀  | 大腸癌切除後のサーベイランスー<br>転移・再発を中心に<br>I 総論(1) 大腸癌の遠隔転移・<br>リンパ節転移再発に対する外科的<br>切除の実際  | Early Colorectal Cancer       | 8(2)   | 99-108    | 2004 |
| 高橋進一郎、木下 平、<br>永井 完治、斉藤典男   | 特集：転移性肝癌 -どこまで<br>challenge すべきか<br>III.肝切除の工夫と成績<br>3.大腸癌肝・肺転移に対する切除  | 臨床雑誌「外科」                      | 66(13) | 1656-1660 | 2004 |
| Hosokawa A, Yamada Y,<br>Shimada Y, Muro K,<br>Hamaguchi T, Morita H,<br>Araake M, Orita H,<br>Shirao K | Prognostic significance of<br>thymidylate synthase in patients with<br>metastatic colorectal cancer who<br>receive protracted venous infusions<br>of 5-fluorouracil.     | Int J Clin Oncol              | 9(5)   | 388-392   | 2004 |
| Goto A, Yamada Y,<br>Hosokawa A, Ura T,<br>Arai T, Hamaguchi T,<br>Muro K, Shimada Y,<br>Shirao K       | Phase I/II study of irinotecan,<br>5-fluorouracil, and l-leucovorin<br>combination therapy (modified Saltz<br>regimen) in patients with metastatic<br>colorectal cancer. | Int J Clin Oncol              | 9(5)   | 364-368   | 2004 |
| Inokuchi M, Uetake H,<br>shirota Y, Yamada H, Tajima<br>M, Sugihara K                                   | Gene expression of 5-fluorouracil<br>metabolic enzymes in primary<br>colorectal cancer and corresponding<br>liver metastasis   | Cancer Chemother<br>Pharmacol | 53     | 391-396   | 2004 |
| 植竹宏之、飯田 聡、<br>角崎秀文、安野正道、<br>榎本雅之、杉原健一   | 特集/大腸・肛門疾患—最新の診断<br>と治療 転移性大腸癌の診断と治<br>療   | 臨床と研究                         | 81(9)  | 1418-1421 | 2004 |

|   |  |                          |       |         |      |
|---|--|--------------------------|-------|---------|------|
| Shimada H ,Tanaka K,<br>Masui H, Nagano Y, Matsuo<br>K, Kijima M, Ichikawa Y ,<br><u>Ike H</u> ,<br>Ohki S, Togo S.   | Results of surgical treatment for<br>multiple ( $\geq 5$ nodules) bi-lovar<br>hepatic metastases from colorectal<br>cancer.      | Langenbecks Aech<br>Surg | 389   | 114-121 | 2004 |
| Ota M, Shimada H,<br>Masui H, Tanaka K ,<br>Yamaguchi S ,Ichikawa Y,<br>Togo S, <u>Ike H</u> ,<br>Oki S   | Adjuvant Hepatic Arterial Infusion<br>Chemotherapy after Curative<br>Resection for Dukes C colorectal<br>cancer : A Pilot Study. | Hepato-Gastroenterology  | 51    | 124-127 | 2004 |
| Takayama O ,<br>Yamamoto H , Ikeda H,<br>Ishida H , Kato H,<br>Okuyama M, Kanou T ,<br>Fukunaga M,<br>Tominaga S ,Morita S,<br>Fujita Y , Fukunaga H,<br>Ikenaga M ,Sekimoto M,<br><u>Ohue M</u> ,Kikkawa N,<br>Monden M. | Application of RT-PCR to<br>clinical diagnosis of<br>micrometastasis of colorectal<br>cancer: A translationl research study      | Int J Oncol              | 25    | 597-604 | 2004 |
| Ogawa M, Yamamoto H ,<br>Nagano H, Miyake S ,<br>Sugita Y, Hata K ,<br>Kim BN , Ngan CY ,<br>Damdinsuren B,<br>Ikenaga M, Ikeda M ,<br><u>Ohue M</u> , Nakamori S,<br>Sekimoto M, Matsuura N,<br>Monden M                 | Hepatic expression of ANG2 RNA in<br>metastatic colorectal cancer.   | Hepatology               | 32(9) | 528-539 | 2004 |

|   |  |              |         |           |           |
|---|--|--------------|---------|-----------|-----------|
| 山本浩文、熊浦真吾、<br>高山 治、小川 稔、<br>安居昌義、萬井真里子、<br>畑 泰司、池永雅一、<br>池田正孝、大植雅之、<br>関本貢嗣、門田守人  | NO 大腸癌における免疫染色による<br>微小転移検出の利点と欠点.   | 外科治療         | 90(1)   | 77-83     | 2004      |
| <u>Hideyuki Mishima</u> ,<br>Takeshi Kato,<br>Mieko Yanagisawa,<br>Toshimasa Tsujinaka,<br>Isamu Nishisho,<br>Masaki Tsujie,<br>Kaori Fujimoto-Ouchi<br>Yutaka Tanaka<br>Nobuteru Kikkawa                             | Sequential Treatment with<br>Irinotecan and Doxifluridine:<br>Optimal Dosing Schedule in<br>Murine Models and in a Phase I<br>Study for Metastatic Colorectal<br>Cancer. | Chemotherapy | 51      | 32-39     | 2005      |
| 棚田 稔、<br>久保義郎、<br>石崎雅浩、<br>青儀健二郎、<br>栗田 啓、<br>高嶋成光  | 大腸癌肝転移切除後長期生存例<br>の検討  | 癌と化学療法       | 31(11)  | 2004      | 1659-1661 |
| Kuniaki Shirao ,<br>Atsuhiko Ohtsu,<br>Hideho Takada,<br>Yasushi Mitachi,<br>Kosei Hirakawa,<br>Noboru Horikoshi,<br><u>Takeshi Okamura</u> ,<br>Koichi Hirata,<br>Soh Saitoh ,<br>Hiroharu Isomoto,<br>Atsushi Satoh | Phase II Study of Oral S-1<br>for Treatment of Metastatic<br>Colorectal Carcinoma.   | Cancer       | 100(11) | 2355-2361 | 2004      |

|  |   |                         |              |                |             |
|--|---|-------------------------|--------------|----------------|-------------|
| <p>岩下生久子、牛尾恭輔、<br/> 岩下明德、植山俊彦、<br/> 平賀聖久、村中 光、<br/> 宇都宮 尚、上田真信、水<br/> 口昌伸、宮川国久、<br/> 下田忠和、井野彰浩、<br/> 下田悠一郎、西山憲一、今<br/> 村健三郎、<u>岡村 健</u>、<br/> 村上純滋、一瀬幸人、<br/> 渡辺秀幸</p> | <p>7. 消化管への転移性腫瘍の診断</p>   | <p>胃と腸</p>              | <p>39(4)</p> | <p>647-662</p> | <p>2004</p> |
| <p>Mori S, Ogata Y,<br/> <u>Shirouzu K</u></p>   | <p>Biological features of sporadic<br/> colorectal carcinoma with<br/> high-frequency microsatellite<br/> instability : special reference<br/> to tumor proliferation and<br/> apoptosis.</p> | <p>Int J Clin Oncol</p> | <p>9</p>     | <p>322-329</p> | <p>2004</p> |

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷



平成16年度厚生労働科学研究費補助金 第三次対がん総合戦略研究事業  
がん臨床研究事業

大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究班

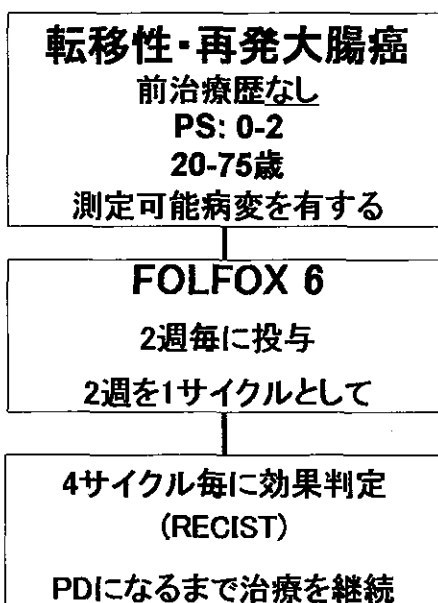
**切除不能進行・再発大腸癌患者の初回化学療法例を対象とした  
フルオロウラシル/イリコポリンとオキサリプラチン併用療法  
(FOLFOX6)の臨床第II相試験**

目次

|                     |    |
|---------------------|----|
| 0. 概要               | 41 |
| 1. 背景               | 43 |
| 2. 試験の目的とエンドポイント    | 45 |
| 3. 症例選択条件           | 46 |
| 4. 説明と同意            | 47 |
| 5. 登録               | 48 |
| 6. 治療計画             | 49 |
| 7. 予期される有害反応        | 53 |
| 8. 併用療法／支持療法        | 59 |
| 9. 評価項目と評価のスケジュール   | 60 |
| 10. 腫瘍縮小効果の判定       | 61 |
| 11. 対象集団とエンドポイントの定義 | 64 |
| 12. 統計学的事項          | 65 |
| 13. 倫理的事項           | 66 |
| 14. 記録用紙の種類と送付時期    | 68 |
| 15. 有害事象の報告         | 69 |
| 16. 試験の実施期間         | 71 |
| 17. 研究組織            | 72 |
| 18. 研究結果の発表         | 74 |
| 19. 参考文献            | 75 |

## 0 概要

### 0-1 シェーマ



### 0-2 目的とエンドポイント

#### 0-2-1 目的

切除不能進行・再発大腸癌に対する国際的標準治療のひとつであるオキサリプラチン併用5-FU/I-LV療法(FOLFOX6)の日本人における腫瘍縮小効果(奏効率)ならびに安全性を評価する。

本試験により、国際的標準治療のひとつであるFOLFOXの国内臨床現場への早期導入を行う。また、この試験成績に基づき、大腸癌肝転移治癒切除後症例に対する再発抑制効果を検証する第III相試験のための基礎データとする。

#### 0-2-2 エンドポイント

主要評価項目 (Primary endpoint)

奏効率

副次的評価項目 (Secondary endpoints)

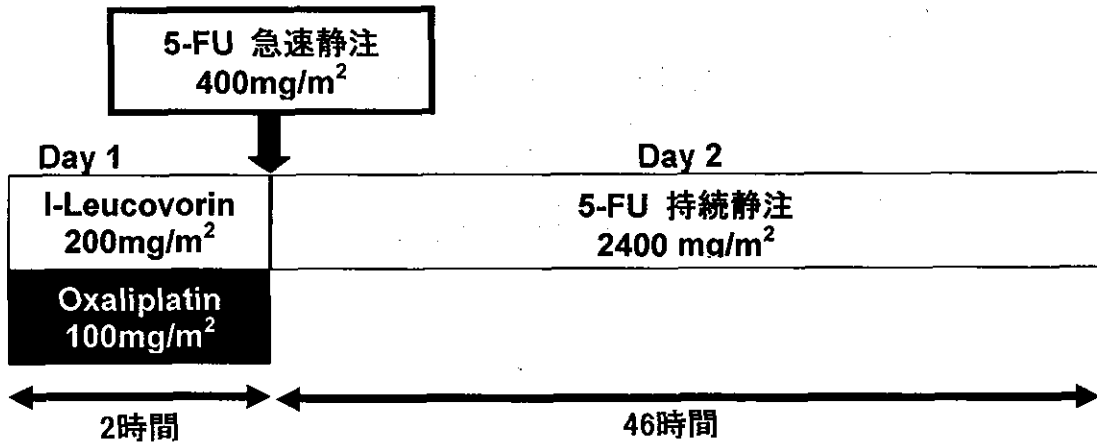
安全性、無増悪生存期間、生存期間

### 0-3 対象

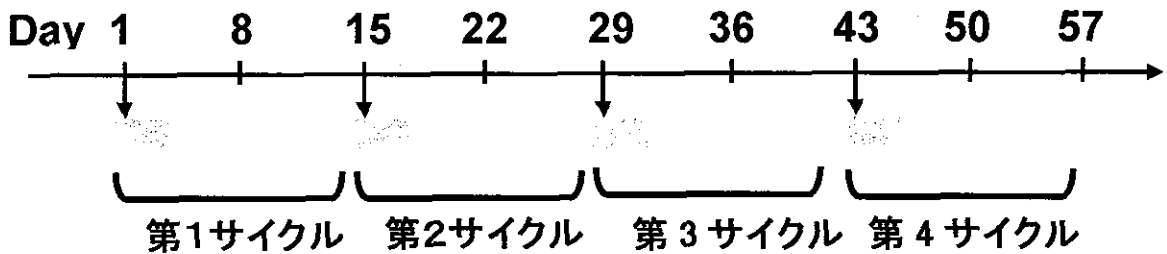
- 1) 組織学的に腺癌が確認されている。
- 2) 治癒切除不能な進行・再発大腸癌(虫垂、肛門管癌を除く)症例である。
- 3) 登録時の年齢が20歳以上75歳以下である。
- 4) PS(ECOG)が0、1、2のいずれかである。
- 5) 測定可能病変を有する。
- 6) 前治療として他癌腫を含め一切の化学療法が行われていない。但し、6ヶ月以前に終了した術後補助化学療法は前治療に含めない。
- 7) 主要臓器機能(骨髄、心、肝、腎)が十分に保たれていること。
- 8) 試験参加について患者本人から文書にて同意が得られている。

0-4 治療

<=====第1日=====><=====第2日=====>



上記を2週毎に施行し、2週間(1回投与)を1サイクルとする。増悪確定まで繰り返す。プロトコール治療終了以降の治療は規定しない。



0-5 予定登録数と研究期間

予定登録数: 45 例  
 登録期間: 6ヶ月:2005年4月から2005年9月  
 追跡期間: 2年  
 総研究期間: 3年

## 1 背景

### 1-1 本研究班におけるFOLFOX6療法第II相試験の位置づけ

本研究班の目的は、臓器転移(肝転移)を伴う大腸癌治癒切除例に対する術後再発抑制を目指して、新規抗癌剤であるオキサリプラチンと5-FU+I-LV(FOLFOX6療法)の臨床的有用性を検証することである。しかしながら、第III相比較試験を実施する前に、以下の2点につき検討することが必要であると判断した。

- 1) FOLFOX6療法の国内臨床現場での実施可能性の検討
- 2) 肝切除症例におけるFOLFOX6療法の術後投与の安全性の検討

このため、1)については、切除不能進行・再発大腸癌を対象として第II相試験を実施し、奏効率、安全性を中心に検討をおこなう。2)については肝切除後の症例を対象として、第III相試験を実施し、その最初の40例程度(FOLFOX6群として)で肝切除後症例でのFOLFOX6療法の安全性を確認する。これら両者の結果を基に手術単独群を対照群とした第III相試験を実施することとした。

本臨床第II相試験計画書は、上記1)の検討を実施するために計画された試験であり、薬剤承認後に可及的速やかに試験開始を行う。第II相試験実施期間中に、本研究班の主試験である第III試験の計画・作成を行い、本研究班の最終目的である、臓器転移を伴う大腸癌治癒切除例に対する術後再発抑制がFOLFOX6療法により実現できるか否かを検証する。

### 1-2 切除不能進行・再発大腸癌に対する標準治療と国内の現状

2000年に、5FU/LV vs CPT-11+5FU/LVの2つの大規模な第III相試験で、first lineにおけるCPT-11+5FU/LVの優越性を示す論文が発表された。アメリカのSaltzらは、未治療切除不能進行・再発大腸癌に対して、5FU/LV(Mayoレジメン:5FUを急速静注で投与する)にCPT-11を加えたレジメン(IFL)について比較試験を行った<sup>1</sup>。ヨーロッパではDouillardらが、de GramontレジメンまたはAIOレジメン(両者とも5FUの持続静注が主体)とこれらにCPT-11を併用した方法との比較試験を行った<sup>2</sup>。いずれも奏効率、無増悪生存期間の中央値、生存期間の中央値いずれもCPT-11併用群が優れていた。これらの結果をもって、欧米ではCPT-11+5FU/LVが切除不能進行・再発大腸癌の1st line therapyの標準治療となった。

2002年ASCOにおいて、N9741 trialの結果が発表され、CPT-11+5FU/LV(IFL)、オキサリプラチン+5FU/LV(FOLFOX4)、L-OHP+CPT-11(IROX)の3群比較において、オキサリプラチンを含むFOLFOX4が奏効率、無増悪生存期間、生存期間の中央値のいずれにおいても他の治療法より優れており、かつ蓄積性の神経障害を認めるものの、総じて高度な毒性が少ないことが示された<sup>3,4</sup>。この試験の結果などをもって、現在欧米ではFOLFOX4が標準治療のひとつと考えられるようになった。

しかしながら、FOLFOX4レジメンは、day1にオキサリプラチン85mg/m<sup>2</sup>の点滴静注(2時間)、day1とday2にLeucovorin200mg/m<sup>2</sup>の点滴静注(2時間)と5-FU400mg/m<sup>2</sup>の急速静注、引き続き22時間の5-FU持続静注600mg/m<sup>2</sup>を行うという複雑な投与方法のため、外来治療として行うには現実的に難しいと考えられる。Maindrault-Goebelらは、FOLFOX4を改良し、day1にオキサリプラチン100mg/m<sup>2</sup>とLeucovorin400mg/m<sup>2</sup>の点滴静注(2時間)、5-FU400mg/m<sup>2</sup>の急速静注を行い、引き続き46時間の5-FU持続静注(2400mg/m<sup>2</sup>で開始し、毒性により3000mg/m<sup>2</sup>に増量)を行うという、より簡便なFOLFOX6レジメンを開発した<sup>5</sup>。携帯用ポンプを用いることにより、外来治療が可能である。FOLFIRI-FOLFOX sequence studyのFOLFOX6群118例における主なGrade3以上の有害事象は、好中球減少44%、血小板減少5%、悪心3%、嘔吐3%、下痢11%、神経毒性34%であり、血液で毒性による治療関連死亡が1例みられた<sup>6</sup>。FOLFOX4の改良、簡易スケジュールとして、FOLFOX6,7などが検討され、最近ではこれらをFOLFOX4に置き換えて併用療法の検討や、比較試験が計画されている。<sup>7,8</sup>

また、すでに海外においてMOSIC試験の結果、Stage III結腸癌術後補助療法としてFOLFOX4がFU+LVと比較して優れる成績が報告され、オキサリプラチンの臨床的意義が確立されている。<sup>9</sup>

一方国内においては、FOLFOX療法において使用されているinfusional 5FU+LVのスケジュール

およびオキサリプラチンが2004年8月時点では承認されていない。しかし、厚生労働省の抗がん剤併用療法に関する検討委員会によりinfusional 5FU+LVについて、de Gramont法、AIO法が事前評価を終了し、製薬企業の承認申請により保険承認される予定となった。保険承認までの期間は特定療養費の適応(患者3割負担)として使用が可能である。また、国内承認が大幅に遅れていたオキサリプラチンについても2004年2月に国内承認申請が行われ、2005年始めには遅くとも承認され、同様に特定療養費の適応することで薬価収載前に試験開始が可能となる。

## 2 試験の目的とエンドポイント

### 2-1 目的

切除不能進行・再発大腸癌に対する国際的標準治療のひとつであるオキサリプラチン併用5-FU/I-LV療法(FOLFOX6)の日本人における腫瘍縮小効果(奏効率)ならびに安全性を評価する。この試験成績に基づき、大腸癌肝転移治癒切除後症例に対する再発抑制効果を検証する第III相試験の重要な参考成績とする。

### 2-2 エンドポイント

主要評価項目

奏効率

副次的評価項目

安全性

評価項目ではないが、以下の項目も探索的に検討する：無増悪生存期間、全生存期間

### 3 症例選択条件

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

#### 3-1 適格規準

- 1) 組織学的に腺癌(虫垂、肛門管癌を除く)が証明されている。
- 2) 治癒切除不能な進行・再発大腸癌(虫垂、肛門管癌を除く)症例である。
- 3) 登録時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下である。
- 4) PS(ECOG)が 0、1、2 のいずれかである。
- 5) RECIST での測定可能病変を有する。スライス幅 10mm 以下の CT スキャンまたは MRI にて 1 方向測定が可能な長径 20mm 以上の測定可能病変が1つ以上存在する。ただし、局所再発のみおよび腹膜再発のみの場合は適格としない。
- 6) 前治療として他癌腫を含め一切の化学療法が行われていない。但し、6ヶ月以前に終了した大腸癌術後補助化学療法は前治療に含めない。放射線治療は許容する。
- 7) 登録前 1 週間以内の測定データが下記を満たす。
  - ① 白血球数 :4,000-12,000/mm<sup>3</sup>
  - ② 血小板数 :100,000/mm<sup>3</sup> 以上
  - ③ 総ビリルビン :1.5mg/dL 以下
  - ④ GOT(AST) :100U/L 以下
  - ⑤ GPT(ALT) :100U/L 以下
  - ⑥ 血清クレアチニン :1.1mg/dL 以下
- 8) 試験参加について患者本人から文書にて同意が得られている。

#### 3-2 除外規準

- 1) 活動性の重複がん(同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんを含めない)を有する。
- 2) 38℃以上の発熱を伴う、活動性の感染症を有する。
- 3) 末梢感覚器系の神経障害を有する。
- 4) 水様性の下痢を認める。人工肛門造設例においては、日常生活に支障のある下痢を認める。
- 5) 症状のある脳転移を有する。
- 6) 登録前 7 日以内に、輸血、血液製剤および G-CSF 等の造血因子製剤の投与を受けている。
- 7) 心電図検査にて治療を要する異常所見を有する。
- 8) 重篤な合併症を有する(腸管麻痺、間質性肺炎または肺線維症、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など)。
- 9) 妊娠中・妊娠中の可能性がある・授乳中の女性、または避妊する意思がない。
- 10) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 11) ステロイド剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。
- 12) フルシトシン、フェニトイン、ワーファリンの継続使用が必要な症例。
- 13) その他、担当医が本試験の対象として不適当と判断する症例。



## 4 説明と同意

### 4-1 被験者の同意

担当医は、登録前に同意説明文書・同意書に基づき、試験の内容などを被験者に説明し、文書により自由意志による被験者の同意を得る。担当医並びに被験者は、同意書に署名及び日付(説明日・同意取得日)を記載する。

同意説明文書・同意書(写)を被験者に渡すとともに、原本をカルテに保管する。

### 4-2 同意説明文書・同意書による被験者への説明事項

同意取得に際し、13-2 インフォームドコンセントに基づき、同意説明文書・同意書を用いて説明する。

## 5 登録

登録に先立って、担当医は「登録適格性確認票」の各項目を記入し、適格性を確認した上で事務局に FAX または電話で連絡する。研究事務局は適格性の確認後、登録番号を発行し、「登録確認通知」を担当医宛に FAX または電話で連絡する。担当医は登録番号の発行を確認してから、登録後すみやか(原則として1週間以内)に治療を開始する。「登録確認通知」はカルテ内に保管する。

事務局: 国立がんセンター中央病院 島田安博、濱口哲弥、安井久晃

TEL: 03-3542-2511 (内線 PHS: 7056, 7375 または 7388)

FAX: 03-3543-5255

登録時間: 月～金 8:30～18:00

なお、投与量については、事務局にて計算して「登録確認通知」に記載して担当医に連絡する。急ぐ場合には研究事務局から担当医に電話連絡を行う。担当医は投与量を再確認して、投与を実施すること。

## 6 治療計画

### 6-1 使用薬剤（詳細は巻末の添付文書を参照）

Oxaliplatin: オキサリプラチン(ヤクルト本社) 100mg/vial

Fluorouracil: 5-FU<sup>®</sup>(協和発酵) 250mg/5ml/ample

I-Leucovorin: アインボリン<sup>®</sup>(ワイス) 25mg/vial

### 6-2 プロトコール治療

※2 サイクル目までは、最低週一回の外来通院にて安全性を確認する。

#### 6-2-1 薬剤投与量

##### 6-2-1-1 薬剤投与量レベル

本試験は、臨床現場での受け入れを考慮し、FOLFOX4より投与の簡便なFOLFOX6の投与スケジュールを採用することとした。

TourigandのRCT(GERCOR)から投与量を下表のように設定し、「標準 LEVEL」より試験を開始する。<sup>6</sup>国内では、本レジメンでの経験はないため、まず6症例にて安全性を検討し、妥当と判断された場合には、「標準 LEVEL」で症例追加を行なう。「標準 LEVEL」6症例の検討により「標準 LEVEL」での安全性に問題があると判断された場合には(6-2-1-2 参照)、「-1LEVEL」において新規6症例で同様の検討を行ない、妥当と判断された場合には、「-1LEVEL」で症例追加を行なう。「-1LEVEL」でも安全性に問題があると判断された場合には、試験デザインの再検討を行なう。なお、第2サイクル以降は、投与毎に有害事象を検討し、投与・減量規準に則って治療を継続する。

#### 【投与量 LEVEL】

| 投与量 LEVEL | オキサリプラチン (mg/m <sup>2</sup> ) | 5-FU 急速静注 (mg/m <sup>2</sup> ) | 5-FU 持続静注 (mg/m <sup>2</sup> ) | アインボリン (mg/m <sup>2</sup> ) |
|-----------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| 標準        | 100                           | 400                            | 2400                           | 200                         |
| -1        | 85                            | 400                            | 2400                           | 200                         |

##### 6-2-1-2 安全性の評価方法

標準 LEVEL で6症例に投与する。6 症例全例の第3 サイクル day 8 までの観察が終了した時点で以下の判断を行なう。

6症例中3例に下記の DLT 相当有害事象が認められた場合は「標準 LEVEL」は妥当でないと判断する。

6症例中2例以下であれば、「標準 LEVEL」で症例追加してよいと判断する。

なお、6症例の評価終了まで、新規症例の登録は行なわず、「標準 LEVEL」の妥当性が判定された時点で、予定症例数まで連続的に症例登録を実施する。この際、参加施設を増やす。

##### 6-2-1-3 DLT 相当有害事象の定義

- Grade4 の好中球減少が5日以上持続。その間、G-CSF を使用した場合は DLT 相当有害事象と判断する。
- Grade4 の好中球減少を伴う 38℃ 以上の発熱
- Grade4 の血小板減少または出血傾向を認める Grade3 の血小板減少
- Grade3 の非血液学的毒性。ただし、悪心、嘔吐、食欲不振、倦怠感、便秘、血清電解質異常は除く。
- 第2 および第3サイクルの投与が8日以上遅れた場合。

毒性の評価には、NCI-CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG 版<sup>10</sup>を用いる。神経障害(感覚性)については、下記の DEB-NTC(Neurotoxicity Criteria of DEBIOPHARM)で判定する。

| 項目            | Grade |                          |                               |         |
|---------------|-------|--------------------------|-------------------------------|---------|
|               | 0     | 1                        | 2                             | 3       |
| 感覚異常<br>/知覚異常 | 異常なし  | 末梢神経症状の発現<br>ただし、7日未満で消失 | 7日以上持続する末梢神経症状<br>ただし、機能障害はない | 機能障害の発現 |

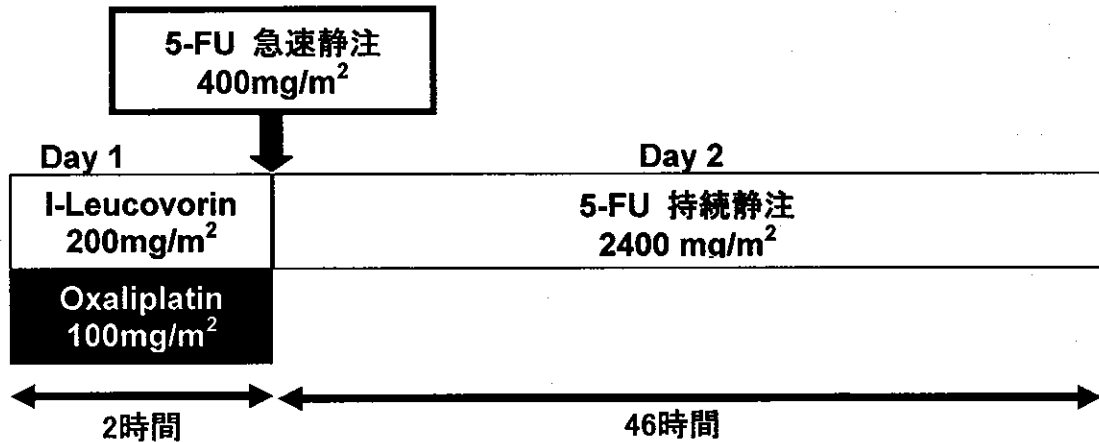
6-2-2 本試験の中止

「-1LEVEL」でも安全性に問題があると判断された場合には、試験デザインの再検討を行なう。

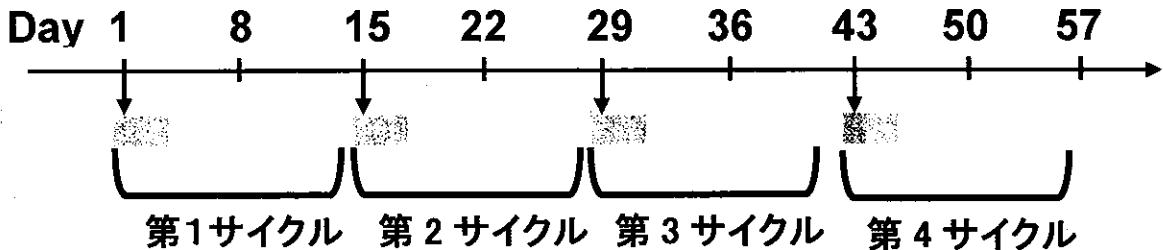
6-2-3 投与方法

オキサリプラチン、5-FU、アイソボリンの投与経路はそれぞれ静注とする。下図のとおり投与を行う。各薬剤の投与量は、研究事務局からの登録確認票に従う。

<=====第1日=====> <=====第2日=====>



上記を2週毎に施行し、2週間(1回投与)を1サイクルとする。その後の投与継続は中止規準まで繰り返す。投与開始の間隔は少なくとも2週間以上とする。後治療は規定しない。



- オキサリプラチン  
5%ブドウ糖溶液 250ml ボトルから、オキサリプラチン 100mg バイアルあたり 50ml の 5%ブドウ糖液をシリンジを用い抜き取り溶解させる。必要量を残った 5%ブドウ糖溶液 250ml のボトルに加える。輸液ポンプを用いて 120 分で点滴静注する。急性神経障害である咽頭喉頭感覚異常や呼吸困難感(呼吸機能自体には影響を与えない)が出現した場合は(発現率は 1~2%)、次投与よりオキサリプラチンを6時間かけて投与する。5FU,アイソボリンの投与時間は変更なし。具体的には、オキサリプラチンと5FUが同時に投与されないように、オキサリプラチン投与開始4時間後にアイソボリン投与を開始し、オキサリプラチンとアイソボリンの投与終了時に 5FU の急速静注及び持続静注を実施する。
- アイソボリン  
5%ブドウ糖溶液 250ml に溶解し、オキサリプラチンと同時に開始し、輸液ポンプを用いて 120 分で点滴静注する。(オキサリプラチンとは別ボトルとする)
- 5-FU 急速静注  
5-FU(原液)を、アイソボリン投与終了直後に 3 分間程度の急速静注または生食 50mlに混じて全開点滴する。
- 5-FU 持続静注  
5-FU 急速静注後、引き続き、5-FU を 46 時間かけて持続静注を行う。ディスポーザブルインフューザーまたは輸液ポンプで投与する。46時間での点滴を目標とするがディスポーザブルインフューザーを使用する場合は投与時間が遅延する可能性があるため、開始時間と終了時間を記