

厚生労働科学研究費補助金

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

(H16-がん臨床-032)

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 加藤 知行

平成19(2007)年3月

目 次

I. 総括研究報告

大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

加藤 知行 …… 1

II. 分担研究報告

1. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

加藤 知行 …… 71

2. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

島田 安博 …… 76

3. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

池田 栄一 …… 79

4. 大腸癌肝転移に対する5FU肝動注の効果と予後、
臨床病理学的検討とTS、DPD、TP、

澤田 俊夫 …… 80

5. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

高橋進一郎 …… 82

6. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

滝口 伸浩 …… 86

7. 治癒切除不能な結腸直腸癌に対するmodified FOLFOX6の
安全性と有効性の検討

滝口 伸浩 …… 88

8. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究	藤田 伸	……	89
9. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究	杉原 健一	……	91
10. 大腸癌肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究	藤井 正一	……	93
11. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究	大植 雅之	……	95
12. 関西地区におけるFOLFOX療法の現状	三嶋 秀行	……	97
13. 大腸がん同時性肝転移切除後補助療法に関する研究	棚田 稔	……	98
14. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究	白水 和雄	……	99
15. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究	山口 茂樹	……	102

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究報告書

大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

主任研究者 加藤 知行 愛知県がんセンター中央病院長

研究要旨 大腸がん肝転移治癒切除例の治療成績向上を目的として、現在の進行・再発大腸がんに対する標準治療であるオキサリプラチン（I-OHP）／5FU／ロイコボリン(LV)併用療法；FOLFOX療法の補助化学療法としての有用性を検証する第Ⅲ相試験の研究計画を作成した。FOLFOX療法はFOLFOX6を選択し、オキサリプラチンの投与量は第Ⅱ相試験の結果から85mg/m²とした（mFOLFOX6）。

分担研究者氏名・所属機関及び所属機関における職名

島田安博・国立がんセンター中央病院医長
池田栄一・山形県立中央病院 医長
澤田俊夫・群馬県立がんセンター病院長
高橋進一郎・国立がんセンター東病院医員
滝口伸浩・千葉県がんセンター 医長
藤田 伸・国立がんセンター中央病院医長
杉原健一・東京医科歯科大学大学院 教授
藤井正一・横浜市立大学市民総合医療センター講師
大植雅之・大阪府立成人病センター副部長
三嶋秀幸・国立病院機構大阪医療センター医長
棚田 稔・独立行政法人四国がんセンター医長
白水雄雄・久留米大学医学部教授
山口茂樹・静岡がんセンター外科部長

A. 研究目的

本研究は、大腸癌肝転移の治癒切除が行われた症例を対象として、進行大腸がんに対する国際的標準治療であるオキサリプラチン（I-OHP）／5FU／ロイコボリン(LV)併用療法；FOLFOX6の術後補助化学療法の有用性を肝切除単独を対象として比較評価する（第Ⅲ相試験）

B. 研究方法

大腸がん肝転移治癒切除症例を、手術単独群（対照群）と術後にmFOLFOX6療法を行う研究群とに無作為化割付を行い、mFOLFOX6療法の有用性を検討する。同時に肝転移症例に対する第Ⅱ相試験を行って肝切除後のmFOLFOX6の安全性を確認する

Primary endpointは第Ⅲ相部分は無病生存期間、第Ⅱ相部分は9コース完遂割合。Secondary endpoint（Ⅱ・Ⅲ相部分共通）は全生存期間、有害事象、再発形式である。

（倫理面への配慮）

1. 本研究は、研究班内およびJCOGプロトコール審査委員会で科学的妥当性を十分に検討して完成した。2. JCOGの承認後に各施設での倫理審査委員会の承認を受けて症例登録を開始する。3. 試験実施にあたっては被験者の人権に配慮し、文書を用い適切な説明を被験者に対して行った上で同意を得る。4. 試験の科学性・倫理性を担保にするため、JCOGデータセンターにデータ管理、モニタリング等の品質管理、監査による品質保証を依頼する。。

C. 研究結果

平成17年4月にオキサリプラチンが承認されるのを待ってFOLFOX6の第Ⅱ相試験を行い、その結果第Ⅲ相試験の補助化学療法としてmFOLFOX6療法を採用した。

平成18年度は肝転移切除後の補助化学療法の第Ⅱ／Ⅲ相試験の研究計画書を作成し、JCOG審査委員会の承認を得た。（資料1）

D. 考察

FOLFOX療法はFOLFOX4が標準治療と考えられており、本邦でもこの投与方法で保険承認されている。本研究でFOLFOX6を選択した理由は、FOLFOX4はday1とday2にそれぞれにLVの点滴静注と5FUの急速静注、引き続いて5FUの持続静注を行うという複雑な投与方法であり、現実に補助療法として外来治療を行うことが困難である

。FOLFOX6はday1のみLV点滴静注と5FU急速静注を行い、引き続いて5FU持続静注を46時間行うという簡便な投与法で外来治療が可能であり、海外の報告では奏効率、progression free survival、overall survivalはFOLFOX4と同等であるからである。

本邦ではFOLFOX療法の経験は少ないので第Ⅲ相試験に先立って、平成17年度に切除不能の転移・再発大腸がんを対象として第Ⅱ相試験を行い、その結果から、肝転移切除により治癒が期待できる症例を対象とする補助療法として5FUおよびLVは第Ⅱ相試験と同量とし、L-OHPの投与量を本邦での保険承認用量である85mg/m²と決定した(mFOLFOX療法)。

E. 結論

大腸がん肝転移術後の補助化学療法としては抗がん剤の肝動注療法や全身化学療法が行われて来たが、未だ有効な治療法の報告はない。本研究は進行・再発大腸がんに対する国際的標準治療である FOLFOX 療法を採り上げたものであり、本研究により研究群で肝転移切除後の治療成績の向上が証明されれば標準治療となり得る。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kenji Wakai, Kaoru Hirose, Keitaro Matsuo, Hidemi Ito, Kiyonori Kuriki, Takeshi Suzuki, Tomoyuki Kato, Takashi Hirai, Yukihide Kanemitsu, Kazuo Tajima. Dietary risk factors for colon and rectal cancers: A comparative case-control study. *J Epidemiology* 2006; 16(3): 125-135.

Y. Kanemitsu, T. Hirai, K. Komori, T. Kato. Survival benefit of high ligation of the inferior mesenteric artery in sigmoid colon or rectal cancer surgery. *Br J Surg* 2006 ; 93: 609-6.

Masahiro Watanabe , Susumu Kodaira, Takashi Takahashi, Keiichi Hojo, Tomoyuki Kato, Kazuhumi Kunitomo, Hiroharu Isomoto, Yasuo Ohashi, Masayuki Yasutomi.

Randomized trial of the efficacy of adjuvant chemotherapy for colon cancer with combination therapy incorporating the oral pyrimidine

1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil. *Langenbocks Arch Surg* 2006; 391: 330-337.

Kennichu Sugihara, Hirotoshi Kobayashi, Tomoyuki Kato, Takeo Mori, Hidetaka Mochizuki, Shingo Kameoka, Kazuo Shirouzu, Tetsuichiro Muto. Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49(11): 1-10.

加藤知行, 平井 孝, 金光幸秀, 小森康司. 大腸癌肝転移・肺転移に対する治療方針;最近の諸問題. *外科* 2006; 68(9): 1058-1066.

加藤知行, 安井健三, 平井 孝, 金光幸秀, 小森康司. 大腸癌両葉多発肝転移に対する外科治療 2.Staging と手術適応. *日本外科学会雑誌* 2006; 107(3): 104-108.

小森康司, 加藤知行, 平井 孝, 金光幸秀, 安井健三, 清水泰博, 森 武生, 杉原健一, 望月英隆, 亀山信悟, 亀山雅男, 河原正樹, 小林 薫. 大腸癌肝転移に対する熱凝固療法の現状. *大腸疾患 NOW2006* 2006: 159-169.

加藤 知行. 大腸癌血行性転移の治療. 別冊・医学のあゆみ;消化器疾患 ver3;state of art I.消化管(食道・胃・腸) 2006; 676-680.

2. 学会発表

濱口哲弥, 島田安博, 齋藤典男, 加藤知行, 滝口伸浩, 大植雅之, 池田栄一, 赤池 信, 森谷宣皓, 吉村健一: StageⅢ治癒切除大腸がんに対する術後補助療法のランダム化第Ⅲ相比較試験: UFT/LV の補助療法としての臨床評価. 第44回日本癌治療学会総会, 2006

清水泰博, 安井健三, 山村義孝, 平井 孝, 金光幸秀, 伊藤誠二, 望月能成, 小森康司, 加藤知行. 大腸癌多発肝転移の治療成績: 多発肝転移は単発より予後が予後が悪いのか?. 第61回日本消化器外科学会. 2006

平井 孝,金光幸秀,小森康司,加藤知行：右側結腸癌に対する original no touch isolation に基づく右半結腸切除術. 第 61 回消化器外科学会,2006.

平井 孝,金光幸秀,小森康司,安井健三,清水泰博,加藤知行：われわれの大腸癌に対する外科治療戦略.第 68 回日本臨床外科学会,2006.

小森康司、平井 孝、金光幸秀、加藤知行.
大腸 a1a2 癌の臨床病理学的検討-癌垂直浸潤の評価-.第 64 回大腸癌研究会 2006.

小森康司、平井 孝、金光幸秀、加藤知行.当院における潰瘍性大腸炎に合併した大腸癌手術症例の検討. 第 65 回大腸癌研究会
2006

小森康司、平井 孝、金光幸秀、加藤知行. 大腸 sm 癌におけるリンパ節転移危険因子の検討-大腸癌治療ガイドラインを踏まえて-. 第 61 回日本消化器外科学会総会. 2006

小森康司、平井 孝、金光幸秀、加藤知行. 直腸癌精嚢合併切除の検討. 第 16 回骨盤外科機能温存研究会. 2006

小森康司、平井 孝、金光幸秀、加藤 知行、兵藤伊久夫。直腸隆中隔 GIST 術後、難治性直腸隆勞瘕に対し有茎皮弁充填術を施行した 1 例. 第 68 回日本臨床外科学会.2006

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。



Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ)
大腸がん外科グループ

厚生労働省がん研究助成金指定研究 3(17 指-3) 主任研究者: 大津敦 (国立がんセンター東病院)

「消化器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」班

厚生労働省がん研究助成金指定研究 5(17 指-5) 主任研究者: 福田治彦 (国立がんセンターがん対策情報センター)

「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」班

厚生労働省科学研究費補助金 第 3 次対がん総合戦略研究事業がん臨床研究事業 主任研究者: 加藤知行 (愛知県がんセンター中央病院)

「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

JCOG0603

大腸癌肝転移切除後患者を対象としたフルオロウラシル/トロイコポリンと オキサリプラチン併用補助化学療法(mFOLFOX6) vs. 手術単独によるラ ンダム化 II/III 相試験実施計画書 ver1.0

Randomized Study of Hepatectomy + mFOLFOX6 vs. Hepatectomy Alone

for Liver Metastasis of Colorectal Cancer

略称: Adj-mFOLFOX6 PII/III

大腸がん外科グループ代表者

森谷 亘皓

国立がんセンター中央病院 大腸外科 特殊病棟部長

研究代表者

加藤 知行

愛知県がんセンター中央病院長

〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1

TEL: 052-762-6111/FAX: 052-763-5233

E-mail: tkato@aichi-cc.jp

研究事務局

清水 泰博

愛知県がんセンター中央病院 消化器外科部

〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1

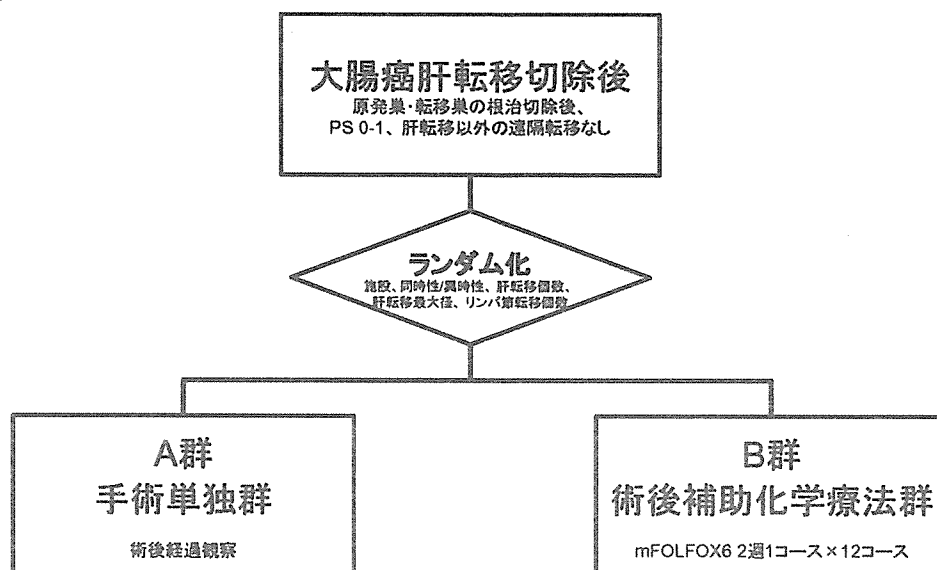
TEL: 052-762-6111/FAX: 052-763-5233

E-mail: yshimizu@aichi-cc.jp

コンセプト承認(PC408):	2004 年	9 月 11 日
一次審査提出:	2006 年	6 月 23 日
二次審査提出:	2006 年	9 月 21 日
プロトコール承認:	2007 年	2 月 15 日

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

大腸癌肝転移治療切除後の患者を対象として、オキサリプラチン併用 5-FU/I-leucovorin 療法 (mFOLFOX6) の術後補助化学療法の有用性を、標準治療である肝転移切除単独療法とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験にて検証する。

Primary endpoint: 第Ⅲ相部分: 無病生存期間、第Ⅱ相部分: 9コース完遂割合

Secondary endpoints: 第Ⅱ・Ⅲ相部分共通: 全生存期間、有害事象、再発形式

0.3. 対象

- 1) 肝転移が組織学的に大腸癌と診断されている。
- 2) 原発巣と肝転移に対して治療切除が行われている。
- 3) 肝臓以外の遠隔転移・再発を認めない。
- 4) 以下の i)~ii) 以外の化学療法 (肝動注を含む) の既往がない。
 - i) 抗がん剤最終投与日から3か月以上経過した術後補助化学療法 (オキサリプラチンを除く)
 - ii) 直腸癌に対する3か月以上経過した化学放射線療法もしくは放射線単独療法 (オキサリプラチンを除く)
- 5) 肝転移に対して、ラジオ波焼灼術などの熱凝固療法や凍結療法の既往がない。
- 6) 肝転移切除後、42~70日である。
- 7) 年齢が20歳以上75歳以下である。
- 8) PS (ECOG) が0, 1である。
- 9) 臓器機能が保たれている。
- 10) 試験参加について、患者本人から文書で同意が得られている。

0.4. 治療

A群: 手術単独群

再発が認められるまで無治療で経過観察を行う。

B群: 術後補助化学療法群

mFOLFOX6 療法を2週1コースとして12コース繰り返す。

mFOLFOX6 療法: 以下の①→②→③の順で行う。

- | | | |
|---|--------------|--------|
| ① Oxaliplatin: 85 mg/m ² + I-leucovorin: 200 mg/m ² | 静注 (2hrs) | day1 |
| ② 5-FU: 400 mg/m ² | 急速静注 | day1 |
| ③ 5-FU: 2,400 mg/m ² | 持続静注 (46hrs) | day1~3 |

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数:300名。

第Ⅱ相部分:78名

登録期間:1年。追跡期間:第Ⅱ相部分登録終了後7ヶ月

第Ⅲ相部分:300名(Ⅱ相部分含む)

登録期間:3年。追跡期間:登録終了後5年。総研究期間:8年

0.6. 問い合わせ先

適格規準など、臨床的判断を要するもの:研究事務局(表紙、16.6.研究事務局)

化学療法、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの:化学療法研究事務局(16.7.化学療法研究事務局)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など:JCOG データセンター(16.11.)

有害事象報告:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.10.)

目次

0. 概要	2
0.1. シェーマ.....	2
0.2. 目的.....	2
0.3. 対象.....	2
0.4. 治療.....	2
0.5. 予定登録数と研究期間.....	3
0.6. 問い合わせ先.....	3
1. 目的	7
2. 背景と試験計画の根拠	8
2.1. 対象.....	8
2.2. 対象に対する標準治療.....	10
2.3. 治療計画設定の根拠.....	11
2.4. 試験デザイン.....	13
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約.....	15
2.6. 本試験の意義.....	16
2.7. 附随研究.....	16
3. 本試験で用いる規準・定義	17
3.1. 病期分類規準.....	17
3.2. 病理組織学的分類.....	18
3.3. 同時性肝転移、異時性肝転移.....	18
4. 患者選択規準	19
4.1. 適格規準(組み入れ規準).....	19
4.2. 除外規準.....	20
5. 登録・割付	21
5.1. 登録の手順.....	21
5.2. ランダム割付と割付調整因子.....	21
6. 治療計画と治療変更規準	22
6.1. プロトコール治療.....	22
6.2. プロトコール治療中止・完了規準.....	24
6.3. 治療変更規準.....	25
6.4. 併用療法・支持療法.....	26
6.5. 後治療.....	27
7. 薬剤情報と予期される有害反応	28
7.1. 薬剤情報.....	28
7.2. 予期される有害反応.....	28
7.3. 有害事象/有害反応の評価.....	29
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	30
8.1. 登録前評価項目.....	30
8.2. プロトコール治療期間中の検査と評価(B群のみ).....	30
8.3. 治療終了後の検査と評価.....	31
8.4. スタディカレンダー A群.....	33

8.5.	スタディカレンダー B群	34
9.	データ収集	35
9.1.	記録用紙 (CASE REPORT FORM:CRF)	35
10.	有害事象の報告	36
10.1.	報告義務のある有害事象	36
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	37
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	37
10.4.	効果・安全性評価委員会での検討	38
11.	効果判定とエンドポイントの定義	39
11.1.	解析対象集団の定義	39
11.2.	エンドポイントの定義	39
12.	統計的事項	41
12.1.	主たる解析と判断規準	41
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	42
12.3.	中間解析と試験の早期中止	43
12.4.	SECONDARY ENDPOINTSの解析	45
12.5.	最終解析	46
13.	倫理的事項	47
13.1.	患者の保護	47
13.2.	インフォームドコンセント	47
13.3.	個人情報の保護と患者識別	48
13.4.	プロトコールの遵守	48
13.5.	施設の倫理審査委員会 (IRB) の承認	48
13.6.	プロトコールの内容変更について	49
14.	モニタリングと監査	50
14.1.	定期モニタリング	50
14.2.	施設訪問監査	51
15.	特記事項	52
15.1.	オキサリプラチンの効果・有害反応等に関連するバイオマーカーに関する附随研究	52
15.2.	MFOLFOX6 による肝障害の病理学評価に関する附随研究	52
15.3.	本試験の対象に対するオキサリプラチンの使用について。	54
16.	研究組織	55
16.1.	JCOG (JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ)	55
16.2.	指定研究以外の研究班	55
16.3.	JCOG代表者	55
16.4.	研究グループとグループ代表者	55
16.5.	研究代表者	56
16.6.	研究事務局	56
16.7.	化学療法研究事務局	56
16.8.	参加施設	57
16.9.	JCOGプロトコール審査委員会	59
16.10.	JCOG効果・安全性評価委員会	59
16.11.	データセンター	60

16.12.	プロトコール作成	60
17.	研究結果の発表	62
18.	参考文献	63
19.	付表APPENDIX	65

- ・ 説明文書・同意書
- ・ ケースレポートフォーム一式
- ・ Performance status scale (ECOG)
- ・ 体表面積表
- ・ 毒性規準 (NCI-CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版)
- ・ JCOG 術中・術後合併症規準

1. 目的

大腸癌肝転移治療切除後の患者を対象として、オキサリプラチン併用5-FU/レucovorin療法(mFOLFOX6)の術後補助化学療法の有用性を、標準治療である肝転移切除単独療法とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験にて検証する。

Primary endpoint: 第Ⅲ相部分: 無病生存期間、第Ⅱ相部分: 9コース完遂割合

Secondary endpoints: 第Ⅱ・Ⅲ相部分共通: 全生存期間、有害事象、再発形式

2 背景と試験計画の根拠

2.1 対象

2.1.1 対象疾患

1. 疫学的事項

日本では、近年大腸がん罹患率が年々漸増している。罹患率の増加には、生活様式の西洋化が関連していると考えられている。1997年度の大腸がんによる死亡数は49,739人(全悪性新生物における12.1%)、大腸がんの年間罹患数は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、大腸がん(結腸がん+直腸がん)患者は約17万人に及び、胃がん、肺がんを抜いて第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がんは肺がんについてがんによる死因の第2位を占めており、世界的にみても大腸がんの予防・早期診断・治療法の開発は非常に重要な課題である。

2. 大腸がんの組織型と頻度

大腸がんの90%以上は腺癌であり、粘液癌、印環細胞癌、未分化癌などは比較的まれである。²

3. 大腸がんの発生部位と頻度

厚生労働省の人口動態調査³によると、大腸がんの発生部位としては、「結腸」と「S状結腸および直腸」の比が1:2となっている。

4. 大腸がんのステージ分類と標準治療の概略

大腸がんは、進行度によって0期～Ⅳ期に分類される。(TNM分類)

0期: 上皮内癌(Tis)で、リンパ節転移・遠隔転移ともになし(N0, M0)

I期: 腫瘍の浸潤が固有筋層までであり(T1 or T2)、リンパ節転移・遠隔転移ともになし(N0, M0)

II期: 腫瘍が固有筋層を超え、漿膜下層もしくは腹膜被覆のない傍結腸あるいは傍直腸組織に浸潤(T3)もしくは直接他臓器浸潤(T4)しているが、リンパ節転移・遠隔転移ともになし(N0, M0) T3, N0, M0をIIA期、T4, N0, M0をIIB期と亜分類する。

III期: T1～T4で1～3個の所属リンパ節転移(N1)、もしくはTに関係なく4個以上の所属リンパ節転移(N2)を伴うが、遠隔転移はなし(M0)

T3, N1, M0をIIIA期、T4, N1, M0をIIIB期、Tに関係なく(any T)、N2, M0をIIICと亜分類する。

IV期: T, Nに関係なく(any T, any N)、遠隔転移を有する(M1)

I～III期に対しては外科的切除が行われ、リンパ節転移を有するIII期は術後の補助化学療法が行われる。IV期に対しては、肝転移や肺転移などが切除可能と判断される場合は外科的切除が行われる場合も多い。手術が不可能な場合には全身化学療法が施行される。0期に対しては、内視鏡的切除術が行われる場合が多い。

I期、II期、およびIII期の5年生存割合は、結腸癌でそれぞれ93.4%、84.5%、74.0%、直腸癌でそれぞれ93.9%、79.8%、64.7%である。

2.1.2 対象集団選択の根拠

1. 大腸癌肝転移切除患者を対象とした理由

2.1.1で述べたように、治療切除が可能なI～III期の累積5年生存率は80%近くに達しており、増加しつつある大腸癌の治療成績の更なる向上のためには、転移・再発に対する治療成績を上げることが重要となっている。

1965年から1999年の愛知県がんセンター中央病院の集計では、初発時IV期と診断されたのが8.9%で、そのうち55.6%が肝転移を有していた。また、I～III期の大腸がんて治療切除された患者2491名中、初再発が肝転移であったのは約7.5%であった。肝転移は、他臓器転移であるためにそれだけでIV期となり、Woodら⁴は、外科治療の対象となるような肝転移患者の自然経過では、その生存期間が10～17ヵ月程度であったと報告している。

肝転移に対する治療は、5-FUを主体とした全身化学療法と、肝転移切除、抗がん剤の肝動注療法、肝動脈塞栓療法、マイクロ波凝固壊死療法、ラジオ波熱焼灼療法などの肝局所療法が行われる。非切除の場合の生存時間中央値は、進行度により異なるが6～16ヵ月程度であり⁵、外科治療の対象となる肝転移患者で非切除とした場合の長期生存は殆どない⁶。

大腸癌では血行性転移の頻度が高いが、腹部内臓器の血行性転移は、まず門脈から肝臓へ転移する場

合が多く、次いで肺に転移し、さらに肺から全身に癌細胞が散布される⁷と考えられている。したがって肝転移から肺などへ二次性転移を起こす前に根治的治療を行えば治癒の可能性がでてくる⁸。外科的切除が可能であった場合の予後は比較的良好であり、肝転移に対して治療切除を行った場合の5年生存割合は15～59%と報告されており、10年生存割合も15～40%と報告されている^{9,10,11,12,13,14,15,16}。また、肝転移切除後5年経過して再発していない場合は治癒したと考えられる。したがって、外科的切除の適応があれば標準治療として肝転移切除が行われる。しかし、比較的予後が良いとは言っても肝転移切除後には再発が多く、残肝再発が約49%、次いで肺転移が20～30%にみられる。すなわち肝転移切除後の局所再発である残肝再発と、肺転移を主とした肝外転移再発を制御することが肝転移切除後の予後改善の課題と考えられる。しかし、肝転移切除後の大腸癌のみを対象とした臨床試験は少なく、有効性が証明された補助化学療法はない。このように、術後の再発予防を目的とした補助化学療法を確立することによって肝転移切除後の大腸癌患者の予後を大きく改善する可能性が高いために、本試験の対象とした。

2. 同時性肝転移と異時性肝転移の両方を対象とした理由

肝転移は、大腸癌と診断された時点で存在していた肝転移(同時性肝転移)と、診断時には肝転移は存在せず、治療切除が行われた後に肝転移として再発した場合(異時性肝転移)に分けられる。いずれの場合も、肝臓以外に転移がなく、肝転移切除により治療切除が可能と判断される場合は外科手術の対象となる。同時性・異時性の頻度はほぼ半々であり、加藤らの報告¹⁷では外科的切除が行われた763名の5年生存割合はそれぞれ31%、46%で統計学的な有意差はなかった($P=0.059$)。また、いくつかのretrospectiveな研究において、原発巣と肝転移出現のタイミング(異時性、同時性)と予後に関する研究が報告されているが、同時性肝転移が予後不良因子とする報告でも、同時性と判断する期間(原発巣から肝転移出現までの期間)については2年、1年、6ヵ月とばらつきがあり、またいずれであっても予後が変わらないとの報告も多く認められる。また、愛知県がんセンター中央病院の肝転移に対して治療切除を行った157名の検討でも、外科的切除を行った異時性肝転移95名と(新たな肝以外の転移が出現するかどうかを見るために3ヵ月間経過観察をした後に外科的切除を行った)同時性肝転移62名の10年生存割合は共に38%であった。

このように、同時性肝転移が異時性肝転移よりも予後が悪い可能性を否定することはできないが、a)同時性肝転移と異時性肝転移で予後が異なることの明確なエビデンスが無いこと、b)同時性肝転移切除後に補助化学療法を行うべきとのエビデンスは存在しないことから、同時性肝転移であるか異時性肝転移であるかによって、「治療切除後に術後補助化学療法を行うべきかどうか」という臨床的仮説は変わらないと考えられるために同じく本試験の対象とした。

3. その他

1) 年齢

本試験の先行試験として、対象を20歳以上75歳以下としたFOLFOX6の第II相試験が行われた。実際に登録された患者は35歳から73歳までの46名でその中央値は61歳であったが、毒性中止は1名もおらず70歳以上の高齢者に毒性が強発生するという結果は得られなかったため、本試験においても20～75歳を対象とした。

2) 術前門脈塞栓術

術後の予想残肝量が少ない場合に、安全性を高める目的で術前門脈塞栓術が行われる場合があり、それを許容した。

2.1.3. 腫瘍関連合併症

肝転移そのものに起因する合併症としては、腫瘍の進展が進んだ場合には閉塞性黄疸、肝不全などがあがるが、本試験の対象となる肝転移に直接起因する合併症はほとんど認められない。

2.1.4. 再発/増悪形式

これまでの報告^{17,18}では、肝転移切除後の再発は残肝再発が41～49%、次いで肺転移が20～30%であった。

2.1.5. 予後因子/予測因子

加藤らの報告¹⁾による、大腸癌肝転移切除 585 名の予後因子の主なものを表 2.1.5. に示す。

表 2.1.5. 大腸癌肝転移切除 585 名の予後因子

予後因子		5 年生存割合 (%)	P 値
原発巣組織型	Well	46.2	<0.0001
	Moderate	34.6	
	Poor	18.2	
壁深達度	sm/mp	54.5	0.0003
	ss/a1	44.2	
	se/a2	32.5	
	si/ai	21.3	
リンパ節転移個数	0~1	47.4	<0.0001
	2~3	40	
	4 以上	24.9	
肝転移時期	同時	30.5	0.059
	異時	46.1	
肝転移最大径*	≤5 cm	33.5	0.0002
	>5 cm	17.0	
原発巣の部位	結腸	39.7	NS
	直腸	39.2	
肝外転移	なし	41.4	<0.0001
	あり	16.4	
肝転移個数	1	43.2	<0.0001
	2, 3	43.1	
	≥4	22.8	

*追加解析を行った結果(論文未掲載、大腸癌治療ガイドライン掲載済み)

2.2. 対象に対する標準治療

2.2.1. 外科的切除

2.1.2. で述べたように、外科的切除が可能な大腸癌肝転移に対する標準治療は、肝転移切除術である。

1) 肝転移切除のタイミング

同時性肝転移の場合には、一期的に原発巣と肝転移の切除を行う方法と、原発巣のみを切除して一定期間再発がないことを確認するための期間を置いて肝転移の切除を行う方法の2つの方法が取られる場合がある。これは、肝表面の比較的小さな転移など、容易に切除が可能である場合には一期的切除が行われるのに対して、原発巣切除時に肝転移以外の他臓器転移が見つからない場合でも、肝転移の切除後に他部位の肝転移や他臓器転移が見つかる可能性が高いと考えられる場合には、原発巣切除後に3ヵ月程度経過観察を行ったうえで肝転移の切除を行う場合があるためである。

しかし、肝転移がどの程度であれば一期的に手術を行うか、一定期間観察期間を置いて肝転移切除を行うかについては、肝転移の状態や施設の方針によって大きく異なるため、治療方針についてのコンセンサスは得られていない。

2) 術式

肝転移切除の術式には、区域切除や葉切除を行う系統的切除や、「腫瘍+マージン」の切除を行う肝部分切除があるが、二つの術式の間に予後の差は認められず¹⁷⁾、施設の方針と腫瘍の大きさや局在によって異なるため統一された術式は存在しない。

3) 治癒切除可能な規準

本試験では肝以外に転移・再発巣がなく、診断可能なすべての肝転移を露出させることなく切除できた場合を治癒切除と定義する。肝転移に対する切除術式については、施設によって異なっている場合が多く、統一された術式、手術のタイミングは存在しないため、これらを施設間で統一することは難しい。しかし、本試験では治癒切除が行われた後に登録され、適格規準で示す肝機能が保たれていれば予後や術後補助化学療法の実施の安全性については大きく異なることはないと考えられるため、本試験では術式や肝転移切除のタイミングなどについては規定しないこととする。

2.2.2. 補助療法

肝転移切除後の補助療法については、肝動注療法と全身化学療法に関する比較試験がいくつか行われている。

森らは肝転移切除患者 137 名を対象として外科的切除単独と 5-FU を用いた肝動注による術後補助化学療法のランダム化比較試験を行ったが、生存に差を認めなかった¹⁹。

ドイツのLorenzらは、肝転移切除後の226名の大腸癌患者を対象として、外科的切除単独と5-FUを用いた肝動注による術後補助化学療法のランダム化比較試験を行った²⁰。中間解析の結果、外科的切除単独群の生存時間中央値(MST)が41ヵ月であったのに対して、肝動注群のMSTは35ヵ月と、肝動注群が生存で劣っていたために中間解析で登録が中止された。また、米国のKemenyらは、1~3個の肝転移切除後の大腸癌患者を対象として、外科的切除単独と、5-FUを用いた肝動注+5-FUを用いた全身化学療法の術後補助化学療法の109名のランダム化比較試験を行った²⁰。4年無再発生存期間では、外科的切除単独群25%に対して術後補助化学療法群46%と術後補助化学療法群が上回っていた。しかしMSTでは、外科的切除単独群49.0ヵ月に対して術後補助化学療法群では63.7ヵ月(P=0.60)と生存期間の延長を証明することはできなかった。EORTC(European Organization for Research and Treatment of Cancer)では、治癒切除可能な肝転移を伴う大腸癌に対して、外科的切除単独とFOLFOX4の術前・術後化学療法+外科的切除の330名のランダム化比較試験(EORTC-40983)を行っている。現在、登録を終了し追跡中である。

我が国の日常臨床においては、補助肝動注療法や補助全身化学療法が行われる場合も多いが、上述のように、本試験の対象に対する術後補助化学療法の有効性は確立されていない。そのため、JCOG大腸がん外科グループにおいては、治癒切除が行われた大腸癌肝転移に対する標準治療は外科的切除単独を標準治療とすることでコンセンサスを得た。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 薬剤

- 1) 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) Leucovorin は細胞内で還元され、活性代謝物である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) オキサリプラチンは生体内変換体(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鎖内およ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の複製および転写を阻害する。

2.3.2. 本試験の治療レジメン

本試験では、mFOLFOX6を用いた術後全身補助化学療法を試験治療として採用した。以下にその理由を述べる。

他臓器転移はないがリンパ節転移を有するⅢ期の大腸癌に対しては、肉眼的には治癒切除が行われた後も残存しているかも知れない微小転移巣を根絶させることによって再発のリスクを低減するために術後補助化学療法が標準治療として行われている。これに対して、2.2.2で述べたように、本試験の対象である肝転移が治癒切除された大腸癌に対しては術後補助化学療法の有効性が証明されていないため、現在の標準治療は外科的切除単独である。しかし、大腸癌における肝転移は原発巣からの1次転移[※]と考えられており、他臓器転移でありながらも肝転移は完全に切除することができれば治癒が期待できる。本試験の対象患者においては、術後は残肝および肺などの他臓器への二次転移を抑制すること、すなわちこれらに存在する微小転移を根絶させることでⅢ期と同様に術後補助化学療法の有効性が期待される。

このように、肝転移が治癒切除された大腸癌は、他臓器転移を有し切除不能なⅣ期と、他臓器転移はなくリンパ節転移を有するⅢ期の中間の状態と考えられる。そのため、本試験の対象に対する補助化学療法として現在施行可能である最も有望な治療法を選択した。

※ 癌細胞は原発巣から最初に肝臓に転移し、相当期間肝臓のみに留まったうえで肺などの他臓器へ転移していくと考えられている。

現在、Ⅲ期に対する術後補助化学療法と切除不能なⅣ期に対する全身化学療法にて共に有効なレジメンはFOLFOX4と考えられている。以下にその根拠を示す。

1) 切除不能のⅣ期に対する標準治療

2000年に5-FU/Leucovorin(LV) vs. CPT-11+5-FU/LVの2つの大規模な第Ⅲ相試験で、初回治療におけるCPT-11+5-FU/LVの優位性を示す論文が発表された。米国のSalzら²¹は、未治療進行大腸癌に対して、5-FU/LV(Mayoレジメン:5-FUを急速静注で投与する)にCPT-11を加えたレジメン(IFL)を試験治療に用いて比較試験を行った。ヨーロッパではDouillardら²²が、de GramontレジメンまたはAIOLレジメン(両者とも5-FUの持続静注が主体)とこれらにCPT-11を併用した方法を比較した試験を行った。いずれも奏効割合、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+5-FU/LVが進行大腸癌の初回治療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+5-FU/LV(IFL)、オキサリプラチン+5-FU/LV(FOLFOX4)、オキサリプラチン+CPT-11(IROX)の3群比較において、オキサリプラチンを含むFOLFOX4が奏効割合(45%、31%、35%:FOLFOX、IFL、IROX)、無増悪生存期間(中央値:8.7ヵ月、6.9ヵ月、6.5ヵ月:FOLFOX、IFL、IROX)、MST(19.5ヵ月、15.0ヵ月、17.4ヵ月:FOLFOX、IFL、IROX)のいずれにおいても他の治療法より優れており、かつ毒性が少ない(嘔吐:3%、14%、22% 下痢:12%、28%、24% 発熱性好中球減少:4%、15%、11% 好中球減少:50%、40%、36%:FOLFOX、IFL、IROX)ことが示された²³。この試験の結果などをもって、現在欧米ではFOLFOX4が標準治療と考えられるようになった。また、IFL(CPT-11+5-FU/LV)にBevacizumabの有り無しを比較した、813名のランダム化比較試験²⁴において、Bevacizumab有り群が無し群に比べ、奏効割合で45% vs. 35%、TTF(Time To Treatment Failure)で10.6ヵ月 vs. 6.2ヵ月、生存期間中央値で20.3ヵ月 vs. 15.6ヵ月といずれも上回っていた。現在、Oxaliplatinを用いた化学療法でもBevacizumabの生存の上乗せ効果があるかどうかについて、2次治療患者を対象として、FOLFOX4にBevacizumabの有り無しの829名のランダム化比較試験が米国のECOG(Eastern Clinical Oncology Group)にて実施中(登録終了・追跡中)である。(ECOG trial 3200)

2) Ⅲ期に対する標準治療

欧米ではⅡ期、Ⅲ期の結腸癌を対象とした1,123名のランダム化比較試験(MOSAIC trial)が行われ、5-FU+LV+オキサリプラチン(FOLFOX4)療法は5-FU+LV療法に比べ、無再発期間を有意に(3年無再発生存78.2 vs. 72.9 P=0.002)延長することが検証された²⁵。この結果から、現在EORTCでは切除可能肝転移において手術単独群を対照としたFOLFOX4の術前+術後補助化学療法の有用性を検証する大規模な無作為化比較試験を行なっている。

上記のように、Ⅲ期の術後補助化学療法と切除不能なⅣ期共に有効なレジメンであるFOLFOX4であるが、本試験ではFOLFOX4の変法であるmFOLFOX6を採用した。以下にその理由について述べる。

FOLFOX4レジメンは、day1にオキサリプラチンの点滴静注(2時間)、day1とday2にLVの点滴静注(2時間)と5-FUの急速静注、引き続き22時間の5-FU持続静注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(100 mg/m²)とLVの点滴静注(2時間)、5-FUの急速静注を行い、引き続き48時間の5-FU持続静注(2400 mg/m²で開始し3000 mg/m²に増量)を行うという、より簡便なFOLFOX6レジメンを開発した²⁶。FOLFOX6は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。

さらにMaindrault-Goebelらは、FOLFOX6と同じ投与スケジュールでオキサリプラチンを130 mg/m²に増量し、5-FU持続静注を2400 mg/m²としたFOLFOX7レジメンを発表している²⁷。切除不能進行大腸癌を対象とした620名のFOLFOX4とFOLFOX7の比較試験(OPTIMOX)では、奏効割合(58.8% vs. 59.5%)や無増悪生存期間の中央値(9.0ヵ月 vs. 8.7ヵ月 HR 1.06 95%CI 0.89 to 1.20)に差がなく、毒性プロファイルもGrade3以上の好中球減少(32% vs. 21% p=0.002)や神経毒性(18% vs. 13% p=0.12)はFOLFOX7で少なく、血小板減少はFOLFOX7で多いと報告されている^{28,29}。

以上より、オキサリプラチンの初回投与量と5-FU持続投与のスケジュールが異なるFOLFOX4とFOLFOX6・7は、同様の有効性が認められ毒性についても同等もしくは後者が軽度であることが示されていること、国内の外来化学療法の現状からday1,2に5-FUのボラス投与が必要なFOLFOX4は外来治療が困難で入院治療が必要となることから、2週間に1度の外来受診で投与可能であり利便性においても優れているFOLFOX6を採用した。ただし、オキサリプラチンの投与量については、オキサリプラチンの累積投与量が800 mg/m²でGrade3の感覚性末梢神経障害が15%出現することから、12回の投与を基本とする術後補助化学療法では100 mg/m²にて実施することが難しく、実際、現在欧米で進行中のⅢ期の結腸癌を対

象とした術後補助化学療法の比較試験でも FOLFOX6 のオキサリプラチンを 85 mg/m^2 とした mFOLFOX6 が control arm とされており、NCCN ガイドラインでも mFOLFOX6 が術後補助化学療法の推奨されるレジメンのひとつとして示されている。本試験に先立って切除不能進行・再発大腸がん 46 名を対象として行われた FOLFOX6 療法(厚生省科学研究費 平成 16-がん臨床 032)の中間解析結果では奏効割合は 44%であったが、減量が必要であった患者が 36%にのぼり、長期間投与した場合の蓄積性の末梢神経障害の増加が予測された。また、国内のオキサリプラチンの承認用量は 85 mg/m^2 であることから本試験では mFOLFOX6 を採用した。

術後補助化学療法として mFOLFOX6 を行うことによるメリット/デメリットを以下に示す。

・メリット

術後補助化学療法によって微小転移が根絶され、再発が減少することにより無再発生存期間、生存期間が延長する可能性がある。

・デメリット

mFOLFOX6 を行うことによって術後の合併症の頻度が増加する可能性がある。

mFOLFOX6 による有害事象が発生する。

入院期間が延長する可能性がある。

2.3.3. 後治療

プロトコール治療終了後、再発を認めるまでは後治療は行わない。プロトコール治療中止後、および再発後の治療については規定しない。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. ランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験デザインを採用した理由

本試験の試験治療レジメンである mFOLFOX6 は、オキサリプラチンの用量がより多い(100 mg/m^2) FOLFOX6 が転移・再発大腸癌を対象として第Ⅱ相試験が行われているが、肝転移切除後の対象に対する安全性は確認されておらず、本来であれば第Ⅲ相試験を行う十分なエビデンスは存在しない。しかし、本試験では以下に示す理由により単アームの第Ⅱ相試験を行うことが不適当と判断されたため、ランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験として計画した。

安全性・有効性に関する単アームの第Ⅱ相試験としない理由

- ・ FOLFOX4(その代替可能治療の mFOLFOX6)は欧米ではすでに標準治療として確立されており、単アームの第Ⅱ相試験で有効性をスクリーニングする必要がないと考えられる。
- ・ 「2.3.2.本試験の治療レジメン」で述べた理由により、FOLFOX は欧米では標準治療として用いられているレジメンであり、また対象は異なるが先行する第Ⅱ相試験にて、オキサリプラチンの用量がより多い(100 mg/m^2) FOLFOX6 が安全に行われているため、オキサリプラチンの用量が 85 mg/m^2 と少ない本試験の試験治療レジメン(mFOLFOX6)は安全に行えると予想されること。また、第Ⅱ/Ⅲ相試験とすることによって第Ⅱ相部分で安全性が確かめられること。

2.4.2. エンドポイントの設定根拠

1) Primary endpoint

① 第Ⅱ相試験部分: (B群の)9コース完遂割合

2.4.1.で述べたように、FOLFOX4(その代替可能治療の mFOLFOX6)はすでに欧米では標準治療として確立されており、有効性に関しては第Ⅱ相試験でスクリーニングする必要がないと考えられる。ただし、肝転移切除後に mFOLFOX6 を行うことに関する安全性・実施可能性についてのデータが我が国では無いため、第Ⅱ相試験部分の primary endpoint を安全性と実施可能性のサロゲートエンドポイントとなる 9 コース完遂割合とすることとした。

9 コースとした根拠は 12 コースを完遂できず途中中止となった場合でも、9 コース以上行われていれば臨床的には術後補助化学療法として一定以上の有効性が得られる可能性があると考えられ、12 コースの完遂割合よりも 9 コースの完遂割合の方が実施可能性のサロゲートエンドポイントとして有用と判断したためである。