

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

1. 添付文書の記載

オキサリプラチン添付文書(2005年3月作成)では「効能・効果」が以下のように記載されている

<効能・効果>

「治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」

<効能・効果に関連する使用上の注意>

再発予防を目的とした術後補助療法において、本剤を含む化学療法の有効性及び安全性は確認されていない。

2. 適応外使用にあたるかどうかについての見解

これに対して、本試験でのオキサリプラチンの使用は、以下の理由により適応外使用として保険査定される可能性は極めて少ないと考えられるものの、保険査定の対象になる可能性は否定できない。

一般的に「治療切除」は、進行期Ⅰ期～Ⅲ期に対して、癌の遺残なく切除できた(R0切除: 3.1.2.参照)場合に対して使用され、「大腸癌取扱い規約第7版」の根治度A(3.1.3.参照)に相当する。本試験の対象は、同時性、異時性を問わず肝転移に対してもR0切除された患者であるが、肝転移がある場合はⅣ期であり、R0切除されたとしても根治度Bとなるため「治療切除」(=根治度A)には相当しない。保険審査委員会の審査においても同様の観点で審査が行われていると考えられるため、実際に肝転移切除後にオキサリプラチンを使用し保険査定されることは極めて少ないと考えられる。また、JCOG大腸がん外科グループ参加施設からもそのような事例はこれまで報告されていない。

以上が研究者側の見解であるが、本試験の対象が添付文書上の「治療切除」に該当するかどうか、すなわち「根治度A=治療切除」についてのコンセンサスを各都道府県の保険審査委員会から得られているわけではなく、また、都道府県によって保険審査委員会の判断規準が異なる場合があるために、肝転移がR0切除されていればこれを「治療切除」とみなし適応外使用と判断される可能性は否定できない。

3. 適応外使用と判断された場合の対応

本試験の参加施設では通常の一般診療と同様に保険請求を行うため、上記の理由により、可能性は低いと考えられるが事後的に保険査定を受ける可能性がある。しかし、参加施設の損失が発生した場合もJCOG研究組織として補填する仕組みを持たないため、その場合は参加施設の損失となる。実際に参加施設の損失が発生した場合には本試験の継続参加の可否を施設研究責任者と研究代表者間で慎重に協議する。各施設の研究責任者はそのことも含めて施設IRBおよび施設長の承認を得ること。

16. 研究組織

本章の内容変更はプロトコール改正 (Amendment) ではなく、改訂 (Revision) とみなす。

効果・安全性評価委員会の改訂審査は不要であるが、研究グループ代表者の承認を要する。変更があった場合、研究代表者/研究事務局は、全参加施設、JCOG データセンターに変更内容を文書ですみやかに通知する。

16.1. JCOG (Japan Clinical Oncology Group: 日本臨床腫瘍研究グループ)

JCOG は厚生労働省がん研究助成金指定研究 17 指-1、-2、-3、-4、-5 の 5 つの研究班 (下記) を中心とする多施設共同がん臨床研究グループである。本研究は JCOG の研究組織を用い、JCOG 運営委員会の定める諸規定に従って行われる。(http://www.jcog.jp/)

- ・ 指定研究 17 指-1 主任研究者: 堀田知光 (国立病院機構名古屋医療センター)
「高感受性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」
- ・ 指定研究 17 指-2 主任研究者: 西條長宏 (国立がんセンター東病院)
「呼吸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」
- ・ 指定研究 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」
- ・ 指定研究 17 指-4 主任研究者: 渋井杜一郎 (国立がんセンター中央病院)
「稀少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」
- ・ 指定研究 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」

16.2. 指定研究以外の研究班

本試験は下記の研究班と 16.1 の 17 指-3、5 との共同研究である。

- ・ 厚生労働省科学研究費補助金「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」
主任研究者: 加藤知行 (愛知県がんセンター中央病院)

16.3. JCOG 代表者

西條長宏 国立がんセンター東病院

16.4. 研究グループとグループ代表者

JCOG 大腸がん外科グループ

グループ代表者: 森谷 亘皓

国立がんセンター中央病院 特殊病棟部長

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

電話: 03-3542-2511

FAX: 03-3542-3815

E-mail: ymoriya@ncc.go.jp

グループ事務局: 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

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

電話: 03-3542-2511

FAX: 03-3542-3815

E-mail: yshimada@ncc.go.jp

16.5. 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

16.6. 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

(研究事務局不在の場合の連絡先)

金光 幸秀
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: ykanemit@aichi-cc.jp

16.7. 化学療法研究事務局

稲葉 吉隆
愛知県がんセンター中央病院 放射線診断・IVR 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: 105824@aichi-cc.jp

16.8. 参加施設

参加施設の追加や登録可能施設の追跡協力施設への変更、研究責任者、コーディネーターの変更などによる内容変更は、プロトコル改訂・改正申請時に合わせて行い、それ以外の時に記載の変更は行わない。なお、最新の参加施設一覧は JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp/>)で1か月に1度更新されているので、確認可能である。(2007年1月現在)

下記の JCOG 大腸がんグループのうち本研究に参加予定の施設は行頭に○印のある 38 施設である。

	施設	科名	施設責任者	施設コーディネーター	年間適格患者数
○	札幌厚生病院	外科	近藤 征文	益子 博幸	10
	岩手医科大学	外科学講座	大塚 幸喜	秋山 有史	—
	宮城県立がんセンター	外科	椎葉 健一	佐藤 正幸	—
○	山形県立中央病院	外科	池田 栄一	佐藤 敏彦	5
○	茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター	外科	吉見 富洋	岡本 光順	5
○	栃木県立がんセンター	外科	固武 健二郎	新井 達広	6
○	群馬県立がんセンター	外科	澤田 俊夫	鮫島 伸一	6
	防衛医科大学校	第1外科	望月 英隆	橋口 陽二郎	—
○	埼玉県立がんセンター	消化器外科	西村 洋治	八岡 利昌	10
	自治医科大学大宮医療センター	外科	小西 文雄	河村 裕	—
○	国立がんセンター東病院	消化管外科	齋藤 典男	杉藤 正典	30
○	千葉県がんセンター	消化器外科	滝口 伸浩	早田 浩明	15
	順天堂浦安病院	外科	福永 正氣	永仮 邦彦	—
○	東邦大学医学部付属佐倉病院	内視鏡治療センター	山田 英夫	近藤 樹里	5
○	国立がんセンター中央病院	外科	森谷 亘皓	島田 安博	30
	杏林大学医学部	第1外科	正木 忠彦	松岡 弘芳	—
	東京医科大学病院	第3外科	青木 達哉	勝又 健次	—
○	都立駒込病院	大腸外科	高橋 慶一	山口 達郎	10
○	慶應義塾大学病院	外科	長谷川 博俊	西堀 英樹	6
○	東京医科歯科大学	外科	杉原 健一	植竹 宏之	5
	東邦大学医療センター大橋病院	第3外科	炭山 嘉伸	斉田 芳久	—
○	北里大学東病院	消化器外科	團場 幸均	佐藤 武郎	10
○	神奈川県立がんセンター	消化器外科	赤池 信	塩澤 学	10
○	北里大学医学部	外科	渡邊 昌彦	中村 隆俊	5
○	昭和大学横浜市北部病院	消化器センター	工藤 進英	田中 淳一	10
○	横浜市立大学附属市民総合医療センター	消化器病センター	藤井 正一	山岸 茂	8
○	新潟県立がんセンター新潟病院	外科	瀧井 康公	瀧井 康公	10
○	石川県立中央病院	消化器外科	山田 哲司	伴登 宏行	7
○	長野市民病院	外科	宗像 康博	山辺 健仁	10
○	静岡県立静岡がんセンター	大腸外科	山口 茂樹	齊藤 修治	10
○	愛知県がんセンター中央病院	消化器外科	加藤 知行	金光 幸秀	10
○	藤田保健衛生大学	消化器外科	前田 耕太郎	佐藤 美信	20
○	国立病院機構京都医療センター	外科	小泉 欣也	山口 高史	5
○	大阪大学医学部	消化器外科	門田 守人	関本 貢嗣	10
○	大阪府立病院機構大阪府立成人病センター	第1外科	大植 雅之	能浦 真吾	15
○	国立病院機構大阪医療センター	外科	三嶋 秀行	池永 雅一	10
○	大阪市立総合医療センター	消化器外科	東野 正幸	福長 洋介	5
	大阪医科大学	消化器外科	谷川 允彦	奥田 準二	—

○	市立堺病院	外科	福永 睦	武元 浩新	5
○	箕面市立病院	外科	加藤 健志	三宅 泰裕	8
	市立吹田市民病院	外科	村田 幸平	瀬下 巖	—
○	関西労災病院	外科	富田 尚裕	岡村 修	6
○	岡山済生会総合病院	外科	木村 秀幸	新田 泰樹	8
○	広島大学病院	第2外科	岡島 正純	池田 聡	10
○	広島市立広島市民病院	外科	高倉 範尚	小野田 正	5
○	国立病院機構四国がんセンター	消化器外科	棚田 稔	久保 義郎	8
○	久留米大学医学部	外科	白水 和雄	緒方 裕	10
○	大分大学医学部附属病院	消化器外科	北野 正剛	猪股 雅史	10

計 368 名

年間登録予定数は全適格患者数の 30% ($377 \times 0.3 = 110$) と見積もった。

16.9. JCOG プロトコール審査委員会

本研究実施計画書は参加施設の IRB 審査への提出に先立ち JCOG プロトコール審査委員会の審査承認を得たものである。
(構成は 2007 年 1 月現在)

委員長	飛内 賢正	国立がんセンター中央病院
副委員長	山本 精一郎	国立がんセンターがん対策情報センター
副委員長	室 圭	愛知県がんセンター中央病院
委員	石塚 直樹	国立国際医療センター研究所
	山口 拓洋	東京大学大学院医学系研究科
	伊藤 芳紀	国立がんセンター中央病院
	※濱口 哲弥	国立がんセンター中央病院
	宮北 康二	国立がんセンター中央病院
	軒原 浩	国立がんセンター中央病院
	佐治 重衝	都立駒込病院
	吉川 貴己	神奈川県立がんセンター
	佐藤 豊実	筑波大学臨床医学系
	吉野 孝之	静岡県立静岡がんセンター
	小原 泉	国立がんセンター東病院
	齋藤 裕子	静岡県立静岡がんセンター
事務局長	佐藤 暁洋	国立がんセンターがん対策情報センター
事務局	鈴木 竜子	国立がんセンターがん対策情報センター

ただし、※印の委員は大腸がん外科グループのメンバーであるため審査には直接加わらない。

16.10. JCOG 効果・安全性評価委員会

研究期間中は効果・安全性評価委員会による監視を受ける。
(構成は 2007 年 1 月現在)

委員長	※島田 安博	国立がんセンター中央病院
副委員長	久保田 馨	国立がんセンター東病院
委員	西條 長宏	国立がんセンター東病院
	石塚 直樹	国立国際医療センター研究所
	山口 拓洋	東京大学大学院医学系研究科
	大橋 靖雄	東京大学大学院医学系研究科
	江口 研二	東海大学医学部
	園頭 英夫	国立がんセンター中央病院
	高上 洋一	国立がんセンター中央病院
	松村 保広	国立がんセンター臨床開発センター
	南 博信	国立がんセンター東病院
	早川 和重	北里大学医学部
	手島 昭樹	大阪大学医学部
	岡本 浩明	横浜市立市民病院
	坪井 正博	東京医科大学病院
	※広中 秀一	静岡県立静岡がんセンター
	笹子 三津留	国立がんセンター中央病院
	塚崎 邦弘	長崎大学医学部・歯学部附属病院
	清水 千佳子	国立がんセンター中央病院
	勝俣 範之	国立がんセンター中央病院
	庭川 要	静岡県立静岡がんセンター
	田仲 和宏	九州大学病院
	石倉 聡	国立がんセンターがん対策情報センター
	洪井 壮一郎	国立がんセンター中央病院
	塚本 泰司	札幌医科大学

	福岡 正博	近畿大学医学部
	※北野 正剛	大分大学医学部附属病院
	古瀬 純司	国立がんセンター東病院
事務局長	安藤 正志	国立がんセンター中央病院
事務局	野沢 浩江	国立がんセンターがん対策情報センター
	斎藤 勇	国立がんセンターがん対策情報センター
	酒島 みゆき	国立がんセンターがん対策情報センター

ただし、※印の委員は大腸がん外科グループのメンバーであるため審査には直接加わらない。

JCOG 効果・安全性評価委員会事務局

国立がんセンターがん対策情報センター 臨床試験・診療支援部/JCOG 運営事務局

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 (内線 2404)

FAX: 03-3542-7006

E-mail: jcogoffice@mljcog.jp

16.11. データセンター/運営事務局

JCOG データセンター

データセンター長 福田 治彦

国立がんセンターがん対策情報センター臨床試験・診療支援部

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-3373

FAX: 03-3542-3374

E-mail: jcogdata@mljcog.jp

JCOG 運営事務局

運営事務局長 佐藤 暁洋

国立がんセンターがん対策情報センター臨床試験・診療支援部

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 (内線 2404)

FAX: 03-3542-7006

E-mail: jcogoffice@mljcog.jp

公式ホームページ <http://www.jcog.jp/>

研究グループ担当者

JCOG データセンター

統計部門

吉村 健一/山本 精一郎

DM 部門

河田 恵/甲木 博美

JCOG 運営事務局

研究支援部門

中村 健一/黒川 幸典

16.12. プロトコール作成

プロトコール作成

愛知県がんセンター中央病院

加藤 知行

愛知県がんセンター中央病院

安井 健三

愛知県がんセンター中央病院

金光 幸秀

国立がんセンター中央病院

島田 安博

国立がんセンター中央病院	濱口 哲弥
国立がんセンター中央病院	森谷 宜皓
東京医科歯科大学	植竹 宏之
国立がんセンター東病院	高橋 進一郎
大阪大学	池田 正幸
大阪府立成人病センター	榎原 啓之
箕面市立病院	加藤 健志
久留米大学	赤木 由人

プロトコール作成支援

JCOG データセンター

統計部門

DM 部門

JCOG 運営事務局

研究支援部門

吉村 健一

加幡 晴美

佐藤 暁洋/山内 みづき/三浦 弥生

17. 研究結果の発表

研究結果の学会・論文発表に際しては、発表時点での JCOG 全体または研究グループで決定されたポリシーに従う。発表時点で明確な JCOG または研究グループのポリシーが定まっていない場合、以下の原則に従う。

主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。

プロトコルで規定された最終解析または公表目的での中間解析がプロトコルに明記されている以外は、効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて発表は行わない。ただし、研究代表者または研究事務局は、研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文(総説)発表は研究グループ代表者および JCOG データセンター長の了承を経て行うことができる。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表者、データセンターの統計担当(公表のための解析を行った時点での担当者 1 名)、グループ代表者の順とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に施設研究責任者または施設コーディネーターを施設毎に選り共著者とする。

すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論にても合意が得られない場合、研究代表者はグループ代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の研究責任者または施設コーディネーターの中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者がグループ代表者の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が、研究事務局と JCOG データセンター長の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

18. 参考文献

- 1) がんの統計 '01:財団法人 がん研究振興財団, 2001
- 2) 橋本雅幸. 肉眼的分類と組織学的分類. 大腸癌, 日本メディカルセンター, 東京, 1996.
- 3) http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/data/010/2003/toukeihyou/0004652/t0098908/mc240_001.html
- 4) Wood CB, Gillis CR, Blumgart LH. A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Clin Oncol.* 1976 Sep;2(3):285-8
- 5) 山本順司, 杉原健一: 肝転移; 外科治療. (日本臨床腫瘍研究会編)臨床腫瘍学 second ed. 第1版, 癌と化学療法社, 東京, 1999, 1645-1657
- 6) Ravikumar TS, Gallos G: Resection of liver metastases; State of the art. *Oncology* 16: 1240-1260, 2002
- 7) Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, et al: Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma; an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol* 150: 195-203, 1986
- 8) Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et: Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 15:938-946, 1997
- 9) Wanebo HJ, Chu QD, Vezeridis MP, et al: Patients selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg.* 131: 322-329, 1996.
- 10) 山本順司, 杉原健一: 肝転移; 外科治療. (日本臨床腫瘍研究会編)臨床腫瘍学 second ed. 第1版, 癌と化学療法社, 東京, 1999, 1645-1657.
- 11) Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, et al: Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 19: 59-71, 1995.
- 12) Rogers MS, McCall JL: Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement; a systematic review. *Br J Surg.* 87: 1142-1155, 2000
- 13) Choti MA, Sitzmann JV, Tibuli NF, et al: Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 235: 759-766, 2002
- 14) Ohlsson b, Stenram U, Tranberg K: Resection of colorectal liver metastases; 25-year experience. *World J Surg* 22: 268-277, 1998
- 15) Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, et al: Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer; long-term results. *Ann Surg* 231: 487-499, 2000
- 16) Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg,* 230: 309-321, 1999.
- 17) Kato T, Yasui K, Hirai T, et al: Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy; Analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis Colon Rectum*2003; 46(suppl):S22-31
- 18) 横井佳博, 鈴木昌八, 中村達: 大腸癌肝転移に対する外科的治療. 癌と化学療法 29: 848-855, 2002
- 19) 森 武生, 高橋慶一, 大植雅之, 他: 大腸癌肝転移に対する肝切除後の残肝再発予防としての動注療法. 消化器外科, 24: 313-319, 2001
- 20) Kemeny MM, Adak S, Gray B, et al. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy—an intergroup study. *J Clin Oncol,* 2002 Mar 15;20(6) 1499-505
- 21) Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med.* 2000 Sep 28;343(13):905-14.
- 22) Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2000 Mar 25;355(9209):1041-7. Erratum in: *Lancet* 2000 Apr 15;355(9212):1372.
- 23) Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004 Jan 1;22(1):23-30. Epub 2003 Dec 9
- 24) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 Jun 3;350(23):2335-42.
- 25) Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2343-51.
- 26) Maindrault-Goebel F, Louvet C, Andre T, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). GERCOR. *Eur J Cancer.* 1999 Sep;35(9):1338-42.
- 27) Maindrault-Goebel F, de Gramont A, Louvet C, et al. High-dose intensity oxaliplatin added to the simplified bimonthly

- leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX 7). *Eur J Cancer*. 2001 May;37(8):1000-5. Erratum in: *Eur J Cancer*. 2004 Nov;40(16):2533
- 28) De Gramont A, et al. OPTIMOX study: FOLFOX 7/LV5FU2 compared to FOLFOX 4 in patients with advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: O, 2003 (abstr 3525)
- 29) Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006 Jan 20; 24(3):394-400.
- 30) Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1; 23(34):8564-5
- 31) L.H. Solbin/Ch. Wittekind 編: TNM 悪性腫瘍の分類 2002 年(第 6 版)日本語版
- 32) 大腸癌研究会、編。大腸癌取り扱い規約、第 7 版、金原出版、東京、2006
- 33) Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22; 229-237, 2004

19. 附表 Appendix

- ・ 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

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書
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 病院長

研究要旨 大腸がん肝転移切除症例の術後再発形式としては断端再発、残肝再発、肺転移、リンパ節および腹膜再発などがある。本研究班の目的はこれら術後の転移再発を予防するための補助化学療法としてオキザリプラチンを含めた 5-FU+ロイコボリン (LV) の臨床的有用性を検証する事であるが、動物モデルを用いた肺転移、リンパ節転移および腹膜再発等に対する化学療法の転移抑制効果や薬効の分子機序などの基礎的検討は十分にはなされていないのが現状である。我々はこれまでに再現性良くリンパ節、腹膜に転移し、肝臓にも一定頻度で転移する多臓器転移性大腸癌細胞株 (COLM-5) を樹立している。本年度は、これに GFP や Luciferase 等のリポーター遺伝子を導入することにより抗がん剤の転移抑制効果を高感度、定量的かつ非侵襲的に評価しうる転移モデル系を確立した。本モデルを用いて種々の薬剤の転移抑制効果に関して基礎的検討を行い、本モデルが 5-FU+LV や EGFR キナーゼ阻害剤に感受性が高いことを明らかにした。本モデルは今後大腸がんの術後補助化学療法として重要になってくると思われる分子標的薬と抗がん剤の各種併用療法の評価に極めて有用なモデルと考えられる。

A. 研究目的

大腸がん肝転移切除症例の術後補助化学療法を個別化するためには再発のハイリスク群の選別の為の高感度な診断法の開発と再発の原因となる微小転移に対する新しい効果的な治療法開発の両者が重要である。昨年度は術中診断が可能な高感度迅速遺伝子診断法 (TRC 法) についてその有用性を検討し、報告した [1]。今年度は再発の原因となる微小転移に対する効果的な治療法開発にとって重要な前臨床モデルの確立とこれを用いた薬効評価に関するパイロット研究を行った。

培養ヒトがん細胞株と免疫不全マウスを用いた前臨床試験は化学療法の抗腫瘍効果の評価、薬剤の体内動態や作用機序等の解明に必須である。しかし大腸がんの再発転移に対する補助化学療法の抑制効果に関する前臨床試験は必ずしも十分に行われているわけではない。

その理由として大腸癌由来の多臓器転移モデルの数が限られていることが挙げられる。

我々は、肝転移巣から多彩な転移能を有するヒト大腸癌細胞株を樹立し、さらにこれに GFP や Luciferase 遺伝子を導入して、体外から非侵襲的に腹膜転移、肝転移、およびリンパ節転移の発育や化学療法の治療効果を可視化して評価できる体外イメージング系を確立した。

本研究では上記転移モデルを用いて UFT+LV のリンパ節転移抑制効果や EGFR キナーゼ阻害剤の腹膜転移抑制効果の評価を例に、種々の補助療法に対する本転移モデルの治療評価モデルとしての有用性を検討した。

B. 研究方法

大腸がん肝転移切除症例の肝転移巣から新鮮腫瘍組織を採取し、常法により培養細胞株を 6 株樹立 (COLM-1, -2, -3, -4, -5, -6) した。これらの細胞の *in vitro* における増殖

能、増殖に重要な HER 受容体の発現、 K-Ras などのがん遺伝子、APC などのがん抑制遺伝子の変異の検討を行った。またヌードマウス皮下、腹腔内および脾臓等に細胞を接種し、その転移能を検討し、転移能の高い細胞株 (COLM-5) を選別した。

次に、COLM-5 細胞に GFP 遺伝子や Luciferase 遺伝子を導入し、抗がん剤の転移抑制効果を高感度、定量的かつマウスを屠殺することなく非侵襲的に評価する転移モデル系を確立 (COLM5-GFP, COLM5-LUC) した。

これらの細胞 5×10^6 個を下腹部皮下に接種し、皮下腫瘍を形成させた。これらのマウスをコントロール群 (無投与) と治療群 (接種後 5 週目から UFT+LV 投与) の 2 群に分け、UFT+LV (40 mg/50 mg/kg/day) を経口 (強制胃内) 投与し、リンパ節転移の抑制の程度を COLM5 モデルでは HE 染色で組織学的に、一方、GFP 遺伝子導入 COLM5-EGFP モデルでは体外および体内モニターにより蛍光の有無で評価した。

また腹膜転移モデルでは 5×10^6 個を腹腔内に接種し、2 群に分け、Gefitinib (150 mg/kg/day, 5days/week) を経口 (強制胃内) 投与し、腹膜転移の抑制の程度を COLM5 モデルでは肉眼的に、Luciferase 遺伝子を導入した COLM5-LUC モデルでは体外からの発光イメージングにより評価した。

(倫理面への配慮)

本研究において、遺伝子解析を行う検体については、愛知県がんセンター倫理審査委員会、また愛知県がんセンター DNA 組み換え研究審査委員会の承認を得ている。既に蓄積された検体に関しても、説明書・同意書がとられている。さらに個人情報保護法などを遵守して行っている。

C. 研究結果

リンパ節転移の評価法は図 1 に示すように COLM5 モデルでは HE 染色により組織学的に判定する必要があるが、COLM5-EGF モデルで

は緑色蛍光の有無のみで簡便かつ正確な判定が可能であった。COLM5 モデルではリンパ節転移陽性率は無治療コントロール群が 100% であるのに対し、UFT+LV 治療群で 80% と減少傾向が認められたが、GFP 導入 COLM5-EGF モデルでは治療群において蛍光の減弱は認められたものの転移が完全に消失したリンパ節はなく、COLM5 モデルに比べ COLM5-EGF モデルが治療効果評価の正確性においてより優れているものと考えられた。

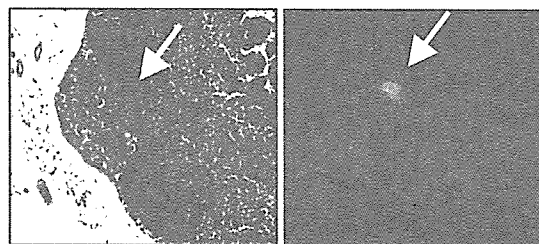


図 1 COLM5 モデル (右, HE 染色) および COLM5-EGF モデル (左, 緑色蛍光) におけるリンパ節転移 (矢印)

一方、腹膜転移の評価法は図 2 に示すように COLM5 モデルではマウスを屠殺、開腹して転移を肉眼的に判定する必要があり、小さな転移の判定は正常組織との判別が難しく困難であった。これに対し COLM5-LUC モデルでは Luciferase の発光を検出するためマウスを屠殺することなく簡便かつ正確な判定が可能であった。

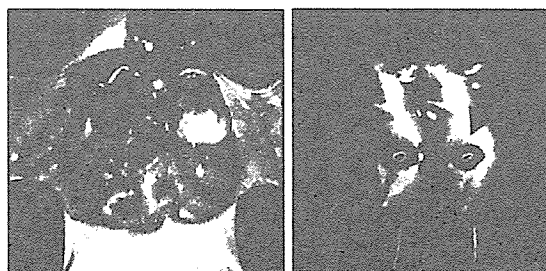


図 2 COLM5 モデル (右) および COLM5-LUC モデル (左) における腹膜転移 (矢印)

COLM5 モデルでは腹膜転移による早期死亡率は無治療コントロール群が 100% であったのに対し、Gefitinib 治療群では約 50% で長期生存マウスが認められ、同一マウスでの経時的な観察が可能であった。

D. 考察

抗がん剤の抗腫瘍効果は前臨床モデルでは従来もっぱら原発皮下腫瘍の腫瘍サイズの経時変化で評価されてきた。しかし、リンパ節転移や腹膜転移など表面から目には見えな

い転移性腫瘍の評価はマウス屠殺後の肉眼所見と組織学的診断に頼らざるを得ず、煩雑でしかも正確性に欠けていた。

d 本研究では多臓器転移性細胞株に GFP 遺伝子や Luciferase 遺伝子を導入した細胞株 (COLM5-GFP や COLM5-LUC) を作製し、蛍光および発光を検出する事により大腸がんの術後補助化学療法の転移抑制効果を迅速、正確、定量的にしかもモニターしながら評価できる事を明らかにした。

さらに本モデルは既知の抗がん剤のみではなく、分子標的治療薬である Gefitinib などの薬剤にも感受性を示すことから、近い将来臨床的にも重要性を増すと考えられる分子標的治療と化学療法の併用療法を確立する為の前臨床モデルとしても優れているものと考えられる。今後、本モデルを用いて新規抗がん剤である オキザリプラチン や Bevacizumab (Avastin) に対する感受性を検討し、最良の術後補助化学療法について検討すると同時に、感受性を規定するマーカーの特定や作用機序等の解明につなげてゆく予定である。

E. 結論

大腸がん肝転移巣から樹立した多臓器転移性大腸癌細胞株 (COLM-5) に GFP や Luciferase 等のリポーター遺伝子を導入することにより抗がん剤の転移抑制効果を高感度、定量的かつ非侵襲的に評価しうる転移モデル系を確立した。本モデルを用いて種々の薬剤の転移抑制効果に関して基礎的検討を行い、本モデルが 5-FU+LV や EGFR キナーゼ阻害剤に感受性が高いことを明らかにした。本モデルは大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法野研究に極めて有用と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ohashi, N, Nakanishi, H, Kodera, Y,

Mochizuki, Y, Ito, S, Koike, M, Fujiwara, M, Yamamura, Y, Tatematsu, M, Nakao, A, Kato, T. (2007) Intraoperative quantitative detection of CEA mRNA in the peritoneal lavage of gastric cancer patients with transcription reverse-transcription concerted (TRC) method. A comparative study with real-time quantitative RT-PCR. *AntiCancer Res.* In press.

2. Hara M, Hirai, T, Nakanishi, H, Kanemitsu, Y, Komori K, Tatematsu M and Kato T. (2007) Isolated tumor cell in lateral lymph node has no influences on the prognosis of rectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis.* In press.

3. Yoshinari Mochizuki, Yasuhiro Kodera, Michitaka Fujiwara, Seiji Ito, Yoshitaka Yamamura, Akira Sawaki, Kenji Yamao, Tomoyuki Kato. Laparoscopic wedge resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach: Initial experience. *Surg today* 2006;36 :341-347.

4. 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.

5. 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.

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.

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

8. 加藤知行, 平井 孝, 金光幸秀, 小森康司. 低位前方切除(開腹法). 手術 2006; 60: 831-837.

9. 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.

10. 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.

11. 箕畑 順也, 平井 孝, 小森康司, 金光幸秀,加藤知行. 前立腺・精嚢全摘をともなう直腸切断術を施行した肛門管扁平上皮癌の1例. 日本大腸肛門病会誌 2006; 59(5): 265-269.

12. 安 炳九, 平井 孝, 金光幸秀, 小森康司, 加藤知行, 谷田部恭. 膀胱浸潤を伴う原発性虫垂癌の1切除例. 日消外会誌 2006; 39(4): 503-508.

13. 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現状.大腸疾患NOW2006 2006: 159-169.

14. 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

1. 金光幸秀, 平井孝, 小森康司, 加藤知行 :

切除不能同時性肝転移症例に対する原発巣切除の意義. 第 67 回日本臨床外科学会総会. 2006.11.9 広島

2. 平井孝, 金光幸秀, 小森康司, 清水泰博, 安井健三, 加藤知行 : われわれの大腸癌に対する外科治療戦略. 第 67 回日本臨床外科学会総会. 2006.11.10, 広島
3. 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 : 大腸癌同時性多発肝転移に対する肝切除成績 ; 系統切除と待機切除を基本方針とした. 第 67 回日本臨床外科学会総会. 2006.11.9, 広島
4. 濱口哲弥, 島田安博, 斉藤典男, 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 回日本がん治療学会総会. 2006.10.18, 東京
5. 加藤知行 : 術前の chemo-radiation は直腸癌手術に有効な補助療法となり得るか? 第 61 回日本大腸肛門病学会総会. 2006.9.29, 弘前
6. 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定期学術総会. 2006.7.13, 横浜.
7. 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悪いか. 第 61 回日本消化器外科学会定期学術総会. 2006.7.13
8. 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. 2006.1.20, 東京

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

研究要旨 転移性大腸癌を対象とした FOLFOX6 療法の長期予後を検討した結果、奏効率、無増悪生存期間、有害事象の発現頻度が海外と同等であると考えられた。肝転移切除後症例に対する投与に関しても、安全性において大きな問題はないと考えられる。

A. 研究目的

大腸癌の肝転移は、その頻度が高く、予後規定因子となる。切除可能肝転移に対しては外科的切除が第一選択である。しかしながら、術後再発予防としての抗がん剤治療の意義については明らかでなく、Stage IV 症例における再発抑制が確認されたレジメンの報告はない。今回、Stage IV 肝転移治療切除例を対象とした術後補助療法の RCT 試験を計画し、その再発抑制効果を確認する。

B. 研究方法

加藤班参加の 10 施設の協力により、2005 年 4 月から 9 月までに 49 例の適格症例を登録し、オキサリプラチン 100mg/m² の FOLFOX6 療法の第 II 相試験を実施した。今回は、当センターの一般臨床での使用経験から本治療の重要な有害事象である血液毒性と末梢神経障害について追加検討を行った。

(倫理面への配慮)

プロトコールについて、各参加施設 IRB において審査承認された後に、症例登録を実施した。被験者には説明同意文書を用い、試験の必要性、期待される有効性とアン先生について説明して、文書にて同意を得た。安全性情報については適宜研究事務局に報告し、治療との関連性に関して検討を行い結果について参加施設に周知して共有をした。一般臨床でも臨床試験に準じて説明と同意を実施した。

C. 研究結果

1) FOLFOX6 療法の第 II 相試験成績：今回の第 II 相試験での採用用量はオキサリプラチン 100mg/m² を採用した。また投与スケジュールも FOLFOX6 を採用し、2 週間に 1 回の外来通院とした。これらは海外での使用実績、臨床試験成績を参考にして決定した。主評価項目は奏効率、副評価項目は安全性、無増悪生存期間、全生存期間とし、初回化学療法例の切除不能進行・再発大腸癌症例を登録した。具体的な投与スケジュールは、5FU 400mg/m² 急速静注、2400 mg/m²/46 時間持続点滴、1-LV 200 mg/m²/2 時間点滴、オキサリプラチン 100mg/m²/2 時間を 2 週間毎に繰り返した。原則として中心静脈カテーテル・ポート下に実施した。明らかな腫瘍増大、高度な有害事象、治療拒否まで治療継続を行った。平成 17 年 4 月から 9 月末までの 6 ヶ月間で 49 例が登録され、3 例の不適格例を除いた 46 例で解析を行った。奏効率は 50% (23/46、95%CI 36-64%)。無増悪生存期間は 8.8 ヶ月 (7.7-10.0 ヶ月)であった。主な有害事象は、G3/4 白血球減少 6.5%、G3/4 好中球減少 50%、G1/2/3 血小板減少 85%、食欲不振 67%、悪心・嘔吐 63%、下痢 37%、口内炎 46%、AST/ALT 上昇 94%(G3 7%)、知覚性神経障害 94%(G3 13%)であった。特に神経障害はコースを重ねる毎に頻度が上昇した。また、特徴的な有害事象として、アレルギー反応が認められた。皮疹・紅潮・蕁麻疹・呼吸困難などの G2 は 4 例に、症状のある気管支痙攣、血圧低下は 2 例に認められた。

2) 国立がんセンター中央病院における

FOLFOX 療法の臨床成績：レトロスペクティブに検討し、臨床効果および有害事象に関して上記 FOLFOX6 の成績と比較検討を追加した。解析対象は 2005 年 5 月から 2006 年 7 月までに mFOLFOX6 療法を一次治療として実施された 73 例である。

症例背景は、男/女：48/25、年齢：60、PS 0/1/2：45/26/2、転移個数 0/1/2/3 以上：3/24/23/23、原発切除有/無：43/30、補助化学療法有/無：4/69。

治療内容は、観察期間中央値：238 日（73-520 日）、治療コース中央値：10（3-27）、治療中止：46 例、治療中止理由：原病増悪 24 例、有害事象 16 例（末梢神経障害 10 例、血液毒性 2 例、アレルギー反応 2 例、その他 2 例）、その他 6 例。

主な有害事象は Grade3 以上好中球減少 47%、血小板減少 all grade 74% であった。オキサリプラチン減量コースの中央値は 8 コース（累積投与量の中央値は 850 mg/m²）。Grade1 の末梢神経障害発生時期は中央値で 40 日、Grade 2 は 200 日、Grade3 は 200 日時点で 25% の発生率であった。奏効率は 2CR+25PR/70 で 39%（95% CI：27-51%）、TTF（治療成功期間）は 206 日であった。

なお、mFOLFOX6 にて治療を受けた 114 例（一次から三次治療まで含む）で、末梢神経障害により治療中止となった症例 75 例中 49 例に集計時点で症状改善を認めた。神経障害消失まで 112 日、さらに強い機能障害出現した 17 例の機能障害改善（Grade 3 から 2 に改善）までの期間は 96.5 日であった。

D. 考察

大腸癌肝転移切除後に使用する術後補助療法として、FOLFOX6 と mFOLFOX6 を比較検討した。歴史的対照であるが、奏効率や TTF などでは大きな差を認めていない。さらに、海外臨床試験成績ともほぼ同等の結果であった。しかしながら治療継続の障害となる、血液毒性や末梢神経障害に関しては、両レジメンとも同様に強く、注意が必要である。本研究班で採用するレジメンは検討の結果、安全性、保険承認用量

を考慮し、mFOLFOX6 と決定した。既に、多くの施設で転移性大腸癌を対象に臨床試験が積み重ねられており、試験実施には問題ないと考えられる。第Ⅲ相試験においては、さらに安全性に考慮し、試験開始後に、安全性評価において中間解析を実施する予定とした。また本治療レジメンにおける重要な有害事象である末梢神経障害に関しても、10 コース前後で強くなり減量中止が必要になることが判明した。さらに、末梢神経障害の回復までには約 3 ヶ月が必要であることが判り、予め患者に説明することが必要であると考えられた。

E. 結論

肝転移切除後の再発予防を目的とした術後補助療法の治療レジメンとして mFOLFOX6 を選択した。有効性および安全性が重要な項目であったが、海外での報告と基本的には同等であり、末梢神経障害に対する転移性大腸癌のデータも参考とすると完遂可能なレジメンと考えられる。肝転移は大腸癌の再発部位として重要な転移部位であり、切除後の再発抑制は極めて重要な研究課題である。手術単独群と対照群とし、試験群を手術+mFOLFOX6 の比較試験プロトコールが 2007 年 2 月に承認され症例登録が開始される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 島田安博：化学療法。監修：武藤徹一郎，編集：杉原健一，多田正大，藤盛孝博，五十嵐正広。大腸疾患 NOW2007。(株)日本メディカルセンター，東京，2007。37-42
- 2) 後藤 歩，島田安博：術後補助化学療法。編集：小平 進。インフォームドコンセントのための図説シリーズ 大腸がん 改訂版。医薬ジャーナル社，2006。56-61
- 3) 島田安博：癌の化学療法マニュアル 総論。外科 2007;69(1):86-90
- 4) Yamada Y, Ohtsu A, Boku N, Miyata Y, Shimada Y, Doi T, Muro, K Muto M,