

200622010B

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

平成16年度～平成18年度 総合研究報告書

主任研究者 加藤 知行

平成19(2007)年3月

目 次

I. 総合研究報告

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. 研究成果の刊行に関する一覧表

III. 研究成果の刊行物・別冊

I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総合研究報告書
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

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 (1-OHP) / 5FU / ロイコボリン (LV) 併用療法 (FOLFOX) 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)。

研究開始時点ではオキサリプラチンが国内未承認のために本邦における FOLFOX 療法の経験は少なく、進行・再発大腸癌に対する第Ⅱ相試験を行った後に第Ⅲ相試験の研究計画を作成することとした。

平成 16 年度は第Ⅱ相試験の研究計画と第Ⅲ相試験のプロトコルコンセプトを作成した。

平成 17 年度は 4 月にオキサリプラチンおよび 5-FU の持続静注が承認され、直ちに第Ⅱ相試験の症例登録を開始した。第Ⅱ相試験の解析結果から、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 (mFOLFOX6 療法)。

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
白水和雄・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 (1-OHP) / 5FU / ロイコボリン (LV) 併用療法 (FOLFOX) 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)。これが証明されれば国際的標準治療の確立に貢献でき、大腸がんの治療上患者にとって大きな利益をもたらす。もし FOLFOX 療法の有用性が検証されなかった場合には根拠に乏しい医療を行って医療費を無駄に費やすことを防ぐことにつながり、医療行政上からも貢献できる。

B. 研究方法

本研究は平成16年度から3年計画で開始した。平成16年度の時点でオキサリプラチンの国内での使用ができず本邦では FOLFOX 療法の経験は少なかった。そこで本研究班では第Ⅲ相試験に先立って切除不能の転移・再発大腸がんを対象として第Ⅱ相試験を行い、その結果を基に第Ⅲ相試験の研究計画を立てることとした。

(倫理面への配慮)

1. 本研究は、研究班内および JCOG プロトコル審査委員会での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

FOLFOX療法は1法から7法までであるが、平成16年度はこれらの治療法を有効性、安全性および簡便性の点から検討してFOLFOX6を採用し、第Ⅱ相試験の研究計画を作成した。第Ⅲ相試験のプロトコールコンセプトが日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)で承認された。

平成17年度は4月にオキサリプラチンおよび5-FUの持続静注が承認され、直ちに第Ⅱ相試験の症例登録を開始した。第Ⅱ相試験の解析結果(中間解析;平成17年9月,最終解析;平成18年3月)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。すなわちmFOLFOX6療法である。

平成18年度は第Ⅲ相試験の研究計画書を作成した(資料1)。治療法は、

A群:手術単独

B群;術後補助化学療法 オキサリプラチン85mg/2時間iv d1 l-ロイコポリン200mg/2時間iv d1 5-FU 400mg/急速静注 d1 5-FU 2,400mg/46時間静注 d1~3以上を14日1コースとして12コース施行する。

肝切除例に対する補助化学療法の第Ⅱ相試験の報告はないので、登録開始後78名までを肝切除に対する第Ⅱ相試験に当て、安全性を確かめて引き続き第Ⅲ相試験を行うこととした。

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 endpoint:第Ⅱ・Ⅲ相部分共通;全生存期間,有害事象,再発形式
登録数と研究期間:第Ⅱ相部分;78名,登録期間;1年。第Ⅲ相部分;300名(含むⅡ相部分)登録期間;3年。

また、本研究では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の探索と、2)FOLFOX6に伴う肝障害に関する研究の2つの付随研究を行うこととした。

本研究計画は平成19年1月にJCOG審査委員会で承認され、各参加施設での倫理審査委員会の承認を待つところである。主任研究者の施設では平成19年3月に承認された。

D. 考察

大腸癌治癒切除例の累積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向上のためには今後、転移・再発例に対する治療成績を上げることが重要となってきた。中でも肝転移は全症例の約20%を占めて最も多い転移・再発であり、転移・再発大腸癌治療の最大の対象である。外科治療の対象となる肝転移症例で非切除とした場合の長期生存例は殆どなく、現在では肝切除は適応患者であれば標準治療とされる。肝切除後の5年生存率は20%~50%である。肝切除後の再発は残肝再発が40%以上、次いで肺転移が20~30%に見られて、肝切除後はこの2つの再発の予防が課題となる。肝転移切除後の補助化学療法については国内外で多くの検討がされてきたが、未だ有効な前向き臨床試験の成績は存在しない。臓器転移切除後の大腸がんに対する術後再発抑制効果を目指した大規模比較試験を行い、よりよい治療法を科学的に検証することは、がん患者に対して適切な医療を提供することになり臨床で極めて重要であると同時に、試験の結果、有用性が検証されなかった場合にも根拠に乏しい医療を行って医療費を無駄に費やすことを防ぐことができ医療行政上からも貢献できる。

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方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 $85\text{mg}/\text{m}^2$ 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。臓器転移切除後の大腸がんに対する術後再発抑制効果を目指した大規模比較試験を行い、よりよい治療法を科学的に検証することは、がん患者に対して適切な医療を提供することになり臨床上極めて重要であると同時に、試験の結果、有用性が検証されなかった場合にも根拠に乏しい医療を行って医療費を無駄に費やすことを防ぐことができ医療行政上からも貢献できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

(主任研究者)

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, Hirotohi 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.

Kanemitsu Y, Kato T, Hirai T, Yasui K: Preoperative probability model for predicting overall survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. Br J Surg 2004; 91:112-120.

Watanabe M, Kodaira S, Takahashi T, Hojo K, Kato T, Kunitomo K, Isomoto H, Ohashi Y, Yasutomi M. 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.

Kanemitsu Y, Kato T, Hirai H, Yasui K: Preoperative probability model for predicting overall survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. British Journal of Surgery 2004; 191: 112-120.

安井健三, 清水泰博, 平井 孝, 金光幸秀, 加藤知行. 大腸癌肝転移の腫瘍辺縁形態と予後. 外科 2004 : 66(13):1610-1614.

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 関する外科治療. 監修 ; 武藤徹一郎, 大腸疾患 NOW 2004. 日本メディカルセンター2004 :89-104.

固武健二郎, 小山靖夫, 本庄 哲, 杉原健一, 森谷宣皓, 加藤知行, 小平 進, 高橋孝, 安富正幸, 武藤徹一郎: 大腸癌研究会における大腸癌全国登録の現況. 大腸疾患 NOW 2004. 日本メディカルセンター 2004: 15-23.

安井健三, 清水泰博, 平井 孝, 金光幸秀, 加藤知行: 大腸癌肝転移の外科治療; 多施

設における根治的切除例の検討. 癌と化学療法 2004; 31(5): 690-694.

加藤知行, 平井 孝, 金光幸秀. 大腸癌の遠隔転移・リンパ節転移再発に対する外科的切除の実際. 早期大腸癌 2004 ; 8(2): 99-108

(分担研究者)

Yamada Y, Ohtsu A, Boku N, Miyata Y, Shimada Y, Doi T, Muro, K Muto M, Hamaguchi T, Mera K, Yano T, Tanigawara Y, and Shirao K. Phase I/II study of oxaliplatin with weekly bolus Fluorouracil and high-dose Leucovorin (ROX) as first-line therapy for patients with colorectal cancer. Jpn J Clin Oncol 2006;36:218-223.

Goto A, Yamada Y, Yasui H, Kato K, Hamaguchi T, Muro K, Shimada Y, Shirao K. Phase II study of combination therapy with S-1 and irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. Ann Oncol 2006;17:963-973.

島田安博. 切除不能・転移性進行大腸がんに対する標準的化学療法のエビデンス. 大腸がん標準化学療法の実際 FOLFOX/FOLFIRI療法の臨床導入 島田安博 編. 金原出版 2006;11-20.

松原淳一, 安井久晃, 島田安博. FOLFOX, FOLFIRI の有害事象と投与継続のコツ. 大腸がん標準化学療法の実際 FOLFOX/FOLFIRI 療法の臨床導入 島田安博 編. 金原出版 2006;75-78.

島田安博. FOLFOX, FOLFIRI の保険請求の実際. 大腸がん標準化学療法の実際 FOLFOX/FOLFIRI 療法の臨床導入 島田安博 編. 金原出版 2006;87.

島田安博. わが国における大腸癌の補助療法. 大腸疾患 NOW 2006 監修 : 武藤徹一郎, 編集 : 渡辺英伸, 杉原健一,

多田正大. 日本メディカルセンター
2006;170-177.

島田安博. 大腸癌治療における経口フッ化ピリジンの役割 -現状と今後の展望-. メジカルビュー社 Mebio Oncology
2006;3:52-57.

江口貴子, 島田安博. 大腸癌に対する化学療法. 別冊・医学のあゆみ
2006;3:666-670.

後藤 歩, 島田安博. 6. 大腸がんの治療と成績. 4)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 大腸がん 改訂版 小平 進 編集. 医薬ジャーナル社 2006.6;56-61.

津田南都子, 山田康秀, 島田安博. オキサリプラチン (L-OHP). 臨床腫瘍プラクティス2006;2:301-303

大塚知信, 鈴木美枝子, 加藤裕久, 橋本浩伸, 米村雅人, 牧野好倫, 樋口順一, 北條泰輔, 島田安博.
FOLFOX 療法におけるオキサリプラチン注射薬の安定性. 医療薬学
2006;32:1027-1032.

島田安博. 臨床試験を始めるときの心得 臨床試験の ABC. 日本医師会雑誌
2006;135:15-158.

島田安博. 大腸癌化学療法の現状. 大腸疾患 NOW 2005. 日本メディカルセンター 2005;117-127

松原淳一, 島田安博. 大腸癌化学療法-新たな標準治療体系. 医学のあゆみ
2005;215:434-439

島田安博. がん化学療法における経口剤の位置づけ、評価、今後. The Mainichi Medical Journal (MMJ)
2005;9:16-17.

島田安博. 大腸癌治療ガイドライン. 医師用 2005 年. 大腸癌研究会編. 金原出版株式会社, 東京 2005

加藤 健, 島田安博, 安井久晃, 濱口哲弥, 室 圭, 山田康秀, 白尾国昭. 大腸癌の新しい化学療法, オキサリプラチン, アバスチン™ (ベバシズマブ). Pharma Medica 特集 大腸癌をめぐる最新の話
2005;23:51-53.

島田安博, 濱口哲弥, 森谷亘皓, 福田治彦. JCOG0205 Stage III 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相比較臨床試験:5FU/I-LV対UFT/LV. 日本大腸肛門病学会誌 2005;58:482

島田安博. 大腸癌治療ガイドライン. 医師用 2005 年. 大腸癌研究会編. 金原出版株式会社, 東京 2005

加藤 健, 島田安博, 安井久晃, 濱口哲弥, 室 圭, 山田康秀, 白尾国昭. 大腸癌の新しい化学療法, オキサリプラチン, アバスチン™ (ベバシズマブ). Pharma Medica 特集 大腸癌をめぐる最新の話
2005;23:51-53.

島田安博, 濱口哲弥, 森谷亘皓, 福田治彦. JCOG0205 Stage III 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相比較臨床試験:5FU/I-LV対UFT/LV. 日本大腸肛門病学会誌 2005;58:482

Hamaguch T, Matsumura Y, Nakanishi Y, Muro K, Yamada Y, Shimada Y, Kuniaki Shirao, Niki H, Hosokawa S, Tagawa T, Kakizoe T. Antitumor effect of MCC-465, pegylated liposomal doxorubicin tagged with newly developed monoclonal antibody GAH, in colorectal cancer xenografts. Cancer Sci
2004;95: 608-613.

Goto A, Yamada Y, Hosokawa A, Ura T, Arai T, Hamaguchi T, Muro K, Shimada

Y, Shirao K. Phase I/II study of irinotecan, 5-fluorouracil, and *L*-leucovorin combination therapy (modified Saltz regimen) in patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2004;9:364-368.

Hosokawa A, Yamada Y, Shimada Y, Muro K, Hamaguchi T, Morita H, Araake M, Orita H, Shirao K. Prognostic significance of thymidylate synthase in patients with metastatic colorectal cancer who receive protracted venous infusions of 5-fluorouracil. *Int J Clin Oncol* 2004;9:388-392.

赤座英之, 市川智彦, 鶴雄 隆, 島田安博, 森脇久隆, 森 正樹, 野口眞三郎, 中村清吾, 西條長宏, 曾根三郎, 磯西成治, 大橋靖雄, 樋之津史郎, Mikael von Euler, George Blackedge. 分子標的診断. 癌と化学療法 2004;319:125-133.

島田安博. 高齢者の消化器がんに対する化学療法の治療戦略. *がん看護* 2004;9:112-114.

安井久晃, 島田安博. 高齢者大腸癌に対する化学療法. *老年消化器病* 2004;16:197-202.

Fujita S, Moriya Y, Baba H, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y, Sugno K. Allelic status of chromosomes 17, 18q, 22p, 3p and their clinical usefulness in colorectal cancer. *Anticancer Research* 2006;26:2833-2840

Ishiguro S, Akasu T, Fujimoto Y, Yamamoto J, Sakamoto Y, Sano T, Shimada K, Kosuge T, Yamamoto S, Fujita S, Moriya Y. Second hepatectomy for recurrent colorectal liver metastasis: Analysis of preoperative prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 2006 Sep 27.

Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y.: Postsurgical surveillance for recurrence of UICC stage I colorectal carcinoma: Is follow-up by CEA justified? *Hepato-gastroenterology* 2005; 52 : 444-449.

山本聖一郎, 藤田伸, 赤須孝之, 上原圭介, 石黒成治, 森谷亘皓. 「直腸癌に対する補助化学療法と補助放射線療法」 *コンセンサス癌治療* 2005;4:126-129.

Takahashi S, Nagai K, Saito N, Konishi M, Nakagohri T, Gotohda N, Nishimura MD, Yoshida J, Kinoshita T. Multiple resections for hepatic and pulmonary metastases of colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. (In Press)

Takahashi S, Kuroki Y, Nasu K, Nawano S, Konishi M, Nakagohri T, Gotohda N, Saito N, Kinoshita T. Positron Emission Tomography with F-18 Fluorodeoxyglucose in Evaluating Colorectal Hepatic Metastasis Down-staged by Chemotherapy. *Anticancer Res*. (In Press)

Takahashi S, Konishi M, Nakagohri T, Gotohda N, Hanaoka T, Saito N, Kinoshita T. Importance of intra-individual variation in tumour volume of hepatic colorectal metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Sep 10; [Epub ahead of print]

Takahashi S, Konishi M, Nakagohri T, Gotohda N, Saito N, Kinoshita T. Short time to recurrence after hepatic resection correlates with poor prognosis in colorectal hepatic metastasis. *Jpn J Clin Oncol*. 2006; 36(6):368-75. Epub 2006 Jun 8.

Gotohda N, Iwagaki H, Ozaki M, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Yagi T, Kinoshita T, Tanaka N. The role

of a protease inhibitor against
hepatectomy. *Hepatogastroenterology*.
2006 ; 53(67):115.

Mitsunaga S, Kinoshita T, Kawashima M,
Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S,
Gotohda N. Extrahepatic portal vein
occlusion without recurrence after
pancreaticoduodenectomy and
intraoperative radiation therapy. *Int J
Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 64(3):730-5.

高橋進一郎、木下平、齊藤典男、目良清美、
土井俊彦、大津敦. 根治切除不能大腸癌肝
転移に対する化学療法後肝切除. *癌の臨床*
2006; 第52巻(3): 211-216.

高橋進一郎、木下平. 胃がん・大腸がんの
adjuvant療法 b. 大腸がん. 西条長宏、
鶴尾隆. *癌化学療法update*. 中外医学社.
東京. 2005; 437 - 441.

高橋進一郎、木下平、永井完治、齊藤典男.
大腸癌肝・肺転移に対する切除. *臨床雑誌*
「外科」 2004; 第66巻(13): 1656~1660.

Yoshida Y, Kishimoto T, Ishiguro H,
Nagai Y, Koda K, Takiguchi N, Miyazaki
M, Ishikura H Dexamethasone modifies
the susceptibility to serum cytotoxicity
and increases the metastatic efficiency of
a colon carcinoma cell line.
Exp Mol Pathol. 2006; 81(1): 77-84.

山本宏, 趙明浩, 竜崇正, 浅野武秀, 永田松
夫, 滝口伸造, 貝沼修, 早田浩明, 森幹人.
手術手技 新しい肝区域概念に基づいた肝
前背側区域切除. *外科治療* 2005 ; 92 巻(6):
1131-1135.

Ishiguro M, Iida S, Uetake H, Morita S,
Makino H, Kato K, Takagi Y, Enomoto M,
Sugihara K. Effect of combined therapy
with low dose 5-Aza-2'-deoxycytidine and
irinotecan on colorectal cancer cell line

HCT-15. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(2):57.

杉原健一監修 切除不能転移・再発大腸癌
に対する FOLFIRI と FOLFOX6 の投与順
の比較: 無作為 GERCOR 試験 樋口哲郎、
榎本雅之、植竹宏之、安野正道、杉原健一.
直腸癌術後のフォローアップ法.
消化器外科 2006;29(1): 19-28.

安野正道、杉原健一. 大腸癌肝転移の治療
方針と成績. *消化器外科*
2006;29:1149-1158

Kobayasi H, Uetake H, Higuchi T,
Enomoto M, Sugihara K. JTE-522, a
selective COX-2 inhibitor, inhibits growth
of pulmonary metastases of colorectal
cancer in rats *BMC Cancer* 2005; 5:26.

Tanami H, Tsuda H, Okabe S, Iwai T,
Sugihara K, Inomoto I, Inazawa J.
Involvement of cyclin D3 in liver
metastasis of colorectal cancer, revealed
by genome-wide copy-number analysis.
Laboratory Investigation 2005;
85:1118-1129.

樋口哲郎、植竹宏之、安野正道、榎本雅之、
杉原健一. 転移性肝癌に対する治療方針
大腸癌外科治療 2005; 92(2):164-171.

植竹宏之、飯田聡、角崎秀文、樋口哲郎、
安野正道、榎本雅之、杉原健一. 大腸癌に
対するセカンドライン化学療法の選択と意
義. *癌と化学療法* 2005;32(1):121-125.

安野正道、杉原健一. 大腸癌肝転移の治療
戦略: 切除の適応と肝切除時期—肝切除は
何時行うのか—. *肝胆膵* 2005;
26(3):291-297.

Kobayashi H, Gonda T, Uetake H,
Higuchi T, Enomoto M, Sugihara K.
JTE-522 a selective COX-2 inhibitor,
interferes with the growth of lung
metastases from colorectal cancer in rats

due to inhibition of neovascularization: a vascular cast model study. *Int J Cancer* 2004; 112:920-926.

Soumaoro LT, Uetake H, Higuchi T, Takagi Y, Enomoto M, Sugihara K. Cyclooxygenase-2 expression: a significant prognostic indicator for patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10:8465-8471.

植竹宏之、飯田聡、角崎秀文、安野正道、榎本雅之、杉原健一. 転移性大腸癌の診断と治療. *臨床と研究* 2004; 81(9):1418-1421

Shigeru Yamagishi, Hiroshi Shimada, Takashi Ishikawa, Shoichi Fujii, Kuniya Tanaka, Hidenobu Masui, Shigeki Yamaguchi, Yasushi Ichikawa, Shinji Togo, Hideyuki Ike: Expression of Dihydropyrimidine Dehydrogenase, Thymidylate Synthase, p53 and p21 in Metastatic Liver Tumor from Colorectal Cancer after 5-Fluorouracil-based Chemotherapy. *Anticancer Research* 2005; 25: 1237-1242.

Ota M, Shimada H, Masui H, Tanaka K, Yamaguchi S, Ichikawa Y, Togo S, Ike H, Ohki S. Adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy after curative resection for Dukes C colorectal cancer: A pilot study. *Hepato-Gastroenterology* 2004 ; 51: 124-127.

東山聖彦、高見康二、檜垣直純、尾田一之、児玉憲、能浦真吾、大植雅之、村田幸平、横内秀起、亀山雅男. 大腸癌肺転移に対する外科治療—手術の適応、工夫と成績について. *臨床消化器内科*. 2005; 20(2): 199-206.

H.Mishima : Sequential Treatment with Irinotecan and Doxifluridine: Optimal Dosing Schedule in Murine Models and in a Phase I Study for Metastatic

Colorectal Cancer. *Chemotherapy* 2005; 51 : 32—39.

棚田稔、久保義郎、石崎雅浩、青儀健二郎、栗田啓、高嶋成光 : 大腸がん肝転移切除後長期生存例の検討. *癌と化学療法* 2004 : 31 : 1659-1661.

Yutaka Ogata, Keiko Matono, Teruo Sasatomi, Nobuya Ishibasi, Shojiro Torigoe, Takamasa Fukumitsu, Tomoaki Mizobe, Natsumi Yamasita, Takashi Yanagawa, Kazuo Shirouzu: Upregulation of Thymidine Phosphorylase in Rectal Cancer Tissues by Mitomycin C. *Journal of Surgical Oncology* 2006; 93:47-55.

Ogata Y, Matono K, Sasatomi T, Ishibasi N, Ohkita T, Ogo S, Ikeda S, Ozasa H, Shirouzu K. The MMP-9 expression determined the efficacy of postoperative adjuvant chemotherapy using oral fluoropyrimidines in stage II or III colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57:577-583.

Ogata Y, Matono K, Nakajima M, Sasatomi T, Mizobe T, Nagase H, Shirouzu K: Efficacy of the MMP inhibitor MMI270 against lung metastasis following removal of orthotopically transplanted human colon cancer in rat. *Int J Cancer*, 118:215-221, 2006

Ogata Y, Matono K, Nakajima M, Sasatomi T, Mizobe T, Nagase H, Shirouzu K: Efficacy of the MMP inhibitor MMI270 against lung metastasis following removal of orthotopically transplanted human colon cancer in rat. *Int J Cancer*, 118:215-221, 2006

Ogata Y, Matono K, Mizobe T, Ishibasi N,

Mori S, Akagi Y, Ikeda S, Ozasa H, Murakami H, Shirouzu K. The expression of vascular endothelial growth factor determines the efficacy of post-operative adjuvant chemotherapy using oral fluoropyrimidines in stage II or III colorectal cancer. *Oncol Rep* 2006; 15:1111-1116.

2.学会発表

小森康司、平井 孝、金光幸秀、加藤知行. 大腸sm癌の臨床病理組織学的検討?腺腫内癌成分について. 第60回日本大腸肛門病学会総会 2005

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. 大腸癌同時性肝転移の治療戦略・待機的肝切除は妥当か?・第67回日本臨床外科学会 2005

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.

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回大腸肛門病学会総会,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.

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/ヘロイコポリンと 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 宜皓

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

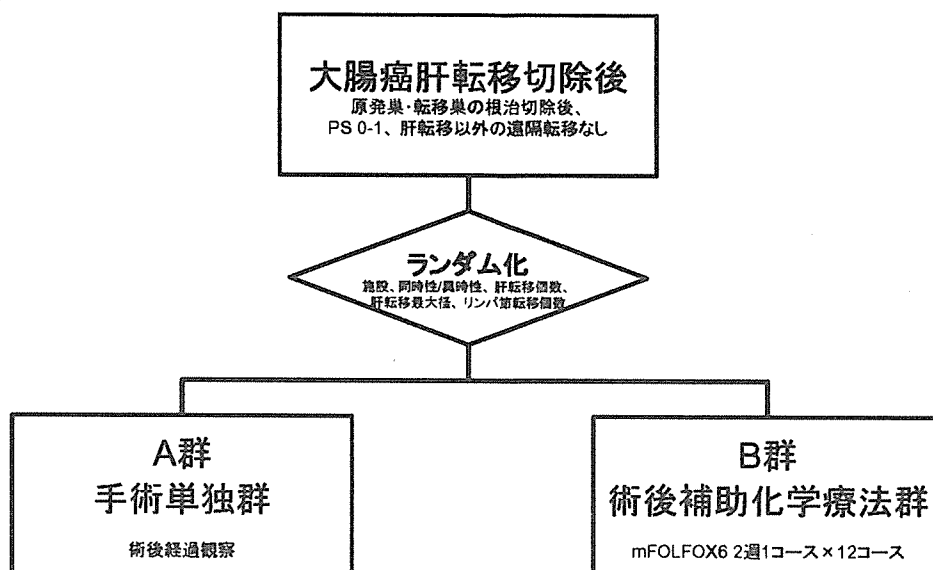
一次審査提出: 2006年 6月23日

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

大腸癌肝転移治癒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

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癒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 + 5-FU: 400 mg/m ² | 静注 (2hrs) | day1 |
| ② 5-FU: 2,400 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(GRF)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. プロトコル治療..... | 22 |
| 6.2. プロトコル治療中止・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. | 個人情報保護と患者識別 | 48 |
| 13.4. | プロトコルの遵守 | 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

大腸癌肝転移治癒切除後の患者を対象として、オキサリプラチン併用 5-FU/1-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

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で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、治癒切除が可能な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期の大腸癌で治癒切除された患者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