

200721064A

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

(H19-がん臨床-一般-024)

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 加藤 知行

平成20(2008)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. 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 …… 73

2. 大腸がん肝転移切除例の個別的予後予測モデルの開発

加藤 知行 …… 77

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

JCOG0603登録症例の詳細

島田 安博 …… 80

4. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究JCOG0603

試験不適格症例の検討

森谷 宜皓 …… 82

5. 非治癒切除、再発大腸癌手術症例に対するFOLFOX療法に関する研究

佐藤 敏彦 …… 84

6. 大腸癌肝転移に対する5FU肝動注の効果と原発部位のTS, DPD, TP, OPRT活性に関する研究

澤田 俊夫 …… 87

7. 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 …… 89

8. 下部進行直腸癌術前chemoradiotherapy症例の再発例の検討

滝口 伸浩 …… 92

9. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究

杉原 健一 …… 93

10. 大腸癌肝転移治癒切除後患者を対象とした術後化学療法の意義に関するランダム化比較試験に関する研究
赤池 信 …… 95
11. 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 …… 98
12. 大腸癌肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究
瀧井 康公 …… 101
13. 「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/1-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」に関する研究
山田 哲司 …… 104
14. 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/1-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比較試験Ⅱ/Ⅲ相試験に関する研究
石井 正之 …… 105
15. 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/1-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
山口 高史 …… 107
16. 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 …… 109
17. 大腸がん肝転移症例に対するFOLFOXの効果の検討
三嶋 秀行 …… 111
18. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究
加藤 健志 …… 112

19. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

岡村 修 …… 113

20. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

棚田 稔 …… 114

21. 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 …… 115

22. 大腸癌肝転移の肝切除後の再発形式についての検討

高橋 慶一 …… 118

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 肝転移切除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。本研究は平成 16～18 年度の厚生労働科学研究費補助金；がん臨床研究事業（H16-がん臨床-一般 032）の研究成果に基づいて行う第Ⅱ-Ⅲ相試験である。

研究計画は、肝転移治癒切除例に mFOLFOX6 療法 12 コースを加えた有用性を肝切除単独と比較するもので、肝転移切除後の肝機能に対する有害事象を知るために肝切除例を対象とした第Ⅱ相試験を行い、引き続いて第Ⅲ相試験に入る第Ⅱ-Ⅲ相試験を実施する。第Ⅱ相試験の評価項目は主評価項目：治療完遂割合、第Ⅲ相試験の評価項目は主評価項目：無再発生存期間、副評価項目：全生存期間、有害事象、再発形式である。予定登録症例数はⅡ相試験部分：1 群 33 例、計 66 例、Ⅲ相試験部分はⅡ相試験部分も合わせて 1 群 150 例、計 300 例である。

平成 19 年 2 月に日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の倫理審査委員会で研究計画が承認されたが、その後の各施設倫理審査委員会での承認が思いの外遅れ、平成 20 年 2 月によろやく 38 施設が IRB で承認を受けた。症例登録は平成 19 年 4 月から始まっているが、平成 20 年 2 月までの登録症例数は 29 例である。未だプロトコル完遂例は少ないが、平成 20 年 2 月までに急送報告を要する有害事象の報告例はない。

今後班会議等で症例集積を督促して早期にⅡ相部分の症例集積を完了し、安全性を確認してⅢ相試験の症例集積につなげるつもりである。

分担研究者・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胃科
 医長

森谷亘皓・国立がんセンター中央病院特殊
 病棟長

佐藤敏彦・山形県立中央病院手術部副部長

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外来
 部肝臓科医師

滝口伸浩・千葉県がんセンター主任医長

杉原健一・東京医科歯科大学大学院教授

赤池 信・神奈川県立がんセンター消化器
 外科部長

藤井正一・横浜市立大学附属市民総合医療
 センター准教授

瀧井康公・新潟県立がんセンター外科部長
 山田哲司・石川県立中央病院長

石井正之・静岡県立静岡がんセンター医長

山口高史・京都医療センター外科医師

大植雅之・大阪府立成人病センター副部長

三嶋秀行・国立病院機構大阪医療センター
 外科医長

加藤健志・箕面市立病院外科副部長

岡村 修・関西労災病院外科副部長

棚田 稔・国立病院機構四国がんセンター
 医長

白水和雄・久留米大学医学部教授

高橋慶一・都立駒込病院部長

A. 研究目的

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。肝転移に対しては肝切除が標準治療とされるが、その5年生存率は大体40%程度であり、肝切除後の主要再発形式である残肝再発と肺転移の制御が重要である。

従来、肝切除後の補助療法は主に残肝再発の予防を目的として5-FUを主体とした肝動注療法が行われてきたが有用性は認められていない。最近、肝動注療法+全身化学療法の研究が報告されているが、動注療法の治療完遂率は低く、やはり有用性は認められていない。EORTCでは切除可能肝転移例について、欧米で標準治療とされるFOLFOX療法の術前+術後補助化学療法の有用性を検証するランダム化比較試験が2000年から行われ2007年にその研究結果が報告されたが、術前投与による切除率の向上やITT解析による生存率の向上は認められず、一方術前投与による肝切除後の合併症が高頻度に見られた。

上述のように肝転移切除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。本研究の目的は、大腸がん肝転移切除例に対する術後再発抑制を目的とした新規抗癌剤であるオキサリプラチンを含んだ5FU+LV+オキサリプラチン(mFOLFOX6)療法の安全性と術後5年時点での生存率上での臨床的有用性を検証することである。

B. 研究方法

肝転移切除後の肝機能に対する有害事象を知るために肝切除例を対象とした第II相試験を行い、引き続いて第III相試験に入る

第II-III相試験を実施する。

[mFOLFOX6療法]

オキサリプラチン 85mg/m², 2時間で点滴静注(第1日目)

L型ロイコボリン 200mg/m², 2時間で点滴静注(第1日と2日目)

5FU400mg/m²を急速静注,その後

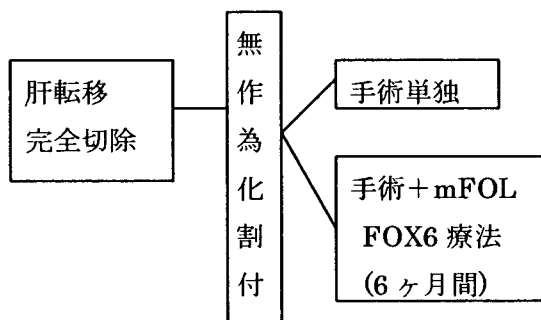
5FU2400mg/m²を46時間で静注

(第1日目と2日目)

以上を2週毎に繰り返す。

[第III相試験のデザイン]

- 1) 肝切除の方法: 局所切除か系統切除か、肝所属リンパ節郭清の有無は問わない。
- 2) 薬剤の投与: 下記の2治療群のいずれかに無作為割付を行う。層別化因子は施設、肝転移時期、肝転移個数、肝転移最大径、原発巣リンパ節転移個数とする。



mFOLFOX6療法は2週を1サイクルとし、12サイクル実施。

両群とも登録後5年間経過観察。

再発が確認された時点で試験を終了しても良い。

[第II相試験の評価項目] 主評価項目: 治療完遂割合。

[第III相試験の評価項目] 主評価項目: 無再発生存期間, 副評価項目: 全生存期間, 有害事象, 再発形式。

[予定登録症例数] II相試験部分: 1群33例, 計66例

Ⅲ相試験部分：Ⅱ相試験部分も合わせて1群 150 例，計 300 例

〔研究体制〕本研究の対象は前治療のない肝転移治癒切除例と比較的稀な症例であり，1施設で1年間に遭遇する機会は少ない。そこで班員 20 施設のみでなく日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）38 施設の協同研究として登録期間である3年の間に300例を集積することを目指す。

〔年次計画と進捗状況〕平成19年2月に日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の倫理審査委員会で研究計画が承認された。

年次計画では，平成19年度は肝転移完全切除例について mFOLFOX6 の第Ⅱ相試験部分の 66 例を早期に集積して安全性を検証し，引き続いて第Ⅲ相試験の症例登録を行う。

平成20年度，21年度は第Ⅲ相試験の症例集積に努める。登録終了後5年間経過観察する。

C. 研究結果

平成19年2月に日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の倫理審査委員会で研究計画が承認された。

平成19年度の進捗状況は，JCOG で承認が得られた後に各参加施設は施設倫理審査委員会の審査を受け，承認後に登録を開始する予定であったが，各施設倫理審査委員会での承認が思いの外遅れ，平成20年2月によりやく38施設が IRB で承認を受けた。

症例登録は平成19年4月から始まっているが，平成20年2月までの登録症例数は29例である。4月から12月までの月間登録数は2～3例で施設登録が増えても比例して増えるような状態になっていなかったが，平成20年1月，2月の2ヶ月間では9例が登録されており，今後登録症例数の増

加が期待できる。

症例集積について当初計画時点（平成19年9月）では，参加施設での年間適格症例数は343例，内30%（103例）が登録されると計画していたが，平成19年9月に再度アンケートを行ったところ，適格症例数は195例，約半数であり，しかもその13%（25例）しか登録されていなかった。

不適格の理由としては，他院で FOLFOX 療法，肝動注療法，ラジオ波凝固療法などの治療を受けてから肝切除のために送られてくる，肝転移以外の転移がある，原発巣に対して根治度 A の手術がされていない，再肝切除例，重複がん，高齢などが挙げられた。

未だプロトコール完遂例は少ないが，平成20年2月までに急送報告を要する有害事象の報告例はない。

D. 考察

肝転移切除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。本研究は平成16～18年度の厚生労働科学研究費補助金；がん臨床研究事業（H16・がん臨床一般032：主任研究者 加藤知行）の研究成果に基づいて行う第Ⅱ・Ⅲ相試験であり，肝転移切除例に対して本邦で行える最新の全身化学療法（FOLFOX6）を術後に追加する臨床的意義を検証する。このような臨床試験は今まで試みられておらず，転移性大腸がんの予後改善のための治療法評価として極めて重要である。

FOLFOX 療法は欧米では進行大腸癌に対する標準治療となっているが，本邦ではオキサリプラチンが未承認のため使用経験がなかった。そこで H16・がん臨床一般032では，平成17年4月にオキサリプラチンが保険適応になるのを待って大腸癌転移・再

発例を対象として FOLFOX6 療法の第 II 相試験を行った。その結果を基にオキサリプラチンの投与量は保険承認用量である 85mg/m²とした (mFOLFOX6 療法)。肝切除に FOLFOX 療法を行った時の有害事象に関する第 II 相試験の報告はなく、本研究では肝転移切除後の肝機能に対する有害事象を知るために肝切除例を対象とした第 II 相試験を行い、引き続いて第 III 相試験に入る第 II-III 相試験を実施する計画を立てた。

本研究の対象は前治療のない肝転移治癒切除例と比較的稀な症例であり、1 施設で 1 年間に遭遇する機会は少ない。そこで班員 20 施設のみでなく日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) 38 施設の協同研究として登録期間である 3 年の間に 300 例を集積することを目指した。年次計画では、平成 19 年度は肝転移完全切除例について mFOLFOX6 の第 II 相試験部分の 66 例を早期に集積して安全性を検証し、引き続いて第 III 相試験の症例登録を行う予定だったが今年度は期待した症例登録数を上げることができなかった。今年度の症例集積が遅かった理由として；

1) 参加施設での施設 IRB の承認を得るのに月数がかかったこと。

2) 当初見込んでいた各施設での適格例が実際に研究を開始してみると半数と減少していること。

3) 中心施設で今年度早期に IRB で計画が承認された愛知県がんセンター

中央病院や国立がんセンター中央病院でも初期に予想した登録証例数

の 4 割位しか登録できなかったこと。などが挙げられる。中間報告した 12 月までの症例集積状況は毎月 2 例前後だったが、その後 IRB 承認施設は 1 施設増えて 38 施設となり、予定全施設が登録可能となった。

1 月-2 月の 2 ヶ月間の集積症例数は 9 例と増加しているため、今後登録数の増加を期待している。

今後班会議等で症例集積を督促して早期に II 相部分の症例集積を完了し、安全性を確認して III 相試験の症例集積につなげるつもりである。

E. 結論

大腸癌肝転移治癒切除例に対する FOLFOX6 の有用性を検証する第 II/III 相試験を平成 19 年 4 月から開始した。

研究計画が参加 38 施設の各 IRB で承認されるのが遅れ、平成 20 年 2 月に全施設で承認を得ることが出来た。

登録症例数は平成 20 年 2 月までで 29 例と少なかった。

未だプロトコール完遂例は少ないが、平成 20 年 2 月までに急送報告を要する有害事象の報告例はない。

今後班会議等で症例集積を督促して早期に II 相部分の症例集積を完了し、安全性を確認して III 相試験の症例集積につなげるつもりである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 小森康司, 平井 孝, 金光幸秀, 加藤知行. 大腸 a1, a2 癌の臨床病理学的検討-癌垂直浸潤の評価 (第 64 回大腸癌研究会優秀発表賞) 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 NOW 2007 医薬ジャーナル 2007;124-133

2) Ohashi K, Nakanishi H, Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y, Koike M, Fujiwara M, Yamamura Y, Tatematsu M, Nakao A, Kato T. Intraoperative quantitative detection of CEA mRNA in the peritoneal lavage of

- gastric cancer patients with trancription reverse-transcription concerted(TRC) method. A comparative study with real-time quantitative RT-PCR. Anticancer Reserch 2007;27:2769-2778
- 3) Hara M, Hirai T, Nakanishi H, Kanemitsu Y, Komori K, Tatematsu M, Kato T . Isolated tumor cell in lateral lymph node has no influences on the prognosis of rectal cancer patients. Int J Colorectal Dis 2007; 22; 911-917
- 4) Shimizu Y, Yasui K, Sano Tsuyoshi, Hirai T, Kanamitsu Y, Komori k, Kato T , Treatment strategy for synchronous metastases of colorectal cancer : is hepatic resection after an observation interval appropriate? Langenbecks Arch Surg ; 2007: 392;535-538
- 5) Sakamoto J, Hamada C, Yoshida S, Kodaira S, Yasutomi M, Kato T, Oba K, Nakazato H, Saji S, Ohashi Y, An individual patient data meta-analysis of adjuvant therapy with uracil-tegafur(UFT) in patients with curatively resected rectal cancer. British Journal of Cancer. 2007; 96: 1170-1177
- 6) Hara M, Nakanishi H, Jun Q, Kanemitsu Y, Tatematsu M, Hirai T, Kato T , Comparative analysis of intraperitoneal minimal free cancer cells between colorectal and gastric cancer patients using quantitative RT-PCR: possible reason for rare peritoneal recurrence in colorectal cancer. Clin Exp Metastasis 2007; 27: 179-189
- 7) 加藤知行, 大腸癌肝転移に対する手術療法. FOCUS on ONCOLOGY 2007; 7: 1-4
- 8) 加藤知行, 平井孝、清水泰博、金光幸秀、小森康司, 肝転移を伴う Stage IV大腸癌の治療方針. 外科治療 2007; 96: 984-991
- 9) 加藤知行, 平井 孝、金光幸秀、小森康司, 腹会陰式直腸切断術-出血させない手術操作に重点をおいて-. 手術 2007; 61(8): 1139-1145

2. 学会発表
なし

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。

2007年9月20日

審査結果報告書

厚生労働省がん研究助成金
指定研究班（17指-1,2,3,4,5）等による JCOG 研究
JCOG0603 研究代表者
加藤知行 先生

Cc: JCOG 大腸がん外科グループ代表者 森谷亘皓 先生
JCOG0603 研究事務局 清水泰博 先生
JCOG データセンター長 福田治彦 先生
JCOG 代表者 西條長宏 先生

*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/1-ロイコボリンと
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」

におけるプロトコール改訂（DSMC-RP-0714, 2007年8月15日受取り）は、効果・安全性評
価委員会事務局による審査で 承認 となりましたのでお知らせ致します。

なお、プロトコールカバーページに JCOG 効果・安全性評価委員会の承認日および発効日を
記載したプロトコール最新版（紙媒体と電子ファイル）を、JCOG 運営事務局にご提出下さい。

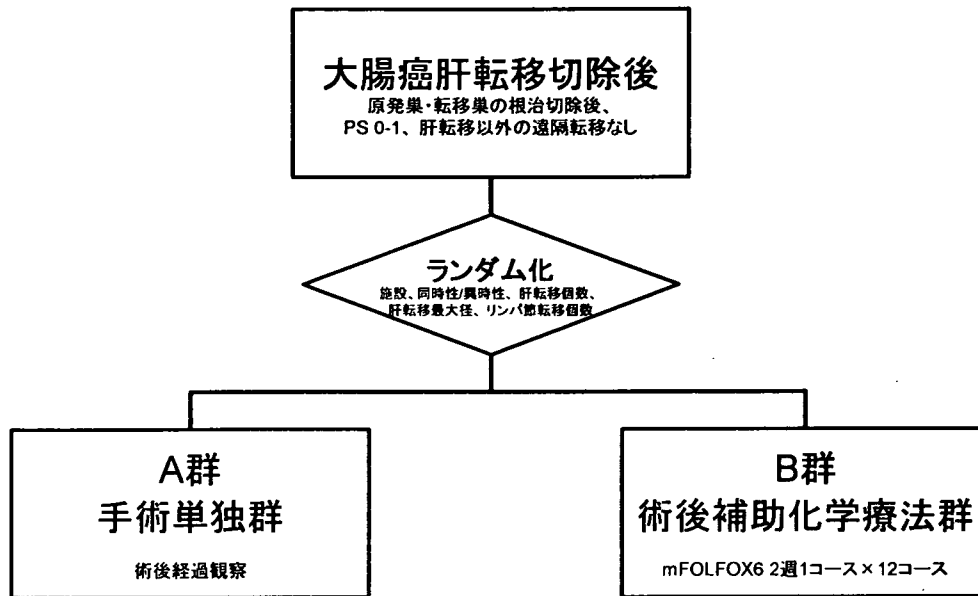
効果・安全性評価委員会

副委員長

久保田 登^あ

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/l-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 + l-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(B群のみ)	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/運営事務局	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/l-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

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く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¹⁷⁾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っていない場合でも、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、二つの術式の間で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的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。