

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、活性代謝産物である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AIO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。Maindault-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46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Maindault-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期の結腸癌対

象とした術後補助化学療法と比較試験でも FOLFOX6 のオキサリプラチンを 85 mg/m²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(厚労省科学研究費 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/m²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

プロトコル治療終了後、再発を認めるまでは後治療は行わない。また、本試験の対象に対する標準治療は手術単独であるため、プロトコル治療を中止した場合も再発までは、いかなるレジメンの補助化学療法も行わない。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(100mg/m²) 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(100mg/m²)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 85mg/m²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

一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。

② 第Ⅲ相試験部分:無病生存期間

本試験では、以下の理由によって無病生存期間を primary endpoint として採用した。

i) 無病生存期間が全生存期間のサロゲートエンドポイントとなること。

Daniel J.³⁰⁾らは、術後補助化学療法 18 試験の 20,898 名を対象とした無病生存期間と全生存期間の相関についての研究を行った。その結果、5 年時点の無病生存期間は 3 年時点の全生存期間と相関があり(相関係数 0.89)、無病生存期間を primary endpoint とした場合も、全生存期間を primary endpoint とした場合とほぼ同じ結果を得られると報告している。本試験では全生存期間でも試験治療群が上回ることを期待されるが、上記の理由に加えて、無病生存期間をサロゲートエンドポイントとして用いることで、全生存期間と同様の結果が早期に得られることが期待される。

ii) 無病生存期間が真のエンドポイントである可能性がある。

肝転移切除後の主な再発形式は、残肝再発や肺転移などの血行性転移である。残肝再発や二次性肺転移再発においても再切除にて治癒切除が可能であれば治療の第1選択は再切除であり、再々発が切除できなかった場合は致命的であり、肝不全や呼吸困難などの辛い症状を患者に与えるため、全生存期間でなくとも無病生存期間で差があった場合には臨床的に意味のある差として解釈できる。そのため、無病生存期間が全生存期間と同様に真のエンドポイントである可能性がある。

iii) 二次がん(原発性肺がん)と肺単独再発の鑑別が困難(二次がんをイベントとする理由)

大腸がん肝転移完全切除後の再発形式では、2.1.4.で示したように残肝再発 41~49%について肺転移が 20~30%に認められる。肺転移単独で再発した場合、原発性肺がんとの鑑別が難しく、(少ない二次がんをあえて鑑別し・除外する)無再発生存期間とするよりも、二次がん(second primary cancer)と再発を両方イベントとして取り扱う無病生存期間を用いる方が適切と考えた。

2) Secondary endpoints

第Ⅱ・Ⅲ相部分共通:全生存期間、有害事象、再発形式

全生存期間は、真のエンドポイントであり臨床的な意味が大きいため secondary endpoint とした。

有害事象は安全性の secondary endpoint である。

再発形式は主な再発である残肝再発、肺転移再発およびその他の再発として部位を記載する。

2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

1. 第Ⅱ相部分の臨床的仮説と登録数設定根拠

術後Ⅲ期の結腸+直腸癌に対して5-FU+LVの術後補助化学療法の比較試験である、JCOG0205の2005年後期モニタリング時点での静注群のプロトコル治療完遂の割合は約78%(473/613プロトコル治療完了/プロトコル治療完了 or 中止)である。ただし、治療中止は治療完了よりも早く報告されるために最終的な治療完了の割合はさらに高くなると予想される。

本試験の対象集団は、1)JCOG0205の対象に比べて肝転移を伴う進行した患者である、2)5-FU+LVに比べてmFOLFOX6の毒性が強いなどの理由により9コース完遂割合はJCOG0205よりも低いことが予想される。そのため、期待9コース完遂割合を70%と設定した。ただし、9コース完遂割合が50%を下回るようであれば、complianceの低さから術後補助化学療法としては不適切であり、また第Ⅲ相試験を行ったとしても術後補助化学療法群が手術単独群に比べて5年無病生存割合で12%以上上回ることは難しいと考えられたために閾値9コース完遂割合を50%と設定した。

以上のパラメータを用いて後述(12.2.2)する考察に基づいて必要登録数を計算し、術後補助化学療法群で39名(両群計78名)を第Ⅱ相部分の予定登録数とした。

2. 第Ⅲ相部分の臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験の主たる研究仮説は「試験治療(肝転移切除後のmFOLFOX6療法)群の無病生存期間が標準治療(手術単独)群に対して有意に上回った場合、肝転移切除+mFOLFOX6療法をより有用な治療法と判断する」である。

本試験の標準治療群の5年無病生存割合はあまり報告がないが、Kemenyらのランダム化比較試験²⁰⁾の外科的切除単独群の4年の無病生存割合が25%であり、それとほぼ同等か(手術の質が我が国の方が高いと考えられることを考慮すると)若干よいと考えられるため5年無病生存割合で25%と設定した。本試験

では、試験治療群での5年無病生存割合として10～12%の上乗せ効果を期待することとし、両群の無再発生存期間の真の差が5年生存割合で10～12%に相当する差より小さければ、mFOLFOX6の毒性などとのリスク/ベネフィットバランスを考慮して臨床的に意義なしと判断することとした。

以上のパラメータを用いて後述(「12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間」参照)する考察に基づいて必要登録数を計算し、登録期間3年、追跡期間5年として、両群計300名を予定登録数とした。

2.4.4. 患者登録見込み

本試験に参加予定のJCOG大腸がん外科グループ参加38施設において本プロトコルの適格規準に合致する患者数は年間368名だった。その内30%の患者が登録されるとして年間110名、3年間で300名の患者の登録が可能である。

JCOG0205、JCOG0212、JCOG0404にて術後補助化学療法終了後に、肝転移のみで再発した場合は本試験の適格規準(異時性肝転移)を満たす。

JCOG0212、JCOG0404は全生存期間をprimary endpointとするため、本試験に参加することによってこれらの試験結果に影響することは否定できないが以下の理由によりその影響は少ないと考えられる。

1. 術後補助化学療法時点と再発時点で期待される生存期間が大きく異なることから、再発後の生存期間の差が、術後補助化学療法および手術の比較に対して与える影響は少ないと考えられる。
2. これら3試験はいずれも非劣性試験であり、両群間の有効性が大きく変わることはないと考えられ、再発は両群でほぼ同様に発生することが予想されるため、3試験に登録され、かつ本試験への参加する患者の割合が3試験の標準治療群と試験治療群とで恣意的に偏る可能性は少ないと考えられる。

また、安全性の面から考えても、手術療法および術後補助化学療法と、再発後の化学療法の試験である本試験の間には一定以上の期間が空くため、前試験が本試験での安全性に悪影響をおよぼす可能性は少ないと考えられる。

上記より、JCOG0205、JCOG0212、JCOG0404に参加している患者の本試験への登録を許容する。

2.4.5. 割付調整因子設定の根拠

1. 施設

登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施設での調整はJCOGにおける標準となっている。

2. 同時性肝転移/異時性肝転移

2.1.2.2で述べたように、同時性肝転移と異時性肝転移の予後はほぼ同等と考えられる。しかし、同時性肝転移切除の方法(他の肝転移が出現するかどうかの観察期間において切除するかどうか)などによって予後が異なる可能性もあるため、割り付け調整因子とした。

また、2.1.5.で示した予後因子について、グループ内での検討を経て以下を割り付け調整因子として採用することとする。

3. 病理組織学的所見における肝転移個数(3個以下/4個以上)
4. 切除標本上の肝転移最大径(5 cm未満/5 cm以上)
5. 病理組織学的所見における原発巣リンパ節転移個数(不明/3個以下/4個以上)

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

本試験で用いる薬剤はいずれも保険適応承認が得られているものであり、いずれの群の治療法も日常保険診療として行われる治療法である。また、試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

2.3.2.で述べたリスクが本試験に参加することによる危険と不利益になる。

これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「4. 患者選択規準」、「6.3. 治療変更規準」、「6.4

併用療法・支持療法」などがグループ内で慎重に検討されている。また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年 2 回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には JCOG の「臨床安全性情報取扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

施設(医療機関)に対する注意事項

「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」で記載するように、可能性は低いと考えられるが、事後的にオキサリプラチンの使用が保険査定を受ける可能性がある。しかし、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(医療機関)の損失となる。実際に施設の損失が発生した場合には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 および医療機関の長の承認を得ること。

2.6. 本試験の意義

従来、肝転移切除後の補助療法は主として残肝再発予防の目的で肝動注療法が行われてきたが、その有効性も証明されておらず、肺転移などの血行性転移を防ぐことができないため延命効果を得ることはできなかった。本試験は観点を变えて、肝転移治療切除後の患者に対して最新の全身化学療法を追加する臨床的意義を検証する。肝転移治療切除後の補助化学療法としての全身化学療法の有効性を検証することは臨床的に極めて意義深いものとする。

本試験の結果、試験治療群の有用性が示されれば、mFOLFOX6 が治療切除後の標準治療として確立される。

2.7. 附随研究

本試験の附随研究として、以下の研究を計画している。

2.7.1. オキサリプラチンの効果・有害反応などに関連するバイオマーカーに関する附随研究

オキサリプラチンの累積投与量が 800 mg/m^2 になると Grade 3 の感覚性末梢神経障害が 15% 出現し、患者の QOL が著しく損なわれることが知られている。このような末梢神経障害に対して有効な予防法・治療方法は確立していない。そこで FOLFOX 療法が有効なサブpopulation・無効なサブpopulation および神経障害や重篤な有害事象が出現するサブpopulation を区別することができるようなバイオマーカーを確立することにより、個別化薬物療法を行うことが可能となり、薬物療法による有害事象の低減など、より適正な投薬が可能になることが期待される。そこで将来の個別化治療につながるバイオマーカーの探索を目的として、手術単独群と術後補助化学療法群の肝転移切除標本および末梢血リンパ球を用いて遺伝子多型の網羅的解析および DNA マイクロアレイによる発現解析などを行う研究を計画している。本附随研究については別途附随研究に関するプロトコールを作成する。本附随研究では遺伝子多型の網羅的解析を行うことからゲノム指針および JCOG 検体解析研究ポリシーに準拠してプロトコールおよび手順書を作成する。(詳細については 15.1.参照)

2.7.2. mFOLFOX6 による肝障害の病理学評価に関する附随研究

術前化学療法を行った患者では術前化学療法なしの患者に比べて、肝類洞閉塞 (hepatic sinusoidal obstruction) や脂肪肝炎 (Steatohepatitis) が増加することが知られ、特に脂肪肝炎によって術後合併症が増加することが示唆されている。しかし、これまで mFOLFOX6 による補助化学療法中もしくは補助化学療法後の肝障害について詳細に調べられた前向き研究はない。そこで本研究の附随研究として B 群で残肝再発がおり、再肝転移切除を受けた患者 (B 群再切除例) を対象として mFOLFOX6 に伴う肝障害に関する以下の探索的研究を行うこととする。

附随研究概要

1. mFOLFOX6 による肝障害発生についての前向き調査
2. 肝障害発生の予測因子の探索
3. 再肝転移切除後の肝機能、術後合併症に対する mFOLFOX6 の影響についての検討

本附随研究については、別途附随研究に関するプロトコールを作成する。(詳細については、15.2.参照)

3. 本試験で用いる規準・定義

本プロトコルでの表記は、臨床病期分類、組織学的病期分類は「TNM分類第6版(UICC、2002年版)³¹⁾」、根治度分類、切除標本の扱いは「大腸癌取扱い規約第7版³²⁾」に従う。ただし直腸癌の閉鎖リンパ節(283)、総腸骨リンパ節(273)と外腸骨リンパ節(293)は所属リンパ節とする。

3.1. 病期分類規準

3.1.1. 大腸癌原発巣の臨床病期分類(TNM分類)

T-原発腫瘍

- TX 原発腫瘍の評価が不可能
 T0 原発腫瘍を認めない
 Tis 上皮内癌 (carcinoma in situ) : 上皮内腫瘍または粘膜固有層に浸潤
 T1 粘膜下層に浸潤する腫瘍
 T2 固有筋層に浸潤する腫瘍
 T3 固有筋層を越え、漿膜下層または腹膜被膜のない傍結腸あるいは傍直腸組織に浸潤する腫瘍
 T4 直接他臓器、または他組織に浸潤する腫瘍、および/または臓側腹膜を貫通する腫瘍

N-所属リンパ節*

- NX 所属リンパ節転移の評価が不可能
 N0 所属リンパ節転移なし
 N1 1~3個の所属リンパ節
 N2 4個以上の所属リンパ節
 * 短径8mm以上をリンパ節転移陽性とする

M-遠隔転移

- MX 遠隔転移の評価が不可能
 M0 遠隔転移なし
 M1 遠隔転移あり

表 3.1.1. 病期分類

病期	T-原発腫瘍	N-所属リンパ節	M-遠隔転移
0期	Tis	N0	M0
I期	T1,T2	N0	M0
IIA期	T3	N0	M0
IIB期	T4	N0	M0
IIIA期	T1,T2	N1	M0
IIIB期	T3,T4	N1	M0
IIIC期	Tに関係なく	N2	M0
IV期	T, Nに関係なく		M1

pTNM 病理学的分類

pT、pN、pMの各分類はT、N、Mの各分類に準じる。

pN0と判定するには、通常の所属リンパ節郭清で、12個以上のリンパ節を組織学的に検索する。*

通常の検索個数を満たしていなくても、すべてが転移陰性の場合には、pN0に分類する。*

リンパ節構造が残っていない節外転移に関しては、明らかな静脈浸潤と判断できる場合は静脈浸潤としてリンパ節転移とはせず、それ以外の場合にはリンパ節転移として扱う。

* 上記が、TNM分類第6版の公式訳であるが、リンパ節の検索が12個未満の場合に、pN0とすべきかどうかについて解釈が分かれる記載となっている。そのため、本試験では「検索個数が12個未満であっても転移陰性の場合にはpN0に分類する」とこととする。

3.1.2. 手術治療後の癌遺残

- RX : 癌遺残に関して判定できない
 R0 : 癌の遺残がない
 R1 : 癌はとりきれたが、切除標本の切離端または外科剥離面に癌が露出している
 R2 : 明らかな癌の遺残がある

注: 肝転移や肺転移、腹膜播種があっても、それらがとりきれた場合は R0 である。

原発巣と転移巣の同時切除など、複数の病変を切除した場合は、それぞれの病変の癌遺残を判定し、その程度が高いものとする。

肝切除標本の切離端または外科剥離面に腫瘍が露出しているも、腫瘍が被膜で覆われているものは R0 と見なす。

3.1.3. 手術の根治度

根治度 A (Cur A) : Stage 0、Stage I、Stage II、Stage III で R0 の場合

根治度 B (Cur B) : R1 または Stage IV で R0 の場合

根治度 C (Cur C) : R2 の場合

* なお、大腸がん取扱い規約では規定されていないが、Stage IV で R1 の場合は本試験では根治度 C として扱う。

注: 肉眼的判定であれば、sR0、sR1、sR2 とする。

組織学的判定であれば、pR0、pR1、pR2 とする。

3.2. 病理組織学的分類

本試験の対象は網掛け部分

1. 良性上皮性腫瘍
2. 悪性上皮腫瘍
 - ・腺癌 Adenocarcinoma
 - 乳頭腺癌 Papillary adenocarcinoma (pap)
 - 管状腺癌 Tubular adenocarcinoma (tub)
 - 高分化 Well differentiated type (tub1)
 - 中分化 Moderately differentiated type (tub2)
 - 低分化腺癌 Poorly differentiated adenocarcinoma
 - 充実型 Solid type (por1)
 - 非充実型 Non-solid type (por2)
 - 粘液癌 Mucinous adenocarcinoma (muc)
 - 印環細胞癌 Signet-ring cell carcinoma (sig)
 - ・内分泌細胞癌 Endocrine cell carcinoma (ecc)
 - ・腺扁平上皮癌 Adenosquamous carcinoma (asc)
 - ・扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma (scc)
 - ・その他の癌 (Miscellaneous carcinomas)
3. カルチノイド腫瘍
4. 非上皮性腫瘍
5. リンパ腫
6. 分類不能の腫瘍
7. 転移性腫瘍
8. 腫瘍様病変

3.3. 同時性肝転移、異時性肝転移

本試験では、同時性肝転移、異時性肝転移を以下のように定義する。

1. 同時性肝転移: 原発巣に対する手術を行った時点で肝転移が診断されていた。
2. 異時性肝転移: 原発巣に対する手術を行った時点で肝転移は診断されておらず、術後に肝転移が診断された。

4. 患者選択規準

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。

臨床病期分類および組織学的病期分類は「TNM分類第6版(UICC 2002年版)」、根治度分類は「大腸癌取扱い規約第7版」に従う。ただし直腸癌の閉鎖リンパ節(283)、総腸骨リンパ節(273)と外腸骨リンパ節(293)は所属リンパ節とする。

4.1. 適格規準(組み入れ規準)

- 1) 肝転移切除後の病理診断にて、肝病変が組織学的に大腸癌の肝転移(腺癌のいずれか:3.2.参照)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。すなわち、以下のいずれかに該当する。
 - i) 同時性肝転移(3.3.参照)の場合:術前の画像診断にて肝転移以外の他臓器転移が認められず術後の癌遺残度がR0(3.1.2.参照)と判断される。(原発巣と肝転移を2期的に手術した場合は、肝転移切除を行った時点で根治度を判定する。)

※肝切除標本の切離端または外科剥離面に腫瘍が露出しているも、腫瘍が被膜で覆われているものはR0と見なす。
 - ii) 異時性肝転移(3.3.参照)の場合:原発巣に対して根治度A(3.1.3.参照)の手術が行われ、肝転移のみで初回再発し、肝転移切除にて肉眼的に遺残なく切除された(術後病理診断にて切除断端が陰性)と判断されている。初回肝転移切除後の再肝転移再発に対する再肝転移切除した患者は不適格。
- ii) いずれの場合も、術前門脈閉塞術を行っていても良い。
- 3) 登録前4週間以内の以下のi) ii)の検査にて(切除済みの)肝臓以外の遠隔転移・再発を認めない。直腸癌の場合はiii)を追加する。
 - i) 胸部CT(5 mm スライス) (単純・造影いずれでも可)
 - ii) 上腹部造影CT(5 mm スライス)*もしくは上腹部MRI(5 mm スライス)
 - iii) 骨盤造影CT(5 mm スライス)*もしくは骨盤MRI(5 mm スライス)

*:造影剤アレルギーの場合は単純CTで可
- 4) 以下のi)~ii)の場合以外の化学療法(肝動注を含む)・放射線療法の既往がない。
 - i) オキサリプラチンを含まない術後補助化学療法の抗がん剤最終投与日から登録日までに3ヵ月以上経過している。
 - ii) 直腸癌に対する、オキサリプラチンを含まない化学放射線療法もしくは放射線単独療法から登録日までに3ヵ月以上経過している。(最終抗がん剤投与日もしくは最終放射線照射日のいずれか遅い方を起算日とする。)
- 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(肝転移切除時の併用も含む)がない。
- 6) 肝転移切除後、42~70日である。(登録6週間前もしくは10週間前の同一曜日の手術は許容する)
- 7) 登録時の年齢が20歳以上75歳以下である。
- 8) PS(ECOG)が0,1のいずれかである。
- 9) 下記の検査所見をすべて満たす。(登録前7日以内の最新の検査値を用いる。登録日の1週間前の同一曜日は許容する)
 - ① 白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$
 - ② 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
 - ③ GOT ≤ 100 IU/L
 - ④ GPT ≤ 100 IU/L
 - ⑤ T.Bil ≤ 1.5 mg/dL
 - ⑥ Cr ≤ 1.2 mg/dL
- 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。

4.2. 除外規準

- 1) 重複がん患者(同時性重複癌および異時性重複がん。ただし、局所治療により治癒と判断されるあらゆる臓器の上皮内がんまたは粘膜内癌相当の病変は登録可能。)
- 2) 妊娠中・妊娠の可能性がある、または授乳中の女性
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) フルシトシン(アンチコル[®])、フェニトイン(アレビアチン[®]、ヒダントール[®]、フェニトイン N[®])、ワルファリンカリウム(ワーファリン[®])の継続使用が必要である。
- 6) インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併している。
- 7) Grade 2 以上の「下痢」あるいは「神経障害:感覚性」を有する。

5. 登録・割付

5.1. 登録の手順

対象患者が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ことを確認し、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、データセンターに電話連絡または登録適格性確認票をFAX送信する。

患者登録の連絡先と受付時間

JCOG データセンター

TEL: 03-3542-3373

FAX: 03-3542-3374

平日 9～17 時(祝祭日、土曜・日曜は受け付けない)

患者選択規準に関する問い合わせ先

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

(研究事務局が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

E-mail: ykanemit@aichi-cc.jp

5.1.1. 登録に際しての注意事項

- 1) プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) 電話登録の場合、2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターに送付(郵送、FAX など)する。
- 3) 登録適格性確認票の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- 4) データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。電話連絡の場合は登録番号の通知をもって、FAX 登録の場合は登録確認通知の送付をもって登録とする。
- 5) 登録されると「登録確認通知」がデータセンターから FAX にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。
- 6) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、1 度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号、割付群)を採用する。
- 7) 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。
- 8) 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。施設の病院情報システムで採用している体表面積計算式が JCOG 採用の計算式(Dubois 式: 体表面積(m²) = 体重(kg)^{0.425} × 身長(cm)^{0.725} × 71.84 ÷ 10000)と異なる場合には、施設の病院情報システムによる投与量と JCOG 採用の計算式による投与量に相違がみられるが、その場合にどちらの投与量を採用するかは施設研究責任者が決定する。
- 9) データセンターから伝える薬剤投与量は、小数点以下を切り捨てた値とする。

5.2. ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割り付けられる。

ランダム割り付けに際しては、①施設、②同時性肝転移・異時性肝転移(同時性/異時性)、③病理組織学的所見における肝転移個数(3 個以下/4 個以上)、④切除標本上の肝転移最大径(5 cm 未満/5 cm 以上)、⑤病理組織学的所見における原発巣リンパ節転移個数(不明/3 個以下/4 個以上)で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。

6. 治療計画と治療変更規準

6.1. プロトコール治療

プロトコール治療は以下のとおり。

A 群: 手術単独群

B 群: 術後補助化学療法群

肝転移切除術後 56～84 日にプロトコール治療を開始する。

(登録は肝転移切除後 42～70 日)

なんらかの理由で開始が、肝転移切除後 55 日以前もしくは肝転移切除術後 85 日以降になった場合は、その理由を治療経過記録用紙に記載する。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。

登録後、治療開始までに臨床検査値などが悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコール治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。「6.3.1.コース開始規準」は登録後 14 日以内にプロトコール治療を開始した場合は第 1 コース開始時には適用しない。プロトコール治療開始が登録後 15 日以降になった場合は「6.3.1.コース開始規準」を満たすことを確認の上、プロトコール治療を開始する。

6.1.1. A 群: 手術単独群

登録後、再発が認められるまで無治療で観察する。(登録時点でプロトコール治療は完了)
再発後の後治療は規定しない。

6.1.2. B 群: 術後補助化学療法

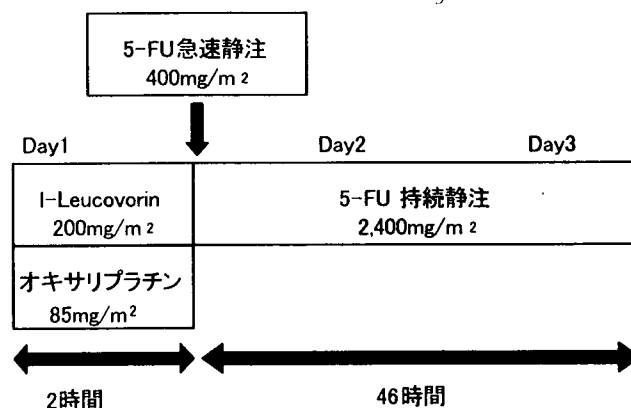
以下のレジメンを 14 日 1 コースとして 12 コース施行する。

投与順は以下の、①②同時投与→③→④の順とする。

表 6.1.2.

	薬剤	商品名	用量 (mg/m ²)	投与方法/投与時間	投与日
①	オキサリプラチン	エルプラット [®]	85	静注/ 2 時間	day 1
②	I-LV	アイソボリン [®]	200	静注/ 2 時間	day 1
③	5-FU(急速静注)	5-FU [®]	400	急速静注	day 1
④	5-FU(持続静注)	5-FU [®]	2,400	持続静注/ 46 時間	day 1～3

図 6.1.2.



① オキサリプラチン投与のガイドライン

- i) オキサリプラチン 100 mg (1バイアル)あたり5%ブドウ糖溶液 50 mL (250 mL ボトルを使用)に溶解し、5%ブドウ糖溶液 250 mL のボトルに加える。それを輸液ポンプを用いて 2 時間で点滴静注する。
- ii) 咽頭喉頭感覚異常などの急性神経毒性が認められた場合には、次コースよりオキサリプラチンを減量せずに 6 時間かけて投与する。

② I-LV 投与のガイドライン

5%ブドウ糖溶液 250 mL に溶解し、輸液ポンプを用いて 2 時間で点滴静注する。

③ 5-FU 急速静注のガイドライン

急速静注は、約 3 分間での急速静注、もしくは 5%ブドウ糖溶液 50 mL に全量を溶解して全開での点滴、のいずれかの方法を用いる。

④ 5-FU 持続静注のガイドライン

- i) 持続静注は、ディスポーザブルインフューザーもしくは輸液ポンプを用いる。
- ii) 外来で持続静注を行う場合は、中心静脈ポートを留置して行う。入院の場合は末梢静脈より投与を行っても良い。ただし、末梢静脈から投与を行う場合は、5-FU を 24 時間あたり 1,000 mL 以上の輸液に溶解し、静脈炎について十分な観察を行うこと。

上記①～④すべてに該当するガイドライン

- ・体表面積は小数点第 3 位まで求め薬剤投与量を計算する。
- ・体表面積から計算された投与量に対し、5-FU は 50 mg (1 mL) 単位で、I-LV は 25 mg 単位で、オキサリプラチンは 5 mg 単位で切り捨てて、実際の投与量を決定する。ただし、薬剤投与量は±10%を許容範囲とする。
- ・体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。
- ・治療開始後に体重変動があった場合も、投与量の再計算を行わない。

6.2. プロトコール治療中止・完了規準

6.2.1. プロトコール治療完了の定義

A 群:登録割付をもってプロトコール治療完了。

B 群:12 コースの術後補助化学療法が終了。

6.2.2. プロトコール治療中止の規準(B 群のみ)

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- ① 治療開始後に再発が認められた場合
- ② 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - 1) Grade4 の非血液毒性が認められた場合
(非血液毒性:CTCAE v3.0「血液/骨髄」区分以外の有害事象)
 - 2) 有害事象により次コース開始が 14 日を超えて遅延した場合
 - 3) 治療変更規準(6.3.)でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合
 - 4) 有害事象により減量が-1 レベルを超えてさらに必要となった場合
 - 5) 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医が中止が必要と判断した場合
- ③ 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
・有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。
- ④ 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
・本人や家人の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる。
- ⑤ プロトコール治療中の死亡
・他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
- ⑥ その他、登録後治療開始前の増悪(急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった)
・プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合など

プロトコール治療中止/完了日は、プロトコール治療完了日の場合最終抗がん剤投与日 6.2.2.⑤の場合死亡日、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。

6.3. 治療変更規準(B群のみ)

以下、変更規準については次の用語を用いる。

中止：治療の一部または全部の、再開しない途中終了。

6.3.1. コース開始規準

コース開始予定日またはその前日に以下の規準をすべて満たすことを確認の上、各コースを開始する。満たさない場合には治療開始を1週単位で延期する。コース開始予定日より14日を超えても投与ができなかった場合、プロトコル治療を中止する。

- ① 好中球数 $\geq 1,500 / \text{mm}^3$
- ② 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$
- ③ GOT $\leq 100 \text{ IU/L}$
- ④ GPT $\leq 100 \text{ IU/L}$
- ⑤ T.Bil $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
- ⑥ 下痢 $\leq \text{Grade 1}$
- ⑦ 感染を疑わせる 38°C 以上の発熱がない
- ⑧ 担当医が投与不可能と判断する有害事象を認めない

注：登録後14日以内にプロトコル治療を開始した場合は第1コース開始時には適用しない。プロトコル治療開始が登録後15日以降になった場合は「コース開始規準」を満たすことを確認の上プロトコル治療を開始する。

6.3.2. 化学療法の用量レベル

表 6.3.2. 用量レベル

投与量 レベル	オキサリプラチン (mg/m^2)	I-Leucovorin (I-LV) (mg/m^2)	5-FU 急速静注 (mg/m^2)	5-FU 持続静注 (mg/m^2)
全量	85	200	400	2,400
-1	65	200	300	2,000

6.3.3. 減量規準

1) 全薬剤(オキサリプラチン、I-LV、5-FU)の減量規準

- ・前コース中に以下のいずれかに該当した場合、次コースよりすべての薬剤を-1レベルに減量する。
- ・オキサリプラチンの減量・中止規準によってオキサリプラチンのみが-1レベルもしくは投与中止となっていた場合、オキサリプラチンの用量変更は行わず、I-LVと5-FUのみ-1レベルに減量する。
- ・-1レベルに減量後、再び以下のいずれかに該当した場合はプロトコル治療を中止する。
- ・減量後、再増量は行わない。
 - ① 好中球数 $< 500 / \text{mm}^3$
 - ② 血小板数 $< 5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$
 - ③ 食欲不振・悪心・嘔吐・便秘・疲労・低ナトリウム血症・低カリウム血症・神経障害：感覚性・アレルギー反応を除くGrade3以上の非血液毒性
 - ④ 有害事象のため次コースの投与開始が8日以上延期された場合

2) オキサリプラチンの減量・中止規準

① 神経毒性

前コース中に以下の神経毒性が認められた場合、以下の規準に従いオキサリプラチンを減量/中止する。5-FUおよびI-LVは減量せずに投与を継続する。

- | | |
|--------------------|---------------------|
| ① 神経障害：感覚性 Grade 2 | →オキサリプラチンを-1レベルに減量* |
| ② 神経障害：感覚性 Grade 3 | →オキサリプラチンの投与を中止 |

* 減量後、再度 神経障害：感覚性 Grade 2 が認められた場合、更なる減量は行わず-1レベルで投与を続ける。

注：神経障害：感覚性がGrade 4となった場合は、6.2.2.②に従いプロトコル治療を中止する。

② アレルギー反応

オキサリプラチン投与後 46 時間以内に、以下のアレルギー反応が認められた場合、以下の規準に従いオキサリプラチンの投与を中止し、支持療法を実施する。

①アレルギー反応 Grade 4:	→ 6.2.2.②に従いプロトコール治療中止*1
②アレルギー反応 Grade 3:	→ 次コースよりオキサリプラチンの投与を中止*1
症状: 酸素飽和度の低下を伴う呼吸困難 や血圧の低下	5-FU およびI-LV は減量せずに投与を継続する
③アレルギー反応 Grade1-2:	→ 以下の支持療法*2を行う。
症状: 顔面紅潮、皮疹、蕁麻疹、掻痒感、 咽頭掻痒感、冷汗、酸素飽和度の 低下を伴わない呼吸困難	オキサリプラチンの減量は行わない

*1: オキサリプラチン投与中にアレルギー反応 Grade3 が出現した場合

オキサリプラチンの投与を直ちに中止する。その後、アナフィラキシーショック時の対応に準じて、ステロイド静注、エピネフリン皮下注、酸素吸入などを行う。

*2: アレルギー反応 Grade1-2 が出現した場合の支持療法

経過観察を行い、必要に応じてステロイドの静注、ステロイド外用薬、塩酸ジフェンヒドラミン外用薬(レスタミン®など)を使用する。また、クロルフェニラミン(セレスタミン® ポララミン®など)を追加投与しても良い。

6.3.4. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、「16.7.化学療法研究事務局」に問い合わせる。

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: 052-764-2967

E-mail: 105824@aichi-cc.jp

6.4. 併用療法・支持療法

6.4.1. 推奨される併用療法・支持療法

- ① 悪心・嘔吐に対して、5HT₃拮抗剤、Dexamethasone(デカドロンにて 8 mg)などの予防投与。
- ② 好中球減少時の発熱に対する対処
 - 1) 好中球減少時(好中球数 \leq 1,000/ mm^3)に 38°C以上の発熱がある場合(発熱性好中球減少)には、明らかに感染以外の発熱であると臨床的に判断される場合を除き、感染症を合併したものとみなし、速やかに血液培養など細菌学的検索を行うとともに、抗生剤治療を開始する。
 - 2) 比較的高度の好中球減少時(好中球数 \leq 500/ mm^3 、もしくは好中球数 \leq 1,000/ mm^3 で更に好中球数 \leq 500/ mm^3 になると予想される場合)に伴う発熱性好中球減少の場合には、広域スペクトラムの抗生物質(第3世代以上のセフェム、カルバペネムなど)の静脈内投与を原則とする。
 - 3) 好中球数(特に好中球数 \leq 100/ mm^3 かどうか)・単核球数、好中球減少の持続期間、好中球の上昇が期待できるかどうか、粘膜障害の有無、施設内での耐性菌の発生状況、それまでの感染の既往などからリスクを判断し、抗生剤の選択(薬剤、多剤併用か単剤か)を行う。多剤併用は原則としてβラクタム系とアミノグリコシド系の併用とする。
 - 4) Vancomycin の使用に関しては、患者の全身状態、その患者に以前より常在菌として存在していたか、施設内での MRSA の発生状況などより、初めから使用するかどうかを決定する。
 - 5) 抗生剤投与開始後も、血液培養などの結果・症状の推移・感染巣の検索などの結果より 3~5 日以内に再評価を行う。抗生剤投与開始後 3 日以上経過しても解熱しない場合や原因菌が同定できた場合などは抗生剤の変更を行い、漫然と同じ抗生剤の投与を続けることは避ける。
 - 6) G-CSF などのサイトカイン製剤は保険適応内で使用可能であるが、感染症の治療にあたってその有効性を過信すべきではない。とくに G-CSF は、早期・高度の好中球減少では効果の発現が遅いことに

留意する。

注: 抗生剤の選択・リスクの評価方法・抗生剤投与期間などの詳細については「IDSA ガイドライン」(IDSA guidelines : Clinical Infectious Disease 34: 730-751, 2002)などを参考とする。

6.4.2. 許容される併用療法・支持療法

- ① G-CSF は下表に示す保険適応に従って投与する。予防投与は行わない。

開始時期	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球数 1,000/mm³ 未満で発熱(原則として 38℃以上)が見られた時点 ・好中球数 500/mm³ 未満が観察された時点 ・前コースで好中球数 1,000 / mm³ 未満で発熱(原則として 38℃以上)が見られた場合や、好中球数 500/mm³ が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球 1000 / mm³ 未満が観察された時点
使用量 使用法	フィルグラスチム: 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回皮下注、または 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回静脈投与 ナルトグラスチム: 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回皮下注、または 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回静脈投与 レノグラスチム: 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回皮下注、または 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回静脈投与
中止時期	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm³ 以上に達した場合は投与を中止する。 ・好中球が 2,000/mm³ 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の中止、減量を検討する。

6.4.3. 許容されない併用療法・支持療法

5-FU、TLV、オキサリプラチン以外の抗がん剤、BRM(biological response modifier)療法(免疫賦活療法、モノクローナル抗体など)、放射線治療は併用しない。

6.5. 後治療

- i) プロトコール治療完了後は、再発を認めるまで無治療で観察する。再発した場合の以降の治療は規定しない。
- ii) プロトコール治療中止と判断した場合、再発確認まではいかなるレジメンであっても補助化学療法を行うことは許容しない。

7. 薬剤情報と予期される有害反応

7.1. 薬剤情報

7.1.1. Fluorouracil (5-FU): フルオロウラシル

商品名: 5-FU(協和)、剤形・用量: 注 5 mL 中 250 mg(pH8.5)

薬剤情報については、添付資料の薬剤添付文書を参照のこと

7.1.2. Levofolinate Calcium (I-LV): レボホリナートカルシウム

商品名: アイソボリン(ワイス株式会社、武田)、剤形・用量: 注 25 mg、100mg

薬剤情報については、添付資料の薬剤添付文書を参照のこと

7.1.3. Oxaliplatin: オキサリプラチン

商品名: エルプラット(ヤクルト)、剤形・用量: 注 100 mg

薬剤情報については、添付資料の薬剤添付文書を参照のこと

7.2. 予期される有害反応

本試験において予期される有害反応は以下のとおり。

薬剤別の予期される薬物有害反応については添付資料の薬剤添付文書を参照。

7.2.1. mFOLFOX6 により予期される薬物有害反応

欧米での臨床試験(FOLFOX6 の第 III 相試験)における主な毒性(Grade 1~4)の発生頻度の報告は以下のよう
なものである。

表 7.2.1.FOLFOX 6(n=110 名での発現患者数)³³

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
好中球減少	18	20	31	13
血小板減少	57	21	5	0
貧血	39	12	3	0
発熱性好中球減少	-	1	0	0
悪心	39	25	3	0
嘔吐	22	17	3	0
下痢	28	13	9	2
粘膜炎	35	10	1	0
皮膚炎	17	5	2	0
脱毛	19	9	-	-
神経障害	26	37	34	-

National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria を使用

7.2.2. 外科的切除により予期される有害反応・手術合併症

1) 術後早期合併症

心血管系(深部静脈血栓、肺塞栓)、全身症状(発熱)、皮膚(創傷-感染症、創傷-非感染症)、消化管系(食欲不振、腹水、大腸炎、便秘、脱水、下痢、胆汁瘻、腸管瘻、直腸瘻、肛門瘻、イレウス、悪心、嘔吐)、出血(消化管出血、直腸出血、血便、腹腔内出血、創出血、肝断端出血)、感染(カテーテル感染、発熱性好中球減少、好中球減少を伴わない感染、肝膿瘍、横隔膜下膿瘍)、リンパ管系(浮腫)、神経学(錯乱、不眠症、気分変動、神経障害)、疼痛(腹痛、筋痛、骨盤痛、直腸痛、肛門痛、創痛、肋間神経痛)、呼吸器系(低酸素血症、肺炎、無気肺、胸水)

2) 術後晚期合併症

消化管系(便秘、下痢、腸管瘻、イレウス)、リンパ管系(浮腫)、神経系(神経障害)、肝機能異常、慢性肝不全、創癒痕ヘルニア、創癒痕ケロイド

7.2.3. 併用薬によって予期される有害反応

抗ドパミン薬

薬剤: 塩酸メクロプラミド(プリンペラン®)

有害反応: 重篤な有害反応: 悪性症候群、意識障害、痙攣、遅発性ジスキネジア

その他の有害反応: 錐体外路症状(手指振戦、筋硬直、頸・顔部の痙攣、眼球回転発作、焦燥感)、内分泌(無月経、乳汁分泌、女性型乳房)、消化器(胃の緊張増加、腹痛、下痢、便秘)、循環器(血圧降下、頻脈、不整脈)、精神神経系(眠気、頭痛、頭重、興奮、不安)、過敏症(発疹、浮腫)、その他(めまい、倦怠感)

セロトニン(5-HT₃)拮抗剤

薬剤: 塩酸アザセロン(セトーン®)、塩酸グラニセロン(カイトリル®)、塩酸トロピセロン(ナボバン®)、塩酸ラモセロン(ナゼア®)、オンダンセロン(ゾフラン®)、ザイデイス®)

有害反応: 頭痛、頭痛感、発熱、悪寒、肝機能異常(GOT、GPT、LDH、総ビリルビン上昇)、動悸、発疹、下痢、便秘

顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)

薬剤: ナルトグラスチム(ノイアップ®)、フィルグラスチム(グラン®)、レノグラスチム(ノイトロジン®)

有害反応: 重篤な有害反応: 間質性肺炎、急性成人呼吸窮迫症候群、脾破裂

その他の有害反応: 発熱、発疹・発赤、ALP 上昇、LDH 上昇、GOT・GPT・ビリルビン上昇、尿酸・クレアチニン上昇、CRP 上昇、骨痛、腰痛、胸痛、関節痛、悪心・嘔吐、頭痛、倦怠感、動悸、好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害

副腎皮質ホルモン

薬剤: デキサメサゾン(デカドロン®)

有害反応: 重篤な有害反応: 感染症の悪化・誘発、副腎皮質機能不全、血糖値上昇、消化性潰瘍、消化管出血、胃腸穿孔、肺炎、食道炎、けいれん、頭蓋内圧亢進、硬膜外脂肪腫、精神変調、うつ状態、骨粗鬆症、骨頭無菌性壊死(大腿骨・上腕骨など)、ミオパチー、腱断裂、緑内障、眼圧更新、後囊白内障、血栓、うつ血性心不全、喘息発作増悪

その他: 満月様顔貌、野牛肩、血圧上昇、Na-水分貯留(浮腫)、体重増加、低 K 性アルカローシス、クッシング様症状、月経異常、精子運動・数の増減、座瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮膚菲薄化・脆弱化、皮下溢血、線条、紫斑、顔面紅斑、脂肪織炎、過敏症状(発疹)、そう痒感、多幸感、不眠、頭痛、めまい、発汗異常、多尿、白血球増、脂肪肝、GOT・GPT・ALP 上昇、高脂血症、高コレステロール血漿、ステロイド腎症、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、下痢、食欲亢進、食欲不振、中枢性漿液性網脈絡膜症による網膜障害、眼球突出、筋肉痛、関節痛、発熱、疲労感

7.3. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には「有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版(NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0(CTCAE v3.0)の日本語訳)」を用いる。有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 0~4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。

治療関連死の場合、original NCI-CTC では原因となった有害事象を「Grade 5」とすることとされているが、本試験の記録用紙への記録においては「Grade 5」とせず、「Grade 4」とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述し、急送報告を行う。(急送報告を含む事後の検討において Grade 5 とするかどうか決定される)

「8.2.治療期間中の検査と評価」、「8.3.治療終了後の検査と評価」で規定された毒性項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)に Grade とその各コース中の最悪 Grade の初発現日を記載する。それ以外の毒性については Grade 3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に毒性項目と各コース中の最悪 Grade およびその Grade の初発現日を記載する。

記録用紙に記入した Grade はカルテにも必ず記録を残すこと。施設訪問監査の際に確認される。

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

8.1. 登録前評価項目

1. 患者背景

- 1) 病歴
- 2) 理学的所見
- 3) 全身状態:PS(ECOG)、身長、体重
- 4) 手術所見
 - ① 原発巣:
手術日、術式、腫瘍主占居部位、合併切除臓器、放射線照射の有無、原発巣切除後化学療法の有無および内容
 - ② 肝転移:
手術日、術式、同時性/異時性、個数、最大径、片葉/両葉(占拠部位)、術前門脈塞栓の有無
 - ③ 合併症の有無とその内容
自他覚所見(CTCAE v3.0 日本語訳、Short Name および JCOG 術中・術後合併症規準で記載)
 - ・ 肝転移切除関連:GOT、GPT、ビリルビン、胆汁瘻、術中・術後出血、消化管潰瘍
 - ・ 術中・術後合併症規準:創感染、腸閉塞、
 - ④ 肝切除量(g)、肝切除出血量、肝切除手術時間
- 5) 病理所見
 - ① 原発巣:
深達度、リンパ節転移、組織型、根治度、組織学的病期
 - ② 肝転移:
組織型、切除断端への腫瘍の露出の有無(resection margin)、肝門部リンパ節転移の有無(郭清した場合)

2. 登録前 1 週間以内に行う検査項目

- 1) 末梢血算:ヘモグロビン、白血球、血小板、好中球数(桿状球数+分節球数)
- 2) 血液生化学:総蛋白、アルブミン、T.Bil、GOT、GPT、BUN、Cr、LDH、ALP、FBS(空腹時血糖)

3. 登録前 8 週間以内に行う検査項目

- 1) 12 誘導心電図(肝転移切除前に未施行の場合)
- 2) 呼吸機能検査(肝転移切除前に未施行の場合)

4. 肝転移切除前、肝転移切除後 4 週目に行う検査項目

- 1) 腫瘍マーカー:CEA、CA19-9

5. 腫瘍の評価:登録前 4 週間以内に行う評価項目

- 1) 上腹部造影 CT または MRI(スライス幅 5 mm 以下):造影剤アレルギーの場合は単純 CT で可
- 2) 骨盤造影 CT または MRI(スライス幅 5 mm 以下):直腸癌の場合のみ
- 3) 胸部 CT(スライス幅 5 mm 以下)

8.2. プロトコール治療期間中の検査と評価(B 群のみ)

8.2.1. 安全性評価項目

1. 定期評価項目:1)~4)の項目を以下の間隔で評価する

- ① 第Ⅱ相部分 1~4 コース: 週 1 回以上行う
5~12 コース: 2 週に 1 回以上*行う
- ② 第Ⅲ相部分 1~12 コース: 2 週に 1 回以上*行う

*:前コースで延期・減量があった場合は、次コースは週 1 回以上とする。その後、延期・減量なくコース終了した場合は、次コースより 2 週間に 1 回以上の間隔とする。

- 1) PS
- 2) 自他覚所見(CTCAE v3.0 日本語訳、Short Name で記載)
 - ・ 全身症状:発熱
 - ・ アレルギー/免疫:アレルギー反応