

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19年度～平成21年度 総合研究報告書

研究代表者 加藤 知行

平成22(2010)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

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

研究代表者 加藤 知行 愛知県がんセンター中央病院 名誉病院長

研究要旨 大腸がん肝転移切除後の再発予防を目的として、大腸がん肝転移切除＋mFOLFOX6 療法の有用性を検証する第Ⅱ／Ⅲ相試験を計画した。第Ⅱ相試験の評価項目は治療完遂割合（9 コース完遂割合）、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。予定登録症例数は第Ⅱ相部分：肝切除単独群（対照群）39 例、試験治療群 39 例、計 78 例、第Ⅲ相部分：第Ⅱ相部分も合わせて1群 150 例、計 300 例である。

平成 19 年から症例登録を開始し、平成 21 年 2 月に第Ⅱ相部分の登録が終了した。平成 21 年 8 月にⅡ相試験治療群 39 例の治療が終了し、Ⅱ相部分の解析を行った。その結果からプロトコルを改訂して研究を再開している。

症例集積が遅れた原因と本研究を継続する意義について考察した。

分担研究者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

島田安博（19 年度）・国立がんセンター中央病院 消化器内科 胃科医長

濱口哲弥（20・21 年度）・国立がんセンター中央病院 総合病棟部 17B 病棟医長

森谷亘皓（19～21 年度）・国立がんセンター中央病院 特殊病棟部部長

佐藤敏彦（19～21 年度）・山形県立中央病院・手術部副部長

高橋進一郎（19～21 年度）・国立がんセンター東病院 上腹部外科手術部手術室医長

滝口伸浩（19～21 年度）・千葉県がんセンター臨床検査部長

杉原健一（19～21 年度）・東京医科歯科大学大学院腫瘍外科学分野教授

赤池 信（19～21 年度）・神奈川県立がんセンター 消化器外科部長

藤井正一（19～21 年度）・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准教授

瀧井康公（19～21 年度）・新潟県立がんセンター新潟病院 外科部長

山田哲司（19・20 年度）・石川県立中央病院消化器外科 院長

伴登宏行（21 年度）・石川県立中央病院 消化器外科 診療部長

石井正之（19・20 年度）・静岡県立静岡がんセンター 大腸外科 医長

齊藤修治（21 年度）・静岡県立静岡がんセンター 大腸外科医長

山口高史（19～21 年度）・京都医療センター 大腸骨盤外科 外科医長

大植雅之（19～21 年度）・大阪府立成人病センター 消化器外科 副部長

三嶋秀幸（19～21 年度）・国立病院機構大阪医療センター 外科医長

加藤健志（19～21 年度）・箕面市立病院 外科部長

岡村 修（19～21 年度）・関西労災病院 外科副部長

棚田 稔（19～21 年度）・国立病院機構四国がんセンター 8 階西病棟医長

白水和雄（19～21 年度）・久留米大学医学部 外科教授

澤田俊夫（19・20 年度）・群馬県立がんセンター消化器外科 院長

高橋慶一（19 年度）・都立駒込病院 大腸外科医長

佐藤武郎（20・21 年度）・北里大学東病院 消化器外科 下部消化管主任

近藤征文（20・21 年度）・札幌厚生病院 外科 副院長

工藤進英（20・21 年度）・昭和大学横浜市北部病院・消化器センター センター長

木村秀幸 (20・21 年度)・岡山済生会総合病院
外科 副院長

A. 研究目的

大腸がん肝転移治癒切除後の再発抑制を目的として、新規抗がん剤であるオキサリプラチンに 5-FU と L-ロイコボリンを併用する regimen (mFOLFOX6 療法)の臨床的有用性を検証する。

大腸がん肝転移切除例に対する補助療法は確立していないが、本研究の有用性が証明されれば国際的標準治療の確立に貢献でき、大腸がん治療上患者にとって大きな利益をもたらす。もし有用性が証明されない場合にも、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出来て医療行政上からも貢献できる。

B. 研究方法

本研究は大腸癌肝転移完全切除例を対象として、手術単独群を対照群、手術後の 5FU+L-ロイコボリン+オキサリプラチン併用療法 (mFOLFOX6) を試験治療群として試験治療群の臨床的有用性をランダム化比較試験で検討するものである。肝転移切除後に FOLFOX 療法を行った第Ⅱ相試験の報告はないので、先ず第Ⅱ相試験を行い、安全性を確認した上で、引き続き第Ⅲ相試験を行う第Ⅱ/Ⅲ相試験を計画した。

第Ⅱ相試験の評価項目は治療完遂割合 (9 コース完遂割合)、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。予定登録症例数は第Ⅱ相部分：A 群 39 例、B 群 39 例、計 78 例、第Ⅲ相部分：第 2 相部分も合わせて 1 群 150 例、計 300 例である。

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 23 施設のみでなく日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) 大腸がんグループ 38 施設の共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：平成 19 年 2 月に JCOG のプロトコル審査委員会で研究計画書が承認され平成 19 年 4 月から登録を開始した。平成 21 年 2 月に第Ⅱ相部分の 79 例の登録が完了した。平成 21 年度は第Ⅱ相部分の治療が終了し (平成 21 年 8 月)、その解析結果から安全性と治療完遂性を評価して第Ⅲ相部分を継続することを計画した。

(倫理面への配慮)

本臨床試験計画は、厚生労働省科学研究費補助金：H16・がん臨床一般 032 の研究班内で十分な検討を行い、さらに日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) 審査委員会のアドバイスを受けて完成させた。平成 19 年 2 月に JCOG 審査委員会の承認を得た後に各施設での倫理審査委員会において、試験実施の妥当性について科学的、倫理的な審査を受け、承認されたことを確認してから症例登録を開始している。

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た。今までに重篤な有害事象の発現はないが、重篤な有害事象など重要な情報については適宜被験者に伝えると共に、必要であれば試験計画の改訂を行い、倫理審査委員会の承認を受け、また被験者の再同意を得ることにしている。これら倫理的試験を実施するために JCOG 臨床試験検討委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会に依頼して適切な試験運営が行われるように管理された。

C. 研究結果

[平成 19 年度の実績]

本研究計画は平成 19 年 2 月に JCOG 倫理審査委員会で承認された後に各参加施設で IRB の承認を得たが、参加全施設の承認が得られたのは平成 20 年 2 月と遅れた。その為に 19 年度の症例登録数は 29 例と計画よりも少なかった。

[平成 20 年度の実績]

平成 19 年度に引き続き症例登録に努め、平

別紙 3

成 21 年 2 月にⅡ相部分 79 例(試験治療群 39 例, 対照群 40 例)の登録が完了した。

計画よりも症例登録が遅れた原因を調査すると, 肝切除前に他病院で化学療法を行われている症例が多く, 各施設が遭遇する適格例は研究計画時予想の半数しか無いことが分かった。

[平成 21 年度の実績]

1. 第Ⅱ相部分の解析

平成 21 年 8 月に試験治療群 39 例の治療が終了し, 第Ⅱ相試験の解析を行った。

第Ⅱ相試験の endpoint は試験治療群 9 コース完遂割合であるが, 治療群 39 例中 20 例が未完遂となった。その内容は毒性中止 9, 患者拒否 5, 併存症による治療開始前の中止 1, 再発 5 だった。再発の 5 例を除いた 15 例中でプロトコル基準を遵守した上で完遂できなかった症例は 6 例である。有害事象が関係した中止理由は好中球減少が 12 例中 8 例で最も多い中止理由だった。

2. 解析結果を基にプロトコルを以下のように改訂した。

- 1) 患者選択基準を, 白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 以上だったものを好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 以上に変更した。
- 2) 化学療法の減量レベルを-1 しか規定していなかったものをオキサリプラチン $50\text{mg}/\text{m}^2$, 5-FU 急速静注 $200\text{mg}/\text{m}^2$, 持続静注 $1600\text{mg}/\text{m}^2$ と, もう一段階下げた-2 レベルを設定した。
- 3) 有害事象により投与開始基準に当てはまらない場合の休薬期間は 14 日だったものを 28 日まで延長した。
- 4) 未治療例は第Ⅱ相試験の解析対象から除外することにした。第Ⅲ相試験の解析対象には含める。

このプロトコル改訂案は平成 21 年 11 月に JCOG 効果・安全性評価委員会で承認された後に参加 38 施設の IRB で審査を受け(平成 22 年 3 月 23 日現在 33 施設で承認された),

改訂プロトコルの下に試験を再開した。

D. 考察

1. 症例集積の遅れについて

本研究の最大の反省点は, 事後評価でも指摘されたが, 研究期間 3 年の間に登録予定数 300 例を集積できなかったことである。

研究の対象は前治療がない大腸がん肝転移の完全切除例で, がん診療を専門とする施設でも遭遇することはそれほど多くはない症例である。そこで研究体制を班員 20 名のみでなく JCOG 大腸グループ 38 施設の共同研究とした。研究の計画時点では参加施設全体での年間適格症例数は 368 例でその 30%が登録されると見込み年間登録数 100 例, 3 年間で症例集積が可能と予想した。しかし登録開始後の調査で参加施設が遭遇する適格例数は予想の半数に過ぎないことが分かった。

適格例が計画時の半数しかなかった原因の一つに, 既に肝切除前に化学療法が行われている症例の多いことが挙げられる。本邦では大腸がん stageⅢ症例に対する FOLFOX の有効性は認められていないのに, stageⅢ症例の補助療法として FOLFOX を行ったり, あるいは肝切除前の化学療法の evidence は無いのに肝転移が発見されると切除の可能性を判断する前に化学療法を行ったりする施設が少なくない。このような現象は本邦に限らず欧米でも指摘されていることであり, 実際の臨床現場では evidence が無いにも拘わらず, また転移巣の切除が可能か否かに関係なく肝転移例には抗がん剤治療が行われることが多い。行われる化学療法は evidence が無いのであるから経口抗癌剤から多剤併用まで様々であるが, 術前化学療法が話題になれば術前化学療法を採り入れ, 分子標的薬剤が使用可能になれば直ぐさまそれに飛びつく傾向がある。実臨床で受け入れられやすい安全で有効な肝転移切除後の補助化学療法の開発が望まれるのである。

症例集積が遅れたもう一つの原因は、大腸がん肝転移切除とその補助療法は現在のトピックスの一つであり、同じ時期に肝転移切除例を対象とした類似の研究が国内で幾つも行っていることである。本邦では本試験以外に平成19年、20年の2年間でも第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験が9つも行われているのである。それぞれの研究の参加施設が重複していることも少なくはなく、どの試験も症例集積が滞って中途半端な結果に終わる危険がある。研究参加施設は同時期に複数の類似研究に参加することを避けて、参加している研究の症例登録に全力を傾注しなくてはならない。この事は班会議で度々申し合わせたがその効果は不明である。

現代では手術単独群を対照としたランダム化比較試験は症例登録が行われにくく、今後そのような研究は不可能ではないかと言われている。その中で EORTC40983 試験¹⁾は手術単独群を対照としながら78施設の共同研究で364例を5年間で集積してその速さを賞賛された。これは肝切除前・後に薬剤を投与する regimen が魅力的だったものと理解されている。肝転移例に対する大規模な RCT は少ないが、フランスとスイスの47施設が参加した FFCD の研究²⁾では173例を集積するのに11年を要しており、著明な研究グループである ECOG と SWOG が参加した intergroup study³⁾では8年間で107例しか登録されなかった。このように対照群に手術単独群を置いた RCT は今後行うことが難しいと思われるので、本研究を完遂する重要性を改めて感じている。

上記の海外の大きな研究グループの症例集積結果を見ると、参加施設数を増やすことも考えられる。多施設共同研究では各参加施設の治療 level の凹凸がなく皆同じように高い level に保たれていることが望ましい。特に手術の補助療法の研究では、目的は化学療法の効果を見るのであるが、その基となる手術が高い level で均一化していなくてはならない。研究の目的

は、手術で足りないところを化学療法で補おうとするのであって、下手な手術の尻ぬぐいを化学療法で行うのではないのである。本研究参加施設である JCOG 大腸がんグループは同じ施設構成で長年大腸がんを対象として、手術あるいは補助化学療法に関する幾つかの研究を行ってきており、手術の内容、化学療法の熟練度なども均一化しているので、この研究グループで今後も研究を進める意義は大きい。

2. 研究継続の意義について

本研究の目的は、大腸がん肝転移治癒切除例を対象として、現在本邦で進行大腸がんに対する最強の治療法である FOLFOX 療法の術後補助療法としての有用性を評価することである。

計画を始めた平成16年にはまだ FOLFOX の国内での臨床経験はなかったため、先ず日本人における安全性を確認するために進行・再発大腸がんを対象として phase II 試験を行い、その結果から本研究では mFOLFOX6 を採用した⁴⁾。

大腸がん肝転移切除後に FOLFOX 治療を行う第Ⅱ相試験の報告は未だないので、本研究では先ず第Ⅱ相試験を行い、安全性を確認した上で引き続いて第Ⅲ相に移る第Ⅱ/Ⅲ相試験を計画した。

第Ⅱ相試験の endpoint は9コース完遂割合であるが、治療群39例中20例が未完遂となった。その解析結果に基づいて改訂プロトコルを作成した。

進行大腸がんに対する化学療法は、現在はオキサリプラチンを用いる FOLFOX 療法かイリノテカンを用いる FOLFIRI 療法が基本となっているが、イリノテカンは進行大腸がんに対しては有効なのに大腸がん肝転移に対しては効かないとされている^{5,6)}。FOLFOX 療法の regimen は、de Gramont が FOLFOX4 の有用性を報告⁷⁾して薬剤の投与量、投与サイクル数、投与間隔は FOLFOX4 を基準にして考

えられるようになったが、進行がんにおいてさえも薬剤の投与間隔や減量 grade について検討した報告はない。肝切除後の補助療法としての FOLFOX 療法は手術を行わない進行大腸がんに対する場合と同じで良いものではなく、過大な手術侵襲が伴う大腸がん肝転移切除例に適した改訂プロトコールによる本研究の意義は大きいものと考えている。

計画を始めたときから大腸がん肝転移切除例に適した改訂プロトコールを作成するまでに幾つかの段階と時間が掛かっているが、倫理的に、そして科学的に理にかなった研究を進めるにはこれだけの過程が必要だったと考えている。

文献

- 1) Nordlinger B, et al. : Lancet 371:1007, 2008
- 2) Portier G, et al. : J Clin Oncol 24: 4976, 2006
- 3) Kemeny MM, et al. : J Clin Oncol 20: 1499, 2002
- 4) 厚生労働科学研究費補助金・がん臨床研究事業：大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究（H16・がん臨床一般-032）平成 17 年度総括研究報告書，2006
- 5) Ychou M, et al. : Ann Oncol 20: 1964, 2009
- 6) Bartlett DL, et al. Ann Surg Oncol 13: 1284, 2006
- 7) de Gramont A, et al. J Clin Oncol 18: 2938, 2000

E. 結論

大腸がん肝転移完全切除後に mFOLFOX6 を行う第Ⅱ／Ⅲ相試験を計画して平成 19 年から症例登録を開始した。3 年間で 300 例を集積する計画だったが、第Ⅱ相部分の 79 症例が登録された所で第Ⅱ相試験の endpoint である 9

コース完遂割合が登録中止条件を上回ったために登録中止となった。平成 21 年度は第Ⅱ相部分の試験治療群の治療が全例終了するのを待って結果を解析し、改訂プロトコールを作成した。

大腸がん肝転移切除に対する補助療法は未だ満足する治療法はないにも関わらず、現在では手術単独を対象としたランダム化比較試験は行いにくい状況になっており、大腸がん肝転移切除例に適した改訂プロトコールによる本研究を継続する意義は大きいものと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takashima A, Shimada Y, Masaki T, Hamaguchi T, Ito Y, Yamaguchi S, Kondo Y, Saito N, Kato T, Que M, Higashino M, Moriya Y : Current therapeutic strategies for squamous cell carcinoma in Japan. Int J Clin Oncol 14: 416-420, 2009
- 2) Kanemitsu Y, Kato T, Shimizu Y, Inaba Y, Shimada Y, Nakamura K, Sato A, Moriya Y : A randomized phase II/III trial comparing hepatectomy followed by mFOLFOX6 with hepatectomy alone as treatment for liver metastasis from colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0603. Jpn J Clin Oncol 39: 406-409, 2009
- 3) Kobayashi H, Mochizuki H, Kato T, Mori T, Kameoka S, Shirouzu K, Sugihara K : Outcomes of surgery alone for lower rectal cancer with or without pelvic side wall dissection. Dis Colon Rectum 52: 567-576, 2009

- 4) 加藤知行, 安井久晃, 島田安博, 清水泰博, 金光幸秀, 稲葉吉隆: 大腸癌肝転移切除成績の現状; 切除可能肝転移に対する術後補助化学療法. 大腸癌 Frontier 3: 40-46, 2010
- 5) Horita Y, Yamada Y, Hirashima Y, Kato K, Nakajima T, Hamaguchi T, Shimada Y.: Effects of bevacizumab on plasma concentration of irinotecan and metabolites in advanced colorectal cancer patients receiving FOLFIRI with bevacizumab as second-line chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol 65: 467-471. 2010
- 6) 濱口哲弥.: わが国における切除不能再発大腸癌 (MCRC) に対する化学療法; 最近の動向. Pharma Medica 27: 23-27, 2009
- 7) Fujimoto Y, Akasu T, Yamamoto S, Fujita S, Moriya Y.: Long-term results of hepatectomy after hepatic arterial infusion chemotherapy for initially unresectable hepatic colorectal metastases. J Gastrointest Surg 13: 1643-1650, 2009
- 8) 須藤剛, 佐藤敏彦, 盛直生, 高野成尚, 石山廣志朗, 桜井直樹, 斉藤聖宏, 飯澤肇, 池田栄一: 高度な肝機能障害を伴い切除不能多発肝転移を有する大腸癌症例に対する肝動注併用 FOLFEX療法の検討. 癌と化学療法 36: 71-76, 2009
- 9) Kobayashi S, Gotohda N, Nakagohri T, Takahashi S, Konishi M, Kinoshita T: Risk factors of surgical site infection after hepatectomy for liver cancers. World J Surg 33: 312-317, 2009
- 10) Cho A, Yamamoto H, Nagata M, Tagiguchi N, Shimada H, Kainuma O, Souda H, Gunji H, Miyazaki A, Ikeda A.: Safe and feasible inflow occlusion in laparoscopic liver resection. Surg Endosc. 23: 906-908, 2009
- 11) Kobayashi H, Sugihara K, Uetake H, Higuchi T, Yasuno Y, Enomoto M, Iida S, Lenz HJ, Danenberg K, Danenberg PV: MessengerRNA expression of COX-2 and angiogenic factors in primary colorectal cancer and corresponding liver metastasis. Int J Oncol 34: 1147-1153, 2009
- 12) 石川敏昭, 植竹宏之, 杉原健一: アジュバント/ネオアジュバント化学療法の進歩と未来. モダンフィジシャン 29: 954-958, 2009
- 13) 植竹宏之, 石川敏昭, 杉原健一: 大腸がん術後補助療法における欧米と日本の相違点. 臨床腫瘍プラクティス 5: 305-307, 2009
- 14) Kono T, Mishima H, Shimada M, Morita S, and Sakamoto J: Preventive Effect of Goshajinkigan on Peripheral Neurotoxicity of FOLFOX Therapy: A Placebo-controlled Double-blind Randomized Phase II Study (the GONE Study). Jpn. J. Clin. Oncol 39: 847-849, 2009
- 15) Nagata N, Kondo K, Kato T, Shibata Y, Okuyama Y, Ikenaga M, Tanemura H, Oba K, Nakao A, Sakamoto J, Mishima H: Multicenter phase II study of FOLFOX for metastatic colorectal cancer (mCRC) in Japan; SWIFT-1 and 2 study. Hepatogastroenterology 56: 1346-1353, 2009
- 16) Ishida H, Miyake Y, Fukunaga M, Watanabe Y, Kato T, Takemoto H, Furukawa H.: A feasibility study of UFT/LV and irinotecan (TEGAFIRI) in advanced or metastatic colorectal cancer: Osaka Gastrointestinal Cancer Chemotherapy Study Group (OGSG) PROG. Jpn J Clin Oncol 39: 601-605, 2009
- 17) Yamaguchi T, Mori T, Takeuchi K, Matsumoto H, Miyamoto H, Kato T: A new classification system for liver metastases from colorectal cancer in Japanese

- multicenter analysis. Hepato-Gastroenterology 55: 173-178, 2008
- 18) Ochiai H, Nakanishi Y, Fukasawa Y, Sato Y, Yoshimura K, Moriya Y, Kanai Y, Watanabe M, Hasegawa H, Kitagawa Y, Kitajima M, Hirohashi S : A new formula for predicting liver metastasis in patients with colorectal cancer: Immunohistochemical analysis of a large series of 439 surgically resected cases. Oncology 75: 32-41, 2008
- 19) 須藤剛、佐藤敏彦、盛直生、高野成尚、石山廣志朗、桜井直樹、斉藤聖宏、飯澤肇、池田栄一 : 高度な肝機能障害を伴い切除不能多発肝転移を有する大腸癌症例に対する肝動注併用 FOLFOLX 療法の検討. 癌と化学療法 36 : 71-76, 2008
- 20) 高橋進一郎 : 国外大規模臨床試験の意義と国内がん診療へのインパクト 切除可能大腸癌肝転移例に対する外科切除+周術期 FOLFOX4 療法 vs. 外科切除単独の第Ⅲ相試験. 血液・腫瘍科 57, 531-540, 2008
- 21) Oshima T, Kunisaki C, Yoshihara K, Yamada R, Yamamoto N, Sato T, Makino H, Yamagishi S, Nagano Y, Fujii S, Shiozawa M, Akaike M, Wada N, Rino Y, Masuda M, Tanaka K, Imada T : Reduced expression of the *claudin-7* gene correlates with venous invasion and liver metastasis in colorectal cancer. ONCOLOGY REPORT 19: 953-959, 2008
- 22) Oshima T, Kunisaki C, Yoshihara K, Yamada R, Yamamoto N, Sato T, Makino H, Yamagishi S, Nagano Y, Fujii S, Shiozawa M, Akaike M, Wada N, Rino Y, Masuda M, Tanaka K, Imada T : Clinicopathological significance of the gene expression of matrix metalloproteinases and reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs in patients with colorectal cancer: *MMP-2* gene expression is a useful predictor of liver metastasis from colorectal cancer. ONCOLOGY REPORT 19: 1285-1291, 2008
- 23) Yamada M, Ichikawa Y, Yamagishi S, Momiyama N, Ota M, Fujii S, Tanaka K, Togo S, Ohki S, Shimada H : Amphiregulin is a promising prognostic marker for liver metastases of colorectal cancer. Clinical Cancer Reserch 15: 2351-2356, 2008
- 24) Tanaka K, Noura S, Ohue M, Seki Y, Yamada T, Miyashiro I, Ohigashi H, Yano M, Ishikawa O, Murata K, Kameyama M, Imaoka S : Doubling time of carcinoembryonic antigen is a significant prognostic factor after the surgical resection of locally recurrent rectal cancer. Dig Surg. 25: 319-324, 2008
- 25) 田中晃司, 大植雅之, 能浦真吾, 関洋介, 尾田一之, 山田晃正, 東山聖彦, 矢野雅彦, 児玉憲, 石川治 : 大腸癌の肝・肺同時転移/再発の外科的治療方針. 大腸癌 FRONTIER 4 : 49-52, 2008
- 26) Ogata Y, Uchida S, Hisaka T, Horiuchi H, Mori S, Ishibashi N, Akagi Y, Shirouzu K : Intraoperative Thermal Ablation Therapy for Small Colorectal Metastases to the Liver. Hepato-Gastroenterology 55: 550-556, 2008
- 27) 緒方 裕、村上英嗣、笹富輝男、内田信治、村上直孝、磯辺太郎、赤木由人、石橋生哉、白水和雄 : 切除不能両葉多発大腸癌肝転移症例における切除率向上の対策. 癌の臨床 54 : 817-822, 2008
- 28) 村上英嗣、緒方 裕、赤木由人、石橋生哉、笹富輝男、白水和雄 : 大腸癌の同時性、異時性肝・肺転移に対する外科治療の成績と問題点. 日本大腸肛門病会誌 62: 77-81, 2008
- 29) Sato T, Hatate K, Ikeda A, Yamanashi T, Ozawa H, Onosato W, Nakamura T, Ihara A, Watanabe M. : Treatment of advanced or recurrent colorectal cancer with irinotecan

- in Japan. *Expert Opin Pharmacother* 9: 1223-1228, 2008
- 30) Sameshima S, Tomozawa S, Horikoshi H, Motegi K, Hirayama I, Koketsu S, Okada T, Kojima M, Kon Y, Sawada T: 5-Fluorouracil-related gene expression in hepatic artery infusion-treated patients with hepatic metastases from colorectal carcinomas. *Anticancer Res* 28: 389-393, 2008
- 31) Sameshima S, Tomozawa S, Kojima M, Koketsu S, Motegi K, Horikoshi H, Okada T, Kon Y, Sawada T: 5-Fluorouracil-related gene expression in primary sites and hepatic metastases of colorectal carcinomas. *Anticancer Res* 28: 1477-1481, 2008
- 32) Shimizu K, Yasui K, Sano T, Hirai T, Kanemitsu Y, Komori K, Kato T: Treatment strategy for synchronous metastases of colorectal cancer; is hepatic resection after an observation interval appropriate? *Langenbecks Arch Surg* 392: 535-538, 2007
- 33) 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. *Br J Cancer* 96: 1170-1177, 2007
- 34) 加藤知行: 大腸癌肝転移に対する手術療法. *FOCUS on ONCOLOGY* 7: 1-4, 2007
- 35) 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* 96: 984-991, 2007
- 36) 島田安博, 高張大亮: Stage IV大腸癌の化学療法. *外科治療* 69: 1012-1018, 2007
- 37) Takahashi S, Nagai K, Saito N, Konishi M, Nakagohri T, Gotohda N, Nishimura M, Yoshida J, Kinoshita T: Multiple resections for hepatic and pulmonary metastases of colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 37: 186-192, 2007
- 38) Iwase N, Higuchi T, Gonda T, Kobayashi H, Uetake H, Enomoto M, Sugihara K: The effect of Meloxicam, a selective COX-2 inhibitor, on the microvasculature of small metastatic liver tumors in rats. *Jpn J Oncol* 37: 673-678, 2007
- 39) 杉原健一: Stage IV 大腸癌の治療方針はどう変わったか. *外科治療* 96: 979-983, 2007
- 40) 赤池信, 山本裕司, 高橋誠, 白石龍二, 松川博史, 牧野達郎, 鈴木弘治, 田村功, 小澤幸弘, 利野靖: 進行再発大腸癌に対する CPT-11 併用 5FU/I-LV 療法の検討. *横浜医学* 58: 487-492, 2007
- 41) H.Mishima, M.Ikenaga, H.Ishida, S.Iwamoto, T.Morimoto, H.Narahara, T.Kato, M.Tsujie, T.Kitai, M.Fukunaga, M.Nakanishi, T.Tsujinaka, H.Furukawa, T.Taguchi: Multicenter Phase II Study of Irinotecan Plus Bolus Fluorouracil / I-Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *Anticancer Research* 27: 1003-1008, 2007
- 42) 高橋慶一, 山口達郎, 松本寛, 安留道也, 中野大輔, 森武生: 大腸癌同時性肝転移に対する治療戦略. *外科治療* 98: 95-100, 2008
- 43) Sameshima S, Horikoshi H, Motegi K, Sawada T, et al.: Outcomes of hepatic artery infusion therapy for hepatic metastases from colorectal carcinoma after radiological placement of infusion catheters. *Eur J Surg Oncol* 33: 741-745, 2007
2. 学会発表
- 1) 金光幸秀, 加藤知行, 清水泰博, 島田安博, 森谷亘皓, 中村健一, 福田治彦: 大腸癌肝転

別紙3

移切除後患者に対する化学療法併用 vs. 手術
単独のランダム化比較試験 (JCOG0603) . 第
64 回日本消化器外科学会総会, 2009 年 7 月 18
日, 大阪

2) 清水泰博, 佐野力, 千田嘉毅, 安藤公隆,
山村義孝, 平井孝, 金光幸秀, 小森康司, 加藤
知行, 二村雄次: 大腸癌同時性肝転移に対する
治療戦略; 待機による肝切除成績と今後の展望.
第 63 回日本消化器外科学会総会, 2008 年 7
月 17 日, 札幌

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし



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

厚生労働省がん研究助成金指定研究 3(20 指-3) 主任研究者: 島田安博(国立がんセンター中央病院)

「消化器悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」班

厚生労働省科学研究費補助金がん臨床研究事業 (H19-がん臨床-一般-024)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

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

「大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究」班

JCOG0603

大腸癌肝転移切除後患者を対象としたフルオロウラシル/トロイコポリンと オキサリプラチン併用補助化学療法(mFOLFOX6) vs. 手術単独による ランダム化 II/III 相試験実施計画書 ver 2.0

Randomized Study of Hepatectomy + mFOLFOX6 vs. Hepatectomy Alone for Liver
Metastasis of Colorectal Cancer

略称: Adj-mFOLFOX6 II/III

大腸がんグループ代表者: 森谷 宜皓
国立がんセンター中央病院 大腸外科

研究代表者: 加藤 知行
愛知県がんセンター中央病院
〒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: 金光 幸秀
愛知県がんセンター中央病院
〒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

肝切除研究事務局: 清水 泰博
愛知県がんセンター中央病院
〒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

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
〒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

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	
第1回プロトコール改訂	2007年9月20日承認	2007年9月27日発効
第2回プロトコール改訂	2009年2月27日承認	2009年3月9日発効
第1回プロトコール改正	2009年11月12日承認	2009年11月13日発効

2009年11月12日

審査結果報告書

日本臨床腫瘍研究グループ
Japan Clinical Oncology Group

JCOG0603 研究代表者
加藤知行 先生

Cc: JCOG 大腸がんグループ代表者 森谷宜皓 先生
JCOG0603 研究事務局 金光幸秀 先生
JCOG データセンター長 福田治彦 先生
JCOG 代表者 田村友秀 先生

JCOG 効果・安全性評価委員会

委員長 西條長弘
副委員長 藤原康弘

受付番号	DSMC-RP-0919 (2009年8月6日受取り)
研究グループ	大腸がんグループ
研究番号	JCOG0603
研究課題名	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/L-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
審査事項	プロトコール <u>改正</u>

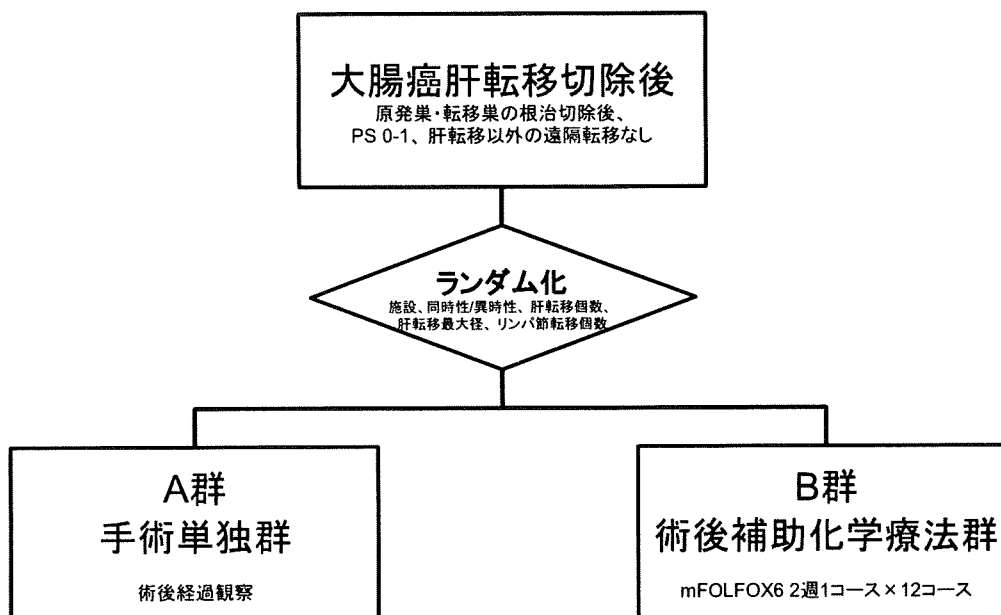
上記の事項は、JCOG 効果・安全性評価委員会による審査で 承認 となりましたので
お知らせ致します。

改正されたプロトコールは、各参加施設(医療機関)の承認を得て頂きますようお願い致します。

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 効果・安全性評価委員会事務
局にご提出下さい。

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(1st phaseⅡ):78名 登録期間:1年。追跡期間:1st phaseⅡ登録終了後7ヶ月

第Ⅱ相部分(2nd phaseⅡ):78名 登録期間:1年。追跡期間:2nd phaseⅡ登録終了後7か月

第Ⅲ相部分:300名(Ⅱ相部分含む) 登録期間:6年。追跡期間:登録終了後5年。総研究期間:11年

ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続き不要とする。

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、肝切除研究事務局(表紙、16.6、16.7.)

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(表紙、16.8.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など:JCOGデータセンター(16.13.)

有害事象報告:JCOG効果・安全性評価委員会事務局(16.11.)

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.....	16
2.6. 本試験の意義.....	17
2.7. 附随研究.....	17
3. 本試験で用いる規準・定義	18
3.1. 病期分類規準.....	18
3.2. 病理組織学的分類.....	19
3.3. 同時性肝転移、異時性肝転移.....	19
4. 患者選択規準	20
4.1. 適格規準(組み入れ規準).....	20
4.2. 除外規準.....	21
5. 登録・割付	22
5.1. 登録の手順.....	22
5.2. ランダム割付と割付調整因子.....	22
6. 治療計画と治療変更規準	23
6.1. プロトコール治療.....	23
6.2. プロトコール治療中止・完了規準.....	25
6.3. 治療変更規準(B群のみ).....	26
6.4. 併用療法・支持療法.....	27
6.5. 後治療.....	28
7. 薬剤情報と予期される有害反応	29
7.1. 薬剤情報.....	29
7.2. 予期される有害反応.....	29
7.3. 有害事象/有害反応の評価.....	30
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	31
8.1. 登録前評価項目.....	31
8.2. プロトコール治療期間中の検査と評価(B群のみ).....	31
8.3. 治療終了後の検査と評価.....	32
8.4. スタディカレンダー A群.....	34

8.5.	スタディカレンダー B群	35
9.	データ収集	36
9.1.	記録用紙(Case Report Form:CRF)	36
10.	有害事象の報告	37
10.1.	報告義務のある有害事象	37
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	38
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	38
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	40
11.1.	解析対象集団の定義	40
11.2.	エンドポイントの定義	40
12.	統計的事項	43
12.1.	主たる解析と判断規準	43
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	44
12.3.	中間解析と試験の早期中止	45
12.4.	Secondary endpointsの解析	48
12.5.	最終解析	48
13.	倫理的事項	49
13.1.	患者の保護	49
13.2.	インフォームドコンセント	49
13.3.	個人情報の保護と患者識別	50
13.4.	プロトコルの遵守	51
13.5.	医療機関の倫理審査委員会の承認	51
13.6.	プロトコルの内容変更について	51
14.	モニタリングと監査	53
14.1.	定期モニタリング	53
14.2.	施設訪問監査	54
15.	特記事項	55
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	55
15.2.	mFOLFOX6による肝障害の病理学評価に関する附随研究	55
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	57
16.	研究組織	58
16.1.	本試験の主たる研究班	58
16.2.	JCOG(Japan Clinical Oncology Group:日本臨床腫瘍研究グループ)	58
16.3.	JCOG代表者	59
16.4.	研究グループとグループ代表者	59
16.5.	研究代表者	59
16.6.	研究事務局	59
16.7.	肝切除研究事務局	59
16.8.	化学療法研究事務局	59
16.9.	参加施設	60
16.10.	JCOGプロトコル審査委員会	62
16.11.	JCOG効果・安全性評価委員会	62

16.12.	JCOG監査委員会.....	62
16.13.	データセンター/運営事務局.....	63
16.14.	プロトコール作成.....	63
17.	研究結果の発表	64
18.	参考文献	65
19.	付表APPENDIX	67

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