

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「直腸」の比が2:1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)
T1～2, N1, M0をIIIA期、T3～4, 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機会が多く、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切除を行った場合の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、二つの術式の間に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 possible の規準

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。

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。

<ver2.0での追記事項>

EORTC40983の結果は2008年Lancetに公表された²¹。適格例および切除例を対象とした副次的解析では3年progression-free survival (PFS)で統計学的な有意差が示されたものの、主たる解析である全登録例のITT解析では有意差は認められなかった。真のendpointである全生存期間については公表されておらず、副次的解析で有意差が出たとするPFSの定義そのものにも問題が指摘されており、この結果をもって術前・術後化学療法を新たな標準治療と位置づけることはできない。また、EORTC40983では対象を肝転移個数が4個以下の症例に限っており、JCOG0603の対象と比べてかなり早期の肝転移であり、この結果を全ての肝転移切除例の補助療法としてそのまま実臨床に導入することはできない。

EORTC40983の結果公表以降は、術前に強力な化学療法を行うレジメンが注目されているが、一方で術前化学療法が肝機能障害や術後合併症のリスクを高めることから、切除可能肝転移例に対して術前補助化学療法を行うことに対する疑問も提起されている^{22,23}。以上のように、EORTC40983の結果は、強力な化学療法であるFOLFOX療法を肝切除周術期に加えることが肝転移切除後の予後を向上させうる可能性を示したものの、未だに大腸癌肝転移切除例に対する補助療法の至適投与法は確立していないのが現状である。

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²⁴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²⁵が、de GramontレジメンまたはAIOL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カ月、6.9カ月、6.5カ月:FOLFOX、IFL、IROX)、MST(19.5カ月、15.0カ月、17.4カ月: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²⁶。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²⁷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カ月 vs. 6.2カ月、生存期間中央値で20.3カ月 vs. 15.6カ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²⁸。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。Maindrault-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²⁹。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³⁰。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カ月vs. 8.7カ月 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^{31,32}。

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現状からday 1, 2に5-FUのボース投与が必要な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Grade 3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期の結腸癌を対象とした術後補助化学療法の比較試験でも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(厚生省科学研究費平成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相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コー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.³⁹⁾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に secondary endpoint とした。

有害事象は安全性の secondary endpoint である。

再発形式は残肝再発、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ール治療完遂の割合は約78%(473/613 プロトコール治療完了/プロトコール治療完了 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(12.2.1)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。

<ver2.0での追記事項>

B 群に 39 例目が登録された 2009 年 2 月時点で、当初のプロトコールに規定されていた、9 コース完遂割合が 50%を棄却できないことが明らかとなった。しかし、治療非完遂例の詳細な検討を行った結果、当初想定していたよりも好中球減少の発現頻度が高いことがわかった。さらに、休薬期間の規定が短すぎるために mFOLFOX6 療法が継続可能であるにもかかわらず、治療中止になってしまう例が複数確認された。そのため、①適格規準へ好中球数を追加、②休薬期間を延長、③レベル-2 の設定などの見直しを行うことで治療レジメンの最適化を図り、その上で十分な実施可能性があるかどうかを検討すべく再度第 II 相試験を実施することとした。一旦試験を終了し、新たな試験として再開しなかった理由は、①これまでの第 II 相試験(1st phase II)と改訂後の第 II 相試験(2nd phase II)以降で有効性にどの程度差があるかわからないこと、②FOLFOX の腫瘍縮小効果は 4 コースから認められ、8 コース以降でプラトーに達することが報告されており、4 サイクルから効果が期待できるとすると、1st phase II 部分でも 7 割の症例に化学療法の効果が期待できること、③限られた母集団に対する臨床試験であること、等である。

閾値、期待値の設定根拠は当初と変わらないため、2 回目の第 II 相試験(2nd phase II)に関しても 9 コース完遂割合の閾値 50%、期待値 70%を採用する。そのため 2nd phase II の予定登録数も、1 回目の第 II 相試験(1st phase II)と同様に 39 名とする。

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。

<ver2.0での追記事項>

第 1 回改正により、2nd phase II として 2 回目の第 II 相試験を行うことに伴い、1st phase II、2nd phase II の登録患者を共に第 III 相試験の解析対象に含めることとした。第 II 相試験部分を含めて全体として 300 名の予定登録数は変更しない。

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ー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。

<ver2.0での追記事項>

本試験開始後、2008 年 10 月に行った調査から参加 38 施設において本プロトコールの適格規準に合致する患者数は年間 193 名だった。試験開始後の同意取得割合は 36%であり、登録再開後の年間登録数は 70 名と予想される。2009 年 2 月の登録一時中止時点で 79 例が登録されており、目標の 300 例までにはあと 3 年 2 か月かかる見込みである。登録一時中止期間を考慮に入れ、第 1 回改正のタイミングで登録期間を 3 年延長し、登録期間を 6 年とすることとした。

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を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」に記載するように、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、肝転移治癒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。肝転移治癒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 が治癒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。

<ver2.0 での追記事項>

当初、本試験の附随研究として予定されていたが、本試験登録例に限らずに大腸がんグループにて施行された肝切除例を対象とした、観察研究として実施の予定である。別途、プロトコルを作成し、プロトコル審査委員会の審査を受ける。

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)³⁴⁾」、根治度分類、切除標本の扱いは「大腸癌取扱い規約第7版³⁵⁾」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ても、すべてが転移陰性の場合、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、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. 悪性上皮性腫瘍

・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「大腸癌取り扱い規約第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癌遺残度を判定する。)

※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:原発巣に対して遺残なく手術が行われ(癌遺残度がR0)、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。
 - iii) 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 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - 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) 活動性の重複がんを有する(同時性重複癌および無病期間が5年以内の異時性重複がん。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) 妊娠中の可能性がある女性、または授乳中の女性
- 3) 間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫を合併
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) フルシトシン(アンコチル[®])、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。
- 7) 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。
- 8) Grade 2 以上の「下痢」あるいは「神経障害:感覚性」を有する。
- 9) コントロール不良の高血圧症の合併がある。
- 10) 重篤な心疾患、心不全、6 か月以内の心筋梗塞、6 か月以内の狭心症発作のいずれかもしくは複数の既往がある。

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、年末年始は受け付けない)

患者選択規準に関する問い合わせ先

金光 幸秀

愛知県がんセンター中央病院 消化器外科部

〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1

TEL: 052-762-6111

FAX: 052-763-5233

E-mail: ykanemit@aichi-cc.jp

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へ送付する(郵送、FAX、または手渡し)。
- 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、登録完了とする。
- 5) 登録完了後に「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、一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 ÷ 10,000)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生じるが、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

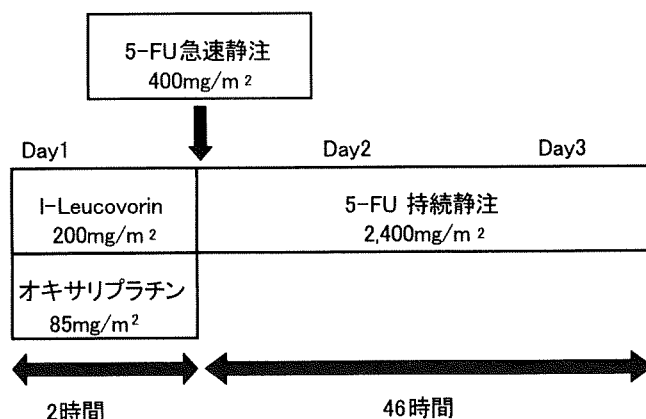
以下のレジメンを 14 日 1 コースとして 12 コース施行する。投与順は以下の、①②同時投与→③→④の順とする。

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

*厚生労働省から製造販売承認が得られている試験薬後発品(ジェネリック)は使用可能。

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 28 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-2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、担当医が中止を要すると判断した場合
- 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28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
-2	50	200	200	1,600

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、次コースより薬剤投与レベルを1段階ずつ減量する。
- ・ I-LVと5-FUを-1レベルに減量する際に、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ない。
- ・ I-LVと5-FUを-2レベルに減量する際には、オキサリプラチンも-2レベルとなる。ただし、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投与中止となっていた場合、オキサリプラチンの再投与は行わない。
- ・ -2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・アレルギー一反応を除く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、「全薬剤の減量規準」に該当しない限り更なる減量を行わず-1 レベルで投与を続ける。また、既に「全薬剤の減量規準」により-1レベルとなっている状況で、神経障害:感覚性 Grade 2 が認められた場合も、-1レベルのまま投与を続ける。

「全薬剤の減量規準」により-2 レベルとなっている状況で、神経障害:感覚性 Grade 2 が認められた場合も-2レベルのまま投与を続ける。

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

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:	5-FU および I-LV は減量せずに投与を継続する
酸素飽和度の低下を伴う呼吸困難 や血圧の低下	
③アレルギー反応 Grade1- 2:	→ 以下の支持療法*2を行う。
症状:	オキサリプラチンの減量を行わない
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	

*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 愛知県名古屋市中種区鹿子殿 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 $\leq 1,000/\text{mm}^3$)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 $\leq 500/\text{mm}^3$ 、もしくは好中球数 $\leq 1,000/\text{mm}^3$ で更に好中球数 $\leq 500/\text{mm}^3$ 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 $\leq 100/\text{mm}^3$ 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。