

なお、各施設の監査結果は、監査報告書の JCOG 監査委員会審査結果とともに、当該施設の施設研究責任者、当該医療機関の長、研究事務局と研究代表者、グループ代表者、JCOG データセンター長、JCOG 運営事務局長、JCOG 代表者に報告される。必要に応じて当該グループの研究者や JCOG 運営委員会にも報告される。これら以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

15. 特記事項

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

オキサリプラチンの累積投与量が800 mg/m²になるとGrade 3の感覚性末梢神経障害が15%出現し、患者QOLが著しく損なわれることが知られているが、有効な予防法・治療方法は確立していない。そこでFOLFOX療法が有効なサブポピュレーション・無効なサブポピュレーションおよび神経障害や重篤な有害事象が出現するサブポピュレーション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FOLFOX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し、(平成19年1月)現在検討中の「JCOG検体解析研究ポリシー」に従って審査を受ける。また、本附随研究は、本附随研究プロトコルがJCOGおよび各参加施設IRBにて承認された後に、附随研究に関する同意が得られた患者のみを対象として実施する。

本附随研究はJCOG検体解析研究ポリシーに従って実施する。特に、遺伝子多型の網羅的な解析は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」のヒトゲノム・遺伝子解析研究に該当するため、本指針に従って実施する予定である。

1. **研究目的:** 下記2.の検体を用いて、遺伝子多型および蛋白質・内因性低分子化合物を網羅的に解析し、オキサリプラチンとその代謝物の薬物動態、効果、有害反応発現と関連するバイオマーカーを探索的に検討する。
2. **使用検体:** 切除肝組織、固定標本、末梢血リンパ球など
3. **同意の取得:** 本附随研究のためには、初回肝転移切除術前に肝転移切除組織の検体保存に関する同意が必要である。そのため、本附随研究については、本試験(JCOG0603)の登録前の段階(肝転移切除前)に附随研究としての同意を取得する。
4. **研究体制:** 国立がんセンターおよび国立医薬品食品衛生研究所の共同研究として実施する。
5. **研究費:** 独立行政法人医薬基盤研究所「保健医療分野における基礎研究推進事業」「抗がん剤の薬物応答予測法の開発と診断・創薬への応用」班として実施する。

15.2. mFOLFOX6による肝障害の病理学評価に関する附随研究

2.7.2.で述べたように、以下に概要を示す附随研究を実施予定である。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し、プロトコル審査委員会の審査を受ける。

<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。

1.附随研究の概要: 1) mFOLFOX6による肝障害発生についての前向き調査

- ①**目的:** mFOLFOX6による肝障害の発生頻度や程度について調査する。
- ②**方法:** B群に登録され、肝再発し再肝転移切除を行った患者(再切除例)を対象に、初回肝転移切除時点および再肝転移切除時の肝組織と臨床検査値を前向きに調査する。
- ③**意義:** これまで得られていなかったmFOLFOX6による肝障害の発生頻度、病理学的な変化についての基礎的なデータが得られ、医師・患者双方にとって有益な治療リスクに関する追加情報となる。

2) 肝障害発生の予測因子の探索

- ①**目的:** 肝障害の発生の予測因子を探索的に検討する。
- ②**方法:** 1)で得られたデータを元に、再肝転移切除時に肝障害が発生していた患者と発生していなかった患者の背景因子(病理所見、検査値、薬剤投与量など)を比較し、肝障害発生

に関連する因子を探索的に検討する。

- ③**意義**: mFOLFOX6 によって肝障害発生のリスクが高い集団について、病理組織学的検討も含む情報が得られることによって、実臨床で mFOLFOX6 を安全に使用する際に有用な情報が得られる。

3) 再肝転移切除後の肝機能および術後合併症に対する mFOLFOX6 の影響についての検討

- ①**目的**: mFOLFOX6 を行うことによって、再肝転移切除時の術後合併症が増加するかについて、A群で再肝転移切除した患者をコントロールとして用いて比較を行う。
- ②**方法**: 両群の再肝転移切除例について、登録前の臨床検査値と、再肝転移切除時の臨床検査値および術後合併症を前向きに調査し、再肝転移切除後の肝機能および術後合併症の発生頻度について比較する。
- ③**意義**: mFOLFOX6 を行うことによって、再肝転移切除に伴う術後合併症および肝障害が増加するかどうかの情報が得られる。これによって、医師・患者双方にとって有益な再肝転移切除のリスクについての情報が得られる。また、本試験の結果を解釈する場合にも有益な情報となる。

2.使用検体・データ: 1) B 群のみ

- ①初回肝転移切除時(登録前)の肝組織(HE 染色スライド)
②再肝転移切除患者の肝組織(HE 染色スライド)

2) A・B 群共通

- ①登録時の臨床検査値
(上記は本研究の CRF 収集項目であり、附随研究のための新たな検査は発生しない)
②再肝転移切除時の臨床検査値
③再肝転移切除後の術後合併症

3.同意の取得:

以下の理由により本試験(JCOG0603)に登録する時点では附随研究についての説明を行わず、再肝転移切除時点で本附随研究についての説明を行う。

- 1)本附随研究で使用する初回肝転移切除組織標本(HE 染色)は、日常診療の範囲内で各施設が作成し保管されているため、本試験登録時に附随研究のための新たな検体作成・保管は必要ない。
- 2)本附随研究では、データセンターおよび研究事務局に収集した情報を使用せずに、再肝転移切除が行われる時点で各施設の担当医の判断で附随研究の説明を行う。そのため、患者情報の新たな流れは発生しない。
- 3)附随研究の対象が限られており、かつ本試験に登録する時点で肝再発した場合の附随研究の説明をすることが患者にとって心理的に負担になることが予想される。

4.研究費:

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」
「大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究」班の分担研究として実施する。

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

1. 添付文書の記載

オキサリプラチン添付文書(2005年3月作成)では「効能・効果」が以下のように記載されている。

<効能・効果>

「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」

<効能・効果に関連する使用上の注意>

再発予防を目的とした術後補助療法において、本剤を含む化学療法の有効性および安全性は確認されていない。

2. 適応外使用にあたるかどうかについての見解

これに対して、本試験でのオキサリプラチンの使用は、以下の理由により適応外使用として保険査定される可能性は極めて少ないと考えられるものの、保険査定の対象になる可能性は否定できない。

一般的に「治癒切除」は、進行期Ⅰ期～Ⅲ期に対して、癌の遺残なく切除できた(R0切除: 3.1.2参照)場合に対して使用され、「大腸癌取扱い規約第7版」の根治度A(3.1.3参照)に相当する。本試験の対象は、同時性、異時性を問わず肝転移に対してもR0切除された患者であるが、肝転移がある場合はⅣ期であり、R0切除されたとしても根治度Bとなるため「治癒切除」(=根治度A)には相当しない。保険審査委員会の審査においても同様の観点で審査が行われていると考えられるため、実際に肝転移切除後にオキサリプラチンを使用し保険査定されることは極めて少ないと考えられる。また、JCOG 大腸がん外科グループ参加施設からもそのような事例はこれまで報告されていない。

以上が研究者側の見解であるが、本試験の対象が添付文書上の「治癒切除」に該当するかどうか、すなわち「根治度 A = 治癒切除」についてのコンセンサスを各都道府県の保険審査委員会から得られているわけではなく、また、都道府県によって保険審査委員会の判断規準が異なる場合があるために、肝転移がR0切除されていればこれを「治癒切除」とみなし適応外使用と判断される可能性は否定できない。

3. 適応外使用と判断された場合の対応

本試験の参加施設では通常の一般診療と同様に保険請求を行うため、上記の理由により、可能性は低いと考えられるが事後的に保険査定を受ける可能性がある。しかし、参加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の損失となる。実際に参加施設の損失が発生した場合には本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および施設長の承認を得ること。

16. 研究組織

本章の内容変更はプロトコル改正 (Amendment) ではなく、改訂 (Revision) とみなす。

効果・安全性評価委員会の改訂審査は不要であるが、研究グループ代表者の承認を要する。変更があった場合、研究代表者/研究事務局は、全参加施設、JCOG データセンターに変更内容を文書で速やかに通知する。

16.1. 本試験の主たる研究班

- 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)
「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
主任研究者: 加藤知行 (愛知県がんセンター中央病院)
- 厚生労働省科学研究費補助金「第三次対がん総合戦略研究事業がん臨床研究事業」
「大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究」
主任研究者: 加藤知行 (愛知県がんセンター中央病院)
- 独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-19 主任研究者: 島田安博 (国立がん研究センター中央病院)
「消化管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」

16.2. JCOG (Japan Clinical Oncology Group: 日本臨床腫瘍研究グループ)

JCOG は独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費の 7 つの研究班 (下記) を中心とする多施設共同がん臨床研究グループである。本研究は JCOG の研究組織を用い、JCOG 運営委員会の定める諸規定に従って行われる。(http://www.jcog.jp/) なお、23-A-16 は JCOG データセンター/運営事務局業務をサポートする。

- 23-A-17 主任研究者: 飛内賢正 (国立がん研究センター中央病院)
「高感受性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」
- 23-A-18 主任研究者: 田村友秀 (国立がん研究センター中央病院)
「呼吸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」
- 23-A-19 主任研究者: 島田安博 (国立がん研究センター中央病院)
「消化管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」
- 23-A-20 主任研究者: 渋井壮一郎 (国立がん研究センター中央病院)
「希少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」
- 23-A-21 主任研究者: 伊藤芳紀 (国立がん研究センター中央病院)
「放射線治療を含む標準治療確立のための研究」
- 23-A-22 主任研究者: 奥坂拓志 (国立がん研究センター中央病院)
「難治性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」
- 23-A-16 主任研究者: 福田治彦 (国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター)
「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」

16.3. JCOG 代表者
田村 友秀 国立がん研究センター中央病院

16.4. 研究グループとグループ代表者
JCOG 大腸がんグループ
グループ代表者: 島田 安博
国立がん研究センター中央病院
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
電話: 03-3542-2511
FAX: 03-3542-3815
E-mail: yshimada@ncc.go.jp

グループ事務局: 濱口 哲弥
国立がん研究センター中央病院 消化管内科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
電話: 03-3542-2511
FAX: 03-3542-3815
E-mail: thamaguc@ncc.go.jp

16.5. 研究代表者
金光 幸秀
国立がん研究センター中央病院 大腸外科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL: 03-3542-2511
FAX: 03-3542-3815
E-mail: ykanemit@ncc.go.jp

16.6. 研究事務局
金光 幸秀
国立がん研究センター中央病院 大腸外科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL: 03-3542-2511
FAX: 03-3542-3815
E-mail: ykanemit@ncc.go.jp

16.7. 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 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

16.8. 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: 052-763-5233
E-mail: 105824@aichi-cc.jp

16.9. 参加施設

参加施設の追加や登録可能施設の追跡協力施設への変更、研究責任者、コーディネーターの変更などによる内容変更は、プロトコル改訂・改正申請時に合わせて行い、それ以外の時に記載の変更は行わない。なお、最新の参加施設一覧はJCOGホームページ(<http://www.jcog.jp/>)で1か月に1度更新されているので、確認可能である。(2013年8月現在)下記のJCOG大腸がんグループのうち本研究の参加施設は行頭に○印のある51施設である。また、△印は協力施設へ移行した施設である。

| | 医療機関名 | 科名(施設名) | 施設責任者 | コーディネーター | 年間登録数見込み |
|---|----------------------|-----------------|--------|----------|----------|
| ○ | 札幌厚生病院 | 外科 | 益子 博幸 | 山上 英樹 | 10 |
| | 岩手医科大学 | 外科学講座 | 大塚 幸喜 | 木村 聡元 | — |
| ○ | 宮城県立がんセンター | 外科 | 三浦 康 | 佐藤 正幸 | — |
| ○ | 山形県立中央病院 | 外科 | 佐藤 敏彦 | 須藤 剛 | 5 |
| △ | 茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター | 外科 | 吉見 富洋 | 森 健 | 5 |
| ○ | 栃木県立がんセンター | 外科 | 藤田 伸 | 小澤 平太 | 6 |
| ○ | 群馬県立がんセンター | 外科 | 尾嶋 仁 | 尾嶋 仁 | 6 |
| | 防衛医科大学校 | 第1外科 | 長谷 和生 | 上野 秀樹 | — |
| ○ | 埼玉県立がんセンター | 消化器外科 | 八岡 利昌 | 八岡 利昌 | 10 |
| | 自治医科大学附属さいたま医療センター | 外科 | 堀江 久永 | 辻仲 眞康 | — |
| ○ | 埼玉医科大学国際医療センター | 消化器外科 | 山口 茂樹 | 近藤 宏佳 | ※ |
| ○ | 国立がん研究センター東病院 | 消化管外科 | 齋藤 典男 | 杉藤 正典 | 30 |
| ○ | 千葉県がんセンター | 消化器外科 | 滝口 伸浩 | 外岡 亨 | 15 |
| | 順天堂大学医学部附属浦安病院 | 外科 | 福永 正氣 | 永仮 邦彦 | — |
| ○ | 国立がん研究センター中央病院 | 外科 | 島田 安博 | 濱口 哲弥 | 30 |
| ○ | 杏林大学医学部 | 第1外科 | 正木 忠彦 | 松岡 弘芳 | ※ |
| | 東京医科大学病院 | 消化器外科・小児外科 | 土田 明彦 | 勝又 健次 | — |
| ○ | がん・感染症センター都立駒込病院 | 大腸外科 | 高橋 慶一 | 山口 達郎 | 10 |
| ○ | 慶應義塾大学病院 | 一般・消化器外科 | 長谷川 博俊 | 石井 良幸 | 6 |
| ○ | 東京医科歯科大学 | 外科 | 杉原 健一 | 植竹 宏之 | 5 |
| | 東邦大学医療センター大橋病院 | 第3外科 | 斉田 芳久 | 榎本 俊行 | — |
| ○ | 北里大学東病院 | 消化器外科 | 佐藤 武郎 | 内藤 正規 | 10 |
| ○ | 神奈川県立がんセンター | 消化器外科 | 塩澤 学 | 樋口 晃生 | 10 |
| | 横浜市民市民病院 | 外科 | 杉田 昭 | 辰巳 健志 | — |
| ○ | 北里大学医学部 | 外科 | 渡邊 昌彦 | 中村 隆俊 | 5 |
| ○ | 昭和大学横浜市北部病院 | 消化器センター | 工藤 進英 | 石田 文生 | 10 |
| ○ | 横浜国立大学附属市民総合医療センター | 消化器病センター | 大田 貢由 | 石部 敦士 | 8 |
| ○ | 済生会横浜市南部病院 | 外科 | 池 秀之 | 福島 忠男 | ※ |
| ○ | 新潟県立がんセンター新潟病院 | 外科 | 瀧井 康公 | 丸山 聡 | 10 |
| ○ | 新潟県厚生連長岡中央総合病院 | 消化器病センター・外科 | 西村 淳 | 川原 聖佳子 | ※ |
| | 富山県立中央病院 | 外来化学療法科/内科(消化器) | 堀田 洋介 | 平井 聡 | ※ |
| ○ | 石川県立中央病院 | 消化器外科 | 伴登 宏行 | 小竹 優範 | 7 |
| ○ | 長野市民病院 | 外科 | 宗像 康博 | 古川 卓也 | 10 |
| ○ | 岐阜大学医学部 | 腫瘍外科 | 吉田 和弘 | 高橋 孝夫 | ※ |
| ○ | 静岡県立静岡がんセンター | 大腸外科 | 絹笠 祐介 | 塩見 明生 | 10 |
| ○ | 愛知県がんセンター中央病院 | 消化器外科 | 小森 康司 | 小森 康司 | 10 |
| ○ | 藤田保健衛生大学 | 消化器外科 | 前田 耕太郎 | 佐藤 美信 | 20 |
| ○ | 国立病院機構京都医療センター | 外科 | 山口 高史 | 山口 高史 | 5 |

| | 医療機関名 | 科名(施設名) | 施設責任者 | コーディネーター | 年間登録数見込み |
|---|--------------------------|----------|-------|----------|----------|
| | 大阪大学医学部 | 消化器外科 | 森 正樹 | 山本 浩文 | 10 |
| ○ | 大阪赤十字病院 | 外科 | 山之口 賢 | 福田 明輝 | ※ |
| ○ | 大阪府立病院機構大阪府立成人病センター | 消化器外科 | 大植 雅之 | 三吉 範克 | 15 |
| ○ | 国立病院機構大阪医療センター | 外科 | 関本 貢嗣 | 池田 正孝 | 10 |
| ○ | 大阪府立病院機構大阪府立急性期・総合医療センター | 外科 | 田中 康博 | 松田 宙 | ※ |
| | 大阪医科大学 | 一般・消化器外科 | 奥田 準二 | 田中 慶太郎 | ※ |
| ○ | 市立堺病院 | 外科 | 福永 睦 | 中田 健 | 5 |
| ○ | 箕面市立病院 | 外科 | 鈴木 玲 | 鈴木 玲 | 8 |
| ○ | 市立吹田市民病院 | 外科 | 村田 幸平 | 岡村 修 | ※ |
| ○ | 関西労災病院 | 外科 | 加藤 健志 | 向坂 英樹 | 6 |
| ○ | 兵庫医科大学 | 第2外科 | 富田 尚裕 | 野田 雅史 | ※ |
| ○ | 医療法人薫風会佐野病院 | 消化器センター | 小高 雅人 | 生本 太郎 | ※ |
| ○ | 島根大学医学部 | 消化器・総合外科 | 田島 義証 | 山本 徹 | ※ |
| ○ | 岡山済生会総合病院 | 外科 | 赤在 義浩 | 新田 泰樹 | 8 |
| △ | 広島大学病院 | 内視鏡外科 | 岡島 正純 | 池田 聡 | 10 |
| ○ | 広島市立広島市民病院 | 外科 | 岡島 正純 | 小島 康知 | 5 |
| ○ | 県立広島病院 | 消化器外科 | 池田 聡 | 篠崎 勝則 | ※ |
| | 広島市立安佐市民病院 | 外科 | 吉満 政義 | 恵美 学 | ※ |
| ○ | 福山市民病院 | 外科 | 井谷 史嗣 | 中野 敢友 | ※ |
| ○ | 国立病院機構四国がんセンター | 消化器外科 | 棚田 稔 | 久保 義郎 | 8 |
| ○ | 高知医療センター | 消化器外科 | 寺石 文則 | 森田 莊二郎 | ※ |
| ○ | 久留米大学医学部 | 外科 | 白水 和雄 | 赤木 由人 | 10 |
| ○ | 熊本大学医学部 | 消化器外科 | 馬場 秀夫 | 宮本 裕士 | ※ |
| ○ | 大分大学医学部附属病院 | 消化器外科 | 北野 正剛 | 猪股 雅史 | 10 |

計 368 名(試験開始時)

年間登録予定数は全適格患者数の 30%(368×0.3=110)と見積もった

※ 新規参加施設

16.10. JCOG プロトコール審査委員会

本プロトコールは参加施設の IRB 審査への提出に先立ち JCOG プロトコール審査委員会の審査承認を得たものである。
(委員の構成は 2007 年 6 月現在)

| | | |
|------|--------|-----------------------|
| 委員長 | 飛内 賢正 | 国立がんセンター中央病院 |
| 副委員長 | 山本 精一郎 | 国立がんセンターがん対策情報センター |
| 副委員長 | 室 圭 | 愛知県がんセンター中央病院 |
| 委員 | 石塚 直樹 | 国立国際医療センター研究所 |
| | 山口 拓洋 | 東京大学大学院医学系研究科 |
| | 伊藤 芳紀 | 国立がんセンター中央病院 |
| | ※濱口 哲弥 | 国立がんセンター中央病院 |
| | 宮北 康二 | 国立がんセンター中央病院 |
| | 軒原 浩 | 国立がんセンター中央病院 |
| | 佐治 重衝 | 都立駒込病院 |
| | 吉川 貴己 | 神奈川県立がんセンター |
| | 佐藤 豊実 | 筑波大学臨床医学系 |
| | 吉野 孝之 | 静岡県立静岡がんセンター |
| | 小原 泉 | 国立がんセンター東病院 |
| | 齋藤 裕子 | 静岡県立静岡がんセンター |
| 事務局長 | 片山 宏 | 国立がん研究センター/JCOG 運営事務局 |
| 事務局 | 村上 智美 | 国立がん研究センター/JCOG 運営事務局 |

ただし、※印の委員は大腸がん外科グループのメンバーであるため審査には直接加わらない。

連絡先: JCOG 運営事務局 プロトコール審査委員会事務局

国立がんセンター 多施設臨床試験支援センター

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511(内線 2407)

FAX: 03-3547-1002

E-mail: jcogoffice@ml.jcog.jp

16.11. JCOG 効果・安全性評価委員会

研究期間中は効果・安全性評価委員会による監視(有害事象報告、中間解析審査、モニタリングレポート審査、プロトコール改訂審査など)を受ける。

連絡先: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局

国立がんセンター多施設臨床試験支援センター/JCOG 運営事務局

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511(内線 2403)

FAX: 03-3542-7006

E-mail: jcogoffice@ml.jcog.jp

16.12. JCOG 監査委員会

研究期間中は監査委員会による施設訪問監査を受ける。

(委員の構成はホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/audit.html> 参照)

連絡先: JCOG 監査委員会事務局

国立がんセンター多施設臨床試験支援センター/JCOG 運営事務局

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511(内線 2403)

FAX: 03-3542-7006

E-mail: jcogoffice@ml.jcog.jp

16.13. データセンター/運営事務局

JCOG データセンター

データセンター長 福田 治彦
国立がんセンター多施設臨床試験支援センター
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL: 03-3542-3373
FAX: 03-3542-3374
E-mail: jcogdata@ml.jcog.jp

JCOG 運営事務局

運営事務局長 中村 健一
国立がんセンター多施設臨床試験支援センター
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL: 03-3542-2511(内線 2407)
FAX: 03-3547-1002
E-mail: jcogoffice@ml.jcog.jp

公式ホームページ <http://www.jcog.jp/>

研究グループ担当者

JCOG データセンター

統計部門

福田 治彦

DM 部門

中野 文華/今井 美恵子/井上 隆司

JCOG 運営事務局

研究支援部門

片山 宏/水谷 友紀/木村 綾

16.14. プロトコール作成

プロトコール作成

愛知県がんセンター中央病院
愛知県がんセンター中央病院
愛知県がんセンター中央病院
国立がんセンター中央病院
国立がんセンター中央病院
国立がんセンター中央病院
東京医科歯科大学
国立がんセンター東病院
大阪大学
大阪府立成人病センター
箕面市立病院
久留米大学

加藤 知行
安井 健三
金光 幸秀
島田 安博
濱口 哲弥
森谷 亘皓
植竹 宏之
高橋 進一郎
池田 正幸
檜原 啓之
加藤 健志
赤木 由人

プロトコール作成支援

JCOG データセンター

統計部門

吉村 健一

DM 部門

加幡 晴美

JCOG 運営事務局

研究支援部門

佐藤 暁洋/山内 みづき/三浦 弥生

17. 研究結果の発表

主たる公表論文は英文誌に投稿する。

プロトコルで規定された主たる解析・最終解析または公表目的での中間解析がプロトコルに明記されていない場合は、効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて発表は行わない。

ただし、研究代表者または研究事務局は、研究の endpoint の解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文(総説)発表、および登録終了後の、患者背景の分布や安全性データの学会・論文発表は研究グループ代表者および JCOG データセンター長の了承を得て行うことができる。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表者、データセンターの統計担当(公表のための解析を行った時点での担当者1名)、グループ代表者の順とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に施設研究責任者または施設コーディネーターを施設毎に選び共著者とする。

すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論にても合意が得られない場合、研究代表者はグループ代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の研究責任者または施設コーディネーターの中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者がグループ代表者の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が、研究事務局と JCOG データセンター長の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

18. 参考文献

- 1) がんの統計 '01:財団法人 がん研究振興財団, 2001
- 2) 橋本雅幸. 肉眼的分類と組織学的分類. 大腸癌, 日本メディカルセンター, 東京, 1996.
- 3) http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/data/010/2003/toukeiyou/0004652/t0098908/mc240_001.html
- 4) Wood CB, Gillis CR, Blumgart LH. A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Clin Oncol*. 1976 Sep;2(3):285-8
- 5) 山本順司, 杉原健一: 肝転移; 外科治療. (日本臨床腫瘍研究会編) 臨床腫瘍学 second ed. 第1版, 癌と化学療法社, 東京, 1999, 1645-1657
- 6) Ravikumar TS, Gallos G: Resection of liver metastases; State of the art. *Oncology* 16: 1240-1260, 2002
- 7) Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, et al.: Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma; an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol* 150: 195-203, 1986
- 8) Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et: Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 15:938-946, 1997
- 9) Wanebo HJ, Chu QD, Vezeridis MP, et al: Patients selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg*. 131: 322-329, 1996.
- 10) 山本順司, 杉原健一: 肝転移; 外科治療. (日本臨床腫瘍研究会編) 臨床腫瘍学 second ed. 第1版, 癌と化学療法社, 東京, 1999, 1645-1657.
- 11) Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, et al: Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 19: 59-71, 1995.
- 12) Rogers MS, McCall JL: Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement; a systematic review. *Br J Surg*. 87: 1142-1155, 2000
- 13) Choti MA, Sitzmann JV, Tibuli NF, et al: Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 235: 759-766, 2002
- 14) Ohlsson b, Stenram U, Tranberg K: Resection of colorectal liver metastases; 25-year experience. *World J Surg* 22: 268-277, 1998
- 15) Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, et al: Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer, long-term results. *Ann Surg* 231: 487-499, 2000
- 16) Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg*, 230: 309-321, 1999.
- 17) Kato T, Yasui K, Hirai T, et al: Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy; Analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(suppl):S22-31
- 18) 横井佳博, 鈴木昌八, 中村達: 大腸癌肝転移に対する外科的治療. *癌と化学療法* 29: 848-855, 2002
- 19) 森 武生, 高橋慶一, 大植雅之, 他: 大腸癌肝転移に対する肝切除後の残肝再発予防としての動注療法. *消化器外科*, 24: 313-319, 2001
- 20) Kemeny MM, Adak S, Gray B, et al. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy—an intergroup study. *J Clin Oncol*, 2002 Mar 15;20(6) 1499-505
- 21) Nordlinger b, et al. : Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC intergroup trial 40983) : a randomized controlled trial. *Lancet* 371: 1007-1016, 2008
- 22) Nasti G, Iaffaioli AR: Trials on preoperative chemotherapy in resectable colorectal liver metastases need prospective evaluation of predictive factors of response. *J Clin Oncol* 26: 3812-3813, 2008
- 23) Lubezky N, Geva R, Shumueli E, et al: Is there a survival benefit to neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy, combined with surgery for resectable colorectal liver metastases? *World J Surg* 33: 1028-1034, 2009
- 24) Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Sep 28;343(13):905-14.
- 25) Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2000 Mar 25;355(9209):1041-7. Erratum in: *Lancet* 2000 Apr 15;355(9212):1372.
- 26) Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 1;22(1):23-30. Epub 2003 Dec 9
- 27) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for

- metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 Jun 3;350(23):2335–42.
- 28) Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2343–51.
- 29) Maindrault-Goebel F, Louvet C, Andre T, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). GERCOR. *Eur J Cancer*. 1999 Sep;35(9):1338–42.
- 30) Maindrault-Goebel F, de Gramont A, Louvet C, et al. High-dose intensity oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX 7). *Eur J Cancer*. 2001 May;37(8):1000–5. Erratum in: *Eur J Cancer*. 2004 Nov;40(16):2533
- 31) De Gramont A, et al. OPTIMOX study: FOLFOX 7/LV5FU2 compared to FOLFOX 4 in patients with advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: O, 2003 (abstr 3525)
- 32) Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006 Jan 20; 24(3):394–400.
- 33) Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1; 23(34):8564–5
- 34) L.H. Solbin/Ch. Wittekind 編: TNM 悪性腫瘍の分類 2002 年(第 6 版)日本語版
- 35) 大腸癌研究会、編。大腸癌取り扱い規約、第 7 版、金原出版、東京、2006
- 36) Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22; 229–237, 2004

19. 付表 Appendix

- 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

II. 委託業務成果報告(業務項目)

大腸がん肝転移切除例に適した新規抗がん剤を用いた術後補助化学療法の研究

担当責任者 佐藤 敏彦 山形県立中央病院 手術部副部長

研究要旨： 当科で2007～2012年8月にBevacizumabを含む化学療法が行われた134例を対象に検討したところ、内訳は、術前化学療法として5例、術後補助化学療法として3例。切除不能・再発大腸癌は126例であった。最良総合効果での奏率は36.2%で、手術時あるいは再発時からの全生存期間の中央値は35ヶ月と比較的良好であった。有害事象も他施設と比較し、特記すべき事はなく、安全に行われていた。今後は、さらなる予後の延長を図るために薬剤の組み合わせ、使用順序を考慮する必要があると考えられた。

A. 研究目的

大腸癌肝転移切除後症例に対する術後補助化学療法については、いまだ効果や有害事象について明らかにされてはいない。一方、切除不能・再発大腸癌においても、使用可能薬剤は拡大してきているものの、使用薬剤の選択、使用順序など、まだ不定の状態であると思われる。

切除不能・再発大腸癌に対して用いられる抗癌剤のうちでもBevacizumabは2007年に国内承認された分子標的薬で、広く使用されている薬剤の一つと考えられる。今後、大腸癌肝転移切除例においても、術前、術後に使用されていく可能性があると思われる。

そこで今回、当院でのBevacizumab使用例の検討を行い、その実態について考察した。

B. 研究方法

当科で2007～2012年8月にBevacizumabを含む化学療法が行われた134例を対象に検討した。

術前化学療法として5例、術後補助化学療法として3例。切除不能・再発大腸癌は126例（非治癒切除例：74、再発例：52）であった。

術前化学療法が行われた5例はいずれも肝転

移例であり、化学療法後4例で肝切除が行われていた。

効果判定はRECISTに、有害事象はCTCAE v4.0に準拠した。累積生存率はKaplan-Meier法で表した。

（倫理面への配慮）

過去の抗癌剤使用例に対する retrospective な検討であり、また個人情報を表記するものでもないため、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

Bevacizumab使用例134例の内訳は、男性74例（使用開始時年齢：28～85才、中央値62才、80才以上5例）、女性60例（使用開始時年齢：41～88才、中央値63才、80才以上5例）。

併用薬剤（療法）はのべて、FOLFIRI：87例、FOLFOX：82例、LV+5FU：33例、CapeOX：10例、経口剤：3例であった。Bevacizumabの使用回数は1～79回（中央値13回）。

Bevacizumab使用期間中の最良総合効果は、術後補助化学療法例3例と判定不能例1例を除いた130例で検討したところ、CR：2例、PR：45例、SD：33例、PD：50例で、奏率は36.2%であった。

有害事象としてGrade3以上のものは、白血球

減少:27例(20.1%)、高血圧:10例(7.5%)、食欲低下:6例、嘔吐:6例、アレルギー:6例、倦怠感:1例。高血圧を除いたBevacizumabに特有と思われる有害事象としては、動脈内血栓:4例、脳梗塞:3例、消化管穿孔:3例、創治癒遅延:2例、動脈出血:1例、十二指腸潰瘍出血:1例で直接死因となった症例はなかった。また、Bevacizumab使用中に胃癌1例、十二指腸癌1例が新たに発見された。

術後補助化学療法例を除いた131例での手術時あるいは再発時からの累積生存率をみると、全生存期間の中央値は35ヶ月であった。

D. 考察

現在、大腸癌切除術後補助化学療法としてのBevacizumabの有用性は認められていないが、当科では、承認当初の症例で用いられていた。いずれも使用期間は6ヶ月間以内であった。また、Grade3以上の有害事象は認められなかった。

術前化学療法として使用した5例はいずれも原発巣切除時に肝転移巣が切除困難と判断され、化学療法後の肝切除を目的として化学療法を行った症例であった。5例ともBevacizumab+FOLFOXを行った(3~9コース)。

5例中4例がPRとなり、R0の肝切除がなされた。切除された肝転移巣では、癌細胞の残存が認められないものもあったが、4例いずれも縮小した肝転移巣の内部に癌細胞の残存している部分が認められた。肝切除後4例とも術後化学療法を行っていたが、残肝再発を来していた。5例中1例はPDで肝切除は困難であった。Bevacizumab+FOLFOXを術前化学療法として行ったが、奏成功率は80%であった。術前化学療法であるため、施行期間は短く評価は難しいが、PR例でも癌細胞の残存があり、肝切除は必要で

あると考えられた。

全体の症例での使用開始年齢は、男女ともに比較的若年の傾向があった。80才以上は、男女ともに5例ずつで、PS(ECOG)は0~1であった。併用薬剤(療法)はFOLFIRIが最も多く、次いでFOLFOXであった。治療経過中にはFOLFOX→FOLFIRI、FOLFIRI→FOLFOXと移行する例が多く、またKRAS遺伝子変異を認めない例では、Bevacizumab使用後にさらに抗EGFR抗体を使用している例も多かった。

最良総合効果では奏成功率36.2%とやや低率であったものの、SDを加えると80/130(61.5%)の症例で症状経過に何らかの貢献をしたものと考えられた。

当科での有害事象の発生状況は、薬剤承認当初に行われたBevacizumab使用例全例登録で発表されたものとほぼ同等のものであった。また、80才以上の有害事象では特記すべきものはなく、PS0~1の症例では、特に問題なく使用できるものと考えられた。

Bevacizumab使用例の全生存期間の中央値は35ヶ月で、GrotheyらがASCO, 2007に発表した”any chemotherapy+bevacizumab beyond PD followed by bevacizumab and cetuximab”例での全生存期間の中央値31.8ヶ月よりやや良好な結果が得られていた。当科でもBevacizumab使用後に抗EGFR抗体を使用している症例も多くみられ、使用可能な薬剤を組み合わせ、使用順序を考慮することで予後の延長が得られている可能性があった。

E. 結論

当科で行われている、Bevacizumabを含む化学療法は比較的安全に行われていると考えられた。

切除不能・再発大腸癌に対してBevacizumabを含む化学療法を行うことで、組み合わせ、使用順序を考慮しながら、予後の延長が得られていると考えられた。

肝転移例に対して術前化学療法としてBevacizumab+FOLFOXを行ったが5例中4例がPRとなり肝切除されていたが、肝切除後化学療法

を行っていたにもかかわらず4例で残肝再発を来しており、肝転移切除後の化学療法の必要性の検討は急務であると考えられた。

大腸がん肝転移切除例に適した新規抗がん剤を用いた術後補助化学療法の研究

担当責任者 藤田 伸 栃木県立がんセンター第一病棟部長

研究要旨：大腸がん肝転移切除後の補助化学療法の有効性を明らかにする目的で、手術単独と手術+mFOLFOX療法を比較するランダム化第III相比較臨床試験に参加し、現在、症例登録中である。今年度、当センターでは適格例12例に本試験の説明を行ったが、10例は化学療法を拒否し同意を得られず、2例は登録直前の検査で肺転移が見つかり、登録出来なかった。

A. 研究目的

ランダム化第III相比較臨床試験で、大腸がん肝転移切除後の補助化学療法の有効性を明らかにする。

B. 研究方法

大腸がん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 III 相試験にて検証する。Primary endpointは、無病生存期間、Secondary endpointは、全生存期間、有害事象、再発形式。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」に従って、本試験を行う。

C. 研究結果

今年度、当センターでは12例の登録適格例があり、本試験の説明をした。うち、10例は化学療法を拒

否し同意を得られず、2例は登録直前の検査で肺転移が見つかり、登録出来なかった。

D. 考察

本試験は、補助化学療法と手術単独との比較で治療内容や医療費が大きく異なるため、同意を得ることが困難であった。また、最近、大腸がん術後の補助化学療法として本試験で使用されるオキサリプラチンを使用しているケースが多くなり、適格例が減少している原因となっている。

E. 結論

同意を得るのが困難な試験であるが、登録適格例には、同意を得るべく説明の努力をし、登録例を増やす。

大腸がん肝転移切除例に適した新規抗がん剤を用いた術後補助化学療法の研究

担当責任者 齋藤典男 国立がん研究センター東病院 大腸外科長

研究要旨：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相試験に参加、試験遂行中である。本年度は1例のみの登録となったが、適格例が減少する中で、同意取得率を上げることが今後登録数を増やすために肝要と考えられた。

A. 研究目的

大腸癌肝転移治癒切除後の患者を対象として、オキサリプラチン併用5-FU/1-leucovorin療法(mFOLFOX6)の術後補助化学療法の有用性を、標準治療である肝転移切除単独療法とのランダム化第II/III相試験にて検証する。

B. 研究方法

大腸癌肝転移治癒切除後の患者で適格基準を満たし十分な説明後同意が得られた患者について登録を行い無作為にA群(手術単独群)、B群(術後補助化学療法群)に割り付ける。手術単独群は再発が認められるまで無治療で経過観察を行う。術後補助化学療法群はmFOLFOX6療法を2週1コースとして12コース繰り返す。登録数300名、登録期間：9年、追跡期間：登録終了後5年、総研究期間：14年を予定する。Primary endpointは無病生存期間、Secondary endpointsは全生存期間、有害事象、再発形式となる。当院での登録状況について調査を行った。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」に従って本試験を実施する。試験について

国立がん研究センター研究倫理審査委員会に申請し理事長より承認が得られている。登録に先立って研究倫理審査委員会の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し口頭で詳しく説明する。登録の際文書による同意を必ず確認する。

C. 研究結果

本試験は現在登録中でありエンドポイントの解析は未だおこなわれていない。今までに当院から登録をした7例は特に大きな問題なく研究が遂行されている。

2014年に大腸がん肝転移に対し切除を行った45例を対象に適格性を再確認し、不適格例についてはその理由を調べた。適格例は8例のみであったのに比し不適格例は37例と多く全体の82%に該当した。不適格の理由は、76歳以上 7例、再切除 7例、活動性の重複癌 5例、他臓器転移 8例、化学療法の既往 23例、重篤な心疾患 1例(重複有り)であった。一方、適格8例にはJCG00603の説明が行われたが、登録に至った患者は1例で、経過観察を望んだ患者が1例、補助療法を望んだ患者が6例であった。

D. 考察

2014年は大腸がん肝転移43例に切除を行った