

が登録に至った患者は1名のみであった。不適格患者が多いことが第1の要因であったが、適格例の同意取得率が低いことも大きな要因となっている。補助療法を積極的に選択する患者が多くなっている中で、0603の意義を理解し同意してもらう事は簡単ではないが、今後も適格例には必ず本試験を説明し、登録を増やすべく鋭意努力を行

っていききたい。

E. 結論

適格例の減少、同意取得率の低下を認めているが、大腸がん肝転移治癒切除例に対する標準治療の確立を目的とするJCOG0603を継続は重要であり、同意取得率向上に向け努力をしていきたい。

厚生労働科学研究費委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果 報告書（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 滝口伸浩 千葉県がんセンター 臨床検査部長

研究要旨：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相試験にて検証している。2015年2月までに2例の症例が登録されている。現在は症例集積中であり、今後も症例集積をしていく予定である。

A. 研究目的

大腸癌肝転移治癒切除後の、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検証する。

B. 研究方法

20歳以上75歳以下の大腸癌肝転移治癒切除後の患者を対象として、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。

（倫理面への配慮）

本試験に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言（日本医師会：<http://www.med.or.jp/wma/>）および臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省告

示第255号：

<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>）に従って本試験を実施。

C. 研究結果

2015年2月までに2例の症例が登録されている。適格症例および同意取得の獲得が不十分である。

D. 考察

現在も症例集積中であり、適格症例を見逃すことなく登録していく予定である。

E. 結論

本臨床試験（JCOG0603）に参加し、大腸癌肝転移治癒切除後の、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検証するために積極的に臨床試験を行っていく。

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 金光幸秀 独立行政法人国立がん研究センター中央病院 大腸外科長

大腸がん肝転移治癒切除単独を対照とし、肝切除+FOLFOX を試験治療としたランダム化比較試験（優越性試験）を行った。本試験は、平成 19～21 年度のがん臨床研究事業（H19-がん臨床-一般 024）で実施してきた JCOG0603 を継続して行うものであり、肝転移切除後の FOLFOX の安全性と実施可能性を確認するための第 II 相部分と、引き続いて行う第 III 相部分からなる。

2013 年 8 月に 2 回目の第 II 相部分の集積を完遂し、安全性が確認されたことから、2014 年 8 月 12 日に第 II 相部分総括報告書を JCOG 効果・安全性評価委員会に提出し、10 月 20 日に試験継続性が認められたため、第 III 相部分に進んだ。2015 年 1 月末現在、通算で 195 例（予定 300 例の 65%）を登録した。

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/l-leucovorin 療法（FOLFOX）の術後補助化学療法としての有用性を、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。

第 II 相部分 - Primary endpoint : FOLFOX 9 コース完遂割合

第 III 相部分 - Primary endpoint : 無病生存期間（再発・死亡・二次がんがイベント）

Secondary endpoints（第 II・III 相部分共通）：生存期間、有害事象、再発形式

B. 研究方法

下記の 2 群のいずれかにランダム割付を行う。

割付調整因子は施設、肝転移時期（同時/異時）、肝転移个数、肝転移最大径、リンパ節転移个数

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

B 群：術後補助化学療法（FOLFOX 療法）群：2 週 1 サイクルとして 12 サイクル実施

オキサリプラチン 85mg/m² を 2 時間で点滴静注（1 日目）

L-ロイコボリン 200mg/m² を 2 時間で点滴静注（1 日目と 2 日目）

5-FU 400mg/m² を急速静注、その後 5-FU 2400mg/m² を 46 時間で静注（1 日目と 2 日目）

< 予定登録数 >

第 II 相部分：1 回目 - A 群 40 例、B 群 39 例が登録済、2 回目 - 1 群 39 例、計 78 例が登録済
第 III 相部分：第 II 相部分を合わせて 1 群 150 例、計 300 例。

手術単独群の 5 年無病生存割合を 25% と仮定、FOLFOX による上乗せを 12%、 α 片側 5%、検出力 80%、登録 3 年、追跡 5 年とすると両群計 290 例が必要解析対象数となる。若干の追跡不能例を見込んで予定登録数を 300 例とした。

（倫理面への配慮）

慎重に第 II 相部分で安全性を検討し、完遂割合を高めるため、治療変更規準を最適化することでリスクの最小化に努めた。本試験に関わるすべての研究者は「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言に従って本試験を実施する。

C. 研究結果

2013 年 8 月に 2 回目の第 II 相部分の集積を完遂し、安全性が確認されたことから、2014 年 8 月 12 日に第 II 相部分総括報告書を JCOG 効果・安全性評価委員会に提出し、10 月 20 日に試験継続性が認められたため、第 III 相部

分に進んだ。015 年 1 月末現在、通算で 195 例（予定 300 例の 65%）を登録した。

D. 考察

これまでのモニタリングでは、登録時必須検査の漏れによる不適格例や減量・休止規準等の逸脱が見られている。特に感覚性神経障害に関して、1st phase II で Grade 2-4 が 29.7%、Grade 3-4 が 5.4%であったのが、2nd phase II では Grade 2-4 が 50.0%、Grade 3-4 が 15.8%と増加している点は留意すべき問題だと思われたが、これには、①プロトコル改訂により完遂割合やコンプライアンスが改善したことで、オキサリプラチンの総投与量が増加したこと、②神経障害 Grade 2 が出現しているのに減量しなかった逸脱が、2nd phase II で増えていることが原因と考えられた。オキサリプラチンによる感覚性神経障害は、Grade 2 レベルであればプロトコル治療（12 コース）後に回復し得るため、Grade 3 にまでならないようプロトコルの減量や休薬規準の遵守を徹底するようグループ班会議での注意喚起により減少傾向にあり、モニタリングは機能していると判断される。治療関連死は 1 件みられているが中止規定の 4 例には抵触していない。

E. 結論

本試験の第 II 相部分により肝切除後にも安全に FOLFOX 療法が行えることが既に示され、肝切除後の投与に適した FOLFOX 修正レジメンが決定した。さらに今後、第 III 相部分により FOLFOX 療法の有用性が検証されれば、肝転移切除後の残肝再発と肺再発を主とする二次転移を予防して、無病生存期間や生存期間を延長する新たな標準治療の創出が期待される。

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 植竹宏之 国立大学法人東京医科歯科大学

大学院医歯学総合研究科 腫瘍外科学分野 教授

研究要旨：大腸癌肝転移切除術後の補助化学療法としてのmFOLFOX6の再発予防効果と有害事象を検討している。

A. 研究目的

切除可能な大腸癌肝転移に対する治療の第一選択は切除である。しかし肝切除後には半数以上が再発（再再発）する。本研究の目的は、大腸癌肝転移切除後の術後補助化学療法が予後の改善に寄与するか否かを検索することである。

B. 研究方法

インフォームドコンセントの得られた大腸癌肝転移切除後の患者に対し、術後に無治療を標準治療群とし、mFOLFOX6の6か月投与を試験群としてランダム化割付する。再発予防効果と副作用について検討する。

（倫理面への配慮）

JCOG データセンターによる中央登録方式で、東京医科歯科大学の患者情報は当院の症例番号により暗号化されている。

C. 研究結果

当院からは6例が登録され、1例はFOLFOX投与、5例は経過観察群であった。FOLFOX投与例はプロトコル治療を終了した（8コース投与時にオキサリプラチンに対するアレルギー反応が出現したため9-12コースは5-FU+ILVのみを投与し

た）。肝切除術後1年9ヶ月、直腸局所再発に対し直腸切断術を施行した。以後再再発を認めない。経過観察例5例のうち、1例が原病死した。

D. 考察

治療効果については現在症例を集積中であり、今後の解析を待つ。試験治療の有害事象については、当院の症例は安全に治療完遂が可能であった。

E. 結論

現段階では、大腸癌肝転移切除後に対するmFOLFOX6投与の再発予防効果は不明である。改訂プロトコルに従えば投与完遂は安全に行うと考えられる。

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 塩澤 学 神奈川県立がんセンター 消化器外科 部長

研究要旨：大腸癌の肝転移切除後の治療戦略について、標準治療である手術単独群に対し試験治療である術後補助化学療法mFOLFOX6を6カ月行う群の優越性を検証する。肝切除後の残肝再発などの頻度の多さを考慮すると早急な治療開発が必要であり、本試験は今後の大腸癌治療において重要な試験である。。

A. 研究目的

進行大腸癌における転移臓器は肝転移が最も多く、この肝転移に対する治療戦略が今後の大腸癌の治療成績向上にはかかせない。大腸癌の肝転移切除後の治療戦略について、標準治療である手術単独群に対し試験治療である術後補助化学療法mFOLFOX6を6カ月行う群の優越性を検証する。

B. 研究方法

大腸癌肝転移根治切除後42-70日の患者を対象に標準治療である手術単独群に対し試験治療である術後補助化学療法mFOLFOX6を12コースの優越性を検証する。primary endpointは肝切除後無生存期間、secondary endpoint全生存期間、有害事象、再発形式である。大腸癌肝転移切除後に手術単独群（標準治療群）と術後補助化学療法群（mFOLFOX6を2週間1コース×12コース）にランダム化して検証。mFOLFOX6は大腸癌ステージIIIを中心とした補助化学療法と同様レジメン（Oxaliplatin85m²+5FUbolus400mg/m²+5FU infusion 2400mg/m²）で行う。

（倫理面への配慮）説明同意文書を作成し、当院の倫理委員会にて承認を得た文書にて、登録前に十分なインフォームドコンセントの上で同意を

得る。文書にて同意を得た後に登録を行う。また登録後いつでも試験不参加が可能である。

C. 研究結果

現在、登録中。試験治療であるmFOLFOX6補助化学療法群の安全性は第2相部分で検証済み。

D. 考察

肝転移に対する治療は切除可能であれば基本的に肝転移の根治切除が標準治療である。これは他のがん種と違い、大腸癌の転移の場合は局所病変である可能性があるからであり、retrospectiveな多々の報告では外科的切除を行った場合の方が非手術症例よりも生存率が良好であることから伺える。ただしすべての肝転移が局所にとどまるものではなく中には肝転移しかなくともsystemic diseaseである症例もあり、肝転移根治切除後の残肝再発や肺転移なども多く経験される。ヨーロッパにおいては肝転移に対してmicrometastasisをターゲットとして術前化学療法を行って手術をすることの有用性を示したEORTC40983試験があり、術前化学療法が標準治療となっている。一方、本邦においては依然、第一選択治療は肝転移切除である。しかし肝転移の根治切除後に残肝再発を半数以上きたす現状が

あり肝転移切除後の補助化学療法の介入の有用性が期待される。一方、肝転移切除後は肝機能の低下など患者自身にとって補助化学療法の負担も考慮しなければならず逆に化学療法が生存を短縮する危惧もある。現在、世界に肝転移を根治切除した後の補助化学療法の有用性を示したエビデンスはなく、早急な治療開発が必要である。JCOG0603試験は以上のクリニカルクエスチョ

ンに対する答えを模索するものである。

E. 結論

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治療開発は今後の日本における大腸がん診療において重要な課題である。

厚生労働科学研究費委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果 報告書（業務報告）

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 工藤進英 昭和大学横浜市北部病院消化器センター センター長

研究要旨: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を見出すために臨床データを蓄積し比較検討する。

A. 研究目的

上記研究要旨と同じ

B. 研究方法

該当する症例に対して説明し、同意が得られた方に対して登録する。すでに参加いただき登録させていただいている7名の方に対して臨床所見、検査データを記録し、データセンターに適切に報告しました。

（倫理面への配慮）

研究対象者に対する人権擁護上の配慮は、研究に参加いただく時点より十分に説明し理解をいただいています。研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と理解（インフォームドコンセント）も参加していただく前になされております。

C. 研究結果

当施設ではこれまで7例の症例登録があり、臨床経過を定期的に報告した。

D. 考察

登録症例の臨床データは適切に報告されている。

E. 結論

研究は順調に継続されている。

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 伴登 宏行 石川県立中央病院 消化器外科診療部長

研究要旨：現在までに当施設から5例の症例を登録している。1例目は1コース施行後、著明な好中球減少をきたし、G-CSFの投与などを行ったが、次コース開始が14日を超えて遅延したため、治療中止となった。それ以降は好中球減少などで遅延、減量などが必要であったが、完遂できた。今後さらなる症例の蓄積が必要である。

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/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。

これが肝切除と関係するかは、さらに症例を重ね、検討していかなければならない。

E. 結論

術後補助化学療法群で重篤な好中球減少を認めた。今後の更なる検討が必要である。

B. 研究方法

大腸癌肝転移治癒切除後の患者をランダムに手術単独群とmFOLFOX6治療群に割り付ける。後者は12コース行うことにする。Primary endpointは第III相部分が無病生存期間、第II相部分が9コース完遂割合である。secondary endpointは全生存期間、有害事象、再発形式とする。

（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

研究要旨：現在までに当施設から5例の症例を登録している。1例目は1コース施行後、著明な好中球減少をきたし、G-CSFの投与などを行ったが、次コース開始が14日を超えて遅延したため、治療中止となった。それ以降は好中球減少などで遅延、減量などが必要であったが、完遂できた。今後さらなる症例の蓄積が必要である。

D. 考察

mFOLFOX療法は当科では進行、再発大腸癌に第1選択として用いている。特に重篤な副作用は認めなかったが、本研究に登録した1例では重篤な好中球減少を認めた。

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 絹笠祐介 静岡県立静岡がんセンター 大腸外科部長

研究要旨：大腸癌肝転移治癒切除後の患者に対する術後補助化学療法の有用性に関しては、現在JCOG0603試験にて研究中であり、当院でも積極的に登録し参加している。一方、切除不能大腸癌肝転移症例に対する標準治療は化学療法である。近年の化学療法の進歩によって、切除不能大腸癌肝転移に対して化学療法後のconversion surgeryの有効性が報告されつつある。そこで、当院でのconversion surgeryの長期成績を検討した。

A. 研究目的

切除不能大腸癌肝転移に対して化学療法後のconversion surgeryの有効性が報告されている。そこでconversion surgeryの長期成績を明らかにすること、術前因子から予後因子を検討することを目的とした。

B. 研究方法

2002年9月から2013年3月に当院で施行した大腸癌肝転移手術422例中、術前化学療法施行は87例。そのうち化学療法前に肝因子のみで切除不能と診断した22例に対するconversion surgeryの長期成績を検討。次に背景因子、原発巣因子、肝転移因子についてそれぞれlog-rank検定を行い予後因子について検討した。

（倫理面への配慮）

患者が十分な理解を得られるように説明を行い、承諾が得られれば署名していただいた上で手術を施行しており、倫理面の問題はないと考える。

C. 研究結果

年齢中央値:63歳(33-78)、男/女:18/4例、同時性/異時性:16/6例。H1/H2H/3:1/15/6例、化学療法前肝転移個数中央値:8個(1-14)、最大肝転移腫瘍径

中央値:63mm(20-171)、各症例における肝転移腫瘍径平均値の中央値:30mm(12-171)。術前化学療法はCPT-11/L-OHPを含むレジメン22例、分子標的薬を12例に施行。治療効果はCR/PR/SD/PD:0/19/3/0例。化学療法による腫瘍縮小率:47%(19-96)、術前CEA中央値:9.0ng/mL(1.7-167.4)。長期成績は、1/3年RFS:50.2%/27.9%、1/3/5年OS:94.7%/70.1%/39.0%、MST(生存期間中央値):49ヶ月(観察期間中央値32ヶ月)。予後因子は、肝転移腫瘍径平均値 ≤ 20 mm(3年OS/MST:51.4%/37ヶ月vs.80.8%/71ヶ月, $p=0.04$)、術前CEA値 ≥ 10 ng/mL(3年OS/MST:30.0%/31ヶ月vs.83.3%/71ヶ月, $p=0.01$)であった。肝転移腫瘍径平均値 ≤ 20 mmの肝転移は、肝転移個数中央値:10個(6-14)であった。

D. 考察

肝因子のみで切除不能となった症例に対するconversion surgeryの長期成績は比較的良好であり、conversion surgeryは有効な治療法であることが示唆された。予後因子は肝転移腫瘍径平均値 ≤ 20 mm、術前CEA値 ≥ 10 ng/mLであり、これらの症例に対するconversion surgeryは慎重な対応が必要である。

E. 結論

conversion surgeryで比較的良好な長期成績が得られる患者集団が存在することが示唆された。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

委託業務成果 報告書（業務報告）

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

担当責任者 山口高史 独立行政法人国立病院機構 京都医療センター外科

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/L-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(JCOG0603)の参加1施設として症例を登録している。平成19年11月1日から平成26年12月31日までに5例の登録を行った。手術単独群に3例、術後補助化学療法群に2例割り付けられた。術後補助化学療法群ではmFOLFOX6を12コース完遂した。

A. 研究目的

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(JCOG0603)の参加1施設として症例を登録している。

肝転移単独での手術適応例の中で本研究の対象となる症例は比較的少ない。そのため適格症例の積極的な研究参加が必要である。患者さんに本研究の内容を十分に説明しご理解頂き、当科としての方針も説明し同意を得るよう努力している。

B. 研究方法

JCOG0603 研究実施計画書に基づき、適格症例に対して全例研究への参加を依頼している。肝転移に対する現在の標準治療は手術単独であること、その上で再発予防のため化学療法をするのであればmFOLFOX6などの強力な治療が必要であり、5FU/LV やそれに準ずる内服治療では不十分で当科では行わない方針であることを説明している。

(倫理面への配慮)

患者さんには上記の内容、当科の方針を十分に説明して理解していただき、信頼関係を構築した上で同意を頂いている。

E. 結論

本研究の重要性は非常に高いと考えており、今後も同様に継続していく予定である。

C. 研究結果

平成19年11月1日に第1例目の登録を行ってから平成26年12月31日までに5例の登録を行った。手術単独群に3例、術後補助化学療法群に2例割り付けられた。術後補助化学療法群ではmFOLFOX6を12コース完遂した。

D. 考察

厚生労働科学研究費委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果 報告書（業務報告）

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 能浦真吾 大阪府立成人病センター消化器外科 副部長

研究要旨：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。

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/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。

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

JCOG プロトコール審査委員会に加えて当院の院内倫理委員会でも倫理面の問題がないと判断され承認を得た。

C. 研究結果

2015年1月28日現在で50施設からの登録があり、190例登録されている。当院からは15例登録している。

D. 考察

現時点では、安全に研究が継続できている。

E. 結論

プロトコールを遵守してさらなる症例集積を継続していきたい。

厚生労働科学研究費委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果 報告書（業務報告）

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 関本貢嗣 国立病院機構大阪医療センター 副院長

研究要旨：大腸がん肝転移切除例における術後補助化学療法の有用性を検討する

A. 研究目的

未だその有用性が明らかになっていない大腸がん肝転移における術後補助化学療法の有用性を前向きランダム化比較試験によって検討する

B. 研究方法

切除可能な大腸がん肝転移症例に対して術後補助化学療法としてmFOLFOX6を投与する群と手術単独群の無病生存率を比較する

（倫理面への配慮）

院内倫理委員会の承認を得ている

C. 研究結果

平成26年度に該当する症例はわずかで、1例を登録しただけであった。

D. 考察

異時性肝転移の多くは他院からの紹介症例であり、既に化学療法を受けていることが多い。そのため平成26年に行われた肝転移切除の中で適格例はわずかであった。

E. 結論

今後も適格例があれば試験に登録していく。

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 池田 聡 県立広島病院 消化器乳腺移植外科 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+化学療法（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、県立広島病院では切除可能な大腸癌肝転移症例は15例あり、そのうち本試験適格例は5例であった。この5例に本試験の説明を行ったが同意を得られず登録出来なかった。

A. 研究目的

ランダム化第III相比較臨床試験で、大腸癌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

大腸癌肝転移治療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、県立広島病院では15例の切除可能な大腸癌肝転移症例を経験した。そのうち本試験適格例は5例であった。この5例に本試験の説明を行ったが同意が得られず症例登録できなかった。これら

の5例は肝切除前あるいは肝切除後にmFOLFOX6(+アバスタチン)の化学療法が行われた。

D. 考察

本試験は、補助化学療法と手術単独との比較であり、治療内容大きく異なるため患者の理解がやや得られにくく同意を得ることが困難であった。また、最近、大腸癌術後の補助化学療法として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と思われる。

E. 結論

切除可能大腸癌肝転移に対する肝切除後化学療法の功罪は早急に結論を得る必要がある。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 馬場秀夫 熊本大学大学院生命科学研究部消化器外科学 教授

研究要旨：大腸癌肝転移に対する治療法として、肝切除は最も有効な治療法であり、5年生存率は40%得られることが判明している。しかし、再発例も多く、術後体内に遺残する微小転移の抑制が治療成績の向上に不可欠である。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、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。本研究では、標準治療である肝切除単独治療に対する、肝切除+術後補助化学療法(mFOLFOX6 12コース)の優越性を、ランダム化比較第II/III相試験にて検証する目的で、平成19年3月に患者登録を開始した。第II相部分の集積を平成21年8月に完遂し、続いて第III相部分に進んだ。平成27年1月現在、参加51施設から192例（予定登録数の64%）の登録が得られている。登録が進まないため、さらなる患者登録に努め、研究期間中の登録完遂を目指す。

A. 研究目的

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、肝転移に対して治癒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。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。以上の背景より、本研究では、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ことを目的と

した。

B. 研究方法

本研究は平成19～21年度のがん臨床研究事業(H19-がん臨床一般024)で実施してきた試験(JCOG0603)を継続して行うものである。試験デザインは、「肝切除単独」を対照とし「肝切除+術後補助化学療法」を試験治療としたランダム化比較第II/III相試験(優越性試験)であり、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、再発形式である。予定登録数は300例、登録期間9年、追跡期間5年である。

(倫理面への配慮)

参加患者の安全性確保については、適格規準やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設けており、また、半年に一度の定期モニタリングにより治療実施状況・毒性の発現状況等を確認するとともに臨床試験に参加する各医療機関への問題点のフィードバックを行っていることから、試験参加による不利益は最小化される。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言な

どの国際的倫理原則を遵守し、JCOGの各種委員会により第三者的監視を受ける。

C. 研究結果

本研究は、JCOG (Japan Clinical Oncology Group) の大腸がんグループの多施設共同研究として、平成19年3月より登録を開始しており、平成27年1月現在、参加51施設から192例（予定登録数の64%）の登録が得られている。200例に達した時点で1回目の中間解析を施行予定である。

D. 考察

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が、いずれも肝切除に対する標準的補助化学療法としてのエビデンスの構築には至っていない。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。

E. 結論

本研究は肝切除という大きな侵襲を伴う手術の後の投与に適したFOLFOX療法を評価し、その有用性を検証するものである。本研究により、肝転移切除後の残肝再発と肺再発を主とする二次転移を予防して、無病生存期間や生存期間を延長する新たな標準治療の創出が期待される。また、高価な分子標的薬による経済的負担が問題視されるようになった大腸癌治療において、肝転移再発抑制と治癒率の向上が得られれば、こうした高額な薬物療法が必要な患者を減らし、本邦の医療経済に貢献し得る。

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 猪股雅史 大分大学医学部消化器・小児外科学講座 教授

研究要旨：大腸癌肝転移治癒切除症例に対する術後補助化学療法の有用性を検討する目的で、フルオロウラシル/ル・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. 手術単独群によるランダム化Ⅱ/Ⅲ相試験を実施している。当施設での B 群（mFOLFOX）4 例における有害事象の発生と薬剤の減量、プロトコール治療中止や治療状況に関して検討した。肝切除量が多い症例では有害事象の Grade が高い傾向があり、有害事象発現と肝切除量との間の因果関係を詳細に検討する必要があると思われた。

A. 研究目的

JCOG0603試験「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/ル・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」は2007年3月から登録開始し、2009年2月に第Ⅱ相部分のprimary endpointである閾値9コース完遂割合が棄却できないことが明らかとなり、プロトコール改正（2009年11月）が行なわれた。当施設で登録した5例のうち、B群に割り付けられた4例におけるプロトコール改正前後の有害事象と治療経過について詳述する。

B. 研究方法

対象は当施設において JCOG0603 に登録した 5 例のうち、B 群に割り付けられた 4 例とした。4 例のうち、プロトコール改正前に登録した 2 例とプロトコール改正後に登録した 2 例に分け、2015 年 2 月 20 日時点における有害事象の発生と薬剤の減量、プロトコール治療中止や治療状況に関して検討した。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言に従って本試験を実施した。被験者には説明同意文書を用いて試験の必要性、期待される有効性と安全性について説明し、文書による同意を得た。プライバシーの保護は個人情報保護に関する法令に従って厳格に管理した。

C. 研究結果

当院において 2015 年 2 月時点で B 群に 4 例が登録された。Grade 3 以上の有害事象は 3 例（75%）に認め、その内訳は口内炎が 1 例、好中球減少が 1 例、下痢が 1 例であった。

＜プロトコール改正前の登録症例＞

症例 1：治療 2 コース後に血小板数減少のため、1 段階減量して以後の 10 コースを行なった。その後有害事象なく 12 コース完遂。6 年 5 ヶ月無再発生存。

症例 2：治療 3 コース後に口内炎（Grade3）発生、支持療法試みるも本人より治療中止の希望があり、治療中止。1 年 4 ヶ月でリンパ節再発し、3 年で死亡。

<プロトコール改正後の登録症例>

症例 3: 治療 2 コース後に血液毒性(好中球減少、血小板数減少)のため、1 段階減量した。4 コース後に再度血液毒性(好中球減少、血小板数減少)のため、さらに 1 段階(計 2 段階)減量した。8 コース終了時点で腹膜播種再発し、1 年 10 ヶ月で死亡。

症例 4: 治療 4 コース後に下痢(Grade3)発生、1 段階減量して以後 10 コースまで終了。現在治療継続中。

D. 考察

治療群に割り付けられた 4 例のうち 3 例(75%)に Grade3 以上の有害事象を認めた。これは本来の mFOLFOX6 の副作用割合の高さに加えて肝切除後という特殊環境下での化学療法実施の困難性を反映した数字と思われる。Grade3 以上の有害事象を認めた症例は肝切除重量が 113g-310g であり、12 コース完遂の症例の肝切除重量 43g

と比べて多い傾向があり、有害事象発現と肝切除量との間の因果関係を詳細に検討する必要があると思われた。

また、プロトコール改正後、1 例(症例 3)が 2 段階減量にて治療継続が可能であった。プロトコール改正がなければ、4 コースで治療終了となった可能性があり、2 段階減量のプロトコール改正は適切であったと思われた。

E. 結論

当施設で登録し、B群に割り付けられた4例におけるプロトコール改正前後の有害事象と治療経過について詳述した。肝切除後の化学療法では有害事象の発生頻度が高く、程度がより重篤であり、有害事象発現と肝切除量との間の因果関係を詳細に検討する必要がある。

Ⅲ. 学会等発表実績