

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（総括・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

業務主任者 清水泰博 愛知県がんセンター中央病院

大腸がん肝転移治療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。

第 II 相部分の primary endpoint は治療完遂割合、第 III 相部分の primary endpoint は無病生存期間、secondary endpoint は生存期間、有害事象、再発形式である。

2007 年 2 月より患者登録を開始、第 II 相部分の 79 例が登録されたため 2009 年 2 月に登録を一時中断し、有害事象中止が想定よりも多かったため 2 回目の第 II 相部分を設けることとし、治療完遂割合を高めるためのプロトコル改訂を行った。改訂が 2009 年 11 月に JCOG 効果・安全性評価委員会で承認された後、登録を再開し、2 回目の第 II 相部分の集積を 2013 年 8 月に完遂した。続いて第 III 相部分に進み、2015 年 1 月末現在、参加 50 施設からの登録数は 195 例（予定 300 例の 65%）である。本研究でよりよい治療法を科学的に検証することは国際的標準治療の確立に貢献でき、また大腸がん患者にとって大きな利益をもたらすと考えられる。また試験の結果、有用性が検証されなかった場合にも根拠のない術後抗がん剤治療による無駄な医療費を削減でき、医療行政上からも貢献できる。

担当責任者・所属研究機関名および職名

佐藤俊彦・山形県立中央病院手術部副部長

齋藤典男・独立行政法人国立がん研究センター  
東病院大腸外科長

植竹宏之・東京医科歯科大学准教授

塩澤 学・神奈川県立がんセンター部長

工藤進英・昭和大学横浜市北部病院消化器セン  
ター長

伴登宏之・石川県立中央病院診療部長

絹笠祐介・静岡県立静岡がんセンター  
大腸外科部長

山口高史・京都医療センター外科医長

能浦真吾・大阪府立病院機構大阪府立成人病セン  
ター副部長

関本貢嗣・独立行政法人国立病院機構大阪医療セ  
ンター副院長

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・副研究部長

藤田 伸・栃木がんセンター第一病棟部長

滝口伸浩・千葉県がんセンター臨床検査部長

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

池田 聡・県立広島病院部長

猪股雅史・大分大学医学部附属病院教授

A．研究目的

大腸癌は、肝転移を認めても切除可能であれば切除を行うのが標準治療であるが、肝転移切除後の術後補助化学療法が延命効果を有するかどうかは不明である。本研究では、進行大腸癌に対する標準治療で最も効果が高い FOLFOX 療法の術後補助化学療法としての有用性を肝転移切除単独とのランダム化比較により検証する。

B．研究方法

肝転移治療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）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。

第 II 相部分の primary endpoint は治療完遂割合、第 III 相部分の primary endpoint は無

病生存期間、secondary endpoint は生存期間、有害事象、再発形式である。

#### (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

2007年2月より患者登録を開始、第II相部分の79例が登録されたため2009年2月に登録を一時中断し、有害事象中止が想定よりも多かったため2回目の第II相部分を設けることとし、治療完遂割合を高めるためのプロトコル改訂を行った。改訂が2009年11月にJCOG効果・安全性評価委員会で承認された後、登録を再開し2回目の第II相部分の集積を2013年8月に完遂した。続いて第III相部分に進み、2015年1月末現在、参加50施設からの登録数は195例(予定300例の65%)である。

#### D. 考察

本試験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。

また肝転移切除前後の補助療法は未だ有効な治療法が確立していないために、本邦の臨床現場では全身化学療法や動注化学療法がエビ

デンスなく行われており、使用薬剤も経口抗がん剤や静注抗がん剤など様々な薬剤や投与方法が無秩序に用いられている(がん臨床研究事業・H16-がん臨床-一般032 アンケート調査)。ASC02014 で大腸癌肝転移切除後の補助化学療法としての UFT/LV 経口剤の有効性を検証する無作為化試験: UFT/LV 試験の結果が報告されたが、真のエンドポイントである OS については、両群間に有意差を認めなかったことから、依然として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。

#### E. 結論

本試験により肝転移再発抑制と治癒率の向上が得られれば、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。また、有用性が検証されなかった場合でも、肝切除という大きな手術を行った患者に、さらに負担をかける治療を抑制し、根拠のない術後補助化学療法による無駄な医療費を削減できる。