

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（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 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。

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（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）肝転移個数、肝転移最大径、リンパ節転移個数

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、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、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。