

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 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（JC0G0603）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mFOLF0X6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：mFOLF0X6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。

mFOLF0X6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FOLF0X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。