



Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ)  
大腸がんグループ

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」

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)主任研究者: 加藤知行(愛知県がんセンター中央病院)

「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

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 主任研究者: 加藤知行(愛知県がんセンター中央病院)

「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

# JCOG0603

## 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 相試験実施計画書 ver 2.2

Randomized Study of Hepatectomy + mFOLFOX6 vs. Hepatectomy Alone for Liver  
Metastasis of Colorectal Cancer

略称: Adj-mFOLFOX6 PII/III

大腸がんグループ代表者: 島田 安博  
国立がん研究センター中央病院 消化管内科

研究代表者/研究事務局: 金光 幸秀  
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  
TEL: 03-3542-2511 / FAX: 03-3542-3815  
E-mail: ykanemit@ncc.go.jp

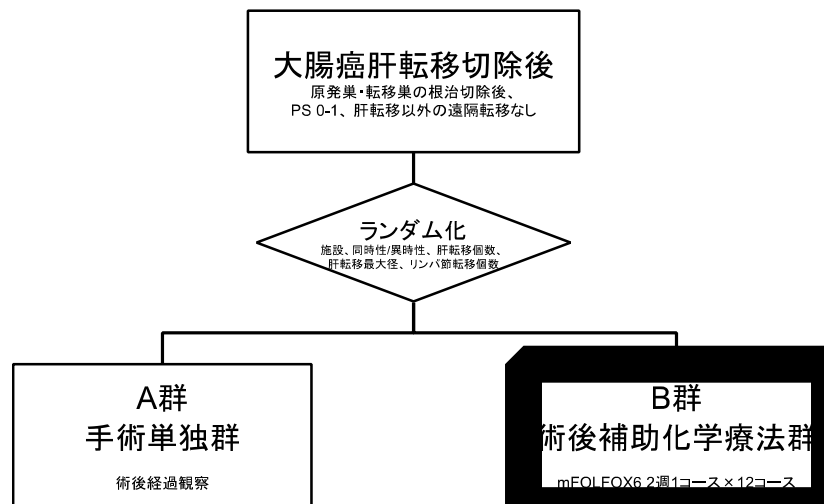
肝切除研究事務局: 清水 泰博  
愛知県がんセンター中央病院  
〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1  
TEL: 052-762-6111  
FAX: 052-763-5233  
E-mail: yshimizu@aichi-cc.jp

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  
〒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

コンセプト承認(PC408):	2004年9月11日
一次審査提出:	2006年6月23日
二次審査提出:	2006年9月21日
プロトコール承認:	2007年2月15日
第1回プロトコール改訂 v1.1 改訂	2007年9月20日承認 2007年9月27日発効
第2回プロトコール改訂 v1.2 改訂	2009年2月27日承認 2009年3月9日発効
第1回プロトコール改正 v2.0 改正	2009年11月12日承認 2009年11月13日発効
第3回プロトコール改訂 v2.1 改訂	2012年2月29日承認 2012年3月1日発効
第4回プロトコール改訂 v2.2 改訂	2013年9月5日承認 2013年9月9日発効

## 0. 概要

## 0.1. シェーマ



## 0.2. 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。

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

## 0.3. 対象

- 1) 肝転移が組織学的に大腸癌と診断されている。原発巣が単発か多発かは問わない。
- 2) 原発巣と肝転移に対して治癒切除が行われている。
- 3) 肝臓以外の遠隔転移・再発を認めない。
- 4) 以下の i)~ii) 以外の化学療法 (肝動注を含む) の既往がない。
  - i) 抗がん剤最終投与日から 3 か月以上経過した術後補助化学療法 (オキサリプラチンを除く)
  - ii) 直腸癌に対する 3 か月以上経過した化学放射線療法もしくは放射線単独療法 (オキサリプラチンを除く)
- 5) 肝転移に対して、ラジオ波焼灼術などの熱凝固療法や凍結療法の既往がない。
- 6) 肝転移切除後、42~70 日である。
- 7) 年齢が 20 歳以上 75 歳以下である。
- 8) PS (ECOG) が 0、1 である。
- 9) 臓器機能が保たれている。
- 10) 試験参加について、患者本人から文書で同意が得られている。

## 0.4. 治療

## 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を行う。

## B 群: 術後補助化学療法群

mFOLFOX6 療法を 2 週 1 コースとして 12 コース繰り返す。

mFOLFOX6 療法: 以下の①→②→③の順で行う。

- |   |              |        |
|---|--------------|--------|
| ① Oxaliplatin: 85 mg/m <sup>2</sup> + l-leucovorin: 200 mg/m <sup>2</sup> | 静注 (2hrs)    | day1   |
| ② 5-FU: 400 mg/m <sup>2</sup>   | 急速静注         | day1   |
| ③ 5-FU: 2,400 mg/m <sup>2</sup>   | 持続静注 (46hrs) | day1~3 |

## 0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数:300名。

第II相部分(1st phase II):78名

登録期間:1年。追跡期間:1st phase II登録終了後7か月

第II相部分(2nd phase II):78名

登録期間:1年。追跡期間:2nd phase II登録終了後7か月

第III相部分:300名(II相部分含む)

登録期間:9年。追跡期間:登録終了後5年。総研究期間:14年

ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続き不要とする。

## 0.6. 問い合わせ先

適格規準など、臨床的判断を要するもの:研究事務局、肝切除研究事務局(表紙、16.6、16.7.)

化学療法、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの:化学療法研究事務局(表紙、16.8.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など:JCOGデータセンター(16.13.)

有害事象報告:JCOG効果・安全性評価委員会事務局(16.11.)

## 目次

0. 概要	2
0.1. シェーマ	2
0.2. 目的	2
0.3. 対象	2
0.4. 治療	2
0.5. 予定登録数と研究期間	3
0.6. 問い合わせ先	3
1. 目的	7
2. 背景と試験計画の根拠	8
2.1. 対象	8
2.2. 対象に対する標準治療	10
2.3. 治療計画設定の根拠	11
2.4. 試験デザイン	13
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	16
2.6. 本試験の意義	17
2.7. 附随研究	17
3. 本試験で用いる規準・定義	18
3.1. 病期分類規準	18
3.2. 病理組織学的分類	19
3.3. 同時性肝転移、異時性肝転移	19
4. 患者選択規準	20
4.1. 適格規準(組み入れ規準)	20
4.2. 除外規準	21
5. 登録・割付	22
5.1. 登録の手順	22
5.2. ランダム割付と割付調整因子	22
6. 治療計画と治療変更規準	23
6.1. プロトコール治療	23
6.2. プロトコール治療中止・完了規準	25
6.3. 治療変更規準(B群のみ)	26
6.4. 併用療法・支持療法	27
6.5. 後治療	28
7. 薬剤情報と予期される有害反応	29
7.1. 薬剤情報	29
7.2. 予期される有害反応	29
7.3. 有害事象/有害反応の評価	30
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	31
8.1. 登録前評価項目	31
8.2. プロトコール治療期間中の検査と評価(B群のみ)	31
8.3. 治療終了後の検査と評価	32
8.4. スタディカレンダー A群	34



8.5.	スタディカレンダー B 群.....	35
9.	データ収集.....	36
9.1.	記録用紙(Case Report Form:CRF) .....	36
10.	有害事象の報告.....	37
10.1.	報告義務のある有害事象.....	37
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順.....	38
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務.....	38
10.4.	参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応.....	39
10.5.	効果・安全性評価委員会での検討.....	39
11.	効果判定とエンドポイントの定義.....	40
11.1.	解析対象集団の定義.....	40
11.2.	エンドポイントの定義.....	40
12.	統計的事項.....	42
12.1.	主たる解析と判断規準.....	42
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間.....	43
12.3.	中間解析と試験の早期中止.....	44
12.4.	Secondary endpoints の解析.....	47
12.5.	最終解析.....	47
13.	倫理的事項.....	48
13.1.	患者の保護.....	48
13.2.	インフォームドコンセント.....	48
13.3.	個人情報の保護と患者識別.....	49
13.4.	プロトコルの遵守.....	50
13.5.	医療機関の倫理審査委員会の承認.....	50
13.6.	プロトコルの内容変更について.....	50
13.7.	JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について.....	51
13.8.	補償について.....	51
14.	モニタリングと監査.....	52
14.1.	定期モニタリング.....	52
14.2.	施設訪問監査.....	53
15.	特記事項.....	55
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.....	55
15.2.	mFOLFOX6 による肝障害の病理学評価に関する附随研究.....	55
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.....	57
16.	研究組織.....	58
16.1.	本試験の主たる研究班.....	58
16.2.	JCOG(Japan Clinical Oncology Group: 日本臨床腫瘍研究グループ).....	58
16.3.	JCOG 代表者.....	59
16.4.	研究グループとグループ代表者.....	59
16.5.	研究代表者.....	59
16.6.	研究事務局.....	59
16.7.	肝切除研究事務局.....	59
16.8.	化学療法研究事務局.....	59

---

16.9.	参加施設 .....	60
16.10.	JCOG プロトコール審査委員会 .....	62
16.11.	JCOG 効果・安全性評価委員会 .....	62
16.12.	JCOG 監査委員会 .....	62
16.13.	データセンター/運営事務局.....	63
16.14.	プロトコール作成.....	63
17.	研究結果の発表.....	64
18.	参考文献 .....	65
19.	付表 APPENDIX.....	67

## 1. 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/I-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

## 2. 背景と試験計画の根拠

### 2.1. 対象

#### 2.1.1. 対象疾患

##### 1. 疫学的事項

日本では、近年大腸がん罹患率が年々漸増している。罹患率の増加には、生活様式の西洋化が関連していると考えられている。1997年度の大腸がんによる死亡数は49,739人(全悪性新生物における12.1%)、大腸がんの年間罹患数は79,404人(128.6人/人口10万対)であった。2015年のがん罹患患者数の推計では、大腸がん(結腸がん+直腸がん)患者は約17万人に及び、胃がん、肺がんを抜いて第1位となると予測されている<sup>1</sup>。一方、欧米先進国においても大腸がんは肺がんについてがんによる死因の第2位を占めており、世界的にみても大腸がんの予防・早期診断・治療法の開発は非常に重要な課題である。

##### 2. 大腸がんの組織型と頻度

大腸がんの90%以上は腺癌であり、粘液癌、印環細胞癌、未分化癌などは比較的まれである。<sup>2</sup>

##### 3. 大腸がんの発生部位と頻度

厚生労働省の人口動態調査<sup>3</sup>によると、大腸がんの発生部位としては、「結腸」と「直腸」の比が2:1となっている。

##### 4. 大腸がんのステージ分類と標準治療の概略

大腸がんは、進行度によって0期～IV期に分類される。(TNM分類)

0期: 上皮内癌(Tis)で、リンパ節転移・遠隔転移ともになし(N0, M0)

I期: 腫瘍の浸潤が固有筋層までであり(T1 or T2)、リンパ節転移・遠隔転移ともになし(N0, M0)

II期: 腫瘍が固有筋層を超え、漿膜下層もしくは腹膜被覆のない傍結腸あるいは傍直腸組織に浸潤(T3)もしくは直接他臓器浸潤(T4)しているが、リンパ節転移・遠隔転移ともになし(N0, M0) T3, N0, M0をIIA期、T4, N0, M0をIIB期と亜分類する。

III期: T1～T4で1～3個の所属リンパ節転移(N1)、もしくはTに関係なく4個以上の所属リンパ節転移(N2)を伴うが、遠隔転移はなし(M0) T1～2, N1, M0をIIIA期、T3～4, N1, M0をIIIB期、Tに関係なく(any T)、N2, M0をIIIC期と亜分類する。

IV期: T, Nに関係なく(any T, any N)、遠隔転移を有する(M1)

I～III期に対しては外科的切除が行われ、リンパ節転移を有するIII期は術後の補助化学療法が行われる。IV期に対しては、肝転移や肺転移などが切除可能と判断される場合は外科的切除が行われる場合も多い。手術が不可能な場合には全身化学療法が施行される。0期に対しては、内視鏡的切除術が行われる場合が多い。

I期、II期、およびIII期の5年生存割合は、結腸癌でそれぞれ93.4%、84.5%、74.0%、直腸癌でそれぞれ93.9%、79.8%、64.7%である。

#### 2.1.2. 対象集団選択の根拠

##### 1. 大腸癌肝転移切除患者を対象とした理由

2.1.1.で述べたように、治癒切除が可能なI～III期の累積5年生存率は80%近くに達しており、増加しつつある大腸癌の治療成績の更なる向上のためには、転移・再発に対する治療成績を上げることが重要となっている。

1965年から1999年の愛知県がんセンター中央病院の集計では、初発時IV期と診断されたのが8.9%で、そのうち55.6%が肝転移を有していた。また、I～III期の大腸癌で治癒切除された患者2491名中、初再発が肝転移であったのは約7.5%であった。肝転移は、他臓器転移であるためにそれだけでIV期となり、Woodら<sup>4</sup>は、外科治療の対象となるような肝転移患者の自然経過では、その生存期間が10～17カ月程度であったと報告している。

肝転移に対する治療は、5-FUを主体とした全身化学療法と、肝転移切除、抗がん剤の肝動注療法、肝動脈塞栓療法、マイクロ波凝固壊死療法、ラジオ波熱焼灼療法などの肝局所療法が行われる。非切除の場合の生存時間中央値は、進行度により異なるが6～16カ月程度であり<sup>5</sup>、外科治療の対象となる肝転移患者で非切除とした場合の長期生存は殆どない<sup>6</sup>。

大腸癌では血行性転移の頻度が高いが、腹部内臓器の血行性転移は、まず門脈から肝臓へ転移する場合が多く、次いで肺に転移し、さらに肺から全身に癌細胞が散布される<sup>7</sup>と考えられている。したがって肝転移から肺などへ二次性転移を起こす前に根治的治療を行えば治癒の可能性がでてくる<sup>8</sup>。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<sup>9,10,11,12,13,14,15,16</sup>。また、肝転移切除後5年経過して再発していない場合は治癒したと考えられる。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ために、本試験の対象とした。

## 2. 同時性肝転移と異時性肝転移の両方を対象とした理由

肝転移は、大腸癌と診断された時点で存在していた肝転移(同時性肝転移)と、診断時には肝転移は存在せず、治癒切除が行われた後に肝転移として再発した場合(異時性肝転移)に分けられる。いずれの場合も、肝臓以外に転移がなく、肝転移切除により治癒切除が可能と判断される場合は外科手術の対象となる。同時性・異時性の頻度はほぼ半々であり、加藤らの報告<sup>17</sup>では外科的切除が行われた763名の5年生存割合はそれぞれ31%、46%で統計学的な有意差はなかった( $P=0.059$ )。また、いくつかのretrospectiveな研究において、原発巣と肝転移出現のタイミング(異時性、同時性)と予後に関する研究が報告されているが、同時性肝転移が予後不良因子とする報告でも、同時性と判断する期間(原発巣から肝転移出現までの期間)については2年、1年、6ヵ月とばらつきがあり、またいずれであっても予後が変わらないとの報告も多く認められる。また、愛知県がんセンター中央病院の肝転移に対して治癒切除を行った157名の検討でも、外科的切除を行った異時性肝転移95名と(新たな肝以外の転移が出現するかどうかを見るために3ヵ月間経過観察をした後に外科的切除を行った)同時性肝転移62名の10年生存割合は共に38%であった。

このように、同時性肝転移が異時性肝転移よりも予後が悪い可能性を否定することはできないが、a)同時性肝転移と異時性肝転移で予後が異なるとの明確なエビデンスが無いこと、b)同時性肝転移切除後に補助化学療法を行うべきとのエビデンスは存在しないことから、同時性肝転移であるか異時性肝転移であるかによって、「治癒切除後に術後補助化学療法を行うべきかどうか」という臨床的仮説は変わらないと考えられるために同じく本試験の対象とした。

## 3. その他

### 1) 年齢

本試験の先行試験として、対象を20歳以上75歳以下としたFOLFOX6の第II相試験が行われた。実際に登録された患者は35歳から73歳までの46名でその中央値は61歳であったが、毒性中止は1名もならず70歳以上の高齢者に毒性が強く発生するという結果は得られなかったため、本試験においても20～75歳を対象とした。

### 2) 術前門脈塞栓術

術後の予想残肝量が少ない場合に、安全性を高める目的で術前門脈塞栓術が行われる場合があり、それを許容した。

### 2.1.3. 腫瘍関連合併症

肝転移そのものに起因する合併症としては、腫瘍の進展が進んだ場合には閉塞性黄疸、肝不全などがあるが、本試験の対象となる肝転移に直接起因する合併症はほとんど認められない。

### 2.1.4. 再発/増悪形式

これまでの報告<sup>17,18</sup>では、肝転移切除後の再発は残肝再発が41～49%、次いで肺転移が20～30%であった。

## 2.1.5. 予後因子/予測因子

加藤らの報告<sup>17)</sup>による、大腸癌肝転移切除 585 名の予後因子の主なものを表 2.1.5. に示す。

表 2.1.5. 大腸癌肝転移切除 585 名の予後因子

予後因子		5 年生存割合 (%)	P 値
原発巣組織型	Well	46.2	<0.0001
	Moderate	34.6	
	Poor	18.2	
壁深達度	sm/mp	54.5	0.0003
	ss/a1	44.2	
	se/a2	32.5	
	si/ai	21.3	
リンパ節転移個数	0~1	47.4	<0.0001
	2~3	40	
	4 以上	24.9	
肝転移時期	同時	30.5	0.059
	異時	46.1	
肝転移最大径*	≤5 cm	33.5	0.0002
	>5 cm	17.0	
原発巣の部位	結腸	39.7	NS
	直腸	39.2	
肝外転移	なし	41.4	<0.0001
	あり	16.4	
肝転移個数	1	43.2	<0.0001
	2, 3	43.1	
	≥4	22.8	

\*追加解析を行った結果(論文未掲載、大腸癌治療ガイドライン掲載済み)

## 2.2. 対象に対する標準治療

## 2.2.1. 外科的切除

2.1.2. で述べたように、外科的切除が可能な大腸癌肝転移に対する標準治療は、肝転移切除術である。

## 1) 肝転移切除のタイミング

同時性肝転移の場合には、一次的に原発巣と肝転移の切除を行う方法と、原発巣のみを切除して一定期間再発がないことを確認するための期間を置いて肝転移の切除を行う方法の2つの方法が取られる場合がある。これは、肝表面の比較的小さな転移など、容易に切除が可能である場合には一次的切除が行われるのに対して、原発巣切除時に肝転移以外の他臓器転移が見つかっていない場合でも、肝転移の切除後に他部位の肝転移や他臓器転移が見つかる可能性が高いと考えられる場合には、原発巣切除後に3か月程度経過観察を行ったうえで肝転移の切除を行う場合があるためである。

しかし、肝転移がどの程度であれば一次的に手術を行うか、一定期間観察期間を置いて肝転移切除を行うかについては、肝転移の状態や施設の方針によって大きく異なるため、治療方針についてのコンセンサスは得られていない。

## 2) 術式

肝転移切除の術式には、区域切除や葉切除を行う系統的切除や、「腫瘍＋マージン」の切除を行う肝部分切除があるが、二つの術式の間に予後の差は認められず<sup>17)</sup>、施設の方針と腫瘍の大きさや局在によって異なるため統一された術式は存在しない。

## 3) 治癒切除可能な規準

本試験では肝以外に転移・再発巣がなく、診断可能なすべての肝転移を露出させることなく切除できた場合を治癒切除と定義する。肝転移に対する切除術式については、施設によって異なっている場合が多く、統一された術式、手術のタイミングは存在しないため、これらを施設間で統一することは難しい。しかし、本試験では治癒切除が行われた後に登録され、適格規準で示す肝機能が保たれていれば予後や術後補助化学療法安全性については大きく異なることはないと考えられるため、本試験では術式や肝転移切除のタイミングなどについては規定しないこととする。

## 2.2.2. 補助療法

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。

森らは肝転移切除患者 137 名を対象として外科的切除単独と 5-FU を用いた肝動注による術後補助化学療法のランダム化比較試験を行ったが、生存に差を認めなかった<sup>19</sup>。

ドイツのLorenzらは、肝転移切除後の226名の大腸癌患者を対象として、外科的切除単独と5-FUを用いた肝動注による術後補助化学療法のランダム化比較試験を行った<sup>20</sup>。中間解析の結果、外科的切除単独群の生存時間中央値(MST)が41ヵ月であったのに対して、肝動注群のMSTは35ヵ月と、肝動注群が生存で劣っていたために中間解析で登録が中止された。また、米国のKemenyらは、1～3個の肝転移切除後の大腸癌患者を対象として、外科的切除単独と、5-FUを用いた肝動注+5-FUを用いた全身化学療法の術後補助化学療法の109名のランダム化比較試験を行った<sup>20</sup>。4年無再発生存期間では、外科的切除単独群25%に対して術後補助化学療法群46%と術後補助化学療法群が上回っていた。しかしMSTでは、外科的切除単独群49.0ヵ月に対して術後補助化学療法群では63.7ヵ月(P=0.60)と生存期間の延長を証明することはできなかった。EORTC(European Organization for Research and Treatment of Cancer)では、治癒切除可能な肝転移を伴う大腸癌に対して、外科的切除単独とFOLFOX4の術前・術後化学療法+外科的切除の330名のランダム化比較試験(EORTC-40983)を行っている。現在、登録を終了し追跡中である。

我が国の日常臨床においては、補助肝動注療法や補助全身化学療法が行われる場合も多いが、上述のように、本試験の対象に対する術後補助化学療法の有効性は確立されていない。そのため、JCOG大腸がん外科グループにおいては、治癒切除が行われた大腸癌肝転移に対する標準治療は外科的切除単独を標準治療とすることでコンセンサスを得た。

### <ver2.0での追記事項>

EORTC40983の結果は2008年Lancetに公表された<sup>21</sup>。適格例および切除例を対象とした副次的解析では3年progression-free survival (PFS)で統計学的な有意差が示されたものの、主たる解析である全登録例のITT解析では有意差は認められなかった。真のendpointである全生存期間については公表されておらず、副次的解析で有意差が出たとするPFSの定義そのものにも問題が指摘されており、この結果をもって術前・術後化学療法を新たな標準治療と位置づけることはできない。また、EORTC40983では対象を肝転移個数が4個以下の症例に限っており、JCOG0603の対象と比べてかなり早期の肝転移であり、この結果を全ての肝転移切除例の補助療法としてそのまま実臨床に導入することはできない。

EORTC40983の結果公表以降は、術前に強力な化学療法を行うレジメンが目立っているが、一方で術前化学療法が肝機能障害や術後合併症のリスクを高めることから、切除可能肝転移例に対して術前補助化学療法を行うことに対する疑問も提起されている<sup>22,23</sup>。以上のように、EORTC40983の結果は、強力な化学療法であるFOLFOX療法を肝切除周術期に加えることが肝転移切除後の予後を向上させうる可能性を示したものの、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。

## 2.3. 治療計画設定の根拠

### 2.3.1. 薬剤

- 1) 5-FUは活性代謝物であるFdUMPがチミジル酸合成酵素(TS)と結合し、その活性を阻害してTS合成を抑制することによりDNA合成を阻害する。
- 2) Leucovorinは細胞内で還元され、活性代謝産物である5,10-CH<sub>2</sub>-THFとなりFdUMPとTSとの強固なternary complexを形成し、TSの解離を遅延させることにより、5-FUの抗腫瘍効果を増強させる。
- 3) オキサリプラチンは生体内変換体(ジクロロ 1,2-ジアミノシクロヘキサン(DACH)白金、モノアクオモノクロロ DACH 白金、ジアクオ DACH 白金)を形成し、癌細胞内のDNA鎖と共有結合することでDNA鎖内および鎖間の両者に白金DNA架橋を形成する。これらの架橋がDNAの複製および転写を阻害する。

### 2.3.2. 本試験の治療レジメン

本試験では、mFOLFOX6を用いた術後全身補助化学療法を試験治療として採用した。以下にその理由を述べる。

他臓器転移はないがリンパ節転移を有するⅢ期の大腸癌に対しては、肉眼的には治癒切除が行われた後も残存しているかも知れない微小転移巣を根絶させることによって再発のリスクを低減するために術後補助化学療法が標準治療として行われている。これに対して、2.2.2.で述べたように、本試験の対象である肝転移

が治癒切除された大腸癌に対しては術後補助化学療法の有効性が証明されていないため、現在の標準治療は外科的切除単独である。しかし、大腸癌における肝転移は原発巣からの1次転移<sup>※</sup>と考えられており、他臓器転移でありながらも肝転移は完全に切除することができれば治癒が期待できる。本試験の対象患者においては、術後は残肝および肺などの他臓器への二次転移を抑制すること、すなわちこれらに存在する微小転移を根絶させることでⅢ期と同様に術後補助化学療法の有効性が期待される。

このように、肝転移が治癒切除された大腸癌は、他臓器転移を有し切除不能なⅣ期と、他臓器転移はなくリンパ節転移を有するⅢ期の中間の状態と考えられる。そのため、本試験の対象に対する補助化学療法として現在施行可能である最も有望な治療法を選択した。

※ 癌細胞は原発巣から最初に肝臓に転移し、相当期間肝臓のみに留まったうえで肺などの他臓器へ転移していくと考えられている。

現在、Ⅲ期に対する術後補助化学療法と切除不能なⅣ期に対する全身化学療法にて共に有効なレジメンは FOLFOX4 と考えられている。以下にその根拠を示す。

#### 1) 切除不能のⅣ期に対する標準治療

2000年に5-FU/Leucovorin(LV) vs. CPT-11+5-FU/LVの2つの大規模なⅢ相試験で、初回治療におけるCPT-11+5-FU/LVの優位性を示す論文が発表された。米国のSalzら<sup>24</sup>は、未治療進行大腸癌に対して、5-FU/LV(Mayo レジメン:5-FUを急速静注で投与する)にCPT-11を加えたレジメン(IFL)を試験治療に用いて比較試験を行った。ヨーロッパではDouillardら<sup>25</sup>が、de GramontレジメンまたはAIOレジメン(両者とも5-FUの持続静注が主体)とこれらにCPT-11を併用した方法を比較した試験を行った。いずれも奏効割合、無増悪生存期間の中央値、生存期間の中央値いずれもCPT-11併用群が優れていた。これらの結果をもって、欧米ではCPT-11+5-FU/LVが進行大腸癌の初回治療の標準治療となった。

2002年ASCOにおいて、N9741 trialの結果が発表され、CPT-11+5-FU/LV(IFL)、オキサリプラチン+5-FU/LV(FOLFOX4)、オキサリプラチン+CPT-11(IROX)の3群比較において、オキサリプラチンを含むFOLFOX4が奏効割合(45%、31%、35%:FOLFOX、IFL、IROX)、無増悪生存期間(中央値:8.7ヵ月、6.9ヵ月、6.5ヵ月:FOLFOX、IFL、IROX)、MST(19.5ヵ月、15.0ヵ月、17.4ヵ月:FOLFOX、IFL、IROX)のいずれにおいても他の治療法より優れており、かつ毒性が少ない(嘔吐:3%、14%、22% 下痢:12%、28%、24% 発熱性好中球減少:4%、15%、11% 好中球減少:50%、40%、36%:FOLFOX、IFL、IROX)ことが示された<sup>26</sup>。この試験の結果などをもって、現在欧米ではFOLFOX4が標準治療と考えられるようになった。また、IFL(CPT-11+5-FU/LV)にBevacizumabの有り無しを比較した、813名のランダム化比較試験<sup>27</sup>において、Bevacizumab有り群が無し群に比べ、奏効割合で45% vs. 35%、TTF(Time To Treatment Failure)で10.6ヵ月 vs. 6.2ヵ月、生存期間中央値で20.3ヵ月 vs. 15.6ヵ月といずれも上回っていた。現在、Oxaliplatinを用いた化学療法でもBevacizumabの生存の上乗せ効果があるかどうかについて、2次治療患者を対象として、FOLFOX4にBevacizumabの有り無しの829名のランダム化比較試験<sup>28</sup>が米国のECOG(Eastern Clinical Oncology Group)にて実施中(登録終了・追跡中)である。(ECOG trial 3200)

#### 2) Ⅲ期に対する標準治療

欧米ではⅡ期、Ⅲ期の結腸癌を対象とした1,123名のランダム化比較試験(MOSAIC trial)が行われ、5-FU+LV+オキサリプラチン(FOLFOX4)療法は5-FU+LV療法に比べ、無再発期間を有意に(3年無再発生存78.2 vs. 72.9 P=0.002)延長することが検証された<sup>29</sup>。この結果から、現在EORTCでは切除可能肝転移において手術単独群を対照としたFOLFOX4の術前+術後補助化学療法の有用性を検証する大規模な無作為化比較試験を行なっている。

上記のように、Ⅲ期の術後補助化学療法と切除不能なⅣ期共に有効なレジメンであるFOLFOX4であるが、本試験ではFOLFOX4の変法であるmFOLFOX6を採用した。以下にその理由について述べる。

FOLFOX4レジメンは、day1にオキサリプラチンの点滴静注(2時間)、day1とday2にLVの点滴静注(2時間)と5-FUの急速静注、引き続き22時間の5-FU持続静注を行うという複雑な投与方法のため、外来治療として行うには現実的に難しいと考えられる。Maindrault-Goebelらは、FOLFOX4を改良し、day1にオキサリプラチン(100 mg/m<sup>2</sup>)とLVの点滴静注(2時間)、5-FUの急速静注を行い、引き続き46時間の5-FU持続静注(2400 mg/m<sup>2</sup>で開始し3000 mg/m<sup>2</sup>に増量)を行うという、より簡便なFOLFOX6レジメンを開発した<sup>29</sup>。FOLFOX6は携帯用ポンプを用いることにより、外来治療が可能である。



さらに Maindrault-Goebel らは、FOLFOX6 と同じ投与スケジュールでオキサリプラチンを 130 mg/m<sup>2</sup> に増量し、5-FU 持続静注を 2400 mg/m<sup>2</sup> とした FOLFOX7 レジメンを発表している<sup>30</sup>。切除不能進行大腸癌を対象とした 620 名の FOLFOX4 と FOLFOX7 の比較試験 (OPTIMOX) では、奏効割合 (58.8% vs. 59.5%) や無増悪生存期間の中央値 (9.0 カ月 vs. 8.7 カ月 HR 1.06 95%CI 0.89 to 1.20) に差がなく、毒性プロファイルも Grade3 以上の好中球減少 (32% vs. 21% p=0.002) や神経毒性 (18% vs. 13% p=0.12) は FOLFOX7 で少なく、血小板減少は FOLFOX7 で多いと報告されている<sup>31,32</sup>。

以上より、オキサリプラチンの初回投与量と 5-FU 持続投与のスケジュールが異なる FOLFOX4 と FOLFOX6・7 は、同様の有効性が認められ毒性についても同等もしくは後者が軽度であることが示されていること、国内の外来化学療法の現状から day 1, 2 に 5-FU のボース投与が必要な FOLFOX4 は外来治療が困難で入院治療が必要となることから、2 週間に 1 度の外来受診で投与可能であり利便性においても優れている FOLFOX6 を採用した。ただし、オキサリプラチンの投与量については、オキサリプラチンの累積投与量が 800 mg/m<sup>2</sup> で Grade 3 の感覚性末梢神経障害が 15% 出現することから、12 回の投与を基本とする術後補助化学療法では 100 mg/m<sup>2</sup> にて実施することが難しく、実際、現在欧米で進行中の III 期の結腸癌を対象とした術後補助化学療法の比較試験でも FOLFOX6 のオキサリプラチンを 85 mg/m<sup>2</sup> とした mFOLFOX6 が control arm とされており、NCCN ガイドラインでも mFOLFOX6 が術後補助化学療法の推奨されるレジメンのひとつとして示されている。本試験に先立って切除不能進行・再発大腸がん 46 名を対象として行われた FOLFOX6 療法 (厚労省科学研究費 平成 16-がん臨床 032) の中間解析結果では奏効割合は 44% であったが、減量が必要であった患者が 36% にのぼり、長期間投与した場合の蓄積性の末梢神経障害の増加が予測された。また、国内のオキサリプラチンの承認用量は 85 mg/m<sup>2</sup> であることから本試験では mFOLFOX6 を採用した。

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。

### 2.3.3. 後治療

プロトコル治療終了後、再発を認めるまでは後治療は行わない。また、本試験の対象に対する標準治療は手術単独であるため、プロトコル治療を中止した場合も再発までは、いかなるレジメンの補助化学療法も行わない。再発後の治療については規定しない。

## 2.4. 試験デザイン

### 2.4.1. ランダム化第 II/III 相試験デザインを採用した理由

本試験の試験治療レジメンである mFOLFOX6 は、オキサリプラチンの用量がより多い (100mg/m<sup>2</sup>) FOLFOX6 が転移・再発大腸癌を対象として第 II 相試験が行われているが、肝転移切除後の対象に対する安全性は確認されておらず、本来であれば第 III 相試験を行う十分なエビデンスは存在しない。しかし、本試験では以下に示す理由により単アームの第 II 相試験を行うことが不適当と判断されたため、ランダム化第 II/III 相試験として計画した。

安全性・有効性に関する単アームの第 II 相試験としない理由

- ・ FOLFOX4 (その代替可能治療の mFOLFOX6) は欧米ではすでに標準治療として確立されており、単アームの第 II 相試験で有効性をスクリーニングする必要がないと考えられる。
- ・ 「2.3.2. 本試験の治療レジメン」で述べた理由により、FOLFOX は欧米では標準治療として用いられているレジメンであり、また対象は異なるが先行する第 II 相試験にて、オキサリプラチンの用量がより多い (100mg/m<sup>2</sup>) FOLFOX6 が安全に行われているため、オキサリプラチンの用量が 85mg/m<sup>2</sup> と少ない本試験の試験治療レジメン (mFOLFOX6) は安全に行えると予想されること。また、第 II/III 相試験とす

ることによって第Ⅱ相部分で安全性が確かめられること。

## 2.4.2. エンドポイントの設定根拠

### 1) Primary endpoint

#### ① 第Ⅱ相試験部分: (B群の)9コース完遂割合

2.4.1.で述べたように、FOLFOX4(その代替可能治療の mFOLFOX6)はすでに欧米では標準治療として確立されており、有効性に関しては第Ⅱ相試験でスクリーニングする必要がないと考えられる。ただし、肝転移切除後にmFOLFOX 6を行うことに関する安全性・実施可能性についてのデータが我が国では無いため、第Ⅱ相試験部分の primary endpoint を安全性と実施可能性のサロゲートエンドポイントとなる9コース完遂割合とすることとした。

9コースとした根拠は12コースを完遂できず途中中止となった場合でも、9コース以上行われていれば臨床的には術後補助化学療法として一定以上の有効性が得られる可能性があると考えられ、12コースの完遂割合よりも9コースの完遂割合の方が実施可能性のサロゲートエンドポイントとして有用と判断したためである。

#### ② 第Ⅲ相試験部分: 無病生存期間

本試験では、以下の理由によって無病生存期間を primary endpoint として採用した。

i) 無病生存期間が全生存期間のサロゲートエンドポイントとなること。

Daniel J.<sup>33)</sup>らは、術後補助化学療法18試験の20,898名を対象とした無病生存期間と全生存期間の相関についての研究を行った。その結果、5年時点の無病生存期間は3年時点の全生存期間と相関があり(相関係数 0.89)、無病生存期間を primary endpoint とした場合も、全生存期間を primary endpoint とした場合とほぼ同じ結果を得られると報告している。本試験では全生存期間でも試験治療群が上回ることを期待されるが、上記の理由に加えて、無病生存期間をサロゲートエンドポイントとして用いることで、全生存期間と同様の結果が早期に得られることが期待される。

ii) 無病生存期間が真のエンドポイントである可能性がある。

肝転移切除後の主な再発形式は、残肝再発や肺転移などの血行性転移である。残肝再発や二次性肺転移再発においても再切除にて治癒切除が可能であれば治療の第1選択は再切除であり、再々発が切除できなかった場合は致命的であり、肝不全や呼吸困難などの辛い症状を患者に与えるため、全生存期間でなくとも無病生存期間で差があった場合には臨床的に意味のある差として解釈できる。そのため、無病生存期間が全生存期間と同様に真のエンドポイントである可能性がある。

iii) 二次がん(原発性肺がん)と肺単独再発の鑑別が困難(二次がんをイベントとする理由)

大腸がん肝転移完全切除後の再発形式では、2.1.4.で示したように残肝再発 41~49%について肺転移が 20~30%に認められる。肺転移単独で再発した場合、原発性肺がんとの鑑別が難しく、(少ない二次がんをあえて鑑別し・除外する)無再発生存期間とするよりも、二次がん(second primary cancer)と再発を両方イベントとして取り扱う無病生存期間を用いる方が適切と考えた。

### 2) Secondary endpoints

#### 第Ⅱ・Ⅲ相部分共通: 全生存期間、有害事象、再発形式

全生存期間は、真のエンドポイントであり臨床的な意味が大きいため secondary endpoint とした。

有害事象は安全性の secondary endpoint である。

再発形式は残肝再発、肺転移再発およびその他の再発として部位を記載する。

## 2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

### 1. 第Ⅱ相部分の臨床的仮説と登録数設定根拠

術後Ⅲ期の結腸+直腸癌に対して5-FU+LVの術後補助化学療法の比較試験である、JCOG0205の2005年後期モニタリング時点での静注群のプロトコール治療完遂の割合は約78%(473/613プロトコール治療完了/プロトコール治療完了 or 中止)である。ただし、治療中止は治療完了よりも早く報告されるために最終的な治療完了の割合はさらに高くなると予想される。

本試験の対象集団は、1)JCOG0205の対象に比べて肝転移を伴う進行した患者である、2)5-FU+LVに比べてmFOLFOX6の毒性が強いなどの理由により9コース完遂割合はJCOG0205よりも低いことが予想される。そのため、期待9コース完遂割合を70%と設定した。ただし、9コース完遂割合が50%を下回るよう

であれば、compliance の低さから術後補助化学療法としては不適切であり、また第 III 相試験を行ったとしても術後補助化学療法群が手術単独群に比べて 5 年無病生存割合で 12%以上上回ることは難しいと考えられたために閾値 9 コース完遂割合を 50%と設定した。

以上のパラメータを用いて後述(12.2.1)する考察に基づいて必要登録数を計算し、術後補助化学療法群で 39 名(両群計 78 名)を第 II 相部分の予定登録数とした。

#### <ver2.0 での追記事項>

B 群に 39 例目が登録された 2009 年 2 月時点で、当初のプロトコールに規定されていた、9 コース完遂割合が 50%を棄却できないことが明らかとなった。しかし、治療非完遂例の詳細な検討を行った結果、当初想定していたよりも好中球減少の発現頻度が高いことがわかった。さらに、休薬期間の規定が短すぎるために mFOLFOX6 療法が継続可能であるにもかかわらず、治療中止になってしまう例が複数確認された。そのため、①適格規準へ好中球数を追加、②休薬期間を延長、③レベル-2 の設定などの見直しを行うことで治療レジメンの最適化を図り、その上で十分な実施可能性があるかどうかを検討すべく再度第 II 相試験を実施することとした。一旦試験を終了し、新たな試験として再開しなかった理由は、①これまでの第 II 相試験(1st phase II)と改訂後の第 II 相試験(2nd phase II)以降で有効性にどの程度差があるかわからないこと、②FOLFOX の腫瘍縮小効果は 4 コースから認められ、8 コース以降でプラトーに達することが報告されており、4 サイクルから効果が期待できるとすると、1st phase II 部分でも 7 割の症例に化学療法の効果が期待できること、③限られた母集団に対する臨床試験であること、等である。

閾値、期待値の設定根拠は当初と変わらないため、2 回目の第 II 相試験(2nd phase II)に関しても 9 コース完遂割合の閾値 50%、期待値 70%を採用する。そのため 2nd phase II の予定登録数も、1 回目の第 II 相試験(1st phase II)と同様に 39 名とする。

#### 2. 第 III 相部分の臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験の主たる研究仮説は「試験治療(肝転移切除後の mFOLFOX6 療法)群の無病生存期間が標準治療(手術単独)群に対して有意に上回った場合、肝転移切除+mFOLFOX6 療法をより有用な治療法と判断する」である。

本試験の標準治療群の 5 年無病生存割合はあまり報告がないが、Kemeny らのランダム化比較試験<sup>20</sup>の外科的切除単独群の 4 年の無病生存割合が 25%であり、それとほぼ同等か(手術の質が我が国の方が高いと考えられることを考慮すると)若干よいと考えられるため 5 年無病生存割合で 25%と設定した。本試験では、試験治療群での 5 年無病生存割合として 10~12%の上乗せ効果を期待することとし、両群の無再発生存期間の真の差が 5 年生存割合で 10~12%に相当する差より小さければ、mFOLFOX6 の毒性などとのリスク/ベネフィットバランスを考慮して臨床的に意義なしと判断することとした。

以上のパラメータを用いて後述(「12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間」参照)する考察に基づいて必要登録数を計算し、登録期間 3 年、追跡期間 5 年として、両群計 300 名を予定登録数とした。

#### <ver2.0 での追記事項>

第 1 回改正により、2nd phase II として 2 回目の第 II 相試験を行うことに伴い、1st phase II、2nd phase II の登録患者を共に第 III 相試験の解析対象に含めることとした。第 II 相試験部分を含めて全体として 300 名の予定登録数は変更しない。さらに登録期間を 3 年延長し、6 年とすることとした。

#### <ver2.2 での追記事項>

2013 年 8 月時点で、登録数は 161 例にとどまっており、登録期間をさらに 3 年延長し、9 年とした。

#### 2.4.4. 患者登録見込み

本試験に参加予定の JCOG 大腸がん外科グループ参加 38 施設において本プロトコールの適格規準に合致する患者数は年間 368 名だった。その内 30%の患者が登録されるとして年間 110 名、3 年間で 300 名の患者の登録が可能である。

#### <ver2.0 での追記事項>

本試験開始後、2008 年 10 月に行った調査から参加 38 施設において本プロトコールの適格規準に合致する患者数は年間 193 名だった。試験開始後の同意取得割合は 36%であり、登録再開後の年間登録数は 70 名と予想される。2009 年 2 月の登録一時中止時点で 79 例が登録されており、目標の 300 例までにはあと 3 年 2 か月かかる見込みである。登録一時中止期間を考慮に入れ、第 1 回改正のタイミングで登録期間を 3 年延長し、登録期間を 6 年とすることとした。

#### <ver2.2 での追記事項>