

201438072A

厚生労働科学研究委託費  
革新的がん医療実用化研究事業

超高齢者社会における治療困難な高齢切除不能進行再発大腸癌患者に対する

標準治療確立のための研究

(H26-革新的がん-一般-073)

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 濱口 哲弥

平成 27 年 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療  
実用化研究事業）による委託業務として、独立行政法人国立がん研究セ  
ンター（濱口哲弥）が実施した平成26年度「超高齢者社会における治癒  
困難な高齢切除不能進行再発大腸癌患者に対する標準治療確立のための  
研究」の成果を取りまとめたものです。

## 目 次

### I. 委託業務成果報告（総括）

- 超高齢者社会における治癒困難な高齢切除不能進行再発大腸癌患者に対する  
標準治療確立のための研究 濱口 哲弥 ----- 1

### II. 委託業務成果報告（分担）

1. 適格例の登録・治療・評価、高齢者機能評価の有用性に関わる研究開発、  
モニタリング、QOL評価の実施ならびに解析  
長島 文夫 正木 忠彦 ----- 4
2. 適格例の登録・治療・評価、高齢者機能評価の有用性に関わる研究開発、  
モニタリング、QOL評価の実施ならびに解析 高島 淳生 ----- 7
3. 高齢者機能評価の有用性に関わる研究開発、モニタリング、QOL評価の実施ならびに解析  
安藤 昌彦 ----- 9
4. 適格例の登録・治療・評価、モニタリング、QOL評価の実施ならびに解析  
尾嶋 仁 ----- 12
5. 適格例の登録・治療・評価、モニタリング、QOL評価の実施ならびに解析  
山口 研成 ----- 14
6. 適格例の登録・治療・評価、モニタリング、QOL評価の実施ならびに解析  
傳田 忠道 ----- 16
7. 適格例の登録・治療・評価、モニタリング、QOL評価の実施ならびに解析  
室 圭 ----- 18
8. 適格例の登録・治療・評価、モニタリング、QOL評価の実施ならびに解析  
篠崎 勝則 ----- 20
9. 適格例の登録・治療・評価、モニタリング、QOL評価の実施ならびに解析  
大津 智 ----- 22

Ⅲ. 学会等発表実績	-----	24
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別冊	-----	33
Ⅴ. 改訂プロトコール (ver1.1)	-----	148

## I. 委託業務成果報告（総括）

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（総括）

超高齢者社会における治癒困難な高齢切除不能進行再発大腸癌患者に対する  
標準治療確立のための研究

業務主任者 濱口 哲弥 国立がん研究センター中央病院 消化管内科 病棟医長

研究要旨 新規術後補助療法 RCT として、経口抗がん剤の比較試験 JCOG0910 試験の症例登録を 2010 年 3 月から開始した。2012 年 3 月末現在 873 例/1550 例予定の登録が行われている。JCOG0205（5FU+アイソボリン対 UFT+ロイコボリン）試験は平成 15 年 2 月 17 日から平成 18 年 11 月 9 日に 1,101 例の症例登録が完了し、平成 23 年 11 月 DFS での UFT/LV の非劣性が検証された。無再発生存割合や生存期間は、極めて良好である。JCOG0205 試験で示された優れた治療成績から国内外科手術成績を基礎とした国内標準治療の確立の必要性が示された。

業務分担者の氏名・所属機関及び職名

長島文夫：杏林大学 准教授  
正木忠彦：杏林大学 教授  
高島淳生：国立がん研究センター 医員  
安藤昌彦：名古屋大学医学部附属病院 准教授  
尾嶋 仁：群馬県立がんセンター 部長  
山口研成：埼玉県立がんセンター 科長兼部長  
傳田忠道：千葉県がんセンター 部長  
室 圭：千葉県がんセンター 部長  
篠崎勝則：県立広島病院 主任部長  
大津 智：大分大学 助教  
以上10名

A. 研究目的

高齢者に対する大腸がんの標準化学療法の確立は日米ともに喫緊の課題である。我が国における大腸がんの罹患率、死亡率はともに年々増加しており、2015 年には全体で死因の第一位となると予想されている。また、大腸がんの死亡者の 6 割弱は 75 歳以上であり、今後高齢者大腸癌の死亡者数はさらに増えることが予想されている。米国においても大腸がんは、がんによる死因の第二位であり、大腸がんの診断時の年齢中央値は 71 歳、死亡時の年齢中央値は 75 歳と報告されている。しかしながら、高齢者大腸癌に対する全身化学療法の安全性・有効性の十分なデータは無く、標準治療は確立されていない。これは、高齢者に限定した臨床試験はほとんど実施されてこなかったためである。本研究は、高齢患者における切除不能進行大腸癌に対する国際的標準治療の確立を目的とする。高齢者大腸癌の罹患率、死亡率は年々増えている。しかしながら、高齢者に限定した臨床試験はほとんど実施されてこなかったため、高齢者大腸癌の標準治療は確立していない。本研究は、高齢者のみを対象としたランダム化第 III 相試験を実施することで、高齢者においても若年者と同様にオキサリプラチンを併用することの有用性があるか否かを検証する。

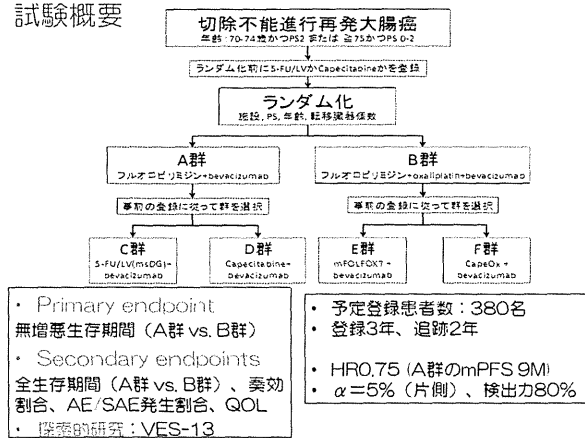
## B. 研究方法

切除不能大腸癌における高齢患者の標準治療確立を目的に、JCOG 大腸がんグループでランダム化第 III 相試験を実施する。フルオロピリミジン+BEV 療法を標準治療とし、フルオロピリミジン+オキサリプラチン+BEV 療法の無増悪生存期間における優越性を検証する。予定登録患者数は 380 名、登録期間 3 年、追跡期間 2 年を予定している。高齢者における治療選択の最適化をめざした附随研究も行う。

病理組織学的に腺癌と診断された切除不能進行大腸癌であり、PS0-2 の 75 歳以上および PS2 の 70-74 歳、術後補助化学療法を除く大腸癌に対する全身化学療法の治療歴がなく、主要臓器機能が保たれており、試験参加につき患者本人から文書で同意が得られている患者を対象とする。

治療方法は、登録患者を標準治療群もしくは試験治療群に割付し、両群とも、病状の進行もしくは治療継続困難な有害事象が発現するまで継続する。

### 試験概要



1. 標準治療群：以下のいずれかを選択

#### ① 5-FU/LV+BV 療法

BV 5mg/kg を投与後、レボホリナート(LV) 200mg/m<sup>2</sup> を 2 時間で静注、5-FU 2,400mg/m<sup>2</sup> を 46-48 時間持続投与。2 週毎に繰り返す。

#### ② カペシタビン+BV 療法

BV 7.5mg/kg を投与後、同日よりカペシタビン (Cape) 1,250mg/m<sup>2</sup> を朝・夕食後の 1 日 2 回内服。これを 14 日間連続経口投与、その後 7 日間休薬。3 週毎に繰り返す。

2. 試験治療群：以下のいずれかを選択

#### ③ mFOLFOX7+BV 療法

BV 5mg/kg を投与後、LV 200mg/m<sup>2</sup> に並行して

オキサリプラチン(L-OHP) 85mg/m<sup>2</sup> を 2 時間で静注投与、その後 5-FU 2,400mg/m<sup>2</sup> を 46-48 時間持続投与。2 週毎に繰り返す。

#### ④ Cape+L-OHP+BV 療法

BV 7.5mg/kg、L-OHP 130mg/m<sup>2</sup> を投与、同日より Cape 1,000mg/m<sup>2</sup> を朝・夕食後の 1 日 2 回内服。これを 14 日間連続経口投与、その後 7 日間休薬。3 週毎に繰り返す。

#### 【評価】

増悪が確認されるまで、両群とも 6 週毎に RECIST ver. 1.1 に準じて有効性の評価を行う。また試験が終了するまで生存の確認を行う。安全性は、コース毎に有害事象を NCI-CTCAE ver 4 に従って評価。

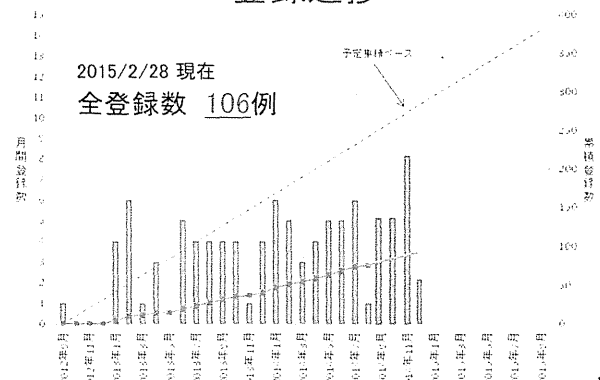
試験治療群が標準治療群に対して無増悪生存期間において優越するという仮説を設け、標準治療群の mPFS を 9 か月、ハザード比 0.75、片側有意水準 5%、検出力 80%、登録期間 3 年、追跡期間 2 年とし、両群あわせて 380 例を集積する。

## C. 研究結果

JCOG 大腸がんグループ 57 施設が参加するランダム化第 III 相試験 (JCOG1018) として平成 24 年 9 月より患者登録を開始し、平成 26 年 2 月 7 日までに 48 例の登録がなされ、登録ペースは 3 例/月と、予定ペースである 8-10 例/月を下回っていた。患者登録を促進するため、これまでにグループの研究者間で患者登録における問題点と解決法につき議論を重ね、プロトコル改訂を進めた結果、平成 27 年 2 月末日までに 106 例まで登録が進み 4-5 例/月と改善の傾向をみとめ 11 月には 8 例/月の登録が得られた。本研究事業の支援によりさらに登録ペースを向上し、平成 27 年度ではグループ全体で 8 例/月ペースの登録により 200 例の登録を達成することを目標としている。

事前アンケートでは、18.5例/月  
集積見込みは、10.5例/月

### 登録進捗

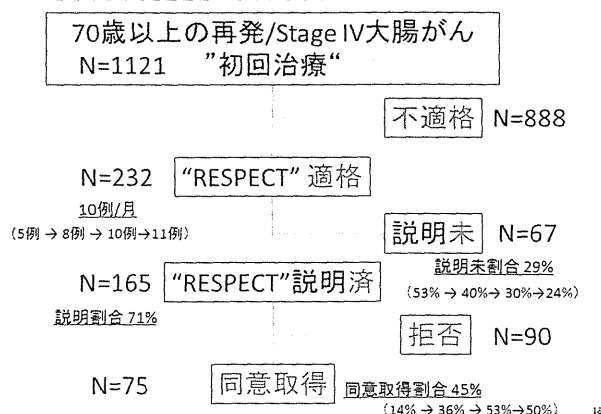


JCOG 大腸がんグループでは平成 26 年度の患者登録状況より試験デザインの見直しは不要と判断したが、次年度の登録状況を注視し必要に応じて試験デザインの見直しを行う。

#### D. 考察

大腸がん患者数は最近急激な増加を見ており、75 歳以上の高齢者の割合は罹患数で約 4 割、死亡数で 6 割弱であり、高齢大腸癌患者に対する標準治療の確立、もしくは死亡・有害事象リスクに合わせた治療レジメンの至適化が可能となることが望まれる。実臨床では、暦年齢のみで化学療法を手控えたり、根拠なく治療薬を減量したりされていた。このような治療戦略について、少なくともエビデンスレベル 1 といえる無作為化比較試験で検証された科学的事実はなく controversial な状況である。このため、高齢者に対して国際的に確立された標準的治療法を適切に実施できるようにするとともに、オキサリプラチン併用療法により一般大腸癌患者と同様に臨床的に意義のある治療であるとする（Progression-free survival で優れる）を確認する必要がある。本研究班では、この臨床課題に対する回答を得るために JCOG1018 を開始した。症例登録開始 2 年 6 ヶ月で予定症例数の 25% の登録を完遂できたことは特記すべきであり、本研究参加者の熱意を実感できるものである。これは同様の研究デザインで行われた米国の NCCTG/CALGB による N0949 試験が登録数 40 例に達することができずに早期中止となったことと比較してのことである。今後、さらなる登録改善のために同意取得率を維持しつつ、本研究の「説明未」症例を減らす努力をしていきたい。

2012/9～2014/8(23ヶ月) IRB承認後JCOG1018参加施設



さらに、国内臨床環境において、9 割の大腸癌患者が外科医により抗がん剤治療を受けている現状がある。本研究班は外科医を中心として腫瘍内科医との協調により臨床試験を安全に実施し、標準治療を広めている。このことは癌治療の均てん化の視点からも極めて重要なことと考える。

#### E. 結論

高齢者大腸がん化学療法の標準治療確立を目指して多施設共同臨床試験 JCOG1018 を実施している。米国での同様のデザインの試験が登録不良のために早期中止になったことと比べると登録は進んでいるが、患者リクルートや試験デザインの変更などの工夫が必要である。

#### F. 健康危険情報

治療関連死亡は想定範囲内である。JCOG 安全性情報ガイドラインに準拠して報告している。

#### G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

濱口 哲弥. 高齢者大腸癌患者に対する臨床試験 (JCOG1018 試験) を開始してわかりつつあること. 第 27 回日本サイコロジ学会. 2014. 10. 東京

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし



## II. 委託業務成果報告 (分担)

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（分担）

超高齢者社会における治癒困難な高齢切除不能進行再発大腸癌患者に対する  
標準治療確立のための研究

業務分担者 長島 文夫 杏林大学医学部腫瘍内科 准教授  
業務分担者 正木 忠彦 杏林大学医学部消化器一般外科 教授

研究要旨 わが国は超高齢社会となり、世界に類を見ない速度で高齢化が進んでいる。高齢者では生理機能の低下や合併症/併存疾患のために治療効果が減弱し、かつ治療による有害事象が増加することが全生存期間に影響しうる。よって非高齢者を主たる対象とした臨床試験より得られたエビデンスをそのまま高齢者に外挿することは適切ではない可能性がある。そこで高齢者化学療法患者を対象とした多施設臨床試験により標準治療を確立することを目指すとともに、Geriatric Assessmentにより予後や副作用の重篤性が予測可能かなどを評価し高齢者化学療法の個別化治療に資することを目指す。今年度は臨床試験の登録を進め 106 例となった。杏林大学病院からは計 6 例の登録を行っている。一方、Geriatric Assessment として治療開始前に VES-13 を全登録例で実施しているが、採録時の問題点などは特になくデータを収集中である。

A. 研究目的

切除不能大腸癌の高齢患者に対する国際的標準治療の確立を目的に、後期高齢者（75 歳以上）および 70-74 歳の脆弱高齢者における治癒切除不能な進行/再発大腸癌（mCRC：metastatic colorectal cancer）患者を対象に、標準治療群であるフルオロピリミジン（5-FU/LV またはカペタビン）+BEV（ベバシズマブ）療法に対する、試験治療群のフルオロピリミジン+オキサリプラチン（mFOLFOX7、または CapeOX）+BEV 療法の無増悪生存期間（PFS：progression-free survival）における優越性をランダム化比較第 III 相試験にて検証する。当該臨床試験に附随して VES-13 を行い、将来の高齢者 mCRC 患者の治療方針決定ツールの開発を行う。

B. 研究方法

JCOG 大腸がんグループを中心とした多施設共同第 III 相試験として行う。臨床試験の概要は、

切除不能大腸癌と診断された 75 歳以上の患者を対象に、FOLFOX+ bevacizumab (BV)療法の有用性を、5-FU/LV +BV療法とランダム化比較し、無増悪生存期間の優越性の検証により、神経障害を来すオキサリプラチンの併用が高齢者にも有用か否かを確認する。附随研究として、Vulnerable Eldery Survey-13 (VES-13)、QOL 調査も行う。平成 24 年度より登録開始し、登録数は 380 名、登録期間は 2.5 年、を予定とした。

（倫理面への配慮）

「臨床研究の倫理指針」およびヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則に従い、研究実施計画書を作成する。説明同意文書には、病状説明、臨床試験の説明、予想される利益と可能性のある不利益について、人権保護など、について患者本人から文書で自発的同意が得られるよう、高齢者にもわかりやすい説明文書を作成する。

### C. 研究結果

平成 27 年 2 月 13 日までに計 106 例が登録された。杏林大学病院からは計 6 名が登録されている。定期モニタリングにより有害事象発現状況および投薬状況においてプロトコール改訂を要する問題点はみられなかった。VES-13, QOL 調査をおこなっており、いずれも回収率は良好である。

### D. 考察

米国において同様の試験デザインで行われていた N0949 試験と本試験との統合解析により全生存期間の優越性の検証を行う予定であったが、N0949 試験の登録が 2 年で 30 例と進まなかったために NCI から中止勧告がだされ登録終了となった。結果として高齢者における切除不能進行再発大腸癌の標準治療の確立を目指した本試験の重要性がより増すこととなったが、当試験の進捗も厳しいものがあり、高齢者を対象としたランダム化比較試験施行の困難さに直面している。高齢がんを対象とした臨床研究の方法論を共有するために、JCOG 高齢者研究小委員会が組織され、2014 年 3 月から検討を重ねている。本試験においては VES-13 という簡便に使用できるツールを使用しているが、G8 など様々なツールの本邦における開発も重要である。当初予定していた、Cancer Specific Geriatric Assessment (CSGA) は実施可能性等の問題が残り、付随研究としては実施しないこととなった。今後は、簡便で実用的なツールの開発を含めて JCOG 高齢者研究小委員会と相談を行っていく。実地臨床における高齢で虚弱な患者と臨床試験に登録される患者には乖離があるとの指摘があり、現実の患者等、臨床試験の適格性にマッチしない患者も含めた高齢者の研究を行う体制作りが重要であると考えている。

### E. 結論

切除不能高齢者大腸がんの標準治療の確立を目指して多施設臨床試験を開始し、登録が進んでいる。高齢者機能評価として VES-13 を全登録例で実施している。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Phase I study of pazopanib alone or combined with lapatinib in Japanese patients with solid tumors. Inada-Inoue M, Ando Y, Kawada K, Mitsuma A, Sawaki M, Yokoyama T, Sunakawa Y, Ishida H, Araki K, Yamashita K, Mizuno K, Nagashima F, Takekura A, Nagamatsu K, Sasaki Y. Cancer Chemother Pharmacol. 2014 Apr;73(4):673-83.

長島文夫, 濱口哲弥, 古瀬純司: JCOG 高齢者研究小委員会の活動と高齢大腸癌を対象とした臨床研究について. 癌と化学療 42(1):16-20, 2015.

#### 2. 学会発表

F.Nagashima. Geriatric Oncology in Japan. Asian Clinical Oncology Society May 2-4, Taiwan

長島文夫, 北村浩, 宮島謙介, 春日章良, 成毛大輔, 岡野尚弘, 古瀬純司, 松岡弘芳, 正木忠彦, 松井敏史, 須藤紀子, 神崎恒一, 奥山徹, 明智龍男, 安藤昌彦. 高齢者切除不能大腸癌において治療方針決定に用いる高齢者機能評価の実際とその応用について. 第 81 回大腸癌研究会: P2-050, 2014.7, 名古屋

F.Nagashima. JCOG activities in Geriatric Oncology. SIOG APAC 2014 Jul 12-13, Singapore

長島文夫. 高齢者がんにおける総合的機能評価 (JCOG 高齢者研究小委員会からの報告). 第 52 回日本癌治療学会学術集会: S5-3, 2014.8, 横浜

長島文夫. 高齢がんリスク評価と意思決定支援の取組み (がん薬物療法の視点). 第 27 回日本サイコオンコロジー学会総会: S14-1, 2014.10, 江戸川区船堀

長島文夫. 杏林大学腫瘍内科における抗悪性腫瘍薬の開発試験登録患者に占める高齢者

の特徴.第 35 回日本臨床薬理学会学術総会：  
2014.12, 松山

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

超高齢者社会における治癒困難な高齢切除不能進行再発大腸癌患者に対する  
標準治療確立のための研究

業務分担者 高島 淳生 国立がん研究センター中央病院 消化管内科 医員

研究要旨：研究要旨：JCOG大腸がんグループにて、後期高齢者（75歳以上）および70-74歳の脆弱高齢者における治癒切除不能の進行/再発大腸癌患者を対象に、標準治療であるフルオロピリミジン+ベバシズマブ療法にオキサリプラチンの上乗せ効果を検証するランダム化第III相試験（JCOG1018試験）を実施中である。2015年2月13日現在、担当医として、16名の患者を登録した。患者登録を通じて、高齢者特有の問題点が明確となった。

A. 研究目的

後期高齢者（75歳以上）および70-74歳の脆弱高齢者における治癒切除不能の進行/再発大腸癌（mCRC：metastatic colorectal cancer）患者を対象に、標準治療であるフルオロピリミジン（5-FU/LVまたはカペシタビン[CAP]）+ベバシズマブ（BEV）療法に対する、試験治療のフルオロピリミジン+オキサリプラチン（mFOLFOX7、またはCAPOX）+BEV療法の無増悪生存期間（PFS：progression-free survival）における優越性をランダム化比較第III相試験にて検証する。

B. 研究方法

病理組織学的に腺癌と診断された切除不能進行/再発大腸癌であり、PS0-2の75歳以上およびPS2の70-74歳、術後補助化学療法を除く大腸癌に対する全身化学療法の治療歴がなく、主要臓器機能が保たれており、試験参加につき患者本人から文書で同意が得られている患者を対象とする。

両群とも、病状の進行もしくは治療継続困難な有害事象が発現するまで治療を継続する。

1. 標準治療群：以下のいずれかを選択

① 5-FU/LV+BV療法

BV 5mg/kgを投与後、レボホリナート(LV) 200mg/m<sup>2</sup>を2時間で静注、5-FU 2,400mg/m<sup>2</sup>を46-48時間持続投与。2週毎に繰り返す。

② カペシタビン+BV療法

BV 7.5mg/kgを投与後、同日よりカペシタビン（Cape）1,250mg/m<sup>2</sup>を朝・夕食後の1日2回内服。これを14日間連続経口投与、その後7日間休薬。3週毎に繰り返す。

2. 試験治療群：以下のいずれかを選択

③ mFOLFOX7+BV療法

BV 5mg/kgを投与後、LV 200mg/m<sup>2</sup>に並行してオキサリプラチン(L-OHP) 85mg/m<sup>2</sup>を2時間で静注投与、その後5-FU 2,400mg/m<sup>2</sup>を46-48時間持続投与。2週毎に繰り返す。

④ Cape+L-OHP+BV療法

BV 7.5mg/kg、L-OHP 130mg/m<sup>2</sup>を投与、同日よりCape 1,000mg/m<sup>2</sup>を朝・夕食後の1日2回内服。これを14日間連続経口投与、その後7日間休薬。3週毎に繰り返す。

増悪が確認されるまで、両群とも6週毎にRECIST ver. 1.1に準じて有効性の評価を行う。また試験が終了するまで生存の確認を行う。安全性は、コース毎に有害事象をNCI-CTCAE ver 4に従って評価する。

試験治療群が標準治療群に対して無増悪生存期間において優越するという仮説を設け、標準治療群のmPFSを9か月、ハザード比0.75、片側有意水準5%、検出力80%、登録期間3年、追跡期間2年とし、両群あわせて380例を集積

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」に従い本試験を実施している。また、試験の説明は患者だけではなく家族にも時間をかけて説明し、家族内でも十分に考える時間を与えたうえで、試験内容をよく理解し納得したうえで試験参加に同意を得るよう配慮する。

#### C. 研究結果

2012年9月6日にJCOG1018試験の登録が開始され、2014年2月13日現在、104名が登録されている。国立がん研究センター中央病院からは23名が登録されており、そのなかで担当医として16名を登録した。

#### D. 考察

JCOG1018試験への患者登録を通じて、高齢者特有の問題点（①治療選択、②同意取得、③治療継続、④ 後治療）が明確となった。

##### ①治療選択に関して

抗癌剤治療を行わず、Best supportive care (BSC) のみを希望される患者の割合が、非高齢者と比し高かった。これは、高齢者は非高齢者と比し、抗癌剤に対するイメージが悪く、抗がん剤を投与により、副作用がもとで従来の生活の質を保つことが出来ないと考える患者が多いように感じた。緩和的抗がん剤の目的は、質の高い生活を送れる期間を延長することである。また、近年の支持療法の進歩に伴い、副作用は軽減されており、抗がん剤投与前と同じ生活レベルを保ちながら外来治療が可能である。これらの理解が得られるよう、社会全体への啓蒙活動も重要であると感じた。

##### ② 同意取得に関して

高齢者の場合、臨床試験参加への意志決定が患者本人では困難なこともあり、家族の意向が大きく

反映されることが多い。患者本人は、試験への参加に賛同したとしても、家族が反対することで同意が得られなかった患者を数名経験した。臨床試験の重要性について、患者本人のみならず、家族にも十分に理解が得られるよう説明することが重要であると考えた。

##### ③ 治療継続に関して

副作用は軽微であったとしても、定期的な通院が難しくなり治療中止に至った患者を数名経験した。特に、家族のサポートが得にくい高齢患者や、独居の場合、公共交通機関を用いて通院せざるを得ず、当院までの通院を苦痛とすることが多い。通院のサポートを含めた社会的な支援体制の強化が求められる。

##### ④ 後治療に関して

非高齢切除不能進行/再発大腸癌では、全身状態が良ければ、ほとんどの場合で二次化学療法が投与される。しかし、本試験登録患者は、全身状態が良好であったにも関わらず、後治療を希望せず、BSCのみを選択した患者を数名経験した。非高齢者と比しその頻度は高いように思われる。

#### E. 結論

JCOG1018試験を完遂することで、高齢者における切除不能進行大腸癌に対する標準治療が確立されることが期待される。

#### F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（分担）

超高齢者社会における治癒困難な高齢切除不能進行再発大腸癌患者に対する  
標準治療確立のための研究

業務分担者 安藤 昌彦 名古屋大学医学部附属病院 准教授

研究要旨：リスク/ベネフィット・バランスが一般に小さい高齢者がん治療では、若年者と比べて QOL を重視する傾向にある。本研究班では、高齢進行大腸がん患者に対する全身化学療法の新III相試験（JCOG 1018）における附随研究として QOL 評価を実施中である。1/21 時点で全登録数 99 例、登録時 QOL 回収 98 例、治療開始 3 か月後 QOL 回収 76 例、6 か月後 QOL 回収 57 例、9 か月後 QOL 回収 43 例、12 か月後 QOL 回収 25 例とデータ収集を進めており、QOL の治療群間比較とともに、治療前的高齢者機能評価が治療アウトカムとしての QOL 悪化を予測可能かどうか、探索的に検討する予定である。

#### A. 研究目的

高齢者がん治療では、若年者に比べると、生存期間の延長効果は小さくなる一方で、有害事象出現頻度および程度が高くなる傾向にあるために、リスク/ベネフィット・バランスが小さくなる。そのような中で高齢者がん治療における治療選択は、若年者と比べて、より QOL を重視する傾向にあるといえる。例えば生存期間の延長が得られても副作用が強いがために有意に QOL を低下させるような治療法を選択しない高齢者も中には存在すると考えられる。

こうした背景のもと、本研究班における研究の一環として、JCOG 1018(高齢切除不能進行大腸癌に対する全身化学療法に関するランダム化比較第III相試験)において、EQ-5D を用いた QOL 評価を行っている。EQ-5D は、さまざまな臨床現場で使用されているバリデーションされた標準的な QOL に関する自己報告評価項目で、日本語版としてもバリデーションされている。本試験では、EQ-5D を治療前、治療開始 3 か月後、6 か月後、9 か月後、12 か月後に評価し、治療開始後の EQ-5D 効用値が治療前と比較して改善した患者の割合（QOL 非悪化割合）を群間で比較する。

#### B. 研究方法

JCOG 1018 において登録時 QOL 調査を行うことのできた患者を対象とし、治療開始後 12 か月時点までの QOL 評価を行う。QOL 調査票は EQ-5D を用いる。

<EQ-5D の設問内容>

- 1) 移動の程度
  - ①歩き回るのに問題はない
  - ②歩き回るのにいくらか問題がある
  - ③ベッド（床）に寝たきりである
- 2) 身の回りの管理
  - ①身の回りの管理に問題はない
  - ②洗面や着替えを自分でするのにいくらか問題がある
  - ③洗面や着替えを自分でできない
- 3) ふだんの活動（例：仕事、勉強、家事、家族・余暇活動）
  - ①ふだんの活動を行うのに問題はない
  - ②ふだんの活動を行うのにいくらか問題がある
  - ③ふだんの活動を行うことができない
- 4) 痛み／不快感
  - ①痛みや不快感はない
  - ②中程度の痛みや不快感がある
  - ③ひどい痛みや不快感がある
- 5) 不安／ふさぎ込み

- ①不安でもふさぎ込んでもいない
  - ②中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる
  - ③ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる
- 上記回答結果に基づき、EQ-5D 効用値（日本版）を算出し、QOL 改善割合を治療群間で比較する。

本試験では QOL 調査のコンプライアンスを保つために QOL 調査事務局を設置し、下記の手順に基づいて郵送方式で QOL 調査の進捗管理を行う。

#### <登録時調査票>

本試験の開始前にあらかじめ、各参加施設の施設コーディネーター宛に 20 部程度を一括して郵送しておくので、それを各施設で保管しておき適宜使用する。

#### <治療開始後調査票>

各々の調査予定日から 2 週間前の時点において、QOL 研究事務局が担当医もしくは QOL 調査を担当する CRC 宛に郵送する。この調査票には登録番号がプレプリントされているため、QOL 研究事務局より指定された患者以外の調査には使用できない。

#### <調査票記入と返信>

調査票への記入は患者自身が行い、返信用の封筒に封をして投函してもらう。ただし、患者が封をした後の調査票は担当医もしくは QOL 調査を担当する CRC が受け取って投函してもかまわない。

（倫理面への配慮）

QOL 調査票には個人情報記入欄を設けず、匿名化されたデータを集計に用いるなどの配慮を行った。

### C. 研究結果

2015 年 1 月 21 日時点での進捗状況は、以下の通りである。

【全登録数】99 例

【登録時】回収済 98 例、未回収 0 例、評価欠損 1 例（患者拒否）

【3 か月後】回収済 76 例、予定日前 15 例、未回収 1 例、評価欠損 7 例（登録時 QOL 欠損にて対象外 1、患者拒否 1、転院 1、せん妄発生 1、死亡 3）

【6 か月後】回収済 57 例、予定日前 24 例、未回収 3 例、評価欠損 15 例（登録時 QOL 欠損にて対象外 1、患者拒否 1、転院 3、担当医判断 1、せん妄発生 1、死亡 8）

【9 か月後】回収済 43 例、予定日前 37 例、未

回収 2 例、評価欠損 17 例（登録時 QOL 欠損にて対象外 1、転院 4、担当医判断 1、せん妄発生 1、病状悪化 1、死亡 9）

【12 か月後】回収済 25 例、予定日前 50 例、未回収 1 例、評価欠損 23 例（登録時 QOL 欠損にて対象外 1、転院 4、担当医判断 1、せん妄発生 1、病状悪化 3、死亡 13）

### D. 考察

症例登録が増えて QOL 調査が進むとともに、評価欠損例も増えているが、評価欠損となった理由は死亡や病状悪化などやむをえないものが大部分であり、単なる失念による QOL とり忘れは非常に少ない。

本研究で収集したデータについては、QOL 評価が予後因子となりうるかどうかの探索的な検討も併せて行う予定である。具体的には治療開始前の QOL 評価と奏効割合、全生存期間、無増悪生存期間、有害事象との関連を検討する。また、高齢者や脆弱高齢患者では無増悪生存期間および全生存期間が短く、全般に Grade 3 以上の毒性が増加し、QOL が悪化するとされており、本試験の登録時に行う高齢者機能評価結果が QOL 悪化の予測因子となるか否かについても探索的に検討を行う。

### E. 結論

18 試験における附随研究として実施中である。データ収集完了後、高齢者機能評価結果のアウトカム予測能評価の一つとして QOL 悪化を指標とする探索的な検討を行う予定である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Misawa K, Fujiwara M, Ando M, Ito S, Mochizuki Y, Ito Y, Onishi E, Ishigure K, Morioka Y, Takase T, Watanabe T, Yamamura Y, Morita S, and Kodera Y. Patients treated by laparoscopic approach benefit from improved quality of life in terms of various QLQ-C30 functioning scales at 12 months after surgery for gastric cancer. *Gastric Cancer* (in press)

Tsukada H, Yokoyama A, Goto K, Shinkai T, Harada M, Ando M, Shibata T, Ohe Y,



Tamura T, and Saijo N. Randomized controlled trial comparing docetaxel–cisplatin combination with weekly docetaxel alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0207. *Jpn J Clin Oncol* (in press)

Abe T, Takeda K, Ohe Y, Kudoh S, Ichinose Y, Okamoto H, Yamamoto N, Yoshioka H, Minato K, Sawa T, Iwamoto Y, Saka H, Mizusawa J, Shibata T, Nakamura S, Ando M, Yokoyama A, Nakagawa K, Saijo N, and Tamura T. Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel plus cisplatin and docetaxel monotherapy every 3 weeks in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the intergroup trial JCOG0803/WJOG4307L. *J Clin Oncol* (in press)

Oki M, Saka H, Ando M, Tsuboi R, Nakahata M, Oka S, Kogure Y, and Kitagawa C. Transbronchial Versus Transesophageal Needle Aspiration With an Ultrasound Bronchoscope for the Diagnosis of Lesions Adjacent to Both the Trachea/bronchus and Esophagus: A Randomized Study. *Chest* (in press)

Ito S, Tsukiyama I, Ando M, Katakami M, Hamanaka R, Kosaka K, Matsubara A, Nishimura M, Tanaka H, Asai N, Yokoe N, Takahashi A, Baba K, Matsuura K, Yamaguchi E, and Kubo A. Therapeutic and preventive antiemetic effect of aprepitant in Japanese patients with thoracic malignancies who truly need it. *Support Care Cancer* (in press)

Kanazu M, Maruyama K, Ando M, Asami K, Ishii M, Uehira K, Minomo S, Matsuda Y, Kawaguchi T, Atagi S, Ogawa Y, Kusunoki Y, Takada M, and Kubo A. Early pharmacodynamic assessment using <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose-positron emission

tomography on molecular targeted therapy and cytotoxic chemotherapy for clinical outcome prediction. *Clin Lung Cancer* (in press)

Oki M, Saka H, Ando M, Kitagawa C, Kogure Y, and Seki Y. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA): are two better than one in mediastinal staging of non-small cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:1169-1177

Takahashi K, Saito H, Hasegawa Y, Ando M, Yamamoto M, Kojima E, Sugino Y, Kimura T, Nomura F, Ogasawara T, Shindoh J, Yoshida N, and Suzuki R. First-line gefitinib therapy for elderly patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation: Central Japan Lung Study Group 0901. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;74:721–727

Satouchi M, Kotani Y, Shibata T, Ando M, Nakagawa K, Yamamoto N, Ichinose Y, Ohe Y, Nishio M, Hida T, Takeda K, Kimura T, Minato K, Akira Y, Atagi S, Fukuda H, Tamura T, and Saijo N. A phase III study comparing amrubicin and cisplatin with irinotecan and cisplatin for the treatment of extensive-disease small cell lung cancer (ED-SCLC): JCOG0509. *J Clin Oncol* 2014;32:1262-1268

2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（分担）

超高齢者社会における治癒困難な高齢切除不能進行再発大腸癌患者に対する  
標準治療確立のための研究

業務分担者 尾嶋 仁 群馬県立がんセンター 消化器外科 部長

研究要旨:2013/1/1から2014/12/31までに当センターで治療を行った70歳以上の切除不能進行再発大腸癌患者は28例、JCOG1018登録の基準に適合した登録症例は7例であった。BV+FOLFOX7群:5例、BV+5FU/LV群:2例で、平均年齢は77.1歳であった。治療継続中の症例は1例、中止例6例で中止理由は、PD:4例、有害事象による中止:1例(血液毒性)、休薬期間延長(末梢神経障害による本人の希望)による中止:1例。平均実施回数は、15.6コースであった。全体の28例において、高齢になるほど原発巣切除の割合が減り、狭窄回避目的の人工肛門造設術の割合が増加しているが、75歳以上でも全身状態が良ければ(PS0-2)50-60%において化学療法行っており、積極的な全身化学療法の患者希望は多い。有害事象軽減を目指したレジメン選択による全身化学療法で長期間治療が可能である。

A. 研究目的

超高齢者における治癒困難な高齢切除不能進行再発大腸癌患者に対する標準治療確立のため、高齢切除不能進行再発大腸癌患者における癌治療の現状検索とJCOG1018登録状況および対象患者の検討を行った。

B. 研究方法

本研究JCOG1018は、群馬県立がんセンターにおいて2012/10/3 IRB通過している。今回、2013/1/1より2014/12/31までに当センターで治療を行った高齢切除不能進行再発大腸癌患者の内訳とJCOG1018登録状況の検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、「臨床研究に関する倫理指針」及びヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従っている。データの取り扱い上、データベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。

C. 研究結果

2013/1/1より2014/12/31までに当センターで治療を行った70歳以上の切除不能進行再発大腸癌患者は28例、平均年齢は78歳、男女比は、18例:10例であった。70-75歳:A群(10例)、76-80歳:B群(10例)、81歳以上:C群(8例)に分類した。外科的治療の有無を原発腫瘍切除、人工肛門造設、手術なしに分けて検索するとそれぞれ、A群では6例:1例:3例、B群では7例:3例:0例、C群では3例:4例:1例と年齢が増すに従って原発切除より人工肛門造設の率が増加した。また、化学療法施行例は、A群:10例/10例(100%)、B群:6例/10例(60%)、C群:4例/8例(50%)で年齢が増すに従って化学療法なしの症例が増えた。化学療法施行例において経口抗がん剤の割合は、A群:1例/10例(10%)、B群:2例/6例(33.3%)、C群:1例/4例(25%)で、各年齢で注射剤による化学療法の割合が多かった。

この28例のうち、JCOG1018登録の基準に適合した症例は7例であった。BV+FOLFOX7群:5例、BV+5FU/LV群:2例であった。A群:3例、

B群：1例、C群：3例で、平均年齢は77.1歳であった。治療継続中の症例は1例、中止例6例で中止理由は、PD：4例、有害事象による中止：1例(血液毒性)、休薬期間延長(末梢神経障害による本人の希望)による中止：1例。平均実施コースは、15.6コースで、登録から治療中止までの平均期間は290日であった。治療法別化学療法回数はBV+FOLFOX7群：17.2回、BV+5FU/LV群：11.5回であった。81歳以上の3例の平均治療回数は11.3回、平均治療期間192.3日であった。

#### D. 考察

高齢になるほど原発巣切除の割合が減り、狭窄回避目的の人工肛門造設術の割合が増加しているが、75歳以上でも全身状態が良ければ(PS0-2)50-60%において化学療法を行っている。特に80歳以上でも75%において注射剤による化学療法を行っている。Stage IVの化学療法による平均生存期間が約2年の現在、全身状態が良ければ積極的な治療を希望している。また、安全に治療を行うためにはFOLFOX7使用などの有害事象を抑えたレジメンの工夫で長期間化学療法が継続できた。

#### E. 結論

高齢化社会が進む中、75歳以上の総人口に占める割合は12.3%である。高齢切除不能進行再発大腸癌患者において、標準、拡大手術は希望しない傾向があるが、積極的な全身化学療法の希望は多い。

QOL改善のための緩和手術及び有害事象を軽減できるレジメンを選択した全身化学療法で長期間治療が可能である。

#### F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（分担）

超高齢者社会における治癒困難な高齢切除不能進行再発大腸癌患者に対する  
標準治療確立のための研究

業務分担者 山口 研成 埼玉県立がんセンター 消化器内科 科長兼部長

研究要旨：

- 1) 埼玉県立がんセンターに保管されている大腸がん検体からRAS/BRAF/MSIの変化を検討し、バイオマーカーとしての可能性を検討した。
- 2) 抗EGFR抗体セツキシマブ市販後調査データを解析し有害事象の特徴を明らかにし、高齢者への適応の安全性向上に資するデータを検討した

A. 研究目的

- 1) 当院に保存されている大腸がん検体の遺伝子解析を行いバイオマーカーの検討を行う
- 2) 臨床データの解析から大腸がん化学療法の有害事象を検討し高齢者での認容性の高い治療の基礎データの作成をおこなう

B. 研究方法

- 1) 埼玉県立がんセンターにて保存されている大腸がん検体は、治療時のステージを含めたデータベースとなっている。これらと RAS,BRAF,MSI の解析を行い、バイオマーカーとしての有用性を検討した。
- 2) セツキシマブの 2 千例を超える市販後調査データから、重要な有害事象の傾向や背景因子を検討し、治療の安全性に資するデータを作成する

（倫理面への配慮）

- 1) 埼玉県立がんセンター倫理委員会の承認を得ている
- 2) 市販後調査は薬事法の規定で行われた調査で倫理面で問題が生じる危険性は少ないと考える

C. 研究結果

- 1) KRAS BRAF 変異が切除後の大腸がんの予後に相関する

BRAF は MSI ステータスと併せて判断することで予後マーカーになり得る可能性を持つ

- 2) セツキシマブの肺障害は発症時期に一定の傾向を持たず、頻度は少ないものの投与中は肺障害の発症に注意する必要がある

注入時反応は、重篤なものは初回の投与開始 1 時間以内に発症する

D. 考察

- 1) MSI の臨床的意義については以前確立してはいるが、今後検証敵研究が必要である
  - 2) 抗 EGFR 抗体セツキシマブの肺毒性、注入時反応の傾向が見いだせた、今後高齢者に適応する場合これらの知見を理解した上で投与することが望ましい
- E. 結論

昨年度は適格基準を満たす stage IIIa 症例の 90%から IC を取得し、JCOG0910 に登録することができた。この成果は、高齢者に対する補助化学療法のエビデンス構築に応用可能と思われる。