

ン単独などの 5-FU 系薬剤単独、あるいは、5-FU/ロイコボリン[LV]療法、UFT/LV 療法などの 5-FU 系薬剤と LV の併用療法の総称)や、フルオロピリミジンとオキサリプラチンとの併用療法 (FOLFOX 療法 [5-FU/LV+オキサリプラチン]、CAPOX 療法 [カペシタビン+オキサリプラチン]のいずれか)が一般に行われるが、補助化学療法終了日から登録日までが、前者の場合 6 か月、後者の場合 12 か月以上経過していれば、それぞれの薬剤について未だ耐性を獲得していないと考えられることから、いずれも適格とすることとした。

② 直腸癌に対する補助化学放射線療法の既往

また、直腸癌の補助療法として、術前もしくは術後に化学放射線療法が行われることがあり、この場合も同様の理由で、最終照射日が補助化学療法終了日の遅い方の日から登録日までが 6 か月以上経過していれば適格とすることとした。ただし、照射野が広い場合には潜在的な骨髄機能の低下が危惧されることから、照射野が骨髄の 30%以下である場合のみを適格とする。

③ 他がん種に対する補助療法の既往

一方、高齢者では異時性重複がんに対して治療歴を有する患者も多い。無病期間が 5 年以内の場合には他病死のリスクを考慮して不適格とするが、無病期間が 5 年を越えている場合には適格とし、(i)大腸癌と同じ補助化学療法、(ii)直腸癌と同じ条件の補助化学放射線療法、および、(iii)試験治療であるフルオロピリミジン療法、オキサリプラチン、BEV との薬剤交差耐性の可能性が低いと考えられるホルモン療法の既往、の 3 つは適格とすることとした。

2.2. 対象に対する標準治療

治癒切除不能の進行/再発大腸癌(mCRC)に対する標準治療は化学療法である。

2.2.1. 若年者を含む一般的な mCRC に対する標準的初回化学療法

1980-1990 年代にかけて、5-FU に対してロイコボリン(LV:Leucovorin)を併用することの有効性を示すデータが複数報告されたことで、1990 年代には 5-FU/LV 療法が標準治療として確立された。2000 年以降、この 5-FU/LV 療法を標準治療として、様々な臨床試験が行われ、現在の標準治療が確立されるに至っている。「2.1.8. 対象集団選択の根拠」で示したように、一般的な mCRC に対する標準的初回化学療法は FOLFOX+BEV 療法あるいは CAPOX+BEV 療法であり、オプションとして FOLFIRI(5-FU/LV+イリノテカン)+BEV 療法も存在する。以下で、現在の標準的初回化学療法が確立されるに至った経緯を述べる。

1) 5-FU/ LV およびカペシタビン(capecitabine)療法

mCRC を対象とした 2 つの第Ⅲ相試験により、経口剤であるカペシタビン単独療法の静注 5-FU/LV 療法に対する非劣性が検証された[9, 10]。

表 2.2.1.a 5-FU/LV 療法とカペシタビン単独療法 (*: statistically significant)

	N	PFS (M)	RR (%)	OS	G3/4 Neutropenia	G3 HFS*	G3/4 Stomatitis	Ref
5-FU/LV ¹	303	4.3	15.5	12.5	25.9%	1%	16.0%	[9]
Capecitabine ²	302	4.7	24.8*	13.3	2.6%	18%	3.0%	
5-FU/LV ¹	301	4.7	15.0	12.1	19.8%	0.3%	13.3%	[10]
Capecitabine ²	301	5.2	18.9	13.2	2.0%	16.2%	1.3%	

1: 5-FU/LV (Mayo Clinic regimen): rapid IV injection of 20mg/m² LV followed by an IV bolus injection of 425mg/m² 5-FU daily, 1 to 5 every 4 weeks.

2: Capecitabine: 1,250mg/m² twice daily in 3-week cycles (2 weeks of treatment followed by a 1-week rest)

*: HFS: Hand-Foot Syndrome

このことから、カペシタビンは有効性において 5-FU/LV 療法と同等と考えられ、さらに経口剤には来院回数や病院滞在時間の短縮などの利便性が存在するため、今日 5-FU/LV 療法を用いるべき状況では、まずカペシタビンをはじめとする経口フルオロピリミジン療法が用いられることが多い。

2) 5-FU/LV およびカペシタビン+BEV 併用療法

イリノテカン不適例を対象とした 2 つのランダム化第Ⅱ相試験[11, 12]の結果と、5-FU/LV にイリノテカン(Irinotecan: CPT-11)を組み合わせた療法に BEV の上乗せ効果をみた RCT の結果を合わせた 3 試験の統合解析[13]において、5-FU/LV 療法に対する 5-FU/LV+BEV 併用療法の有用性が検証された。また豪州を中心におこなわれた RCT である MAX 試験[14]において、カペシタビン単独療法に対するカペシタビン+BEV 併用療法の有用性が検証された。MAX 試験の subset 解析では、75 歳未満の患者と比べて、75 歳以上の患者の有効性および有害事象はほぼ同等であった[15]。

表 2.2.1.b 5-FU/LV 療法とカペシタビンの BEV 併用療法

(*: statistically significant)

	N	PFS (M)	RR (%)	OS (M)	Hypertension	Proteinuria	Arterial thromboembolism	Ref
5-FU/LV or IFL	241	5.55	24.5	14.6	3%	19%	3%	[13]
5-FU/LV+BEV ³	249	8.77	34.1	17.9	16%	32%	5%	
Capecitabine ²	156	5.7	30.3%	18.9	12%	0.6%	0%	[14]
Capecitabine+ BEV ⁴	157	8.5	38.1%	18.9	29%	3.2%	4.5%	

2: Capecitabine: 1,250mg/m² twice daily in 3-week cycles (2 weeks of treatment followed by a 1-week rest)

3: Bevacizumab (5mg/kg once every 2 weeks) plus 5-FU/LV

4: Bevacizumab was administered on day1 at 7.5 mg/kg every 3 weeks

5-FU/LV 療法やカペシタビンに BEV を上乗せすることによる毒性の増加は比較的軽微である。また、5-FU/LV 療法もしくはカペシタビンに対して BEV を上乗せすることで得られる無増悪生存期間 (PFS: Progression-free survival) の延長 (2.8-3.2 か月) は [13, 14]、次項 3) で示す FOLFOX/FOLFIRI 療法の 5-FU/LV 療法に対する PFS の延長 (2.6-2.8 か月) [16, 17] と比べて遜色のない結果が得られている。よって今日、大腸癌治療ガイドライン [6] や National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインでは、5-FU/LV 療法やカペシタビンを用いるべき状況においては、それらと BEV とを併用することが推奨されている。

3) FOLFOX および 5-FU/LV+イリノテカン療法 (intensive chemotherapy)

1990 年代後半より、5-FU/LV 療法に対するオキサリプラチンの併用 (FOLFOX 療法) もしくは 5-FU/LV 療法に対するイリノテカンの併用 (FOLFIRI 療法) といった治療強度を上げたレジメン (intensive chemotherapy) の有用性が検討された。欧州で行われた 5-FU/LV 療法と FOLFOX 療法とを比較した 2 つの RCT において、FOLFOX 療法は primary endpoint である PFS や奏効割合 (RR: response rate) において統計学的に有意に良好であったが全生存期間 (OS: Overall survival) では統計学的な有意差は得られなかった [16, 18]。また有害事象では、FOLFOX 療法の方が 5-FU/LV 療法に比べて末梢神経障害、骨髄抑制、下痢などの頻度が高かった。

表 2.2.1.c 5-FU/LV 療法とおよび 5-FU/LV+オキサリプラチン療法

(*: statistically significant)

	N	PFS (M)	RR (%)	OS (M)	G3/4 Neutropenia	Neuropathy	G3/4 Diarrhea	Ref.
DG ⁵	210	6.2	22.3	14.7	5.3%	G3 0%	5.3%	[16]
FOLFOX4 ⁶	210	9.0*	50.7*	16.2	41.7%	G3 18.2%	11.9%	
Chrono-5-FU/LV ⁷	100	6.1	16%	19.9	1%	-	5%	[18]
Chrono-FOLFOX ⁸	100	8.7*	53%*	19.4	2%	G2 13%	43%	

5: DG; 2-hour infusion of LV (200mg/m²/d) followed by a 5-FU bolus (400mg/m²/d) and 22-hour infusion (600mg/m²/d) for 2 consecutive days every 2 weeks6: DG with oxaliplatin 85 mg/m² as a 2-hour infusion on day 1.7: Chrono-5-FU/LV: 5-day course of chronomodulated infusion of 5-FU 700 mg/m²/d and LV 300 mg/m²/d; peak delivery rate at 0400 hours.8: Chrono-5-FU/LV plus oxaliplatin 125mg/m² as a 6-hour IV infusion on day 1.

一方、米国および欧州では、それぞれ 5-FU/LV 療法の一つである Mayo Clinic 法 (以下 Mayo 法)、AIO (Arbeitsgemeinschaft Internische Onkologie) 法、DG (de Gramont) 法を標準治療とし、これらとイリノテカンの併用療法である IFL 療法、FOLFIRI 療法を試験治療とした RCT が行われ、いずれもイリノテカン併用療法の有用性が検証された [17, 19]。

表 2.2.1.d 5-FU/LV 療法と 5-FU/LV+イリノテカン療法

(*: statistically significant)

	N	PFS (M)	RR (%)	OS (M)	G3/4 Neutropenia	G3/4 Diarrhea	G3/4 Vomiting	Ref.
5-FU/LV ¹	226	4.3	28	12.6	66.2%	13.2%	4.1%	[19]
IFL ⁹	231	7.0*	50*	14.8*	53.8%	22.7%	9.7%	
							Nausea	
AIO ¹⁰ /DG	188	4.4	22	14.1	2.4%	25.6%	4.7%	[17]
FOLFIRI ¹¹	199	6.7*	35*	17.1*	28.8%*	65.1%*	7.4%	

1: 5-FU/LV (Mayo Clinic regimen): rapid IV injection of 20mg/m² LV followed by an IV bolus injection of 425mg/m² 5-FU daily, 1 to 5 every 4 weeks.9: IFL: CPT-11 125 mg/m² IV over 90 minutes, LV 20mg/m² as an IV bolus and 5-FU 500mg/m² as an IV bolus given weekly for 4 weeks in a 6-week cycle.10: AIO: Once weekly 5-FU 2,300mg/m² by 24-hour infusion plus LV 500mg/m²

11: FOLFIRI arm: Once weekly CPT-11 80mg/m² with 5-FU 2,300mg/m² by 24-hour infusion plus LV500mg/m², or every 2 weeks CPT-11 180mg/m² plus DG
その後、本試験の共同研究グループである NCCTG を中心とした intergroup study として、当時の米国における標準治療である IFL 療法を標準治療とし、FOLFOX 療法とイリノテカン+オキサリプラチン併用 (IROX) 療法を試験治療とした 3 群比較の RCT が行われ (N9741 試験)、FOLFOX 療法の有用性が検証された[20]。また欧州では FOLFOX 療法と FOLFIRI 療法の投与順序を問う RCT が行われ、FOLFOX 療法先行群と FOLFIRI 療法先行群の有効性はほぼ同等であることが示された[21]。

表 2.2.1.e IFL 療法、IROX 療法、FOLFOX 療法の比較と、FOLFOX 療法と FOLFIRI 療法の投与順序の比較

(*: statistically significant)

	N	PFS (M)	RR (%)	OS (M)	G3/4 Neutropenia	G3 Neuropathy	G3/4 Diarrhea	G3/4 Febrile Neutropenia	Ref.
IFL	255	6.9	31	15.0	40%	3%	28%	15	[20]
FOLFOX4	258	8.7*	45*	19.5*	50%*	18%*	12%*	4*	
IROX	256	6.5	35	17.4	36%	7%	24%	11	
FOLFOX6 ¹² →	110	8.0	54	20.6	44%	20%*	5%	0%	[21]
FOLFIRI	68	2.5	4		21%	1%	8%	1%	
FOLFIRI ¹³ →	110	8.5	56	21.5	24%*	0%	14%	7%*	
FOLFOX6	82	4.2	15		44%	34%*	11%	0%	

12: FOLFOX6: LV 400mg/m² as a 2-hour infusion, and oxaliplatin 100 mg/m² given as a 90-minute infusion followed by 5-FU I-IV bolus and 5-FU 2,400 mg/m² by 46-hour infusion every 2 weeks

13: FOLFIRI: LV 400mg/m² as a 2-hour infusion, and CPT-11 180 mg/m² given as a 90-minute infusion followed by 5-FU I-IV bolus and 5-FU 2,400 mg/m² by 46-hour infusion every 2 weeks

以上より、mCRC の標準的初回化学療法として FOLFOX 療法、FOLFIRI 療法が確立した。FOLFOX 療法の主な有害事象は蓄積性の末梢神経障害、FOLFIRI 療法の主な有害事象は消化管毒性や脱毛などであり、これらの有害事象のプロファイルの違いにより、初回化学療法として FOLFOX 療法もしくは FOLFIRI 療法を、患者の状態やニーズに応じて選択している。

4) FOLFOX および CAPOX +/- BEV 併用療法

FOLFOX 療法とカペシタビン+オキサリプラチン (CAPOX) 療法の比較 (非劣性) と、それぞれに対する BEV 併用の有無の比較 (優越性) を組み合わせた 2x2 試験である NO16966 試験では、PFS における FOLFOX 療法に対する CAPOX 療法の非劣性[22] および BEV 併用の優越性が示された[23]。

表 2.2.1.4) NO16966 試験

(*: statistically significant)

	N	PFS (M)	RR (%)	OS (M)	G3/4 Neutropenia	G2/3 HFS*	G3/4 Diarrhea	G3 Arterial thromboembolism	Ref.
FOLFOX4 +/- BEV	1017	8.5	37	19.8	43%	3%	12%	NA	[22]
CAPOX +/- BEV	1017	8.0	37	19.6	12%	14%	20%	NA	
FOLFOX4/CAPOX	701	8.0	38	19.9	NA	NA	NA	1%	[23]
FOLFOX4/CAPOX + BEV	699	9.4*	38	21.3	NA	NA	NA	2%	

14: CAPOX: Oxaliplatin 130 mg/m² by 2-hour infusion on day 1 plus capecitabine 1,000 mg/m² twice daily for 2 weeks in a 3-week cycle.

15: FOLFOX: Oxaliplatin 50mg/m² as a 2-hour infusion followed by LV 500 mg/m² as a 2-hour infusion and 5-FU 2,000 mg/m² as a 22-hour infusion given weekly for 4 weeks in 5-week cycle.

*: HFS: Hand-Foot Syndrome

以上より、わが国の大腸癌治療ガイドラインおよび米国の NCCN ガイドラインでは、mCRC の初回化学療法オプションが複数掲載されており、FOLFOX 療法や FOLFIRI 療法のような intensive chemotherapy を基本として、それらに BEV を併用することが推奨されている。ただし、FOLFIRI 療法の消化器毒性、倦怠感、脱毛などの有害事象が懸念され、現在、初回化学療法としては FOLFOX+BEV 併用療法もしくは CAPOX+BEV 併用療法が多用されている。さらに CAPOX 療法は、中心静脈ポートが不要であり、来院も 3 週毎であることにより、2 週毎の来院を要する FOLFOX 療法に比べて、利便性の点で患者・医師には好まれる傾向にある。しかし、経口剤服用のアドヒアランスの問題があることと、カペシタビンではクレアチニンクリアランスの低下 (Ccr < 50 mL/min) により副作用増強のリスクがあることがあるため[24]、服薬アドヒアランスに問題がありそうな高齢者や腎機能が低下した患者などに対しては FOLFOX+BEV 併用療法が使用される傾向にある。

<Ver1.1 の追記事項>

腎機能障害を有する患者に対するカペシタビンの開始用量の検討は欧米から報告されている。それらによると、Cr_cが30 mL/min以上、50 mL/min未満の場合(中等度腎機能障害)75%用量が推奨され、Cr_cが30 mL/min未満の場合(高度腎機能障害)投与不可としている。これは、PK データ(Cancer Chemother Pharmacol 49: 225-234, 2002)、および第Ⅲ相試験の後解析(AnnOncol 13:566-575, 2002)をもとにしている。中等度腎機能障害を有する場合、カペシタビンの代謝物である5'-DFURのAUCが腎機能正常患者と比べ25-35%上昇しており、これにより有害事象が増えると考えられている。この結果に基づき、第1回プロトコール改訂以降、Cr_cが30 mL/min以上、50 mL/min未満(中等度腎機能障害)の場合には推奨開始用量を75%と設定し、カペシタビンを1レベル減量して開始することとし、カペシタビン、5-FU/LVどちらでも選択できるようにした。

2.2.2. 高齢者に対する標準化学療法

1) 70-74歳でPS良好な高齢者に対する標準化学療法

70-74歳でPS良好(PS 0-1)な高齢者に対する標準的な化学療法は、若年者と同じくFOLFOX療法やFOLFIRI療法のようなintensive chemotherapyであり、同様にBEVも併用されることが多い。

Goldbergらは、FOLFOX4療法^{*1}の安全性および有効性を比較する4つの臨床試験[16, 20, 25, 26](n=3,742)の統合解析により、FOLFOX4療法を受けた69歳以下の大腸癌患者1,567名に対する70歳以上の大腸癌患者614名の安全性および有効性を検討した[27]。当該試験のひとつはStage II/III大腸癌に補助療法としてFOLFOX4療法をおこなったMOSAIC試験であり[25]、その他の試験では進行/再発大腸癌の初回治療[16, 20]もしくは二次治療[26]としてFOLFOX4療法が行われていた。69歳以下の大腸癌患者と比較して、70歳以上の大腸癌患者ではGrade 3以上の末梢神経障害(14% vs. 12%)、下痢(11% vs. 13%)、悪心・嘔吐(9% vs. 7%)、感染(5% vs. 4%)、およびGrade 3以上のあらゆる有害事象の発現割合(63% vs. 67%)で特に多い傾向は認めず、さらには60日以内死亡割合(1.1% vs. 2.3%)においても70歳以上で若干多い傾向を認めたが統計学的な有意差は認められなかった(P=0.15)。しかしGrade 3以上の好中球減少症(43% vs. 49%; P=0.04)および血小板減少症(2% vs. 5%; P=0.04)の発現頻度は70歳以上の大腸癌患者で有意に高かった。

この統合解析の中で、標準治療群(5-FU/LV療法[de Gramont法]2試験、IFL療法1試験)に対してFOLFOX4療法群を比較した場合のRRのオッズ比は1.65-7.22とFOLFOX4療法群が良好であった(mCRCを対象とした3試験のみの解析)。また、標準治療群に対するFOLFOX4療法群のPFS(Stage II/IIIを対象とした1試験では無病生存期間)も、ハザード比(HR)にすると、69歳までで0.70、70歳以上で0.65(P=0.42)と年齢によらずFOLFOX4療法群が良好であった。また、OSにおけるHRも69歳まで0.77、70歳以上で0.82(P=0.79)と同様にFOLFOX4療法群で良好であった。全般に、70歳以上の高齢大腸癌患者におけるFOLFOX4療法の安全性プロファイルおよび有効性についても69歳以下の患者と同様であった。

Arkenauらは、初回治療としての5-FU/LV+オキサリプラチン(FUFOX^{*2})療法とCAPOX療法を比較した第Ⅲ相試験[28]の探索的解析を実施し、対象患者を69歳以下のmCRC患者336名と70歳以上のmCRC患者140名に分けて安全性および有効性を比較検討した[29]。69歳以下のmCRC患者および70歳以上の高齢mCRC患者のRRは、FUFOX療法とCAPOX療法でそれぞれ52%、49%、PFS中央値(mPFS: median PFS)はそれぞれ7.5か月、7.7か月(P=0.54, HR: 1.07, 95% CI: 0.86-1.34)とほぼ同等であった。しかし、69歳以下のmCRC患者におけるMSTが18.8か月であったのに対し、70歳以上のmCRC患者のMSTは14.4か月(P=0.013, HR: 1.37, 95% CI: 1.07-1.76)と、高齢患者で不良な傾向を認めた。両療法ともに忍容性は良好で、Grade 3/4の有害事象の発現割合は69歳以下および70歳以上のコホートで同様であったが、69歳以下より70歳以上では消化管の有害事象が多く、感音性難聴の副作用が少なかった。

同様に、Sastreらは、初回治療として5-FU/LV+オキサリプラチン(FUOX^{*3}療法)とCAPOX療法を比較した第Ⅲ相試験(03-TTD-01[30])の探索的解析として、69歳以下と70歳以上の高齢mCRC患者の有効性・安全性を比較しており、Arkenauらの解析と同様に、高齢者がMSTで若干不良であり、消化器毒性が多く発現する傾向にあるものの、RR、PFSおよび有害事象は69歳以下と70歳以上のコホートでほぼ同様であった[31]。

以上より、ArkenauやSastreらが高齢者のMSTが若干不良と報告しているものの、他の報告[27, 32]では69歳以下と70歳以上で有効性は同等であり、有害事象のなかには高齢者で多い傾向を示すものもあるものの認容可能であるとしているため、PS良好な前期高齢者は若年者と同様にintensive chemotherapyを行うことが推奨されている。そこで前述のようにJCOG大腸がんグループでは、69歳以下と70-74歳でPS0-1の患者に対してはintensive chemotherapyを標準治療としている。

*1: FOLFOX4: Oxaliplatin 85mg/m² plus DG every 2 weeks

*2: FUFOX: Oxaliplatin 50mg/m² as a 2-hour infusion followed by LV 500 mg/m² as a 2-hour infusion and 5-FU 2,000 mg/m²

as a 22-hour infusion given weekly for 4 weeks in 5-week cycle.

*3: FUOX: Oxaliplatin 85mg/m² as a 2-hour infusion followed by 5-FU 2,250 mg/m² as a 22-hour infusion given weekly for 4 weeks in 5-week cycle

2) 70-74 歳の脆弱高齢者および後期高齢者に対する標準化学療法

「2.1.8.対象集団選択の根拠」に記したように、これまでの臨床試験は主に PS の良好な前期高齢者を対象に行われてきた。よって 70-74 歳の脆弱高齢者もしくは後期高齢者における intensive chemotherapy の安全性および有効性は極めて限定的なデータしか存在しない。2.2.1.3) で記したように、フルオロピリミジン療法に比べてオキサリプラチン併用療法は、好中球減少、下痢、末梢神経障害などの有害事象が増強するために、70-74 歳の脆弱高齢者または後期高齢者に対する安全性には懸念があり、有効性が低下する可能性も十分あり得る。

一方、オキサリプラチンに比べて BEV の有害事象は一般的に軽微であり、動脈性血栓塞栓症以外の BEV 関連有害事象の発現割合は若年者とは変わらないと報告されており[33-35]、BEV 併用による有害事象増強の懸念は少ない。また動脈性血栓塞栓症はそのもの実際の頻度は少なく、また動脈性疾患の既往がありながら抗凝固療法を行っていない患者を除くと、その頻度はさらに少なくなる。そのため、70-74 歳の脆弱高齢者および後期高齢者においては less toxic なフルオロピリミジン+BEV 併用療法が de facto standard(みなし標準治療)となっている。実際、米国の観察研究[36]や BRITe 試験[33-35]では、高齢になるにつれてフルオロピリミジン(+BEV 併用)療法を使用する頻度が増すにもかかわらず、PFSにおいては FOLFOX の使用頻度が多い若年者と高齢者であり変わらないという結果であった。

以上より、後期高齢者の標準治療としての十分なエビデンスがあるとはいえない状況ではあるが、本試験の標準治療としてフルオロピリミジン(5-FU/LV またはカペシタビン)+BEV 併用療法をおくことは妥当であると判断し、大腸がんグループ内のコンセンサスも得ている。

また、70-74 歳の脆弱高齢者および後期高齢者に対しても安全に使用するために、重篤な好中球減少などの頻度を少なくすることを期待して、標準治療であるフルオロピリミジン療法のレジメンは、5-FU 急速静注を伴わない 5-FU/LV 療法(modified simplified de Gramont[msDG]法)とカペシタビン療法を採用した。

① 5-FU/LV 療法のレジメンとして Modified simplified de Gramont(msDG)法を採用した根拠

5-FU/LV 療法には様々な投与方法があり、大きく分けて、急速静注法、中心静脈ポートと静注ポンプが必要な持続静注法、急速静注と持続静注とを組み合わせた投与方法、の 3 つがある。

表 2.2.2. 代表的な 5-FU/LV 療法の投与方法

急速静注	Mayo 法	LV(20 mg/m ²)急速静注後、5-FU(425 mg/m ²)を急速静注。これを day 1-5 の 5 日間行い 4 週毎に繰り返す。
急速静注 + 持続静注	DG 法	LV(200 mg/m ²)を 2 時間かけて投与後に、5-FU(400 mg/m ²)急速静注と 5-FU(600 mg/m ²)の 22 時間持続投与を行う。これを day 1,2 の 2 日間行い、2 週毎に繰り返す。
	sDG 法	LV(200 mg/m ²)を 2 時間かけて持続静注した後に、5-FU(400 mg/m ²)急速静注と 5-FU(2400 mg/m ²)の 46 時間持続静注を行う。これを 2 週毎に繰り返す。
持続静注	AIO 法	LV(500 mg/m ²)を 2 時間かけて持続静注した後に 5-FU(2,600 mg/m ²)を 24 時間かけて持続静注する。これを毎週、6 週間継続し、2 週間休薬する。
	msDG 法	LV(400 mg/m ²)を 2 時間かけて持続静注した後に、5-FU(2400 mg/m ²)の 46 時間持続静注を行う。これを 2 週毎に繰り返す。

Mayo 法¹を含む 4 種の「急速静注法」を比較した RCT のサブグループ解析では[37]、Mayo 法においては 71 歳以上になると 70 歳以下と比較して重篤な下痢(24% vs. 14%)、白血球減少(24% vs. 10%)、および治療関連死亡(9% vs. 2%)が増加すると報告されている。そのため、特に高齢者では急速静注法は用いられない傾向にある。

「急速静注と持続静注を組み合わせた投与方法」の代表が de Gramont (DG)法⁴である。Mayo 法と DG 法とを比較した RCT では、DG 法の方が Mayo 法に比較して、RR(33% vs. 14%; P=0.0004)および mPFS(28 週 vs 22 週; P=0.001)が統計学的に有意に良好であり、MSTにおいては有意差がないものの 62 週 vs 57 週と DG 法が良好な成績であった(P=0.067)[38]。また高齢者において DG 法は Mayo 法に比較して血液毒性と消化器毒性の頻度が低かった。ただし DG 法は 2 日連続の来院が必要であり、day 2 の 5-FU 急速静注および LV 投与を除いた sDG 法が実臨床においては頻用されている。DG 法と sDG 法を直接比較した RCT はないもの、sDG 法は DG 法と遜色のない有効性が示されていることから[39]、利便性も考慮して sDG が使用されており、いくつかの RCT でも採用されているレジメンである[21, 32, 40, 41]。

「持続静注法」には主に AIO 法¹⁰と、msDG 法が存在する。Mayo 法と、持続静注のみの投与方法である AIO 法を比較した RCT である EORTC40952 試験では、AIO 法の方が Mayo 法に比較して、mPFS が 5.6 か月 vs. 4.0 か月 (P=0.029) と有意に AIO 法が良好であり、RR (17% vs. 12%)、MST (13.7 か月 vs. 11.1 か月; P=0.72) では有意差はないものの AIO 法が良好な成績であった[42]。また AIO 法は Mayo 法に比較して血液毒性と口内炎の頻度が低かった。一方、msDG 法は、sDG 法より day 1 の 5-FU 急速静注を除いた持続静注法である。sDG 法と msDG 法の直接比較はないものの、day 1 の 5-FU 急速静注を行わないことで、特に高齢者で懸念される血液毒性や消化器毒性を抑えることが期待される。有効性も急速静注併用の有無にかかわらず、急速静注法に比べて持続静注法が良好であり、msDG 法でも同様の有効性が期待できる。

以上より、5-FU/LV 療法には様々な投与方法が存在し、sDG 法、AIO 法、msDS 法のいずれが標準的な投与方法とも言えない状況であるが、本試験では高齢者で特に注意すべき血液毒性と消化器毒性を考慮して、持続静注法を採用した。持続静注法には AIO 法と msDG 法が存在し、本試験では N0949 に合わせて、msDG 法を採用した。

② カペシタピン療法について

カペシタピンは 5-FU/LV 療法の急速静注法と比較して利便性や手足症候群以外の消化器毒性や血液毒性が軽いことから、高齢者においても Stage III の術後補助療法や mCRC において頻用されている薬剤である。高齢 mCRC を対象としたカペシタピン単独療法の試験では、若年者と同量のカペシタピン 1,250 mg/m² を 1 日 2 回投与するレジメン (14 日内服し 21 日毎に繰り返す) を安全に投与でき、有効性も若年者と同様に良好な成績が得られている[43]。

一方、カペシタピン単独療法と Mayo 法を比較した 2 つの RCT の統合解析によると、80 歳以上の高齢者と全対象の比較において、カペシタピン群では Grade 3/4 の下痢や手足症候群などの有害事象の発現頻度が高齢者で有意に高かった (60% vs. 40%)。単変量解析では年齢 (P=0.04) と Ccr (P=0.05) がそれぞれカペシタピンによる有害事象発現に影響する因子となったが、多変量解析でみると、Ccr が唯一の独立した有害事象発現のリスク因子となった[24]。以上より、高齢者におけるカペシタピンによる有害事象は年齢に関連した腎機能低下が最も関与すると結論されている。よって本試験では海外添付文書 Ccr ≥ 50 mL/min をカペシタピン使用の条件とし、カペシタピンの開始用量は若年者と同量の 1,250 mg/m² とする。なお、N0949 試験では、カペシタピン単独療法の開始用量を 1,000 mg/m² の 1 日 2 回内服と設定しているが、これはカペシタピンによる有害事象の発現には人種および国による差が存在することが知られており[44]、米国では葉酸をサプリメントとして摂取することが多い食習慣のためか、西欧やアジアと比較してカペシタピンによる有害事象が強く発現する傾向にあることが知られているためである。そのため米国における日常診療では、若年者でも 1,000 mg/m² を開始用量に設定することが多い。よって本試験では、N0949 とは異なるが、国際標準開始用量であるカペシタピン 1,250 mg/m² を採用することとした。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 薬剤

1) 5-FU :フルオロウラシル (fluorouracil)

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) ロイコボリン (Leucovorin, LV)

細胞内で還元され、活性代謝産物である 5,10-CH₂-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。I-LV とはわが国で承認されている I 型ロイコボリンを指し、欧米で使用されている dl 型ロイコボリンの半量で等量となる。本試験のプロトコール治療である 5-FU/I-LV 療法や FOLFOX 療法では、この I 型ロイコボリンが用いられる。一方、これまで欧米で行われてきた臨床試験のほとんどは LV (dl 型ロイコボリン) が使用されている。また、UFT/LV 療法として用いられる経口剤のロイコボリンは dl 型ロイコボリンである。そのため、本試験のプロトコール治療である 5-FU/I-LV 療法や FOLFOX 療法を指す場合には I-LV と表記し、欧米での臨床試験結果をはじめとしてそれ以外の場合には LV の略称を用いた。

3) オキサリプラチン (Oxaliplatin, L-OHP)

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。

オキサリプラチンに特徴的な薬物有害反応として、感覚性末梢神経障害、倦怠感、発熱、頭痛、悪心、下痢、貧血、血小板減少、好中球減少、ALT/AST 上昇、アレルギー、間質性肺炎などがある。なかでもオキサリプラチンによる感覚性末梢神経障害の発現頻度は高く、またオキサリプラチンの治療継続により Grade が徐々に高くなり日常生活に支障を来すような機能障害をもたらすことがある。さらには感覚性末梢神経障害の回復に時間がかかるため長時間にわたって患者 QOL を損なうこともある。オキサリプラチンの感覚性末梢神経障害には急性期の発症と持続性のしびれのふたつのタイプがある。前者はオキサリプラチン投与後、急性期に一過性に発症する感覚性末梢神経障害であり、投与患者の 85-95%に発症する。特に寒冷刺激により増悪し投与直後から数日間持続し回復する。後者は、徐々に進行しオキサリプラチン総投与量と関連がある蓄積性の神経障害であり、オキサリプラチンの用量制限毒性のひとつである。実際、オキサリプラチンの総投与量が 780~850 mg/m²で 10~15%の Grade 2 の感覚性末梢神経障害が発症すると報告されている。知覚異常や感覚鈍麻が進行することにより、箸が使いにくくなったり、書字障害がでてきたり、歩行に影響を与えるなど日常生活に支障をきたすことがある(Grade 3)。この Grade 3 の感覚性末梢神経障害は約 16-21%の患者に発症すると言われている。また Grade 3 の末梢神経障害の回復に要する時間に関しては中央値が 12 週であり、82%が 26 週で、88%が 34 週で改善しているとされている。近年、オキサリプラチンの投与スケジュールや支持療法の工夫により持続性感覚性末梢神経障害を予防および軽減することで Grade 3 の頻度は低くなってきてはいるが、まだ十分な予防法あるいは治療法が確立しているとは言いがたい状況である。以上より、治療中の患者の QOL を損なう要因として、感覚性末梢神経障害およびアレルギーはオキサリプラチンの最大の短所といえる。

4) カペシタビン (Capecitabine, CAP)

カペシタビンは消化管より未変化体のまま吸収され、肝臓でカルボキシルエステラーゼにより 5'-DFCR (5'-deoxy-5-fluorocytidine)に代謝される。次に主として肝臓や腫瘍組織に存在するシチジンデアミナーゼにより 5'-DFUR (5'-deoxy-5-fluorouridine)に変換される。さらに、腫瘍組織に高レベルで存在するチミジンホスホリラーゼにより活性体である 5-FU に変換され抗腫瘍効果を発揮する[45]。5-FU は FdUMP (5-fluoro-2'-deoxyuridine 5'-monophosphate)に代謝され、チミジル酸合成酵素および 5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸と不活性複合体を形成する。その結果チミジル酸合成を抑制することにより、DNA 合成を阻害する。また、5-FU は FUTP (fluorouridine triphosphate)に代謝され、UTP (uridine triphosphate)の代わりに RNA に取り込まれて F-RNA を生成し、リボソーム RNA およびメッセンジャー RNA の機能を障害すると考えられている[46]。

カペシタビンに特徴的な薬物有害反応として「手足症候群」がある。手足症候群とは、手足や指先、足底などの四肢末端部に、しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ感・チクチク感、発赤、色素沈着、腫脹等があらわれ、症状が重くなると、湿性落屑、潰瘍、水疱、強い痛みがあらわれ、歩行障害、ものがつかめれないなど日常生活に支障をきたすようになる。カペシタビンの休薬や減量により多くの場合は重症化せずに軽快するが、大腸癌の術後補助化学療法として 5-FU/LV 療法に対するカペシタビンの全生存期間における非劣性を示した X-ACT 試験でも Grade 3 の「手足皮膚反応」が 17%にみられており(7.2.1.参照)[47]、治療中の患者の QOL を損なう要因として、手足症候群はカペシタビンの最大の短所といえる。

5) ベバシズマブ (Bevacizumab, BEV)

ベバシズマブは、ヒト血管内皮増殖因子(VEGF)に対する遺伝子組換え型ヒトモノクローナル抗体である。VEGF は、血管内皮細胞の細胞分裂促進・生存を制御するとともに血管透過性の亢進に関与するサイトカインであり、種々の癌細胞において発現が亢進している。

2.3.2. 高齢者、特に 70-74 歳の脆弱高齢者および後期高齢者に対する試験治療

2.2.2.1)に述べたように、過去の臨床試験の探索的解析では、高齢 mCRC 患者に対してフルオロピリミジンにオキサリプラチンを併用した場合、若年 mCRC 患者と同様に、フルオロピリミジン単独と比較して RR は向上し、PFS および OS は延長するものの、高齢者では若年者より Grade 3 以上の有害事象が増加する傾向が認められている。最近の International Society of Geriatric Oncology (SIOG) Task Force による報告によれば、他に合併症などのない高齢者(fit elderly)mCRC に対しては以下の推奨がなされている。すなわち、①全身化学療法が有効である、② 5-FU 急速静注より持続静注が有効であり毒性も少ない、③BEV 併用の有無によらず intensive chemotherapy を選択すべきである、④カペシタビンを投与する場合は Ccr に応じて減量する、⑤高齢者における cetuximab および panitumumab に関するデータは報告されていないため承認された適応症に対してのみ使用

すること、ただしこれらの抗 EGFR 抗体において高齢者と若年者との間で忍容性に差は無いと思われる[48]。

「2.2.2.高齢者に対する標準化学療法」で述べたように、70-74 歳の脆弱高齢者や 75 歳以上の後期高齢者に対しては、毒性を考慮して 5-FU/LV 療法あるいはカペシタビン療法が用いられることが多いが、これらの対象に対しても、若年者や PS のよい 70-74 歳の高齢者と同様に intensive chemotherapy による上乗せ効果が得られる可能性も十分ありうる。また初回治療としての intensive chemotherapy のメリットとして、RR の上乗せによって転移巣が切除可能になり手術により治癒の可能性が高くなること、また sequential chemotherapy と intensive chemotherapy を比較した 2 試験においては、intensive chemotherapy 群の方が、フルオロピリミジン、イリノテカン、オキサリプラチンの 3 剤すべてを投与した患者の割合が増えること(16% vs. 33%[49]、36% vs. 55%[50]) が示されていることから、70-74 歳の脆弱高齢者や 75 歳以上の後期高齢者に対しても、intensive chemotherapy による上乗せ効果が得られる可能性がある。

以上より、脆弱高齢者と後期高齢者に対してもオキサリプラチンを使用すべきとも考えられるが、2.3.1.3)で記したように長期に渡って日常生活に支障を来す感覚性末梢神経障害を来すような毒性に見合った有効性の上乗せ効果があるかどうか不明である。逆にオキサリプラチンの毒性の懸念から実臨床では使用を手控えたり、担当医のさじ加減で減量して使用することによって、不当に有効性を落としている可能性も否定できない。よって、本試験は、オキサリプラチンの併用を行わない「フルオロピリミジン+BEV 併用療法」に対して、「フルオロピリミジン+オキサリプラチン+BEV 併用療法」の優越性を確認することを目的とした第Ⅲ相試験として計画した。

2.3.3. 本試験の治療レジメン

1) mFOLFOX7+BEV 併用療法を採用した理由

5-FU/LV 療法と同様に、試験治療群のレジメンは N0949 試験同様に mFOLFOX6 療法から 5-FU 急速静注を除いた mFOLFOX7 療法を採用した。FOLFOX 療法には、薬剤の投与量や投与方法の違いにより様々な方法があるが、ここでは FOLFOX4、FOLFOX6、mFOLFOX6、mFOLFOX7 について説明する。FOLFOX4 レジメンは、day 1 にオキサリプラチンの点滴静注(2 時間)、day 1 と day 2 に I-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、day 1 にオキサリプラチン(100 mg/m²)と I-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/m²で開始し 3000 mg/m²に増量)を行うという、より簡便な FOLFOX6 レジメンを開発した。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。また、感覚性末梢神経障害の軽減を目的として、オキサリプラチンの 1 回投与量を 85 mg/m²としたものが mFOLFOX6 である。さらに Grade 3/4 の好中球減少および下痢の軽減を目的として、mFOLFOX6 から 5-FU 急速静注を除いたものが mFOLFOX7 である。高齢者では特に感覚性末梢神経障害や好中球減少、下痢といった有害事象が危惧されることから本試験では N0949 と同様に mFOLFOX7 療法を採用した。

なお、これまで、mFOLFOX7 療法を mFOLFOX6 療法や FOLFOX4 療法と直接比較した臨床試験はないが、2008 年の米国臨床腫瘍学会で発表された CONcePT 試験(Combined Oxaliplatin Neurotoxicity Prevention Trial; CO 群 [Continuous oxaliplatin] vs. IO 群 [Intermittent oxaliplatin]と、Ca²⁺/Mg²⁺群 vs. placebo 群の 2x2 design)では mFOLFOX7 療法が使用されており[51]、標準的なレジメンと考えられていると思われる。この試験では、表 2.3.3.に示すように、mFOLFOX7 療法の CO 群および IO 群は、Grade 3/4 の好中球減少および下痢の頻度が mFOLFOX6 療法や FOLFOX4 療法に比べて低かった。

また、CONcePT 試験ではオキサリプラチンを増悪になるまで継続する CO 法と、オキサリプラチンの投与を 8 コース後に一時休止する IO 法の比較がなされている。CONcePT 試験の結果では、CO 群は IO 群に比べて PFS および奏効割合が不良である傾向が見られているが、これは当該試験が Ca²⁺/Mg²⁺療法による効果減弱のおそれから予定登録数を満たさずに試験中止となったために、奏効割合および PFS の信頼性は高くないと考えられる。一方、これまで行われてきた CO 群と IO 群とを比較した複数の臨床試験において奏効割合や PFS ではほぼ同等であると報告されている。以上より、70-74 歳の脆弱高齢者や、75 歳以上の後期高齢者に対して安全性を向上させられる可能性のあるレジメンと考えられる mFOLFOX7+BEV 療法を採用した。

次に、本試験において CO 群あるいは IO 群のいずれを試験治療とするかを大腸がんグループで検討した。大腸がんグループでは本試験と同時に FOLFOX+BEV 療法をプロトコール治療とする 2 試験が同時進行する。よって、混乱を避けるために、これら 3 試験において FOLFOX の投与方法を基本的に統一することとした。そのような状況で CO 法か IO 法のいずれを試験治療とするかを大腸がんグループメーリングリストにて議論し、アンケート調査を実施したところ、参加施設の多くは CO 法で日常診療を行っていること、さらには IO 法の治療変更規

準が過度に煩雑であり、プロトコール規定の遵守は困難との見方から、グループの約 8 割の施設が CO 法を試験治療として支持するという結果であった。よって大腸がんグループにとってより feasible なレジメンである CO 法として試験治療に採用した。

表 2.3.3. CONcePT 試験[54]で採用された mFOLFOX7 療法と他の投与法の比較

	N	PFS (M)	RR (%)	OS (M)	G3/4 Neutropenia	Neuropathy	G3/4 Diarrhea	Ref.
FOLFOX 4	210	9.0*	50.7%*	16.2	41.7%	G3 18.2%	11.9%	[16]
Chrono-FOLFOX	100	8.7*	53%*	19.4	2%	G2 13%	43%	[18]
FOLFOX4 (N9741)	258	8.7*	45%*	19.5*	50%*	18%*	12%	[20]
mFOLFOX7(CO)	68	7.3	29%	NA	18%	G3 24%	4%	[51]
mFOLFOX7(IO)	71	12.0	44%	NA	11%	G3 11%	7%	

(*: statistically significant)

2) CAPOX(+BEV)の用量設定について

高齢大腸癌患者における CAPOX の安全性・有効性を検討した以下の 2 つの第 II 相試験が存在する。本試験では、これらの試験結果を参考に、カペシタビン 1,000 mg/m²、オキサリプラチン 130 mg/m²という開始用量を採用した。

Comella ら[52]の試験は、76 歳以上の高齢者を対象にしており、カペシタビン開始用量を 1,000 mg/m² の 1 日 2 回投与 14 日間で 21 日毎とし有害事象に応じて 1,250 mg/m² までの増量を許容している。またオキサリプラチンは 85 mg/m² を 3 週毎投与から開始し 130 mg/m² までの増量を許容している。この試験では RR:41%、mPFS:9 か月、MST:14 か月と良好な成績が得られ、Grade 3/4 の血液毒性が 5%、手足症候群が 13%と毒性も比較的軽度であった。

Feliu ら[43]の第 II 相試験は 70 歳以上の高齢者を対象としており、カペシタビンおよびオキサリプラチンの開始用量をそれぞれ 1000 mg/m²、130 mg/m²とし Comella らの試験と同様のスケジュールとしている。RR:36%、mPFS:6 か月、MST:13 か月であり、Grade 3/4 の下痢が 22%、悪心・嘔吐が 14%、好中球減少または血小板減少が 6%、治療関連死亡が 0.5%と、Cornella らの試験と同様に比較的良好的な有効性、安全性を示した。これらの 2 試験では CAPOX 療法の有効性、安全性について特に大きな問題は報告されていないが、一方で、高齢者において CAPOX 療法の有害事象が若干多く発生するという報告もある。

英国の MRC (Medical Research Council) で行われた、高齢者と脆弱患者を対象にして、5-FU vs. カペシタビンの比較に、オキサリプラチン併用の有無の比較を組み込んだ 2x2 factorial design の RCT では、75 歳以上の高齢者が 43%登録されており、5-FU+オキサリプラチン群に比較して CAPOX 群は Grade 3/4 の有害事象が有意に多く発現していた (26% vs. 39%) [53]。なお、有効性に関しては、高齢者と脆弱患者のいずれにおいても、オキサリプラチン併用により RR が有意に良好であったほか、mPFS では有意差はないものの良好な傾向がみられた (HR = 0.87, 95% CI: 0.71-1.06)。

また、2.2.2.1) で述べたように、Sastre らは[31]、初回治療として 5-FU/LV+オキサリプラチン (FUOX 療法) と CAPOX 療法を比較した第 III 相試験 (03-TTD-01[30]) の探索的解析として、69 歳以下と 70 歳以上の高齢 mCRC 患者の有効性・安全性を比較しており、CAPOX 群では、70 歳以上と 69 歳以下において、有意差はないものの RR (35% vs. 45%) および MST (17 か月 vs. 21 か月) が高齢者で劣る傾向にあった。また、70 歳以上と 69 歳以下では Grade 3/4 の下痢がそれぞれ 25%、8%と高齢者に多い結果であった。

以上より、高齢者における CAPOX 療法は Grade 3/4 の有害事象が FOLFOX 療法よりも多くなる傾向にあることが示唆されているが、CAPOX 療法における高齢者に適したカペシタビンの開始用量は定まっていない。これまでの多くの臨床試験では 1,000mg/m² を採用しているため、本試験では過去の臨床試験と同様にカペシタビンの開始用量を 1,000 mg/m² に設定した。ただし、カペシタビンの有害事象にもっとも影響する Ccr の規準を設けることで安全性に配慮した。なお、カペシタビン単剤の項 (2.2.2.2) ②) で述べたように、米国では食習慣の違いからカペシタビンの有害事象が生じやすい傾向にあり、N0949 試験では CAPOX 群におけるカペシタビン開始用量を 850 mg/m² に設定している。本試験においても、CAPOX 群において有害事象を適宜モニタリングし、必要があればカペシタビン開始用量を減量するプロトコール改訂を行う。

3) 国内における高齢者および PS 2 患者におけるオキサリプラチン療法の安全性データ

わが国のオキサリプラチン使用成績調査において、後期高齢者の占める割合は全体の 9.1%、PS 2 の患者の占める割合は全体の 5.8%であることから、後期高齢者および PS 2 の患者のサブグループにおける十分な安全

性データは存在しない。よって米国との共同研究である本臨床試験により、400名近くの高齢者においてオキサリプラチンを併用した際の安全性データが得られることの臨床的意義は大きい。

2.3.4. 後治療

原病の増悪、有害事象あるいは患者希望によるプロトコール治療中止後の後治療（二次治療）は規定しない。クロスオーバーも許容する。二次治療以降の治療は、前治療として使用していない薬剤を中心に使用することが推奨されている。一般的に mCRC では、可能な限り 5-FU/LV、オキサリプラチン、イリノテカン、ベバシズマブ（BEV）、セツキシマブ（or パニツムマブ）の 5 剤を使い切ることが推奨されており、これらのうちプロトコール治療として投与しなかった薬剤の使用を推奨する。ただし、*K-RAS* 変異のない患者ではセツキシマブもしくはパニツムマブ投与を推奨するが、*K-RAS* 変異のある患者ではセツキシマブもしくはパニツムマブの効果期待できないために使用しない。

本試験では、フルオロピリミジン+BEV 群（標準治療群）の後治療としてフルオロピリミジン+オキサリプラチン療法をクロスオーバーして使用することを許容するが、二次治療開始時は、初回治療開始時に比べて原病増悪の影響や臓器機能低下などにより患者の全身状態が悪化していることが多く、フルオロピリミジン+オキサリプラチン療法を行えない場合もあること、また、開始できたとしても、用量を減量したり、dose intensity が低下したりすることが多くなるために、二次治療におけるフルオロピリミジン+オキサリプラチン療法は初回治療として行った場合よりも有効性が減じ、結果としてクロスオーバーしても OS へ与える影響は小さくなる可能性がある。実際、先述した 2 つの 5-FU/LV 療法と 5-FU/LV+イリノテカン併用療法の比較試験^{17,19}（表 2.2.1.d）ではクロスオーバーが許容されていたが、PFS および OS での併用療法の優越性が証明された。このようにクロスオーバーが OS へ与える影響は小さいと予想されることと、治療の選択肢が限られている mCRC において、key drug のひとつであるオキサリプラチンの使用を制限することは試験参加者にとって不利益になりうることから、本試験では、クロスオーバーを許容することとした。

また、頻度としては 5%以下であると考えているが、化学療法が著効し、治癒切除可能となった場合の手術も許容する。出血や狭窄といった合併症に対する手術も許容するが、治癒切除が困難なことが予想される状況で腫瘍量の減少を目的として手術を行うこと（減量手術）は許容しない。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. エンドポイントの設定根拠

mCRC における PFS は真のエンドポイントである OS との相関があることが示唆され、OS の surrogate endpoint として用いることの妥当性が示されていることから、日米それぞれの試験での primary endpoint を PFS とした。ただし、クロスオーバーを許容する本試験において、PFS で試験治療群の優越性を示すことができたとしても、真のエンドポイントである OS において試験治療群が標準治療群を上回る傾向が示せなければ（すなわち OS 曲線において両者がほぼ重なる、または試験治療群が下回るようであれば）、本試験においては試験治療群が有用とは言えないと結論する。ただし、対象の母集団が必ずしも多くない高齢者 mCRC 患者において、日本あるいは米国のみで十分な検出力をもって OS の優越性を示すことは困難である。そのため、日米 2 試験の結果を統合解析することで十分な検出力の下に OS の優越性を検証することとし、日米統合解析の primary endpoint は真のエンドポイントである OS とした。

統合解析の意義は、日米双方で得られた有効性の結果に、傾向の違いが存在するかどうかにより異なる。すなわち、両試験にて試験治療群の OS が統計的有意であるかどうかに関わらず有効である傾向にあれば、統合解析により OS の有用性を確認することを目的として解析する。一方、いずれかの試験で試験治療群の OS が有効である傾向が示せなかった場合は、両試験の統合解析にて、各患者背景因子において試験治療群が有効であると考えられるサブグループ、あるいは標準治療が推奨されるサブグループを抽出することを目的に解析する。なお、日米双方で PFS において統計学的に有意に優越性が示された場合には、OS の統合解析における群間比較は検証的な結果と解釈する。

2.4.2. 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（フルオロピリミジン+オキサリプラチン+BEV 併用療法）群が標準治療（フルオロピリミジン+BEV 併用療法）群に対して PFS において優越する」であり、この仮説が検証された場合、フルオロピリミジン+オキサリプラチン+BEV 併用療法をより有用な治療法と結論する。なお、前述のとおり、統計学的な判断によらず試験治療群の OS が標準治療群の OS とほぼ重なる、または試験治療群の OS が下回る場合には、試験治療をより有用な治療法とは結論しない。

今回、NCCTG/CALGB および JCOG が、ほぼ同一の試験実施計画書に基づいて独立した 2 試験を実施し、それぞれ患者 380 例を登録する計画である。

個々の試験では、primary endpoint を PFS として優越性の検証を行う。標準治療群の mPFS を 9 か月と想定し[12]、ハザード比 0.75 (試験治療群の mPFS が 12 か月に延長)を片側有意水準 5%、検出力 80%、登録期間 3 年、追跡期間 2 年で検証するために必要なイベント数は両群あわせて 304 イベントとなり、両群あわせた必要適格例数は約 326 例となる。オキサリプラチンはフルオロピリミジン+BEV レジメンに明らかに有害事象を追加する状況であるので、片側検定を使用することは適切である。

統合解析では NCCTG statistical office に両試験のデータを集積し、患者の登録国[日本/米国]を層とした解析により OS の優越性の検証を行う。標準治療群の MST を 17 か月と想定し[12]、ハザード比 0.81 (試験治療群の MST を 21 か月に延長)を片側有意水準 5%、検出力 80%で検証するために必要なイベント数は、登録期間 3 年、追跡期間 2 年とすると、両試験(JCOG および NCCTG/CALGB)あわせて 565 イベントとなり、両試験(JCOG および NCCTG/CALGB)あわせた必要適格例数は 726 例となる。

以上を踏まえ、JCOG、NCCTG/CALGB 個々の試験にて 380 例、合計 760 例(期待イベント数 567 イベント)を予定登録数とした。

なお、JCOG 試験の PFS の結果、および NCCTG/CALGB 試験の PFS の結果、統合解析の OS の結果が同時に公表されることが理想的であるが、登録ペースが両試験で異なった場合に各試験の主たる解析時期、統合解析の解析時期がそれぞれ異なる可能性がある。各試験の主たる解析により PFS が公表される時期には、OS のイベント数が十分でない可能性があり、その場合に各試験あるいは統合解析の OS を公表することは、検出力不足の解析結果を提示することになる。また、統合解析の主たる解析との多重性の問題も生じるため、各試験の主たる解析時期には OS の結果は公表せず、統合解析における OS のイベント数が十分となった時点で、OS の結果を公表することとする。なお、いずれかの試験で予定の登録数が得られなかった場合の、各試験の OS の公表時期については両グループで協議する。

2.4.3. 患者登録見込み

JCOG 大腸がんグループのアンケート調査により、本試験の適格規準に合致する患者数を推定すると年間約 340 例であり、そのうち約 40%、すなわち年間 140 名の患者登録を想定し、約 2.5 年間で 380 名の登録は可能であると考えられる。

2.4.4. 割付調整因子設定の根拠

ランダム割付に際しては①施設、②年齢(≥85 歳 vs. 80-84 歳 vs. 75-79 歳 vs. 70-74 歳)、③PS(0-1 vs. 2)、④転移臓器数(1 個 vs. 2 個以上)で大きな偏りが生じないように、これらを調整因子とする最小化法を用いる。

1) 施設

登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施設での調整は JCOG における標準となっている。

2) 年齢

本試験では、通常の臨床試験では登録されることの少ない高齢者を対象とした臨床試験である。年齢により、オキサリプラチン併用化学療法のリスクベネフィットバランスが異なることも予想されることから、両群間での年齢の偏りを最小化するために調整因子として用いることとした。

3) PS

Stage IV を含めた治癒切除不能の進行・再発大腸癌において、16 の第 II、III 相試験を集めて行った統合解析から、化学療法施行前の Performance Status (PS)、白血球数、ALP、転移臓器数が予後因子であると報告されている(2.1.7. 予後因子)[7]。PS での調整は mCRC における RCT の標準となっている。

表 2.4.4.3) 予後因子(PS)

予後因子		MST(月)	P 値
Performance Status (PS)	≥ 2	6.4	< 0.0001
	0-1	12.4	

4) 転移臓器数

Stage IV を含めた治癒切除不能の進行・再発大腸癌において、16 の第 II、III 相試験を集めて行った統合解析

から、化学療法施行前の Performance Status (PS)、白血球数、ALP、転移臓器数が予後因子であると報告されている(2.1.7. 予後因子)[7]。臨床検査値そのものが基準値に近い値で変動することがありうるため、白血球数、ALP は層別因子として採用せず、転移臓器数を調整因子として採用した。

表 2.4.4.4) 予後因子(転移臓器数)

予後因子		MST(月)	P 値
転移臓器数	≥ 2	9.1	< 0.0001
	1	13.6	

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

本試験で用いる薬剤はいずれも本試験の対象に対して適応が承認され保険適用されているものであり、いずれの群の治療法も日常保険診療として行われ得る治療法である。また、試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

「2.2.2. 高齢者、特に 70-74 歳の脆弱高齢者もしくは後期高齢者に対する標準化学療法」で述べたリスクが本試験に参加することによる危険と不利益になるが、本試験で採用した A 群および B 群の治療法は、日常診療として治療を受けた場合に予想される有害事象と同様であり、本試験に参加することで特別なリスクや不利益が生じるわけではない。

これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「4.患者選択規準」、「6.3. 治療変更規準」、「6.4 併用療法・支持療法」などがグループ内で慎重に検討されている。また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年 2 回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には JCOG の「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制がとられている。

2.6. 本試験の意義

70-74 歳の脆弱高齢者および後期高齢者に適した標準的化学療法が確立できる。試験治療群の OS における優越性が示された場合には、後期高齢者や脆弱患者に対し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確立される。反対に、オキサリプラチン併用の有用性が証明されない場合は、フルオロピリミジン+BEV 療法がやはり標準治療であることが明確となり、オキサリプラチン投与による末梢神経障害などの有害反応を避けることができ、かつ高価なオキサリプラチン投与の抑制を介して医療経済にも貢献できる。

米国臨床試験グループとの統合解析により、国際的な標準治療の確立に寄与できる。また、日米において治療効果や有害事象の頻度やプロファイルに差があるかどうかを検討することが可能となり、米国の臨床試験結果を日本に外挿できるかどうか考える際の基礎データとなりうる。また、本試験の実施により、JCOG が今後、国際共同試験を行う際の標準的な手順、モデルを確立することができる。探索的研究を行う意義に関しては、次節 2.7.「探索的研究」で述べる。

2.7. 探索的研究

2.7.1. 患者自己評価式有害事象評価 (PRO-CTCAE : Patient-reported outcomes version of the CTCAE)

(患者自己評価式有害事象共通用語規準-日本語訳東北大学/東京大学/JCOG 版)

近年、治療開発の臨床試験において、医療者によるアウトカム評価だけでなく患者自身による主観的評価、すなわち PRO (Patient-Reported Outcome) の重要性が認識されてきた。この考え方をがん臨床試験の有害事象評価に適用し、より正確度と精密度の高い grading を行う評価システムを構築することを目的として、Memorial Sloan-Kettering Cancer Center の Basch らを中心とした NCI (National Cancer Institute) の研究班によって PRO-CTCAE の開発が進められている[54]。

PRO-CTCAE は、既存の CTCAE を活かしつつ PRO の要素を導入し、患者の自己評価にもとづいて有害事象を測定できるツールである。PRO-CTCAE の作成過程では、まず CTCAE ver4.0 の有害事象項目のうち、患者の主観的評価が可能な 80 症状を選択し、各症状についてより患者が理解しやすい表現への置き換えを行った。次に、各症状に対する Dimension (症状の有無、頻度、程度、日常生活への影響)を設定し、それぞれの

Dimensionにおける質問文と選択肢の基本構成を作成した。最終的に、80 症状(124 項目)を PRO-CTCAE における質問項目として設定した。

日本では東北大学の山口、東京大学の黒田、JCOG データセンターが共同で PRO-CTCAE 日本語版を作成し、JCOG 運営委員会で 2011 年 9 月に承認された。米国 N0949 試験では、PRO-CTCAE より 9 項目を抽出し評価を行うことになっており、本試験でも、米国 N0949 試験と同じ 9 項目を用いて、PRO-CTCAE の各項目の分析(欠損値の解析、記述統計量の算出など)、妥当性、反応性、感度、実施可能性の検討を行う。また、本試験においては、PRO-CTCAE の各項目に対応する CTCAE のデータも収集しており、PRO-CTCAE と CTCAE の関係についても考察を加える。本試験では、PRO-CTCAE を治療前、および治療中はコース毎に評価することとする。

<Ver1.1 での追記事項>

N0949 試験は患者登録の進捗が悪く、2012 年末に NCI より中止勧告がだされ、2013 年 5 月に中止が正式決定された。

PRO-CTCAE の評価は多くの施設で担当医の大きな負担となっており、本試験の登録の進捗が悪い理由の 1 つと考えられた。N0949 試験の中止を受けグループで検討した結果、試験デザインをシンプルにし参加施設の負担を軽減することで、患者登録を促進することが重要と考え、2013 年 11 月 26 日をもって PRO-CTCAE の評価は中止することとした。

2.7.2. VES-13(Vulnerable Elders Survey) : 日本語訳

高齢患者に最適な化学療法を決定するためには、実年齢のみで判断するのではなく、患者の PS、合併症の程度、全般的な健康状態を総合的に評価する必要がある。NCCTG で行われた 4 つの試験(n=1748)の統合解析では、mCRC 患者において年齢ではなく PS が投与量、奏効割合、無増悪生存期間および全生存期間を予測することが示された[55]。一方、合併症が存在すると PS の評価がしばしば難しくなるため、PS は若年患者と比較して高齢患者では信頼性がないと考えられている[56]。また担当医は、高齢者機能に影響する因子を十分に評価できていないことも報告されている[57]。従って、高齢者に対する最適な治療方針を決定するために、年齢や PS、合併症の存在以外の新たな高齢者機能のパラメータが検討されている。

高齢患者向けの多次元評価ツールである(CGA: Comprehensive Geriatric Assessment)は、がん治療に影響する高齢がん患者の問題点を網羅的に評価することができ、高齢者や脆弱高齢患者の治療方針を決定する有用なツールと期待されている[56, 58, 59]。CGA の一部の評価項目が全生存期間、有害事象、術後合併症発現割合の予測因子となっているとの報告もある[58]。しかし、CGA は多数の評価項目から成るため評価には時間と労力がかかり、プロスペクティブなランダム化比較試験において適格性の評価や治療方針の決定に用いることは非現実的である。

VES-13(Vulnerable Elders Survey-13)は、Saliba らが開発した 13 項目の自己報告ツールで、一般高齢者の機能低下のリスクを評価するために開発されたものであるが、一般高齢者のみならず [60-62] がん患者 [63, 64]においてバリデーションが行われている。CGA を gold standard とした時の VES-1 の感度は 72.7%、特異度 85.7%とされている [63]。コミュニティに居住する高齢者 [60-62] およびがん患者 [63, 64]においてバリデーションされている。臨床医だけでなく臨床医以外も実施可能であり、記入完了まで平均 5 分以下である [65]。VES-13 を用いた米国の高齢者 2,200 名の検討では、32%が脆弱とされ、スコア 3 以上ではスコア 2 以下に比べ 2 年以内の死亡または機能低下のリスクが 4 倍高かった[61]。

VES-13 は簡便な評価ツールであり、NCCN ガイドラインや EORTC(European Organisation for Research and Treatment of Cancer)で標準的なスクリーニングツールと位置づけられていることから、今後がんの臨床試験における適格性の決定や、高齢者がん患者に対する治療方針の決定に広く用いられることが期待される。わが国では、明智らが厚生労働省がん臨床研究事業の一環として日本語訳を作成し、本試験開始までには、バリデーションが終了する予定である。本試験では、治療前的高齢者機能評価として、この VES-13 を用いた評価を全登録例で実施する。

なお、N0949 試験では VES-13 を用いた評価は行わず、代わりに NCCTG frailty scale という独自の規準を用いて高齢者機能評価を行う予定である。NCCTG frailty scale は日本では一般的でないため本試験では用いず、日米の高齢者機能評価の比較は次に述べる CSGA を用いて行うこととした。

2.7.3. 高齢者機能評価(CSGA :Cancer Specific Geriatric Assessment) : 協力可能な施設のみ(附随研究)

Hurria らが開発した CSGA(Cancer Specific Geriatric Assessment)は、CGA をより簡略化した高齢者評価ツールである[66]。これは、1) 身体機能、2) 合併症、3) 認知、4) 精神、5) 社会的機能、6) 社会的支援、7) 栄養の 7 つ

の領域で構成されており、CGA と関連づけられている[67]。CSGA は質問票形式になっており、がん患者 43 名 (平均年齢 74 歳、多くは Stage IV) を対象としたパイロット試験で実施可能性が評価された。このパイロット試験では、対象患者のほぼ 80% が他人の助けを借りずに平均 27 分で CSGA を記入することができた[66]。このパイロット試験では、CSGA が有害事象の予測因子となることが示唆されたが、他の試験でのバリデーションが必要である[68]。

今回、米国 N0949 試験の附随研究として CSGA を評価することになっており、日本においても、このような高齢 mCRC 患者の治療方針決定の補助診断ツールの開発は必要であると考えられる。現在までに、平成 23 年度厚生労働省がん臨床研究事業(長島班)によって、Hurria らが開発した CSGA の日本語訳が完了し、実施可能性を検討中である。本試験では、CSGA を治療開始前に評価し、CSGA が有効性や安全性の予測因子となるかどうかを探索的に検討する。ただし、CSGA の記入には時間や労力の面で患者の負担を要し、理学療法士などの協力が必須であるため、JCOG 大腸がんグループ全施設での施行は困難である。よって CSGA は、あくまでも探索的な研究として位置づけ、実施体制が整った数施設のみで検討することとした。

本試験開始時点では CSGA の日本語訳および実施可能性試験が完了していないため、これらの環境が整った段階で別途附随研究プロトコルを作成して JCOG プロトコル審査委員会の審査を受け、実施医療機関の許可を得た上で、CSGA 評価に関する研究を行うこととする。

2.7.4. QOL(Quality of life) 評価: (EQ-5D 日本語版)

高齢者ががん治療では、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、リスク/ベネフィット・バランスが小さくなる。そのため高齢者が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患者は高齢者により多く存在すると考えられる。本試験は PFS(統合解析では OS) を primary endpoint においた優越性試験であるため、患者に第一選択として推奨する標準治療はそれらの結果により決定するが、QOL 評価により高齢者ががん治療の選択にあたり患者により多くの判断材料を与えることが可能となることが期待されることから、N0949 試験同様に探索的に QOL 評価も行うこととした。

QOL 評価として、本試験では N0949 と同じく EQ-5D を用いる。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ある [69-71]。EQ-5D はすでに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 改善割合)を群間で比較する。

さらに 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あわせて行う。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、有害事象との相関を検討する。また、高齢者や脆弱高齢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、VES-13 や CSGA が QOL 悪化の予測因子となるかどうかについても探索的に検討を行う。

2.7.5. 薬効予測のための探索的バイオマーカー研究(予定)

1) JCOG バイオバンク

JCOG バイオバンクは、JCOG が実施する臨床試験に参加した患者から提供された試料を保管し、必要に応じて試料の提供を行うことで、将来行われる試料解析研究を円滑に実施することを目的として国立がん研究センター東病院内に設立された。

従来、JCOG 臨床試験における試料解析研究は、H-E 染色プレパラートを用いた中央病理診断や未染色プレパラートを用いた免疫染色等による研究が中心であった。しかし、近年の分子生物学の発展はめざましく、現在では世界的にも、特定の遺伝子やタンパク等の臨床的意義や有用性を明らかにするための多くの研究が行われている。こうした試料解析研究が、がんの病因解明、創薬や新たな治療法の開発に繋がっている。

試料解析研究を行うには、試料の採取・収集・保管が必須となるが、主研究終了後にあらためて試料を収集するのは困難なことが多い。採取を主研究実施中に行うとしても、研究毎にそれぞれの施設で試料を保管しておくことは研究者にとって大きな負担である。試料を適切に保管するには、設備とその厳重な管理が必要であり、それに伴う費用を要するためである。さらに、各施設で試料が保管されていたとしても、検体処理の方法や保管状況は各施設で異なる。そのため、JCOG バイオバンクでは、本体研究実施中から、同じ手順で検体処理を行い、収集して一括保管することで、処理方法や保管状況が均一な試料を得ることとする。

また、質の高い試料解析研究を行うには、試料だけではなく、質の高い臨床データも必要となる。JCOG試験は、一定の背景の多数患者に対してプロトコルに定められた治療を行い、一定の評価規準による効果および有害事象などに関する質の高い臨床データを有しており、試料解析研究を行う上でも貴重な情報資源である。

本試験で収集・保管された試料の利用が想定される研究としては、「2) 予定されている試料解析研究」に後述するようなものが挙げられるが、本試験の研究期間は5年間であり、本試験実施中にも試料解析研究に値する新たな知見が数多く得られることが予想されるため、現時点で将来の試料解析研究をすべて決めておくことはできない。実際に行う試料解析研究は、本試験の最終解析後に決定されることとなる。

また、JCOG バイオバンクにて試料を一括保管・管理することにより、1つのJCOG試験から得られた試料を用いた試料解析研究のみならず、同疾患に対して行われた複数のJCOG試験より収集された試料を用いた大規模な試料解析研究や、同じ薬剤を用いた複数のJCOG試験より収集された試料を用いたグループ横断的な試料解析研究も必要に応じて行えることが期待される。

以上の背景の下、本試験では、本試験に登録された患者の試料をあらかじめ収集し、JCOG バイオバンクで試料を保管し、将来実施される試料解析研究へ試料を提供することとする。将来の試料解析研究を通して、がん患者の治癒率の向上とがん治療の質の向上に繋がると考えられる。

JCOG バイオバンクに保管された試料の将来の利用にあたっては、別途試料解析研究プロトコルを作成する。作成されたプロトコルは、JCOG プロトコル審査委員会(JCOG 試料解析研究委員会審査を含む)、JCOG バイオバンクが存在する国立がん研究センターの倫理審査委員会、検体を利用する研究者が所属する医療機関の倫理審査委員会の3者が審査を行い、それらの承認を得た後にJCOG バイオバンクより試料解析研究担当者へ試料の提供がなされる。

ただし、本試験開始時点ではJCOG バイオバンクへの収集・保管に関するJCOG 共通の手順書が未完成であるため、この手順書の完成次第、プロトコル改訂を行って手順書とともに医療機関の審査承認を得、承認された改訂プロトコルおよび手順書に従って検体の収集・保管を行う予定である。

<Ver1.1の追記事項>

本試験の登録ベースの遅延を考慮し、本試験はJCOG バイオバンクに参加しないこととした。

2) 予定されている試料解析研究

現在想定されている試料解析研究は以下のようなものが挙げられる。附随研究の詳細は試料解析研究計画書に記載し、JCOG プロトコル審査委員会および参加施設の倫理審査委員会の審査承認を得る。

① 腫瘍組織における *KRAS* 変異および *BRAF* 変異の有無の同定

近年 *KRAS* 変異を有する大腸癌に対しては抗 EGFR 抗体の治療効果が乏しいことが報告されており、大腸癌では抗 EGFR 抗体が *KRAS* 野生型に選択的に使用されている。今回、本試験で使用する治療薬（フルオロピリミジン、ペバシズマブおよびオキサリプラチン）の治療効果および有害事象に関連する遺伝子変異として *KRAS* 変異および *BRAF* 変異の有無などが関連しているかどうかを検討する。また、加齢を促進することが知られているインスリン/インスリン様増殖因子-I [IGF-I] の遺伝子多型の有無を網羅的に検討する。*KRAS* 変異および *BRAF* 変異の有無は米国の N0949 試験では全登録例で収集することとなっているが、日本ではこれらの検査が保険適用されていないため附随研究としてこれらの変異の有無を調べ、日米の統合解析のデータセットに含めることとする。

② 末梢性ニューロパチーの発生に関連する新たな SNPs 変異の検討

末梢性ニューロパチーはオキサリプラチンの使用に際して臨床的に最も問題となる有害事象である。本試料解析研究の主たる目的のひとつは、薬剤誘発性の末梢性ニューロパチーと関連する新たな SNPs 変異を特定することである。また、他の有害事象や治療効果に関連する遺伝子多型の探索的な検討もあわせて行う。フルオロピリミジン、ペバシズマブ、オキサリプラチンの薬物有害反応に関連する遺伝子としては、*DPYD*、*TYMS*、*VEGF*、*VEGFR2/KDR*、*XRCC1*、*XPD*、*GSTP1* が知られている。また、インスリン/IGF-I 経路に関与する遺伝子のファーマコゲノミクス解析が行われており、*IGF-1*、*IGF-1R*、*PI3KCB*、*NF-κB*、*Foxo1a*、*TP5* などが候補遺伝子として知られている。本試料解析研究ではこれらの候補遺伝子に関する遺伝子多型の有無の検索を行うが、これら以外の遺伝子多型の有無についても適宜検討を加える。

また、本試験(JCOG1018)および NCCTG/CALGB N0949 試験で得られた検体をもとに附随研究における統合解析を行うことにより、関連する SNPs 変異の日米人種間差の有無についても検討する予定である。

4. 患者選択規準

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

4.1. 適格規準(組み入れ規準)

- 1) 手術標本もしくは生検の病理組織学的診断により大腸癌取扱い規約第 7 版における腺癌(粘液癌、印環細胞癌を含む)と診断されている。
 - 2) 画像検査で、治癒切除不能な、再発もしくは Stage IV の大腸癌と診断されている。治癒切除不能かどうかは以下の①～④を目安として判断する。①～④以外の理由で治癒切除不能と判断した場合も適格とするが、その場合には CRF に理由を記載すること。
 - ① 肝切除を行うと仮定した場合に残肝容量が 30%未満と予想される肝転移。
 - ② 以下のいずれかを満たす肺転移。
 - i) 心大血管・胸壁に接する、あるいは浸潤が疑われる。
 - ii) 肺切除を行うと仮定した場合、術後予測肺 1 秒率が 40%未満である(3.11.参照)
 残存 1 秒率＝通常測定される 1 秒率(%FEV1.0) × (全区域数*－予定切除区域数) / 全区域数 * 全区域数(3.11.参照)
 - iii) 片肺全摘が必要である。
 - iv) 悪性胸水、または胸膜播種を認める。
 - ③ 以下のいずれかを満たす遠隔リンパ節転移。
 - i) 腎静脈下縁レベルより頭側に CT 上短径 1 cm 以上のリンパ節を認める。
 - ii) 肝転移があり、かつ肝門部に CT 上短径 1 cm 以上のリンパ節を認める(肝門部リンパ節とは、胃癌取扱い規約第 14 版の No.8、No.12 リンパ節を指す)。
 - iii) 肺転移があり、かつ縦隔または肺門リンパ節に CT 上短径 1 cm 以上のリンパ節を認める。
 - ④ 以下のいずれかを満たす腹膜転移。
 - i) 注腸造影検査で腸管の壁不正・狭窄を有する。
 - ii) CT で遠隔腹膜領域(横行結腸より頭側)に腫瘤を認める。
 - 3) 登録時の年齢および PS が以下のいずれかを満たす。
 - ① 登録時の年齢が 70-74 歳かつ PS 2 である。
 - ② 登録時の年齢が 75 歳以上かつ PS 0-2 である。
 - 4) 内視鏡が通過しないような高度狭窄を伴う原発巣を有さない。原発巣の切除や人工肛門造設が行われている場合には適格とする。
 - 5) 登録前の腹部 CT や消化管造影などの画像所見および臨床所見により、腹膜播種による消化管通過障害を示唆する所見を有さない。
 - 6) 登録前 24 週以内に、腹壁または腹腔内の瘻孔形成、消化管穿孔、腹腔内膿瘍の既往を有さない。
 - 7) 測定可能病変の有無は問わない。
 - 8) 脳転移を含む中枢神経系への転移を有さない。なお神経症状が見られる場合には脳転移を除外するために脳 CT もしくは脳 MRI を実施すること(症状がない場合には脳 CT、脳 MRI は必須とはしない)。
 - 9) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法、放射線療法、いずれの既往もない。ただし、以下の場合は適格とする。
 - ① ホルモン療法の既往:ホルモン療法終了日から登録日まで 24 週以上経過している。
 - ② 補助化学療法の既往:無病期間が 5 年以上の、異時性大腸がんもしくは異時性重複がん(大腸がん以外)に対する術前・術後補助化学療法として「フルオロピリミジン療法(5-FU 単独、UFT 単独、カペシタビン単独などの 5-FU 系薬剤単独、あるいは、5-FU/LV 療法、UFT/LV 療法などの 5-FU 系薬剤と LV の併用療法)」もしくは「フルオロピリミジン療法とオキサリプラチンとの併用療法」による治療歴を有し、補助化学療法終了日から登録日までがフルオロピリミジン療法の場合で 6 か月以上、フルオロピリミジン療法とオキサリプラチンとの併用療法の場合で 12 か月以上経過している。
 - ③ 補助(化学)放射線療法の既往:根治切除された悪性腫瘍の術前・術後補助療法としての放射線治療歴を有し、照射野が骨髄の 30%以下かつ、最終照射日から登録日まで 6 か月以上経過している(併用化学療法については、フルオロピリミジン療法、イリノテカン、オキサリプラチンの併用のみ適格とする)。
- ※②補助化学療法と③補助(化学)放射線療法とを組み合わせる場合は、いずれの規定をも満たす場

合のみ適格とする。

10) 登録前 14 日以内の最新の検査値(登録日の 2 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。

- ① 好中球数 $\geq 1,500 /\text{mm}^3$
- ② 血小板数 $\geq 100,000 /\text{mm}^3$
- ③ ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$
- ④ 総ビリルビン $\leq 1.8 \text{ mg/dL}$
- ⑤ AST $\leq 100 \text{ IU/L}$ (肝転移を有する患者では $\leq 200 \text{ IU/L}$)
- ⑥ ALT $\leq 100 \text{ IU/L}$ (肝転移を有する患者では $\leq 200 \text{ IU/L}$)
- ⑦ Cr $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- ⑧ ALP $\leq 1,000 \text{ IU/L}$ (肝転移を有する患者では $\leq 1,800 \text{ IU/L}$)
- ⑨ PT-INR ≤ 1.5 。ただし、ワルファリンなどの抗凝固薬を予防的に服薬している患者は PT-INR ≤ 3.0
- ⑩ 以下の少なくともひとつを満たす
 - i) 尿蛋白(試験紙法)が陰性(-)または 1+
 - ii) 尿蛋白(試験紙法)が 2+ 以上の場合: 24 時間尿蛋白を測定し、尿蛋白 $\leq 1000 \text{ mg}$
 - iii) UPC(Urine Protein Creatinine) 比 < 1.0
 - iv) UPC 比 ≥ 1.0 の場合 : 24 時間尿蛋白を測定し、尿蛋白 $\leq 1000 \text{ mg}$

11) CTCAE v4.0 における末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチーがともに Grade 1 以下である。

12) 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。

4.2. 除外規準

- 1) 活動性の重複がん(同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まれない)。
- 2) 全身的治療を要する感染症を有する。
- 3) 登録時に 38°C 以上の発熱を有する。
- 4) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 5) ステロイド剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。
- 6) 間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫を有している。
- 7) インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併している。
- 8) NYHA(New York Heart Association)分類で定義されるクラス III または IV のうっ血性心不全を有する。あるいは致死的な心室性不整脈を予防するために薬物療法を要するうっ血性心不全を有する。
- 9) HBs 抗原陽性である。
- 10) コントロール不良の高血圧を有する(降圧剤服用中でも収縮期血圧が 150 mmHg 以上または拡張期血圧が 100 mmHg 以上)。
- 11) 登録前 6 か月以内の不安定狭心症、心筋梗塞、肺梗塞、深部静脈血栓症、脳出血、脳梗塞、一過性脳虚血、脳血管障害、動脈性血栓症の既往を有する。
- 12) 5-FU/I-LV、CAP、L-OHP、BEV のいずれかの成分に対する過敏症の既往を有する。
- 13) 以下に示す BEV 投与不適規準のいずれかに該当する。
 - ① 高血圧クリーゼまたは高血圧脳症の既往を有する。
 - ② 登録前 28 日以内に全身麻酔下の手術、開腹生検を受けている、または重度の外傷を負っている。あるいは登録後に全身麻酔下の手術が予定されている。
 - ③ 登録前 7 日以内に観血的処置が行われている。通常の採血や点滴、内視鏡的生検、中心静脈ポート留置は観血的処置に含まれないが針生検は観血的処置に含める。
 - ④ 完治していない創傷、活動性の潰瘍、原発巣からの出血、もしくは未治療の骨折を有する。なお転移による骨折に対して適切な放射線治療が行われ、骨折が治癒した場合は適格とする。
 - ⑤ 登録前 28 日以内に喀血(明赤色の血液が 1 回あたりティースプーン 1/2 杯(2.5 mL)以上)の既往がある。
 - ⑥ 大動脈瘤および大動脈解離を有する。
 - ⑦ 先天性出血素因、凝固異常(予防的抗凝固療法による凝固異常は除く)を有する。または登録前 28

日以内に CTCAE v4.0 で Grade 3 以上の出血(部位は特定しない)の既往を有する。

- ⑧ 1日あたり 325 mg を超えるアスピリンの内服が必要である。

6. 治療計画と治療変更規準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。

プロトコルに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。その場合は、「プロトコル逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる（「14.1.3.プロトコル逸脱・違反」参照）。有効性を高めるなど、安全性以外の意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

6.1. プロトコル治療

登録後14日以内にプロトコル治療を開始する。なんらかの理由で開始が15日以降になった場合はその理由を治療経過記録用紙に記載すること。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコル治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。登録後、治療開始までに臨床検査値などが悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコル治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。

使用される薬剤は以下の5種類

- 5-FU:フルオロウラシル
- I-LV:レボホリナートカルシウム
- CAP:カペシタビン
- L-OHP:オキサリプラチン
- BEV:ベバシズマブ

6.1.1. レジメンの選択

プロトコル治療は以下の通り。

A群(標準治療群): C群 5-FU/I-LV (msDG)+BEV、D群 CAP+BEV

5-FU/I-LV (msDG)+BEV療法、CAP+BEV療法のいずれか

C群: 5-FU/I-LV (msDG)+BEV

i) BEV: 5 mg/kg	静注(10分以上かけて)	day 1
ii) I-LV: 200 mg/m ²	静注(2時間)	day 1
iii) 5-FU: 2,400 mg/m ²	持続静注(46時間)	day 1-3

D群: CAP+BEV

Ccr ≥ 50 mL/min

i) BEV: 7.5 mg/kg	静注(10分以上かけて)	day 1
ii) CAP: 1,250 mg/m ²	1日2回内服	day 1~day 14

30 mL/min ≤ Ccr < 50 mL/min

i) BEV: 7.5 mg/kg	静注(10分以上かけて)	day 1
ii) CAP: 1,000 mg/m ² (レベル-1)	1日2回内服	day 1~day 14

B群(試験治療群): E群 mFOLFOX7+BEV、F群 CAPOX+BEV

mFOLFOX7+BEV療法、CAPOX+BEV療法のいずれか

E群: mFOLFOX7+BEV

i) BEV: 5 mg/kg	静注(10分以上かけて)	day 1
ii) I-LV: 200 mg/m ² +L-OHP: 85 mg/m ²	静注(2時間)	day 1
iii) 5-FU: 2,400 mg/m ²	持続静注(46時間)	day 1-3

F群: CAPOX+BEV

Ccr ≥ 50 mL/min

i) BEV: 7.5 mg/kg	静注(10分以上かけて)	day 1
ii) L-OHP: 130 mg/m ²	静注(2時間)	day 1
iii) CAP: 1,000 mg/m ²	1日2回内服	day 1~day 14

30 mL/min ≤ Ccr < 50 mL/min

i) BEV: 7.5 mg/kg	静注(10分以上かけて)	day 1
ii) L-OHP: 130 mg/m ²	静注(2時間)	day 1
iii) CAP: 750 mg/m ² (レベル1)	1日2回内服	day 1~day 14

フルオロピリミジン系抗癌剤(5-FU/1-LVまたはカペシタビン)の選択について

A群、B群ともに、フルオロピリミジン系抗癌剤として5-FU/1-LVあるいはカペシタビンのいずれかを用いるが、以下のいずれかの場合には、フルオロピリミジン系抗癌剤には5-FU/1-LVを用いることを必須とする。

- ① 登録時推定 Ccr が 30 mL/min 未満

(Ccr は Cockcroft-Gault 式※ により推定値を求める。)

※ Cockcroft-Gault 式を以下に示す。

男性: $CCr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清 Cr 値}(\text{mg/dL})\}$

女性: $CCr = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清 Cr 値}(\text{mg/dL})\}$

- ② 日常の服薬アドヒアランスに問題がある、あるいは服薬アドヒアランスに問題があると予想される

上記の条件を加味して、患者登録時(ランダム化前)に5-FU/1-LVあるいはカペシタビンのいずれかを用いるかについて、JCOG データセンターに申告し、ランダム化の結果によらず申告したフルオロピリミジン系抗癌剤を用いる。もしランダム化後に、申告と異なる薬剤に変更する場合には、CRF に変更理由を記載すること。