

研究課題：大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

課題番号：H19-がん臨床一般-024

研究代表者：愛知県がんセンター中央病院名誉病院長 加藤知行

1. 本年度の研究成果

肝転移切除後にmFOLFOX6治療を行う第Ⅱ相試験のprimary endpointは9コース完遂割合であるが、mFOLFOX6投与群39例中20例が9コース終了前に治療中止となった。その内訳は毒性中止9（うち投与基準を遵守していれば中止とならなかった可能性のある症例5）、患者拒否5（うち有害事象に関連しない者2、有害事象に伴う者3）、医師間の連絡不足1、再発5であった。投薬延期、減量中止規準不遵守、医師の不注意などによる逸脱症例が7例を占めており、これらに対してはプロトコル治療を遵守する努力が要ると考えられ、研究事務局と研究者とがより密接に連絡をとって研究を推進することを確認した。

有害事象が出現した12例の内訳は、好中球減少8、神経毒性1、血栓症1、胆嚢炎1、悪心・嘔吐1であった。文献上および進行がんを対象とした第Ⅱ相試験の結果から、研究計画時点ではoxaliplatinによる神経毒性が最も多い中止理由であろうと考えていたが、好中球減少が最大の中止理由だった。有害事象による治療中止例を少なくするために、肝切除という大きな手術侵襲が加わった症例に対する術後化学療法は、従来進行がんに対して行われている投与方法と同じregimenでは難しいと考えられ、プロトコル基準を見直した。

大腸がん肝転移切除後の安全で有効なFOLFOX投与方法は未だ明らかでないが、進行がんに対するFOLFOX治療では4コースから抗腫瘍効果が表れ、9コースでplateauとなるので、完遂割合の9コースは変更せず、第Ⅱ相試験の結果を基に薬剤の減量・中止基準を修正し、肝転移切除後の補助療法に適したmFOLFOX6投与方法に改訂した。

2. 前年までの研究成果

本研究は大腸癌肝転移完全切除例を対象として、手術単独群を対照群とし、手術後の5FU+L-ロイコボリン+オキサリプラチン併用療法（mFOLFOX6）を試験群とした再発抑制効果の臨床的有用性を無作為化比較試験で検討するものである。

FOLFOX療法は欧米では進行大腸癌に対する標準治療となっているが、本邦ではオキサリプラチンが未承認のため使用経験がなかった。そこで厚生労働科学研究費補助金；がん臨床研究事業（H16-がん臨床一般-032）では、平成17年4月にオキサリプラチンが保険適応になるのを待って大腸癌転移・再発例を対象としてFOLFOX6療法の第Ⅱ相試験を行った。その結果を基に本第Ⅱ／Ⅲ相試験のオキサリプラチン投与量は保険承認用量である $85\text{mg}/\text{m}^2$ とした（mFOLFOX6療法）。厚生労働科学研究費補助金；がん臨床研究事業（H19-がん臨床一般-024）では、平成19年2月に本試験の研究実施計画書が日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）プロトコル審査委員会で承認され、3月から患者登録を開始した。平成21年2月に第Ⅱ相部分の症例79例（うち試験群39例）の症例登録が終了した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

本試験は肝切除という大きな手術侵襲の後の投与に適したFOLFOX投与regimenを検討し、その治療法の安全性と生存期間からみた有用性を検証するものである。

予想される試験成績は、進行大腸がんでのFOLFOX療法の成績を参考にすると、肝転移切除後の残肝再発と肺転移を主とする二次性転移を予防して無再発生存期間や全生存期間を有意に延長することが期待される。また今まで報告されている肝切除例に対するFOLFOX療法は進行大腸

がんに対する投与法をそのまま採り入れたものであるが、その治療完遂率は低く、本試験により肝切除後の投与に適した FOLFOX 修正 regimen の有用性が証明できる。

肝転移切除の補助療法として未だ有効な治療法が確立していないために、本邦の臨床現場では抗がん剤の投与法は全身投与や動注療法、使用する薬剤は経口抗がん剤や静注抗がん剤など様々な投与法、薬剤が無統一に用いられている（がん臨床研究事業・H16-がん臨床一般 032 アンケート調査）。さらに標的治療薬剤が用いられるようになった現在では切除不能例に対しては月々60～100万円もかかる治療が延々と行われる傾向にある。本研究でよりよい治療法を科学的に検証することは国際的標準治療の確立に貢献でき、また大腸がん患者にとって大きな利益をもたらすと考えられる。また試験の結果、有用性が検証されなかった場合にも根拠のない術後抗がん剤治療による無駄な医療費を削減でき、医療行政上からも貢献できる。

4. 倫理面への配慮

本臨床試験計画は、厚生労働省科学研究費補助金：H19-がん臨床一般 024 の研究班内で検討を行い、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) プロトコル審査委員会の審査を受けて作成し、その後に各施設での IRB の審査を受けた。第 II 相部分の結果を基に同研究班内で再度十分な検討を行い、mFOLFOX6 の修正 regimen を完成させ、平成 21 年 11 月に JCOG 効果・安全性評価委員会の承認を得た。平成 21 年 12 月より各施設での倫理審査委員会において、プロトコル改訂の妥当性について科学的、倫理的な審査を受けているところであり、承認されたことを確認してから順次症例登録を再開する。

試験実施にあたっては被験者の人権に配慮し、文書を用い適切な説明を被験者に対して行った上で同意を得ることとする。また、重篤な有害事象など重要な情報については適宜被験者に伝えると共に、必要であれば試験計画の改訂を行い、倫理審査委員会の承認を受け、また被験者の再同意を得る。これら倫理的試験を実施するために JCOG の効果・安全性評価委員会、監査委員会に依頼して適切な試験運営が行われるように管理する。

5. 発表論文

- (1) Kobayashi H, Kato T, et al. : Outcomes of surgery alone for lower rectal cancer with or without pelvic side wall dissection. *Dis Colon Rectum* 52 : 567-576, 2009
- (2) Kanemitsu Y, Kato T, et al. : A randomized phase II/III trial comparing hepatectomy followed by mFOLFOX6 with hepatectomy alone as treatment for liver metastasis from colorectal cancer. Japan Clinical Oncology Group study JCOG0603. *Jpn J Clin Oncol* 39 : 406-409, 2009
- (3) Shimizu Y, Kato T, et al. : Validity of observation interval for synchronous hepatic metastases of colorectal cancer: changes in hepatic and extrahepatic metastatic foci. *Langenbeck's Arch Surg* 393 : 181-184, 2008
- (4) Yamaguchi T, Kato T, et al. : A new classification system for liver metastases from colorectal cancer in Japanese multicenter analysis. *Hepato-Gastroenterology* 55 : 173-178, 2008
- (5) Ochiai H, Moriya Y, et al. : A new formula for predicting liver metastasis in patients with colorectal cancer: Immunohistochemical analysis of a large series of 439 surgically resected cases. *Oncology* 75 : 32-41, 2008
- (6) 高橋進一郎 : 切除不能大腸がん肝転移例に対する外科切除+周術期FOLFOX4療法 vs. 外科切除療法単独の第III相試験。血液・腫瘍科 57 : 531-540, 2008

6. 研究組織情報

① 研究者名	② 分担する研究項目	③ 最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④ 所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤ 所属研究機関における職名
加藤 知行	多施設共同研究の推進と総括	名古屋大学医学部・昭和42年卒・医学博士・消化器外科学・外科腫瘍学	愛知県がんセンター中央病院愛知県がんセンター中央病院消化器外科	名誉病院長
濱口哲弥	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	三重大学大学院・平成14年卒・医学博士・内科学	国立がんセンター中央病院消化器内科	病棟医長
森谷 亘皓	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	岡山大学医学部・昭和46年卒・医学博士・外科学	国立がんセンター中央病院大腸外科(骨盤外科)	特殊病棟部長
佐藤 敏彦	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	自治医科大学医学部・昭和60年卒・外科学	山形県立中央病院消化器外科	手術部副部長
高橋進一郎	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	千葉大学医学部・平成4年卒・外科系消化器病態学	国立がんセンター東病院上腹部外科	手術部集中治療室医長
滝口 伸浩	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	群馬大学医学部・昭和59年卒・医学博士・外科学	千葉県がんセンター消化器外科	臨床検査部長
杉原 健一	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	東京大学医学部・昭和49年卒・医学博士・消化器外科学	東京医科歯科大学大学院消化器外科	教授
赤池 信	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	横浜市立大学医学部・昭和49年卒・医学博士・外科学	神奈川県立がんセンター消化器外科	消化器外科部長
藤井 正一	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	鹿児島大学医学部・昭和63年卒・医学博士・外科学	横浜市立大学附属市民総合医療センター消化器病センター	准教授
瀧井 康公	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	新潟大学医学部・昭和60年卒・医学博士・消化器外科学	新潟県立がんセンター新潟病院大腸外科	外科部長
伴登 宏行	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	金沢大学医学部・昭和60年卒・医学博士	石川県立中央病院消化器外科	診療部長

齊藤 修治	プロトコールの 実施・問題点の 検討・症例集積	大阪市立大学医学 部・平成5年卒・医 学博士・消化器外 科・大腸外科	静岡県立静岡がんセ ンター大腸外科	副医長
山口 高史	プロトコールの 実施・問題点の 検討・症例集積	京都大学医学部・平 成6年卒・大腸外科	京都医療センター大 腸骨盤外科	外科医長
大植 雅之	プロトコールの 実施・問題点の 検討・症例集積	大阪大学医学部・昭 和62年卒・医学博 士・消化器外科学	大阪府立成人病セン ター大腸外科	副部長
三嶋 秀行	プロトコールの 実施・問題点の 検討・症例集積	大阪大学医学部・昭 和59年卒・医学博 士・消化器外科学	国立病院機構大阪医 療センター外科	外科医長
加藤 健志	プロトコールの 実施・問題点の 検討・症例集積	関西医科大学・平成 1年卒・医学博士・ 外科学	箕面市立病院下部消 化管外科	外科部長
岡村 修	プロトコールの 実施・問題点の 検討・症例集積	大阪大学医学部・平 成4年卒・医学博 士・外科学	関西労災病院外科(大 腸・肛門領域)	外科副部長
棚田 稔	プロトコールの 実施・問題点の 検討・症例集積	長崎大学医学部・昭 和53年卒・医学博 士・外科学	国立病院機構四国が んセンター	医長
白水 和雄	プロトコールの 実施・問題点の 検討・症例集積	久留米大学医学 部・昭和49年卒・消 化器外科学	久留米大学病院消化 器外科	教授
佐藤 武郎	プロトコールの 実施・問題点の 検討・症例集積	北里大学医学部・平 成6年卒・外科学	北里大学東病院消化 器外科	消化器外科下 部消化管主任
近藤 征文	プロトコールの 実施・問題点の 検討・症例集積	北海道大学医学 部・昭和46年卒・医 学博士・消化器外科	札幌厚生病院外科	副院長
工藤 進英	プロトコールの 実施・問題点の 検討・症例集積	新潟大学医学部・昭 和48年卒・医学博 士・外科	昭和大学横浜市北部 病院・消化器センター	教授
木村 秀幸	プロトコールの 実施・問題点の 検討・症例集積	岡山大学医学部大 学院・昭和52年卒・ 医学博士・外科学	岡山済生会総合病院 外科	副院長