

# 「Stage III 結腸癌術後補助化学療法としての FOLFOX 療法による末梢神経障害へのクレスチン併用効果の検討」に関する研究計画書

申請者（実施責任者）

所属 埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科

氏名 石橋敬一郎

## 1. 背景, 意義, 目的

これまで手術不能・進行再発大腸癌に適用されていたオキサリプラチンの効能・効果および用法・用量に 2009 年 9 月, 結腸癌における術後補助化学療法が追加され, 国内において 5-FU/LV+オキサリプラチン(FOLFOX、FLOX)療法が新たな結腸癌術後補助化学療法として期待されている。

しかし, 欧米および国内における国内併用投与臨床試験において, 末梢神経障害や好中球減少等の有害事象の発生頻度が高いことが報告されており, 従来の UFT/LV 療法やカペシタビン療法に比べ継続性の難しさが課題となっている。クレスチンは大腸癌において, 治癒切除例に対しその適応が承認されており, 術後免疫化学療法での生存率を比較した成績では, クレスチン併用群は化学療法単独群に比べ術後の予後を有意に改善させること, 化学療法による副作用軽減や癌性疼痛緩和など, 癌患者の QOL を改善させる効果があると報告されている。

米国での臨床試験の結果, 進行再発大腸癌患者を対象とした FOLFOX4 療法における末梢神経障害の発現頻度は 82%と報告されている。また, 研究責任者が着任前に他施設で行った FOLFOX4 療法にクレスチンを併用した探索的研究において, 末梢神経障害の発現頻度が 56%で蓄積性の神経毒性も認められなかった事を報告している。

本研究では, クレスチンを併用する術後免疫化学療法の有用性を検討するため, 末梢神経障害や好中球減少等の骨髄機能抑制を評価項目にして研究を行う。結腸癌組織学的ステージ III の治癒切除症例を対象とし, 術後補助療法として FOLFOX 療法と FOLFOX/クレスチン療法の無作為化比較臨床試験を実施する。

## 2. 方法

**対象:** 組織学的ステージ IIIa, IIIb 原発性結腸癌(直腸 S 状部(RS)を含む)で腺癌と診断された症例(大腸癌取扱い規約 第 7 版による)。

**試験デザイン:** ランダム化比較試験。術後 6 週以内に登録・割付けし, プロトコール治療を開始する。

**治療 (試験薬、投与量・投与方法):**

### ① A 群 (FOLFOX 療法群)

当院では mFOLFOX6 療法を行う。

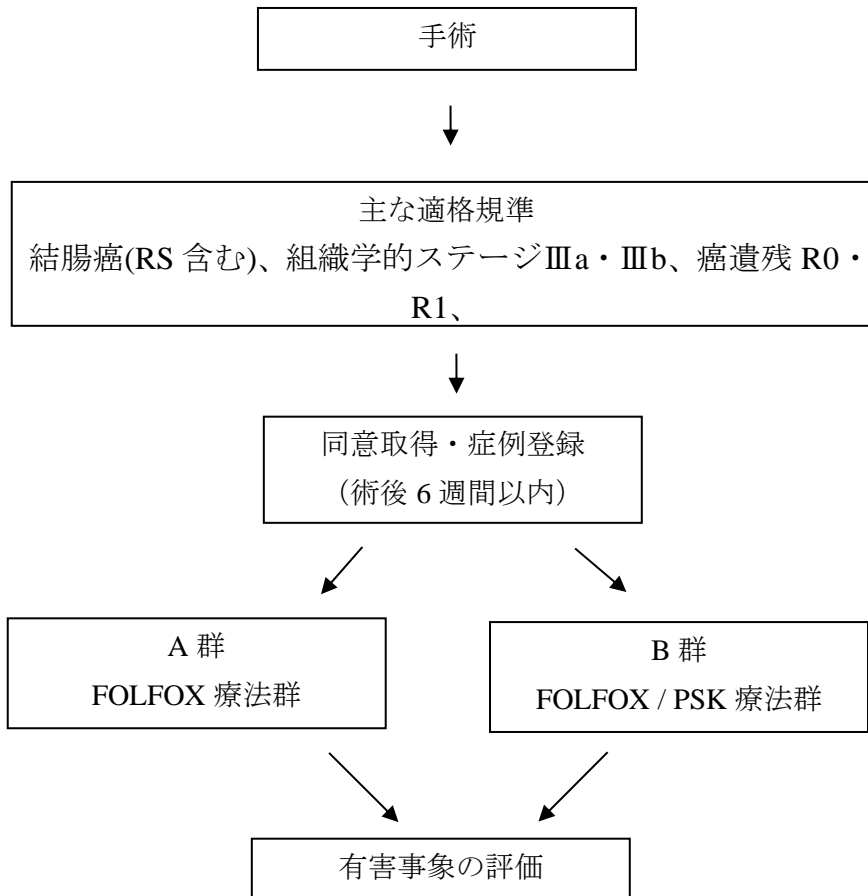
レボホリナート(L-LV)とオキサリプラチン (L-OHP) の点滴を同時に開始し, 2 時間かけて点滴を行う。次に, フルオロウラシル(5-FU)の点滴 (あるいは注射)を行った後, フルオロウラシル(5-FU)の持続点滴注入を 46 時間かけて行う。2 週間毎に行う上記の治療を 1 コースとして合計 12 コース

(24 週間)治療を繰り返す.

薬剤名	投与量
① レボホリナート(L-LV)	200mg/m <sup>2</sup>
② オキサリプラチン (L-OHP)	85mg/m <sup>2</sup>
③ フルオロウラシル(5-FU)	400mg/ m <sup>2</sup>
④ フルオロウラシル(5-FU)	2,400mg/ m <sup>2</sup>

② B 群 (FOLFOX / クレスチン療法群)

クレスチンを併用する B 群では登録・割付後、FOLFOX 療法は A 群と同様とし、クレスチンは FOLFOX 療法開始時から 1 日量として 3g(朝昼夕の 3 回各 1g)を 24 週間連日経口投与する.



評価項目 :

主要エンドポイント : 末梢神経障害発現頻度

副次エンドポイント : 好中球減少発現頻度, その他の有害事象, 投薬アドヒアランス, QOL 評価 (開始時, 6 コース終了後, 12 コース終了後)

3. 研究期間

症例登録期間 : 倫理委員会承認後～2015年8月31日

研究期間：倫理委員会承認後～2016年3月31日

#### 4. 予定症例数

全国で 60 例。当科ではこの期間に 5 例を登録する予定。

目標症例数および設定根拠

米国での臨床試験の結果、進行再発大腸癌患者を対象とした FOLFOX4 療法における末梢神経障害の発現頻度は 82%と報告されている<sup>1)</sup>。一方で、術後化学療法における FOLFOX 療法の安全性を報告した臨床試験としては、MOSAIC 試験<sup>2)</sup>と MASCOT 試験<sup>3)</sup>があり、MOSAIC 試験で報告された Grade1 以上の末梢神経障害発現割合は 92%、MASCOT 試験においては 86%であった。既に我々のグループでは FOLFOX4 療法にクレスチンを併用した探索的研究において、末梢神経障害の発現頻度が 56% (95%信頼区間：37%～75%) であった事、そして蓄積性の神経毒性も認められなかった事を報告している<sup>4)</sup>。以上より、FOLFOX 単独群での末梢神経障害発現割合を 86%、FOLFOX+クレスチン群での末梢神経障害発現割合を 56%と仮定した時、片側有意水準 5%、検出力 80%の下で、必要となる症例数は 1 群 28 例 (合計 56 例) となる。多少の脱落を見込んで、目標症例数を合計 60 例と設定した。

A 群： FOLFOX 療法群	30 例	
B 群： FOLFOX / クレスチン療法群	30 例	合計 60 例

- 1) Goldberg RM, et al., :J Clin Oncol 22 :23-30, 2004
- 2) Andre T, et al., : J Clin Oncol 27 :3109-3116, 2009
- 3) Po-Huang LEE, et al : Asia-Pacific J Clin Oncol 5 :101-110, 2009
- 4) 柴田昌彦他：第 47 回日本癌治療学会学術集会，OS112-2，2009

#### 5. 研究実施場所

消化管・一般外科外来または病棟，外来化学療法室

#### 6. 患者選択基準・除外基準，研究に参加されなかった場合の治療について

##### 患者選択基準

- 1) 組織学的ステージⅢa, Ⅲb, 原発性結腸癌(直腸 S 状部(RS)を含む)で腺癌と診断された症例(大腸癌取扱い規約 第 7 版による)
- 2) 手術が施行され、癌遺残が R0 及び R1 の症例
- 3) 手術前に癌治療 (放射線、化学、免疫療法) が施行されていない症例
- 4) 同意取得時において年齢が 20 歳以上 80 歳以下の症例
- 5) 全身状態 (performance status ; ECOG)が、0～1 の症例
- 6) 臓器機能(臨床検査値)：登録前 2 週間以内の検査値が下記の条件を満たす症例

白血球数：  $\geq 4,000/\text{mm}^3$ ，かつ  $< 12,000/\text{mm}^3$

好中球数(ANC)：  $\geq 2,000/\text{mm}^3$

血小板数 :  $\geq 100,000 /\text{mm}^3$   
ヘモグロビン量 :  $\geq 9.0\text{g/dl}$   
血清総ビリルビン :  $< 1.5 \text{ mg/dL}$   
血清 AST および ALT :  $< 100 \text{ IU/L}$   
血清クレアチニン :  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$   
ECG 正常 (臨床上問題のない異常は可とする)

- 7) 薬剤の経口摂取が可能な症例
- 8) 本試験の被験者となることについて本人に同意説明文書を用いて説明し、文書にて同意が得られている症例.
- 9) RECIST に基づく測定可能病変を有する患者

#### 除外基準

- 1) ワルファリンカリウム、フェニトインの継続使用が必要な症例
- 2) グレード3以上の重篤な薬物アレルギーの既往のある症例
- 3) 重篤な合併症 (腸管麻痺、腸閉塞、間質性肺炎または肺線維症、コントロールが困難な糖尿病、心不全、腎不全、肝不全など) を有する症例
- 4) 妊婦・授乳婦・妊娠している可能性のある女性、妊娠の意思のある症例
- 5) 妊娠させる意思のある男性
- 6) HIV 陽性の症例
- 7) その他、臨床研究責任医師または臨床研究分担医師が本試験の対象として不相当と判断した症例

なお、上皮内癌、腺腫内癌、同時性、異時性の重複癌/多発癌を有する症例は原則として除外規準とはしない。

#### 研究に参加されなかった場合の治療について

研究に参加されなかった場合は、他の治療法 (たとえば XELOX, UFT/LV) を行う。

### 7. 期待される利益及び不利益、危険性

この「臨床試験」では、未承認薬の開発治験とは異なり、すでに厚生労働省により認められた抗がん剤を組み合わせることで大腸がんの治療を行う。この試験中に有害事象が生じた場合は、通常の保険診療の範囲内で、最善かつ必要な治療を行う。計画書に記載された有害事象の発現が想定される。しかしながら、これは実地医療と同様の程度で起こりうることであり、試験に参加したという理由で変わるものではない。逆に、計画書に記載されたとおり、減量、中止規準を設け、試験グループ内での徹底を行い、実地医療よりも頻回なモニターを行うことにより、有害事象の発現リスクを下げること、有害事象の重篤化を防ぐことが可能であると考えられる。また、データの解析は匿名化のもとで行われているため、個人情報漏洩する可能性はない。

## 8. 有害事象への対応

この試験中に有害事象が生じた場合は、通常の保険診療の範囲内で、最善かつ必要な治療を行う。

## 9. 費用について

本研究で行われる治療は通常の保険診療の範囲で行われる。患者の金銭的利益、不利益は一切生じない。

## 10. 試料の取扱い

本研究で利用する試料は特にない。

## 11. 人権への配慮と個人情報の保護

「ヘルシンキ宣言」、「臨床研究に関する倫理指針」に従って人権擁護の配慮に努める。研究に必要なデータベースの連結可能匿名化は本研究に参加しない熊谷洋一准教授のもとで行う（対応表はインターネットと接続されていないコンピューター内で厳重に管理する）。研究で得られたデータは、当院の個人情報保護責任者である病理部 田丸淳一教授のもとで厳重に管理される。データセンターあるいは研究事務局における個人情報の保護については施設共同研究の計画書参照。

## 12. 利益相反

本試験の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しない。

## 13. 知的財産権

本研究で得られた結果から特許などの知的財産権が生み出された場合、その権利は研究者に帰属する。

## 14. 対象者に理解を求め同意を得る方法

対象者に対し説明者（研究実施責任者および共同研究者）が書類（添付資料②）を用い、外来あるいは病棟のプライバシーの保たれた場所で説明する。説明時期はすべての治療の開始前とする。本研究の目的及び方法、予想される利益と不利益、研究的側面の説明、個人情報の保護、本研究に同意しなくても不利益を受けないこと、同意した場合でも随時撤回できることなどについて説明し、承諾を得た場合、本人より署名を得る（添付資料②）。

## 15. 医学上の貢献の予測

現在オキサリプラチンを使用する化学療法の特徴的な有害事象である末梢神経障害の軽減にクルスチンが有効であれば、今後の化学療法の支持療法の一助となる可能性がある。

## 16. 研究代表者，当センター研究責任者・実施者

### 研究代表者：

福島県立医科大学 医学部 器官制御外科学 教授 竹之下誠一

### 研究責任者：

埼玉医科大学国際医療センター 消化器内科 教授 柴田昌彦

### 当センター研究責任者：

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 准教授 石橋敬一郎

### 実施者：

埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	教授	石田秀行
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	崎元雄彦
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	傍島 潤
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	松澤岳晃
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	鈴木興秀
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	田島雄介
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	近 範泰