

研究課題：再発危険因子を有する Stage II 大腸癌に対する UFT/LV 療法の臨床的有用性に関する研究 に関する計画書

研究実施責任者
埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科
傍島 潤

1. 背景と根拠

1.1 対象疾患の背景

本邦では大腸癌罹患率が年々漸増しており、2020年には大腸癌罹患数は約15万人に達し、胃癌、肺癌を抜いてがん死因の第1位になると推測されている。大腸癌に対しては外科的切除が第一選択肢と考えられており、その治療成績の向上を図る目的で種々の術後補助化学療法が検討されている。

Stage II に関する治療成績として、大腸癌研究会の全国集計（1991年－1994年）では、大腸癌根治手術症例の5年生存率は、81.2%と報告されている。また、大腸癌研究会・プロジェクト研究のデータによると、大腸癌治療切除後のStage II の再発率は12.5%と報告されている。

一方、Stage II 大腸癌の中には再発高リスク要因の存在が欧米において報告されており、ASCO2004ガイドラインでは、郭清リンパ節個数12個未満、T4症例、穿孔例、低分化腺癌・印環細胞癌・粘液癌症例、ESMOガイドラインでは、T4、低分化腺癌または未分化癌、脈管侵襲、リンパ管侵襲、傍神経浸潤、初期症状が腸閉塞または腸穿孔、郭清リンパ節個数が12個未満、高CEAレベル、NCCNガイドラインでは、T4、郭清リンパ節個数12個未満、低分化癌、未分化癌、穿孔例、腸閉塞、脈管侵襲、リンパ管侵襲、断端陽性が規定されている。また、米国のSEER（Surveillance, Epidemiology, and End Results）に登録されている全米の結腸腺癌患者119,363名のデータによると、AJCC第6版におけるStage II B（T4, N0）の患者の予後は、Stage III A（T1-2, N1）よりも悪いことが報告されている[1]。

1.2 本研究の対象の標準治療について

Stage II 大腸癌に対する補助化学療法の有効性に関しては、肯定的な報告と否定的な報告がともに存在し、明確なコンセンサスは得られていない。本邦における大腸癌治療ガイドラインにおいても、「Stage II 大腸癌に対する術後補助化学療法の有用性は確立しておらず、すべてのStage II 大腸癌に対して一律に補助化学療法を適応することは妥当ではない」と記載されている。しかしながら、上記のような再発高リスクと考えられている対象に対して、前向きに検証した試験は存在せず、補助化学療法を実施するか否かは担当医師の裁量に委ねられているのが現状である。以上のことから、本研究の対象に対しては術後補助化学療法が原則的に実施されておらず、現在のところStage II 大腸癌に対する標準治療は「手術療法」と考えられる。

1.3 試験治療（UFT/LV療法）の設定根拠

Stage III 結腸癌に対する術後補助化学療法については日本におけるエビデンスは乏しいが、欧米における臨床試験の結果から、5-FU/LV、UFT/LV、capecitabine、FOLFOX4療法またはmFOLFOX6療法で、投与期間は6ヶ月が標準的治療として位置づけられている。

FOLFOXに関しては、1990年代終わり頃から2000年にかけて、2つの臨床試験が実施された。そのひとつであるStage II/III結腸癌症例を対象とした5-FU/LV（de Gramont法）とFOLFOX4のRCTであるMOSAICでは、5年DFS（67.4% vs. 73.3%、HR=0.80; 95% CI,0.68-0.93; p=0.003）および6年OS（76.0% vs. 78.5%、HR=0.80; 95% CI,0.65-0.97; p=0.023）におけるL-OHPの上乗せ効果が確認された。しかし、Stage別に見ると、StageIII結腸癌ではFOLFOX4群が5年DFSおよび6年OSにおいて有意に良好であったが、Stage II 結腸癌では5年DFSおよび6年OSにおいて有意差は認められていない[2]。

日本では、StageIII結腸癌、直腸S状部（RS）癌、上部直腸（Ra）癌を対象として、5-FU/LVとUFT/LVの非劣性を検証するJCOG0205が現在進行中である。UFT/LVは、大腸癌術後補助化学療法として経口剤が好んで用いられているわが国において頻用されている治療法であり、また、Stage II/IIIを対象としたNSABP C-06試験[3]において5-FU/LVとUFT/LVの同等性が確認されていることから、手術単独群を対照群、UFT/LV療法群を試験治療群に設定することとした。

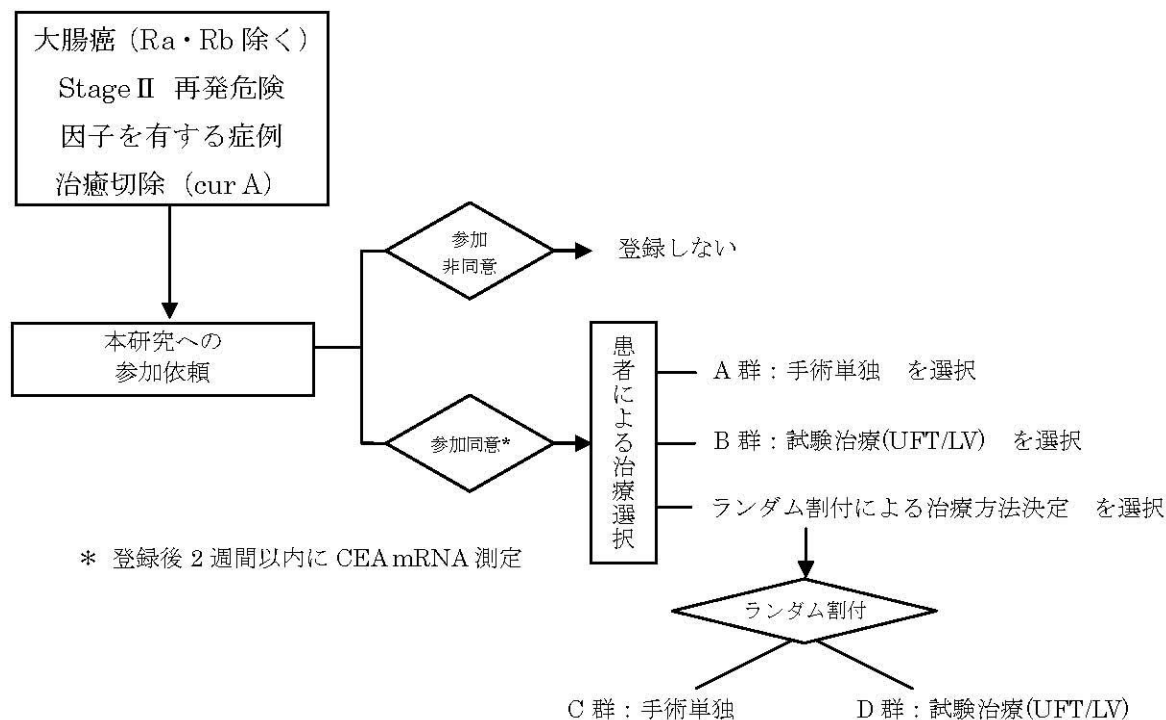
1.4 本試験の目的

以上より、今回我々は、治癒切除後のStage II 大腸癌（Ra・Rb除く）において再発高リスクと考えられる症例を対象に、手術単独に対して本邦における術後補助化学療法の標準治療の一つであり日本において最も繁用されているUFT/LV術後補助化学療法を施行し、その有用性を比較検討する。

2. 方法

試験の全体的デザイン

ランダム化による治療方法決定の選択肢を含む患者選択による非ランダム化比較試験



※登録後は選択群を変更しない。

対象となるStage II 大腸癌（Ra・Rb除く）再発高リスク症例に関しては、明らかに術後補助化学療法を

実施した方が良いというエビデンスはない。その一方で再発のリスクは高いことが明らかである。大腸癌診療ガイドラインでも「Stage II の中でも予後不良なサブグループに的を絞って補助化学療法を行う戦略は現時点では妥当」とされている[2]。また、同意取得が困難となることが予想され、ランダム化比較試験のデザインで実施しても症例登録が極めて困難になることが予想される。以上のことから、ランダム割付による治療法の決定という選択肢だけではなく、手術単独あるいは試験治療のいずれかの治療法を患者自身が選択可能とする治療法選択型の非ランダム化試験を実施することとした。解析はランダム化部分（C群vs. D群）と非ランダム化部分（A群vs. B群）を分けて実施する。非ランダム化部分（A群vs. B群）の解析にあたっては、交絡の調整として、プロペンシティスコアを用いたマッチングにより比較検討する。

統計解析および解析計画

詳細な解析計画は別途解析計画書に記載するが主な解析方針として以下のように計画する。本試験ではランダム化部分（C群・D群）と非ランダム化部分（A群・B群）の解析を別々に実施する。非ランダム化部分（A群・B群）の解析においては、交絡の調整としてプロペンシティスコアを用いたマッチングを行い各群の患者背景を出来るだけそろえた上で群間比較を行う。さらに、主要評価項目である無病生存期間の結果をもって結果を公表するが、全生存期間の解析結果も違いがないことを確認するために、全ての症例について登録後5年間の追跡調査を行い、そのデータに関する解析も行う。

3. 研究期間

登録期間：倫理委員会承認後～2015年4月

試験期間：倫理委員会承認後～2020年4月

4. 予定症例数

目標集積症例数：1720例（手術単独群 570例、UFT/LV 群 1150例）

当センター予定症例数：10例（手術単独群 5例、UFT/LV 群 5例）

5. 患者選択基準・除外規準

5.1 患者選択基準

- 1) 組織学的に大腸癌（腺癌）と診断された症例
- 2) 組織学的病期Stage II（T3-4、N0、M0）（TNM分類、UICC、第7版、2009）の結腸癌（C、A、T、D、S）および直腸癌（Rsのみ）症例である。
- 3) 以下のいずれかの因子に該当する症例
 - ・ T4
 - ・ 穿孔・穿通
 - ・ 低分化腺癌
 - ・ 粘液癌
 - ・ 郭清リンパ節個数が12個未満である
- 4) R0の手術がなされている。
- 5) 登録時年齢が20歳以上80歳以下である。

- 6) PS (ECOG) が0あるいは1である。
- 7) 対象疾患に対して手術以外の治療が行われていない。
- 8) 経口摂取可能である。
- 9) 登録前14日以内（登録日2週間前の同一曜日の検査は可）の臨床検査により主要臓器機能が保持されている。
 - ① 白血球数： $\geq 3,000/\text{mm}^3$ かつ $< 12,000/\text{mm}^3$
 - ② 好中球数： $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ③ 血小板数： $\geq 100,000/\text{mm}^3$
 - ④ ヘモグロビン： $\geq 9.0\text{g/dL}$
 - ⑤ 総ビリルビン： $\leq 2.0\text{mg/dL}$
 - ⑥ AST (GOT)： $\leq 100\text{IU/L}$
 - ⑦ ALT (GPT)： $\leq 100\text{IU/L}$
 - ⑧ 血清クレアチニン： $< 1.5\text{mg/dL}$
- 10) 術後8週以内に治療を開始できる。
- 11) 患者本人から文書による同意が得られている。

5.2 除外基準

- 1) ユーエフティ、ホリナートカルシウムに対して投与禁忌である症例。
- 2) 無病期間が5年未満の活動性の多重がんを有する（治癒した皮膚基底細胞癌と子宮頸癌、あるいは内視鏡的粘膜切除により治癒した胃癌、食道癌、大腸pM癌の症例は登録可とする）。
- 3) 重篤な術後合併症を有する（登録時に回復していない重篤な術後感染症、縫合不全、消化管出血など）。
- 4) 以下のいずれかの併存疾患がある。
 - ① コントロール不良の糖尿病
 - ② コントロール不良の高血圧症
 - ③ 肝硬変、肝不全
 - ④ 腎不全
 - ⑤ 間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫
 - ⑥ 活動性の感染症
 - ⑦ 6ヶ月以内の心不全、心筋梗塞、狭心症や著しい心電図異常
- 5) 重篤な下痢を有する。
- 6) 重篤な薬剤過敏症の既往歴を有する。
- 7) 妊婦あるいは妊娠している可能性のある女性、パートナーの妊娠を希望する男性。
- 8) 精神病または精神症状を合併しており、臨床試験への参加が困難と判断した。
- 9) その他、医師が本試験の登録には不相当と判断した。

6. 期待される利益及び不利益

本試験における化学療法は、StageⅢ結腸癌において推奨されている化学療法であるため、特に期待される不利益はない。

7. 有害事象への対応

本試験の実施に起因して、何らかの健康被害が生じた場合は、適切な治療、その他必要な措置を受けることができるように担当医師、参加施設が対応する。ただし、提供される治療には健康保険を適用し、金銭での補償は行わない。

8. 費用負担について

本試験は、大鵬薬品工業株式会社との契約下に資金の提供を受け（公財）がん集学的治療研究財団が依頼者となって実施する多施設共同臨床試験である。参加施設には、（公財）がん集学的治療研究財団より登録症例数に応じた研究費が支給される。

本試験は、通常健康保険の範囲内で行われ、試験期間中の観察・検査、使用薬剤等は患者の健康保険が適用される。

なお、通常診療範囲外の CEA mRNA 測定に要する費用は、（公財）がん集学的治療研究財団が負担する。

9. 試料の取扱い

本試験では、術後 24 時間以降の末梢血中 CEA mRNA を測定するために、採血を施行し速やかに SRL に外部測定発注とする。この時点で匿名化しており、試料廃棄時には同定不可能となっている。

10. 個人情報の取扱い

患者の識別には、患者識別コードで特定するなど第三者が直接その患者を識別できないよう十分に配慮する。すなわち、登録患者の同定や照会は、各施設で任意に付した患者識別コードと登録時に発行される施設症例番号を用いて行う。

11. 利益相反

本試験では、利害関係が想定される企業・団体からの経済的な利益やその他の関連する利害などについては、適切な利益相反マネジメントを経ているため問題はない。各施設においても、利益相反について IRB および利益相反委員会等において検討を行い、その結果を書面に残す。なお、本試験は資金提供者から独立して運営され、資金提供者が本試験の計画、実施、解析、結果の発表に関わることはない。

12. 知的財産権

本試験の結果および知的財産権は試験に参加した全施設の共有のものとする。

研究成果の公表とは学会発表および医学専門雑誌への論文掲載を指す。試験結果の公表に関しては、互いに協議し決定することとし、患者の秘密は保全する。研究成果の公表については、（公財）がん集学的治療研究財団の臨床試験審査委員会の承認を得るものとする。発表者及び執筆者については、各参加施設の登録症例数を考慮した上で、研究代表者とプロトコール調整委員等が協議し、決定する。

論文掲載は英文とする。

13 研究代表者、当センター研究責任者・実施者

<研究代表者>

東海大学 消化器外科 教授 貞廣荘太郎

<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 教授 石田秀行

<研究実施者>

| | | | |
|----------------|----------|-----|--------------|
| 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 |
| 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 (実施責任者) |
| 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 | 幡野 哲 |
| 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 |

参考文献

1) O'Connell JB. et al. : Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. : J Natl Cancer Inst, 2004; 96:1420-1425

2) Thierry Andre. et al. : Adjuvant chemotherapy with oxaliplatin, in combination with fluorouracil plus leucovorin prolongs disease-free survival, but causes more adverse events in people with stage II or III colon cancer : N Engl J Med2004; 350: 2343-51

3) Lembersky BC. et al. : Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. : J Clin Oncol. 2006; 24(13): 2059-2064