

23-B-20 高齢者転移性大腸癌の標準治療確立のための臨床研究  
～米国臨床研究グループ(NCCTG/CALGB)との共同研究

独立行政法人国立がん研究センター中央病院 濱口 哲弥

## 研究の分類・属性

外科系

## 研究の概要

### 【背景】

我が国は超高齢社会となり、世界に例を見ない速度で高齢化が進んでいる。また生活様式の西洋化に伴い、大腸癌罹患率、死亡率とも漸増している。高齢者では併存疾患や主要臓器機能の低下を含め全身状態を勘案しながら治療が行われている。通常の臨床試験では高齢者の参加割合は低いため、これら高齢者における安全性・有効性に関する十分なデータはない。複数のランダム化比較試験の統合解析では、65歳以上の患者では骨髄抑制や神経毒性などが強くでる傾向にあるが、65歳以下と比べおおむね有効性・安全性は同等であると報告されている。ただし、このようなデータは、特に全身状態が良好な高齢者のデータであり、高齢者全体に一般化することは不適切である可能性がある。

### 【研究の目的】

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指す。

### 【研究計画】

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。平成23年6月JCOG運営会議で本研究のプロトコル・コンセプトが承認され、同年度内に研究実施計画書を作成しプロトコル審査に提出する。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。附随研究として高齢者機能評価(Cancer-specific Geriatric Assessment : CSGA)およびVulnerable Elders Survey (VES-13))、患者自己評価式有害事象(patient-reported outcomes version of the CTCAE; PRO-CTCAE)の有用性、QOL調査およびバイオマーカー研究も行う。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、を予定する。また米国にて同様の試験が行われており、最終的にはこれら日米の2試験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る。

### 【期待される効果】

国内高齢患者に適した標準治療が確立できる。オキサリプラチン併用の有用性が証明されない場合は、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する。さらに米国臨床試験グループとの統合解析により、国際標準治療の確立に寄与できる。また附随研究の高齢者機能評価およびバイオマーカー研究により、高齢者ががん治療の個別化に進展することが期待できる。本附随研究では、日本語版としては初めて使用されるPRO-CTCAEおよびCSGAのfeasibility studyも兼ねており、これら評価ツールの今後の国内臨床試験への応用が期待できる。

### 【研究の進捗】

平成23年度は、当国内研究として日本の附随研究を含めた研究実施計画書を米国研究者と議論を重ねながら作成した。附随研究のひとつである患者自己評価式有害事象(PRO-CTCAE)の日本語版を作成しJCOG運営委員会にて承認された。またCancer-specific geriatric assessment (CSGA)の日本語訳が完了した。

### 【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。

## 研究経費

5,000 千円

## 研究班の組織

濱口 哲弥	独) 国立がん研究センター中央病院、 病棟医長	臨床試験プロトコール作成「高齢者大腸癌患者に対する標準的化学療法確立のための多施設共同研究の統括」
島田 安博	独) 国立がん研究センター中央病院、 消化管内科長	臨床試験プロトコール作成「高齢者大腸癌患者に対する標準的化学療法確立のための多施設共同研究」
福田 治彦	独) 国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター、センター長	臨床試験デザイン「高齢者大腸癌患者に対する標準的化学療法確立のための多施設共同研究」
柴田 大朗	独) 国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター、薬事安全管理室長	臨床試験デザイン「高齢者大腸癌患者に対する標準的化学療法確立のための多施設共同研究」
中村 健一	独) 国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター、研究推進室長	臨床試験デザイン「高齢者大腸癌患者に対する標準的化学療法確立のための多施設共同研究」
山口 拓洋	国立大学東北大学、教授	PRO-CTCAE研究のプロトコール作成「高齢者大腸癌薬物療法における患者自己評価式有害事象(PRO-CTCAE)の有用性に関する研究」
長島 文夫	杏林大学医学部、准教授	高齢者機能評価研究プロトコール作成「高齢者大腸癌薬物療法における高齢者機能評価の有用性に関する研究」
安藤 昌彦	国立大学法人京都大学、准教授	QOL研究プロトコール作成「高齢者大腸癌薬物療法におけるQOL研究」
植竹 宏之	東京医科歯科大学大学院、准教授	バイオマーカー研究プロトコール作成「高齢者大腸癌薬物療法におけるバイオマーカー研究」

## 研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標)：

世界に類をみない速度で高齢化が進んでいる我が国では、生活様式の西洋化に伴い大腸癌罹患率および死亡率ともに漸増している。通常の臨床試験では高齢者の参加割合が低いこと、これら高齢者における安全性・有効性に関する十分なデータはない。よって実臨床では、高齢者では併存疾患や主要臓器機能低下を含め全身状態を勘案しながら、すなわち現場の「さじ加減」に頼って治療が行われている現状がある。そこで本研究は高齢者大腸癌患者に対する標準化学療法の確立を目的として、JCOG 大腸がんグループによる多施設共同第Ⅲ相試験としておこなう。また米国の NCCTG/CALGB の intergroup study として同コンセプトの臨床試験がおこなわれており、最終的には米国試験と本試験の統合解析をおこなう予定である。

平成 23 年度は、本体臨床試験(ランダム化第Ⅲ相試験)、および QOL 調査、高齢者機能評価(CSGA, VES-13)、PRO-CTCAE、バイオマーカーなどの附随研究を含めた研究実施計画書を作成する。とくに CSGA と PRO-CTCAE では日本語版を作成もおこなう。現在、米国にて同様の試験が行われており、最終的にはこれら日米の 2 試験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るため、米国の研究者と協議しながら本研究実施計画書を作成する。研究実施計画書作成後に、JCOG プロトコール審査および JCOG 参加施設の IRB 審査を受ける。

平成 24 年および 25 年度は、IRB 承認が得られた施設から症例の登録を行う。登録予定数は 380 名、登録期間は 2.5 年の予定とする。

#### 第 1 年次 (到達目標)

- 1 NCCTG/CALGB グループと協議して、本体プロトコール・患者説明同意文書・CRF および NCCTG との統合解析を見込んだデータベースの作成を行い、年度内に JCOG プロトコール審査での承認および参加施設 IRB での承認を目指す。
- 2 PRO-CTCAE および高齢者総合機能評価のひとつである CSGA の日本語訳を作成する。
- 3 附随研究として、PRO-CTCAE 日本語版、高齢者総合機能評価として CSGA 日本語版と VES-13 日本語版、QOL として EQ-5D 日本語版およびバイオマーカー研究プロトコールを本体研究プロトコールに盛り込み JCOG プロトコール審査での承認および参加施設 IRB での承認を目指す。
- 4 JCOG バンキングシステムにてバイオマーカー研究の余剰検体をバンキングするための手順書を、JCOG-DC と JCOG 検体解析委員会との共同作業として作成する。

#### (年次評価時点の実績要点)

PRO-CTCAE 日本語版を作成し 9 月に JCOG 運営委員会にて承認された。また 12 月に CSGA 日本語版の作成が完了した。12 月中には本体プロトコール・附随研究プロトコール、患者説明文書および CRF 完成の目処が立ち、年内あるいは 1 月初旬に JCOG プロトコール審査に提出する予定である。

## 研究成果と考察

### 第 1 年次評価時点

切除不能高齢者大腸がん患者における標準治療確立のための研究：米国研究者と協議し、JCOG-DC の協力の下、臨床試験プロトコール、患者説明同意文書、CRF、およびすでに日本語版が存在する附随研究プロトコールが 12 月中に完成するメドがたったところである。JCOG および NCCTG 臨床試験グループとのポリシーや文化の違いから、両者を全く同一のプロトコールとすることは不可能であったが、重要なポイントはほぼ同様とすることができたと考えている。また試験治療レジメンが、すでに若年者では一般臨床で使用されているレジメンであり、様々な方法で実臨床では行われていることから、本試験プロトコール治療の投与規定の作成に際しては、その調整に多大な時間を要した。さらに統合解析を行うために必要なデータセットを作成するために、CRF 作成には NCCTG データセンターとの調整に時間を要している。また附随研究に関しては、プロトコール作成開始時点でまだ日本語訳のない高齢者総合機能評価 (CSGA) や PRO-CTCAE を行うために、日本語版の作成のための時間が必要であった。

## 倫理面への配慮

ヘルシンキ宣言及び「臨床研究に関する倫理指針」に従って、研究実施計画書を作成する。

研究実施計画書の作成時には、①研究を実施する地域社会との連携、②社会的・科学的価値、③科学的妥当性、④適正な被験者選択、⑤適切なリスク・ベネフィットバランス、⑥第三者による独立した審査、⑦インフォームド・コンセント、⑧候補者および被験者の尊重、の臨床研究における 8 つの倫理要件に十分に配慮する。

説明文書には、①病状に関する説明、②臨床試験であること、③本臨床試験のデザイン及び根拠、④プロトコール治療の内容、⑤プロトコール治療により期待される効果、⑥予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について、⑦費用負担と補償、⑧代替療法、⑨予想される利益と可能性のある不利益について、⑩病歴の直接閲覧について、⑪同意拒否と同意撤回、⑫人権保護、⑬データの二次利用、⑭質問の自由、について十分な説明を記載する。

研究実施計画書の完成後、JCOG プロトコール審査委員会で審査を受け、承認された後に各施設の倫理審査委員会にて審査を受ける。

## 本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

### (雑誌論文)

1. Watabe I, A, Saito Y, Suzuki T, Tada M, Ukaji M, Maekawa K, Kurose K, Kaniwa N, Sawada J, Kawasaki N, Yamaguchi T, Nakajima E, T, Kato K, Yamada Y, Shimada Y, Yoshida T, Ura T, Saito M, Muro K, Doi T, Fuse N, Yoshino T, Ohtsu A, Saijo N, Hamaguchi T, Okuda H, Matsumura Y. Genetic polymorphisms of FCGRT encoding FcRn in a Japanese population and their functional analysis. *Drug Metab Pharmacokinet* 25(6): 578-587, 2011
2. Maekawa K, Hamaguchi T, Saito Y, Tatewaki N, Kurose K, Kaniwa N, Nakajima TE, Kato K, Yamada Y, Shimada Y, Yoshida T, Kamatani N, Ura T, Saito M, Muro K, Fuse N, Yoshino T, Doi T, Ohtsu A, Saijo N, Sawada JI, Okuda H, Matsumura Y. Genetic variation and haplotype structures of the glutathione S-transferase genes, GSTA1 and GSTA2, in Japanese colorectal cancer patients. *Drug Metab Pharmacokinet* 26(6): 646-658, 2011
3. Hirashima Y, Yamada Y, Tateishi U, Kato K, Miyake M, Horita Y, Akiyoshi K, Takashima A, Okita N, Takahari D, Nakajima T, Hamaguchi T, Shimada Y, Shirao K. Pharmacokinetic parameters from 3-Tesla DCE-MRI as surrogate biomarkers of antitumor effects of bevacizumab plus FOLFIRI in colorectal cancer with liver metastasis. *Int J Cancer* 130(10): 2359-2365, 2012
4. Okazaki S, Ishikawa T, Iida S, Ishiguro M, Kobayashi H, Higuchi T, Enomoto M, Mogushi K, Mizushima H, Tanaka H, Uetake H, Sugihara K. Clinical significance of UNC5B expression in colorectal cancer. *Int J Oncol* 40(1): 209-216, 2012
5. Hasegawa Y, Kawaguchi T, Kudo A, Ando M, Shiraishi J, Isa S, Tsuji T, Tsujino K, Ou SH, Nakagawa K, Takada M. Ethnic difference in hematological toxicity in non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy: A pooled analysis on Asian vs. non-Asian in phase II and III clinical trials. *J Thorac Oncol* 6: 1881-1888, 2011
6. Kawaguchi T, Ando M, Kubo A, Takada M, Atagi S, Okishio K, Asami K, Matsumura A, Tsujino K, Ou SH, Sasaki H. Long exposure of environmental tobacco smoke associated with activating epidermal growth factor receptor mutations in never-smokers with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 17: 39-45, 2011
7. 中村健一. 高齢者がん患者に対する臨床試験の現状と意義. *腫瘍内科* 8(3): 193-199, 2011
8. 濱口哲弥. 高齢者大腸がんに対する薬物療法. *腫瘍内科* 8(3): 222-229, 2011

### (学会発表)

1. Uetake H. High pathological response of liver metastasis from colorectal cancer by bevacizumab plus FOLFOX therapy. 8<sup>th</sup> international symposium on minimal residual cancer. 2011.9.21, Osaka
2. 野村久祥、臼井浩明、吉田 正、北村 浩、廣川 智、高須充子、長島文夫、篠原高雄、永井 茂、古瀬純司. 高齢者におけるソラフェニブ投与症例の臨床的検討. 第49回日本癌治療学会学術集会.
3. 廣川 智、北村 浩、長島文夫、高須充子、野村久祥、古瀬純司. 担癌患者における静脈血栓塞栓症 (VTE) の検討. 第49回日本癌治療学会学術集会.

### (その他)

1. 長島文夫. 大腸がん薬物療法例での高齢者総合的機能評価の実際. 第 42 回武蔵野消化器病談話会. 平成 23 年 10 月 15 日. ホテルグランドパレス. 東京
2. 長島文夫. 大腸癌の薬物療法—高齢者に対する評価を組み込んだ治療戦略—. トポテシン学術講演会. 平成 23 年 11 月 22 日. ヒルトンホテル名古屋. 名古屋