

総括報告書

JCOG0205:「Stage III の治癒切除大腸癌に対する術後補助化学療法としての 5-FU+I-LV 静注併用療法と UFT+LV 錠経口併用療法とのランダム化第 III 相比較臨床試験」

作成日:2018 年 4 月 17 日

研究事務局:濱口哲弥(埼玉医科大学国際医療センター)

島田安博(高知医療センター)

研究代表者:森谷宜皓(元国立がん研究センター中央病院)

島田安博(高知医療センター)

グループ代表者:金光幸秀(国立がん研究センター中央病院)

0. 試験概要

- 試験の目的:Stage III 結腸・直腸癌(下部直腸(Rb)を除く)の治癒切除患者を対象として、術後補助化学療法の標準治療である 5-FU+I-LV 静注併用療法に対する UFT+LV 錠経口併用療法の非劣性を無病生存期間において検証する。
- 対象:Rb を除く Stage III 結腸・直腸腺癌(大腸癌取扱規約第 6 版)。D2/D3 郭清を含む大腸切除術にて R0 手術施行。年齢 20 歳以上 75 歳以下。PS(ECOG):0、1。術後 9 週以内に術後補助化学療法開始。文書による同意が得られている。
- 治療の概要:

A 群(5-FU+I-LV 点滴静注群)

I-LV 250 mg/m²/day を 2 時間で静脈内投与し、I-LV 点滴開始 1 時間後に 5-FU 500 mg/m² を静脈内投与する。週 1 回で、6 回(1 日目、8 日目、15 日目、22 日目、29 日目、36 日目)投与した後、14 日間の休薬期間を設ける。前コースで 6 回目の投与日から 21 日後に投与を再開する(1 コース=8 週間)。計 3 コースの投与を行う。

B 群(UFT+LV 経口群)

1 日に UFT カプセル 300 mg/m² 及び LV 錠 75 mg を 28 日間経口投与した後、7 日間の休薬期間を設ける。1 日量の UFT と LV を 3 回に分けて(約 8 時間ごと)に内服する。(1 コース=5 週間)。計 5 コース行う。

- Primary endpoint:無病生存期間※
- Secondary endpoints:全生存期間、有害事象発生割合
- 予定登録数:1,100 人、登録期間:3 年 10 か月、追跡期間:登録終了後 5 年

※ 無病生存期間のイベントの定義:死亡、再発、二次がん(Carcinoma in situ や粘膜内癌は二次がんに含まない。)

1. 背景

日本では、近年生活様式の欧米化に伴い大腸癌罹患率が年々漸増している。1997 年度の大腸癌による死亡数は 49,739 人(全悪性新生物における 12.1%)、大腸癌の年間罹患数は 79,404 人(128.6 人/人口 10 万対)であった。2015 年のがん罹患患者数の推計では、大腸癌(結腸癌+直腸癌)患者数は約 17 万人におよび、胃癌、肺癌を抜いて第 1 位となると予測されている。一方、欧米先進国においても大腸癌は肺癌に次いで癌による死因の第 2 位であり、世界的にみても大腸癌の予防・早期診断・治療法の開発は非常に重要な課題である。

大腸癌の治療において主軸となる治療法は外科手術であり、1985 年度の全国大腸癌登録によると Stage II および Stage III の 5 年生存割合は結腸癌で 79.6%、65.8%、直腸癌で 74.6%、52.9%と Stage III の予後が不良である。また、直腸癌は部位によってその予後は大きく異なり、直腸 S 状部(Rs)は S 状結腸癌と

同様の予後であるが、下部直腸(Rb)は最も予後が悪い。このため、予後不良の StageⅢ患者の治療成績向上を目的として一般に術後補助化学療法が実施されている。しかしながら、国内においては経口抗癌剤の利便性が強調され、基本となる静注療法との十分な比較検討なしに頻用され、臨床的有用性が検証されているとはいえない状況であった。そこで、本試験では予後の異なる Rb を除いた、Stage Ⅲ 結腸・直腸癌患者を対象とし、日本で開発された経口抗癌剤による術後補助化学療法 UFT+LV(試験治療群)が欧米での標準的術後補助化学療法として行われている静注療法 5-FU+I-LV(標準治療群)に対して無病生存期間において非劣性であることを検証する比較試験を行うことを計画した。

2. 試験経過

2003 年 2 月 17 日より登録を開始し、2006 年 11 月 17 日までに 47 施設から 1,101 人の患者が登録された。予定登録数の半数が得られた 2005 年前期モニタリングのデータを用いて、2005 年 10 月 17 日に第 1 回目の中間解析が行われ効果・安全性評価委員会より登録継続が承認された。また登録終了後すべての登録患者のプロトコル治療が終了した 2007 年後期モニタリングのデータを用いて、2008 年 3 月 1 日に第 2 回中間解析が行われ、効果・安全性評価委員会より試験継続が承認された。

プロトコル改訂は計 4 回行われ、その内容は以下のとおりである。

第 1 回(2003 年 5 月 22 日承認):登録前評価の腫瘍マーカー評価期間の変更

第 2 回(2003 年 10 月 27 日承認):ロイコボリン発売に伴い説明同意文書の変更

第 3 回(2006 年 12 月 18 日承認):登録期間の延長

3. 登録状況

登録ペースは、当初予測したペースより若干遅れ、当初の予定登録期間より約 9 か月延長し終了した。施設毎の患者登録数は、国立がん研究センター中央病院から 237 人、国立がん研究センター東病院から 73 人と多くの登録が得られた一方、17 施設からは患者登録が 0 あるいは 1 桁であり、複数回の施設入替を行うことで登録促進を図った。

登録時不適格が 9 人(腫瘍占居部位が Rb にまたがる:3 人、虫垂がんであった:1 人、病理報告書発行前の登録:1 人、N4(+)で Stage IV:1 人、根治度 B:1 人、登録前検査結果が不適格:1 人、前治療歴に子宮がんのために 5-FU 使用:1 人)であった。同時期に行っていた JCOG0212(臨床病期 II、Ⅲ の下部直腸癌に対する神経温存 D3 郭清術の意義に関するランダム化比較試験)の適応となる腫瘍占居部位 Rb の登録が 3 例あり、試験開始時には適格性の混乱があったが、班会議での注意喚起により以後はこのような不適格例はみられなかった。以上、登録上の大きな問題はなかったと考えている。

登録された患者のうち 15 人が術後化学療法を受けなかった。一方、9 人の不適格例のうち 7 人が割り付けられた治療を受けた。

そこで ITT policy に従って、有効性評価と安全性評価にそれぞれ 1,092 人と 1,084 人にて解析を行った。

4. 背景因子

登録患者の年齢中央値は 61 歳であり、割り付け因子である主占拠部位(結腸/直腸)、組織学的リンパ節陽性個数(3 個以下/4 個以上)を含め、その他にも性別、PS、主占拠部位(虫垂/上行結腸/横行結腸/下行結腸/S 状結腸/RS/Ra)、術式、リンパ節郭清度、主な組織型、組織学的深達度、組織学的切除断端、組織学的根治度、組織学的病期は、両群ともバランス良く割り付けられていた。腫瘍占居部位に関しては、結腸、直腸 S 状部(Rs)、上部直腸の割合は米国で同様のデザインで行われた NSABP C-06 試験と同様であった。Body mass index(BMI)が 25 未満の患者が 80%以上を占めており、米国と比べると手術成績のよい BMI の低い患者の割合が多い結果であった。また、転移陽性リンパ節転移個数が 3 個以下の患者が 73%であり、NSABP C-06 試験の約 70%(StageⅢ 期の)とほぼ同様であった。本試験でのリンパ節郭清程度

に関しては、国内の大腸がん治療専門施設の手術の標準である D3 郭清が 75%を占めていた。

5. 治療経過

プロトコルで規定した術後補助化学療法を完了した患者は A 群 439 人(80%)B 群 423 人(77%)と同等であった。術後補助化学療法の中止理由の大半は事前に想定された有害事象中止であり A 群 71 人(13%)と B 群 92 人(17%)と同等であり、頻度も想定範囲内であった。術後補助化学療法のコンプライアンスは比較的良好であり、治療期間中の死亡は両群とも認められなかった。また、本試験ではプロトコル治療後の後治療を規定しておらず、再発後の後治療も含めて全体で A 群 157 例、B 群 157 例において後治療が行われており、その中でプロトコル治療完了後再発なく後治療が行われたのは各群 2 例と、ともに両群で差はなかった。

6. プロトコル遵守

本試験におけるプロトコル逸脱は次のとおりである。投与時期および投与量の違反は A 群で 2 人、B 群で 0 人、逸脱は A 群 60 人(うち 3 人は臨床的に妥当)、B 群 74 人(うち 2 人は臨床的に妥当)であった。延期規定および休薬規定の不遵守は、A 群 70 人(うち 9 人は臨床的に妥当)、B 群 103 人(うち 1 人は臨床的に妥当)と B 群に多い傾向にあった。減量規定不遵守は、A 群 52 人(うち 7 人は臨床的に妥当)、B 群 37 人(うち 1 人は臨床的に妥当)であった。投与時期・投与量および延期・休薬規定不遵守は B 群(経口群)に多い傾向にあったが、減量規定不遵守は A 群(静注群)に多い傾向にあった。

中止規定の不遵守は A 群 28 人(うち 5 人は臨床的に妥当、うち 1 人は逸脱して完了)、B 群 25 人(うち 4 人は臨床的に妥当)であった。

以上、治療開始規準、治療休止、減量規準不遵守に関連したものがほとんどであり、幸い安全性や有効性に直接影響するものはなかったと考える。なお、プロトコル不遵守例の頻度について、施設間差は認められておらず、一部の施設に集中するという事実は認められなかった。

7. 安全性

毒性は、NCI-CTC v2.0 で評価した。Grade 3/4 の好中球減少は A 群で多く、T.Bil 上昇を伴わない Grade 3/4 の AST/ALT 上昇は B 群が多かった。Grade 3/4 の AST/ALT 上昇は NSABP C-06 試験では報告されていなかった。本試験では、B 群において Grade 3/4 の AST/ALT 上昇をきたした患者のほとんどで、発熱や黄疸、全身倦怠などの通常の肝機能異常で認められる所見はなく、無症状であったため、直ちに内服中止を行い、経過観察のみで対応し、臨床的に問題となるようなことはなかった。その後、検査値異常や全身状態に問題がないことを確認し、減量して再開した。また、下痢や悪心・嘔吐などの消化器毒性は両群でほぼ同等であった。治療関連死亡および早期死亡は認めなかった。

二次がんは両群で 91 例にみられた。A 群で 53 例(9.7%)、B 群で 38 例(7.0%)であり、主ながん種は大腸癌 22 例、胃癌 17 例、乳癌 11 例、肺癌 10 例、前立腺癌 8 例であった。

8. 有効性

本試験では、有効性の primary endpoint として無病生存期間(DFS)を設定し、両群の 5 年無病生存割合(5 年 DFS)が 75%、B 群の A 群に対する 5 年無病生存割合(5 年 DFS)の差が 5%を超えて劣っていないかどうかに対応するハザード比(HR)としての非劣性マージンを 1.27 とし、A 群に対する B 群の HR の 90%信頼区間の上限が 1.27 を下回るかどうかを検証した。

全適格例の観察期間中央値が 72.0 か月の時点で最終解析が行われた。A 群で 546 例中 157 例、B 群で 546 例中 159 例で再発、二次がん、または死亡が確認されていた。3 年 DFS は A 群で 79.3%、B 群で 77.8%であり、5 年 DFS は A 群 74.3%、B 群で 73.6%であった。A 群に対する B 群の DFS における HR は

1.016 (91.3% CI: 0.838-1.232) であり、A 群に対する B 群の非劣性が証明された (one-sided $P_{\text{non-inferiority}}=0.0236$)。

DFS におけるサブグループ解析を、年齢 (69 歳以下 vs. 70 歳以上)、BMI (25 未満 vs. 25 以上)、腫瘍の局在 (結腸 vs. 直腸 S 状部 (Rs) vs. 上部直腸)、リンパ節郭清度 (D2 vs. D3)、転移陽性リンパ節個数 (3 個以下 vs. 4 個以上)、TNM-7 版分類 (IIIA vs. IIIB vs. IIIC)、組織型 (高分化型 vs. 中分化型 vs. その他) で行った。B 群は、より転移陽性リンパ節個数の多い群で DFS が良好となる傾向にあった。その他は概ね両群で同等であった。

また DFS における両群合わせた Stage 別のサブグループ解析の結果をみると、大腸癌取扱い規約第 6 版による Stage IIIa と Stage IIIb の DFS の差より、UICC-TNM 分類 第 7 版における Stage IIIA/B/C の DFS の差のほうが、より大きな差が認められた。UICC-TNM 分類 第 7 版における IIIA 期、IIIB 期、IIIC 期それぞれの 3 年 DFS は 91.6%、79.7%、62.6% であり、5 年 DFS は 90.4%、74.1%、58.9% であった。

最終解析時に A 群 546 例中 77 例が、B 群 546 例中 81 例が死亡していた。A 群および B 群の 3 年生存割合はそれぞれ 94.5% と 93.9% であり、5 年生存割合はそれぞれ 88.4% と 87.5% であった。OS における A 群に対する B 群の HR は 1.055 (95% CI: 0.772-1.442) であった。

9. 考察

<有効性>

本試験の仮説は、「試験治療である UFT+LV 経口療法が、標準治療である 5-FU+I-LV 静注療法に無病生存期間で許容範囲 (ハザード比 1.27) を超えて劣らない」であり、この仮説が検証され、かつ安全性の secondary endpoint である有害事象発生割合が B 群 (UFT+LV 療法) で A 群 (5-FU+I-LV 療法) より大きく劣らない場合、経口剤であることの利便性から、試験治療である UFT+LV 療法による術後補助化学療法が 5-FU+I-LV 療法に劣らない可能性のある治療オプションと判断することと規定していた。最終解析における HR は 1.016 (91.3% CI: 0.838-1.232、 $P_{\text{non-inferior}}=0.0236$) であり、HR の 91.3% CI 上限値は当初設定した許容ハザード比 1.27 を下回っており、primary endpoint である DFS において、B 群の A 群に対する非劣性を証明することができた。この結果より、UFT+LV を用いた術後補助化学療法を推奨できると結論づけられた。

本試験におけるサブグループ解析においては、すべての割付調整因子において A 群 (5-FU+I-LV 療法) と B 群 (UFT+LV 療法) に明らかな差は見られなかった。一方、転移陽性リンパ節転移個数が多い例では B 群 (UFT+LV 療法) が A 群 (5-FU+I-LV 療法) より良好な傾向があり、その原因としては持続投与法と同様の薬理作用を有する UFT+LV 療法が急速静注投与法と比べて有効性において優れた傾向があると考えられた。転移陽性リンパ節転移個数が多い例では、持続投与法や併用療法などより強力なレジメンを今後検討することが必要である。

<安全性>

本試験で報告された有害事象は想定範囲内であった。A 群 (5-FU+I-LV 療法) で報告された Grade 3 以上の有害事象は好中球減少が多く、B 群 (UFT+LV 療法) では AST/ALT 上昇が多かった。ただし、本試験での B 群 (UFT+LV 療法) における Grade 3 以上の AST/ALT 上昇は、米国で行われた NSABP C-06 試験より格段に多く、また日米で行われた切除不能例を対象とした UFT+LV 療法の第 II 相試験と比較しても格段に多かった。これは人種差および術後、たとえば全身麻酔後の全身状態の変化によるものが原因と考えられた。両群の試験治療完遂割合は同等であった。また治療関連死亡や早期死亡もみられなかった。

<一般化可能性>

本試験は Rb を除く Stage III 結腸直腸癌における静注 5-FU+I-LV に対する経口 UFT+LV の無病生存期間における非劣性を検証する試験であった。本試験で静注 5-FU+I-LV に対する経口 UFT+LV の非劣性が検証され、国内標準術式である D2/D3 郭清を行うことで、フッ化ピリミジン単独による術後補助化学

療法でも、Stage III の 3 年無病生存割合は 78.6%、5 年生存割合は 87.9%と良好な結果であることが示された。

一方、欧米で実施された第 III 相試験である MOSAIC 試験および NSABP C-07 試験の結果に基づいて、フツ化ピリミジンとオキサリプラチンの併用療法である FOLFOX(5-FU/LV+オキサリプラチン)療法が国際的な標準術後補助化学療法と見做されるようになった。しかしながら、オキサリプラチンを用いた術後補助化学療法を行う場合、遷延する末梢神経障害は患者の QOL を低下させ臨床的に重大な問題となっている。よって本試験の結果から、フツ化ピリミジン単独による術後補助化学療法でも良好な 3 年無病生存割合、5 年生存割合が示されたため日本のすべての Stage III 患者に対してオキサリプラチン併用療法は標準とはなり得ないと考えられた。

5-FU/LV(静注)、UFT+LV(経口)およびカペシタビン(経口)からなるフツ化ピリミジン単独による術後補助化学療法は、オキサリプラチンの組み合わせの導入前から行われていた。なかでも経口フツ化ピリミジンは、日本においてはその利便性から長年にわたって術後補助化学療法として広く使用されてきた。本試験で用いた UFT+LV 療法は本試験が患者登録中に国内承認となったが、薬価という点で 5-FU/LV およびカペシタビン療法の約 2 倍であり、医療経済的な観点より、JCOG 大腸がんグループでは UFT+LV を標準治療とすることは許容できないと判断した。一方、カペシタビンは、X-ACT 試験で、5-FU/LV に対する非劣性が示され、かつ統計的に有意ではないが、無病生存期間および全生存期間は静注 5-FU/LV よりも優れていた。従って、カペシタビンは新たな標準経口化学療法薬となったが、一部の患者は、手足の皮膚反応などの有害事象のためにカペシタビンを使用することを躊躇していた。

10. 結論と今後の方針

D2/D3 郭清を行った Stage III 結腸癌に対して、術後補助化学療法として UFT+LV 療法を行う本試験治療は、標準治療の 5-FU+LV 療法に対して無病生存期間における非劣性が証明され、その使用は推奨される。

本試験の結果を受けて、次期臨床試験として術後補助化学療法としての S-1 療法の有用性を検証する試験が実施された。その際の標準療法は本試験の結果から UFT+LV 療法とすべきであるが、前述のように高薬価という点で他試験において標準治療としての地位が確立したカペシタビン療法を次期試験の標準治療とせざるを得ず、S-1 療法のカペシタビン療法に対する術後補助化学療法としての有用性を検証する第 III 相試験(JCOG0910)を行うこととした。

本試験の結果は論文化され、European Journal of Cancer, 50, (2014), 2231-40 にて公表された¹。最初の投稿先である Lancet Oncology では、既報に NSABP C-06 試験があり、新規性に乏しいという理由で reject され、系列の Eur J Cancer であれば fast track で採択するとの判断であった。Eur J Cancer の査読では特に意見はなく採択された。

11. その他の考察

本試験の 5 年生存割合は 88%と米国で同様の試験デザインで行われた NSABP C-06 試験での Stage III の 5 年生存割合 70%と比べて良好であった。この成績の違いは、D2/D3 リンパ節郭清により微小遺残腫瘍細胞が取り除かれること、さらには術後標本を病理医により正確に評価することができることによるものが大きいと考えられた。他には、術後のフォローアップの間隔を最初の 2 年では 4 か月と通常よりも細かくしたことで、より早期に CT 検査にて再発病変を検出することで手術がなされ根治が得られていることも要因であると考えている。さらに術後のフォローアップにて重複癌を発見して根治に至らせていることも重要である。本試験では NSABP C-06 試験に比べて重複癌が少し多い傾向にあった(8.3% vs. 6.9%)。以上、手術手技の差、術後フォローアップが密であることが本試験での 5 年生存割合が良好であった要因であると考えている。

本試験は JCOG 大腸がんグループ創立(2001 年)直後に計画された 2 試験(JCOG0205、JCOG0212)

のうちの 1 試験であり、臨床試験をグループとしても試験的に実施し、適切な臨床試験を運営できる試金石としての試験であった。したがって、本試験は先行する NSABP C-06 の確認試験の性格を持つものであった。一方、JCOG 初の 1,000 例以上の大規模 RCT であり、JCOG や国内試験としては画期的であったが、国際的には新規の知見を得ることを目指した研究とはみなされず、一流雑誌への掲載などが実現できなかった。さらにその後、いろいろな薬剤や併用療法が出現し、世界や国内の実臨床の変更に繋げることができなかった。

しかしながら、国内大腸がん手術成績が海外と比較して同じ術後補助療法であっても大きく予後が異なる事実を国内研究者、特に外科医に認識させることにより、術後補助療法の RCT において基本治療である外科治療が重要であることを明確にしたという点は大きな貢献であった。これにより海外試験結果の外挿についても手術手技の違いを意識して論文を吟味することが必要であるという意識を植え付け、日常診療への RCT 結果の導入についても十分に議論を尽くす機運を作ることができた。本試験は positive trial ではないが、このような意味で国内における術後補助療法の RCT を展開するうえでベンチマーク的な意義を有する極めて重要な貢献をしたと考えている。

以上

文献

1. Shimada Y, Hamaguchi T, Mizusawa J, Saito N, Kanemitsu Y, Takiguchi N, Ohue M, Kato T, Takii Y, Sato T, Tomita N, Yamaguchi S, Akaike M, Mishima H, Kubo Y, Nakamura K, Fukuda H, Moriya Y. Randomised phase III trial of adjuvant chemotherapy with oral uracil and tegafur plus leucovorin versus intravenous fluorouracil and levofofolinate in patients with stage III colorectal cancer who have undergone Japanese D2/D3 lymph node dissection: final results of JCOG0205. *Eur J Cancer*. 2014;50(13):2231-40.