

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：超高齢者社会における治癒困難な高齢切除不能進行再発大腸癌患者に対する標準治療確立のための研究
2. 研究開発代表者：濱口 哲弥（国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院消化管内科）
3. 研究開発の成果

高齢者大腸癌の罹患率、死亡率は年々増えているが、高齢者に限定した臨床試験はほとんど実施されてこなかったため、高齢者の大腸癌の標準治療は確立していない。本研究では、高齢者のみを対象としたランダム化第 III 相試験を実施することで、高齢者においても若年者と同様にオキサリプラチンを併用することの有用性があるか否かを検証することが主目的である。本試験の対象は、切除不能大腸癌と診断された高齢者（70-74 歳かつ PS2、または 75 歳以上かつ PS0-2）とし、「フルオロピリミジン+ベバシズマブ（BEV）療法」を標準治療と設定し、試験治療である「フルオロピリミジン+オキサリプラチン+BEV 療法」の無増悪生存期間における優越性を検証する。予定登録患者数は 270 名、登録期間 8 年、追跡期間 2 年を予定している。さらに附随研究として高齢者機能評価（GA）として VES-13 を治療前に評価するとともに、QOL 評価として EQ-5D を治療前、治療開始 3 か月後、6 か月後、9 か月後、12 ヶ月後に評価を行う。このような研究により高齢者の切除不能進行大腸癌に対する国際的標準治療が確立できると考えている。

本試験は JCOG 大腸がんグループ 55 施設が参加して平成 24 年 9 月より平成 28 年 3 月までに 160 例まで登録が進んだ。しかしながら予定登録症例数の 390 例までは依然として厳しい状況であるため、試験デザインを見直し、高齢者試験に合わせた適格条件の至適化、パワーを 0.8 から 0.7 に緩めることにより予定登録数を 250 名に変更することとしプロトコール改訂作業をおこなっている。改訂プロトコールが承認されれば 2 年程で登録が完遂する予定である。

これまでの登録例の患者背景は 70 歳～74 歳かつ PS 2 が 7.6%、80 歳以上が 55%、85 歳以上が 13.6% の登録である。PS 2 が全体で 10.6%であり、一般の切除不能進行再発大腸癌を対象とした N016966 などの PS 2 の登録が 1%であることと比べると、vulnerable な患者の比率が高い構成になっている。治療経過では、有害事象の発現割合は非高齢者を対象とした臨床試験と同様であり、また中止理由の内訳では、現時点では中止例は 30 例と少ないものの、無効中止と有害事象中止の比が 3:1 であり、これはプロトコール治療が本試験の対象に対して tolerable であることを示している。対照群と試験治療群の両群を合わせた有効性評価では、primary endpoint の無増悪生存期間中央値は 10.1 ヶ月と前述の N016966 試験の PFS9.4 ヶ月と同等であり、また全生存期間中央値は 19.6 ヶ月と非高齢者試験に遜色のない結果が得られている。登録後は、患者が安全に治療を受けられるよう、また試験参加により不利益を被ることがないように十分に配慮しており、年 2 回の定期モニタリングにて試験実施における問題点がないかことを検討したところ、有害事象発生割合、特に重篤な有害事象発生割合は想定範囲内であることを確認した。

高齢者大腸癌化学療法の個別化に資する高齢者機能評価スクリーニング・ツールの選定をめざして VES-13 を用いた本体研究に対する付随研究を継続している。一方、高齢者癌治療では、若年者に比べると、生存期間の延長効果は小さくなる一方で、有害事象出現頻度および程度が高くなる傾向にあるため、リスク/ベネフィット・バランスが小さくなるとされている。そのため本試験では QOL 評価として、本試験では EQ-5D を用いており、EQ-5D を治療前、治療開始 3 か月後、6 か月後、9 か月後、12 か月後に評価する。QOL 研究事務局では、登録患者のプロトコール治療の進捗に合わせて QOL 調査票を施設に送付し回収する。また QOL 調査票の提出がない場合の施設への督促をおこない、欠測データを最小化するための管理を行っている。