

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業  
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control
- 研究開発課題名： (日本語) 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  
(英語) Study for Establishment of Standard Treatment for Elderly Patients with Unresectable or Recurrent Metastatic Colorectal Cancer in the Super-aged Society
- 研究開発担当者 (日本語) 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  
医長 濱口哲弥
- 所属 役職 氏名： (英語) Tetsuya Hamaguchi, Medical director, Gastrointestinal Medical  
Oncology Division, National Cancer Center Hospital
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 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
- 開発課題名： (英語) Study for Establishment of Standard Treatment for Elderly Patients with Unresectable or Recurrent Metastatic Colorectal Cancer in the Super-aged Society
- 研究開発分担者 (日本語) 名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター  
准教授 安藤昌彦
- 所属 役職 氏名： (英語) Masahiko Ando, Associate Professor, Center for Advanced Medicine and  
Clinical Research, Nagoya University Hospital
- 研究開発分担者 (日本語) 杏林大学医学部 内科学腫瘍科 准教授 長島文夫
- 所属 役職 氏名： (英語) Fumio Nagashima, Associate Professor, Department of Medical  
Oncology, Kyorin University Faculty of Medicine

研究開発分担者 (日本語) 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  
医員 高島淳生

所属 役職 氏名 : (英 語) Atsuo Takashima, staff, Gastrointestinal Medical Oncology  
Division, National Cancer Center Hospital

研究開発分担者 (日本語) 群馬県立がんセンター 消化器外科 部長 尾嶋 仁

所属 役職 氏名 : (英 語) Hitoshi Ojima, Chief Director, Gastroenterological Surgery Division,  
Gunma Prefectural Cancer Center

研究開発分担者 (日本語) 千葉県がんセンター 消化器内科 部長 傳田忠道

所属 役職 氏名 : (英 語) Tadamichi Denda, Head, Division of Gastroenterology,  
Chiba Cancer Center

研究開発分担者 (日本語) 愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部 部長 室 圭

所属 役職 氏名 : (英 語) Kei Muro, Director & Chief, Department of Clinical Oncology,  
Aichi Cancer Center Hospital

研究開発分担者 (日本語) 東京医科大学 消化器・小児外科学分野 教授 勝又健次

所属 役職 氏名 : (英 語) Kenji Katsumata, Professor, Department of Gastrointestinal and  
Pediatric Surgery, Tokyo medical university

研究開発分担者 (日本語) 横浜市立大学附属市民総合医療センター 消化器病センター 准教授  
大田貢由

所属 役職 氏名 : (英 語) Mitsuyoshi Ota, Associate Professor, Gastroenterological Center,  
Yokohama City University Medical Center

研究開発分担者 (日本語) 平塚市民病院 消化器外科 部長 山本聖一郎

所属 役職 氏名 : (英 語) Seiichiro Yamamoto, Head of Division, Division of Gastrointestinal  
Surgery, Hiratsuka City Hospital

研究開発分担者 (日本語) 大阪急性期・総合医療センター 消化器外科 副部長 小森孝通

所属 役職 氏名 : (英 語) Takamichi Komori, Deputy director, Department of Surgery,  
Osaka General Medical Center

研究開発分担者 (日本語) 学校法人大阪医科大学 化学療法センター センター長 後藤昌弘

所属 役職 氏名 : (英 語) Masahiro Goto, Associate Professor & Director, Cancer Chemotherapy  
Osaka Medical College

研究開発分担者 (日本語) 医療法人 薫風会 佐野病院 消化器がんセンター センター長  
小高雅人

所属 役職 氏名: (英語) Masahito Kotaka, Director, Sano hospital Gastrointestinal  
cancer center

研究開発分担者 (日本語) 地方独立行政法人広島市立病院機構 広島市立安佐市民病院 外科 部長  
吉満政義

所属 役職 氏名: (英語) Masanori Yoshimitsu, Director of representation,  
Department of Surgery, Hiroshima City Hospital Organization,  
Hiroshima City Asa Citizens Hospital

研究開発分担者 (日本語) 高知医療センター 腫瘍内科 医長 根来裕二

所属 役職 氏名: (英語) Yuji Negoro, Head Physician, Department of Medical Oncology,  
Kochi Health Sciences Center

研究開発分担者 (日本語) 熊本大学大学院生命科学研究部消化器外科学 教授 馬場 秀夫

所属 役職 氏名: (英語) Hideo Baba, Professor, Department of Gastroenterological Surgery,  
Graduate School of Medical Science, Kumamoto University

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### 総括研究報告書

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

研究代表者: 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 濱口哲弥

本研究の目的は、高齢の切除不能進行大腸癌患者に対する標準治療の確立である。  
高齢者大腸癌患者を対象に、フルオロピリミジン+ベバシツマブ療法に対する、試験治療のフルオロピリ  
ミジン+オキサリプラチン+ベバシツマブ療法の無増悪生存期間における優越性を、JCOG 大腸がんグル  
ープの多施設ランダム化比較第 III 相試験 (JCOG1018: RESPECT 試験) にて検証する。副次的に QOL 評価  
および高齢者機能評価 (GA) を並行して行う。

#### (1) 適格例の登録・治療・評価

本研究は、平成 24 年 9 月より患者登録を開始し、本研究開発代表者および分担者等の施設より平成 29  
年 4 月までに 180 例まで登録が進んだ。予定登録症例数の 390 例までは厳しい状況であることから、JCOG  
大腸がんグループでは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、平成 28 年 10 月 17 日よりプロコ  
ール改訂 ver1.2 が発効され、今後、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%の登録である (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臨床試験であるN016966やFIRE-3試験の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、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と考えている。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9.7か月と前述のN016966試験のPFS9.4か月と同等であり、また全生存期間中央値は20.8か月と非高齢者試験と遜色のない結果が得られている。引き続き安全性に留意して本試験を完了させたい。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、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。

#### (2) 適格例の登録促進とCRF作成

平成27年度まで、5-6例/月の登録が得られるよう、適格患者を拾い上げ、本研究への協力を得るために同意説明文書を用いて十分に説明し、研究参加の同意を取得してきた。しかしながら前述のように高齢者の試験登録に難渋しており2回のプロトコール改訂を行った。一方、治療経過についてはcase report formにてデータを提出しており、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確認した。

#### (3) 高齢者機能評価およびQOL評価

高齢者大腸癌化学療法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す。本研究ではスクリーニング・ツールとしてVES-13を用いた本体研究に対する附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。そのため高齢者癌治療における治療選択は、若年者と比べて、よりQOLを重視する傾向にあるといえる。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研究事務局の安藤は、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。現時点でのQOL調査回収率（依頼数/回収済み数）は、登録時97.5%、治療開始3か月後98.5%、6か月後100%、12か月後100%と非常に高い回収率を維持している。

#### (4) 試験治療終了者の追跡

高齢者の標準治療を決定するために行っている本試験のprimary endpointは全生存期間とすべきであるが、適格患者が必ずしも多くない高齢mCRC患者において十分な検出力をもってOSの優越性を示すことは困難である。よって、多少精度は落ちるものの、primary endpointはPFSのままとし、長期追跡にてOSが一定以上上回っていることが確認できれば、非高齢者のエビデンスを高齢者に外挿することが可能であると判断した。OSが一定以上上回っていると判断する規準については、 $HR \leq 0.8$ とした。これは、ASCOのワーキンググループがJournal of Clinical Oncologyに出版した論文にて、臨床的に意味のある差の目安が $HR \leq 0.8$ （MSTが2.5~6か月）とされているためである。そのため試験治療終了後の追跡はたいへん重要であり、参加施設にその重要性を周知し、追跡不能となる患者をできるだけ少なくするようにしている。

## **Annual Report**

Title : Study for Establishment of Standard Treatment for Elderly Patients with Unresectable or Recurrent Metastatic Colorectal Cancer in the Super-aged Society

Principle Investigator : Tetsuya Hamaguchi, Medical director, Gastrointestinal Medical Oncology Division, National Cancer Center Hospital

Explanation of achievement of research

### 1. Enrollment, treatment, and evaluation of eligible patients

Enrollment of patients in a randomized phase 3 trial (JCOG1018) at 55 sites of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Colorectal Cancer Study Group (CCSG) began in September 2012. Enrollment reached 180 patients by April 2017. However, this was not enough to reach the target of 390 patients as initially planned. Thus, the JCOG CCSG amended the enrollment target from 390 to 250, and created revised protocol ver1.2 on October 17, 2016. Enrollment will be completed within 2 years.

Of enrolled patients 7.4% were 70 to 74 years old with Performance Status (PS) 2, and 55% were over 80 years old (13.6%, over 85 years). The population of this study comprised vulnerable PS 2 patients accounting for a higher percentage, that is, 10.6%, in comparison with some other trials. For example, clinical trials NO16966 and FIRE-3 conducted in patients with unresectable advanced or recurrent colorectal cancer were comprised of only 1% PS 2 patients. Incidence of adverse events during the course of treatment was comparable with other clinical trials conducted in non-elderly patients; moreover, a breakdown of reasons for discontinuation showed treatment failure and adverse events at ratios of 3:1 among 30 patients, though the sample size is small at present. These results suggest that the protocol treatment was tolerable for the target population. In the evaluation of efficacy combining both treatment and control groups, median progression-free survival (PFS) as the primary endpoint was 9.7 months, which was comparable to the 9.4 months demonstrated by the NO169966 study. Furthermore, median overall survival (OS) time was 20.8 months, a result comparable to those in a non-elderly study population. It is desirable to complete this study while ensuring safety. Incidences of adverse events and serious adverse events especially were within expectations.

### 2. Promotion of enrollment of eligible patients and completion of case report forms (CRFs)

Informed consent for participation in the trial has been obtained from eligible patients by adequately explaining the details of the study and the risks and benefits of participation in a written informed consent form in order to obtain enrollment of 5-6 patients per month by March 2017. However, as mentioned above, enrollment of elderly patients had been difficult; therefore, we decided to revise the protocol. In the meantime, data on the clinical course after treatment has been collected with CRFs. The periodic biannual monitoring has confirmed that there is no problem in conducting the clinical trial.

### 3. Evaluation of geriatric assessments (GAs) and quality of life (QOL)

We aimed to select a geriatric assessment screening tool that applies to individualized chemotherapy for elderly patients with colorectal cancer. We have continued the ancillary research using VES-13 as a screening tool for this study. In cancer treatments for elderly patients, in comparison with younger adults, incidence and severity of adverse events become higher, while an effect size for extending survival time generally becomes smaller. Thus the risk-benefit balance in elderly patients is considered to be smaller. Therefore, QOL may be considered more important in selecting cancer treatments for elderly patients than for young adults. EQ-5D is used in this study for the evaluation of QOL, and QOL assessment is performed before and 3, 6, and 12 months after the initiation of treatment. The QOL questionnaires are sent to and collected from the participating sites at the same time as reports on the progress of the study treatment in the enrolled patients by Dr. Ando from the QOL research bureau. He reminds the participating sites to submit the completed QOL questionnaires when they have failed to do so and attempts to minimize missing data.

### 4. Follow-up of patients who completed the study

While the primary endpoint of this study should have been OS in order to determine the standard therapy for elderly patients, it was difficult to demonstrate superiority of OS with sufficient detection power only in Japan because the number of eligible elderly mCRC patients is not necessarily large. Therefore, we decided to keep PFS as the primary endpoint, though accuracy may be slightly decreased. We judged that it is possible to apply the evidence from non-elderly patients to elderly patients if OS is confirmed to be superior above a given level during the long-term follow-up. The standard level to consider that OS is superior above the given level is a hazard ratio (HR) of  $\leq 0.8$ . This is because an article in the Journal of Clinical Oncology published by the working group of ASCO specified a HR  $\leq 0.8$  as clinically meaningful standard difference. Therefore, it is extremely important to follow-up patients after the study treatment is completed. We have informed the participating sites of the importance of this and made efforts to reduce patients lost to follow-up.

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 9 件、国際誌 18 件）

1. 長島文夫, 濱口哲弥. 【大腸癌治療-課題克服のための新たなストラテジー】 高齢者大腸癌の臨床的問題と化学療法の実際. 消化器の臨床. 2014, 17(4), 350-355.
2. 長島文夫, 濱口哲弥, 古瀬純司. 【高齢者のがん治療】 JCOG 高齢者研究小委員会の活動と高齢大腸癌を対象とした臨床研究について. 癌と化学療法. 2015, 42, 16-20.
3. Watanabe T, Muro K, Ajioka Y, Hashiguchi Y, Ito Y, Saito Y, Hamaguchi T, Ishida H, Ishiguro M, Ishihara S, Kanemitsu Y, Kawano H, Kinugasa Y, Kokudo N, Murofushi K, Nakajima T, Oka S, Sakai Y, Tsuji A, Uehara K, Ueno H, Yamazaki K, Yoshida M, Yoshino T, Boku N, Fujimori T, Itabashi M, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Shimada Y, Takahashi

- K, Tanaka S, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yamaguchi N, Tanaka T, Kotake K, Sugihara K Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. *International Journal of Clinical Oncology*. 2015, 20(2), 207-239.
4. 長島文夫, 水谷友紀, 中村健一, 濱口哲弥, 小川朝生, 古瀬純司. 高齢者の薬物療法に対する新しい考え方 geriatric oncologyについて. *腫瘍内科*. 2015,16(4), 372-377.
  5. Yamamoto H, Tomita N, Inomata M, Furuhata T, Miyake Y, Noura S, Kato T, Murata K, Hayashi S, Igarashi S, Itabashi M, Kameoka S, Matsuura N. OSNA-Assisted Molecular Staging in Colorectal Cancer: A Prospective Multicenter Trial in Japan. *Ann Surg Oncol*. 2016, 23(2), 391-396.
  6. 水谷友紀, 中村健一, 福田治彦, 小川朝生, 濱口哲弥, 長島文夫. 高齢者に対するがん診療臨床試験と実臨床. *腫瘍内科*. 2016, 17(2), 230-236.
  7. Yamazaki K, Kuwano H, Ojima H, Otsuji T, Kato T, Shimada K, Hyodo I, Nishina T, Shirao K, Esaki T, Ohishi T, Denda T, Takeuchi M, Boku N. A randomized phase II study of combination therapy with S-1, oral leucovorin, and oxaliplatin (SOL) and mFOLFOX6 in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015, 75(3), 569-577.
  8. 高島淳生, 濱口哲弥. 高齢者大腸がんに対する薬物療法: Strategy②. うまく続ける! 消化器がん薬物療法の基本とコツ: 1st ライン、2nd ラインのレジメン選択と休薬・減量、副作用対策のポイント. 2016, 258-261.
  9. Tsuji A, Sunakawa Y, Ichikawa W, Nakamura M, Kochi M, Denda T, Yamaguchi T, Shimada K, Takagane A, Tani S, Kotaka M, Kuramochi H, Furushima K, Koike J, Yonemura Y, Takeuchi M, Fujii M, Nakajima T. Early Tumor Shrinkage and Depth of Response as Predictors of Favorable Treatment Outcomes in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Treated with FOLFOX Plus Cetuximab (JACCRO CC-05). *Target Oncol*. 2016 Jun 15. [Epub ahead of print]
  10. Kato T, Morise M, Ando M, Kojima E, Ogasawara T, Suzuki R, Shindoh J, Matsumoto M, Sugino Y, Ogawa M, Nozaki Y, Hase T, Kondo M, Saito H, and Hasegawa Y. Can we predict the development of serious adverse events (SAEs) and early treatment termination in elderly non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving platinum-based chemotherapy? *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016, 142, 1629-1640.
  11. Nishi T, Hamamoto Y, Nagase M, Denda T, Yamaguchi K, Amagai K, Miyata Y, Yamanaka Y, Yanai K, Ishikawa T, Kuroki Y, Fujii H. : Phase II trial of panitumumab with irinotecan as salvage therapy for patients with advanced or recurrent colorectal cancer (TOPIC study). *Oncol Lett*. 2016, 11(6), 4049-4054.
  12. 長島文夫, 水谷友紀, 濱口哲弥, 小川朝生, 前野聡子, 古瀬純司. 【Feature Topic Over 80 歳のがん診療】 超高齢時代のがん診療について 超高齢がん患者に対する臨床試験デザイン. *Cancer Board Square*. 2016, 2(2), 255-259.
  13. Kotaka M, Ikeda F, Tsujie M, Yoshioka S, Nakamoto Y, Ishii T, Kyogoku T, Kato T, Tsuji A, Kobayashi M. Observational cohort study focused on treatment continuity of patients

- administered XELOX plus bevacizumab for previously untreated metastatic colorectal cancer. *Onco Targets Ther.* 2016,9,4113-4120.
14. 白石 壮宏, 守屋 智之, 上野 秀樹, 神藤 英二, 梶原 由規, 末山 貴浩, 渡邊 智記, 山寺 勝人, 山本 順司, 長谷 和生. UFT/LV 内服療法が奏効した高齢大腸癌肺転移の 1 例. *癌と化学療法.* 2016,43(7), 901-903.
  15. Miyagawa Y, Yokoyama Y, Fukuzawa S, Fukata S, Ando M, Kawamura T, Yamada K. and Nagino M. Risk Factors for Postoperative Delirium in Abdominal Surgery: A Proposal of a Postoperative Delirium Risk Score in Abdominal Surgery. *Dig Surg.* 2016, 34,95-102.
  16. Yamazaki K, Nagase M, Tamagawa H, Ueda S, Tamura T, Murata K, Eguchi Nakajima T, Baba E, Tsuda M, Moriwaki T, Esaki T, Tsuji Y, Muro K, Taira K, Denda T, Funai S, Shinozaki K, Yamashita H, Sugimoto N, Okuno T, Nishina T, Umeki M, Kurimoto T, Takayama T, Tsuji A, Yoshida M, Hosokawa A, Shibata Y, Suyama K, Okabe M, Suzuki K, Seki N, Kawakami K, Sato M, Fujikawa K, Hirashima T, Shimura T, Taku K, Otsuji T, Tamura F, Shinozaki E, Nakashima K, Hara H, Tsushima T, Ando M, Morita S, Boku N, Hyodo I. Randomized phase III study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (WJOG4407G). *Ann Oncol* 2016, 27(8) ,1539-1546.
  17. Nishina T, Moriwaki T, Shimada M, Higashijima J, Sakai Y, Masuishi T, Ozeki M, Amagai K, Negoro Y, Indo S, Denda T, Sato M, Yamamoto Y, Nakajima G, Mizuta M, Takahashi I, Hiroshima Y, Ishida H, Maeba T, Hyodo I. : Uracil-Tegafur and Oral Leucovorin Combined With Bevacizumab in Elderly Patients (Aged  $\geq 75$  Years) With Metastatic Colorectal Cancer: A Multicenter, Phase II Trial (Joint Study of Bevacizumab, Oral Leucovorin, and Uracil-Tegafur in Elderly Patients [J-BLUE] Study). *Clin Colorectal Cancer.* 2016, 15(3) ,236-242.
  18. Sunakawa Y, Ichikawa W, Tsuji A, Denda T, Segawa Y, Negoro Y, Shimada K, Kochi M, Nakamura M, Kotaka M, Tanioka H, Takagane A, Tani S, Yamaguchi T, Watanabe T, Takeuchi M, Fujii M, Nakajima T. Prognostic Impact of Primary Tumor Location on Clinical Outcomes of Metastatic Colorectal Cancer Treated With Cetuximab Plus Oxaliplatin-Based Chemotherapy: A Subgroup Analysis of the JACCRO CC-05/06 Trials. *Clin Colorectal Cancer.* 2016 Oct 6. pii: S1533-0028(16)30204-3.
  19. Shitara K, Yonesaka K, Denda T, Yamazaki K, Moriwaki T, Tsuda M, Takano T, Okuda H, Nishina T, Sakai K, Nishio K, Tokunaga S, Yamanaka T, Boku N, Hyodo I, Muro K : A Randomized Study of FOLFIRI plus either Panitumumab or Bevacizumab for Wild-Type KRAS Colorectal Cancer-WJOG 6210G. *Cancer Sci.* 2016 Oct 6. doi: 10.1111/cas.13098. [Epub ahead of print]
  20. 村田 幸平, 北原 知洋, 主島 洋一朗, 岡村 修, 美濃地 貴之, 濱野 梨絵, 福地 成晃, 戎井 力, 柳沢 哲, 横内 秀起, 衣田 誠克, 出水 祐介, 沖本 智昭. 陽子線治療が著効した 85 歳直腸癌リンパ節転移の 1 例. *癌と化学療法.* 2016, 43(12) ,1473-1475.



21. Denda T, Kanda M, Morita Y, Kim HM, Kashiwada T, Matsuda C, Fujieda S, Nakata K, Murotani K, Oba K, Sakamoto J, Mishima H. : Pharmacokinetic dose adjustment of 5-FU in modified FOLFOX7 plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer in Japanese patients: a-JUST phase II clinical trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016 Dec;78(6) ,1253-1261.
22. Kotaka M, Xu R, Muro K, Park YS, Morita S, Iwasa S, Uetake H, Nishina T, Nozawa H, Matsumoto H, Yamazaki K, Han SW, Wang W, Ahn JB, Deng Y, Cho SH, Ba Y, Lee KW, Zhang T, Satoh T, Buyse ME, Ryoo BY, Shen L, Sakamoto J, Kim TW. Study protocol of the Asian XELIRI Project (AXEPT): a multinational, randomized, non-inferiority, phase III trial of second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer, comparing the efficacy and safety of XELIRI with or without bevacizumab versus FOLFIRI with or without bevacizumab. *Chin J Cancer*. 2016, 22;35(1) ,102.
23. 室 圭. 進行再発大腸癌 updated ガイドライン. *Pharma Medica*. 2016,34(12) ,33-38.
24. Sato Y, Inaba Y, Ura T, Nishiofuku H, Yamaura H, Kato M, Takahari D, Tanaka T, Muro K : Outcomes of a Phase III Trial of Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin Combined with Intravenous 5-Fluorouracil and L-Leucovorin in Patients with Unresectable Liver Metastases from Colorectal Cancer After Systemic Chemotherapy Failure. *J Gastrointest Cancer*. 2017 Jan 6. doi: 10.1007/s12029-016-9915-4. [Epub ahead of print]
25. Yoshino T, Uetake H, Tsuchihara K, Shitara K, Yamazaki K, Oki E, Sato T, Naitoh T, Komatsu Y, Kato T, Yamanaka K, Iwasaki K, Soeda J, Hihara M, Yamanaka T, Ochiai A, Muro K. Rationale for and Design of the PARADIGM Study: Randomized Phase III Study of mFOLFOX6 Plus Bevacizumab or Panitumumab in Chemotherapy-naïve Patients With RAS (KRAS/NRAS) Wild-type, Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2017 Jan 24. pii: S1533-0028(16)30194-3. doi: 10.1016/j.clcc.2017.01.001. [Epub ahead of print]
26. Watanabe T, Muro K, Ajioka Y, Hashiguchi Y, Ito Y, Saito Y, Hamaguchi T, Ishida H, Ishiguro M, Ishihara S, Kanemitsu Y, Kawano H, Kinugasa Y, Kokudo N, Murofushi K, Nakajima T, Oka S, Sakai Y, Tsuji A, Uehara K, Ueno H, Yamazaki K, Yoshida M, Yoshino T, Boku N, Fujimori T, Itabashi M, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Shimada Y, Takahashi K, Tanaka S, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yamaguchi N, Tanaka T, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2017 Mar 27. doi: 10.1007/s10147-017-1101-6. [Epub ahead of print]
27. Nagtegaal ID, Knijn N, Hugen N, Marshall HC, Sugihara K, Tot T, Ueno H, Quirke P. Tumor Deposits in Colorectal Cancer: Improving the Value of Modern Staging-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2017, 35,1119-1127.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 高齢者大腸癌患者に対する臨床試験 (JCOG1018 試験) を開始してわかりつつあること, 口頭, 濱口哲弥, 第 27 回日本サイコオンコロジー学会, 2014/10/4, 国内.
2. mFOLFOX7 の使用経験, ポスター, 尾嶋仁, 田部雄一, 小澤大悟, 小川敦, 深井康之, 持田泰, 第13回日本臨床腫瘍学会, 2015/7/16, 国内.
3. 高齢者に対する結腸癌術後補助化学療法 ACTS-CC trial 年齢別解析, 口頭, 橋田裕毅, 石黒めぐみ, 滝口伸浩, 尾嶋仁, 杉原健一, 第70回日本大腸肛門病学会, 2015/11/14, 国内.
4. Stage IV 大腸癌原発巣における budding の新規抗癌剤効果予測因子としての意義, 口頭, 永田健, 神藤 英二, 上野 秀樹, 梶原 由規, 久保 徹, 深澤 智美, 末山 貴浩, 渡邊 智記, 山寺 勝人, 阿尾 理一, 米村 圭介, 白石 壮宏, 平木 修一, 辻本 広紀, 野呂 拓史, 守屋 智之, 山崎 民大, 青笹 季文, 谷水 長丸, 山本 順司, 長谷 和生, 第 116 回日本外科学会定期学術集会, 2016/4/14, 国内.
5. 大腸癌癌間質の desmoplastic reaction 分類の臨床的有用性の検討, 口頭, 橋口 陽二郎, 上野 秀樹, 松田 圭二, 野澤 慶次郎, 藤井 正一, 土屋 剛史, 岡本 耕一, 中村 圭介, 島田 竜, 福島 慶久, 塚本 充雄, 八木 貴博, 飯沼 久恵, 神藤 英二, 長谷 和生, 近藤 福雄, 第 116 回日本外科学会定期学術集会, 2016/4/14, 国内.
6. The efficacy of aprepitant for the patients receiving FOLFOXIRI and FOLFIRINOX: A phase II study, ポスター, Terazawa T, Goto M, Miyamoto T, Asaishi K, Shimamoto F, Kuwakado S, Nishitani H, Kii T, Higuchi K, 2016 ASCO Annual Meeting, 2016/6/3, 国外.
7. Association of gene signature to identify molecular subtypes with clinical outcomes of 1st-line cetuximab (cet) treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC), ポスター, Sunakawa Y, Wang E, Roberts C, Yang D, Liu Q, Thompson D, Botros I, Moran M, Astrow S, Hsiang J, Zhang W, Stintzing S, Tsuji A, Takahashi T, Denda T, Takeuchi M, Fujii M, Nakajima T, Ichikawa W, Lenz Heinz-Josef, 2016 ASCO Annual Meeting, 2016/6/3, 国外.
8. 陽子線治療が著効した 85 歳直腸癌リンパ節転移の 1 例, 口頭, 村田幸平, 岡村修, 主島洋一朗, 濱野梨絵, 柳沢哲, 福地成晃, 戎井力, 横内秀起, 衣田誠克, 出水祐介, 沖本智昭, 第 38 回日本癌局所療法研究会, 2016/6/10, 国内.
9. 高齢者に対して、どのようなレジメンを行い、どうベネフィットを評価すべきか, 口頭, 室 圭, 第 40 回日本頭頸部癌学会, 2016/6, 国内.
10. Phase II study of pembrolizumab for patients with previously treated, microsatellite instability-high advanced colorectal . ポスター, Le, Hara H, et al , 第 52 回米国癌治療学会会議, 2016/6, 国外.
11. 多施設ランダム化比較試験の臨床情報を用いた次世代シーケンスによる大規模大腸癌ゲノム研究: JCOG1506A1, 口頭, 志田大, 宗像康博, 福島忠男, 尾嶋仁, 村田幸平, 滝口伸浩, 佐藤敏彦, 山上英樹, 正木忠彦, 金光幸秀, 第 71 回日本消化器外科学会総会, 2016/7/14, 国内
12. 大腸癌簇出の 4-Grade 分類の予後分別における臨床的有用性の検討, 口頭, 橋口 陽二郎, 上野 秀樹, 松田 圭二, 野澤 慶次郎, 藤井 正一, 土屋 剛史, 岡本 耕一, 神藤 英二, 長谷 和生, 近藤 福雄, 第 71 回日本消化器外科学会総会, 2016/7/14, 国内.

13. 80 歳以上高齢者大腸癌手術で開腹既往の有無が手術成績に及ぼす影響—腹腔鏡および開腹手術での後向き調査, ポスター, 山本聖一郎, 檜井孝夫, 川口康夫, 服部稔, 岡島正純, 井出義人, 赤本伸太郎, 金澤旭宣, 中西正芳, 渡邊昌彦, 第 71 回日本消化器外科学会, 2016/7/15, 国内.
14. SCRUM-Japan GI-SCREEN: Efficient Identification of Cancer Genome Alterations in Advanced Colorectal Cancer, 口頭, Hara H, et al, 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2016/7, 国内.
15. 切除不能な大腸癌症例における セツキシマブを含む一次治療の 観察研究 (CORAL), 口頭, 傳田忠道, 室圭, 板橋道朗, 大橋靖雄, 杉原健一, 日本癌治療学会学術集会ミニシンポジウム, 2016/10/21, 国内.
16. RAS 野生型大腸癌における原発部位と cetuximab 併用療法の予後との相関: JACCRO CC-05/06, 口頭, 砂川優, 辻晃仁, 傳田忠道, 嶋田頭, 東風貢, 中村将人, 小高雅人, 畝川芳人, 谷岡洋亮, 根来裕二, 山口達郎, 竹内正弘, 藤井雅志, 市川度, 中島聰總, 日本癌治療学会学術集会ミニシンポジウム, 2016/10/21, 国内.
17. Cetuximab 併用療法耐性大腸癌に対する S-1/CPT-11/bevacizumab の第II相試験, 口頭, 谷岡洋亮, 辻晃仁, 東風貢, 高橋孝夫, 傳田忠道, 小川雅彰, 渡邊貴紀, 金浩敏, 嶋田頭, 市川度, 小高雅人, 砂川優, 中村将人, 竹内正弘, 中島聰總, 日本癌治療学会学術集会ミニシンポジウム, 2016/10/21, 国内.
18. 一次治療 doublet+bevacizumab 療法は KRAS 遺伝子型に関わらず大腸がんの予後を延長する, 口頭, 舛石俊樹, 谷口浩也, 杉山圭司, 三谷誠一郎, 本多和典, 成田有季哉, 門脇重憲, 宇良敬, 安藤正志, 田近正洋, 室圭, 第 54 回日本癌治療学会学術集会, 2016/10, 国内
19. Phase II study of third-line cetuximab rechallenge in patients with metastatic wild-type KRAS colorectal cancer who achieved a clinical benefit in response to first-line cetuximab plus chemotherapy (JACCRO CC-08), ポスター, Tsuji A, Hara H, et al, 第 41 回欧州臨床腫瘍学会, 2016/10, 国外.
20. A multicentre phase I/II study of TAS-102 with nintedanib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (N-TASK FORCE: EPOC1410); Phase I results, ポスター, Nishina T, Hara H, et al, 第 41 回欧州臨床腫瘍学会, 2016/10, 国外.
21. 肝転移が唯一の Stage IV 因子である大腸癌の原発巣における癌幹細胞マーカーCD133 発現の臨床的意義, 口頭, 永田 健, 神藤 英二, 梶原 由規, 末山 貴浩, 渡邊 智記, 山寺 勝人, 白石 壮宏, 関澤 明憲, 青笹 季文, 長谷 和生, 山本 順司, 上野 秀樹, 第 71 回日本大腸肛門病学会, 2016/11/18, 国内.
22. 進行大腸癌における ephrin b2 の発現とリンパ節転移、遠隔転移との相関, 口頭, 関澤 明德, 神藤 英二, 梶原 由規, 山寺 勝人, 山本 順司, 津田 均, 上野 秀樹, 第 71 回日本大腸肛門病学会, 2016/11/18, 国内.
23. 大腸癌における budding 関連遺伝子の検索とその発現の臨床的意義, 口頭, 山寺 勝人, 神藤 英二, 吉田 雄一郎, 梶原 由規, 末山 貴浩, 渡邊 智記, 白石 壮宏, 永田 健, 山本 裕之, 曾田 悠葵, 関澤 明德, 青笹 季文, 長谷 和生, 山本 順司, 上野 秀樹, 第 71 回日本大腸肛門病学会, 2016/11/18, 国内.
24. Stage IV 大腸がんの治療 Stage IV 大腸癌における治療成績の時期的変遷について 多施設症例の解析より, 口頭, 梶原 由規, 上野 秀樹, 神藤 英二, 末山 貴浩, 渡邊 智記, 山寺 勝人, 関澤 明德, 白石 壮宏, 山本 裕之, 永田 健, 曾田 悠葵, 平木 修一, 野呂 拓史, 守屋 智之, 辻本 広

- 紀, 青笹 季文, 山本 順司, 長谷 和生, 山内 慎一, 杉原 健一, 第 71 回日本大腸肛門病学会, 2016/11/18, 国内.
25. 切除不能進行・再発大腸癌一次治療におけるベバシズマブ併用は予後を改善しているか?, 口頭, 舛石俊樹, 田近正洋, 室圭, 第 24 回日本消化器関連学会週間, 2016/ 11, 国内
26. The efficacy of aprepitant for the patients receiving FOLFOXIRI and FOLFIRINOX; A phase II study, ポスター, Hiroki Y, Terazawa T, Miyamoto T, Asaishi K, Shimamoto F, Kuwakado S, Nishitani H, Kii T, Goto M, Higuchi K, Sanomura M. 2017 Gastrointestinal Cancers Symposium, 2017/1/19, 国外.
27. A randomized phase II study to investigate the deepness of response (DpR) of FOLFOXIRI plus cetuximab (Erbix) versus FOLFOXIRI plus bevacizumab as the first-line therapy in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients with RAS wild-type tumors: DEEPER, ポスター, Tsuji A, Sunakawa Y, Ichikawa W, Kubota Y, Kochi M, Sekikawa T, Sagawa T, Kotaka M, Nakamura M, Shimada K, Masuishi T, Satake H, Yabuno T, Yoshida Taichi, Goto M, Ota H, Okita Y, Takeuchi M, Fujii M, Nakajima T, 2017 Gastrointestinal Cancers Symposium, 2017/1/19, 国外.
28. Effect of thymidine kinase 1 expression on prognosis and treatment outcomes in refractory metastatic colorectal cancer: Results from two randomized studies of TAS-102 versus a placebo, ポスター, Yoshino T, Shinozaki E, Yamazaki K, Komatsu Y, Nishina T, Baba H, Tsuji A, Tsuji Y, Yamaguchi K, Sugimoto N, Denda T, Muro K, Tetsuji Takayama, Esaki T, Hamamoto Y, Moriwaki T, Shimada Y, Goto M, Tanase T, Ohtsu A, 2017 Gastrointestinal Cancers Symposium, 2017/1/19, 国外.
29. A phase II study of panitumumab with FOLFOX or FOLFIRI as 1st line chemotherapy for KRAS-wild type metastatic colorectal cancer; the PaFF-J study, ポスター, Shinozaki E, Ishiguro M, Nakatani E, Yamaguchi T, Nakamura M, Miyamoto Y, Ojima H, Honma Y, Gotoh M, Ishikawa T, Takahashi K, Shimada Y, Yoshida K, Mizunuma N, Muro K, Komatsu Y, Yamaguchi K, Nakano H, Koike J, Sugihara K, ,2017 Gastrointestinal Cancers Symposium, 2017/1/21, 国外.
30. Randomized phase II study of panitumumab (Pmab) + irinotecan (CPT-11) versus cetuximab (Cmab) + CPT-11 in patients (pts) with KRAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC) after fluoropyrimidine (FU), CPT-11, and oxaliplatin (L-OHP) failure: WJOG6510G, Sugimoto N, Hara H, et al, 2017 Gastrointestinal Cancers Symposium, 2017/1, 国外.
31. A multinational, randomized, phase III trial of XELIRI with or without bevacizumab versus FOLFIRI with or without bevacizumab as second-line therapy for metastatic colorectal cancer: Safety analysis of Asian XELIRI project (AXEPT) , 口頭, Nakamura M, Kim TW, Xu Rh, Park YS, Hong YS, Zhang T, Kato T, Cho SH, Wang W, Matsuoka H, Han SW, Deng Y, Makiyama A, Lee KW, Ba Y, Ota M, Iwasa S, Morita S, Yamada Y, Muro K, 2017 Gastrointestinal Cancers Symposium , 2017/1, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 顕微鏡で見た大腸がん～いろんなことがわかります～, 上野秀樹, ブルーリボンキャラバン～もっと知ってほしい大腸がんのこと 2017in 東京～, 2017/3/5, 国内.

(4) 特許出願

該当なし

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業  
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名： (日本語) 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  
(英語) Study for Establishment of Standard Treatment for Elderly Patients with Unresectable or Recurrent Metastatic Colorectal Cancer in the Super-aged Society

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 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

開発課題名： (英語) Study for Establishment of Standard Treatment for Elderly Patients with Unresectable or Recurrent Metastatic Colorectal Cancer in the Super-aged Society

研究開発分担者 (日本語) 新潟県立がんセンター新潟病院 消化器外科 部長 瀧井康公

所属 役職 氏名： (英語) Yasumasa Takii, Chief of Gastroenterological Surgery, Niigata Cancer Center Hospital

## II. 成果の概要（総括研究報告）

研究代表者： 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・濱口哲弥 総括研究報告を参照。

### 総括研究報告書

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

研究代表者：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 濱口哲弥

本研究の目的は、高齢の切除不能進行大腸癌患者に対する標準治療の確立である。高齢者大腸癌患者を対象に、フルオロピリミジン+ベバシツマブ療法に対する、試験治療のフルオロピリミジン+オキサリプラチン+ベバシツマブ療法の無増悪生存期間における優越性を、JCOG 大腸がんグループの多施設ランダム化比較第 III 相試験（JCOG1018: RESPECT 試験）にて検証する。副次的に QOL 評価および高齢者機能評価（GA）を並行して行う。

#### (1) 適格例の登録・治療・評価

本研究は、平成 24 年 9 月より患者登録を開始し、本研究開発代表者および分担者等の施設より平成 29 年 4 月までに 180 例まで登録が進んだ。予定登録症例数の 390 例までは厳しい状況であることから、JCOG 大腸がんグループでは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、平成 28 年 10 月 17 日よりプロトコル改訂 ver1.2 が発効され、今後、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%の登録である（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臨床試験である N016966 や FIRE-3 試験の 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、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と考えている。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 9.7 か月と前述の N016966 試験の PFS9.4 か月と同等であり、また全生存期間中央値は 20.8 か月と非高齢者試験と遜色のない結果が得られている。引き続き安全性に留意して本試験を完了させたい。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、十分に配慮しており、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。

#### (2) 適格例の登録促進とCRF作成

平成27年度まで、5-6例/月の登録が得られるよう、適格患者を拾い上げ、本研究への協力を得るために同意説明文書を用いて十分に説明し、研究参加の同意を取得してきた。しかしながら前述のように高齢者の試験登録に難渋しており 2 回のプロトコル改訂を行った。一方、治療経過については case report formにてデータを提出しており、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確認した。

### (3) 高齢者機能評価および QOL 評価

高齢者大腸癌化学療法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す。本研究ではスクリーニング・ツールとしてVES-13を用いた本体研究に対する附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。そのため高齢者癌治療における治療選択は、若年者と比べて、よりQOLを重視する傾向にあるといえる。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研究事務局の安藤は、登録患者のプロトコ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。現時点でのQOL調査回収率（依頼数/回収済み数）は、登録時97.5%、治療開始3か月後98.5%、6か月後100%、12か月後100%と非常に高い回収率を維持している。

### (4) 試験治療終了者の追跡

高齢者の標準治療を決定するために行っている本試験の primary endpoint は全生存期間とすべきであるが、適格患者が必ずしも多くない高齢 mCRC 患者において十分な検出力をもって OS の優越性を示すことは困難である。よって、多少精度は落ちるものの、primary endpoint はPFSのままとし、長期追跡にて OS が一定以上上回っていることが確認できれば、非高齢者のエビデンスを高齢者に外挿することが可能であると判断した。OS が一定以上上回っていると判断する規準については、 $HR \leq 0.8$ とした。これは、ASCO のワーキンググループが Journal of Clinical Oncology に出版した論文にて、臨床的に意味のある差の目安が  $HR \leq 0.8$  (MST が 2.5~6 か月) とされているためである。そのため試験治療終了後の追跡はたいへん重要であり、参加施設にその重要性を周知し、追跡不能となる患者をできるだけ少なくするようにしている。

## III. 成果の外部への発表

### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

該当なし

### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

該当なし

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

### (4) 特許出願

該当なし



## 平成28年度医療研究開発推進事業費補助金

### (革新的がん医療実用化研究事業) 成果報告書

#### I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業

(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

補助事業課題名： (日本語) 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

(英語) Study for Establishment of Standard Treatment for Elderly Patients with Unresectable or Recurrent Metastatic Colorectal Cancer in the Super-aged Society

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 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

分担課題名： (英語) Study for Establishment of Standard Treatment for Elderly Patients with Unresectable or Recurrent Metastatic Colorectal Cancer in the Super-aged Society

補助事業分担者 (日本語) 埼玉県立がんセンター 消化器内科 科長兼副部長 原 浩樹

所属 役職 氏名： (英語) Hiroki Hara, Associate director, Department of Gastroenterology, Saitama Cancer Center

## II. 成果の概要（総括研究報告）

研究代表者： 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・濱口哲弥  
総括研究報告を参照。

### 総括研究報告書

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

研究代表者：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 濱口哲弥

本研究の目的は、高齢の切除不能進行大腸癌患者に対する標準治療の確立である。高齢者大腸癌患者を対象に、フルオロピリミジン+ベバシツマブ療法に対する、試験治療のフルオロピリミジン+オキサリプラチン+ベバシツマブ療法の無増悪生存期間における優越性を、JCOG 大腸がんグループの多施設ランダム化比較第 III 相試験（JCOG1018: RESPECT 試験）にて検証する。副次的に QOL 評価および高齢者機能評価（GA）を並行して行う。

#### (1) 適格例の登録・治療・評価

本研究は、平成 24 年 9 月より患者登録を開始し、本研究開発代表者および分担者等の施設より平成 29 年 4 月までに 180 例まで登録が進んだ。予定登録症例数の 390 例までは厳しい状況であることから、JCOG 大腸がんグループでは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、平成 28 年 10 月 17 日よりプロトコール改訂 ver1.2 が発効され、今後、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%の登録である（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臨床試験である N016966 や FIRE-3 試験の 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、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と考えている。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 9.7 か月と前述の N016966 試験の PFS9.4 か月と同等であり、また全生存期間中央値は 20.8 か月と非高齢者試験と遜色のない結果が得られている。引き続き安全性に留意して本試験を完了させたい。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、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。

#### (2) 適格例の登録促進とCRF作成

平成27年度まで、5-6例/月の登録が得られるよう、適格患者を拾い上げ、本研究への協力を得るために同意説明文書を用いて十分に説明し、研究参加の同意を取得してきた。しかしながら前述のように高齢者の試験登録に難渋しており 2 回のプロトコール改訂を行った。一方、治療経過については case report formにてデータを提出しており、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確認した。

#### (3) 高齢者機能評価および QOL 評価

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す。本研

究ではスクリーニング・ツールとしてVES-13を用いた本体研究に対する附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。そのため高齢者癌治療における治療選択は、若年者と比べて、よりQOLを重視する傾向にあるといえる。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研究事務局の安藤は、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。現時点でのQOL調査回収率（依頼数/回収済み数）は、登録時97.5%、治療開始3か月後98.5%、6か月後100%、12か月後100%と非常に高い回収率を維持している。

#### (4) 試験治療終了者の追跡

高齢者の標準治療を決定するために行っている本試験の primary endpoint は全生存期間とすべきであるが、適格患者が必ずしも多くない高齢 mCRC 患者において十分な検出力をもって OS の優越性を示すことは困難である。よって、多少精度は落ちるものの、primary endpoint はPFSのままとし、長期追跡にて OS が一定以上上回っていることが確認できれば、非高齢者のエビデンスを高齢者に外挿することが可能であると判断した。OS が一定以上上回っていると判断する規準については、 $HR \leq 0.8$ とした。これは、ASCO のワーキンググループが Journal of Clinical Oncology に出版した論文にて、臨床的に意味のある差の目安が  $HR \leq 0.8$  (MST が 2.5~6 か月) とされているためである。そのため試験治療終了後の追跡はたいへん重要であり、参加施設にその重要性を周知し、追跡不能となる患者をできるだけ少なくするようにしている。

### III. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 1 件）

1. Yamazaki K, Nagase M, Tamagawa H, Ueda S, Tamura T, Murata K, Eguchi Nakajima T, Baba E, Tsuda M, Moriwaki T, Esaki T, Tsuji Y, Muro K, Taira K, Denda T, Funai S, Shinozaki K, Yamashita H, Sugimoto N, Okuno T, Nishina T, Umeki M, Kurimoto T, Takayama T, Tsuji A, Yoshida M, Hosokawa A, Shibata Y, Suyama K, Okabe M, Suzuki K, Seki N, Kawakami K, Sato M, Fujikawa K, Hirashima T, Shimura T, Taku K, Otsuji T, Tamura F, Shinozaki E, Nakashima K, Hara H, Tsushima T, Ando M, Morita S, Boku N, Hyodo I. Randomized phase III study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (WJOG4407G). *Ann Oncol.* 2016, 27(8):1539-1546.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表（国内1件、海外4件）

1. SCRUN-Japan GI-SCREEN: Efficient Identification of Cancer Genome Alterations in Advanced Colorectal Cancer. 口頭. Hara H, et al,第14回日本臨床腫瘍学会学術集会,2016/7, 国内.
2. Phase II study of third-line cetuximab rechallenge in patients with metastatic wild-type K-RAS colorectal cancer who achieved a clinical benefit in response to first-line cetuximab plus chemotherapy (JACCRO CC-08). ポスター. Tsuji A, Hara H, et al,第41回欧州臨床腫瘍学会,2016/10, 国外.
3. A multicentre phase I/II study of TAS-102 with nintedanib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (N-TASK FORCE: EPOC1410); Phase I results. ポスター. Nishina T, Hara H, et al,第41回欧州臨床腫瘍学会,2016/10, 国外.
4. Phase II study of pembrolizumab for patients with previously treated, microsatellite instability-high advanced colorectal . ポスター. Le, Hara H, et al,第52回米国癌治療学会会議, 2016/6,国外.
5. Randomized phase II study of panitumumab (Pmab) + irinotecan (CPT-11) versus cetuximab (Cmab) + CPT-11 in patients (pts) with KRAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC) after fluoropyrimidine (FU), CPT-11, and oxaliplatin (L-OHP) failure: WJOG6510G. Sugimoto N, Hara H, et al, 2017 Gastrointestinal Cancers Symposium, 2017/1, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当なし

(4) 特許出願  
該当なし

## 平成28年度医療研究開発推進事業費補助金

### (革新的がん医療実用化研究事業) 成果報告書

#### I. 基本情報

事業名 : (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業  
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

補助事業課題名 : (日本語) 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  
(英語) Study for Establishment of Standard Treatment for Elderly Patients with Unresectable or Recurrent Metastatic Colorectal Cancer in the Super-aged Society

実施期間 : 平成28年4月1日 ~ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 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

分担課題名 : (英語) Study for Establishment of Standard Treatment for Elderly Patients with Unresectable or Recurrent Metastatic Colorectal Cancer in the Super-aged Society

補助事業分担者 (日本語) 防衛医科大学校 外科学講座 教授 上野秀樹

所属 役職 氏名 : (英語) Hideki Ueno, Professor, Department of Surgery,  
National Defense Medical College

## II. 成果の概要（総括研究報告）

研究代表者： 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・濱口哲弥  
総括研究報告を参照。

### 総括研究報告書

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

研究代表者：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 濱口哲弥

本研究の目的は、高齢の切除不能進行大腸癌患者に対する標準治療の確立である。高齢者大腸癌患者を対象に、フルオロピリミジン+ベバシツマブ療法に対する、試験治療のフルオロピリミジン+オキサリプラチン+ベバシツマブ療法の無増悪生存期間における優越性を、JCOG 大腸がんグループの多施設ランダム化比較第 III 相試験（JCOG1018: RESPECT 試験）にて検証する。副次的に QOL 評価および高齢者機能評価（GA）を並行して行う。

#### (1) 適格例の登録・治療・評価

本研究は、平成 24 年 9 月より患者登録を開始し、本研究開発代表者および分担者等の施設より平成 29 年 4 月までに 180 例まで登録が進んだ。予定登録症例数の 390 例までは厳しい状況であることから、JCOG 大腸がんグループでは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、平成 28 年 10 月 17 日よりプロトコール改訂 ver1.2 が発効され、今後、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%の登録である（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臨床試験である N016966 や FIRE-3 試験の 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、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と考えている。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 9.7 か月と前述の N016966 試験の PFS9.4 か月と同等であり、また全生存期間中央値は 20.8 か月と非高齢者試験と遜色のない結果が得られている。引き続き安全性に留意して本試験を完了させたい。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、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。

#### (2) 適格例の登録促進とCRF作成

平成27年度まで、5-6例/月の登録が得られるよう、適格患者を拾い上げ、本研究への協力を得るために同意説明文書を用いて十分に説明し、研究参加の同意を取得してきた。しかしながら前述のように高齢者の試験登録に難渋しており 2 回のプロトコール改訂を行った。一方、治療経過については case report formにてデータを提出しており、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確認した。

#### (3) 高齢者機能評価および QOL 評価

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す。本研

究ではスクリーニング・ツールとしてVES-13を用いた本体研究に対する附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。そのため高齢者癌治療における治療選択は、若年者と比べて、よりQOLを重視する傾向にあるといえる。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研究事務局の安藤は、登録患者のプロトコ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。現時点でのQOL調査回収率（依頼数/回収済み数）は、登録時97.5%、治療開始3か月後98.5%、6か月後100%、12か月後100%と非常に高い回収率を維持している。

#### (4) 試験治療終了者の追跡

高齢者の標準治療を決定するために行っている本試験の primary endpoint は全生存期間とすべきであるが、適格患者が必ずしも多くない高齢 mCRC 患者において十分な検出力をもって OS の優越性を示すことは困難である。よって、多少精度は落ちるものの、primary endpoint はPFSのままとし、長期追跡にて OS が一定以上上回っていることが確認できれば、非高齢者のエビデンスを高齢者に外挿することが可能であると判断した。OS が一定以上上回っていると判断する規準については、 $HR \leq 0.8$ とした。これは、ASCO のワーキンググループが Journal of Clinical Oncology に出版した論文にて、臨床的に意味のある差の目安が  $HR \leq 0.8$  (MST が 2.5~6 か月) とされているためである。そのため試験治療終了後の追跡はたいへん重要であり、参加施設にその重要性を周知し、追跡不能となる患者をできるだけ少なくするようにしている。

### III. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1 件、国際誌 3 件）

28. Watanabe T, Muro K, Ajioka Y, Hashiguchi Y, Ito Y, Saito Y, Hamaguchi T, Ishida H, Ishiguro M, Ishihara S, Kanemitsu Y, Kawano H, Kinugasa Y, Kokudo N, Murofushi K, Nakajima T, Oka S, Sakai Y, Tsuji A, Uehara K, Ueno H, Yamazaki K, Yoshida M, Yoshino T, Boku N, Fujimori T, Itabashi M, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Shimada Y, Takahashi K, Tanaka S, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yamaguchi N, Tanaka T, Kotake K, Sugihara K Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. International Journal of Clinical Oncology. 2015, 20(2), 207-239.
29. 白石 壮宏, 守屋 智之, 上野 秀樹, 神藤 英二, 梶原 由規, 末山 貴浩, 渡邊 智記, 山寺 勝人, 山本 順司, 長谷 和生. UFT/LV 内服療法が奏効した高齢大腸癌肺転移の 1 例. 癌と化学療法. 2016,43(7), 901-903.
30. Watanabe T, Muro K, Ajioka Y, Hashiguchi Y, Ito Y, Saito Y, Hamaguchi T, Ishida H, Ishiguro M, Ishihara S, Kanemitsu Y, Kawano H, Kinugasa Y, Kokudo N, Murofushi K, Nakajima T, Oka S, Sakai Y, Tsuji A, Uehara K, Ueno H, Yamazaki K, Yoshida M, Yoshino T, Boku N, Fujimori T, Itabashi M, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Shimada Y, Takahashi

K, Tanaka S, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yamaguchi N, Tanaka T, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2017 Mar 27, doi: 10.1007/s10147-017-1101-6. [Epub ahead of print]

31. Nagtegaal ID, Knijn N, Hugen N, Marshall HC, Sugihara K, Tot T, Ueno H, Quirke P. Tumor Deposits in Colorectal Cancer: Improving the Value of Modern Staging-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2017, 35,1119-1127.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

32. Stage IV 大腸癌原発巣における budding の新規抗癌剤効果予測因子としての意義, 口頭, 永田 健, 神藤 英二, 上野 秀樹, 梶原 由規, 久保 徹, 深澤 智美, 末山 貴浩, 渡邊 智記, 山寺 勝人, 阿尾 理一, 米村 圭介, 白石 壮宏, 平木 修一, 辻本 広紀, 野呂 拓史, 守屋 智之, 山崎 民大, 青笹 季文, 谷水 長丸, 山本 順司, 長谷 和生, 第 116 回日本外科学会定期学術集会, 2016/4/14, 国内.
33. 大腸癌癌間質の desmoplastic reaction 分類の臨床的有用性の検討, 口頭, 橋口 陽二郎, 上野 秀樹, 松田 圭二, 野澤 慶次郎, 藤井 正一, 土屋 剛史, 岡本 耕一, 中村 圭介, 島田 竜, 福島 慶久, 塚本 充雄, 八木 貴博, 飯沼 久恵, 神藤 英二, 長谷 和生, 近藤 福雄, 第 116 回日本外科学会定期学術集会, 2016/4/14, 国内.
34. 大腸癌簇出の 4-Grade 分類の予後分別における臨床的有用性の検討, 口頭, 橋口 陽二郎, 上野 秀樹, 松田 圭二, 野澤 慶次郎, 藤井 正一, 土屋 剛史, 岡本 耕一, 神藤 英二, 長谷 和生, 近藤 福雄, 第 71 回日本消化器外科学会総会, 2016/7/14, 国内.
35. 進行大腸癌における ephrin b2 の発現とリンパ節転移、遠隔転移との相関, 口頭, 関澤 明德, 神藤 英二, 梶原 由規, 山寺 勝人, 山本 順司, 津田 均, 上野 秀樹, 第 71 回日本大腸肛門病学会, 2016/11/18, 国内.
36. 肝転移が唯一の Stage IV 因子である大腸癌の原発巣における癌幹細胞マーカーCD133 発現の臨床的意義, 口頭, 永田 健, 神藤 英二, 梶原 由規, 末山 貴浩, 渡邊 智記, 山寺 勝人, 白石 壮宏, 関澤 明憲, 青笹 季文, 長谷 和生, 山本 順司, 上野 秀樹, 第 71 回日本大腸肛門病学会, 2016/11/18, 国内.
37. 大腸癌における budding 関連遺伝子の検索とその発現の臨床的意義, 口頭, 山寺 勝人, 神藤 英二, 吉田 雄一郎, 梶原 由規, 末山 貴浩, 渡邊 智記, 白石 壮宏, 永田 健, 山本 裕之, 曾田 悠葵, 関澤 明德, 青笹 季文, 長谷 和生, 山本 順司, 上野 秀樹, 第 71 回日本大腸肛門病学会, 2016/11/18, 国内.
38. Stage IV 大腸がんの治療 Stage IV 大腸癌における治療成績の時期的変遷について 多施設症例の解析より, 口頭, 梶原 由規, 上野 秀樹, 神藤 英二, 末山 貴浩, 渡邊 智記, 山寺 勝人, 関澤 明德, 白石 壮宏, 山本 裕之, 永田 健, 曾田 悠葵, 平木 修一, 野呂 拓史, 守屋 智之, 辻本 広紀, 青笹 季文, 山本 順司, 長谷 和生, 山内 慎一, 杉原 健一, 第 71 回日本大腸肛門病学会, 2016/11/18, 国内.



(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 顕微鏡で見た大腸がん～いろんなことがわかります～, 上野秀樹, ブルーリボンキャラバン～もっと知ってほしい大腸がんのこと 2017in 東京～, 2017/3/5, 国内

(4) 特許出願

該当なし

## 平成28年度医療研究開発推進事業費補助金

### (革新的がん医療実用化研究事業) 成果報告書

#### I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業

(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

補助事業課題名： (日本語) 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

(英語) Study for Establishment of Standard Treatment for Elderly Patients with Unresectable or Recurrent Metastatic Colorectal Cancer in the Super-aged Society

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 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

分担課題名： (英語) Study for Establishment of Standard Treatment for Elderly Patients with Unresectable or Recurrent Metastatic Colorectal Cancer in the Super-aged Society

補助事業分担者 (日本語) 地方独立行政法人 堺市立病院機構 堺市立総合医療センター  
大腸肛門外科 部長 辻江正樹

所属 役職 氏名： (英語) Masaki Tsujie, Director Colon and Rectal Surgery Division Department of Surgery, Sakai City Medical Center

## II. 成果の概要（総括研究報告）

研究代表者： 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・濱口哲弥  
総括研究報告を参照。

### 総括研究報告書

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

研究代表者：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 濱口哲弥

本研究の目的は、高齢の切除不能進行大腸癌患者に対する標準治療の確立である。高齢者大腸癌患者を対象に、フルオロピリミジン+ベバシツマブ療法に対する、試験治療のフルオロピリミジン+オキサリプラチン+ベバシツマブ療法の無増悪生存期間における優越性を、JCOG 大腸がんグループの多施設ランダム化比較第 III 相試験（JCOG1018: RESPECT 試験）にて検証する。副次的に QOL 評価および高齢者機能評価（GA）を並行して行う。

#### (1) 適格例の登録・治療・評価

本研究は、平成 24 年 9 月より患者登録を開始し、本研究開発代表者および分担者等の施設より平成 29 年 4 月までに 180 例まで登録が進んだ。予定登録症例数の 390 例までは厳しい状況であることから、JCOG 大腸がんグループでは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、平成 28 年 10 月 17 日よりプロトコール改訂 ver1.2 が発効され、今後、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%の登録である（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臨床試験である N016966 や FIRE-3 試験の 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、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と考えている。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 9.7 か月と前述の N016966 試験の PFS9.4 か月と同等であり、また全生存期間中央値は 20.8 か月と非高齢者試験と遜色のない結果が得られている。引き続き安全性に留意して本試験を完了させたい。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、十分に配慮しており、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。

#### (2) 適格例の登録促進とCRF作成

平成27年度まで、5-6例/月の登録が得られるよう、適格患者を拾い上げ、本研究への協力を得るために同意説明文書を用いて十分に説明し、研究参加の同意を取得してきた。しかしながら前述のように高齢者の試験登録に難渋しており 2 回のプロトコール改訂を行った。一方、治療経過については case report formにてデータを提出しており、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確認した。

### (3) 高齢者機能評価および QOL 評価

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す。本研究ではスクリーニング・ツールとしてVES-13を用いた本体研究に対する附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。そのため高齢者癌治療における治療選択は、若年者と比べて、よりQOLを重視する傾向にあるといえる。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研究事務局の安藤は、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。現時点でのQOL調査回収率（依頼数/回収済み数）は、登録時97.5%、治療開始3か月後98.5%、6か月後100%、12か月後100%と非常に高い回収率を維持している。

### (4) 試験治療終了者の追跡

高齢者の標準治療を決定するために行っている本試験の primary endpoint は全生存期間とすべきであるが、適格患者が必ずしも多くない高齢 mCRC 患者において十分な検出力をもって OS の優越性を示すことは困難である。よって、多少精度は落ちるものの、primary endpoint はPFSのままとし、長期追跡にて OS が一定以上上回っていることが確認できれば、非高齢者のエビデンスを高齢者に外挿することが可能であると判断した。OS が一定以上上回っていると判断する規準については、 $HR \leq 0.8$ とした。これは、ASCO のワーキンググループが Journal of Clinical Oncology に出版した論文にて、臨床的に意味のある差の目安が  $HR \leq 0.8$  (MST が 2.5~6 か月) とされているためである。そのため試験治療終了後の追跡はたいへん重要であり、参加施設にその重要性を周知し、追跡不能となる患者をできるだけ少なくするようにしている。

## III. 成果の外部への発表

### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

該当なし

### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

該当なし

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

### (4) 特許出願

該当なし