

「StageIII 結腸癌治癒切除例に対する術後補助化学療法としての mFOLFOX6 療法または XELOX 療法における 5-FU 系抗がん剤およびオキサリプラチンの至適投与期間に関するランダム化第 III 相比較臨床試験 (ACHIEVE trial)」に関する研究計画書

申請者 (実施責任者)

所 属 埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科

氏 名 石橋敬一郎

1. 背景, 意義, 目的

現在, 結腸癌の術後補助化学療法の投与期間は6ヵ月とされている. 推奨されているレジメンは FOLFOX療法, XELOX療法, 5-FU/LV療法, Capecitabinである. 近年, 投与期間の短縮化を試みる検討が割れているが, 5-FU の投与期間の短縮を検討するStage II/IIIの大腸癌治癒切除例を対象にした SAFFA 試験では, 5-FU/LV 療法 (Mayo) を6ヵ月間投与する群に対するinfusional 5-FU 療法を3 ヶ月間投与する群の優越性が検討されたが, 5年RFSおよび5年OSにおいてinfusional 5-FU 療法を3 ヶ月間投与する群でより良好である傾向が示唆され, 同時に有害事象の発現率についても有意に低いことが示された1). また, MOSAIC試験2), NSABP C-07試験3) の結果から, オキサリプラチンの投与期間を短縮, 総投与量を減量しても, 効果を維持しながら重篤な末梢神経症状の発現率を低く抑える可能性が見出されている. つまり, 術後補助化学療法におけるオキサリプラチンの投与期間を短縮し投与量を減量した場合においても, オキサリプラチンの有効性を保持しながら重篤な有害事象の発現率を低く抑える可能性が示唆された. 現在, 海外では結腸癌術後補助化学療法におけるFOLFOX 療法およびXELOX 療法の6ヵ月間投与に対する3ヵ月間投与の非劣性を検証するIDEA 試験が実施されている. このような背景から, 各種ガイドラインにおいて推奨されている結腸癌の術後補助化学療法はFOLFOX 療法および XELOX 療法の6ヵ月間投与であるが, その高い有効性と引き換えに重篤な有害事象の発現が問題となる. そのため, 術後補助化学療法の有効性が保持できるのであれば, 投与期間を短くすることで患者や医療従事者に与えられるメリット, 医療経済に対するメリットは測り知れない. 本試験は, 試験群の投与期間を3ヵ月間として, StageIIIの結腸癌治癒切除例を対象に, 術後補助化学療法としての mFOLFOX6/XELOX 療法の6ヵ月間投与法 (対照群: S群) に対するmFOLFOX6/XELOX 療法の3ヵ月間投与法 (試験群: T群) のDFS における非劣性を検証することを目的とする. なお, このDFS における非劣性の検証は, 国際共同試験であるIDEA 試験にて統合解析として実施される予定である.

IDEA 試験について

近年, 大規模な臨床試験を実施する方法として, 同じ内容の臨床試験を複数のグループで実施し, そのデータを統合解析することが試みられている. IDEA(International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy colon cancer prospective pooled analysis)試験は, StageIII結腸癌治癒切除例に対する術後補助化学療法としてのmFOLFOX6 療法またはXELOX 療法の6 ヶ月間投与群に対する3 ヶ月間投与群の非劣性(非劣性マージン: $HR \leq 1.1$)の検証を目的とした大規模Prospective Pooled Analysis である. 現在, IDEA 試験は, 世界5 つの臨床試験グループで進行中のランダム化第III 相試験のデータ(GERCOR Trial, SCOTrial, CALGB/SWOG C80702 Trial, TOSCA Trial, HORG Trial)を集約中である. なお, 2011 年11 月

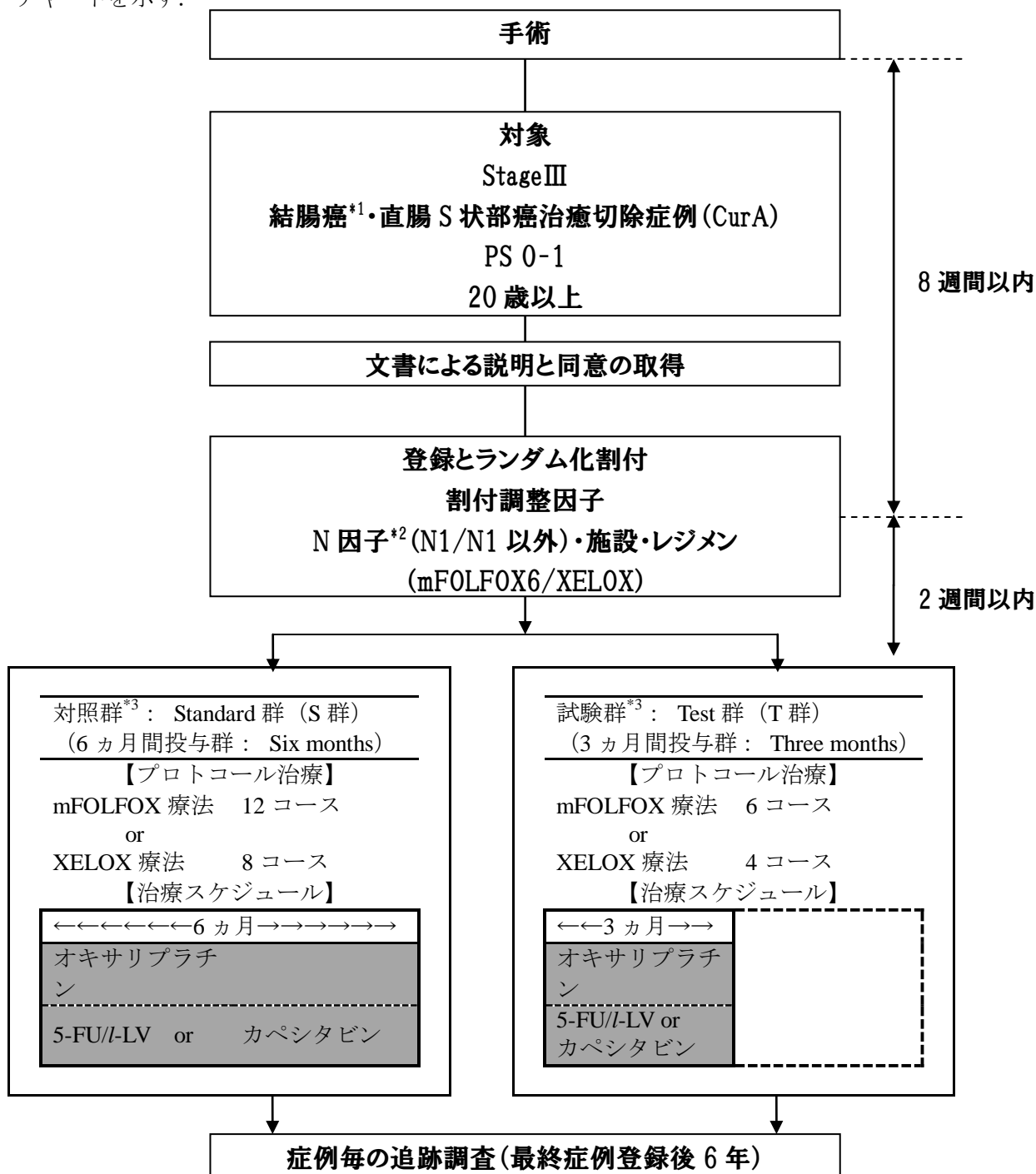
時点で目標症例数10,500 例中、5,000 例程度の集積が行われている。本試験ではIDEA 試験の中心メンバーからの参加要請を受け、本試験のデータをIDEA 試験に組み込むことを計画している。なお、本試験の結果は結腸癌術後補助化学療法の治療方針に大きな影響を与えることが予想されるため、本試験のデータはIDEA 試験の登録ならびにデータが公表されるまで公表しないこととする。

2. 方法

対象：StageⅢ結腸癌（直腸S状部癌含む）治癒切除症例

試験概要：

フローチャートを示す。



*1: 盲腸癌も含む

*2: N1c (UICC TNM 7th edition)も適格とする

*3: mFOLFOX6 療法からXELOX 療法への変更、XELOX 療法から mFOLFOX6 療法への変更を認めない。

評価項目

(1) 主要評価項目：無病生存期間^{*1} (Disease-free Survival : DFS*1)

*1: IDEA 試験における DFS のイベントは、再発および死亡と定義されており、一般的には無再発生存期間 (Relapse-free Survival : RFS) を指す。

(2) 副次的評価項目：①無病生存期間^{*2} (Disease-free Survival : DFS*2)

*2: イベントは再発、再発以外のがん病変 (二次癌) の発生および死亡と定義する。

② 治療成功期間 (Time to Treatment Failure : TTF) ③全生存期間 (Overall Survival : OS)

③ 有害事象治 ⑤療完遂率 ⑥相対用量強度

⑦リンパ節転移個数, 郭清リンパ節個数, 検索リンパ節個数等と予後の検討 ⑧末梢性感覚ニューロパチー (末梢神経症状) ⑨予後因子および副作用予測因子の探索 (付随研究: ゲノム薬理学研究)

3. 研究期間

症例登録期間：倫理委員会承認後～2015年7月31日

研究期間：倫理委員会承認後～2021年7月31日

4. 予定症例数

全国で 1200 例 (各群 600 例). 当科では 20 例を登録する予定.

5. 研究実施場所

消化管・一般外科外来または病棟

6. 患者選択基準・除外基準, 研究に参加されなかった場合の治療について

患者選択基準

(1) 病理組織学的に大腸原発の腺癌と診断されている症例.

(2) 手術所見及び切除標本所見による主占居部位が盲腸または結腸, 直腸 S 状部と診断されている症例^{*1}.

*1: 大腸多発癌は 2つの浸潤癌^{*2}まで適格とし, 割付因子は Multiple を選択する

*2: 浸潤癌とは粘膜下層以深への浸潤を認めるものと定義し粘膜内癌はカウントしない

(3) D2 あるいは D3 の系統的リンパ節郭清を含む大腸切除が施行されている症例.

(4) 根治度 A の手術が施行されている症例(肉眼的にも顕微鏡下にも腫瘍の残存がない).

(5) 総合所見における病期が Stage III(T any N1^{*}/2/3 M0)である症例(大腸癌取り扱い規約第 7 版補訂版).

*: N1c(UICC TNM 7th edition)も適格とする(所属リンパ節への転移を認めず, かつ腫瘍塊が漿膜下層, 腸間膜または腹膜ではない結腸・直腸周囲組織に認める場合)

- (6) 原発巣切除後 8 週間以内に登録可能かつ登録後 2 週間以内に治療開始可能である症例.
- (7) 20 歳以上の症例.
- (8) PS (ECOG) 0 または 1 の症例.
- (9) 体表面積 (BSA) (DuBois の式) が 2.2m^2 以下の症例.
- (10) 化学療法, 免疫療法, 放射線療法の既往がない症例.
- (11) 主要臓器機能について, 以下の基準を満たしている症例(検査値は登録前 14 日以内の最新の値とする)注).

好中球数	$\geq 1,500 /\text{mm}^3$
血小板数	$\geq 100,000 /\text{mm}^3$
血清クレアチニン	\leq 施設基準値の 1.5 倍
総ビリルビン	$\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
AST および ALT	$\leq 100 \text{ IU/L}$
CEA	$\leq 10 \text{ ng/mL}$

- (12) 試験への参加について, 本試験登録前に患者本人による署名, 日付が記載された同意書を得ている症例.
- (13) mFOLFOX6, XELOX 群ともに $\text{CCr} \geq 30\text{ml/min}$ を満たすこと.
XELOX 群では, 70 歳以上または $\text{CCr} 30\text{-}50\text{ml/min}$ の症例は登録できない.

除外基準

- (1) 虫垂癌の症例.
- (2) 悪性腫瘍の既往がある症例. *
*: 5 年以上の無再発期間がある場合, および内視鏡的に治癒切除された粘膜内癌(胃癌, 大腸癌, 食道癌)や治癒切除された子宮頸部癌, 皮膚の基底細胞癌または扁平上皮癌は登録可
- (3) 妊娠中または授乳中の女性.
- (4) 妊娠する可能性のある女性, 生殖能力を有する男性. *
*: 男女共に本試験治療期間中および治療後 1 ヶ月間までの期間は避妊を行うことに同意し, かつ妊娠時のリスクについて理解している場合は登録可能
- (5) 本試験の登録前 30 日以内に治験に参加している症例.
- (6) 末梢性感覚ニューロパチー (末梢神経症状 Grade1 以上)を有している症例.
- (7) コントロール不能な糖尿病を有する症例(インスリン投与が必要な場合も含む).
- (8) コントロール不能なうっ血性心不全, 狭心症, 高血圧, 不整脈を有する症例.
- (9) ステロイド剤の継続的な全身投与(内服又は静脈内)を受けている症例.
- (10) 神経学的または精神的に重大な疾患の既往, 合併がある症例.
- (11) 活動性の感染症を有する症例(既知の活動性 HBV, HCV, HIV 陽性例など).
- (12) 既知の DPD 欠損が確認されている症例.
- (13) 5-FU, l-LV, オキサリプラチン, カペシタビンに対してアレルギーの既往がある症例.
- (14) オキサリプラチンの投与歴のある症例.
- (15) その他, 医師が当該臨床試験の参加に不相当と判断している症例.

研究に参加されなかった場合の治療について

研究に参加されなかった場合は大腸癌治療ガイドラインに準じた治療を行う。

7. 期待される利益及び不利益，危険性

この「臨床試験」では，未承認薬の開発治験とは異なり，すでに厚生労働省により認められた抗がん剤を組み合わせでの大腸がんの治療を行います。この試験中に有害事象が生じた場合は，通常の保険診療の範囲内で，最善かつ必要な治療を行う。有害事象の発現は実地医療と同様の程度で起こりうることであり，試験に参加したという理由で変わるものではない。逆に，計画書(p.24-)に記載されたとおり，減量，中止規準を設け，試験グループ内での徹底を行い，実地医療よりも頻回なモニターを行うことにより，有害事象の発現リスクを下げることで，有害事象の重篤化を防ぐことが可能であると考えられる。また，データの解析は匿名化のもとで行われているため，個人情報漏洩する可能性はない。

8. 有害事象への対応

この試験中に有害事象が生じた場合は，通常の保険診療の範囲内で，最善かつ必要な治療を行う。

9. 費用について

本研究で行われる治療は通常の保険診療の範囲で行われる。患者の金銭的利益，不利益は一切生じない。

10. 資料の取扱い

本研究で利用する試料はない。また，付随研究への参加は予定しない。付随研究に参加する場合は埼玉医科大学倫理委員会の承認を得た後行う。

11. 人権への配慮と個人情報の保護

「ヘルシンキ宣言」，「臨床研究に関する倫理指針」に従って人権擁護の配慮に努める。研究に必要なデータベースの連結可能匿名化は本研究に参加しない熊谷洋一准教授が行なう（対応表はインターネットと接続されていないコンピューター内で厳重に管理する）。研究で得られたデータは，当院の個人情報保護責任者である病理部 田丸淳一教授のもとで厳重に管理される。

12. 利益相反

本試験の計画・実施・報告において，研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しない。

13. 知的財産権

本研究で得られた結果から特許などの知的財産権が生み出された場合，その権利は研究者に帰属する。

14. 対象者に理解を求め同意を得る方法

対象者に対し説明者（研究実施責任者および共同研究者）が書類（添付資料②）を用い，外来あるいは

は病棟のプライバシーの保たれた場所で説明する。説明時期はすべての治療の開始前とする。本研究の目的及び方法，予想される利益と不利益，研究的側面の説明，個人情報保護，本研究に同意しなくても不利益を受けないこと，同意した場合でも随時撤回できることなどについて説明し，承諾を得た場合，本人より署名を得る（添付資料②）。

15. 医学上の貢献の予測

現在，各種ガイドラインにおいて推奨されている結腸癌の術後補助化学療法はFOLFOX 療法およびXELOX 療法の6 ヶ月間投与であるが，その高い有効性と引き換えに重篤な有害事象の発現が問題となる。そのため，術後補助化学療法の有効性が保持できるのであれば，投与期間を短くすることで患者や医療従事者に与えられるメリット，医療経済に対するメリットは測り知れない。以上より，今後の結腸癌治療切除例に対する術後補助化学療法の新しいアプローチとして，mFOLFOX6/XELOX 療法の至適投与期間を検証することは意義があると考えられる。

16. 研究代表者，当センター研究責任者・実施者

研究代表者：

外科系研究代表者	森 正樹	大阪大学大学院医学系研究科	消化器外科
内科系研究代表者	大津 敦	国立がん研究センター東病院	臨床開発センター
IDEA 調整代表者	吉野 孝之	国立がん研究センター東病院	消化管内科

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 准教授 石橋敬一郎

実施者：

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
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
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	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) Chau I, Norman AR, Cunningham D, et al. A randomised comparison between 6 months of bolus fluorouracil/leucovorin and 12 weeks of protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2005;16(4):549-57.
- 2) Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109-3116.
- 3) Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol.* 2007;25(16):2198-204.