

先進医療 B の試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

国立がん研究センター中央病院

【先進医療告示番号と名称】

B61 術後のアスピリン経口投与療法

【適応症】

下部直腸を除く大腸がん（ステージが III 期であって、肉眼による観察及び病理学的見地から完全に切除されたと判断されるものに限る。）

【試験の概要】

Stage III 治癒切除大腸癌に対する術後補助療法としてのアスピリンの有用性を検証する二重盲検ランダム化比較試験

主要評価項目：無病生存期間

副次評価項目：全生存期間、無再発生存期間、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

治療：術後補助化学療法 + プラセボ/アスピリン

プラセボ/アスピリン：1日1回1錠（100 mg）連日内服する。内服期間は3年とする。

pStage IIIA/IIIB ではカペシタビン療法、pStage IIIC ではオキサリプラチン併用療法（mFOLFOX6 療法、または CAPOX 療法）を行うことを原則とする。

ただし、患者希望により、pStage IIIA/IIIB に対するオキサリプラチン併用療法（mFOLFOX6 療法、または CAPOX 療法）、pStage IIIC に対するカペシタビン療法も許容する。



【医薬品・医療機器情報】

・バイアスピリン錠®100mg 製造販売元：バイエル薬品株式会社（提供企業）

【実施期間】

2018年3月～2028年3月

登録期間：3年。追跡期間：登録終了後6年（主たる解析は登録終了後3年の時点で行う）。解析期間：1年。総研究期間：10年

【予定症例数】

A群：術後補助化学療法＋試験薬（プラセボ）療法群 440名、

B群：術後補助化学療法＋試験薬（アスピリン）療法群 440名、計 880名

【現在の登録状況】

14名

【主な変更内容】

術後補助化学療法である CAPOX 療法の投与期間変更（標準 6 か月 3 か月も許容）について

試験薬（プラセボ/アスピリン）の輸入・管理手順整備、研究者人事異動等の記載整備

臨床研究法対応による追記および変更

【変更申請する理由】

Stage III 大腸癌を対象とし、フッ化ピリミジンとオキサリプラチンとの併用療法（FOLFOX 療法および CAPOX 療法）の投与期間を、標準の 6 か月から 3 か月と短くしても有効性が劣らないことを検証する IDEA（International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy colon cancer prospective pooled analysis）試験の結果が 2018 年 3 月に New England Journal of Medicine (Grothey A, et al. New England Journal of Medicine. 2018;378(13):1177-88.)に掲載されました。Primary endpoint である無病生存期間（再発・死亡・新たな大腸癌の発生がイベント）の主たる解析では、6 か月群に対する 3 か月群の HR が 1.07（95% CI：1.00-1.15、非劣性マージン 1.12）であり、非劣性は示されませんでした。しかし、事前に計画されていないサブグループ解析の結果ではあるものの、Stage III の中でも再発低リスク例（T1-3 かつ N1）に対する CAPOX 療法では 6 か月投与に対する 3 か月投与の非劣性が示唆されました（HR 0.95：0.85-1.06）。日本人のサブグループ解析においてもこれと同様の傾向が示されています（HR 0.64：0.38-1.08）。また、毒性に関しても、CAPOX 療法で最

も問題となる Grade 3 以上の末梢性感覚ニューロパチーが 6 か月群で 8.9% に対して 3 か月群で 2.6% と明らかに 3 か月群で軽く、論文では、リスク/ベネフィットバランスの観点から、再発低リスク例 (T1-3 かつ N1) に対しては CAPOX 療法 3 か月を推奨すると結論されました。

この結果を本試験を実施する JCOG 大腸がんグループ内で検討いたしました。本試験の対象の中で再発低リスク (T1-3 かつ N1) の患者に対して CAPOX 療法を施行した場合は、6 か月投与か 3 か月投与かによらず無病生存期間にかわりはないと考えられること、有害事象の観点から 6 か月投与よりも 3 か月投与に明らかなメリットがあると考えられること、米国 NCCN ガイドラインにおいても再発低リスク例 (T1-3 かつ N1) に対しては CAPOX 療法 3 か月が推奨の 1 つとして追加されたこと、および一部の施設では日常臨床で再発低リスク (T1-3 かつ N1) の患者に対して CAPOX 療法が選択される可能性があることなどを考慮し、患者希望による CAPOX 療法 3 か月を許容することにしたいと思います。

この変更に伴う試験デザインの影響への考察は以下の通りです。

本試験はプラセボを対照としてアスピリンの有効性を検証する二重盲検試験であるため、患者希望によってレジメンの内容に両群間に違いが生じる可能性は低いと考えられます。また、本試験は施設を割付調整因子としているため、施設の方針で再発低リスクの患者に CAPOX 療法 3 か月が選択されたとしても、化学療法レジメンの内容が両群間で異なる可能性は低いと考えられます。したがって、内的妥当性 (比較可能性) は変更前と同様に保たれます。一方、本試験の結果、アスピリンの有効性が証明された場合、CAPOX 療法 3 か月が日常臨床で広く用いられている可能性もあるため、一般化可能性は高くなると考えられます。

また、6 か月と 3 か月の CAPOX 療法の無病生存期間は同等と考えられるため、レジメン変更に伴う予定登録数の変更は行いません。

以上より、本変更に伴いアスピリンの有効性の検証および結果の解釈が困難になることはないと考えています。

試験薬 (プラセボ/アスピリン) の輸入、保管、管理手順を、実情に即して見直しました。誤記を含め該当箇所の修正をいたしました。

臨床研究法の施行により該当箇所 (例: 認定臨床研究審査委員会審査、疾病等報告手順など) の整備を行いました。

【試験実施計画の変更承認状況】

国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会

(CRB3180008)

平成 30 年 8 月 23 日 指示・決定通知済み