

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B118）

評価委員 主担当：真田
副担当：田島 副担当：大門 技術専門委員：－

先進医療の名称	大腸癌治癒切除後アスピリン補助療法
申請医療機関の名称	国立がん研究センター中央病院
医療技術の概要	本試験は、Stage III（UICC-TNM 第 7 版）の下部直腸を除く大腸癌〔結腸（C、A、T、D、S）、直腸 S 状部（RS）、上部直腸（Ra）〕の治癒切除患者を対象とし、術後補助療法として低用量アスピリンを併用することが、プラセボに対して、無病生存期間において優れていることを検証する二重盲検試験である。 治療：術後補助化学療法＋試験薬（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。 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 予定試験期間：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））440 名、B 群（術後補助化学療法＋試験薬（アスピリン））440 名の計 880 名

【実施体制の評価】 評価者：真田

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

本研究で定められた計画につき、事前に、

- 1) 許容する標準治療の内容
 - 2) 試験薬中止基準に該当した際の治療再開可否判断の手順
 - 3) 毒性の問題や患者の拒否を理由とした後療法への移行に関する統計的扱い
- 以上3点について、懸念される事項の照会を行った。

その内1)について、本研究では大腸がん術後補助化学療法として 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）（※注：6 カ月投与）の2者いずれかを行うことを原則とし、ただし患者希望により、異なる pStage に対するもう一方の療法の選択を許容した計画となっている。これについて、

●国際的には米国 NCCN ガイドラインでも欧州でも、当該 Stage の第一選択肢はオキサリプラチン併用療法（FOLFOX または CAPOX）6 ヶ月投与療法となっており、国内の治療実態でも（特に Stage IIIB は）大多数が係る国際的標準に基づいた治療を行っている点。

●本年の米国臨床腫瘍学会にて発表された、オキサリプラチン併用療法（FOLFOX または CAPOX）3 ヶ月投与と標準 6 ヶ月投与に対する有効性非劣性の検証を目的とした大規模試験（IDEA 研究：世界各国約 12,000 例、国内 1,300 例が登録）の解析結果において、全コホートでは非劣性検定は $p>0.05$ ながら、腫瘍の進展が少ないサブグループ（T1-3 N1）等にて明確に非劣性が示され、以降半分の治療期間で医療経済的にも副作用的にも軽いオキサリプラチン併用療法 3 ヶ月投与が国内外で急速に志向されてきている点。

以上について、本研究プロトコルへ反映の如何を照会したところ、

○国内で期待されている手術成績と化学療法の毒性発現頻度との兼ね合いから、現時点で Stage IIIA/IIIB ではカペシタビン療法を選択の原則とし、Stage IIIC でも選択を許容する計画を変更しないこと。

○JCOG 大腸がんグループでは、IDEA 試験における Low-risk 群での非劣性の結果は事前規定されていないサブグループ解析であり、探索的な結果と考えること。

○毒性発現頻度とコスト低減の観点から、オキサリプラチン併用療法の 3 か月投与への短縮については、IDEA 試験の結果の詳細が論文として peer review journal に掲載された時点、あるいは大腸癌研究会による「大腸癌治療ガイドライン」に反映される時点で、必要に応じて検討すること。

以上の回答を得た。

申請者が本研究で提示した標準治療が、必ずしもオキサリプラチン併用療法に係る国際的標準や、国内の治療実態の現況に合致した計画であるとは言えない点は、将来的な保険収載を目指して科学的なデータを収集するという観点からは懸念事項であるとはいえ、国内で保険診療が認められた治療を標準とし、また学会発表レベルで論文未公表・ガイドライン未掲載の治療を標準としない先進医療Bの趣旨からは、必ずしも誤った選択とは言えない為、上記の回答内容が表明されたことをもって「適」とした。

また3)について、本研究では「毒性の問題や患者の拒否」等の理由で治療中止基準に該当した場合、その後の治療法選択を自由とする一方、治療法が変更された場合でも打ち切りとせず、そのまま当初治療を続けたと仮定してイベントを観察し続ける計画となっている。これについて、

●後療法を変更した状況下で特に有効性が変化した場合なども、それを打ち切り後の変化とせず当初と同様の評価とすることで、見かけのイベント出現頻度が変化し、最終解析データを攪乱する恐れがある点。

以上について、本研究プロトコールにおける対策の如何を照会したところ、
○純粹に試験治療に薬効があるどうかを評価するのであれば、無再発・無増悪であるにもかかわらず後療法を実施した場合、その時点で打ち切りとすることは考えられるが、後治療の開始日は担当医が決めることができる。よって本試験のみ通常の JCOG 試験から手順を変更することによってデータエラーや逸脱の増加することを避けるため、また日常診療により近い設定で後療法による影響も含めた治療方針全体として試験治療の有効性を評価することを主たる目的としたいため、後療法への移行時点で打ち切りとして生存時間を解析（つまり指摘事項を反映）するのでなく、通常の JCOG 試験共通で行っている運用方法（後療法を変更した状況下でもそれを打ち切り後の変化とせず当初同様の評価とする）を踏襲したこと。

○ただし、予想以上に無再発・無増悪であるにもかかわらず後療法を実施した患者が多かった場合には、試験治療の真の有効性を正しく評価できていない可能性があり、その場合、感度解析として、例えばイベント確認前に後療法を開始した患者を後療法開始時点で打ち切りとした解析を実施して、結果の頑健性を確認すること。

以上の回答を得た。

上記の回答内容が表明されたことをもって「適」としたが、申請者の言う「予想以上に無再発・無増悪であるにもかかわらず後療法を実施した患者が多かった場合」のみでなく、単に最終解析結果の有意性が脆弱（例えば主たる検定の p 値が境界ぎりぎり）で、感度解析に依らなければならないなどの状況も容易に想定され、また過去に行われた別の先進医療B技術においても主たる解析結果と感度解析の結果が異なり判断に難渋する例があった為、試験開始前に対応頂くことによりそのような懸念を払拭しておいたほうがよいとも考えられる。

以上により論点が全て整理されたため、実施は「適」と判断した。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	☒ 適	・ 不適
5. 補償内容	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） ○説明文書については事前の指摘に基づき患者相談窓口の追記もなされ、また補償も付保予定で適切に行われることになっているので、何れも適とした。 ○患者相談の対応も整備されている。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門

6. 期待される適応症、効能及び効果	☒ 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	☒ 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	☒ 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	☒ 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	☒ 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒ 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	☒ 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	☒ 適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	☒ 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 事前照会に示されるとおりいくつかの懸念点（stage IIIA, IIIB に対する標準治療が JCOG と海外のガイドラインとでとらえ方が異なる点等）がありましたが、概ね適切な回答が得られたと考えます。 ただし、照会事項に対して回答がなされた以下の点はしっかりと検討・遂行していただく必要があると考えます。 ・ オキサリプラチンを含む3か月のレジメンが論文となった際にはその追加変更を JCOG でも検討する ・ 予想以上に無再発・無増悪であるにもかかわらず後療法を実施した患者が多かった場合には、感度解析として、例えばイベント確認前に後療法を開始した患者を後療法開始時点で打ち切りとした解析を実施して、結果の頑健性を確認する		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【1～16の総評】

総合評価	適* 条件付き適 継続審議 不適		
予定 症例数	880 名 A 群（プラセボ）440 名、 B 群（アスピリン）440 名	予定 試験 期間	10 年間 （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） 解析期間：1 年）
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） ＊論点が整理され、回答にて申請者の方針が示されたため「適」としたが、研究開始後は以下の 2 点を遺漏・遅滞なく検討した上、必要に応じ実施すること。 1）オキサリプラチン併用療法の 3 か月投与への短縮について、IDEA 試験の結果の詳細が論文として peer review journal に掲載された時点、あるいは大腸癌研究会による「大腸癌治療ガイドライン」に反映される時点で、療法群選択への追加変更を検討すること。 2）（状況に依らず）感度解析としてイベント確認前に後療法を開始した患者を後療法開始時点で打ち切りとした解析を実施して、結果の頑健性を検討すること。			
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）			

先進医療審査の事前照会事項(大門構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：大腸癌治癒切除後アスピリン補助療法

2017 年 11 月 10 日

所属・氏名：国立がん研究センター中央病院 高島 淳生

1. JCOG 効果・安全性評価委員会の委員の構成 (<http://www.jcog.jp/basic/org/committee/jury.html>) における大腸がんグループの二人の先生のうち、一方の先生は本試験の参加施設の研究責任者であり、審査には加わらないと理解していますが、もう一方の先生は加わるのでしょうか、あるいは加わらないのでしょうか。二人とも審査に加わらない場合、委員の構成リストにある委員長、統計を専門とする委員、他グループの臨床を専門とする委員が審査を担当するということになると思いますが、その場合、大腸がんを専門としない他グループの委員であっても、大腸がんグループによって実施される本試験の審査を適切に行えると考えてよいのでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

JCOG 効果・安全性評価委員会では審査の対象となる研究を行う研究グループに所属する者、当該研究に関与する者、問題となる利益相反がある者は審査に加わりません。

プロトコル「16.10.」にありますとおり、効果・安全性評価委員会が審査を行うのは、有害事象報告、中間解析、モニタリングレポート、プロトコル改訂ですが、これらのうち、効果・安全性評価委員会による審査に当該研究グループに所属する研究者を含めない最大の理由は「中間解析」の審査です。

ランダム化比較試験の「中間解析」の審査に当該グループの研究者を含めると、当該試験に患者登録を行う担当医が中間解析での有効性のエンドポイント（全生存期間や無再発生存期間、無増悪生存期間）の群間比較の結果を知ることになりますが、そうすると、少しでも上回っている方の群の治療を行いたくなって、ランダム化比較試験への患者登録を行わなくなり、試験そのものが成り立たなくなることが想定されるためです。このことはランダム化比較試験における国際標準となっており、ICH-E9 ガイドライン「臨床試験のための統計的原則」でも、中間解析の審査を行う委員会は「独

立データモニタリング委員会」と呼称され、研究者から独立しているべきとされています。

その他の、有害事象報告、モニタリングレポート、プロトコール改訂の審査においては、効果・安全性評価委員会は、患者登録の停止や試験計画の変更、場合によっては試験そのものの中止を勧告します。当該グループの研究者は当然、できるだけ試験を続けたいと考えますので、効果・安全性評価委員会は、研究グループ側が望まない意思決定を行い得ることから、やはり研究の当事者である当該研究グループの研究者を審査に含めないこととしております。

ご指摘いただきました、「試験の審査を適切に行えるか？」につきましては、たしかに当該疾患および当該治療の知識・経験を最も有する専門家を含まないことで、審査において最も適切な意思決定が為されない可能性はあります。

しかし、有害事象報告等の審査で、最も重要なのは「安全性・リスク」の考察であり、抗がん治療における登録患者さんの安全性が担保されているか？過度のリスクを与えていないか？という考察においては、有効性の評価に比して相対的に、がん種による違いは小さいと考えられます。また、審査に際しては、当該研究グループ側が、審査依頼書や審査意見に対する回答書の中で、当該がん種特有の性質やコミュニティの慣習に基づく見解を説明できるようになっており、効果・安全性評価委員会は、そうした研究グループ側の意見も考慮して審査を行っております。また、研究を継続したい研究グループ側は、当該がん種特有の性質やコミュニティの慣習も含めて、自分たちの試験が充分安全に、適切に行われていることを、非専門家の第三者である効果・安全性評価委員会に理解してもらい承認が得られるよう説明する「説明責任」があると我々は考えています。

さらに、本試験は大腸がんの試験ですが、効果・安全性評価委員会には、同じく消化管がんである胃がんや食道がんの専門家も含まれており、多くの場合そうした委員は大腸がん患者の診療経験も有しており、まったく大腸がんについての知識がない者のみで審査がなされているわけではありませんし、審査には他がん種の試験の審査経験が豊富な委員長、副委員長も加わります。

以上、まとめますと、当該がん種の専門家である研究グループの当事者を審査に含めないことで審査の適正性を損なう可能性はあるものの、それを補う運用を行っており、審査に含めないデメリットは、当事者を審査に含めることのデメリットを上回るものではないと考えています。

2. 割付調整因子の一つとして、オキサリプラチンの「投与予定」の有無が設定されていますが、主たる解析における層別ログランク検定、層別 Cox の比例ハザードモデルでは、実施計画書の文言（オキサリプラチン [有 vs 無]）どおり、オキサリプラチンの「実際投与」の有無が層の一つとして考慮されるという理解でよいでしょうか。念のため、確認させてください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。生物統計部門にも確認しましたが、主たる解析における層別ログランク検定、層別 Cox の比例ハザードモデルでは、オキサリプラチンの「実際投与」の有無ではなく、オキサリプラチンの「投与予定」の有無が層の一つとして考慮されます。誤解を招く表現で申し訳ありません。

以上

先進医療審査の事前照会事項(真田構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：大腸癌治癒切除後アスピリン補助療法

2017 年 11 月 17 日

所属・氏名：国立がん研究センター中央病院 高島 淳生

1. 現行の計画では大腸がん術後補助化学療法として「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 (mFOLF0X6 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(mFOLF0X6 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」となっていますが、国際的には米国 NCCN ガイドラインでも欧州でも、第一選択肢はオキサリプラチン併用療法 (FOLF0X または CAPOX) 6 ヶ月投与療法となっています。現在わが国の治療実態としても Stage IIIA の半数に、Stage IIIB の 3/4 に、経口 5-FU 単剤 (Cape 6 ヶ月 or S-1 6 ヶ月 or UFT/LV 6 ヶ月) ではなく、オキサリプラチン併用療法 6 ヶ月が処方されているのが実態です。
一方、今年の米国臨床腫瘍学会プレナリーセッションで発表された IDEA 研究は、オキサリプラチン併用療法 (FOLF0X または CAPOX) 3 ヶ月投与の、標準 6 ヶ月投与に対する有効性に関する非劣性試験で、世界各国約 12,000 例 (日本から 1,300 例) を登録・解析した結果、非劣性マージン 1.12 に対する非劣性検定は全コホートでは $p=0.10$ で negative ながら、腫瘍の進展が少ないサブグループ等に関しては明確に非劣性が示され、その結果、学会以降、半分の治療期間で neurotoxicity の問題が劇的に少なくなり、医療経済的にも患者負担的にも軽いオキサリプラチン併用療法 (FOLF0X または CAPOX) 3 ヶ月投与が急速に志向されるケースも増えてきています。
ところで JCOG での標準治療は、現在カペシタビンを含む経口 5-FU 系 6 ヶ月となっています。オキサリプラチン併用療養も患者の希望により許容とはされていますが、FOLF0X または CAPOX を選んだ場合は 6 ヶ月投与が義務付けられています。今回の研究でも、上記の背景から、臨床現場での使用が急速に多くなることが想定されるオキサリプラチン併用療養 (FOLF0X または CAPOX) 3 ヶ月投与は許容されておらず、また国際標準とは言えない経口 5-FU 6 ヶ月を標準とすることには、JCOG の研究としての妥当性はあっても、将来的な保険収載を目指して、その判断に資するための科学的データを広く得るための先進医療 B の新規研究計画としては懸念を感じます。
よって、今回のレジメンとしては、pStage IIIA/IIIB ではカペシタビン療法またはオキサリプラチン併用療法、pStage IIIC ではオキサリプラチン併用療法 (mFOLF0X6 療法、または CAPOX 療法) を行うよう明記し (原則、カペシタビン療法とするという記載ではなく)、かつ、オキサリプラチン併用療法については患者希望により、オキサリプラチン併用療法の 3 ヶ月投与も許容するなどに変更することがより妥当ではないでしょうか。

【回答】

本試験は、アスピリンの上乗せ効果を検証することを目的としています。術後補助化学療法のレジメンによりアスピリンの有効性は変わらないと考えており、かつ、本試験は二重盲検試験であるため、患者がどちらの群に割り付けられたかが術後補助化学療法のレジメン選択に影響して、選択されるレジメンの頻度が群間で偏ることはありません。よって、患者希望によって術後補助化学療法のレジメンを選択しても両群間での比較可能性は保たれるため、本試験における術後補助化学療法のレジメンは、必ずしも規定する必要は無いと言えます。とは言うものの、標準治療から大きく外れるレジメンを選択した場合にアスピリンの効果が変わる可能性も否定できず、また本試験の結果を日常診療に適応する際に、併用された術後補助化学療法のレジメン別の有効性の探索的検討も行えるようにある程度術後補助化学療法のレジメンは揃っていた方がよいと判断し、①カペシタビン療法、②mFOLF0X6 療法、③CAPOX 療法の3つのレジメンのいずれかを選択することとしました。

まず、Stage IIIA と IIIB に対する治療レジメンについてご説明いたします。

ご指摘いただきましたとおり、欧米で実施された第III相試験3試験(MOSAIC, NSABP C-07, N016968)とともにオキサリプラチンの上乗せ効果が示されており、日本人でもオキサリプラチンの上乗せ効果があることが推測されます。しかし、上記3試験で示されたオキサリプラチンの上乗せ効果はいずれもハザード比で0.8であり、それは3年無病生存割合(DFS)では、MOSAICで約7%(65.3% vs. 72.2%)、N016968で約5%(66.5% vs. 70.9%)、NSABP C-07で約8%(61.1% vs. 68.9%(4年))となります。一方で、JCOG0910でのカペシタビン群の3年無病生存割合は81.0%と欧米よりも10%程度高く、もし日本人でも、3試験と同様にハザード比0.8のオキサリプラチンの上乗せ効果が得られるとすると、3年DFSでの上乗せは3試験よりも小さく3.5%程度になると推定されます。このように、日本の大腸癌の手術成績は欧米より良好であるため、pStage IIIA/IIIB に対して期待される、3年DFSで4%程度の上乗せ効果は、オキサリプラチンのリスク(毒性やコスト)にみあうものではないと考え、JCOG大腸がんグループでは、Stage IIIA と IIIB に対する標準治療はカペシタビン療法であるとしてしました。JCOG大腸がんグループで決めた方針ですが、JCOG大腸がんグループ参加施設以外の医療機関で治療を受ける日本人大腸がん患者さんにも外挿できると考えます。

次に、pStage IIIC の治療レジメンをオキサリプラチン併用療法のみとしてはどうか?とのご指摘についてご説明いたします。

ご指摘いただきましたとおり、pStage IIIC に対する標準治療はオキサリプラチン併用療法です。このため、オキサリプラチン併用療法のみ規定することも検討いたしました。しかし、前述いたしましたとおり本試験はアスピリンの上乗せ効果を見る試験であり、必ずしも術補助化学療法を規定する必要はありません。患者によっては、オキサリプラチン併用による毒性の上乗せを望まず、フッ化ピリミジン単独療法を選択する方もおられることから、患者登録促進の観点からpStage IIICでのカペシタビン療法も許容することとしました。

最後に、オキサリプラチンの投与期間についてご説明いたします。

JCOG 大腸がんグループにて IDEA 試験の発表スライドをもとにグループにおける標準治療を変えるかどうかについて検討いたしました。その結果、IDEA 試験の primary endpoint の主たる解析は統計学的に negative であり、ご指摘の通り Low-risk 群(T1-3 N1) では非劣性が示唆されましたが、事前に規定されていないサブグループ解析であり、探索的な解析結果と考えるととの合意に達しました。

そのため、現時点においては、JCOG 大腸がんグループにおける標準治療をオキサリプラチン 6 か月投与から 3 か月投与に変える、もしくはカペシタビン単独療法 6 か月からオキサリプラチン併用療法 3 か月に変えることはしないことでコンセンサスが得られています。

しかし、ご指摘のとおり、オキサリプラチン投与期間の短縮は、毒性およびコストの低減の観点から重要な課題と考えておりますので、IDEA 試験の結果の詳細が論文として peer review journal に掲載された時点で、再度、JCOG 大腸がんグループで検討することになっています。また、大腸癌研究会による「大腸癌治療ガイドライン」でも IDEA 試験の結果と 3 か月間への短縮の是非は取り上げられると思われまますので、ガイドラインでの取扱いも注視し、必要に応じて JCOG 大腸がんグループで 3 か月を許容するかどうかを検討いたします。

2. 本研究では「治療休止期間が長引き試験薬中止の規準に該当した場合でも、治療再開が妥当と考えられる際には、研究事務局に治療再開の可否を相談し、研究事務局の了承が得られた場合には試験薬の内服を再開してよい。」「治療を継続すべきか否かの判断が困難な場合には研究事務局に相談すること。」等記載されています。二重盲検試験という理由で研究事務局レベルによる治療継続可否の判定を許容しているのかもしれませんが、本来的には、治療継続の可否に係る判断は独立した第三者的専門家、あるいはその組織により判定されるべきではないでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘いただいた「治療休止期間が長引き試験薬中止の規準に該当した場合の治療再開の可否」や「治療を継続すべきか否かの判断が困難な場合のコンサルテーション」については、診療上その判定に迅速性が求められることが多く、かつ試験で実施される治療内容について熟知している必要がありますので、研究事務局が最も適任であると考えております。つまり、第三者的専門家、あるいはその組織により、より公正な判定ができるメリットよりも、いち早く患者さんへの治療に対応できないデメリットの方が上回ると考えられるため、研究事務局にて治療再開や治療継続の可否を判断することにしています。

JCOG では第三者的審査機関として「効果・安全性評価委員会」を置いており、中間解析の審査、有害事象報告の（事後的な）審査、プロトコル改訂の審査を行っておりますが、個々の患者の治療継続の是非に関する第三者的判断は行っておりません。即時性が求められる個々の患者の治療継続の是非に関する判断を第三者的機関に委ねないことは Cooperative Group での国際標準ですし、企業治験でも同様と考えます。

3. 本研究の治療中止基準に該当する「毒性の問題や患者の拒否」について、本研究では「打ち切りとせず、その後の治療法には制限を加えず、イベントを観察し続ける」との旨の記載があります。確認ですが、それはつまり治療法が変更された場合でもそのまま当初の治療を続けていたと仮定してイベントフォローアップを行うという趣旨でしょうか。

治療中止基準に該当後も何らかの理由で同一の治療を続けていたのであればそれは理解しますが、後療法を変更した状況下で特に有効性が改善した場合なども、それを打ち切り後の変化とせずに当初と同様の評価としてしまうことで、見かけのイベント出現頻度が変化し、最終解析データを攪乱する恐れを懸念します。そのような状況を適切に排除できる取り決めはしないのでしょうか？

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘のとおり、本試験では何らかの理由で治療法が変更された場合でもそのまま当初の治療を続けていたと仮定してイベントフォローアップを行います。

純粋に試験治療に薬効があるどうかを評価するのであれば、無再発・無増悪であるにもかかわらず後療法を実施した場合、その時点で打ち切りとすることは考えられると思います。しかし、後療法の開始日は担当医が決めることができますので、そこで打ち切りとして以後のフォローアップを行わずに生存時間解析を行いますと、通常の第Ⅲ相試験では治療群間で系統的な偏り（バイアス）が生じる可能性があります。本試験は二重盲検試験ですので、そうしたバイアスは生じないのですが、JCOG試験共通で行っている運用ですので、本試験のみ異なるやり方を採用することでデータエラーや逸脱が増えることを避けるために通常のJCOG試験での方法を踏襲しました。

また、本試験では日常診療により近い設定で、後療法による影響も含めた治療方針全体として試験治療が有効かどうかを評価することを主たる目的としております。例えば、最初に本試験の試験治療が実施され、その後に無再発・無増悪にもかかわらず後療法を実施された場合でも、本試験の試験治療が患者さんの予後改善に寄与している可能性があります。このように日常診療で起こりえる全ての状況を考慮した上で、本試験の試験治療が有効であることを証明するためには上記のような設定が妥当と考えました。

ただし、予想以上に「無再発・無増悪であるにもかかわらず後療法を実施した患者」が多かった場合には、ご指摘のとおり、試験治療の真の有効性を正しく評価できていない可能性がありますので、その場合、感度解析として、例えばイベント確認前に後療法を開始した患者を後療法開始時点で打ち切りとした解析を実施して、結果の頑健性を確認することといたします。

以上

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答 3

先進医療技術名：大腸癌治癒切除後アスピリン補助療法

2017 年 11 月 27 日

所属・氏名：国立がん研究センター中央病院 高島 淳生

1. 補償保険には加入予定とされていますが、本臨床試験開始迄に加入されると理解して良いでしょうか。

【回答】

ご指摘いただき有難うございます。補償保険は試験開始までに加入する予定です。

2. 説明文書記載の相談窓口として、臨床試験の実務責任者の個人名が挙げられ、病院の代表番号と当人の Email アドレスが記載されていますが、臨床試験に関わる者には相談しにくい事柄の相談窓口として、この外に「がん相談支援センター TEL 03-3547-5293」のような一般の相談窓口も追記して下さい。

【回答】

ご指摘いただき有難うございます。

国立がん研究センター中央病院における医師以外の相談窓口として、「相談支援センター TEL 03-3547-5293」の連絡先を追記いたします。また、本試験に参加する他の施設においても、個々の施設毎にがん相談支援センターの相談窓口を追記していただくようにいたします。

以上

評価者 構成員: 山口俊晴

技術専門委員:

先進技術としての適格性

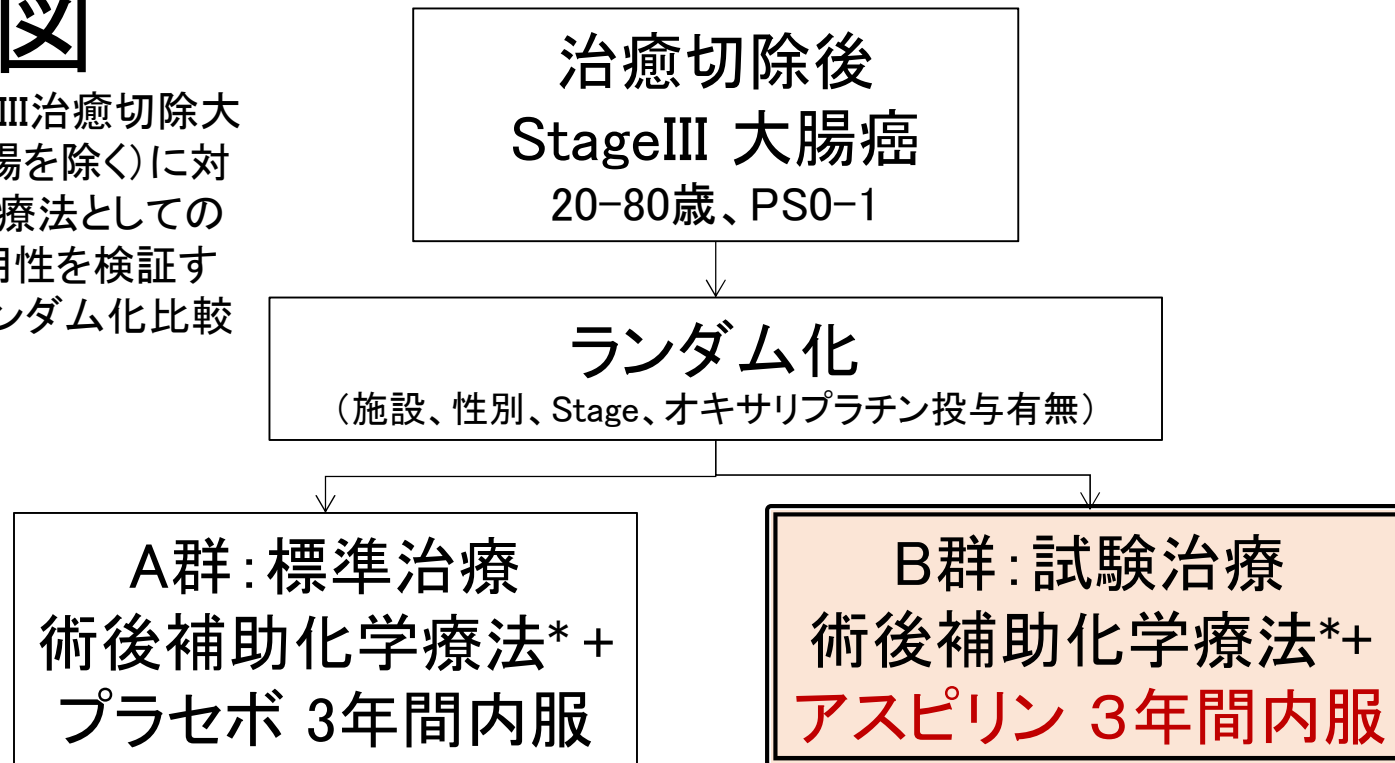
先進医療 の 名 称	大腸癌治癒切除後アスピリン補助療法
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 ☒ A. 大幅に効率的。 ☐ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	☒ A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 本試験でアスピリン併用が有用であることが示された場合、保険収載が妥当である。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント: 大腸癌補助化学療法に併用することが有用か、全く不明であり、現時点 では有用であるとか、保険収載すべきであるということとはできない。本 試験の結果を待って判断されるべきである。

先進医療の内容（概要）

先進医療の名称：大腸癌治癒切除後アスピリン補助療法
適応症：Stage III（UICC-TNM 分類 第 7 版）の下部直腸を除く大腸癌〔結腸（C、A、T、D、S）、直腸 S 状部（RS）、上部直腸（Ra）〕の治癒切除患者
内容： （先進性） アスピリンは、解熱・鎮痛、心血管系イベントの予防薬として広く用いられてきたが、大腸癌の再発予防効果を示唆する報告が相次いでいる。それらの報告によると、アスピリンの効果は術後補助化学療法におけるオキサリプラチンのフッ化ピリミジンに対する上乗せ効果よりも大きい可能性が示唆されている。アスピリンは非常に安価であり、有害事象の少ない薬剤であることから、アスピリンにより無病生存期間の改善が認められれば、日常診療でも広く受け入れられる治療となることが予想される。なお、現在、アスピリン以外に本試験の対象に対して再発予防や生存期間延長を期待できる有望な治療薬はなく、世界的にもアスピリンの大腸癌再発予防に関する治療開発が行われている。 （概要） Stage III（UICC-TNM 第 7 版）の下部直腸を除く大腸癌〔結腸（C、A、T、D、S）、直腸 S 状部（RS）、上部直腸（Ra）〕の治癒切除患者を対象とし、術後補助療法として低用量アスピリンを併用することが、プラセボに対して、無病生存期間において優れていることを検証する。 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 予定試験期間：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））440 名、B 群（術後補助化学療法＋試験薬（アスピリン））440 名の計 880 名 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。 （効果） 下部直腸癌を除く、治癒切除後 Stage III（UICC-TNM 第 7 版）大腸癌の標準治療は術後補助化学療法である。術後補助化学療法で用いるレジメンは、再発リスクをもとに、Stage IIIA/IIIB ではカペシタビン療法、Stage IIIC ではフッ化ピリミジンとオキサリプラチンの併用療法（FOLFOX 療法：5FU+LV+オキサリプラチン併用療法、または、CAPOX 療法：カペシタビン+オキサリプラチン併用療法）である。これらの術後補助化学療法にアスピリンを併用することで、大腸癌患者の無病生存期間の延長が期待される。 （先進医療にかかる費用） 本技術に係る総費用は、術後補助化学療法の種類により異なるが代表的なカペシタビン療法を例とした場合、約 90 万円である。先進医療に係る費用は 7,294 円でこのうち薬剤（費用換算 7,294 円）はバイエル薬品株式会社より無償提供をうけ、処方料などの上乗せ部分は保険診療の範囲に含まれるため、実際の患者自己負担は生じず 0 円となる。

概要図

試験名: StageIII治癒切除大腸癌(下部直腸を除く)に対する術後補助療法としてのアスピリン有用性を検証する二重盲検ランダム化比較試験



*術後補助化学療法: カペシタビン療法、オキサリプラチン併用療法 (mFOLFOX6療法 / CAPOX療法) のいずれかを6か月行う。ただし、Stage IIIA/IIIBにカペシタビン療法、Stage IIICにオキサリプラチンの併用療法を推奨する。

- ☐ 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、プラセボ/アスピリンの相対用量強度、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合
- ☐ 登録予定数: 880例 (各群440例)
- ☐ 登録期間: 3年 追跡期間: 6年 (主たる解析は登録終了後3年時点で行う)

薬事承認申請までのロードマップ（公知申請）

試験薬：アスピリン（製品名：バイアスピリン）

先進医療での適応疾患：下部直腸を除く大腸癌（術後補助化学療法）

既報の臨床研究

- ・ 国内外を含め前向き研究の報告は無い
- ・ Stage III 結腸癌のみを対象とした後ろ向き研究（米国）
 - 試験名：CALGB 89803 追加解析
 - 試験デザイン：CALGB 89803（第3相試験）のデータをもとにアスピリン内服の有無によるOS/PFSを比較
 - 期間1999年-2001年、登録患者数799例
 - 試験結果の概要：アスピリン内服によるOS/DFSの改善の可能性を示唆。
- ・ その他の海外からの報告
アスピリンの有効性を検討した後ろ向きの観察研究が海外より複数試験報告されており、いずれの報告もアスピリンの有効性が示唆されている。

先進医療

- ・ 試験名：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有用性を検証する二重盲検ランダム化比較試験
- ・ 試験デザイン：二重盲検ランダム化比較試験
- ・ 試験期間（先進医療承認から10年、登録期間3年、追跡期間6年（主たる解析は3年）、解析1年）
- ・ 被験者数：880例（各群440例）
- ・ 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、プラセボ/アスピリンの相対用量強度、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

GL掲載

学会要望

公知申請検討

欧米での現状

薬事承認：米国（無）、
欧州（無）

ガイドライン記載（無）

進行中の臨床試験（有）

5試験：全てプラセボ対照二重盲検化第3相試験
右表参照

海外で進行中の試験一覧

試験名	実施国	N	対象	アスピリン用量	投与期間
ASCOLT	アジア中心	1,200	Stage II/III	200 mg/day	3年
ASPIRIN	オランダ	1,588	45歳以上 Stage II/III	80 mg/day	5年
Add-Aspirin	英国、インド	2,600	Stage II/III 肝RO切除後	100 mg/day 300 mg/day	5年以上
ALASKA	スイス	185	PIK3CAmt Stage II/III	100 mg/day	3年
APREMEC	中国	3000	Stage I-III	100 mg/day 200 mg/day	3年

当該先進医療における

選択基準：Stage III 治癒切除後大腸癌（下部直腸を除く）

除外基準：重篤な基礎疾患

予想される有害事象：消化管出血

公知に至らなければ

新しい試験デザインの先進医療
または治験の追加を検討

【別添 1】「大腸癌治癒切除後アスピリン補助療法」の申請医療機関等
(申請書類より抜粋)

1. 申請医療機関

- ・ 国立がん研究センター中央病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ 山形県立中央病院
- ・ 群馬県立がんセンター
- ・ 防衛医科大学校病院
- ・ 埼玉県立がんセンター
- ・ 埼玉医科大学国際医療センター
- ・ 千葉県がんセンター
- ・ 国立がん研究センター東病院
- ・ 東京医科歯科大学医学部附属病院
- ・ 東邦大学医療センター大橋病院
- ・ 神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター
- ・ 横浜市立大学附属市民総合医療センター
- ・ 新潟県立がんセンター新潟病院
- ・ 静岡県立静岡がんセンター
- ・ 愛知県がんセンター中央病院
- ・ 大阪国際がんセンター
- ・ 関西労災病院
- ・ 県立広島病院
- ・ 国立病院機構四国がんセンター
- ・ 高知県・高知市病院企業団立高知医療センター

【別添２】「大腸癌治癒切除後アスピリン補助療法」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：Stage III（UICC-TNM 分類 第7版）の下部直腸を除く大腸癌〔結腸（C、A、T、D、S）、直腸S状部（RS）、上部直腸（Ra）〕の治癒切除患者

効能・効果：

術後補助療法として低用量アスピリンを併用することが、プラセボに対して、無病生存期間において優れている。

1) 従来の標準治療と当該技術の有効性、文献等において示された有効性

＜従来の標準治療と当該技術の有効性＞

下部直腸癌を除く、治癒切除後 Stage III（UICC-TNM 分類 第7版）大腸癌の標準治療は術後補助化学療法である。術後補助化学療法で用いるレジメンは、再発リスクをもとに、Stage IIIA/IIIB ではカペシタビン療法、Stage IIIC ではフッ化ピリミジンとオキサリプラチンの併用療法（FOLFOX 療法：5FU+LV+オキサリプラチン併用療法、または、CAPOX 療法：カペシタビン+オキサリプラチン併用療法）である。これらの術後補助化学療法にアスピリンを併用することで、大腸癌患者の無病生存期間の延長が期待される。

＜文献等において示された有効性＞

大腸癌術後患者を対象としたアスピリンの有効性は、欧米より報告されている。いずれの報告も予後の延長、特に、大腸癌の疾患特異的 OS の延長が示唆されている。ただし、大腸癌術後補助療法における前向き介入研究はなく、心血管系イベント予防目的で投与されていたアスピリンの有無を、コホート研究のデータを用いた後解析や観察研究で検討したもののみであり、術後補助療法として投与されたアスピリンの効果を検討したものではない。このため、アスピリン群と非投与群の患者背景は異なり、アスピリンの用量や投与期間も一定ではなく、質の高いエビデンスとは言えない。

2) 申請医療機関等における実績

本試験と同一の対象において術後補助療法としての有効性を期待して試験治療であるアスピリン 100 mg を用いた経験はない。しかし、日常診療では既にアスピリン 100 mg が心血管系イベントに対する二次予防として投与されている。このため申請医療機関、協力医療機関ともに本試験の対象患者集団において術後補助化学療法とアスピリン併用の経験はある。申請医療機関である国立がん研究センター中央病院における本試験の対象患者集団に対する術後補助化学療法とアスピリン併用の使用経験は 11 例である。11 例においてアスピリンによると思われる有害事象は見られなかった。

【別添 3】「大腸癌治癒切除後アスピリン補助療法」の被験者の適格基準及び 選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

本試験は日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)において多施設共同試験として実施する。

1. 適格規準（組み入れ規準）

- 1) 手術標本の病理組織学的診断により大腸癌取扱い規約第 8 版における腺癌（粘液癌、印環細胞癌、髄様癌を含む）と診断されている。
- 2) 手術および切除標本による主占居部位が大腸癌取扱い規約第 8 版における盲腸から上部直腸まで（C、A、T、D、S、RS、Ra）と診断されている。ただし、腫瘍下縁が下部直腸（Rb）に及ぶ場合は不適格とする。
- 3) D2 あるいは D3 の系統的リンパ節郭清を含む大腸切除術が行われている。
- 4) 手術終了時点で癌遺残が R0 と判断される。
※ 病理診断で登録前に R1 と判明している場合には不適格。
- 5) UICC-TNM 分類 第 7 版にて、病理病期が Stage III である。ただし、内腸骨、外側仙骨、仙骨前、仙骨岬へのリンパ節転移を認める場合は、不適格とする。
※ 原発巣の深達度の病理診断が確定していなくても、病理組織学的にリンパ節転移陽性と診断され、かつ、手術所見で腹膜播種や肝転移、遠隔転移がないと診断されている場合は登録可。
※ 腹膜播種や肝転移、遠隔転移の可能性があり、それらの検体を病理診断用に提出している場合や、切除断端や剥離面に遺残が疑われる場合には病理診断結果の確認の後、登録すること。
- 6) 同時性大腸多発癌が有る場合も治癒切除後であれば適格とする。ただし、腫瘍下縁が下部直腸（Rb）に及ぶ場合は不適格。
- 7) 登録日の年齢が 20 歳以上 80 歳以下である。
- 8) Performance status (PS) が ECOG の規準で 0 または 1 である。
- 9) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法、放射線照射、いずれの既往もない。
- 10) 登録時に抗凝固薬、抗血小板薬のいずれも常用していない。以下に主な薬剤を記載する。
 - ① 抗凝固薬：ワルファリン（ワーファリン®）、ダビガトラン（プラザキサ®）、リバーロキサバン（イグザレルト®）、アピキサバン（エリキュース®）、エドキサバン（リクシアナ®）、ヘパリン関連薬（ヘパリン、低分子ヘパリン、ダナパロイド、フォンダパリスクス、アンチトロンビン製剤）
 - ② 抗血小板薬：アスピリン（バイアスピリン®、バファリン®）、クロピドグレル（プラビックス®）、チクロピジン（パナルジン®）、シロスタゾール（プレタール®）、イコサペント酸エチル（エパデール®）、ジピリダモール（ペルサンチン®）、サルボグレラート（アンプラーグ®）、ベラプロスト（ドルナー®、プロサイリン®）、リマプロスト（オパルモン®、プロレナール®）
- 11) 登録時に非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）を定期内服していない。
- 12) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍のいずれの既往も有さず、合併もない（ただし、上部消化管内視鏡による確認は必須としない）。
- 13) 気管支喘息の既往がない。
- 14) 炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）、および出血性疾患（出血性憩室炎、出血性胃炎、出血性膀胱炎、出血性結膜炎など）のいずれも合併していない。
- 15) 通常食の経口摂取が可能であり経口薬の内服ができる。
- 16) 術後 8 週以内である（手術日の 8 週後の同じ曜日まで登録可能）。

17) 登録前 14 日以内の最新の検査値（登録日の 2 週間前の同一曜日は可）が、以下のすべてを満たす。

- ① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
- ② 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$
- ③ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
- ④ $\text{AST} \leq 100 \text{ U/L}$
- ⑤ $\text{ALT} \leq 100 \text{ U/L}$
- ⑥ クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

18) 術後補助化学療法として以下の①、②、③のレジメンのいずれかを予定している。

- ① カペシタビン療法*
- ② mFOLFOX6 療法
- ③ CAPOX 療法*

※ただし登録時の推定 $\text{CCr} < 30 \text{ mL/min}$ の患者には①カペシタビン療法および③CAPOX 療法は行わず、②mFOLFOX6 療法のみを行う。

19) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

2. 除外規準

1) 活動性の重複がんを有する（同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし無病期間が 5 年未満であっても、臨床病期 I 期の前立腺癌、および、完全切除された、以下の病理病期のがんの既往は活動性の重複がん/多発がんに含まない）。

胃癌「腺癌（一般型）」：0 期-I 期、結腸癌（腺癌）：0 期-I 期、直腸癌（腺癌）：0 期-I 期、食道癌（扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、類基底細胞癌）：0 期、乳癌（非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌）：0 期、乳癌（浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、Paget 病）：0 期-IIA 期、子宮体癌（類内膜腺癌、粘液性腺癌）：IA 期、前立腺癌（腺癌）：I 期-II 期、子宮頸癌（扁平上皮癌）：IA 期、甲状腺癌（乳頭癌、濾胞癌）：I 期、II 期、III 期、腎癌（淡明細胞癌、嫌色素細胞癌）：I 期

2) 全身的治療を要する感染症を有する。

3) 登録時に 38.0°C 以上の発熱を有する。

4) アスピリンまたは他のサリチル酸系製剤に対する過敏症の既往を有する。

5) 妊娠中、妊娠の可能性がある、産後 28 日以内、授乳中のいずれかに該当する女性。パートナーの妊娠を希望する男性。

6) 日常生活に支障をきたす精神疾患または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。

7) ステロイド薬またはその他の免疫抑制薬の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている。

8) 重篤な術後合併症がある（術後感染症、縫合不全、消化管出血など、登録時期までに回復しない患者）。

9) フェニトイン（アレビアチン®、ヒダントール®、フェニトイン N®）を常用している。

10) インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併

11) コントロール不良の高血圧症を合併

12) 不安定狭心症（最近 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症）を合併、または 6 か月以内の心筋梗塞の既往を有する。

【別添 4】「大腸癌治癒切除後アスピリン補助療法」の有効性及び安全性の評価
(申請書類より抜粋)

7-1. 有効性及び安全性の評価

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、試験薬（プラセボ/アスピリン）の相対用量強度、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

治療期間中の検査と評価

安全性評価項目

1) 術後補助化学療法中 試験薬（プラセボ/アスピリン）内服の有無は問わない

術後補助化学療法中はコース毎に、下記の項目を評価する。

- 1) PS
- 2) 末梢血算：白血球数、好中球数（桿状球数＋分節球数）、ヘモグロビン、血小板数
- 3) 生化学検査：総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン
- 4) 自他覚所見（CTCAE v4.0-JCOG）：Grade 1 以上の場合は、治療との因果関係に関する担当医の判断も報告する。
 - ・ 全身障害および投与部位の状態：発熱
 - ・ 皮膚および皮下組織障害：手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹、蕁麻疹
 - ・ 胃腸障害：下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎、腹部膨満、消化不良、食道炎、胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、上部消化管出血、下部消化管出血、直腸炎、腸炎
 - ・ 代謝および栄養障害：食欲不振
 - ・ 神経系障害：末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、頭蓋内出血
 - ・ 免疫系障害：アレルギー反応、アナフィラキシー
 - ・ 呼吸器、胸郭および縦郭障害：気管支閉塞
 - ・ 血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
 - ・ 感染症および寄生虫症：肺感染、上気道感染、尿路感染
感染性小腸結腸炎、カテーテル関連感染、肛門直腸感染、骨盤内感染
 - ・ その他の Grade 3 以上の有害事象（非血液毒性※）
※非血液毒性とは、CTCAE v4.0 における下記以外の有害事象を指す。
「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球減少」「血小板数減少」「骨髄機能不全」「CD4 リンパ球減少」

2) 術後補助化学療法完了後/中止後 試験薬（プラセボ/アスピリン）のみ内服時

試験薬（プラセボ/アスピリン）服用中は、3 か月毎に 1 回以上下記の項目を評価する。

- 1) PS
- 2) 末梢血算：白血球数、好中球数（桿状球数＋分節球数）、ヘモグロビン、血小板数
- 3) 生化学検査：総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン
- 4) 自他覚所見（CTCAE v4.0-JCOG）：Grade 1 以上の場合は、治療との因果関係に関する担当医の判断も報告する。
 - ・ 胃腸障害：悪心、腹部膨満、消化不良、食道炎、胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、上部消化管出血、下部消化管出血、直腸炎、腸炎

- 代謝および栄養障害：食欲不振
- 神経系障害：頭蓋内出血
- 呼吸器、胸郭および縦郭障害：気管支閉塞
- その他の Grade 3 以上の有害事象（非血液毒性※※）

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0 における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球減少」「血小板数減少」「骨髄機能不全」「CD4 リンパ球減少」

◆ 口側大腸の検索

術前に主病巣の口側大腸の検査が十分に実施できなかった場合、登録後 1 年以内に注腸造影または大腸内視鏡検査を行って切除部位の口側の結腸の検索を行う。

◆ プロトコール治療期間中に評価する有効性評価項目

本試験では効果判定は行わない。ただし、プロトコール治療中は以下の検査を行い、再発の有無について評価する。

3 か月毎に実施

- 腫瘍マーカー：CEA、CA19-9

6 か月毎に実施

- 胸部 CT、腹部（造影）CT※、骨盤（造影）CT※

※ 造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT が不可能な場合には単純 CT、単純 MRI も許容

再発が認められた場合は、全身状態（PS）および再発形式（局所再発、肝転移、腹膜転移、リンパ節転移、肺転移、骨転移、その他）を記録する。

◆ プロトコール治療完了/中止後の検査と評価項目

治療完了/中止後の安全性評価

1) 有害事象

評価間隔：登録から 6 年後まで 6 か月毎

自他覚所見（CTCAE v4.0-JCOG）：Grade 3 以上の場合は、治療との因果関係に関する担当医の判断も報告する。

- 神経系障害：末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー

2) 後治療に関する情報

後治療について、以下の項目を評価する。

- 後治療の有無
- 後治療の内容（後治療を行った場合）
- プロトコール治療中止後最初の後治療開始日（後治療を行った場合）
- 後治療開始時の PS（後治療を行った場合）

治療完了/中止後の有効性評価

以下の 1) -2) をそれぞれの頻度で評価する。登録日を起算日とし登録から 6 年後以降の検査は規定しないが、登録から 6 年後以降も本試験の追跡期間中は 1 年毎の外来通院による経過観察を継続する。

再発が認められた場合は、全身状態（PS）および再発形式（局所再発、肝転移、腹膜転移、リンパ節転移、肺転移、骨転移、その他）を記録する。

- 1) 登録1年後および3年後
下部消化管内視鏡検査
- 2) 登録から6年後まで6か月毎
胸部CT、腹部（造影）CT※、骨盤（造影）CT※
※ 造影剤アレルギーがある場合は単純CTによる評価も許容する。その場合は超音波検査やMRI検査を適宜併用することが推奨される)
- 3) 登録から3年後までは3か月毎、4年から6年後までは6か月毎
腫瘍マーカー（CEA、CA19-9）
※ 腫瘍マーカーの上昇のみで再発とは判断しない

<統計的事項>

◆ 主たる解析と判断規準

本試験の主たる解析の目的は、標準治療群であるA群（プラセボ療法）に対し、試験治療群であるB群（アスピリン併用療法）が、**primary endpoint**である無病生存期間において上回るかどうかを検証することである。

試験治療群が標準治療群を統計学的に有意に上回った場合、試験治療であるアスピリン併用療法がより有用な治療法であると結論する。有意に上回らなかった場合は、標準治療が引き続き有用な治療法であると結論する。

本試験では、試験治療群が標準治療群に劣っている場合にそれが統計的に有意かどうかは関心事ではない（有意か否かによって「標準治療が引き続き有用な治療法である」という結論は変わらない）ため検定は片側検定を行う。試験全体の有意水準は片側5%とする。主たる仮説の検証に用いる有意水準およびそれに対応する信頼係数は、中間解析に伴う多重性の調整を踏まえたものを用いる。主たる仮説の検証以外では、要約目的で95%信頼区間を算出する。

主たる解析における両群の無病生存期間が等しいという帰無仮説の検定は、全登録例を対象に、施設以外の割付調整因子（性別 [男性 vs. 女性]、Stage [IIIA vs. IIIB vs. IIIC]、オキサリプラチン [有 vs. 無]）を層とした層別ログランク検定により行う。ただし、各層の被験者数・イベント数が少ない場合など、2つの因子を用いて適切に層別ログランク検定が行えないことが想定される場合には、群間比較を伴う検証的解析を行う前に群間比較に関わる情報がない下で作成する統計解析計画書で割付調整因子の扱いを定める。また、感度解析として全適格例を対象とした解析も行う。

Primary endpointの無病生存期間に関して、累積無病生存曲線、無病生存期間中央値、年次無病生存割合などの推定はKaplan-Meier法を用いて行い、Brookmeyer and Crowleyの方法を用いて無病生存期間中央値の信頼区間を求め、Greenwoodの公式を用いて年次無病生存割合の信頼区間を求める。治療効果の推定値として、主たる解析の検定と同じ因子を用いた層別Coxの比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその信頼区間を求める。必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で調整したCox回帰を行う。

主たる解析結果はデータセンターが「主たる解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、JCOG代表者に提出する。

◆ 中間解析の目的と時期

試験の途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを判断する目的で2回の中間解析を行う。1回目の中間解析は、登録中に登録を続けることが妥当かどうかを判断する目的で、2回目の中間解析は登録終了後、術後補助化学療法が終了する時期を目処に、予定した期間の追跡を続けるかどうかを判断

する目的で行う。いずれの場合も試験の主たる目的が達成されていると判断された場合は試験を中止し、速やかに試験結果を学会および論文にて公表する。

1 回目の中間解析は、原則として予定登録数の半数の登録が得られた時点以降に問い合わせを行う最初の定期モニタリングのデータを用いて行い、2 回目の中間解析は、登録が終了し、すべての登録患者の術後補助化学療法が終了する時期を目途に、データセンターと研究事務局で相談した上で適切と思われる時期の定期モニタリングに合わせて行う。ただし、中間解析時点のイベント数が想定よりも極端に少ない場合は、少なくとも無効中止の検討に必要なイベント数（20 イベントを目安とする）が観察されるまで中間解析の実施を延期する。

原則として 1 回目の中間解析中も登録は停止しない。

なお、試験進捗が予定どおり進んだ場合、「様式第 3 号 7-2. 予定の試験期間及び症例数 予定登録数・登録期間・追跡期間」に示す前提の下での中間解析実施時の期待イベント数は、第 1 回中間解析が登録開始後 2 年時点、第 2 回中間解析が登録終了後 1 年時点で行われるとした場合、それぞれ 41、184 となることが予想される。

◆ 中間解析の方法

中間解析はデータセンターが行う。試験全体の α エラーを片側 5% に保つために、中間解析と最終解析における検定の多重性を Lan & DeMets の α 消費関数を用いて調整し、群間の無病生存期間の差について統計学的有意性を調べる。 α 消費関数として、O'Brien & Fleming タイプを用いる。

中間解析の詳細について、データセンターの当該グループ担当統計スタッフは、中間解析の時点までに統計解析計画書を作成する。実際の中間解析は、当該グループ担当ではない統計スタッフが行い、中間解析レポートを作成する。開鍵の手順については、「予定された試験全体の開鍵」に従って実施する。

中間解析において、B 群の無病生存期間が A 群のそれを上回り、層別ログランク検定の p 値が上記方法により規定された水準を下回った場合、統計的に有意と判断し、原則として試験を中止する。B 群の無病生存曲線が A 群のそれを下回っている場合には、検定による判断を行わず、総合的に試験中止の是非を検討することとする。

無効中止するか否かを判断する為の情報の一つとして、以下を算出する。

- Primary endpoint に関する予測確率（predictive probability : Spiegelhalter らの方法に基づき研究終了時に得られるハザード比の分布を推定し、算出する確率）
 - ・ Primary endpoint に関して最終解析時に統計学的有意に B 群の A 群に対する優越性が証明される予測確率
 - ・ 最終解析時に B 群の A 群に対するハザード比の点推定値が 1.0 を超えて上回る予測確率
- Primary endpoint に関する条件付き検出力（conditional power : Halperin らの方法に基づき算出する検出力）
 - ・ 中間解析後、B 群と A 群のハザード比が帰無仮説（HR=1.0）のまま維持されると想定した場合の、中間解析結果を与えたもとでの条件付き検出力
 - ・ 中間解析後、試験治療群と標準治療群のハザード比が試験計画時（HR=0.741）のまま推移すると想定した場合の、中間解析結果を与えた元での条件付き検出力

◆ 中間解析結果の報告と審査

中間解析結果は「中間解析レポート」としてデータセンターより効果・安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。効果・安全性評価委員会は、会議により試験継続の可否を検討し、審査結果に基づいて研究代表者またはグループ代表者に試験継続の可否および結果公表の可否を勧告する。

効果・安全性評価委員会委員のうち、当該グループのメンバーは審査には加わらない。また、中間解析の結果により効果・安全性評価委員会から本試験の中止の勧告がなされない限り、主たる解析が終了するまで、本試験の研究代表者、研究事務局、参加施設の研究者、グループ代表者、グループ事務局は中間解析結果を知ることはできない。

中間解析レポートの審査により、効果・安全性評価委員会より試験の全部または一部について中止または変更の勧告がなされた場合、研究代表者およびグループ代表者は勧告内容を検討し、試験の中止または一部の変更を行うか否かを決定する。

試験の中止または試験の一部変更を行う場合には、研究代表者およびグループ代表者は連名で効果・安全性評価委員会に「試験中止許可願い」または「プロトコル改訂願い」を文書で提出する。効果・安全性評価委員会の承認を経て研究代表者は試験を中止または試験の一部を変更することができる。

研究代表者およびグループ代表者は効果・安全性評価委員会の勧告内容に異議申し立てができるが、効果・安全性評価委員会との間で意見の調整ができなかった場合、最終的には JCOG 代表者の指示に従う。

試験中止となった場合、その後の追跡期間は最終登録から 6 年間とする。

中間解析により試験中止となった場合、その中間解析が本試験の主たる解析となる。データセンターは、研究代表者、研究事務局と協力して、当該中間解析結果を中心に、不完全データの補完や結果の公表に必要な解析を行い、速やかに「主たる解析レポート」を作成して研究事務局、研究代表者、グループ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

◆ 最終解析

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後にすべてのエンドポイントに対する解析を行う。

それ以外の時期は、プロトコルに記載した場合または効果・安全性評価委員会の許可を得た場合を除き、primary endpoint の群間比較、有効性の secondary endpoints の群間比較を行わない。

最終解析結果はデータセンターが「最終解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

◆ 探索的解析

治療効果と部分対象集団との交互作用を検討するため、次に示す因子に関して探索的にサブグループ解析を実施する。これらの解析は十分な検出力を担保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果と解釈する。

サブグループ解析を予定している因子

- ・ 組織学的リンパ節転移陽性個数（3 個以下/4 個以上）
- ・ 組織学的リンパ節転移陽性個数（1 個/2-3 個/4-6 個/7 個以上）
- ・ 性別（男性/女性）
- ・ 年齢（59 歳以下/ 60 歳以上）
- ・ 年齢（64 歳以下/ 65 歳以上）
- ・ 年齢（69 歳以下/ 70 歳以上）
- ・ 登録時の PS（0/1）
- ・ 主占居部位（C-S/Rs/Ra）
- ・ 主占居部位（右側：C-T/左側：D-Ra）
- ・ 主な組織型（乳頭・管状/低分化・粘液・印環細胞・髄様）
- ・ リンパ節郭清程度（D2/D3）

- ・ 到達法（開腹/腹腔鏡・腹腔鏡補助）
- ・ 術式（conventional technique/non-touch isolation technique）
- ・ 組織学的病期（UICC-TNM 分類 第 7 版における pStage IIIA/ pStage IIIB/ pStage IIIC）
- ・ 組織学的病期（大腸癌取扱い規約第 8 版における IIIa/IIIb）
- ・ レジメン別①（カペシタビン/mFOLFOX6/CAPOX）
- ・ レジメン別②（カペシタビン/mFOLFOX6 または CAPOX）
- ・ 喫煙歴（なし/あり）

エンドポイントの定義

エンドポイント	イベント（いずれか早いもの）			打ち切り日
全生存期間 Overall survival (OS)	あらゆる死亡	-	-	最終生存確認日
無再発生存期間 Relapse-free survival (RFS)	あらゆる死亡	再発	-	最終生存確認日
無病生存期間 Disease-free survival (DFS)	あらゆる死亡	再発	二次がん	最終生存確認日

全生存期間 Overall survival

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- ・ 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことを診療録に記録すること）。
- ・ 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

無再発生存期間（RFS : Relapse-free survival）

登録日を起算日とし、再発と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

- ・ 「再発（relapse）」は、画像診断に基づいて判断されるものと、画像診断によらない病状の増悪による再発の判断（臨床的再発）の両者を含む。画像診断に基づいて再発と判断した場合はその画像検査を行った検査日を再発日とし、臨床的再発の場合は臨床的判断日を再発日とする。腫瘍マーカーの上昇のみの期間は再発とせず、画像診断で再発を確認した検査日または病状の増悪により臨床的に再発の判断を行った日をもって再発とする。
- ・ 再発と判断されていない生存例では、最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことを診療録に記録すること）。
- ・ 毒性や患者拒否などの理由によるプロトコル治療中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- ・ 再発の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確定」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に再発と判断した場合は、再発と判断した日をもってイベントとする。
- ・ 再発の確定診断が生検病理診断による場合、生検前に臨床上再発と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検日をもってイベントとする。
- ・ 二次がん（異時性重複がん、異時性多発がんを含む）の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無再発生存期間とする。

無病生存期間 (DFS : Disease-free survival)

登録日を起算日とし、再発と判断された日、二次がんの診断日、あらゆる原因による死亡日のうちいずれか最も早いものまでの期間。

- 「再発 (relapse)」は、画像診断に基づいて判断されるものと、画像診断によらない病状の増悪による再発の判断（臨床的再発）の両者を含む。画像診断に基づいて再発と判断した場合はその画像検査を行った検査日を再発日とし、臨床的再発の場合は臨床的判断日を再発日とする。腫瘍マーカーの上昇のみの期間は再発とせず、画像診断で再発を確認した検査日または病状の増悪により臨床的に再発の判断を行った日をもって再発とする。
- 登録日以降に診断されたすべての悪性腫瘍を「二次がん」とし、二次がんとして診断された日をもってイベントとする。ただし、5年相対生存率が95%以上相当のがん（除外規準の1）を参照）はDFSのイベントに含めない。
- 再発とも二次がんとも判断されていない生存例では、最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことを診療録に記録すること）。
- 毒性や患者拒否などの理由によるプロトコール治療中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- 再発または二次がんの診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に再発または二次がんとして診断した場合は、臨床的に診断した日をもってイベントとする。
- 再発や二次がんの確定診断が生検病理診断による場合も、生検前に臨床上再発や二次がんとして診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発や二次がんとして診断し得ず生検病理診断によって診断した場合は生検日をもってイベントとする。

試験薬（プラセボ/アスピリン）の相対用量強度（RDI : Relative Dose Intensity）

試験薬（プラセボ/アスピリン）の治療コンプライアンスを評価するために、試験薬（プラセボ/アスピリン）内服例を対象とし観察期間中のRDIを算出する。

- 試験薬実投与回数：試験薬が投与された総日数。
- 試験薬予定投与回数：試験薬投与開始日から試験薬の中止判定日または試験薬完了日のいずれか早い日までの総日数
- $RDI (\%) = \text{試験薬実投与回数} / \text{試験薬予定投与回数} \times 100$

有害事象（有害反応）発生割合

全治療例を分母とし、下記の有害事象（毒性）についてそれぞれCTCAE v4.0-JCOGによる全コース中の最悪のGradeの頻度を（群別に）求める。

1) 有害事象（有害反応）発生割合（術後補助化学療法実施中）

- 臨床検査：白血球減少、好中球数減少、血小板数減少、血中ビリルビン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、クレアチニン増加
- 血液およびリンパ系：貧血
- 全身障害および投与部位の状態：発熱
- 皮膚および皮下組織障害：手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹、蕁麻疹

- ・ 胃腸障害：下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎、腹部膨満、消化不良、食道炎、胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、上部消化管出血、下部消化管出血、直腸炎、腸炎
- ・ 代謝および栄養障害：食欲不振
- ・ 神経系障害：末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、頭蓋内出血
- ・ 免疫系障害：アレルギー反応、アナフィラキシー
- ・ 呼吸器、胸郭および縦郭障害：気管支閉塞
- ・ 発熱性好中球減少症
- ・ 感染症および寄生虫症：肺感染、上気道感染、尿路感染、
- ・ 感染性小腸結腸炎、カテーテル関連感染、肛門直腸感染、骨盤内感染

上記以外の有害事象（毒性）については、Grade 3 以上の非血液毒性*が観察された場合、Grade 3/2/1 の有害事象かつ有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長が必要となった場合のみ CRF に入力するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

2) 有害事象（有害反応）発生割合（術後補助化学療法完了後/中止後試験薬（プラセボ/アスピリン）のみ内服時）

- ・ 臨床検査：白血球減少、好中球数減少、血小板数減少、血中ビリルビン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、クレアチニン増加
- ・ 血液およびリンパ系：貧血
- ・ 胃腸障害：食欲不振、悪心、腹部膨満、消化不良、食道炎、胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、上部消化管出血、下部消化管出血、直腸炎、腸炎
- ・ 代謝および栄養障害：食欲不振
- ・ 神経系障害：頭蓋内出血
- ・ 呼吸器、胸郭および縦郭障害：気管支閉塞

上記以外の有害事象（毒性）については、Grade 3 以上の非血液毒性*が観察された場合、Grade 3/2/1 の有害事象かつ有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長が必要となった場合のみ CRF に入力するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

3) 有害事象（有害反応）発生割合（プロトコール治療完了/中止後）

全治療例を分母として、前項 1)、2)、3) の定型項目に加えて CRF の自由記載欄に書かれた有害事象のうち、プロトコール治療との因果関係あり（definite, probable, possible のいずれか）と判断される Grade 4 の非血液毒性*が 1 つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

重篤な有害事象（有害反応）発生割合

1) Grade 4 の非血液毒性発生割合

全治療例を分母として、前項 1、2)、3) の定型項目に加えて CRF の自由記載欄に書かれた有害事象のうち、プロトコール治療との因果関係あり（definite, probable, possible のいずれか）と判断される Grade 4 の非血液毒性*が 1 つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

2) 早期死亡割合

全治療例を分母として、プロトコール治療期間中、あるいは最終プロトコール治療日から 30 日以内のすべての死亡の数を分子とする割合。死因はプロトコール治療との因果関係を問わない。ただし、全治療例から除かれた患者で早期死亡が発生した場合は、別途その内容を示す。

3) 治療関連死亡発生割合（TRD 発生割合）

全治療例を分母として、すべての死亡のうちプロトコール治療との因果関係あり（definite, probable, possible のいずれか）と判断される死亡の数を分子とする割合。ただし、全治療例から除かれた患者で TRD が発生した場合は、別途その内容を示す。

【別添 5】「大腸癌治癒切除後アスピリン補助療法」の予定の試験期間及び症例数
(申請書類より抜粋)

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：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））440 名、B 群（術後補助化学療法＋
試験薬（アスピリン））440 名の計 880 名

既に実績のある症例数：申請医療機関（国立がん研究センター中央病院 11 例）

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1 年齢 60 歳 性別 男	上部直腸癌	(自) 年 月 日 (至) 年 月 日 全経過中、外 来投与	無 再 発	当院大腸外科にて 2014 年 11 月、低位 前方切除術施行。pT3N1M0 Stage IIIa と診断。（脳梗塞既往あり） 2014 年 12 月より、2015 年 6 月まで、 当院外来にて術後補助化学療法として カペシタビン療法 8 コース実施。同時 にバイアスピリンを併用。カペシタビ ン投与中、Grade 2 手足症候群のため コース開始延期があったもののその 他、重篤な副作用認めず。 2017 年 3 月現在、アスピリン内服中、 再発を認めず。
整理番号 2 年齢 65 歳 性別 男		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日 全経過中、外 来投与		
整理番号 3 年齢 69 歳 性別 男	S 状結腸癌	(自) 年 月 日 (至) 年 月 日 全経過中、外 来投与	無 再 発	当院大腸外科にて 2016 年 3 月、S 状 結腸切除術施行。pT3N1M0 Stage IIIa と診断。（狭心症既往あり） 2016 年 4 月より、2016 年 9 月まで、 当院外来にて術後補助化学療法として カペシタビン療法 8 コース実施。同時 にバイアスピリンを併用。 経過中、重篤な副作用認めず。 2017 年 3 月現在、再発を認めず。

他 8 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号 2		(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号 3		(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		

他 0 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験の主たる研究仮説は「試験治療（アスピリン併用療法）群の無病生存期間が標準治療（プラセボ）群に対して有意に上回る。」であり、この仮説が検証された場合、アスピリン併用療法をより有用な治療法と判断する。

下部直腸癌を除く Stage III 大腸癌における 3 年無病生存割合は、JCOG0205 および JCOG0404 のデータをもとに 74%と予想した。アスピリン併用のリスクに見合う上乗せ効果を 6%（HR=0.74）とし、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ 、登録期間 3 年、追跡期間 3 年とすると必要解析対象数は両群計 870 人となる。若干の追跡不能例等を考慮し、予定登録数を 880 人とした。

患者登録見込み

下部直腸癌を除く根治切除後 Stage III 大腸癌を対象とした JCOG0910 では、3 年 5 か月（2010 年 3 月～2013 年 8 月）で、1,564 人が登録された（約 450 人/年）。同意取得割合を JCOG0910 と同程度と予想すると、年間 450 人の登録が見込まれる。ただし、本試験は先進医療 B 制度下で実施するため、参加施設が限定される。参加施設を 20 施設とした場合、JCOG0910 において登録上位 20 施設における年間登録数は 300 人であった。また、本試験は術後補助化学療法の治療レジメンを患者選択も可としているため、JCOG0910 より登録しやすいことが予想される。よって、3 年で 880 人の登録は可能と考えた。

なお、全生存期間に関しては、以前は多くの試験において登録終了後 5 年間の追跡データを用いて比較されていたが、近年、再発後の治療の有効性が増し、特に切除不能再発大腸癌の一次治療開始後の生存期間中央値は 1990 年台の 12-14 か月から 2010 年台には 2 年を超えるほどとなったために、結腸癌の術後補助化学療法においては、より長期間の追跡が必要であるとのコンセンサスが得られつつある。代表的な MOSAIC 試験でも 6 年生存割合が示されている。そこで本試験でも primary endpoint の主たる解析は追跡 3 年時点で行うものの、追跡は登録終了 6 年後まで行うこととした。

予定登録数・登録期間・追跡期間

前項で示した背景に基づき、A 群の 3 年無病生存割合を 74%と仮定し、B 群のそれが 6%上回る (HR=0.741) かどうかを検出する優越性試験デザインとした場合、登録 3 年、追跡 3 年、 $\alpha=5\%$ (片側)、検出力 80%として、Schoenfeld & Richter の方法を用いて必要解析対象数を求めると、1 群 435 例、両群計 870 例 (必要イベント数 279) となる。なお、標準治療群の 3 年無病生存割合に想定から乖離があった場合の必要解析対象数 (必要イベント数) は下表のようになる。

両群の 3 年無病生存割合と検出力に対応する必要解析対象数

3 年無病生存割合	検出力		
	75%	80%	85%
69% vs. 76%	640 (242)	736 (279)	856 (324)
74% vs. 80%	756 (243)	870 (279)	1,010 (325)
79% vs. 84%	928 (243)	1,066 (279)	1,240 (325)

※ () 内は必要イベント数

これらも踏まえ、若干の追跡不能例を見込んで、下記のように設定した。

予定登録数：各群 440 例、両群計 880 例

登録期間：3 年、追跡期間：登録終了後 6 年 (ただし、主たる解析は登録終了後 3 年時点で行う)

なお、解析期間として 1 年を見込み、総研究期間は 10 年となる。

定期モニタリングによって明らかに想定よりも予後が良いことが判った場合など、事前の想定からの大きな乖離がある場合にはサンプルサイズの再設計を考慮する。その際には臨床的に意味のある差についても再検討し、解析の実施前に盲検下で再設計を行うこととする。

【別添 6】「大腸癌治癒切除後アスピリン補助療法」の治療計画
(申請書類より抜粋)

6. 治療計画

プロトコール治療

登録後 28 日以内にプロトコール治療（プラセボ/アスピリンと術後補助化学療法）を開始する。

治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を入力する。

登録後、治療開始までに臨床検査値などが悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコール治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。「治療変更規準」は第 1 コース開始時には適用しない

治療

A 群：術後補助化学療法＋プラセボ

プラセボ：1 日 1 回 1 錠、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。

B 群：術後補助化学療法＋アスピリン

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。

試験薬（プラセボ/アスピリン）

- 試験薬（プラセボ/アスピリン）の入手方法・手順等については、別途「本試験薬の管理に関する手順書」に定める。
- 試験薬は、PTP の 1 シートに 31 錠が包装されており、168 日（24 週）毎に 6 シートずつ発送される。初回は、登録後 2 稼働日以内に保管庫から患者登録施設の試験薬受領担当者宛に発送される。
- 登録後 28 日以内に試験薬の内服を開始する。なんらかの理由で開始が登録後 29 日以降になった場合はその理由を治療経過記録に入力すること。試験薬を開始できないと判断した場合は「試験薬（プラセボ/アスピリン）中止」として「治療終了報告」に詳細を入力する。

	用量	投与期間
試験薬 プラセボ/アスピリン	1 錠/日	登録後 28 日以内に開始し、手術日の 3 年後の同月同日まで内服

- 試験薬（プラセボ錠またはアスピリン 100 mg 錠）を 1 日 1 回 1 錠、連日内服する。
- 84 日（12 週）を 1 コースとして実施する。

- 84 日（12 週）毎に、患者が保有する 6 シートすべてを受診の際に持参し、試験薬管理担当者が残数を診療録に記載する。担当医は、その報告と患者からの情報を元に試験薬の内服日数/休薬日数を診療録に記載する。患者がシートの持参を忘れた場合は、次の外来日に持参してもらう。シートを紛失した場合は、患者からの情報をもとに内服日数/休薬日数を算出する。
- 内服終了日は、手術日の 3 年後の同月同日までとする（例：2017 年 6 月 1 日に原発切除術を行った場合の試験薬の最終内服日は 2020 年 6 月 1 日とする）

プロトコール治療完了の定義

1) 術後補助化学療法の完了

- ① カペシタビン療法：カペシタビン療法の規定の 8 コースのカペシタビン療法が終了した場合^{*1}。化学療法完了日はカペシタビン最終投与日（カペシタビンを最後に内服した日）とする。
- ② mFOLFOX6 療法：mFOLFOX6 療法の既定の 12 コースの mFOLFOX6 療法が終了した場合。化学療法完了日は 5-FU 最終投与日とする。
- ③ CAPOX 療法：CAPOX 療法の規定の 8 コースを「完遂」^{*1}した場合、化学療法完了^{*2}とする。化学療法完了日はカペシタビンの最終投与日とする。

^{*1} 最終コース内で、カペシタビンを 1 回以上投与された場合を、「コース完遂」と定義する。

^{*2} 「治療変更規準」に従い、オキサリプラチン投与規準を満たさず、カペシタビンが単独投与されている場合、規定の 8 コースを完遂した場合には化学療法完了とする。

2) 試験薬（プラセボ/アスピリン）の完了

登録後、手術日の 3 年後の同月同日までの内服が終了した場合。

試験薬（プラセボ/アスピリン）の完了日はプラセボ/アスピリン最終投与日（試験薬（プラセボ/アスピリン）を最後に内服した日）とする。

3) プロトコール治療の完了

試験薬（プラセボ/アスピリン）の内服が完了した場合。プロトコール治療完了日は試験薬（プラセボ/アスピリン）最終投与日（試験薬（プラセボ/アスピリン）を最後に内服した日）とする。

試験薬（プラセボ/アスピリン）の中止規準（プロトコール治療の中止規準）

以下のいずれかの場合、試験薬（プラセボ/アスピリン）を中止する。なお、試験薬が中止となった場合、プロトコール治療中止とする。再発以外の理由でプロトコール治療中止となった場合、術後補助化学療法に関しては後治療自由とする。

- 1) 試験薬が無効と判断
 - 再発が認められた場合
- 2) 有害事象により試験薬が継続出来ない場合
 - ① 治療変更規準での試験薬中止の規定に該当した場合
 - ② 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医が試験薬の中止を要すると判断した場合
 - ③ 盲検が解除された場合
- 3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者が試験薬の中止を申し出た場合
 - 有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる
- 4) 有害事象との関連が否定できる理由により、試験薬の中止を申し出た場合
 - 登録後、試験薬開始前に試験薬のみの患者拒否の場合
 - 試験薬治療中の本人や家人の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合

5) 試験薬治療中の死亡

- ・他の理由により試験薬を中止と判断する以前の死亡

6) その他、登録後治療開始前の増悪（急速な増悪により試験薬が開始できなかった）、プロトコル違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更し、社会的理由や安全管理上の問題によりプロトコル治療の継続が困難と判断された場合など

プロトコル治療中止日は、5) の場合死亡日、登録後不適格が判明した場合は担当医が不適格と判断した日、それ以外の場合は担当医がプロトコル治療中止と判断した日とする。

試験薬（プラセボ/アスピリン）の治療変更規準

用量レベル

用量レベルの変更は行わない。

休止/再開規準

- ・以下の休止/中止規準に該当する場合は、以下の規定に従って休止、再開、中止を行う。（表 3）
- ・アスピリンとの因果関係がないと判断される（unlikely, not related）有害事象が発生しても中止は行わない。
- ・アスピリンによると判断される有害事象により内服を休止し、29 日以上たっても再開規準を満たさない場合は、試験薬（プラセボ/アスピリン）を中止する。ただし、人工肛門閉鎖術、術後腸閉塞に対する手術などにより治療休止期間が長引き試験薬中止の規準に該当した場合でも、治療再開が妥当と考えられる際には、研究事務局に治療再開の可否を相談し、研究事務局の了承が得られた場合には試験薬の内服を再開してよい。
- ・出血のリスクが低いと考えられる抜歯、消化管内視鏡による粘膜生検等の処置の場合は、試験薬の休止は不要。
- ・治療を継続するべきか否かの判断が困難な場合には研究事務局に相談すること。

表 3 試験薬（プラセボ/アスピリン）休止/再開/中止規準

項目	休止/中止規準	再開規準
血小板数	Grade 3 以上で休止	Grade 2 以下
食欲不振	Grade 3 で休止	Grade 1 以下
悪心	Grade 3 で休止	Grade 1 以下
消化管炎症 ¹ 消化管潰瘍 ²	Grade 2 以上で中止	—
上部/下部消化管出血	Grade 2 以上で中止	—
頭蓋内出血	Grade 1 以上で中止	—
気管支閉塞（感染を伴わない）	Grade 2 以上で中止	—
上記以外のアスピリンとの因果関係が否定出来ない非血液毒性	Grade 3 で休止	Grade 1 以下
アスピリンとの因果関係が否定出来ないすべての非血液毒性	Grade 4 で中止	—
抗凝固薬、抗血小板薬の内服 ³	定期的な内服が必要となった場合中止	—
アスピリンによると判断される有害事象により内服を休止し、29 日以上たっても再開規準を満たさない場合	中止	—

試験薬（プラセボ/アスピリン）の休止が必要な処置	休止時期	再開
出血リスクが高い消化管内視鏡治療 （例：ポリペクトミー、内視鏡的粘膜切除術、内視鏡的粘膜下層剥離術）	3-5 日前から休止	十分な止血を確認して再開
外科的手術、中心静脈ポート作成/抜去	7 日前から休止	十分な止血を確認して再開

後治療

再発以外の理由で術後補助化学療法あるいはプロトコール治療が中止となった場合、術後補助化学療法に関しては後治療自由とする。術後補助化学療法完了後に試験薬（プラセボ/アスピリン）が投与されている患者で、プロトコール治療完了後、もしくは再発以外の理由によりプロトコール治療を中止とした後は、再発を認めるまで無治療で観察する。再発後の治療は規定しない。

主たる解析や中間解析等により試験の主たる結論が判明した場合、必要に応じて試験に登録された患者に試験の結果を説明し、個々の患者の治療経過を考慮の上、最良と考えられる治療法を提供する。

また、プロトコール治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコール治療継続」が妥当と判断される場合は、原則として（時間的余裕がない場合を除いて）、担当医レベルで決定するのではなく、施設研究責任者もしくは施設コーディネーターを通じて研究事務局に相談すること。研究事務局と施設研究責任者・施設コーディネーターの合意の下に、「プロトコール治療中止→後治療として治療」か、「逸脱してプロトコール治療継続」かを決定する。研究事務局との相談内容および意思決定の経緯は、当該患者の治療終了報告や経過記録のコメント欄に詳細を入力すること。なお、「逸脱してプロトコール治療継続」が頻発する場合は、プロトコール治療中止規準が臨床的に不適切である可能性があるため、研究事務局はグループ会議やグループメーリングリストを利用してプロトコール治療中止規準の見直しについて検討する。

**【別添7】「大腸癌治癒切除後アスピリン補助療法」の先進医療を実施可能とする
保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）**

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：大腸癌治癒切除後アスピリン補助療法 Stage III（UICC-TNM 分類 第7版）の下部直腸を除く大腸癌〔結腸（C、A、T、D、S）、直腸S状部（RS）、上部直腸（Ra）〕の治癒切除患者	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☐ 要（消化器領域の外科もしくは内科）・不要
資格	☐ 要（日本臨床腫瘍学会：薬物療法専門医以上（指導医を含む）または、日本がん治療認定機構；がん治療認定医以上（教育医を含む））・不要
当該診療科の経験年数	☐ 要（5）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ ☐ 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ ☐ 不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ ☐ 不要〕
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	☐ 要（消化器領域の外科もしくは内科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	☐ 要・不要 具体的内容： ・化学療法の実施経験を5年以上有する常勤医師が実施責任者または実施者に1名以上含まれている。 ・アスピリンの使用経験（対象疾患は問わない）を1例以上有する医師を1名以上実施者として含む。
他診療科の医師数 注2)	要・ ☐ 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	☐ 要（薬剤師）・不要
病床数	☐ 要（100床以上）・不要
看護配置	☐ 要（10対1看護以上）・不要
当直体制	☐ 要（外科系または内科系医師1名以上）・不要
緊急手術の実施体制	☐ 要・不要
院内検査（24時間実施体制）	要・ ☐ 不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ ☐ 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	☐ 要・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：2か月に1回以上
医療安全管理委員会の設置	☐ 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ 症例以上）・ ☐ 不要
その他（上記以外の要件、例：遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ ☐ 不要
その他（上記以外の要件）	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。
例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。