

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】

国立研究開発法人 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】

大臣告示番号 B43 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

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6か月、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）6か月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）6か月、pStage IIIA/IIIB のなかで Low リスク（pT1-T3 かつ N1）であれば CAPOX 療法3か月、pStage IIIC に対するカペシタビン療法6か月、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】

368名（2020年9月1日現在）

【主な変更内容】

- ① 術後補助化学療法（カペシタビン療法、mFOLFOX6療法、CAPOX療法）のコース開始規準、薬剤減量/休止/中止規準の変更について
- ② 試験薬（プラセボ/アスピリン）の休止/再開規準の変更について
- ③ 除外規準項目に関する誤記修正について
- ④ その他、記載整備

【変更申請する理由】

- ① 本試験では、カペシタビン単剤療法、mFOLFOX6療法、CAPOX療法の3種類がプロトコールで規定する術後補助化学療法としてあげられます。術後補助化学療法の減量/休止/中止規準の設定において、mFOLFOX6療法、CAPOX療法の非血液毒性に関する項目が、カペシタビン単剤療法よりも寛容な規準設定となっていましたので、より厳格な規準であるカペシタビン単剤療法の減量/休止/中止規準に変更いたします。ただし、変更項目のうち、クレアチニンの減量規準のみ寛容な規準への変更となります（表 6.3.3.d：mFOLFOX6療法の薬剤減量/休止/中止規準、及び表 6.3.4.e：CAPOX療法の薬剤減量/休止/中止規準）。具体的には、クレアチニン>1.5 mg/dL が出現した場合、これまでは初回から 5-FU・カペシタビン容量が1レベル減量となっていました。規準変更により2回目以降で1レベル減量がなされることとなります。この点については、クレアチニン>1.5 mg/dL の有害事象の頻度が低く、出現した場合にも管理可能な有害事象であるため安全性は損なわれないと考えます。逆に、カペシタビン単剤療法の減量/休止/中止規準と揃えることで、異なる

減量規準で生じる混乱による逸脱を回避するメリットの方が大きいと判断されます。

- ② 本試験のプロトコールでは、試験薬（プラセボ/アスピリン）の休止/再開/中止規準に関して、下痢の項目を設定しておりませんでした。2019年11月に実施した研究事務局レビューの際に、Grade 3の下痢のために試験薬（プラセボ/アスピリン）を休止し、「逸脱」と扱われる患者が散見されました。本試験で施行する術後補助化学療法における下痢の頻度は、カペシタビン単剤療法で25.5%、カペシタビンと他の抗悪性腫瘍剤との併用で61.0%、術後補助化学療法としてのFOLFOX療法で10.1%（薬剤添付文書より）と報告されておりますので、Grade 3の下痢についても一定の頻度で予期される有害事象です。プロトコール作成の段階において、試験薬（プラセボ/アスピリン）の休止/再開規準に下痢の項目を含めることは想定していませんでしたが、下痢に伴う治療継続の患者への負担と安全性を考慮すると、下痢が軽快するまで試験薬（プラセボ/アスピリン）を休止することが適切であると判断し、下痢の項目を休止/再開規準に含めることいたします。
- ③ 本試験のプロトコール4.2.除外規準において、「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®等）を常用している。」という記載がされていますが、フェニトイン N®という薬剤は存在しないため、この薬剤についての記載を削除いたします。
- ④ その他、安全性・有効性等に直接影響を与えない範囲で記載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) 2020年9月2日 指示・決定通知済み