

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】

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】

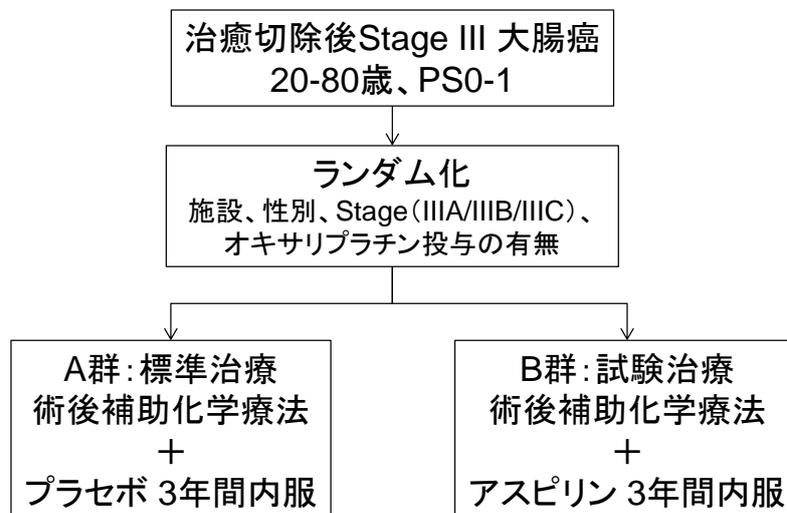
Stage III 治癒切除大腸癌に対する術後補助療法としてのアスピリンの有用性を検証する二重盲検ランダム化比較試験

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】

475名（2021年1月28日現在）

【主な変更内容】

① 登録期間の延長

＜変更前＞ 登録期間：3年（2018年3月～2021年3月）

試験期間：2018年3月～2028年3月

＜変更後＞ 登録期間：4.5年（2018年3月～2022年9月）

試験期間：2018年3月～2029年9月

② オキサリプラチンによる神経系障害の項目に注釈を追加

③ その他、記載整備

【変更申請する理由】

① 登録期間の延長

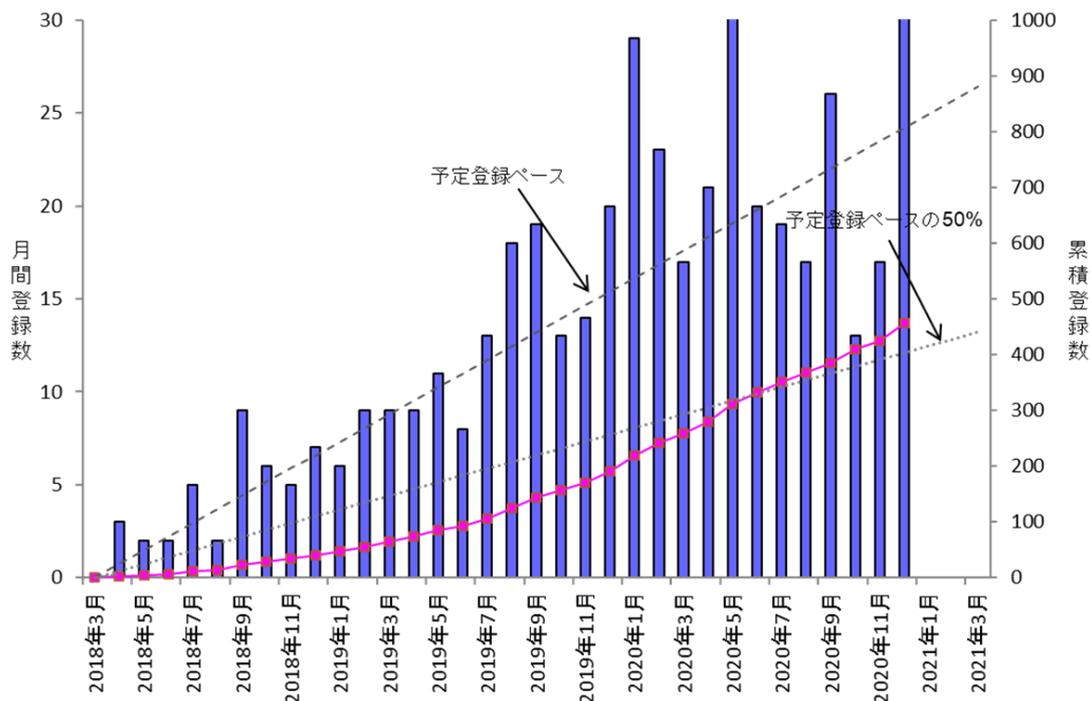
本試験は、予定登録患者数880例、予定登録期間3年として、2018年3月30日に登録を開始しました。しかし、想定よりも登録ペースが遅く、登録期間終了予定である2021年3月の登録完遂が困難と考えますので、登録期間を1年6か月延長いたします。

登録開始から2年9か月が経過した2020年12月31日現在、予定登録数880例の51.8%である456例が登録されています。試験開始当初は登録可能な施設が少なく登録ペースが不良でした。これは、臨床研究法施行に伴うプロトコル改訂への対応、CRB承認、先進医療会議承認、jRCT登録手続きに予想以上に時間を要したこと、さらに参加施設において試験薬（アスピリン/プラセボ）の管理・処方を行うための薬剤部等との院内調整に時間を要したことが原因です。登録可能な施設数の増加、参加施設における本試験の説明会の実施、班会議やメールでの本試験の周知、同意取得のコツの情報共有等により、集積ペースは徐々に改善し、2020年1月には予定集積ペース（24.4名/月）を上回

る29名/月が登録され、2020年1月から2020年5月までは、予定通りの集積ペース（24.4名/月）で登録されていました。登録期間の延長を検討した2020年11月の直近の6か月（2020年6月から2020年11月）はCOVID-19の影響による手術数の低下に伴い登録数は18.7名/月と減少していましたが、12月は32例登録されており、上記のように、登録促進に努めておりますが、登録開始から約1年間は参加施設が少なく登録ペースが遅かったこと、またCOVID-19の影響もあり、登録終了予定の2021年3月に登録を完了することは現在のペースでは困難となっております。そこで、現在の情勢も踏まえて、月21名を目標とし、1年6か月の登録期間を延長いたします。

登録期間の延長を検討した2020年11月の直近6か月の登録ペースは月18.7人と目標と比べ若干少ないですが、手術数は徐々に増えてきており、12月には32例登録されていることから、月21名の登録目標は達成可能であると判断しています。また、本試験ではバイエル株式会社よりバイアスピリンとプラセボ錠の提供を受けております。上記の状況についてバイエル株式会社とも面談を行い、登録期間延長と登録期間延長に伴う試験薬提供時期の延長について合意を得ております。

引き続き本試験の意義と重要性を参加施設に周知し、登録の改善に努めて参ります。



② オキサリプラチンによる神経系障害の項目に注釈を追加

オキサリプラチンによる末梢神経障害（末梢性運動ニューロパチーと末梢性感覚ニューロパチー）の評価を統一するために、解釈の補助として注釈を追加いたします。

本試験の安全性評価で用いている Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver. 4.0では神経系障害（末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー）は以下のように定義されています。

CTCAE v4.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
末梢性運動ニューロパチー	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限；補助具を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡
末梢性感覚ニューロパチー	症状がない；深部腱反射の低下または知覚異常	中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡

末梢性運動ニューロパチーと末梢性感覚ニューロパチーにおいて、CTCAEで定義されていない「軽度の症状がある場合」を Grade 1 と Grade 2 のいずれに grading するかは医師によって判断が異なる可能性があるため、“nearest match”の原則に従って、臨床試験の対象も考慮して見解を統一するべきであり、本試験を実施している日本臨床腫瘍研究グループ（Japan Clinical Oncology Group：JCOG）の大腸がんグループにて検討いたしました。その結果、本試験においては、臨床的に問題とならない数日（1週間以内）で回復する“軽度の症状がある” Grade 2 相当の末梢神経障害は Grade 1 と grading するのが妥当とのコンセンサスが得られました。この方針について、プロトコールの減量・休止・再開規準の末梢性感覚/運動ニューロパチーの項目に、「なお、“nearest match”の原則に従って、数日間（1週間以内）の Grade 2 相当のニューロパチーは Grade 1 と扱う。」と追記し、grading の見解が統一するようにいたします。

③ その他、記載整備

検査スケジュールの明確化（プロトコール治療継続症例における登録1年後と3年後の下部消化管内視鏡検査実施について試験計画書に明確に記載）、グループ事務局の担当者の交代、EDCシステム開発会社の社名変更及び研究者情報の更新に伴う記載整備を行った。

【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) 2021年1月28日 指示・決定通知済み