

JFMC46-1201
研究概略

研究課題:再発危険因子を有する Stage II 大腸癌に対する UFT/LV 療法の臨床的有用性に関する研究

0. 概要**0.1 臨床試験課題名**

再発危険因子を有する Stage II 大腸癌に対する UFT/LV 療法の臨床的有用性に関する研究

0.2 区分

ランダム化による治療方法決定の選択肢を含む患者選択による非ランダム化比較試験

0.3 目的

R0 手術が行われた再発危険因子を有する組織学的 Stage II 大腸癌症例における手術単独群に対する UFT/LV 療法の臨床的有用性を比較検討する。

主要評価項目：無病生存期間（Disease-free survival：DFS）

副次評価項目：全生存期間（Overall survival：OS）

有害事象の発現頻度と程度

手術後 24 時間以降の CEA mRNA 陽性の有無に対する効果と予後の検討

0.4 対象症例

適格基準すべてを満たし、除外基準のいずれにも該当しない症例を適格とする。

適格基準

- 1) 組織学的に大腸癌（腺癌）と診断された症例
- 2) 組織学的病期 Stage II（T3-4、N0、M0）（TNM 分類、UICC、第 7 版、2009）の結腸癌（C、A、T、D、S）および直腸癌（Rs のみ）症例である。
- 3) 以下のいずれかの因子に該当する症例
 - ・ T4
 - ・ 穿孔・穿通
 - ・ 低分化腺癌
 - ・ 粘液癌
 - ・ 郭清リンパ節個数が 12 個未満である
- 4) R0 の手術がなされている。
- 5) 登録時年齢が 20 歳以上 80 歳以下である。
- 6) PS（ECOG）が 0 あるいは 1 である。
- 7) 対象疾患に対して手術以外の治療が行われていない。
- 8) 経口摂取可能である。
- 9) 登録前 14 日以内（登録日 2 週間前の同一曜日の検査は可）の臨床検査により主要臓器機能が保持されている。
 - ① 白血球数： $\geq 3,000/\text{mm}^3$ かつ $< 12,000/\text{mm}^3$

- ② 好中球数： $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ③ 血小板数： $\geq 100,000/\text{mm}^3$
 - ④ ヘモグロビン： $\geq 9.0\text{g/dL}$
 - ⑤ 総ビリルビン： $\leq 2.0\text{mg/dL}$
 - ⑥ AST (GOT)： $\leq 100\text{IU/L}$
 - ⑦ ALT (GPT)： $\leq 100\text{IU/L}$
 - ⑧ 血清クレアチニン： $< 1.5\text{mg/dL}$
- 10) 術後 8 週以内に治療を開始できる。
- 11) 患者本人から文書による同意が得られている。

除外基準

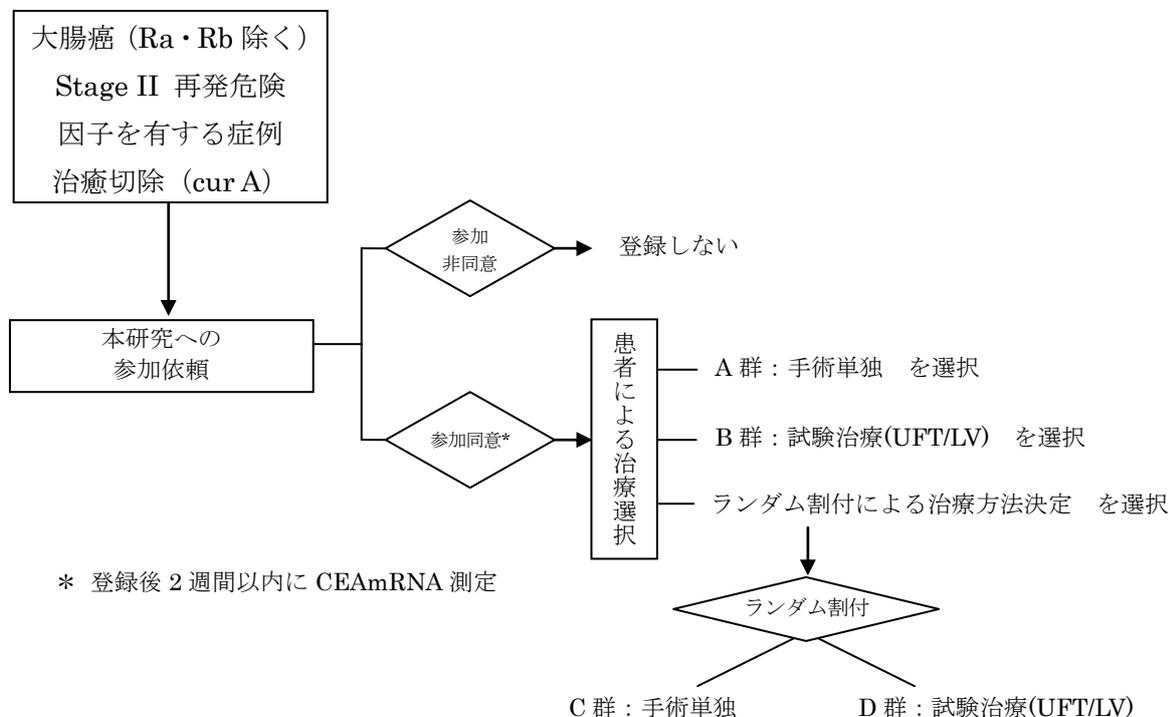
- 1) ユーエフティ、ホリナートカルシウムに対して投与禁忌である症例。
- 2) 無病期間が 5 年未満の活動性の多重がんを有する（治癒した皮膚基底細胞癌と子宮頸癌、あるいは内視鏡的粘膜切除により治癒した胃癌、食道癌、大腸 pM 癌の症例は登録可とする）。
- 3) 重篤な術後合併症を有する（登録時に回復していない重篤な術後感染症、縫合不全、消化管出血など）。
- 4) 以下のいずれかの併存疾患がある。
 - ① コントロール不良の糖尿病
 - ② コントロール不良の高血圧症
 - ③ 肝硬変、肝不全
 - ④ 腎不全
 - ⑤ 間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫
 - ⑥ 活動性の感染症
 - ⑦ 6 ヶ月以内の心不全、心筋梗塞、狭心症や著しい心電図異常
- 5) 重篤な下痢を有する。
- 6) 重篤な薬剤過敏症の既往歴を有する。
- 7) 妊婦あるいは妊娠している可能性のある女性、パートナーの妊娠を希望する男性。
- 8) 精神病または精神症状を合併しており、臨床試験への参加が困難と判断した。
- 9) その他、医師が本試験の登録には不相当と判断した。

0.5 試験薬

- ① テガフル・ウラシル配合カプセル剤、
テガフル（腸溶）・ウラシル配合顆粒剤（略名：UFT）
【商品名 ユーエフティ®配合カプセル T100、ユーエフティ®E 配合顆粒 T100/T150/T200】
- ② ホリナートカルシウム錠（略名：LV）
【商品名 ユーゼル®錠 25mg、ロイコボリン®錠 25mg】

0.6 試験のデザイン

ランダム化による治療方法決定の選択肢を含む患者選択による非ランダム化比較試験



※登録後は選択群を変更しない

0.7 手術単独群 (A 群・C 群)

再発もしくは再発以外のがん病変が確認されるまで無治療で経過観察を行う。

0.8 試験治療群 (B 群・D 群)

0.8.1 投与方法

UFT は体表面積に合わせテガフル 300~600 mg 相当量 (300mg/m²/day を基準) を朝・昼・夜の 1 日 3 回に分けて (起床時 [午前 7 時]、午後 3 時、就寝時 [午後 11 時] を目安に約 8 時間毎)、食事の前後 1 時間を避けて経口投与する。LV は、75mg/day を 1 日 3 回に分けて、UFT と同時に経口投与する。これを 28 日間連日投与し、その後 7 日間休薬する (連日投与方法)、あるいは、5 日間連日投与し、その後 2 日間休薬する (5 投 2 休法、土日休薬)。いずれの投与方法も 1 コース 5 週 (35 日間) として治療開始日から 5 コース (25 週間) 投与する。以降は、再発もしくは再発以外のがん病変が確認されるまで無治療で経過観察を行う。治療期間中 (5 コース) のコース内での投与方法の変更 (連日投与方法から 5 投 2 休法) はしないこととし、新たなコースでの変更は許容する。患者の安全上の理由などで、投与方法の変更が必要と医師が判断する場合には、その旨を報告する。

0.9 予定症例数と試験期間

非ランダム化部分 (A 群・B 群)

目標集積症例数：1720 例 (手術単独群 570 例、UFT/LV 群 1150 例)

目標解析対象者数：1200 例 (手術単独群 400 例、UFT/LV 群 800 例)

ランダム化部分 (C 群・D 群)

目標集積症例数：1100 例 (手術単独群 550 例、UFT/LV 群 550 例)

「1.8 予定症例数の設定根拠」に記載するように、非ランダム化部分については目標解析対象者数を 1200 例とし、A 群と B 群における症例数が 1:2 のバランスになることを目標としてプロペンシティブスコア法によるマッチングを行う。マッチングの作業により解析対象となる症例が非ランダム化部分の集積数の約 70%と想定すると、 $1200 \div 0.7 \div 1720$ 例の集積が必要となる。群間バランスが 1:3 を超えるような場合には検出力低下を防ぐために集積症例数の再設定を検討する (詳細は別途手順書を作成し記載する)。

ランダム化部分 (C 群、D 群を 1:1 ランダム割付け) の目標症例数は 1100 例とする。従って、A 群・B 群・C 群・D 群で合計 2820 例の集積を目標とする。

なお、ランダム化部分 (C 群・D 群) が目標症例数に到達していない場合でも、非ランダム化部分 (A 群・B 群) において解析を行うのに十分な症例数が集積された時点で本研究としての症例登録を終了することとする。

試験期間 : 9 年間、2012 年 5 月～2021 年 4 月

登録期間 : 4 年間、2012 年 5 月～2016 年 4 月

0.10 研究組織

研究代表者 (班長) : 貞廣 莊太郎 東海大学 消化器外科

研究参加施設 : 約 300 施設 (別紙 1)