

JFMC47-1202-C3 (ACHIEVE Trial)

研究課題

StageIII 結腸癌治癒切除例に対する術後補助化学療法としての

mFOLFOX6 療法または XELOX 療法における

5-FU 系抗がん剤およびオキサリプラチンの至適投与期間

に関するランダム化第 III 相比較臨床試験

ACHIEVE Trial

(Adjuvant Chemotherapy for colon cancer with High EvidencE)

研究実施計画書

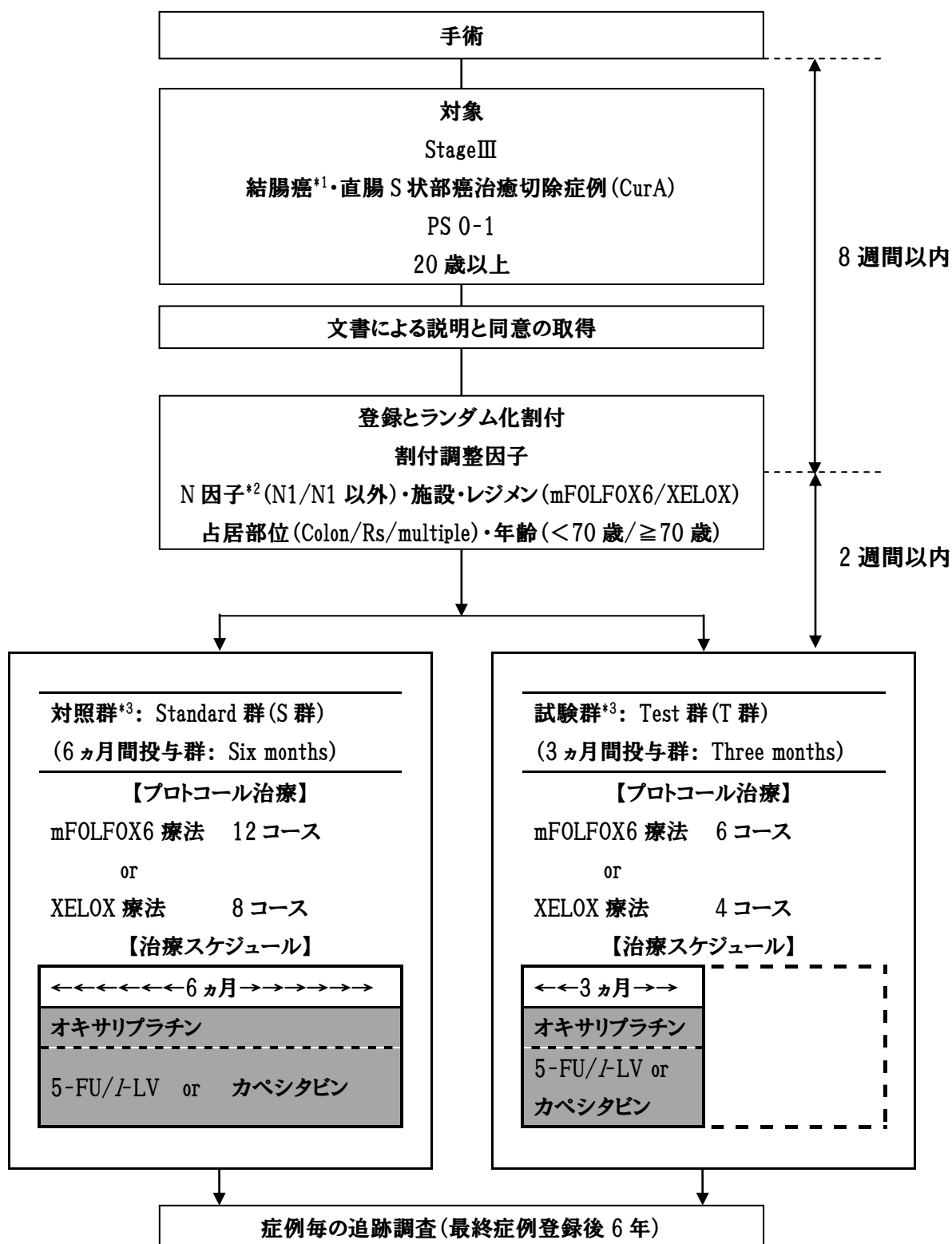
Ver.1.0 2012年4月6日

Ver.1.1 2012年4月19日

Ver.1.2 2013年10月25日

0. 試験概要

0.1. シェーマ



*1: 盲腸癌も含む

*2: N1c (UICC TNM 7th edition)も適格とする

*3: mFOLFOX6 療法から XELOX 療法への変更、XELOX 療法から mFOLFOX6 療法への変更を認めない。

0.2. 目的

StageⅢ結腸癌(直腸S状部癌含む)治癒切除症例を対象に、術後補助化学療法としてのmFOLFOX6/XELOX療法の6ヵ月間投与方法(対照群: S群)に対するmFOLFOX6/XELOX療法の3ヵ月間投与方法(試験群: T群)の無病生存期間における非劣性をIDEA*にて統合解析する。

*:IDEA(International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy colon cancer prospective pooled analysis)は、日本を含め世界6つの臨床試験グループで進行中のランダム化第Ⅲ相試験のデータを統合解析し、上記の結果を検証する試験である。詳細については、「2.8. IDEA試験について」を参照すること。

主要評価項目(プライマリーエンドポイント):

無病生存期間*¹(Disease-free Survival: DFS*1)

*1: IDEA試験におけるDFSのイベントは、再発および死亡と定義されており、一般的には無再発生存期間(Relapse-free Survival: RFS)を指す。

副次評価項目(セカンダリーエンドポイント):

(1) 無病生存期間*²(Disease-free Survival: DFS*2)

*2: イベントは再発、再発以外のがん病変(二次癌)の発生および死亡と定義する。

(2) 治療成功期間(Time to Treatment Failure: TTF)

(3) 全生存期間(Overall Survival: OS)

(4) 有害事象

(5) 治療完遂率

(6) 相対用量強度

(7) リンパ節転移個数、郭清リンパ節個数、検索リンパ節個数等と予後の検討

(8) 末梢性感覚ニューロパチー(末梢神経症状)

(9) 予後因子および副作用予測因子の探索(付随研究: ゲノム薬理学研究)

0.3. 対象症例

0.3.1. 適格基準

(1) 病理組織学的に大腸原発の腺癌と診断されている症例。

(2) 手術所見及び切除標本所見による主占居部位が盲腸または結腸、直腸S状部と診断されている症例*¹。

*1: 大腸多発癌は2つの浸潤癌*²まで適格とし、割付因子はMultipleを選択する

*2: 浸潤癌とは粘膜下層以深への浸潤を認めるものと定義し粘膜内癌はカウントしない

(3) D2あるいはD3の系統的リンパ節郭清を含む大腸切除が施行されている症例。

(4) 根治度Aの手術が施行されている症例(肉眼的にも顕微鏡下にも腫瘍の残存がない)。

(5) 総合所見における病期がStageⅢ(T any N1*/2/3 M0)である症例(大腸癌取り扱い規約第7版補訂版)。

*: N1c(UICC TNM 7th edition)も適格とする(所属リンパ節への転移を認めず、かつ腫瘍塊が漿膜下層、腸間膜または腹膜ではない結腸・直腸周囲組織に認める場合)

(6) 原発巣切除後8週間以内に登録可能かつ登録後2週間以内に治療開始可能である症例。

(7) 20歳以上の症例。

(8) PS(ECOG)0または1の症例。

(9) 体表面積(BSA)(DuBoisの式)が2.2m²以下の症例。

(10) 化学療法、免疫療法、放射線療法の既往がない症例。

(11) 主要臓器機能について、以下の基準を満たしている症例(検査値は登録前14日以内の最新の値とする)注)。

好中球数 $\geq 1,500 /\text{mm}^3$

血小板数 $\geq 100,000 /\text{mm}^3$

血清クレアチニン	≤施設基準値の1.5倍
CCr(計算値)*	≥30 mL/min
総ビリルビン	≤2.0 mg/dL
AST および ALT	≤100 IU/L
CEA	≤10 ng/mL

*: CCrはCockcroft-Gaultの式による計算を用いる(実測値は使用しない)

男性: $CCr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$

女性: $CCr = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$

(12) 試験への参加について、本試験登録前に患者本人による署名、日付が記載された同意書を得ている症例。

注) 症例集積期間内に新たな科学的な発見があり、それが既に世界的に認知された検査法などである場合には、臨床試験審査委員会において、プロトコルの変更について書面審査する。

0.3.2. 除外基準

- (1) 虫垂癌の症例。
- (2) 悪性腫瘍の既往がある症例。*
*: 5年以上の無再発期間がある場合、および内視鏡的に治癒切除された粘膜内癌(胃癌、大腸癌、食道癌)や治癒切除された子宮頸部癌、皮膚の基底細胞癌または扁平上皮癌は登録可
- (3) 妊娠中または授乳中の女性。
- (4) 妊娠する可能性のある女性、生殖能力を有する男性。*
*: 男女共に本試験治療期間中および治療後1ヵ月間までの期間は避妊を行うことに同意し、かつ妊娠時のリスクについて理解している場合は登録可能
- (5) 本試験の登録前30日以内に治験に参加している症例。
- (6) 末梢性感覚ニューロパシー(末梢神経症状 Grade1以上)を有している症例。
- (7) コントロール不能な糖尿病を有する症例(インスリン投与が必要な場合も含む)。
- (8) コントロール不能なうっ血性心不全、狭心症、高血圧、不整脈を有する症例。
- (9) ステロイド剤の継続的な全身投与(内服又は静脈内)を受けている症例。
- (10) 神経学的または精神的に重大な疾患の既往、合併がある症例。
- (11) 活動性の感染症を有する症例(既知の活動性HBV、HCV、HIV陽性例など)。
- (12) 既知のDPD欠損が確認されている症例。
- (13) 5-FU、I-LV、オキサリプラチン、カペシタピンに対してアレルギーの既往がある症例。
- (14) オキサリプラチンの投与歴のある症例。
- (15) その他、医師が当該臨床試験の参加に不相当と判断している症例。

0.4. プロトコル治療

本試験に登録する前にmFOLFOX6療法、XELOX療法どちらかを選択する。どちらを選択するかは担当医の判断に委ねる。ただし登録後に治療法を切り替えることは許容されない。また、オキサリプラチンに起因する有害事象で両治療法が継続困難と判断された場合は、mFOLFOX6療法から5-FU/I-LV療法(sLV5FU2療法)へ、XELOX療法からカペシタピン単剤療法へ切り替える。この際の5-FU系薬剤の再増量は許容されない。

*各薬剤の投与量については、症例登録時に体表面積に基づき推奨投与量が表示される(DuBoisの式)ので、その投与量を参考に各施設にて投与量を決定すること。

0.4.1. 対照群: S群(6ヵ月間投与群)

mFOLFOX6療法

各コース 1 日目にオキサリプラチンを $85\text{mg}/\text{m}^2$ 、5-FU (bolus: $400\text{mg}/\text{m}^2$)、*L*-LV ($200\text{mg}/\text{m}^2$) を投与、1 日目～3 日目まで 5-FU (infusion: $2,400\text{mg}/\text{m}^2$) を投与し、14 日目まで休業する。これを 1 コースとして 12 コース繰り返す。

プロトコル治療終了後は、再発あるいは本プロトコルの追跡調査が終了するまで、原病に対して、本プロトコル治療以外の術後補助化学療法は施行せず、無治療で経過観察を行う。

XELOX 療法

各コース 1 日目にオキサリプラチン $130\text{mg}/\text{m}^2$ を投与、1 日目夕～15 日目朝*までカペシタピンを体表面積に基づき決定された投与量 $1,000$ または $750 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{回}$ **を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回経口投与し(計 28 回)、その後 7 日間休業する。これを 1 コースとして 8 コース繰り返す。

プロトコル治療終了後は、再発あるいは本プロトコルの追跡調査が終了するまで、原病に対して、本プロトコル治療以外の術後補助化学療法は施行せず、無治療で経過観察を行う。

*カペシタピンの服用は、2 日目朝から服用を開始することも許容する。したがって 1 日目の夕食後から服用した場合 15 日目の朝食後、2 日目朝食後から服用した場合 15 日目夕食後が最終服用になる。

**カペシタピンの投与開始時用量は登録時の CCr 値、年齢によって下記の通りとする。

$2,000\text{mg}/\text{m}^2/\text{body}$ ($1,000\text{mg}/\text{m}^2/\text{回}$): $50\text{mL}/\text{min} < \text{CCr}$

$1,500\text{mg}/\text{m}^2/\text{body}$ ($750\text{mg}/\text{m}^2/\text{回}$): $30\text{mL}/\text{min} \leq \text{CCr} \leq 50\text{mL}/\text{min}$ または 70 歳以上

0.4.2. 試験群: T 群(3 ヶ月間投与群)

mFOLFOX6 療法

各コース 1 日目にオキサリプラチンを $85\text{mg}/\text{m}^2$ 、5-FU (bolus: $400\text{mg}/\text{m}^2$)、*L*-LV ($200\text{mg}/\text{m}^2$) を投与、1 日目～3 日目まで 5-FU (infusion: $2,400\text{mg}/\text{m}^2$) を投与し、14 日目まで休業する。これを 1 コースとして 6 コース繰り返す。

プロトコル治療終了後は、再発あるいは本プロトコルの追跡調査が終了するまで、原病に対して、本プロトコル治療以外の術後補助化学療法は施行せず、無治療で経過観察を行う。

XELOX 療法

各コース 1 日目にオキサリプラチン $130\text{mg}/\text{m}^2$ を投与、1 日目夕～15 日目朝*までカペシタピンを体表面積に基づき決定された投与量 $1,000$ または $750 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{回}$ を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回経口投与し(計 28 回)、その後 7 日間休業する。これを 1 コースとして 4 コース繰り返す。

プロトコル治療終了後は、再発あるいは本プロトコルの追跡調査が終了するまで、原病に対して、本プロトコル治療以外の術後補助化学療法は施行せず、無治療で経過観察を行う。

*カペシタピンの服用は、2 日目朝から服用を開始することも許容する。したがって 1 日目の夕食後から服用した場合 15 日目の朝食後、2 日目朝食後から服用した場合 15 日目夕食後が最終服用になる。

**カペシタピンの投与開始時用量は登録時の CCr 値、年齢によって下記の通りとする。

$2,000\text{mg}/\text{m}^2/\text{body}$ ($1,000\text{mg}/\text{m}^2/\text{回}$): $50\text{mL}/\text{min} < \text{CCr}$

$1,500\text{mg}/\text{m}^2/\text{body}$ ($750\text{mg}/\text{m}^2/\text{回}$): $30\text{mL}/\text{min} \leq \text{CCr} \leq 50\text{mL}/\text{min}$ または 70 歳以上

0.5. 予定症例数と試験期間

目標症例数:	各群 600 例×2	(合計:1,200 例)
登録期間:	3 年間	2012 年 8 月～2015 年 7 月
追跡期間:	最終症例登録後 6 年間	
総試験期間:	9 年間	2012 年 8 月～2021 年 7 月

0.6. 研究組織

研究代表者:

外科系研究代表者	森 正樹	大阪大学大学院医学系研究科 消化器外科
内科系研究代表者	大津 敦	国立がん研究センター東病院 臨床開発センター
IDEA 調整代表者	吉野 孝之	国立がん研究センター東病院 消化管内科

プロトコール提案者: 吉野 孝之 国立がん研究センター東病院 消化管内科

研究参加施設: 約 300 施設 (別紙 1)

研究事務局: 財団法人がん集学的治療研究財団