

JFMC48-1301-C4 (ACHIEVE-2 Trial)

研究課題

再発危険因子を有するハイリスク Stage II 結腸がん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-2 Trial

(Adjuvant Chemotherapy for colon cancer with High
Evidence in high-risk stage 2)

研究実施計画書 概要

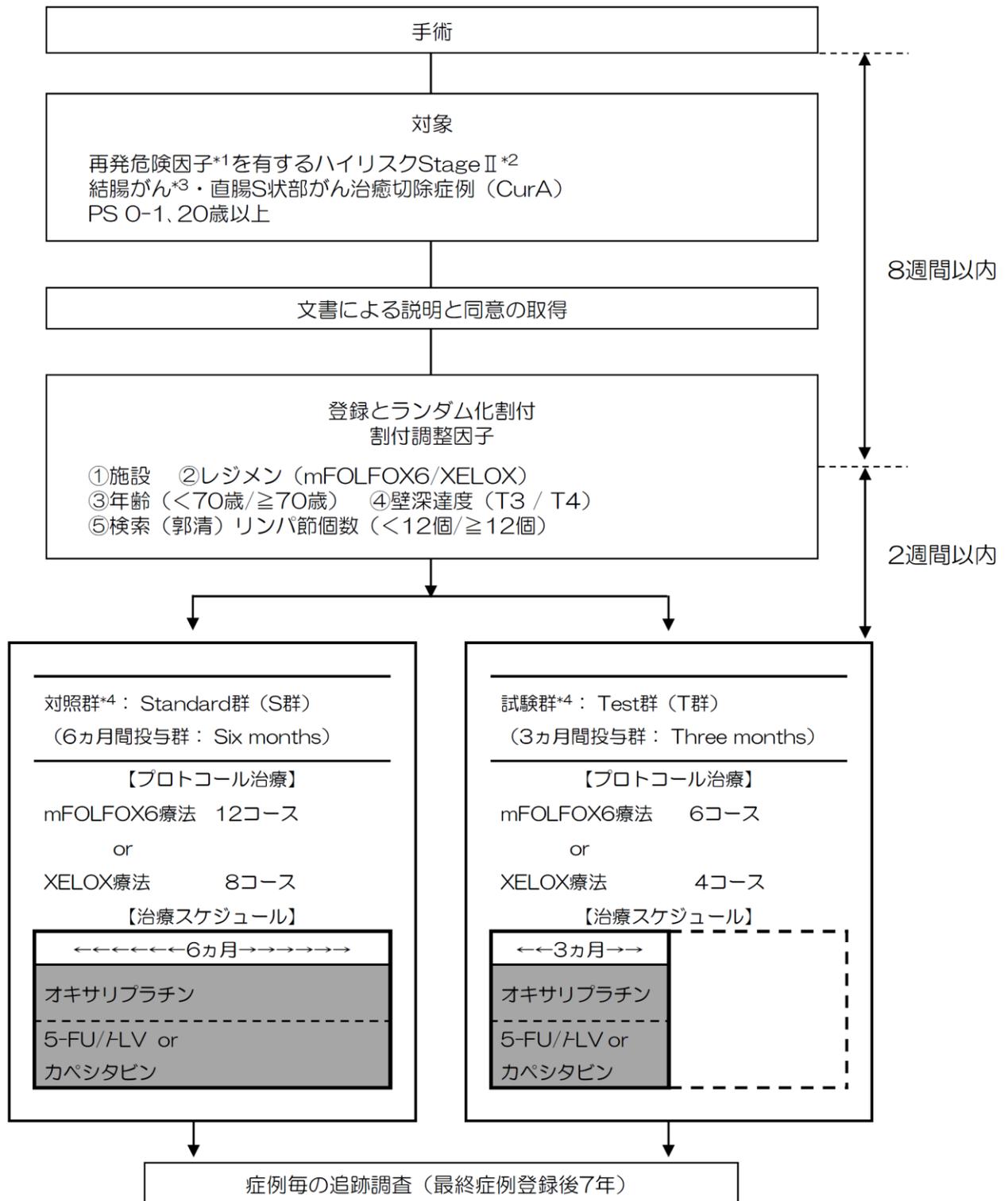
Ver.1.1 2015年11月24日

Ver.1.2 2017年 2月16日

Ver.1.3 2018年 1月12日

O. 試験概要

O.1. シェーマ



*1: 再発危険因子は、T4、腸管閉塞 (臨床的)、腸管穿孔・穿通 (臨床的)、検索 (郭清) リンパ節個数 12 個未満、低分化腺がん、印環細胞がん、粘液がん、脈管侵襲陽性 (ly または v) とする。なお、腸管閉塞 (臨床的) は原発巣と関連があると判断され、緊急または準緊急に腸管減圧処置 (原発巣切除、人工肛門造設、イレウス管・胃管留置・ステント留置など) が必要な状態を指す。

*2: N1c (UICC TNM 7th edition) は適格としない

*3: 盲腸がんも含む

*4: 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

再発危険因子を有するハイリスク Stage II 結腸がん（直腸 S 状部がん含む）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 ヶ月間投与方法（対照群：S 群）に対する mFOLFOX6/XELOX 療法の 3 ヶ月間投与方法（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 5 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、上記の目的を検証する試験である。詳細については、「2.9. 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 : DFS1)

*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。また、粘膜内がんはイベントとしない。

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 : DFS2)

*2: イベントは再発、再発以外のがん病変（二次がん）の発生および死亡と定義する。粘膜内がんはイベントとしない。

(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) 再発危険因子と予後の検討

(8) 末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）と手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）の経過

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がん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: 大腸多発がんは 2 つの浸潤がん*2 まで適格とする

*2: 浸潤がん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がんはカウントしない

(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 Stage II (SS/A/SE/SI/AI, NO*1, MO) であり(大腸癌取扱い規約第 7 版補訂版)、かつ下記 a)~f) の再発危険因子を少なくとも 1 つ以上を有する症例。

*1: N1c(UICC TNM 7th edition)は適格としない(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)

a) T4 (SE/SI/AI)

b) 腸管閉塞（臨床的）*2

c) 腸管穿孔・穿通（臨床的）

d) 検索（郭清）リンパ節個数 12 個未満

e) 低分化腺がん、印環細胞がん、または粘液がん

f) 脈管侵襲陽性 (ly または v)

*2: 原発巣と関連があると判断され、緊急または準緊急に腸管減圧処置（原発巣切除、人工肛門造設、イレウス管・胃管留置・ステント留置など）が必要な状態

(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 2.2m^2 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)*。

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	\leq 施設基準値の 1.5 倍
CCr (計算値)**	$\geq 30 \text{ mL}/\text{min}$
総ビリルビン	$\leq 2.0 \text{ mg}/\text{dL}$
AST および ALT	$\leq 100 \text{ IU}/\text{L}$
CEA	$\leq 10 \text{ ng}/\text{mL}$

*: 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、プロトコールの変更について書面審査する。

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

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

- (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。

0.3.2. 除外基準

- (1) 虫垂がんの症例。
- (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がん(胃がん、大腸がん、食道がん)や治癒切除された子宮頸部がん、皮膚の基底細胞がんまたは扁平上皮がんは登録可
- (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 ヶ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チー (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、FLV、L-OHP、カペシタピンに対してアレルギーの既往がある症例。
- (14) L-OHP 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. プロトコール治療

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、L-OHP 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/FLV 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、カペシタピン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 カ月間投与群)

mFOLFOX6 療法

各コース 1 日目に L-OHP を $85\text{mg}/\text{m}^2$ 、5-FU (bolus: $400\text{mg}/\text{m}^2$)、FLV ($200\text{mg}/\text{m}^2$) 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 日目まで休薬する。これを 1 コースとして 12 コース繰り返す。

プロトコール治療終了後は、再発あるいは本プロトコールの追跡調査が終了するまで、原病に対して、本プロトコー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 L-OHP $130\text{mg}/\text{m}^2$ 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 日間休薬する。これを 1 コースとして 8 コース繰り返す。

プロトコール治療終了後は、再発あるいは本プロトコールの追跡調査が終了するまで、原病に対して、本プロトコー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 カ月間投与群)

mFOLFOX6 療法

各コース 1 日目に L-OHP を $85\text{mg}/\text{m}^2$ 、5-FU (bolus: $400\text{mg}/\text{m}^2$)、FLV ($200\text{mg}/\text{m}^2$) 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 日目まで休薬する。これを 1 コースとして 6 コース繰り返す。

プロトコール治療終了後は、再発あるいは本プロトコールの追跡調査が終了するまで、原病に対して、本プロトコー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 L-OHP $130\text{mg}/\text{m}^2$ 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 日間休薬する。これを 1 コースとして 4 コース繰り返す。

プロトコール治療終了後は、再発あるいは本プロトコールの追跡調査が終了するまで、原病に対して、本プロトコー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。

2,000mg/m²/body (1,000mg/m²/回) : 50mL/min < CCr

1,500mg/m²/body (750mg/m²/回) : 30mL/min ≤ CCr ≤ 50mL/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 250 例×2	(合計：500 例)
登録期間：	3 年間	2014 年 2 月～2017 年 1 月
追跡期間：	最終症例登録後 7 年間	
総試験期間：	10 年間	2014 年 2 月～2024 年 1 月

0.6. 研究組織

研究代表者

外科系研究代表者	前原 喜彦	九州大学大学院 消化器・総合外科学（第二外科）
内科系研究代表者	大津 敦	国立がん研究センター東病院
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 山崎 健太郎 静岡県立静岡がんセンター 消化器内科

研究参加施設 約 200 施設（別紙 1）

研究事務局 公益財団法人がん集学的治療研究財団