

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

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

研究実施計画書

本試験実施計画書は機密情報であり、本試験に参加する施設責任医師、施設分担医師、協力者（SMO を含む）、試験実施医療機関、各実施医療機関の臨床試験審査委員会（または臨床試験審査委員会に該当する組織）、効果安全性評価委員会に対して提供されるものです。

本試験実施計画書は、被験者に対して本試験の内容を説明する場合を除き、公益財団法人がん集学的治療研究財団（研究事務局）の文書による同意なしに、いかなる第三者にも開示し、または本試験の目的以外に利用することは出来ません。

Ver.1.1 2015年11月24日

目次

0. 試験概要	1
0.1. シェーマ	1
0.2. 目的	2
0.3. 対象症例	2
0.4. プロトコール治療	4
0.5. 予定症例数と試験期間	5
0.6. 研究組織	5
1. 目的	6
2. 背景	6
2.1. 大腸がんに関する疫学	6
2.2. 結腸がんに対する標準治療について	6
2.3. 対象疾患（再発危険因子を有する Stage II 結腸がん）の設定根拠	8
2.4. 結腸がん術後補助化学療法としての L-OHP の有効性および安全性	10
2.5. 結腸がんに対する術後補助化学療法の投与期間について	11
2.6. 本試験における治療レジメンについて	13
2.7. 本試験における意義	13
2.8. 本試験における提案	13
2.9. IDEA 試験について	14
2.10. 付随研究	14
3. 対象症例	14
3.1. 適格基準	14
3.2. 除外基準	15
4. 症例登録と割付	16
4.1. シェーマ	16
4.2. 登録の手順	17
4.3. 割付方法	18
5. 治療法	19
5.1. プロトコール治療の開始	19
5.2. 使用薬剤	19
5.3. プロトコール治療について	21
5.4. mFOLFOX6 療法の治療変更基準	23
5.5.XELOX 療法の治療変更基準	28
5.6. プロトコール治療の中止	34
5.7. 併用薬剤	35
5.8. 安全性に関する注意	36
5.9. 後治療	37
6. 検査・観察項目	38
6.1. 症例登録前およびプロトコール治療開始前の検査・観察項目	42
6.2. プロトコール治療中および経過観察中の検査・観察項目	42

6.3. 再発および再発以外のがん病変（二次がん）の確認.....	43
6.4. 末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）および手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）の回復性に関する転帰調査.....	44
6.5. 転帰調査.....	44
7. 評価項目とその定義.....	44
7.1. 解析対象集団の定義.....	44
7.2. 主要評価項目（プライマリーエンドポイント）：.....	44
7.3. 主要評価項目の解析.....	44
7.4. 副次評価項目（セカンダリーエンドポイント）：.....	45
7.5. 副次評価項目の解析.....	45
8. 統計的事項.....	48
8.1. 本試験の主たる目的ならびに結果の判断基準.....	48
8.2. 本試験における解析.....	48
8.3. 目標症例数.....	49
8.4. 中間解析.....	49
9. 安全性情報の緊急報告.....	50
9.1. 報告について.....	50
9.2. 急送報告.....	50
9.3. 通常報告.....	50
9.4. 研究事務局の対応.....	51
10. 試験の中止.....	51
11. データの収集および保存.....	51
11.1. 症例記録用紙等の提出.....	51
11.2. 記録の保存.....	52
12. 研究実施計画書の遵守および逸脱または変更ならびに改訂.....	52
12.1. 研究実施計画書の遵守.....	52
12.2. 研究実施計画書の変更.....	52
13. 倫理的事項.....	52
13.1. 倫理原則の遵守.....	52
13.2. インフォームド・コンセント.....	52
13.3. 個人情報の保護と患者識別.....	53
13.4. 施設審査委員会の承認.....	53
14. 試験の費用負担と補償.....	54
14.1. 資金源および財政上の関係.....	54
14.2. 試験治療に関する費用.....	54
14.3. 利益相反に関する事項.....	54
14.4. 健康被害に関する補償.....	54
15. モニタリング.....	54
16. 研究成果の帰属.....	55
17. 研究成果の公表.....	55
18. 試験実施期間.....	55
19. 研究組織.....	56
19.1. 研究代表者.....	56
19.2. プロトコール提案者.....	56
19.3. 研究管理責任医師.....	56

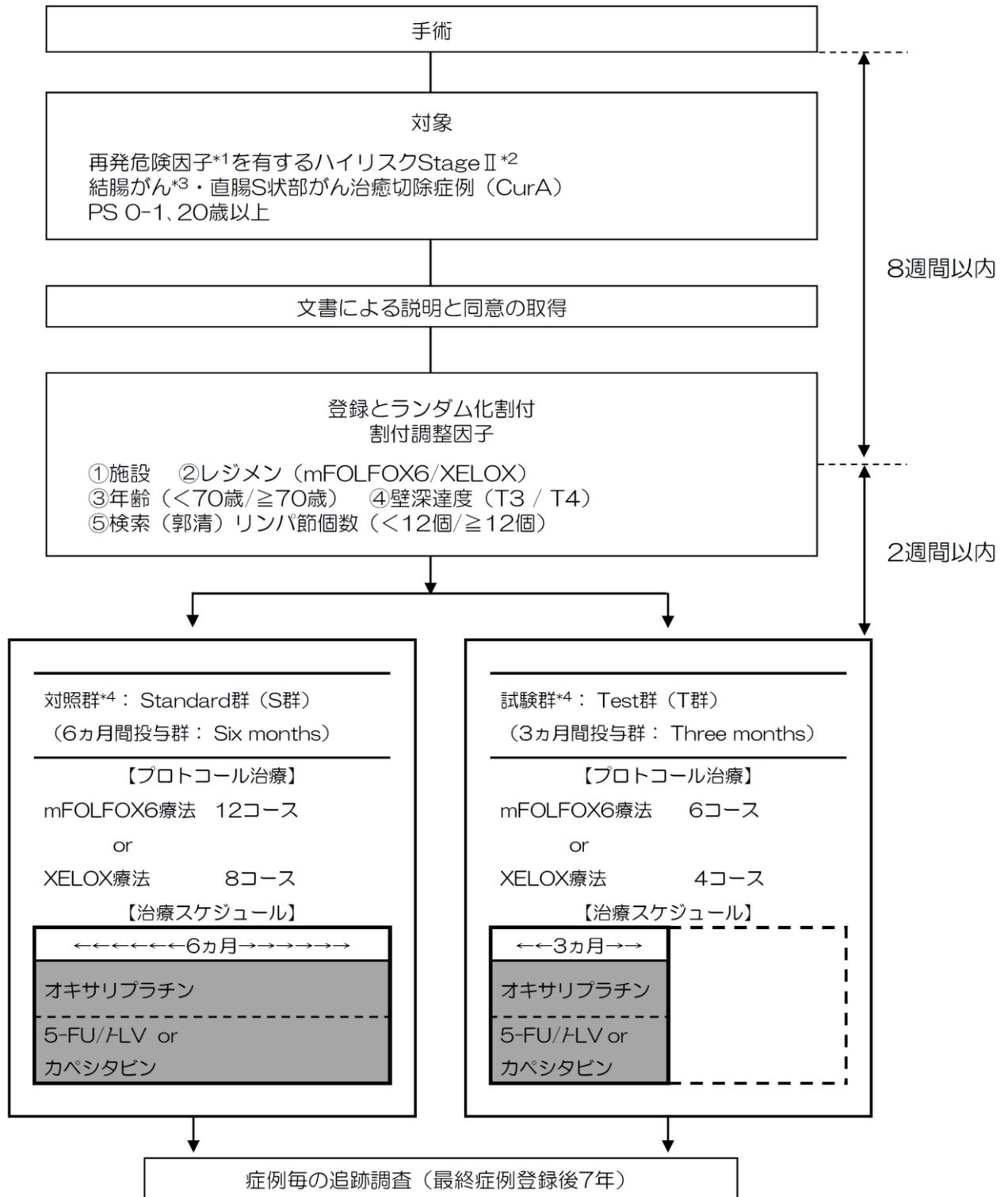
19.4. 効果・安全性評価専門委員会.....	56
19.5. 統計解析責任者.....	56
19.6. 研究参加施設.....	56
19.7. 研究事務局.....	56
19.8. 問合せ窓口.....	56
20. 参考文献.....	57

別紙 1 参加施設名簿

別紙 2 臨床試験への参加のお願い

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適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 療法からカペシタビン単剤療法へ切り替える。この際の 5-FU、カペシタビ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*までカペシタビ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。

*: カペシタビンの服用は、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。

**カペシタビ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*までカペシタビ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	渡邊 聡明	東京大学医学部 腫瘍外科
内科系研究代表者	大津 敦	国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター
IDEA 調整代表者	渡邊 聡明	東京大学医学部 腫瘍外科
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

1. 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、上記の結果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）と手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）の経過

2. 背景

2.1. 大腸がんに関する疫学

本邦において、大腸がん（結腸がんおよび直腸がん）の罹患率および死亡率は著しく増加している。がん研究振興財団の「がん統計'12」によると、大腸がんの罹患者数は約 11 万人であり、女性の大腸がん死亡者数は全悪性新生物による死亡の中で最多であり、男性では肺がん、胃がんに次いで多くなっている¹⁾。また、大野らは、2020 年には大腸がん罹患者は 15 万人を超え、胃がん、肺がんを抜いて第一位になると予測している。さらに、結腸がんにおいては現在まで男性での増加率が高かったが、2020 年には女性でも乳がんに並び、結腸がんが第一位になると予測している²⁾。

2.2. 結腸がんに対する標準治療について

2.2.1. 結腸がんに対する治療方針

結腸がんに対する治療方針は臨床病期に応じて選択され、主に外科的切除や化学療法（抗がん剤治療）が単独またはそれらの組合せで実施されている。Stage I ~ III の結腸がんにおける治療方針の第一選択は外科的切除であり、根治を目的とした原発巣切除とリンパ節郭清が実施される。しかしながら、治癒切除（根治度 A : CurA）が実施されたにもかかわらず、目に見えない潜在的な微小がん細胞や微小転移をすべて取り除くことは不可能なため再発が見られる。その再発率は Stage I で 3.7%、Stage II で 13.3%、Stage III では 30.8%と報告されており、特に再発率が高い Stage III の症例に対しては再発抑制を目的に術後補助化学療法が治療戦略に組み込まれている³⁾。また、Stage II の症例に対する術後補助化学療法の

有用性には未だ議論の余地があるものの、QUASAR Collaborative Group など⁴⁾⁻⁷⁾、有用性を示唆する報告もある。特に Stage II の症例のうち、T4、未分化がん、腸管穿孔、検索リンパ節個数 12 個未満などの再発危険因子をもつ症例の予後は不良であり、術後補助化学療法による再発抑制効果が示唆されているため、Stage III の症例と同様に強力な術後補助化学療法の必要性が唱えられている⁸⁾。また、Stage IV に対しては、肝転移や肺転移などが切除可能と判断される場合は外科的切除が行われる場合が多いが、手術が不可能な場合には延命、症状緩和を目的に全身化学療法が施行される。

2.2.2. 海外における結腸がんの術後補助化学療法について

欧米では 1980 年代より大規模臨床試験を通して結腸がんに対する 5-Fluorouracil (5-FU) を中心とする術後補助化学療法の有用性の検討が重ねられた結果、標準治療は 5-FU/LV 療法であると位置付けられるようになった⁹⁾⁻¹³⁾。その後、bolus 5-FU/LV 療法に対して infusional 5-FU/LV 療法¹⁴⁾や、経口フッ化ピリミジン製剤である Capecitabine (Cape : カペシタピン)、UFT/LV を用いた治療法においても同等の有用性が確認された¹⁵⁾⁻¹⁷⁾。

さらに、1998 年に進行再発大腸がんに対する 1 次治療として Oxaliplatin (L-OHP : オキサリプラチン) +infusional 5-FU/LV (LV5FU2) (FOLFOX4) 療法の有用性が確認されたため¹⁸⁾、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有用性を確認する MOSAIC 試験が実施された¹⁹⁾。この試験では Stage II / III の結腸がん治癒切除例を対象に、LV5FU2 療法群と FOLFOX4 群を比較したところ、主要評価項目である 3 年無病生存期間 (Disease-free survival : DFS) において FOLFOX4 群で優越性が示された (78.2% vs 72.9%, HR=0.77, p=0.002)。この結果を受け、2004 年に欧米では Stage III 結腸がんの術後補助化学療法として FOLFOX 療法が承認された。2009 年には追跡結果が報告され、5 年 DFS (73.3% vs 67.4%, HR=0.80, p=0.003) や 6 年 OS (78.5% vs 76.0%, HR=0.84, p=0.046) についても FOLFOX4 療法群で有意な改善が示された²⁰⁾。また、Stage II / III の結腸がん治癒切除例を対象に bolus 5-FU/LV 療法と L-OHP +bolus 5-FU/LV (FLOX) 療法を比較した NSABP C-07 試験²¹⁾、および Stage III の結腸がん治癒切除例を対象に bolus 5-FU/LV 療法と L-OHP+カペシタピン (XELOX) 療法を比較した NO16968 試験²²⁾においても、L-OHP 併用療法群で主要評価項目である 3 年 DFS の有意な改善が示された。一方で、L-OHP 同様に進行再発大腸がん治療で有用性が確認されている Irinotecan (CPT-11)²³⁾⁻²⁵⁾や、分子標的治療薬の Bevacizumab (BV)²⁶⁾⁻²⁷⁾、Cetuximab (Cmab)²⁸⁾⁻²⁹⁾は、術後補助化学療法におけるすべての試験で有用性を示すことができず、その使用は推奨されていない。

以上より、2013 年現在、Stage III 結腸がんおよび再発危険因子を有する Stage II 結腸がんに対する術後補助 FOLFOX 療法、XELOX 療法は標準治療と位置付けられている³⁰⁾。

2.2.3. 本邦における結腸がんの術後補助化学療法について

本邦における結腸がんに対する術後補助化学療法の検討は欧米に先行しており、大規模な比較試験としては 1974 年から始まった厚生省がん研究助成大腸癌治療研究班 (梶谷班) による検討が先駆けとなっている。この試験では、化学療法施行群の生存期間が手術単独群のそれに有意に勝っていた。その後、1990 年までに 6 つの比較研究が行われたが、手術単独群に対して化学療法施行群が DFS あるいは全生存期間 (OS) で有意となったのは、特定研究 15 のみであった³¹⁾。しかしながら、坂本らは本邦で行われた術後補助化学療法の比較試験をメタ解析し、経口フッ化ピリミジン系薬剤による大腸癌の術後補助化学療法は DFS や OS を有意に改善することを示した³²⁾。以後、本邦においては大腸がんの術後補助化学療法として経口フッ化ピリミジン系薬剤が広く使用されてきたが、前述の MOSAIC 試験、NO16968 試験の結果を受けて、2009 年 8 月に FOLFOX 療法、2011 年 11 月に XELOX 療法が結腸がんの術後補助化

学療法として使用可能となり、標準治療の一つとして認識されている。現在、術後補助 FOLFOX 療法の認容性を確認する JFMC41-1001-C2 試験 (JOIN Trial) の症例集積が終了し、追跡中である。

2.3. 対象疾患 (再発危険因子を有する Stage II 結腸がん) の設定根拠

2.3.1. Stage II 結腸がんについて

大腸癌研究会・大腸癌全国登録 (1991 年～1994 年度) によると、Stage II 大腸がんは、全 Stage 大腸がん症例の約 40% を占めている。また、大腸がん治癒切除後の Stage II 全体の 5 年再発率は 13.3% と報告されている³⁾。Hashiguchi らは大腸癌研究会で集積した結腸がん症例 10,754 例 (1984 年～1994 年度) のうち、UICC 第 7 版による Stage II 症例の 5 年死因別生存率は Stage II B (T4a/NO) が 87.2%、Stage II C (T4b/NO) が 81.1% であり、Stage II A (T3/NO/MO) の 92.8% はもとより、Stage IIIA (T1-2/N1) の 95.1% よりも悪いことを報告している³³⁾。同様に米国の SEER データベースに登録された大腸がん症例 119,363 名の 5 年生存率のデータでも、AJCC 第 6 版における Stage II B (T4/NO) の患者の予後は Stage IIIA (T1-2/N1) よりも悪いことが報告されている³⁴⁾。このことは予後の悪い一部の Stage II 結腸がんに対しても、Stage III 結腸がんと同様に、FOLFOX 療法、XELOX 療法などの術後補助化学療法を行う必要がある可能性を示している。しかしながら、Stage II 結腸がんに対して、一律に術後補助化学療法の恩恵が受けられるわけではなく (例: T3/NO/MO)、術後補助化学療法が必要と考えられる高再発リスク群を選定するために臨床病理学的アプローチや分子生物学的アプローチが盛んに行われている^{8), 35)-39)}。

表 2.3.1.1. 5 年死因別生存率 (%)³³⁾

Stage (UICC TNM 7th)	SEER (n) (1988-2001)	JSCCR (n) (1984-1994)
I	92.5% (n=9,239)	97.8% (n=2,049)
II A	82.1% (n=18,558)	92.8% (n=3,198)
II B	77.7% (n=2,302)	87.2% (n=1,357)
II C	54.5% (n=1,123)	81.1% (n=217)
III A	83.8% (n=1,397)	95.1% (n=362)
III B	59.6% (n=12,911)	77.0% (n=2,888)
III C	29.7% (n=3,741)	52.9% (n=683)

2.3.2. Stage II 結腸癌に対する術後補助化学療法について

Stage II 結腸がんに対する術後補助化学療法の有用性については、「2.2.1. 結腸がんに対する治療方針」で示した通り、議論の余地が残るところである。2007 年に報告された Stage II / III 大腸がん (Stage II : 91%) を対象として 5-FU/LV±Levamisol 療法群 (術後補助化学療法実施群) と手術単独群を比較検討した QUASAR 試験 (n=3,238) では、術後補助化学療法実施群で無再発率、全生存率が良好であり、5 年生存率で 3-4% の上乗せ効果が認められた⁴⁾。Gills らは術後補助 5-FU 療法を使用した 7 つの臨床試験からなるメタアナリシスから OS においても術後補助化学療法の上乗せ効果があると報告している⁴⁰⁾。また、Stage II / III 結腸がんを対象に 5-FU/LV 療法と手術単独群を比較した第 III 相臨床試験である NSABP C-01、02、03、04 の 4 試験のメタアナリシスから再発リスク、死亡リスクを有意に減少させることが報告されている⁵⁾。さらに Sargent らは、Adjuvant Colon Cancer Endpoints (ACCENT) データセットから術後補助 5-FU 療法と手術単独群を比較した 18 の第 III 相臨床試験のメタアナリシスより術後補助化学療法が有意に生存率を改善すると報告している⁴¹⁾。本邦においては、坂本

らが Stage II 結腸癌を対象とした 5-FU 療法の有用性を検討した術後補助化学療法の臨床試験のメタアナリシスから無再発生存期間、生存期間を有意に改善する報告をしている³²⁾。しかしながら、術後補助化学療法が生存率改善に寄与しないという否定的な報告も存在しており、明確なコンセンサスは得られていない⁴²⁾⁻⁴³⁾。

本邦における大腸癌治療ガイドラインにおいても、「Stage II 大腸癌に対する術後補助化学療法の有用性は確立しておらず、すべての Stage II 大腸癌に対して一律に補助化学療法を適応することは妥当ではない」と記載されている。その背景として、Stage II の 5 年死因別生存率は、92.8% (IIA) から 81.1% (IIC) と、Stage II 結腸がんが非常に不均一であることが挙げられる。現在、本邦では Stage II 結腸がんに対する手術単独群と UFT/LV 療法を比較した第 III 相試験 (SACURA 試験) が実施されており、結果が待たれるところである。

2.3.3. Stage II 結腸癌の再発危険因子と術後補助化学療法について

大腸癌治療ガイドラインでは「再発リスクが高い Stage II 大腸がんに対しても十分なインフォームドコンセントの元に術後補助化学療法の適応を考慮する」³⁾とされているが、明確な再発リスクについて提示されていないのが現状である。一方、ASCO⁴⁴⁾、ESMO⁴⁵⁾や NCCN ガイドライン³⁰⁾では、「表 2.3.3.1. Stage II 結腸がんの予後不良因子」に示すよう再発危険因子が規定されている。各ガイドラインにおいて共通している再発危険因子として、(1) 壁深達度 T4、(2) 検索リンパ節数 12 個未満、(3) 組織型/低分化腺がん、(4) 腸管穿孔 (臨床的)、(5) 腸管閉塞 (臨床的) である。

表 2.3.3.1. Stage II 結腸がんの予後不良因子

因子	ASCO	ESMO	NCCN
病理学的因子	壁深達度 T4	壁深達度 T4	壁深達度 T4
	リンパ節検索個数<13	リンパ節検索個数<12	リンパ節検索個数<12
	低分化腺癌	低分化腺癌	低分化腺癌
	リンパ管侵襲 血管侵襲	リンパ管侵襲 血管侵襲	リンパ管侵襲 血管侵襲
	傍神経浸潤	傍神経浸潤	切除断端陽性
臨床的因子	腫瘍部位での穿孔	腫瘍部位での穿孔	腫瘍部位での穿孔
	腸管閉塞	腸管閉塞	腸管閉塞
分子生物学的因子	MSI、S phase、18qLOH	Fluoropyrimidine 使用時の MSI の検索	Fluoropyrimidine 使用時の MMR の検索

Morris らは、再発危険因子 (腸管穿孔、腹膜播種、血管浸潤、切除断端陽性) を有する Stage II 大腸がん患者 (n=1,625) は 1 個のリンパ節転移を有する Stage III 大腸癌患者 (n=480) より予後が悪いこと、再発危険因子を有する Stage II 大腸がん患者にも術後補助化学療法の効果が期待できることを報告した³⁵⁾。

上述のガイドラインに記された再発危険因子を有する Stage II 結腸がんの生存予後が、それらを有しない症例と比し明らかに予後不良であることが近年 SEER データベースより示され、また術後補助 5-FU/LV 療法群と手術単独群と比較したメタ解析でも予後改善傾向が示された⁴⁶⁾。

さらに Kumar らは、再発危険因子 (予後不良因子: 腸管閉塞または腸管穿孔、T4、郭清リンパ節個数<12 個、切除断端陽性、リンパ管/静脈侵襲または神経周囲浸潤のいずれか 1 つ) を有する Stage II 結腸がんの高リスク患者群 (n=1,236) と有しない低リスク患者群 (n=461) で、再発危険因子の有無によ

る術後補助化学療法の意義を検討したところ、多変量解析の結果、術後補助化学療法の実施が高リスク群の無再発生存期間および全生存期間の有意な延長をもたらすことが示唆されたと報告した⁷⁾。

以上のことから、NCCN ガイドライン³⁰⁾等では再発危険因子を有する Stage II では、術後補助化学療法により再発リスクが減少する傾向を認めており、術後補助化学療法を考慮すべきとされている。

上述の再発危険因子を 1 つでも有する Stage II 結腸がんの割合については、米国において Stage II 結腸がんの約 75%が該当すると報告されている。診療体系の違いより、本邦では再発危険因子の 1 つであるリンパ節検索個数 12 個未満の症例はほとんど存在しないことを考慮しても、本邦でも Stage II の結腸がんの約 50%が該当すると考えられる。しかし、Stage II 結腸がんに関する報告の多くは、Stage III 結腸がん症例を含んだ Stage II / III 結腸がんを対象とした第 III 相試験のメタアナリシス、サブグループ解析により得られた結果であり、これらの症例に対する前向き臨床試験によるエビデンスの確立が急務である。現在、再発危険因子を有する Stage II 結腸がんを対象とした経口フッ化ピリミジンと手術単独群の比較臨床試験（JFMC46-1201 試験）が本邦で実施されている。

また再発危険因子に関しては、どの再発危険因子が術後補助化学療法下における予後不良因子となるのかの議論が現在もなされている状況であり、海外および本邦での一致したコンセンサスが得られていないため、再発危険因子を前向き臨床試験において特定するのは急務である。

2.4. 結腸がん術後補助化学療法としての L-OHP の有効性および安全性

現在、大腸癌治療ガイドライン³⁾や NCCN ガイドライン³⁰⁾では、再発危険因子を有する Stage II 結腸がん術後補助化学療法を実施することは妥当な選択とされており、FOLFOX 療法とXELOX 療法も推奨される治療レジメンである。以下、本試験で mFOLFOX6 療法と XELOX 療法を使用する理由を説明する。

2.4.1. 再発危険因子を有する Stage II 結腸がんに対する FOLFOX 療法の安全性と有効性

再発危険因子を有する Stage II 結腸がんに対する FOLFOX4 療法の有効性は、MOSAIC 試験のサブグループ解析結果として報告されている²⁰⁾。Stage II / III 結腸がんを対象とした MOSAIC 試験では Stage II 結腸がん症例は 899 例登録され、そのうち再発危険因子（T4、腸管穿孔、腸管閉塞、未分化腫瘍、静脈浸潤、検索リンパ節個数 10 個未満のいずれか一つ）を有する症例は 569 例（FOLFOX4 群：282 例、LV5FU2 群：287 例）であり、FOLFOX4 群で 5 年 DFS 率が良好であることが示唆された（82.1% vs 74.9%, HR=0.74 [0.52-1.06]）。さらに、MOSAIC 試験全体での Grade3 以上の有害事象は FOLFOX4 群および LV5FU2 群でそれぞれ、顆粒球減少症が 41.1%/4.7%、末梢神経症状が 12.4%/0.2%、アレルギー反応が 2.9%/0.2%であり、FOLFOX4 群で発現頻度が高かったものの耐用可能であった¹⁹⁾。この結果は NCCN ガイドラインにも反映されており、再発危険因子を有する Stage II 結腸がんに対する FOLFOX 療法は妥当な選択肢であるとされている。

また、株式会社ヤクルト本社により特定使用成績調査（対象：術後補助化学療法として FOLFOX 療法が実施された 679 例）が実施され、中間集計の結果が報告されている。Grade3 以上の末梢性感覚ニューロパチーは 5.9%、Grade3 以上のアレルギー反応は 0.8%であった。この中間集計では、FOLFOX 療法の安全性については現時点で特段の対応が必要になるような問題点は認められなかったと結論付けられている⁴⁷⁾。

現在、FOLFOX 療法として mFOLFOX6 療法と FOLFOX4 療法の 2 つの治療レジメンが使用されている。NSABP C-08 試験では、対照群として MOSAIC 試験で使用された FOLFOX4 療法ではなく、その簡便性からも世界で汎用される mFOLFOX6 療法を選択している。また、NCCN ガイドラインでは新しく実施される臨床試験の多くで mFOLFOX6 療法が使用されることから、mFOLFOX6 療法を選択

すべき治療レジメンとしている。さらに、進行再発大腸がんに対して Nagata らは、本邦において FOLFOX4 療法 (SWIFT-1) と mFOLFOX6 療法 (SWIFT-2) の 2 つの臨床試験を実施し、横断的な比較であるが両療法の有効性・安全性は同程度であることを報告している⁴⁸⁾。

以上より、本試験で用いる FOLFOX 療法は mFOLFOX6 療法とする。

2.4.2. 再発危険因子を有する Stage II 結腸がんに対する XELOX 療法の安全性と有効性

Stage III 結腸がんに対する XELOX 療法の有効性および安全性は NO16968 試験で確認されている^{22), 49)}。一方、再発危険因子を有する Stage II 結腸がんに対する XELOX 療法の安全性は、再発危険因子を有する Stage II / Stage III 結腸がん治療切除例を対象にした国際共同試験である AVANT 試験の「XELOX + Bevacizumab 療法」群で確認されている²⁷⁾。AVANT 試験の XELOX+BV 群の Grade3 以上の有害事象発現割合 (BV 関連除く) は末梢神経症状が約 12%、手足症候群が約 8%、および好中球減少症が約 7% であり、NO16968 試験の XELOX 療法、Stage IV 大腸がんに対する XELOX (±BV) 療法や、特定使用成績調査 (対象: 切除不能な大腸癌)⁵⁰⁾ における XELOX (±BV) 療法で認められた発現割合と同じであった。また、Stage II 結腸がんは Stage III 結腸がんと同様の手術が実施されることを鑑みると、Stage II 結腸がん症例に対する術後補助化学療法としての XELOX 療法の安全性は担保されていると考えられる。なお、Stage II 結腸がん症例に対する術後補助化学療法としての XELOX 療法の有効性に関する直接の報告はないが、Stage IV 大腸癌における FOLFOX 療法との直接比較⁵¹⁾ やメタアナリシス⁵²⁾、Stage III 結腸がんにおける MOSAIC 試験と NO16968 試験の横断的な比較から XELOX 療法は FOLFOX 療法と同程度の有効性を示しており、以上の結果は Stage II 結腸がんにも当てはまると考えることは妥当である。さらに、NCCN ガイドラインにおいても再発危険因子を有する Stage II 結腸がんに対する XELOX 療法は妥当な選択肢であるとされている。

XELOX 療法は FOLFOX 療法と比較すると、投与間隔の違いによる通院回数の減少、経口剤の使用による薬剤調整時間の短縮、5-FU 持続静注がないために中心静脈ポートの設置が原則不要であるといった点から医療従事者や患者の負担が軽減され、利便性の観点からも好んで使用される治療法である。

以上より、本試験では XELOX 療法も使用することとする。

2.5. 結腸がんに対する術後補助化学療法の投与期間について

2.5.1. 5-FU における投与期間

1990 年の NIH consensus conference により結腸がんの術後補助化学療法は 5-FU+LEV 療法でその投与期間は 12 ヶ月とされたが⁹⁾、その後実施された INT-0089 試験¹⁰⁾ や NCCTG89-46-51 試験¹¹⁾ により結腸がんの術後補助化学療法は 5-FU/LV 療法でその投与期間は 6 ヶ月間が標準であると考えられるようになった。

その中で、更なる 5-FU の投与期間の短縮を検討する Stage II / III の大腸がん治療切除例を対象にした SAFFA 試験では、5-FU/LV 療法 (Mayo) を 6 ヶ月間投与する群に対する infusional 5-FU 療法を 3 ヶ月間投与する群の優越性が検討されたが、その結果、5 年 RFS および 5 年 OS において infusional 5-FU 療法を 3 ヶ月間投与する群でより良好である傾向が示唆され、同時に有害事象の発現率についても有意に低いことが示された⁵³⁾。さらに、5-FU/LV 療法 (Mayo) を 6 ヶ月間投与する群に対して劣っている可能性も極めて低いことが示された⁵⁴⁾。ただし、他に 5-FU/LV 療法の投与期間の短縮については検討されていないため、更なる検討が待たれている。

対して、カペシタピン単剤療法や UFT/LV 療法を用いた結腸がん術後補助化学療法においては、投与期間を延長することでより強力な治療となりうるかを検証する JFMC33 試験や JFMC37 試験が進行中である。JFMC33 試験に関しては、UFT/LV 療法の 6 ヶ月間投与群に対する 18 ヶ月群投与群の DFS

における優越性を検証したが、3年DFS率はほぼ同じであるため、術後補助化学療法を6ヵ月間以上実施する意義は見出されなかった⁵⁵⁾。

以上より、現在の5-FU/LV療法の投与期間は6ヵ月間であるが、投与期間を長くする意義は無く、一方でその投与期間を3ヵ月間に短縮できる可能性が示唆された。ただし、現在はFOLFOX療法およびXELOX療法が標準治療とされているため、L-OHPにおける投与期間の短縮が可能かも合わせて検討する必要がある。

2.5.2. L-OHPにおける投与期間

結腸がんの術後補助化学療法におけるFOLFOX療法およびXELOX療法の投与期間は6ヵ月間が標準とされているが、L-OHPの投与期間の短縮や、総投与量を減量することについては検討されていない。ただし、L-OHPの投与期間を短縮し、総投与量を減量しながらも有効性が保持できれば、累積投与量に依存して発現する有害事象（末梢神経症状やアレルギー反応・アナフィラキシーなど）の発現頻度を改善することが期待できる。

実際、進行再発大腸がんにおけるFOLFOX4療法の有用性を示したEFC2962試験において、FOLFOX4療法の投与コースの中央値が12コース、奏効率は50.7%、重篤な末梢神経症状（Grade3 \leq ）の発現率は16.3%であった。抗腫瘍効果が確認されるまでの期間中央値は9週間であり、これはFOLFOX4療法を4~5コースに相当する¹⁸⁾。そして、抗腫瘍効果は6コース投与時点（L-OHP：510mg/m²）において約40%の症例で、さらに8コース投与時点（L-OHP：680mg/m²）において約50%の症例で確認されており、また、L-OHPの累積投与量に依存する重篤な末梢神経症状（Grade3 \leq ）は、6コース投与時点から段階的に増えることが報告された⁵⁶⁾。（図2.5.2.1.）

そこで、MOSAIC試験、NSABP C-07試験、NO16968試験におけるL-OHPの有効性、重篤な末梢神経症状の発現率や総投与量中央値に着目し、投与期間の短縮に繋がるL-OHPの投与量について検討した。

図 2.5.2.1. EFC2962 試験における抗腫瘍効果と重篤な末梢神経症状

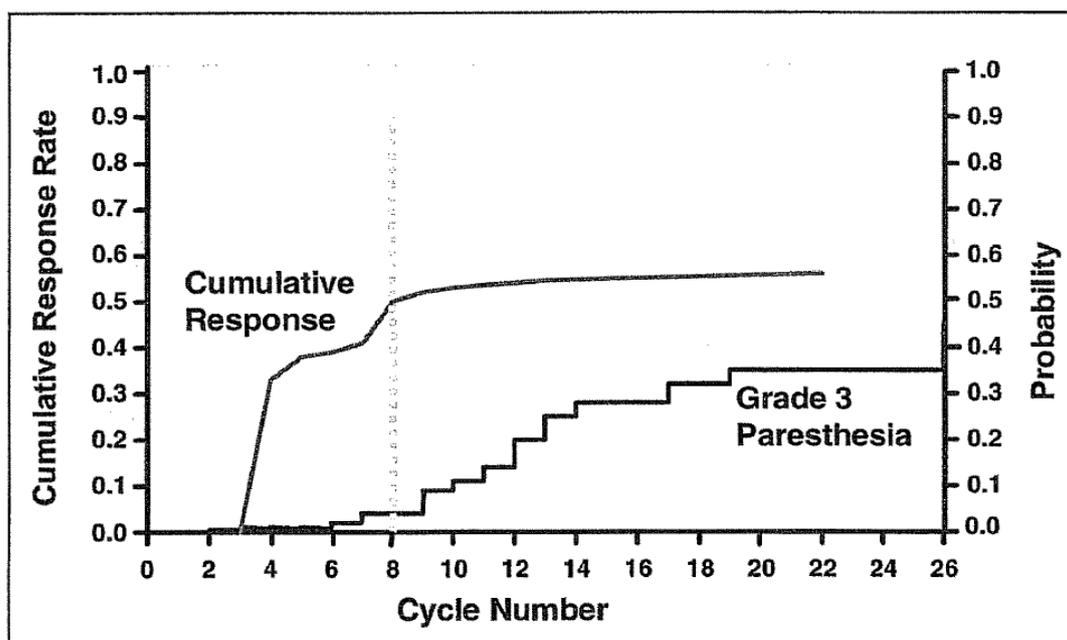


表 2.5.2.1.各臨床試験におけるL-OHPの有効性、重篤な末梢神経症状の発現率、総投与量中央値の比較

試験名	3年DFS (%)	Grade3≤の 末梢神経症状 発現率 (%)	L-OHP 計画投与量	L-OHP 総投与量中央値
MOSAIC 試験 ¹⁹⁾⁻²⁰⁾ (Stage II/III)	78.2%	12.4%	1020mg/m ²	810 mg/m ²
NSABP C-07 試験 ²¹⁾ (Stage II/III)	76.1%	8.2%	765mg/m ²	667 mg/m ²
NO16968 試験 ²²⁾ (Stage III)	70.9%	11%	1040mg/m ²	905 mg/m ²

MOSAIC 試験における FOLFOX4 療法群の 3 年 DFS は 78.2%、NSABP C-07 試験における FLOX 療法群の 3 年 DFS は 76.1%と、ともに 5-FU/LV 療法 (LV5FU2 および RPMI) に対する有意な改善を示した。治療終了時点での重篤な末梢神経症状 (Grade3≤) の発現率は MOSAIC 試験では 12.4%であるのに対し、NSABP C-07 試験では 8.2%と低かった。この理由として、両試験における L-OHP の総投与量が MOSAIC 試験では 810mg/m² であるのに対し NSABP C-07 試験では 667mg/m² であることが考えられる。これら試験の結果から、L-OHP の投与期間を短縮、総投与量を減量しても、効果を維持しながら重篤な末梢神経症状の発現率を低く抑える可能性が見出された。なお、NSABP C-07 試験での 667mg/m² という投与量は、FOLFOX4 療法または mFOLFOX6 療法の 8 コースに相当する。

以上より、各臨床試験を横断的に比較した結果、術後補助化学療法における L-OHP の投与期間を短縮し投与量を減量した場合においても、L-OHP の有効性を保持しながら重篤な有害事象の発現率を低く抑える可能性が示唆された。現在、海外では Stage III 結腸がん術後補助化学療法における FOLFOX 療法およびXELOX 療法の 6 ヶ月間投与に対する 3 ヶ月間投与の非劣性を世界規模で検証する IDEA 試験(「2.9. IDEA 試験について」を参照)が実施されている。なお、本邦も IDEA 試験からの要望によって JFMC47-1202-C3 試験が実施されており、その結果が待たれている。

2.6. 本試験における治療レジメンについて

前述の通り、本試験の対象となる再発危険因子を有する Stage II 結腸がんの予後は一部の Stage III 結腸がんの予後より悪いことが報告されているため、本試験の対照群のレジメンとして約 6 ヶ月間の L-OHP を含む mFOLFOX6 療法および XELOX 療法を選択した。

2.7. 本試験における意義

現在、各種ガイドライン^{3),30)}では結腸がんの術後補助化学療法として約 6 ヶ月間の mFOLFOX6 療法/XELOX 療法が推奨されているが、その高い有効性と引き換えに重篤な有害事象の発現が問題となる。そのため、術後補助化学療法の有効性が保持できるのであれば、投与期間を短くすることで患者や医療従事者に与えられるメリット、医療経済に対するメリットは測り知れない。

以上より、再発危険因子を有する Stage II 結腸がん治癒切除例に対する術後補助化学療法の新しいアプローチとして、mFOLFOX6/XELOX 療法の至適投与期間を検証することは意義があると考えられる。

2.8. 本試験における提案

術後補助化学療法における mFOLFOX6 療法および XELOX 療法の投与期間の短縮において、「2.5.1. 5-FU における投与期間」で 5-FU/LV 療法の投与期間を約 3 ヶ月間に短縮できる可能性が示唆されたこ

と、および「2.5.2. L-OHP における投与期間」で L-OHP の投与期間を短縮できる可能性が示唆されたことを鑑み、試験群の投与期間を約 3 ヶ月間とする。そこで本試験では再発危険因子を有する Stage II の結腸がん治療切除例を対象に、術後補助化学療法としての mFOLFOX6/XELOX 療法の 6 ヶ月間投与法（対照群：S 群）に対する mFOLFOX6/XELOX 療法の 3 ヶ月間投与法（試験群：T 群）の DFS における非劣性を検証する。なお、この DFS における非劣性の検証は、国際共同試験である IDEA 試験にて統合解析として実施される予定である。

2.9. IDEA 試験について

近年、大規模な臨床試験を実施する方法として、同じ内容の臨床試験を複数のグループで実施し、そのデータを統合解析することが試みられている。

IDEA(International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy colon cancer prospective pooled analysis) 試験は、再発危険因子を有する Stage II 結腸がん治療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 6 ヶ月間投与群に対する 3 ヶ月間投与群の非劣性(非劣性マージン:HR \leq 1.2)の検証を目的とした大規模 Prospective Pooled Analysis である。

現在、IDEA 試験は、本試験を含めて世界 5 つの臨床試験グループ(Tosca(Italy)、SCOT(UK/Australia 等)、HORG(Greece)、PRODIGE - GERCOR (France) および JFMC(Japan)) で進行中のランダム化第 III 相試験のデータを集約中で 2,000 例以上の集積を目標としている。

本試験では IDEA 試験の中心メンバーからの参加要請を受け、本試験のデータを IDEA 試験に組み込むことを計画している。なお、本試験の結果は結腸がん術後補助化学療法の治療方針に大きな影響を与えることが予想されるため、本試験のデータは IDEA 試験の登録ならびにデータが公表されるまで、公表しないこととする。

2.10. 付随研究

個別化医療実現のためのバイオマーカーの探索等の付随研究を実施する場合は、付随研究の研究実施計画書を別途定めることとする。

3. 対象症例

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

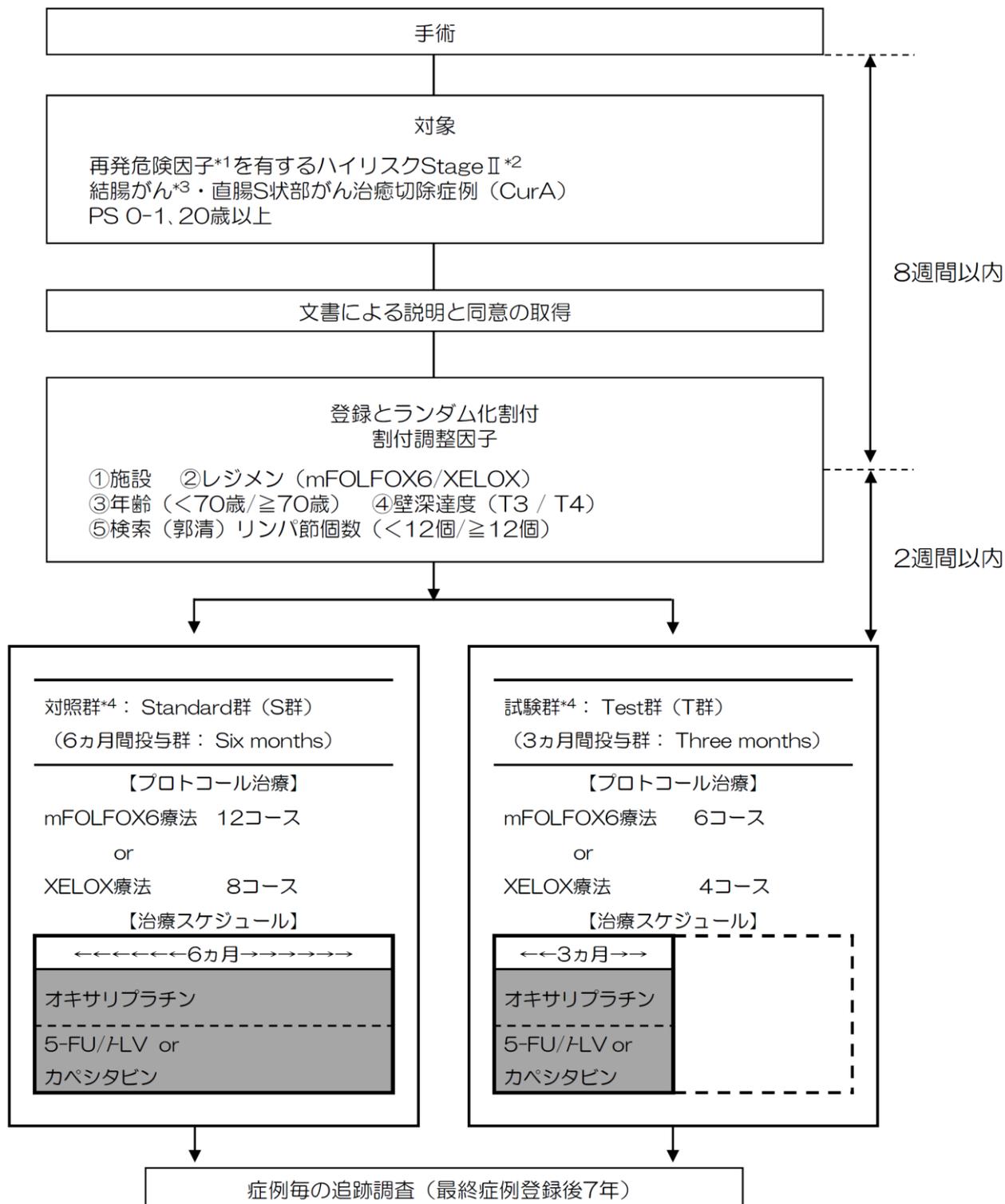
- (12) 試験への参加について、本試験登録前に患者本人による署名、日付が記載された同意書を得ている症例。

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 カ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適当と判断している症例。

4. 症例登録と割付

4.1. 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。

4.2. 登録の手順

本試験の症例登録は中央登録方式とする。

「3. 対象症例」の条件を満たすことを確認の上、手術日から8週以内^{*1}に登録する。

適格患者の同意を文書で得た後、本試験のEDC^{*2}（Webシステム）にアクセスし、症例登録画面上で必要事項を入力する。登録画面上で条件を満たす事が確認された後、登録番号が発行され、この時点で「登録」がなされたものとする。入力データが不十分な場合、または対象症例の条件を満たしていない場合は、登録番号が発行されず「登録」とはならない。

一度登録された患者は、登録取り消し（データベースから抹消）はできない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報（登録番号）を採用する。誤登録・重複登録等が判明した際には、速やかにデータセンターに連絡する。

登録後（登録番号の発行後）に、開始時投与量確認画面にて体表面積に基づく開始時投与量を確認し、2週間以内に定められた治療を開始する。

登録後は、各施設で管理簿を作成する等により登録番号と登録患者の識別管理を行う。

*1: 手術日から8週後の同一曜日まで許容する。

*2: EDC（臨床試験データの電子的取得）。本試験の症例登録をはじめ症例報告もすべて本システムで行う。

本システムを利用するためには、個人アカウントおよびパスワードが必要となるので、事前にデータセンターにEDCシステム利用申請書にて申請する。

公益財団法人がん集学的治療研究財団事務局

FAX: 03-5627-7595

TEL: 03-5627-7594（データセンター）

E-mail: jfmc48@jfmc.or.jp（本試験専用メールアドレス）

問い合わせ受付時間: 月曜日～金曜日 9:00～ 17:00（祝祭日と12月29日～1月4日を除く）

4.3. 割付方法

登録にあたってはデータセンターにて対照群（S 群）または試験群（T 群）にランダムに割付られる。また、ランダム化割付に際しては偏りが生じないように、以下の5つの因子を調整因子とする最小化法を用いる。なお割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者に開示しない。

割付因子*：①施設、②レジメン(mFOLFOX6/XELOX)、③年齢(70歳未満/70歳以上)、④壁深達度(T3 / T4)、⑤検索(郭清)リンパ節個数(<12個/≥12個)

*割付因子設定根拠：

①施設

結腸がん手術成績に施設間格差があることが報告されており割付因子に設定した。

②レジメン

結腸がん術後補助化学療法における FOLFOX 療法、XELOX 療法の治療成績は同程度であることが報告されているが、直接比較した試験はなく偏りが生じないように割付因子に設定した。

③年齢(70歳未満/70歳以上)

Stage II / III 結腸がん術後補助化学療法例を対象に行った MOSAIC 試験、NSABP C-07 試験の年齢層別解析の結果、70歳以上では DFS および OS への L-OHP の上乗せ効果が少ない可能性が報告されている。また Stage III 結腸がん術後補助化学療法例を対象に行った NO16968 試験においても 70歳以上では DFS、OS において有意な傾向はあるものの L-OHP の上乗せ効果が少ない可能性が報告されているため割付因子に設定した。

④壁深達度 (T3 / T4)

Stage II 結腸がんでは壁深達度が再発危険因子であることが報告されているため、割付因子に設定した。

⑤検索(郭清)リンパ節個数 (<12個/≥12個)

Stage II 結腸がんでは検索(郭清)リンパ節個数が再発危険因子であることが報告されているため、割付因子に設定した。

5. 治療法

5.1. プロトコール治療の開始

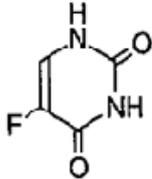
各被験者に割り付けられたプロトコール治療は、登録後 2 週間以内*に開始する。なお、投与量の算出には登録時の身長、体重を使用し、体重変動による投与量の補正は行わない。

*登録日から 2 週間後の同一曜日まで許容する。

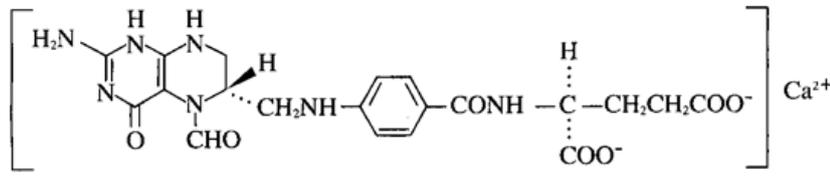
5.2. 使用薬剤

使用薬剤の詳細及び取扱いに関しては、「添付文書」も別途参照する。本試験で使用する試験薬は下記のとおりである。

5.2.1. Fluorouracil (5-FU)：フルオロウラシル

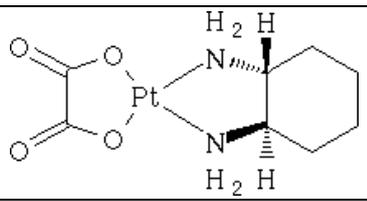
一般名 (略号)	フルオロウラシル (5-FU)
構造式	
商品名 (製造販売元)	5-FU 注 250 協和 (協和醗酵キリン株式会社) 5-FU 注 1,000 (協和醗酵キリン株式会社)
剤型	注射剤 (管)
有効成分	日局フルオロウラシル
添加物	トリスアミノメタン (トロメタモール)
色・性状	無色～微黄色澄明の注射液
pH	8.2～8.6
貯法・使用期限	室温保存・3年

5.2.2. Levofolinate Calcium (FLV)：レボホリナートカルシウム

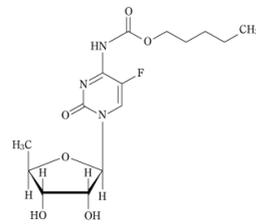
一般名 (略号)	レボホリナートカルシウム (FLV)	
構造式		
商品名 (製造販売元)	レボホリナート点滴静注 25mg 「ヤクルト」 (株式会社ヤクルト本社)	レボホリナート点滴静注 100mg 「ヤクルト」 (株式会社ヤクルト本社) など
剤型	注射剤 (バイアル)	
有効成分・含量	レボホリナートカルシウム・27.0mg (レボホリナートとして 25.0mg)	レボホリナートカルシウム・108.0mg (レボホリナートとして 100.0mg)
添加物・含量	D-マンニトール・25.0mg 塩酸・適量、水酸化ナトリウム・適量	D-マンニトール・100.0mg 塩酸・適量、水酸化ナトリウム・適量
色・性状	帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊	
pH	6.8～8.2 (レボホリナート 10mg/mL 注射用水)	

貯法・使用期限	室温保存・3年
---------	---------

5.2.3. Oxaliplatin (L-OHP)：オキサリプラチン

一般名（略号）	オキサリプラチン（L-OHP）	
構造式		
商品名（製造販売元）	エルプラット®点滴静注液 200mg（株式会社ヤクルト本社） エルプラット®点滴静注液 100mg（株式会社ヤクルト本社） エルプラット®点滴静注液 50mg（株式会社ヤクルト本社）	
剤型	注射剤（バイアル）	
有効成分・含量	オキサリプラチン・200mg/40mL	オキサリプラチン・100mg/20mL
	オキサリプラチン・50mg/10mL	
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約 0.04	
色・性状	無色澄明の液	
pH	4.0～7.0	
貯法・使用期限	室温保存・2年	

5.2.4. Capecitabine (Cape)：カペシタビン

一般名（略号）	カペシタビン（Cape）	
構造式		
商品名（製造販売元）	ゼローダ®錠 300（中外製薬株式会社）	
性状・剤型	白色フィルムコーティング錠	
有効成分・含量	カペシタビン・300mg	
添加物	無水乳糖、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、酸化チタン	
貯法・使用期限	室温保存・4年	

5.3. プロトコール治療について

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主治医の判断に委ねる。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 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。

5.3.1. mFOLFOX6 療法

mFOLFOX6 は、各コース Day 1 に L-OHP(85mg/m²)、5-FU (bolus: 400mg/m²)、FLV(200mg/m²)、Day1 から Day3 にかけて 5-FU (infusion: 2400mg/m²) の投与を行う。

1 コースを 2 週間 (14 日間) とし、「5.6.1 プロトコール治療の中止基準」に該当しない限り、対照群 (S 群： 6 カ月間投与群) では最大 12 コース、試験群 (T 群： 3 カ月間投与群) では最大 6 コースまで投与を行う (表 5.3.1.1.参照)。

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、無治療にて経過観察を行う。

なお、症例登録時に研究事務局より、DuBios 式から算出された体表面積に基づき、各薬剤の投与開始時用量 (L-OHP は 10mg 単位、FLV は 25mg 単位、5-FU は 50mg 単位でそれぞれ切り捨て) が伝えられるので、原則、その投与量を参考に各施設にて投与量を決定し治療を開始すること。ただし、施設都合で他の体表面積算出式を用いる場合はその計算式からの投与量も許容することとする。

mFOLFOX6 (Day1) [投与例]

- ① L-OHP 85mg/m² を 250mL の 5%ブドウ糖液に溶解する。
- ② FLV 200mg/m² を 250mL の 5%ブドウ糖液に溶解する。
- ③ ①と②を別々のバッグに入れて Y ラインを使用し、同時に 2 時間かけて静注する。
- ④ 5-FU 400mg/m² を 15 分以内で急速静注する。
- ⑤ 5-FU 2400mg/m² をディスポーザブルインフューザーまたは輸液ポンプを用いて 46 時間かけて持続静注する。

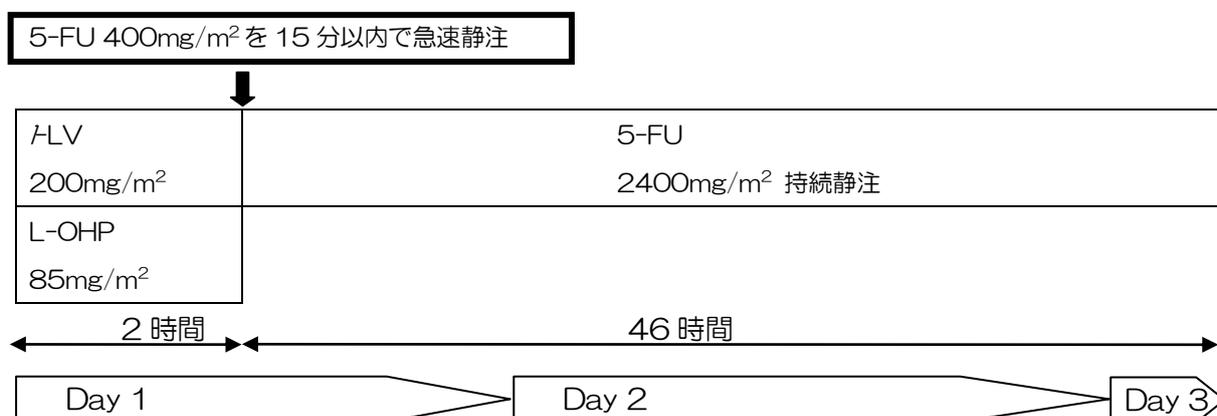


表 5.3.1.1. mFOLFOX6 療法における投与スケジュール												
投与コース	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
対照群： S 群（6 ヶ月）	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
試験群： T 群（3 ヶ月）	●	●	●	●	●	●						

5.3.2. XELOX 療法

XELOX 療法は、各コース Day 1 に L-OHP (130mg/m²)、Day1 夕から Day15 朝*にかけてカペシタピン (2,000 または 1,500mg/m²/day**) の投与を行う。なお、カペシタピンは 1 日 2 回、朝夕食後 30 分以内に 1,000 または 750mg/m²/回**を計 28 回 (14 日間相当) 投与する (表 5.3.2.1.-1 および-2 参照)。

*カペシタピンの投与は Day2 朝から Day15 夕でも構わない。

**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

1 コースを 3 週間 (21 日間) とし、「5.6.1 プロトコル治療の中止基準」に該当しない限り、対照群 (S 群： 6 ヶ月間投与群) では最大 8 コース、試験群 (T 群： 3 ヶ月間投与群) では最大 4 コースまで投与を行う (表 5.3.2.2.参照)。

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、無治療にて経過観察を行う。

なお、症例登録時に研究事務局より、DuBios 式から算出された体表面積に基づき、各薬剤の投与開始時用量 (L-OHP は 10mg 単位で切り捨て、カペシタピンは「表 5.3.2.3.-1 および-2」を参照) が伝えられるので、原則、その投与量を参考に各施設にて投与量を決定し治療を開始すること。ただし、施設都合で他の体表面積算出式を用いる場合はその計算式からの投与量も許容することとする。

XELOX (Day1-21) [投与例]

- ① L-OHP 130mg/m² を 250mL~500mL の 5%ブドウ糖液に溶解し、2時間かけて静注する。
- ② カペシタピン 1,000 または 750mg/m²**を食後 30 分以内に服用する。

表 5.3.2.1.-1 推奨される XELOX 療法の 1 コース毎の投与スケジュール														
Day	1	8						14	15	21				
L-OHP	●	130 mg/m ² (2hrs, iv)												
カペシタピン 2,000 または 1,500mg/m ² /day	朝												朝	
	夕												夕	

表 5.3.2.1.-2 許容されるXELOX療法の1コース毎の投与スケジュール																					
Day	1	8										14	15	21							
L-OHP	●	130 mg/m ² (2hrs, iv)																			
カペシタピン 2,000 または 1,500mg/m ² /day	朝														朝						
	夕														夕						

**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

表 5.3.2.2. XELOX療法における投与スケジュール								
投与コース	1	2	3	4	5	6	7	8
対照群：S群(6ヵ月)	●	●	●	●	●	●	●	●
試験群：T群(3ヵ月)	●	●	●	●				

表 5.3.2.3.-1 カペシタピンの投与開始時用量 (1,000mg/m ² /回)		
体表面積 (BSA)	1回用量 (錠)	1日用量 (錠)
< 1.36 m ²	1,200mg (4錠)	2,400mg (8錠)
1.36 m ² ≤ BSA < 1.66 m ²	1,500mg (5錠)	3,000mg (10錠)
1.66 m ² ≤ BSA < 1.96 m ²	1,800mg (6錠)	3,600mg (12錠)
1.96 m ² ≤ BSA ≤ 2.2m ²	2,100mg (7錠)	4,200mg (14錠)

表 5.3.2.3.-2 カペシタピンの投与開始時用量 (750mg/m ² /回)		
体表面積 (BSA)	1回用量 (錠)	1日用量 (錠)
< 1.41 m ²	900mg (3錠)	1,800mg (6錠)
1.41 m ² ≤ BSA < 1.81 m ²	1,200mg (4錠)	2,400mg (8錠)
1.81 m ² ≤ BSA ≤ 2.2 m ²	1,500mg (5錠)	3,000mg (10錠)

5.4. mFOLFOX6療法の治療変更基準

5.4.1. mFOLFOX6療法の投与開始・延期基準

各コース開始予定日 (day 1) の前日または当日に、「表 5.4.1.1. 各コース開始時の mFOLFOX6療法の投与開始・延期基準」の全ての投与開始基準を満たしていることを確認し、投与を開始する。基準をいずれか1つでも満たさない場合は、投与を行わず、検査値および症状が回復し次第、投与を開始する。なお、「表 5.4.1.1. 各コース開始時の mFOLFOX6療法の投与開始基準・延期基準」の全ての基準を満たしていることが確認できた場合でも、有害事象の発現により、試験担当医師が必要と判断した場合には延期することができる。

次コース投与予定日 (day 15) から 29 日間を超えても、投与開始基準を満たさない場合、当該症例のプロトコル治療 (化学療法) を中止する。また、祝祭日や患者の来院の都合等による mFOLFOX6療法の投与可能期間は、投与予定日を起算日 (0日) として -2日 ~ +3日まで許容する。

コース開始が延期された場合、延期された開始日をそのコースの day 1 とし、以降のスケジュールはこれに従う。

表 5.4.1.1. 各コース開始時の mFOLFOX6 療法の投与開始・延期基準

有害事象	開始基準	延期基準
好中球減少	≤Grade 1 (好中球数 \geq 1,500 /mm ³)	29 日間まで延期可能 29 日間を超えても回復していない場合は、プロトコール治療を中止する。
血小板減少	≤Grade 1 (血小板数 \geq 75,000 /mm ³)	
手掌・足底発赤知覚不全症候群 (手足症候群)	≤Grade 1	
その他	上記に該当しない有害事象の発現により試験担当医師が必要と判断した場合には延期できる。	

5.4.2. mFOLFOX6 療法の投与量変更基準（末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）以外）

前コース中に発現した有害事象の程度により、次コースのL-OHPおよび5-FUの投与量を「表5.4.2.1. mFOLFOX6 療法の減量投与量レベル」および「表5.4.2.2. mFOLFOX6 療法の投与量変更基準」に従って減量する。

1度減量（レベル-1）した症例において、さらに同様の毒性が認められた場合は、L-OHP および 5-FU とも 2 段階減量レベル（レベル-2）になるまでさらに 1 回減量することができる。2 段階減量レベル（レベル-2）に達した症例でさらに同様の毒性が認められた場合はさらなる減量を行わず、当該症例への mFOLFOX6 療法の投与を中止する。

FLV については減量しないこととする。

なお、1度減量した場合は、有害事象が回復した場合でも再増量を行わないこと。また、その他の有害事象による試験薬の減量については、必要に応じて試験担当医師の判断により、各参加施設の基準で減量できるものとする。

注） 複数の事由による減量については減量段階をダブルカウントしないこと。すなわち、前コースで Grade 3 の好中球減少、Grade 3 の下痢という 2 つの毒性が観察された場合でも、次コースの減量は 1 段階とする。

表 5.4.2.1. mFOLFOX6 療法の減量投与量レベル

投与量レベル	L-OHP	5-FU(急速静注)*	5-FU(持続静注)*	FLV
初回投与量	85mg/m ²	400mg/m ²	2,400mg/m ²	200mg/m ²
レベル -1	75mg/m ²	0mg/m ²	1,900mg/m ²	200mg/m ²
レベル -2	55mg/m ²	0mg/m ²	1,400mg/m ²	200mg/m ²

* 5-FU(急速静注および持続静注)についての減量は上記の量を推奨量とするが、主治医の判断により変更することは可とする。ただしレベル-2については上記の推奨量以下への減量はしないこと。

表 5.4.2.2. mFOLFOX6 療法の投与量変更基準

有害事象 (末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）を除く)	Grade	投与量レベル		
		L-OHP	5-FU 急速静注	5-FU 持続静注
好中球減少、血小板減少	3/4	レベル -1	レベル -1	レベル -1
Grade 2 の好中球減少または血小板減少が 1 週間以上持続した場合	2	レベル-1 または 変更なし (主治医判断)	レベル-1 または 変更なし (主治医判断)	レベル-1 または 変更なし (主治医判断)
Grade 2 の好中球減少または血小板減少が 2 週間以上持続した場合	2	レベル -1	レベル -1	レベル -1
下痢、口腔粘膜炎（口内炎）、手掌・足底発赤知覚不全症候群*（手足症候群*）	3	変更なし	レベル -1	レベル -1
	4	7日間以上治療中止	7日間以上治療中止	7日間以上治療中止
アレルギー反応・アナフィラキシー	3/4	投与中止	変更なし	変更なし
Grade 2 の下痢または口内炎または手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）が 2 週間以上持続した場合	2	変更なし	レベル -1	レベル -1
その他、明らかな薬剤関連有害事象 (血液毒性を除く)	3	レベル -1	レベル -1	レベル -1
	4	7日間以上治療中止	7日間以上治療中止	7日間以上治療中止

:手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群*）Grade 判定表（Blum の分類）⁵⁷⁾

Grade	臨床領域	機能領域
1	しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ・チクチク感、無痛性腫脹、無痛性紅斑	日常生活に制限を受けることはない症状
2	腫脹を伴う有痛性皮膚紅斑	日常生活に制限を受ける症状
3	湿性落屑、潰瘍、水疱、強い痛み	日常生活を遂行できない症状
*該当する症状の Grade が両基準（臨床領域、機能領域）で一致しない場合は、より適切と判断できる Grade を採用する ⁵⁷⁾ 。		

5.4.3. mFOLFOX6 療法の投与量変更基準（末梢性感覚ニューロパチー：末梢神経症状）

前コース中に発現した末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）の程度により、次コースの L-OHP の投与量を「表 5.4.2.1. mFOLFOX6 療法の減量投与量レベル」および「表 5.4.3.1. L-OHP の投与量変更基準」に従って減量する。

1 度減量した症例において、さらに同様の毒性が認められた場合は、L-OHP を 2 段階減量レベルになるまでさらに 1 回減量することができる。2 段階減量レベルに達した症例でさらに同様の毒性が認められた場合はさらなる減量を行わず、当該症例への L-OHP の投与を中止し、5-FU の投与を継続することとする。なお、一度減量した場合は、有害事象が回復した場合でも再増量は行わないこと。また、末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）発現時は「表 5.4.2.2. mFOLFOX6 療法の投与量変更基準」に抵触しない限り、5-FU は減量しないこととする。

注）複数の事由による減量については減量段階をダブルカウントしないこと。すなわち、前コースで 14 日以上持続する末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）、8 日以上持続する痛みのある末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）という 2 つの毒性が観察された場合でも、次コースの減量は 1 段階とする。また、「表 5.4.2.2. mFOLFOX6 療法の投与量変更基準」と「表 5.4.3.1. L-OHP の投与量変更基準」についてもダブルカウントはしないこと。

表 5.4.3.1. L-OHP の投与量変更基準

有害事象	L-OHP の投与量レベル		
	持続期間		
	≤ 7 日	8 日～13 日	≥ 14 日
寒冷刺激に伴う感覚異常	変更なし	変更なし	変更なし
痛みを伴わない感覚異常	変更なし	変更なし	回復するまで休薬→ 回復後レベル-1
痛みを伴う感覚異常	変更なし	レベル-1	レベル-2
機能障害を伴う感覚異常	レベル-1	レベル-2（中止）*	L-OHP の投与中止

* 14 日以上の「痛みを伴う感覚異常」から 8 日～13 日の「機能障害を伴う感覚異常」に移行した場合は、L-OHP の投与を中止すること。

5.4.4. L-OHP 投与時間の延長基準

L-OHP の投与後 2 時間以内に咽喉頭知覚不全（呼吸困難感）が発現することがある。これは呼吸機能の低下を伴わない急性の呼吸困難感であり、その場合は L-OHP の投与を中止し、次コースからは L-OHP を 4-6 時間（HLV よりも投与開始を 2-4 時間先行させる）かけて投与する。

また、アレルギー反応の軽減を目的として、投与時間を 2～6 時間に延長することができる。

5.4.5. L-OHP によるアレルギー反応の発現に対する予防投与

L-OHP によるアレルギー反応の発現予防あるいは発現した場合、下記の前処置例による投与を推奨する。

(1) 通常（アレルギー反応未発現時）の場合

L-OHP の投与 30 分前より、デキサメタゾンとして 8mg を点滴投与する。

(2) 前コースにてアレルギー反応が発現した場合

L-OHP の投与 30 分前より、デキサメタゾンとして 20mg、H₂ 受容体拮抗剤（ファモチジンとして 20mg またはラニチジンとして 50mg またはシメチジンとして 300mg）を点滴投与し、H₁ 受容体拮抗剤（ジフェンヒドラミンとして 50mg）を経口投与する。

5.4.6. L-OHP におけるアレルギー反応

Grade 2 以下のアレルギー反応が発現した場合は、原則として次コース以降は「5.4.5 L-OHP によるアレルギー反応の発現に対する予防投与」に従いプロトコール治療を継続することとするが、やむを得ず試験担当医師の判断により L-OHP の投与を中止した場合は、その後は 5-FU/HLV (sLV5FU2) の投与を継続することとする。

Grade 3 以上のアレルギー反応やアナフィラキシーが発現した場合は L-OHP の投与を中止し、その後は 5-FU/HLV (sLV5FU2) の投与を継続することとする。

5.5. XELOX 療法の治療変更基準

5.5.1. XELOX 療法の投与開始・延期基準、カペシタピン休薬基準

各コース開始予定日（day 1）の前日または当日に、「表 5.5.1.1. 各コース開始時の XELOX 療法の投与開始・延期基準」の全ての投与開始基準を満たしていることを確認し、投与を開始する。基準をいずれか1つでも満たさない場合は、投与を行わず、検査値および症状が回復し次第、投与を開始する。なお、「表 5.5.1.1. 各コース開始時の XELOX 療法の投与開始基準・延期基準」の全ての基準を満たしていることが確認できた場合でも、有害事象の発現により、試験担当医師が必要と判断した場合には延期することができる。

各コース開始後、「表 5.5.1.2. 各コース開始後のカペシタピン休薬基準」に抵触した場合は、当該コースのカペシタピンの投与を休薬する。休薬後、day15 までに有害事象が回復した場合はカペシタピンの投与を再開することを許容する。再開する場合のカペシタピンの用量は「表 5.5.2.1. XELOX 療法の投与量変更基準」に準じる。また、day16 以降のカペシタピンの投与は行わない。

次コース投与予定日（day 22）から 29 日間を超えても、投与開始基準を満たさない場合、当該症例のプロトコール治療（化学療法）を中止する。また、祝祭日や患者の来院の都合等による XELOX 療法の投与可能期間は、投与予定日を起算日（0 日）として-2 日～+3 日まで許容する。

コース開始が延期された場合、延期された開始日をそのコースの day 1 とし、以降のスケジュールはこれに従う。

表 5.5.1.1. 各コース開始時の XELOX 療法の投与開始・延期基準

有害事象	開始基準	延期基準
好中球減少	≤Grade 1 (好中球数 \geq 1,500 /mm ³)	29 日間まで延期可能 29 日間を超えても回復していない場合は、プロトコール治療を中止する。
血小板減少	≤Grade 1 (血小板数 \geq 75,000 /mm ³)	
手掌・足底発赤知覚不全症候群 (手足症候群)、下痢、口腔粘膜炎	≤Grade 1	
その他	上記に該当しない有害事象の発現により試験担当医師が必要と判断した場合には延期できる。	

表 5.5.1.2. 各コース開始後のカペシタピン休薬基準

有害事象	休薬基準	休薬内容
手掌・足底発赤知覚不全症候群 (手足症候群)、下痢、口腔粘膜炎	\geq Grade 2	各コース開始後、「表 5.5.1.2. 各コース開始後のカペシタピン休薬基準」に抵触した場合は、当該コースのカペシタピンの投与を休薬する。休薬後、day15までに有害事象が回復した場合はカペシタピンの投与を再開することを許容する。再開する場合のカペシタピンの用量は「表 5.5.2.1. XELOX 療法の投与量変更基準」に準じる。また、day16以降のカペシタピンの投与は行わない。
その他	上記に該当しない有害事象の発現により試験担当医師が必要と判断した場合には休薬できる。	

5.5.2. XELOX 療法の投与量変更基準（末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）以外）

前コース中に発現した有害事象の程度により、次コースの L-OHP およびカペシタピンの投与量を「表 5.5.2.1. XELOX 療法の投与量変更基準」、「表 5.5.2.2. XELOX 療法の減量投与量レベル（L-OHP）」、「表 5.5.2.3.-1 XELOX 療法の減量投与量レベル（カペシタピン：投与開始時用量 1,000mg/m²/回）」および「表 5.5.2.3.-2 XELOX 療法の減量投与量レベル（カペシタピン：投与開始時用量 750mg/m²/回）」に従って減量する。

1 度減量（レベル-1）した症例において、さらに同様の毒性が認められた場合は、L-OHP およびカペシタピンとも 2 段階減量レベル（レベル-2）になるまでさらに 1 回減量することができる。2 段階減量レベル（レベル-2）に達した症例でさらに同様の毒性が認められた場合はさらなる減量を行わず、当該症例への XELOX 療法の投与を中止する。なお、1 度減量した場合は、有害事象が回復した場合でも再増量は行わないこと。また、その他の有害事象による試験薬の減量については、必要に応じて試験担当医師の判断により、各参加施設の基準で減量できるものとする。

注）複数の事由による減量については減量段階をダブルカウントしないこと。すなわち、前コースで Grade 3 の好中球減少、Grade 3 の下痢という 2 つの毒性が観察された場合でも、次コースの減量は 1 段階とする。

表 5.5.2.1. XELOX 療法の投与量変更基準

有害事象 （末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）を除く）	Grade	発現回数	投与量レベル	
			L-OHP	カペシタピン
好中球減少、血小板減少	3/4	1	レベル-1	レベル-1
Grade 2 の好中球減少または血小板減少が 1 週間以上持続した場合	2	1	レベル-1 または 変更なし (主治医判断)	レベル-1 または 変更なし (主治医判断)
Grade 2 の好中球減少または血小板減少が 2 週間以上持続した場合	2	1	レベル-1	レベル-1
下痢、口腔粘膜炎（口内炎）	3	1	変更なし	レベル-1
	4	1	プロトコル治療中止	プロトコル治療中止
手掌・足底発赤知覚不全症候群*（手足症候群*）	2	1 (1 週間未満)	変更なし	変更なし
		2	変更なし	レベル-1
		3	変更なし	レベル-2
	3	1	変更なし	レベル-1
アレルギー反応・アナフィラキシー	3/4	1	投与中止	変更なし
Grade 2 の手足症候群*、下痢または口内炎が 1 週間以上持続した場合	2	1	変更なし	レベル-1
同一コース内で Grade 2 の手足症候群*、下痢、口内炎のうち 2 つ以上を認めた場合	2	1	変更なし	レベル-1
その他、明らかな薬剤関連有害事象 (血液毒性を除く)	3	1	レベル-1	レベル-1
	4	1	プロトコル治療中止	プロトコル治療中止

手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群*） Grade 判定表（Blum の分類）⁵⁷⁾

Grade	臨床領域	機能領域
1	しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ・チクチク感、無痛性腫脹、無痛性紅斑	日常生活に制限を受けることはない症状
2	腫脹を伴う有痛性皮膚紅斑	日常生活に制限を受ける症状
3	湿性落屑、潰瘍、水疱、強い痛み	日常生活を遂行できない症状
*該当する症状の Grade が両基準（臨床領域、機能領域）で一致しない場合は、より適切と判断できる Grade を採用する ⁵⁷⁾ 。		

表 5.5.2.2. XELOX 療法の減量投与量レベル（L-OHP）

投与量レベル	L-OHP
初回投与量	130 mg/m ²
レベル -1	100 mg/m ²
レベル -2	85 mg/m ²

表 5.5.2.3.-1 XELOX 療法の減量投与量レベル（カペシタピン：投与開始時用量 1,000mg/m²/回）

体表面積	1 回用量*		
	初回投与量	レベル - 1	レベル - 2
<1.36 m ²	1,200mg(4 錠)	900mg(3 錠)	600mg(2 錠)
1.36 m ² ≤ BSA < 1.41 m ²			
1.41 m ² ≤ BSA < 1.51 m ²	1,500mg(5 錠)	1,200mg(4 錠)	
1.51 m ² ≤ BSA < 1.66 m ²			
1.66 m ² ≤ BSA < 1.81 m ²	1,800mg (6 錠)	1,500mg(5 錠)	900mg(3 錠)
1.81 m ² ≤ BSA < 1.96 m ²			
1.96 m ² ≤ BSA < 2.11 m ²	2,100mg(7 錠)	1,500mg(5 錠)	1,200mg(4 錠)
2.11 m ² ≤ BSA ≤ 2.2 m ²			
*Capecitabine の減量は上記の投与量を推奨量とするが、主治医の判断により変更することは可とする。ただし、レベル-2については上記の推奨量以下への減量はしないこと。			

表 5.5.2.3.-2 XELOX 療法の減量投与量レベル（カペシタピン：投与開始時用量 750mg/m²/回）

体表面積	1 回用量*		
	初回投与量	レベル - 1	レベル - 2
<1.36 m ²	900mg(3 錠)	600mg(2 錠)	300mg(1 錠)
1.36 m ² ≤ BSA < 1.41 m ²			
1.41 m ² ≤ BSA < 1.51 m ²	1,200mg(4 錠)	900mg(3 錠)	600mg(2 錠)
1.51 m ² ≤ BSA < 1.66 m ²			
1.66 m ² ≤ BSA < 1.81 m ²	1,500mg(5 錠)	1,200mg(4 錠)	900mg(3 錠)
1.81 m ² ≤ BSA < 1.96 m ²			
1.96 m ² ≤ BSA < 2.11 m ²	1,500mg(5 錠)	1,200mg(4 錠)	900mg(3 錠)
2.11 m ² ≤ BSA ≤ 2.2 m ²			

*Capecitabine の減量は上記の投与量を推奨量とするが、主治医の判断により変更することは可とする。ただし、レベル-2については上記の推奨量以下への減量はしないこと。

5.5.3. XELOX 療法の投与量変更基準（末梢性感覚ニューロパチー：末梢神経症状）

前コース中に発現した末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）の程度により、次コースの L-OHP の投与量を「表 5.5.2.2. XELOX 療法の減量投与量レベル（L-OHP）」、および「表 5.5.3.1. L-OHP の投与量変更基準」に従って減量する。

1 度減量した症例において、さらに同様の毒性が認められた場合は、L-OHP を 2 段階減量レベルになるまでさらに 1 回減量することができる。2 段階減量レベルに達した症例でさらに同様の毒性が認められた場合はさらなる減量を行わず、当該症例への L-OHP の投与を中止し、カペシタピンの投与を継続することとする。なお、一度減量した場合は、有害事象が回復した場合でも再増量は行わないこと。また、末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）発現時は「表 5.5.2.1. XELOX 療法の投与量変更基準」に抵触しない限り、カペシタピンは減量しないこととする。

注）複数の事由による減量については減量段階をダブルカウントしないこと。すなわち、前コースで 21 日以上持続する末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）、8 日以上持続する痛みのある末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）という 2 つの毒性が観察された場合でも、次コースの減量は 1 段階とする。また、「表 5.5.2.1. XELOX 療法の投与量変更基準」と「表 5.5.3.1. L-OHP の投与量変更基準」についてもダブルカウントはしないこと。

表 5.5.3.1. L-OHP の投与量変更基準

有害事象	L-OHP の投与量レベル		
	持続期間		
	≤ 7 日	8 日～20 日	≥ 21 日
寒冷刺激に伴う感覚異常	変更なし	変更なし	変更なし
痛みを伴わない感覚異常	変更なし	変更なし	回復するまで休薬→ 回復後レベル-1
痛みを伴う感覚異常	変更なし	レベル -1	レベル -2
機能障害を伴う感覚異常	レベル -1	レベル -2（中止）*	L-OHP の投与中止

* 21 日以上「痛みを伴う感覚異常」から 8 日～20 日の「機能障害を伴う感覚異常」に移行した場合は、L-OHP の投与を中止すること。

5.5.4. L-OHP 投与時間の延長基準

L-OHP の投与後 2 時間以内に咽喉頭知覚不全（呼吸困難感）が発現することがある。これは呼吸機能の低下を伴わない急性の呼吸困難感であり、その場合は L-OHP の投与を中止し、次コースからは L-OHP を 4-6 時間かけて投与する。

また、アレルギー反応の軽減を目的として、投与時間を 2～6 時間に延長することができる。

5.5.5. L-OHP によるアレルギー反応の発現に対する予防投与

L-OHP によるアレルギー反応の発現予防あるいは発現した場合、下記の前処置例による投与を推奨する。

(1) 通常（アレルギー反応未発現時）の場合

L-OHP の投与 30 分前より、デキサメタゾンとして 8mg を点滴投与する。

(2) 前コースにてアレルギー反応が発現した場合

L-OHP の投与 30 分前より、デキサメタゾンとして 20mg、H₂ 受容体拮抗剤（ファモチジンとして

20mg またはラニチジンとして 50mg またはシメチジンとして 300mg) を点滴投与し、H₁ 受容体拮抗剤 (ジフェンヒドラミンとして 50mg) を経口投与する。

5.5.6. L-OHP におけるアレルギー反応

Grade 2 以下のアレルギー反応が発現した場合は、原則として次コース以降は「5.5.5 L-OHP によるアレルギー反応の発現に対する予防投与」に従いプロトコール治療を継続することとするが、やむを得ず試験担当医師の判断により L-OHP の投与を中止した場合は、その後はカペシタビンの投与を継続することとする。

Grade 3 以上のアレルギー反応やアナフィラキシーが発現した場合は L-OHP の投与を中止し、その後はカペシタビンの投与を継続することとする。

5.6. プロトコール治療の中止

5.6.1. プロトコール治療の中止基準

以下の場合には、試験担当医師の判断でプロトコール治療を中止し、中止時点で必ず適切な処置を行う。中止時点で必ず「表 6.1. 検査項目および評価スケジュール（S 群：6 ヶ月間投与群）」および「表 6.4. 検査項目および評価スケジュール（T 群：3 ヶ月間投与群）」で定められた観察・評価項目の観察検査を行うとともに、その所見及び中止理由を EDC*²（Web システム）で報告する。中止の場合、担当医師は速やかに EDC*²（Web システム）で報告する。

- (1) 原病の再発が認められた場合。
- (2) 二次がんが発生した場合。
- (3) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合。
 - (a) 最大限の支持療法下においても発現した Grade4 の下痢、口腔粘膜炎（口内炎）、皮膚障害、嘔吐、その他明らかな薬剤関連有害事象が認められた場合（血液毒性以外）。
 - (b) Grade2 以上の一過性脳虚血、脳梗塞、あるいは Grade3 以上の心臓系の有害事象が認められた場合。
 - (c) 間質性肺炎が認められた場合。
 - (d) 「表 5.4.1. 各コース開始時の mFOLFOX6 療法の投与開始・延期基準」、「表 5.5.1. 各コース開始時の XELOX 療法の投与開始・延期基準」に抵触し、投与予定日より 29 日間を超えても次コースの投与を開始できなかった場合。
 - (e) 2 段階減量レベル（レベル-2）に達した症例でさらに投与量変更基準に抵触する有害事象が認められた場合（L-OHP のみ該当する場合は除く）。
 - (f) 投与量変更基準以外で、有害事象により試験担当医師が中止を必要と判断した場合。
- (4) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合（有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる）。
- (5) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合（本人や家人の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合のみ、この分類を用いる）。
- (6) プロトコール治療中の死亡（他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡）。
- (7) 登録後、不適格症例であることが判明した場合。
- (8) プロトコール治療に逸脱していることが判明した場合。
 - (a) 登録日より 2 週間以内に治療が開始出来なかった場合。
 - (b) 一度減量した症例において、再増量を行った場合。
 - (c) 規定を超えた減量を行った場合。
 - (d) その他
- (9) その他（登録後、原病に対する治療が出来ない場合など。）

5.6.2. プロトコール治療を中止した場合の取り扱い

プロトコール治療を中止した場合は、登録期間終了後 6 年間は再発または再発以外のがん病変（二次がん）の有無、転帰の観察は継続して行う。ただし、下記に該当する症例は除く。

- (1) 患者が中止後、追跡の実施に関して同意を撤回した場合
- (2) 患者が死亡した場合
- (3) その他の理由により追跡が困難な場合

5.7. 併用薬剤

5.7.1. 併用禁止療法

mFOLFOX6 療法および XELOX 療法以外の化学療法、内分泌療法、分子標的療法、放射線治療、およびその他、担当医が本試験の評価に影響をおよぼすと判断した治療は行わない。また、治験薬（抗がん剤でないものも含む）の併用も行わない。

5.7.2. 併用注意薬剤

(1) 経ロクマリン系抗凝血薬

カペシタビン、5-FUと経ロクマリン系抗凝血薬を併用中の患者においては、抗凝血薬の投与量を調整するために、凝固系パラメーター(プロトロンビン時間)を頻回に観察すること。

(2) フェニトイン

抗てんかん薬フェニトインとカペシタビン / 5-FU との併用により血漿中フェニトイン濃度の上昇が報告されているため、カペシタビン / 5-FU とフェニトインを併用する場合には血漿中フェニトイン濃度を定期的に観察するとともに、自覚症状、臨床検査値の推移に十分注意する。

5.7.3. 併用可能薬剤

アレルギー反応の軽減やL-OHPに起因する末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）の軽減を目的とした薬剤の併用は可能である。その他、本試験の評価に影響を及ぼさない薬剤または治療法の併用は可とする。好中球減少症に対してG-CSF製剤を投薬した場合には、その薬剤名をEDC（Webシステム）で報告する。

(1) アレルギー反応の軽減を目的として、抗ヒスタミン剤およびステロイド等の予防的投与およびL-OHP投与時間を6時間まで延長することは可能とする。

(2) L-OHPに起因する末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）の軽減を目的としたカルバマゼピン、プレガバリンなどの併用は可とする。なお、Ca/Mgに関しては第Ⅲ相試験において末梢神経症状軽減効果が無いことが示されている。

(3) 悪心・嘔吐の軽減を目的とした5-HT₃受容体拮抗剤（シンセロン、カイトリル、セロトーン、ゾフラン、アロキシ等）、NK₁受容体拮抗剤（イメンド）および他の制吐剤（ステロイドを含む）などの予防的投与は可とする。

(4) G-CSF製剤（ノイアップ、グラン、ノイトロジン等）を使用する場合は以下の基準に従う。ただし、試験担当医師が患者の安全性確保のため必要と判断した場合はこの限りでない。

1) 好中球減少 Grade 4 (500/mm³未満)を認めた場合

2) 発熱 (38.0°C以上)を伴う好中球減少 Grade 3 (1,000/mm³未満)を認めた場合

3) 上記1)、2)の条件に従い、既にG-CSF製剤を使用した症例においては、Grade 3 (1,000/mm³未満)の好中球減少を認めた場合

(5) カペシタビンに起因する手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）の軽減を目的としたステロイド外用剤、保湿クリームの塗布およびビタミンB6製剤の併用は可とする。

【参考：ビタミンB6製剤の保険承認用量】

ピリドキサルリン酸エステル水和物（ピドキサル錠）： 60mg/分2/日

ピリドキサルリン酸エステル水和物（アデロキザール散7.8%）： 60mg/分3/日

ピリドキシン塩酸塩（アデロキシ錠）： 100mg/日

(6) その他、合併症および有害事象に対する処置は可能とする。

5.8. 安全性に関する注意

mFOLFOX6 療法、XELOX 療法は外来で投与されることが予想され、その場合下痢のような有害事象が起こった場合急速に重篤となる可能性がある。担当医師は被験者に対し、予定された来院日までの間に有害事象を経験した場合には、即座に病院に連絡を取り、医師の指示や治療を受ける様、指導しなければならない。カペシタビン、L-OHP により発現する多くの有害事象は可逆的で、治療を中止する必要はないが、休薬や投与量の減量を必要とする場合がある。

(1) 下痢

カペシタビン、5-FU はときに重度の下痢を引き起こすことが報告されている。重度の下痢が発現した場合は、十分に観察し、輸液による電解質補正等の対症療法が必要である。下痢が発現した際には、ロペラミド等一般的な止瀉剤の投与が有効である。

(2) 腎障害

カペシタビンを投与する際、中等度の腎機能障害患者では腎機能が正常な患者と比して Grade3/4 の有害事象の発現頻度が高かった。本試験では、投与開始前に中等度以上の腎障害(血清クレアチニン>施設基準値の 1.5 倍)を有する被験者は不適格となる。軽度の腎障害を有する被験者では投与量の調整は不要である。

(3) 心毒性

カペシタビンの単独投与を受けた症例で心筋梗塞、心筋虚血、狭心症、不整脈、心停止、心不全、突然死、心電図異常および心筋症の発現が認められた。これは、海外においてフルオロピリミジン系薬剤で報告のある心毒性の事象と同様のものであった。心血管疾患の既往のある患者にカペシタビンを投与する際は、十分注意しなければならない。また L-OHP においても心障害の報告があるので十分注意すること。

(4) 手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）

手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）の重症度は Grade1-3 で分類される。「手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）Grade 判定表」により Grade 判定し、Grade2/3 の手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）が生じた場合は、「表 5.4.2.2. mFOLFOX6 療法の投与量変更基準」または「表 5.5.2.1. XELOX 療法の投与量変更基準」に従う。

(5) 咽喉頭知覚不全

L-OHP の投与後 2 時間以内に咽喉頭知覚不全(呼吸困難感)が発現することがある。これは呼吸機能の低下を伴わない急性の呼吸困難感であり、その場合 L-OHP の投与を中止し、次コースからは L-OHP を 4~6 時間かけて投与する。また、アレルギー反応の軽減を目的として、投与時間を 2~6 時間に延長することができる。

(6) 末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）

末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）の重症度は、Grade1~4 で分類される。本試験で末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）が生じた場合は、「表 5.4.3.1.、表 5.5.3.1. L-OHP 投与量変更基準」に従う。

5.9. 後治療

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しないこととする。なお、プロトコール治療中止後の後治療は規定しない。ただし、後治療の有無や内容についてはEDC（Webシステム）で報告する。

6. 検査・観察項目

本試験では、S群（6カ月間投与群）は「表 6.1. 検査項目および検査スケジュール（S群：6カ月間投与群）」、「表 6.2. 術後補助化学療法施行中の検査項目および検査スケジュール（S群：mFOLFOX6療法）」および「表 6.3. 術後補助化学療法施行中の検査項目および検査スケジュール（S群：XELOX療法）」に従い、そしてT群（3カ月間投与群）は「表 6.4. 検査項目および検査スケジュール（T群：3カ月間投与群）」、「表 6.5. 術後補助化学療法施行中の検査項目および検査スケジュール（T群：mFOLFOX6療法）」および「表 6.6. 術後補助化学療法施行中の検査項目および検査スケジュール（T群：XELOX療法）」に従い、検査・観察を行う。血液・生化学検査および有害事象は、各コース中に発現した最悪グレードをEDC（Webシステム）で報告する。なお、各CT検査の許容範囲は、-2週から+4週までとする。

表 6.1. 検査項目および検査スケジュール（S群：6カ月間投与群）

	登録前 *1	登録後経過年月															
		1年				2年				3年				4-7年			
		3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12
同意取得	●																
患者背景	●																
病変評価	●																
併存疾患、治療	●																
血液学的検査	●																
血液生化学的検査	●																
有害事象、自他覚症状*1	●																
投薬量																	
末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）*2			●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●		●	
アレルギー反応																	
手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）*2			●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●		●	
CEA、CA19-9	●		●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●		●	
問診・診察		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●	
転帰調査				●				●				●				●	
胸部CT*3	●		●	●		●	●			●	●			●	●		
腹部CT*4	●		●	●		●	●			●	●			●	●		
骨盤CT			●	●		●	●			●	●			●	●		
大腸内視鏡検査*5				●								●					

*1：登録前は自他覚症状のみとする。

*2：追跡期間中における観察日の許容範囲は±6週間とする。

*3：胸部の画像診断はCTが望ましいが、胸部単純X線検査も代用可能とする。

*4：腹部の画像診断はCTが望ましいが、腹部超音波検査も代用可能とする。

*5：術前または登録前に全大腸の観察ができなかった場合には登録後1年以内に必ず行い、腫瘍性病変を認めなければ

3-5年毎に検査する。術前または登録前に全大腸の観察ができている場合には3-5年毎に検査する。

表 6.2. 術後補助化学療法施行中の検査項目および検査スケジュール (S群: mFOLFOX6 療法)

登録後経過月	1		2		3		4		5		6		7
投与コース	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	12コース投与 終了後4週
血液学的検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●*
血液生化学的検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●*
有害事象、自他覚症状	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
投与量	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
末梢性感覚ニューロパチ ー (末梢神経症状)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
アレルギー反応	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
手掌・足底発赤知覚不全 症候群 (手足症候群)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
CEA, CA19-9	●						●						

*: 検査日のずれは、-2週間まで許容する。

表 6.3. 術後補助化学療法施行中の検査項目および検査スケジュール (S群: XELOX 療法)

登録後経過月	1		2		3		4		5		6		7
投与コース	1	2	3	4	5	6	7	8	8コース投与 終了後4週				
血液学的検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●*				
血液生化学的検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●*				
有害事象、自他覚症状	●	●	●	●	●	●	●	●	●				
投与量	●	●	●	●	●	●	●	●					
末梢性感覚ニューロパチ ー (末梢神経症状)	●	●	●	●	●	●	●	●	●				
アレルギー反応	●	●	●	●	●	●	●	●					
手掌・足底発赤知覚不全 症候群 (手足症候群)	●	●	●	●	●	●	●	●	●				
CEA, CA19-9	●						●						

*: 検査日のずれは、-2週間まで許容する。

表 6.4. 検査項目および検査スケジュール（T 群：3 カ月間投与群）

	登 録 前 *1	登録後経過年月															
		1年				2年				3年				4-7年			
		3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12
同意取得	●																
患者背景	●																
病変評価	●																
併存疾患、治療	●																
血液学的検査	●	◎															
血液生化学的検査	●	◎															
有害事象、自他覚症状※1	●	◎															
投薬量		◎															
末梢性感覚ニューロパチ ー（末梢神経症状）*2		◎	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
アレルギー反応		◎															
手掌・足底発赤知覚不全 症候群（手足症候群）*2		◎	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
CEA、CA19-9	●	◎	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
問診・診察			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
転帰調査																	●
胸部 CT*3	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
腹部 CT*4	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
骨盤 CT			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
大腸内視鏡検査*5																	●

◎：「表 6.5.」および「表 6.6.」を参照

*1：登録前は自他覚症状のみとする。

*2：追跡期間中における観察日の許容範囲は±6 週間とする。

*3：胸部の画像診断は CT が望ましいが、胸部単純 X 線検査も代用可能とする。

*4：腹部の画像診断は CT が望ましいが、腹部超音波検査も代用可能とする。

*5：術前または登録前に全大腸の観察ができなかった場合には登録後 1 年以内に必ず行い、腫瘍性病変を認めなければ 3-5 年毎に検査する。術前または登録前に全大腸の観察ができている場合には 3-5 年毎に検査する。

表 6.5. 術後補助化学療法施行中の検査項目および検査スケジュール (T 群: mFOLFOX6 療法)

登録後経過月	1		2		3		4
投与コース	1	2	3	4	5	6	6コース投与 終了後4週
血液学的検査	●	●	●	●	●	●	●*
血液生化学的検査	●	●	●	●	●	●	●*
有害事象、自覚症状	●	●	●	●	●	●	●
投与量	●	●	●	●	●	●	
末梢性感覚ニューロパチ ー (末梢神経症状)	●	●	●	●	●	●	●
アレルギー反応	●	●	●	●	●	●	
手掌・足底発赤知覚不全 症候群 (手足症候群)	●	●	●	●	●	●	●
CEA, CA19-9	●						

*: 検査日のずれは、-2週間まで許容する。

表 6.6. 術後補助化学療法施行中の検査項目および検査スケジュール (T 群: XELOX 療法)

登録後経過月	1	2	3	4	
投与コース	1	2	3	4	4コース投与 終了後4週
血液学的検査	●	●	●	●	●*
血液生化学的検査	●	●	●	●	●*
有害事象、自覚症状	●	●	●	●	●
投与量	●	●	●	●	
末梢性感覚ニューロパチ ー (末梢神経症状)	●	●	●	●	●
アレルギー反応	●	●	●	●	
手掌・足底発赤知覚不全 症候群 (手足症候群)	●	●	●	●	●
CEA, CA19-9	●				

*: 検査日のずれは、-2週間まで許容する。

6.1. 症例登録前およびプロトコール治療開始前の検査・観察項目

(1) 患者背景

性別、登録時年齢、同意文書取得日など

(2) 病変とその評価

原発巣の病理組織所見(占居部位、組織型、肉眼型分類、壁深達度、検索(郭清)リンパ節個数、リンパ節転移(N の程度： NO、NO 以外[大腸癌取扱い規約第 7 版補訂版])、リンパ節郭清度、腫瘍径、病期分類、手術後のがん遺残、根治度、リンパ管侵襲の有無・程度、静脈侵襲の有無・程度)、手術日、術後合併症の有無、手術術式、到達法(開腹、腹腔鏡、ロボット手術)、合併切除臓器など

(3) 妊娠検査(必要な場合)

(4) 合併症の有無(登録時点で罹患しており、通院または入院を要する主な疾患。ただし術後合併症以外とする。)

(5) 既往歴の有無(過去に通院または入院を要する主な疾患)

(6) 重複がんの有無、薬物アレルギーの有無

(7) 心電図(ECG) *術前の検査でも可

(8) 胸部単純 X 線検査または胸部 CT、腹部超音波検査または腹部 CT *術前の検査でも可

(9) バイタルサインおよび PS (ECOG)、体重(登録前 14 日以内)、身長 *身長については術前の検査でも可

(10) 血液学的検査(登録前 14 日以内)

ヘモグロビン、白血球数、好中球数、血小板数

(11) 血液生化学的検査(登録前 14 日以内)

血清総ビリルビン、AST、ALT、ALP、アルブミン、血清クレアチニン

(12) 腫瘍マーカー(登録前 14 日以内)

CEA、CA19-9

(13) 自他覚症状(登録前 14 日以内)

6.2. プロトコール治療中および経過観察中の検査・観察項目

(1) PS (ECOG)

(2) 血液学的検査

ヘモグロビン、白血球数、好中球数、血小板数

(3) 血液生化学的検査

血清総ビリルビン、AST、ALT、ALP、アルブミン、血清クレアチニン

(4) 腫瘍マーカー (3 ヶ月毎)

CEA、CA19-9

(5) 胸部単純 X 線検査または胸部 CT (6 ヶ月毎)

(6) 腹部超音波検査または腹部 CT (6 ヶ月毎)

(7) 大腸内視鏡検査

術前または登録前に全大腸の観察ができなかった場合には登録後 1 年以内に必ず行い、腫瘍性病変を認めなければ 3-5 年毎に検査する。術前または登録前に全大腸の観察ができている場合には 3-5 年毎に検査する。

(8) 有害事象、自他覚症状

有害事象、自他覚症状の検査・観察は、「表 6.2. 術後補助化学療法施行中の検査項目および検査

スケジュール（S 群： mFOLFOX6 療法）」「表 6.3. 術後補助化学療法施行中の検査項目および検査スケジュール（S 群： XELOX 療法）」「表 6.5. 術後補助化学療法施行中の検査項目および検査スケジュール（T 群： mFOLFOX6 療法）」「表 6.6. 術後補助化学療法施行中の検査項目および検査スケジュール（T 群： XELOX 療法）」に従い、プロトコル治療中はいずれかの薬剤投与前日または当日に少なくとも 1 度実施し、プロトコル治療終了後 4 週時点で少なくとも 1 度実施する。なお、重点的に調査する有害事象やその評価については、「7.5.4. 有害事象」を参照することとする。

また、末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）および手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）については、プロトコル治療終了後 4 週時点以降も「表 6.1. 検査項目および検査スケジュール（S 群： 6 カ月間投与群）」および「表 6.4. 検査項目および検査スケジュール（T 群： 3 カ月間投与群）」に従い、6 カ月毎に転帰調査を実施する（※「6.4.末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）および手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）の回復性に関する転帰調査」を参照すること）。

その他、臨床的に必要と判断された検査は、適宜実施する。

6.3. 再発および再発以外のがん病変（二次がん）の確認

原則として本試験登録後 3 年までは 3 カ月毎に、3 年目以降 5 年までは 6 カ月毎に、外来にて問診および腫瘍マーカーにより再発の有無を検討する。また、CT 評価は登録から 5 年までは 6 カ月毎に行い、胸部・腹・骨盤部の造影 CT を原則とする。なお胸部 CT は、胸部単純 X 線検査でも代用可能とする。各 CT 検査の許容範囲は、-2 週から+4 週までとする。

再発確定の画像診断は以下に従う。

- ①肝転移： 超音波検査または CT、MRI
- ②肺転移： 胸部単純 X 線検査または CT
- ③腹部リンパ節転移： 超音波検査または CT
- ④局所再発： CT、MRI、注腸レントゲンまたは内視鏡検査

再発以外のがん病変の有無について、有の場合は部位、確認日を EDC（Web システム）で報告する*。

*: 粘膜内がんは再発として扱わない。

【再発の定義】

以下のいずれかに該当する再発所見の確認を「再発」と定義する。再発日は画像診断または病理学的診断のうち、最も早い日を採用することとする。また、診療上再発の診断が困難な場合は生検にて確認することが望ましい。なお、腫瘍マーカーの上昇のみの場合は再発としない。

①画像診断

画像上の再発の確定診断が得られた画像検査日を再発日とする。

②病理学的診断

診療上再発と診断し得ず生検によって再発と診断した場合は生検施行日をそれぞれ再発日とする。

③臨床的診断

状態の急激な悪化や転院などのために、画像診断や病理学的診断が実施できず、臨床所見のみが情報としてある場合は、臨床的な判断をもって症状の増悪を確認した日を再発日とする。ただし、その際には、確認日と合わせて、再発と判断するに至った臨床所見を EDC（Web システム）で報告する。

また、再発確認日ならびに確認方法を EDC（Web システム）で報告する。

6.4. 末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）および手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）の回復性に関する転帰調査

登録された症例について、末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）や手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）の有無、その Grade や因果関係を 6 ヶ月毎に調査する。なお、転帰確定日は受診日（聞き取り日）とする。

6.5. 転帰調査

登録された症例について、生存の状況、再発の有無を 1 年毎に調査する。また、本試験期間終了後、遠隔成績について調査することがある。なお、転帰確定日は受診日（聞き取り日）とする。

7. 評価項目とその定義

7.1. 解析対象集団の定義

- (1) 全登録例：登録された症例のうち、重複登録例や誤登録例を除いた集団。
- (2) 全適格例：全登録例のうち、対象の適格基準に該当し、かつ除外基準に抵触しないことが登録後に確認され、さらにプロトコル治療が一度でも開始された集団。
- (3) 全治療例：全登録例のうち、プロトコル治療が一度でも開始された集団。

7.2. 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。

7.3. 主要評価項目の解析

本試験では、対照群（S 群： mFOLFOX6 療法 12 コースまたは XELOX 療法 8 コース） に対する 試験群（T 群： mFOLFOX6 療法 6 コースまたは XELOX 療法 4 コース） の無病生存期間（DFS）における非劣性を、IDEA 試験の統合解析として評価する。

7.3.1. 無病生存期間*1（Disease-free Survival： DFS1）

DFS1 の定義は以下のとおりとする。なお、再発または登録日以降に 2 次大腸がんの発生ありと判断されていない生存例では、これらがなくことが確認された最終生存日（電話による確認も可能とする。ただしカルテに記載すること。）をもって打ち切りとする。

*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、一般的な無再発生存期間（Relapse-free Survival： RFS）を指す。

(1) DFS の定義

IDEA 試験における無病生存期間*1 (Disease-free Survival： DFS1) の定義を踏襲し、登録日を起算日とし、再発、登録日以降に初めて確認された再発以外の 2 次大腸がん病変の発生（粘膜内がん病変はイベントとして扱わない）、あらゆる原因による死亡をイベントとし、これらのうち最も早いイベントまでの期間とする。

(2) イベントの定義

以下のいずれかの事象が発生したものをイベントとする。

① 再発

以下のいずれかに該当する再発所見の確認を「再発」と定義する。再発日は画像診断または病理学的診断のうち、最も早い日を採用することとする。また、診療上再発の診断が困難な場合は生検にて確認することが望ましい。なお、腫瘍マーカーの上昇のみの場合は再発としない。

- 1) 画像診断
画像上の再発の確定診断が得られた画像検査日を再発日とする。
 - 2) 病理学的診断
診療上再発と診断し得ず生検によって再発と診断した場合は生検施行日をそれぞれ再発日とする。
 - 3) 臨床的診断
状態の急激な悪化や転院などのために、画像診断や病理学的診断が実施できず、臨床所見のみが情報としてある場合は、臨床的な判断をもって症状の増悪を確認した日を再発日とする。ただし、その際には、確認日と合わせて、再発と診断するに至った臨床所見を EDC (Web システム) で報告する。
- ② 登録日以降に確認された再発以外の 2 次大腸がん病変
登録日以降に初めて再発以外の 2 次大腸がん病変が確認された日。なお、粘膜内がん病変はイベントとして扱わない。
 - ③ あらゆる原因による死亡

7.4. 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。
- (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) と手掌・足底発赤知覚不全 (手足症候群) の経過

7.5. 副次評価項目の解析

7.5.1. 無病生存期間*2 (Disease-free Survival : DFS2)

DFS2 の定義は以下のとおりとする。なお、再発と判断されていない生存例では、再発がないことが確認された最終生存日 (電話による確認も可能とする。ただしカルテに記載すること。) をもって打ち切りとする。

*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。

(1) DFS2 の定義

登録日を起算日とし、再発、再発以外のがん病変 (二次がん)、あらゆる原因による死亡をイベントとし、これらのうち最も早いイベントまでの期間とする。

(2) イベントの定義

以下のいずれかの事象が発生したものをイベントとする。

① 再発

7.3.1. DFS1 と同じ定義を用いる。

② 再発以外のがん病変 (二次がん)

再発以外のがん病変 (二次がん) が確認された日。なお、粘膜内に限局する胃がん、大腸がんおよび食道がん、治療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イベントとして扱わない。

③ あらゆる原因による死亡

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

TTF の定義は以下のとおりとする。なお、プロトコール治療中で再発がない場合は最終生存確認日（電話による確認も可能とする。ただしカルテに記載すること。）、プロトコール治療完了後再発が確認されていない場合は、再発がないことが確認された最終日をもって打ち切りとする。二次がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが確認されるまで TTF とする。

(1) TTF の定義

登録日を起算日とし、再発、あらゆる原因による死亡、理由を問わないプロトコール治療中止をイベントとし、これらのうち最も早いイベントまでの期間とする。

(2) イベントの定義

以下のいずれかの事象が発生したものをイベントとする。

① 再発

DFS2 と同じ定義を用いる。

② あらゆる原因による死亡

③ 理由を問わないプロトコール治療中止

7.5.3. 全生存期間 (Overall Survival : OS)

OS の定義は以下のとおりとする。

(1) OS の定義

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間とする。

生存例では最終生存確認日（電話による確認も可能とする。ただしカルテに記載すること。）、追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。

7.5.4. 有害事象

全治療例を対象に、有害事象の発現頻度と発現割合等を検討する。有害事象 (Adverse Event) とは、医薬品が投与された際に起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない兆候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状または病気のことをさし、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。有害事象の評価は有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (CTCAE v4.0-JCOG) に従うこととする。なお、この規準に記載されない有害事象は、試験担当医師の判断により、1：軽度、2：中等度、3：重度、4：重篤などの Grade を設定して記載する。

- ① 臨床検査：白血球減少、好中球数減少、血小板数減少、体重減少、血中ビリルビン増加、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、血清クレアチニン増加
- ② 全身障害および投与局所様態：発熱
- ③ 皮膚および皮下組織障害：手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）、脱毛症
- ④ 胃腸障害：便秘、下痢、悪心、口腔粘膜炎、嘔吐
- ⑤ 代謝および栄養障害：食欲不振、脱水、低アルブミン血症
- ⑥ 感染症および寄生虫症：咽頭炎
- ⑦ 血液およびリンパ系障害：貧血、発熱性好中球減少症
- ⑧ 神経系障害：末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）
- ⑨ 呼吸器、胸郭および縦隔障害：呼吸困難、低酸素症、肺臓炎

なお、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

回復性については6ヵ月毎に転帰調査を実施し、その発現頻度と発現割合等を検討する（*「6.4.末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）および手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）の回復性に関する転帰調査」を参照すること）。

上記以外の有害事象（毒性）については、血液毒性（血液/骨髄区分）以外のGrade 3以上の有害事象が観察された場合のみEDC（Webシステム）で報告するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

7.5.5. 治療完遂率

適格例を対象に、症例毎に以下の式により算出する。

対照群（S群：6ヵ月間投与群）：

mFOLFOX6療法群：治療完遂率（%）＝最終投与コース数/12×100

XELOX療法群：治療完遂率（%）＝最終投与コース数/8×100

試験群（T群：3ヵ月間投与群）：

mFOLFOX6療法群：治療完遂率（%）＝最終投与コース数/6×100

XELOX療法群：治療完遂率（%）＝最終投与コース数/4×100

7.5.6. 相対用量強度（Relative Dose Intensity：RDI）

適格例を対象に、各症例、各コース、各薬剤（L-OHP、カペシタピン、5-FU）のRDIを次式により算出する。

mFOLFOX6療法：

RDI（%）＝（実際の投与量/規定投与量）×（14/実際のコース日数）×100

XELOX療法：

RDI（%）＝（実際の投与量/規定投与量）×（21/実際のコース日数）×100

7.5.7. 再発危険因子等と予後の検討

適格例を対象に、登録時年齢、性別、腫瘍径、壁深達度、組織型、肉眼型分類、リンパ節郭清度、検索（郭清）リンパ節個数、脈管侵襲の有無などの再発危険因子等と予後（DFS、RFS、OS等）との関連について検討する。

7.5.8. 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

全治療例を対象に検討する。

(1) 発現頻度

(2) 発現割合

(3) 各Gradeの末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）が発現するまでのコース数およびL-OHP総投与量（mg/m²）

(4) 各Gradeの手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）が発現するまでのコース数およびカペシタピン総投与量（mg/m²）

8. 統計的事項

8.1. 本試験の主たる目的ならびに結果の判断基準

- (1) 本試験の主たる目的は、前向き国際プロジェクト IDEA に参加をし、本邦からのデータを提供することにある。IDEA 試験では術後 3 ヶ月間投与群(T 群 : mFOLFOX6 療法 6 コース投与または XELOX 療法 4 コース) vs. 6 ヶ月間投与群(S 群 : mFOLFOX6 療法 12 コース投与または XELOX 療法 8 コース) の比較に関する世界各国のデータが統合されて、3 ヶ月間投与の 6 ヶ月間投与に対する治療効果(非劣性)が検証される。有効性を維持しながら投与期間を半分に短縮することができれば、患者には副作用・投与期間・医療費などの面で福音がもたらされ、また、一国の医療経済的にも大きなメリットがあることは明確である。IDEA 試験では S 群の 5 年 DFS 率を 82.3%と仮定し、T 群の S 群に対する無病生存期間(7.3.1. 無病生存期間*¹ (Disease-free Survival : DFS1)) のハザード比の非劣性マージンを 1.20 と設定(臨牀的に許容できる T 群の 5 年 DFS 率を 79.2%と仮定)し、(T 群と S 群の DFS が真に等しいときに) 両側 80%信頼区間の上限が 1.20 を下回る確率が 80%以上となるように 2,000 例を超える集積が予定されている。本邦では 500 例の集積を予定している。
- (2) 現在、IDEA 試験に参加するために世界で 4 つの試験が進行している。すべての試験の登録と追跡が終了した後、IDEA の研究事務局が作成する統合解析計画にしたがって解析が実施される予定である。本試験はこの 4 試験に次ぐ 5 番目の試験となる。原則的に統合解析を実施する以前に日本独自の解析は実施されない。なお、IDEA の研究事務局に対しては、主要評価項目の統合解析に必要なデータを提供する予定である。
- (3) IDEA 試験の結果を踏まえた判断規準は以下の通りとする：
 - IDEA 試験において T 群の非劣性が証明された場合は T 群が新しい標準治療であると結論する。
 - IDEA 試験において T 群の非劣性が証明されなかった場合は S 群が引き続き標準治療であると結論する。

8.2. 本試験における解析

IDEA 試験の結果発表後、サブグループ解析の観点から本試験のデータに対する解析を実施する。詳細は解析実施前に作成される統計解析計画書にて別途定めるが、基本方針は以下の通りとする。

8.2.1. 主要評価項目

DFS1 について Kaplan-Meier 法を用いて DFS 曲線を推定し、さらに年次 DFS 割合および信頼区間を算出する。T 群と S 群の治療効果の差の要約指標として Cox 比例ハザードモデルからハザード比と 95%信頼区間を算出し、得られた結果を IDEA 試験全体のハザード比と比較する。試験×治療の交互作用の存在がみられる場合には別途詳細な解析を計画・実施する。

8.2.2. 副次評価項目

- (1) DFS2、全生存期間、治療成功期間(TTF)についても主要評価項目と同様の解析を実施して IDEA 試験の結果と比較する。
- (2) 各有害事象について CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版による全コース中の最悪 Grade の頻度を治療群別に算出する。治療群間で差がみられた有害事象には参考までに Fisher 正確検定を実施する。
- (3) 治療完遂率、相対用量強度については「7.5.5. 治療完遂率」および「7.5.6.相対用量強度(Relative Dose Intensity : RDI)」の定義に基づいて治療群別に算出する。治療群間で差がみられた場合には

参考までに適切な検定を実施する。

- (4) 予後因子の探索において、登録時年齢・性別・病期分類・腫瘍径・壁深達度・組織型・肉眼型分類・検索（郭清）リンパ節个数、リンパ節郭清度、脈管侵襲の有無などの再発危険因子等と DFS/OS との関連を探索するために Cox 比例ハザードモデルを用いた解析を実施する。

8.3. 目標症例数

目標症例数：500 例（各群 250 例）

現在、IDEA では統合解析に向けて世界中で 4 つの試験が進行している。今回、日本から IDEA に参加するにあたり、人種間差・地域間差の解析を意味あるものとするために日本地域のデータが計 500 例以上含まれることが望ましい。現在、症例集積中の JFMC46-1201 試験（対象：再発危険因子を有する Stage II 大腸癌治療切除例）では、35-40 例/月の集積ペースである。JFMC46-1201 試験は「患者によるランダム化の選択肢も含む非ランダム化比較試験」であり、集積ペースはこれより低下することが予想されるが、同意取得率を 70%と見積もっても年間で約 300 例の登録が期待できる。ゆえに登録期間 2 年で 500 例の集積は可能であると考えている。また、登録期間を 2 年とすれば、7 年間の追跡を終えたとしても、現在進行中のその他 4 試験の終了時期に併せて IDEA 研究にデータを提供することが可能になる。以上により、登録期間 2 年、追跡期間 7 年（最終症例登録から）、予定登録数 500 例（1 群 250 例）と設定することにした。

8.4. 中間解析

本試験の性質上（術後補助化学療法のため、試験早期にイベントが観測されない。また IDEA へのデータ提供が主たる目的であること）、有効性に関する中間解析は原則として実施しない。ただし、安全性に関するモニタリング、治療遵守、試験の実施状況については定期的に本試験の効果・安全性評価専門委員会に報告され審査を受ける。なお、効果・安全性評価専門委員会が必要性を認めた場合に限り、例外的に登録中または追跡中であっても、これ以外の解析を実施することがあり得る。

9. 安全性情報の緊急報告

9.1. 報告について

下記の有害事象が発現した場合の報告手順等は、以下の要約に従うこととする。

なお、各施設の医療機関の長への報告、厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬局への自発報告や、薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から企業への自発報告は、それぞれの医療機関の規定に従い、各施設責任（担当）医師の責任において適切に行うこと。

9.2. 急送報告

プロトコール治療中または最終投与から 30 日以内に観察された以下の有害事象が対象となる。

- (1) 患者が死亡した場合
- (2) 生命を脅かすもの、具体的には予期されない非血液毒性の Grade4 の有害事象、および発熱・出血を伴う Grade4 の血液毒性。
- (3) 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるような有害事象。
- (4) 不可逆的な有害事象
- (5) その他、添付文書に記載されていない予期せぬ有害事象で、試験の継続に影響を及ぼすと考えられるもの。

9.2.1. 急送報告の手順

1 次報告

「9.2. 急送報告」でその対象とされる重篤な有害事象が発現し、担当医師から情報を得た施設責任医師は、すみやかに「重篤な有害事象に関する報告書（1 次報告用）」（付表 1-2）に所定事項を記入し、研究事務局に FAX 送信する。なお、施設責任医師に連絡が取れない場合は、担当医師がその責務を代行することとする。

2 次報告

施設責任医師は「重篤な有害事象に関する報告書（1 次報告用）」の未記入部分をすべて記入するとともに、有害事象の概要、程度、発現時期、対応、転帰、治療薬との因果関係等、より詳しい情報を記述した症例報告書（A4 自由様式）を作成し、有害事象の発現を知ってから 15 日以内に研究事務局へ郵送または FAX 送信する。

9.3. 通常報告

有害事象のうち、以下のいずれかに該当し、担当医師がプロトコール治療との因果関係が否定できないと判断されるものを通常報告の対象とする。

- (1) 最終プロトコール治療日から 31 日以降の死亡。
- (2) 最新の添付文書に記載があり、予期されうる Grade4 の非血液毒性
- (3) 最新の添付文書に記載がなく、予期されない Grade3 の非血液毒性
- (4) その他の重大な医学的事象

急送報告を必要とする有害事象、上記（1）～（3）のいずれにも該当しないが、本試験に参加する施設や研究組織で共有すべきと考えられるものを指す。

9.3.1. 通常報告の手順

「9.3. 通常報告」でその対象とされる重篤な有害事象が発現し、担当医師から情報を得た施設責任医

師は、すみやかに「重篤な有害事象に関する報告書（1次報告用）」（付表 1-2）にすべてを記入する。さらに、有害事象の概要、程度、発現時期、対応、転帰、治療薬との因果関係等、より詳しい情報を記述した症例報告書（A4 自由様式）を作成し、有害事象の発現を知ってから 15 日以内に研究事務局へ郵送または FAX 送信する。なお、施設責任医師に連絡が取れない場合は、担当医師がその責務を代行することとする。

9.4. 研究事務局の対応

9.4.1. 登録停止と参加施設への連絡の必要性の判断

有害事象の報告を受けた研究事務局は研究代表者と公益財団法人がん集学的治療研究財団の理事長に報告する。報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等について研究代表者あるいはその代行者の判断を仰ぎ、必要に応じて登録の一時中止や参加施設への内容連絡およびその対策を講ずる。

9.4.2. 研究代表者の責務と効果・安全性評価専門委員の審議

研究代表者は、研究事務局より「9.2. 急送報告」、「9.3. 通常報告」に該当する重篤な有害事象の報告を受けた場合、公益財団法人がん集学的治療研究財団の理事長と協議の上、効果・安全性評価専門委員会での報告、審議依頼等、必要な対応を研究事務局に連絡し、自らも必要な対応を行うとともに、研究代表者と公益財団法人がん集学的治療研究財団の理事長の見解と試験の継続適否の判断等を含む研究代表者らが考える対応が妥当であるかについて、客観的立場から意見を聞き効果・安全性評価専門委員による審議を受ける。

なお、本試験で発現した有害事象について、添付文書の使用上の注意等に記載されているものは既知として扱う。

さらに、効果・安全性評価専門委員は研究代表者からの報告内容を審査・検討し、症例の扱いや今後の対応について審議内容を研究代表者に勧告する。

審議を受けた研究代表者はその結果を受け、試験参加施設に報告する。

10. 試験の中止

登録期間の途中であっても、重大な有害事象またはその他の治療関連死の発生率が臨床上問題になることが予想された場合や、治療薬に関する新たな情報により有効性が明らかに認められないことが予想される場合は、効果・安全性評価専門委員が研究代表者に対し、試験の中止を勧告する。

研究代表者は勧告内容を検討し、臨床試験審査委員会の承認を得て、試験中止を決定する。中止決定後は速やかに全参加施設にその旨と中止理由の詳細を研究参加者に詳細を文書で通達する。

11. データの収集および保存

11.1. 症例記録用紙等の提出

EDC（Web システム）、FAX または郵送等にて、以下を収集する。

- (1) 症例登録
- (2) 症例報告
 - ① 治療開始前
 - ② 治療期間（投薬/主要評価項目/臨床検査値/有害事象/転帰）
 - ③ 追跡期間
- (3) 緊急有害事象連絡票
- (4) 研究参加医師等異動届

11.2. 記録の保存

症例の記録は、公益財団法人がん集学的治療研究財団事務局に試験終了後 10 年間保存する。

12. 研究実施計画書の遵守および逸脱または変更ならびに改訂

12.1. 研究実施計画書の遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて、本研究実施計画書を遵守する。

12.2. 研究実施計画書の変更

試験中に本研究実施計画書または患者への説明文書の変更が必要となった場合、研究代表者は臨床試験審査委員会の承認を得て改訂する。変更された本研究実施計画書または患者への説明文書は各施設の施設審査委員会（または IRB 等）で承認されなければならない。

なお、試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の主要評価項目にも関連しない研究実施計画書の変更の場合はこの限りではない。

研究実施計画書の変更が必要となった場合には、登録を一時中断し、変更後に再開する。ただし、変更内容が登録に影響がない場合はその限りではない。

13. 倫理的事項

13.1. 倫理原則の遵守

本試験を実施するにあたっては、ヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年 7 月 31 日付 全部改訂、平成 21 年 4 月 1 日施行 厚生労働省告示第 415 号）」の倫理原則を遵守し、被験者の人権、福祉および安全を最大限に確保する。

なお、本試験の実施にあたり、各施設の施設審査委員会またはこれに該当する組織にて、倫理的、科学的な観点から試験参加の妥当性が審査される。

13.2. インフォームド・コンセント

13.2.1. 患者の同意取得

研究事務局への症例登録に先立ち、担当医師は各医療機関の施設審査委員会またはこれに該当する組織での承認が得られた説明文書を用いて患者本人、以下「13.2.2. 説明文書による説明事項」の内容を口頭で詳しく説明する。説明後、同意書により、患者の自由意思に基づいて同意を得る。同意書は 1 部を患者が保管し、もう 1 部は試験参加施設が各自の規定に従い保管すること。同意書には担当医師および患者の署名、同意取得日を記載すること。

なお、本試験実施中に研究実施計画書等に変更が生じ、説明文書の改訂が必要となった場合は、その都度、患者本人に変更内容を口頭でも説明し、再度同意を得ることとする。

13.2.2. 説明文書における説明事項

同意の取得に際し、下記の説明事項等を説明文書を用いて説明する。

- (1) はじめに
- (2) 本臨床試験について
- (3) 本臨床試験への参加について
- (4) 再発危険因子を有するハイリスクステージⅡの大腸がんについて
- (5) 大腸がんの術後補助化学療法について
- (6) 本臨床試験の目的と方法
- (7) 本臨床試験の予定期間と予定参加人数
- (8) 本臨床試験の治療方法について
- (9) 実施される検査について
- (10) 試験治療の中止について
- (11) 期待される効果、予想される副作用とその他の不快な状態について
- (12) 本臨床試験に参加する利益と不利益について
- (13) 大腸がんに対する他の術後補助化学療法について
- (14) ご負担いただく治療費について
- (15) 利益相反について
- (16) いつでも試験参加中止の申し出ができることについて
- (17) 健康被害が発生した場合の治療について
- (18) 本臨床試験の倫理審査について
- (19) プライバシーの保護について
- (20) 守っていただきたいことについて
- (21) 付随研究について
- (22) 知的財産権について
- (23) 臨床試験の成果と発表について
- (24) 本臨床試験の責任者について
- (25) 質問の自由
- (26) 担当医師の連絡先について

13.3. 個人情報保護と患者識別

症例登録票、各種報告書および施設一研究事務局の連絡時、登録患者の識別には、登録時に発行される施設症例番号等を用い、第三者が直接患者を識別できる情報は用いない。また、研究事務局へは患者氏名を連絡しない。

13.4. 施設審査委員会の承認

本試験の参加に際しては、本試験実施計画書および患者への説明文書・同意文書が各施設の施設審査委員会（IRB 等）で承認されなければならない。

14. 試験の費用負担と補償

14.1. 資金源および財政上の関係

本試験は株式会社ヤクルト本社から公益財団法人がん集学的治療研究財団への委託研究として実施される。参加施設には、財団より登録症例数に応じた委託研究費が支給される。なお、本試験では株式会社ヤクルト本社が製造・販売する抗がん剤を用いて行われるが、このことが研究結果に影響を与える状況はない。

14.2. 試験治療に関する費用

本試験は通常健康保険の範囲内で行われ、試験期間中の観察・検査、使用薬剤等は患者の健康保険が適用される。

14.3. 利益相反に関する事項

本試験では、利害関係が想定される企業・団体からの経済的な利益やその他の関連する利害などについては、適切な利益相反マネージメントを経て問題はない。各施設においても、利益相反についてはIRBおよび利益相反委員会等において検討を行い、その結果を書面に残す。

14.4. 健康被害に関する補償

万一、本試験の実施に起因する健康被害が生じた場合は、適切な治療その他必要な措置を受けることができるように担当医師、参加施設が対応する。ただし、提供される治療には健康保険を適用し、金銭での補償は行わない。

15. モニタリング

試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年1回の定期モニタリングが行われる。ただし、プロトコル治療からの著しい逸脱や本試験の主要評価項目に影響を与える被験薬投与期間の短縮等が散見された場合は、緊急に実施することがある。

モニタリングはEDCシステムによりデータセンターに集積されるデータに基づいて行われる中央モニタリングである。なお、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設モニタリングも実施する予定である。

モニタリングは以下の項目について行われる。

- 症例集積達成状況
- 患者適格性
- プロトコル治療/終了状況
- 重篤な有害事象
- 有害反応/有害事象
- プロトコル逸脱
- 全生存期間、無病生存期間等
- その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

なお、データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究代表者、研究管理責任医師、プロトコル提案者、効果・安全性評価専門委員会に提出される。症例登録の遅れ、プロトコル逸脱の頻発などの理由で本臨床試験の完遂が困難と判断された場合、予期せぬ重篤な有害事象の発現、明らかな治療

関連死の発生などがあつた場合には、研究代表者は効果・安全性評価専門委員会と試験継続または中止の是非を協議する。研究代表者は決定事項を全参加施設に連絡する。

16. 研究成果の帰属

IDEA 試験の統合解析結果に関して、その所有権は IDEA 試験グループおよび公益財団法人がん集学的治療研究財団が協議し決定する。

本試験または本業務に関連して生じる資料、データ、記録および情報等の一切の成果物の所有権は株式会社ヤクルト本社に帰属する。本試験で新たに知的財産権が生じた場合は、公益財団法人がん集学的治療研究財団および株式会社ヤクルト本社が協議し決定する。株式会社ヤクルト本社は、本試験で得られた情報を各薬剤の適正使用推進の目的で使用できる。

17. 研究成果の公表

本試験の主要評価項目の結果は IDEA 試験にて統合解析を実施し公表されるため、本試験独自（国内）の解析および公表は原則行わないこととする。IDEA 試験の結果の公表に関しては、IDEA 試験グループの取り決めに従うこととする。IDEA 試験における主要評価項目の結果が公表された後に、公益財団法人がん集学的治療研究財団、研究代表者、研究管理責任医師、プロトコル提案者は、本試験の結果の公表（学会発表および論文投稿）について協議し、その協議結果に基づいて公益財団法人がん集学的治療研究財団と株式会社ヤクルト本社で決定する。なお、本試験は結果の如何に関わらず公表する予定である。

株式会社ヤクルト本社は、本試験で得られた情報を各薬剤の適正使用推進の目的で使用できる。

18. 試験実施期間

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

19. 研究組織

19.1. 研究代表者

外科系研究代表者	渡邊 聡明	東京大学医学部 腫瘍外科
内科系研究代表者	大津 敦	国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター
IDEA 調整代表者	渡邊 聡明	東京大学医学部 腫瘍外科
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

19.2. 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

19.3. 研究管理責任医師

外科系	須並 英二	東京大学医学部 腫瘍外科
内科系	山崎 健太郎	静岡県立静岡がんセンター 消化器内科

19.4. 効果・安全性評価専門委員会

坂本 純一	公立学校共済組合 東海中央病院
白尾 国昭	大分大学医学部 腫瘍・血液内科学講座
佐藤 温	弘前大学大学院医学研究科 腫瘍内科学講座

19.5. 統計解析責任者

山中 竹春 国立がん研究センター 生物統計部門

19.6. 研究参加施設

約 200 施設（別紙 1）

19.7. 研究事務局

公益財団法人がん集学的治療研究財団
〒136-0071 東京都江東区亀戸 1-28-6 タニビル 3 階
TEL: 03-5627-7594（データセンター）
03-5627-7593（代表・総務）
FAX: 03-5627-7595
E-mail: jfmc48@jfmc.or.jp（本試験専用メールアドレス）
jfmc@jfmc.or.jp（代表・総務）

19.8. 問合せ窓口

山崎 健太郎 静岡県立静岡がんセンター 消化器内科
E-mail: j48-yamazaki@jfmc.or.jp（本試験専用メールアドレス）

20. 参考文献

- 1) 公益財団法人がん研究振興財団 『がんの統計』 12
http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/backnumber/2012/cancer_statistics_2012.pdf
- 2) 大野ゆう子, 中村隆, 村田加奈子, 他. 『がん・統計白書 –罹患/死亡/予後–2004: 第5章 日本のがん罹患の将来推計 –ベイズ型ポワソン・コウホートモデルによる解析に基づく2020年までの予測–. 篠原出版新社; 2004. p.202-17
- 3) 大腸癌研究会編. 『大腸癌治療ガイドライン 医師用 2010年版』. 金原出版株式会社; 2010.
- 4) QUASAR Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet*. 2007; 370: 2020-2029.
- 5) Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: Results from four national surgical adjuvant breast and bowel project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol*. 1999; 17: 1349-1355.
- 6) McKenzie S, Nelson R, Mailey B, et al. Adjuvant chemotherapy improves survival in patients with American Joint Committee on Cancer stage II colon cancer. *Cancer* 2011; Dec 15;117(24):5493-9
- 7) Kumar A, Kennecke H, Lim Howard, et al. Use of adjuvant chemotherapy (AC) and outcomes in stage II colon cancer (CC) with versus without poor prognostic features. *J Clin Oncol* 30: 2012 (suppl34; abst 338)
- 8) Vergo MT, Benson AB, et al. Point: Treating stage II colon cancer: The quest for personalized adjuvant care. *JNCCN* 2012; 10: 1370-4.
- 9) National Institute of Health Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 264: 1444-1450, 1990.
- 10) Haller DC, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Fluorouracil (FU), leucovorin (LV) and levamisole (LEV) adjuvant therapy for colon cancer: Five-year final report of INT-0089. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1998; 17: 256a (abstract 982).
- 11) O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 295-300.
- 12) QUASAR collaborative group. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2000; 355: 1588-96.
- 13) Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from national surgical adjuvant breast and bowel project C-04. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 3553-9.
- 14) André T, Quinaux E, Louvet C, et al. Phase III study comparing a semimonthly with a monthly regimen of fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for stage II and III colon cancer patients: final results of GERCOR C96.1. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 20; 25: 3732-8.
- 15) Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for Stage III

- colon cancer. *N. Engl. J. Med.* 352 (26), 2696-2704 (2005).
- 16) Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol.* 2012 May; 23(5):1190-7.
 - 17) Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol.* 2006 May 1; 24(13):2059-64.
 - 18) de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. "Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer" . *J Clin Oncol* 2000; 18 (16): pp. 2938-47.
 - 19) Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2343-51.
 - 20) Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109-3116.
 - 21) Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 1; 25(16):2198-204.
 - 22) Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, Hill M, Gilberg F, Rittweger K, Schmoll HJ. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 10; 29(11):1465-71. Epub 2011 Mar 7.
 - 23) Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007, 25:3456-3461.
 - 24) Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol* 2009, 27:3117-3125.
 - 25) Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol* 2009, 20:674-680.
 - 26) Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol.* 2011 Jan 1; 29(1):11-6.
 - 27) de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012 Dec;13(12):1225-33.
 - 28) Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, Mahoney MR, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2012 Apr 4; 307(13):1383-93.

- 29) Taieb J, Tabernero T, Mini E, et al. Adjuvant FOLFOX4 with or without cetuximab (CTX) in patients (pts) with resected stage III colon cancer (CC): DFS and OS results and subgroup analyses of the PETACC8 Intergroup Phase III Trial. *Ann Oncol* (2012) 23 (suppl 9): ix1-ixe30..
- 30) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer - Version 3. 2013. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf
- 31) Watanabe M, Kodaira S, Takahashi T, et al. Randomized trial of the efficacy of adjuvant chemotherapy for colon cancer with combination therapy incorporating the oral pyrimidine 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil. *Langenbecks Arch Surg*. 2006 Aug; 391(4):330-7.
- 32) Sakamoto J, Ohashi Y, Hamada C, et al. Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year results from three randomized trials. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 484-92.
- 33) Hashiguchi Y, Hase K, Kotake K, et al. Evaluation of the seventh edition of the tumour, node, metastasis (TNM) classification for colon cancer in two nationwide registries of the United States and Japan. *Colorectal Dis*. 2012 Oct; 14(9): 1065-74.
- 34) O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY, et al. Colon Cancer Survival Rates With the New American Joint Committee on Cancer Sixth Edition Staging. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96: 1420-5.
- 35) Morris EJ, Maughan NJ, Forman D, et al. Who to treat with adjuvant therapy in Dukes B/stage II colorectal cancer? The need for high quality pathology. *Gut*. 2007 Oct; 56(10):1419-25.
- 36) Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum*. 2008 May; 51(5):503-7.
- 37) Gray RG, Quirke P, Handley K, et al. Validation study of a quantitative multigene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for assessment of recurrence risk in patients with stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 29:4611-4619, 2011.
- 38) Salazar R, Roepman P, Capella G, et al. Gene expression signature to improve prognosis prediction of stage II and III colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 1; 29(1):17-24.
- 39) O'Connell MJ, Lee M, Lopatin M, et al. The 12-gene colon cancer recurrence score (RS) predicts recurrence in stage II and III colon cancer patients treated with 5FU/LV (FU) and 5FU/LV + oxaliplatin (FU + OX): Validation in NSABP C-07. *Ann Oncol*. 2012 Sep; 23 (Suppl 9): xi179-xi180
- 40) Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004; 22: 1797-06
- 41) Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 20; 27(6): 872-7.
- 42) Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/ Dukes' B2 colon cancer. *J Clin Oncol*. 1995

Dec; 13(12):2936-43.

- 43) Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol.* 1999 May; 17(5):1356-63.
- 44) Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Adjuvant Chemotherapy for Stage II colon cancer. *J Clin Oncol.* 2004 Aug 15; 22(16):3408-19.
- 45) Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol.* 2012 Oct; 23(10):2479-516.
- 46) O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte NK, et al. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. *J Clin Oncol.* 2011 Sep 1; 29(25):3381-8.
- 47) 株式会社ヤクルト本社 エルプラット®特定使用成績調査（結腸癌における術後補助化学療法） 中間集計報告
- 48) Nagata N, Kondo K, Kato T, et al. Multicenter phase II study of FOLFOX for metastatic colorectal cancer (mCRC) in Japan; SWIFT-1 and 2 study. *Hepato-Gastroenterology* 2009; 56: 1346-53.
- 49) Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol.* 2007 Jan 1; 25(1):102-9.
- 50) 中外製薬株式会社・株式会社ヤクルト本社 XELOX、XELOX+アバスチン 特定使用成績調査 集計解析結果
- 51) Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al: Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 26(12): 2006-12, 2008.
- 52) Arkenau HT, Arnold D, Cassidy J, et al. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 20; 26(36):5910-7.
- 53) Saini A, Norman AR, Cunningham D, et al. Twelve weeks of protracted venous infusion of fluorouracil (5FU) is as effective as 6 months of bolus 5FU and folinic acid as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2003 Jun 16; 88(12):1859-65.
- 54) Chau I, Norman AR, Cunningham D, et al. A randomised comparison between 6 months of bolus fluorouracil/leucovorin and 12 weeks of protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2005 Apr; 16(4):549-57.
- 55) Kondo K, Sadahiro S, Tsuchiya T, et al. Phase III trial of treatment duration for oral uracil and tegafur/leucovorin adjuvant chemotherapy for patients (pts) with stage IIB/III colon cancer: result of JFMC33-0502. *Ann Oncol.* 23 (Supplement 9): ix188, 2012
- 56) Haller DG. Safety of oxaliplatin in the treatment of colorectal cancer. *Oncology (Williston Park).* 2000 Dec; 14(12 Suppl 11):15-20.
- 57) Blum JL, Stephen E, Jones, Aman U, et al. Multicenter Phase II Study of Capecitabine in Paclitaxel-Refractory Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 17: 485-493, 1999.



21 December 2012

Takayuki Yoshino, MD

Dear Dr. Yoshino,

On behalf of the Steering Committee of the International Duration Evaluation of Adjuvant (IDEA) Therapy in High-risk stage II Colon Cancer, we are writing to express our great enthusiasm for the potential participation by Japanese surgeons and medical oncologists in the world-wide IDEA project.

The IDEA collaboration, which is testing the standard of 6 months of a fluoropyrimidine with Oxaliplatin compared to the same regimen for 3 months, represents the most important and relevant question today in the treatment of resectable colon cancer. Trials are ongoing already in 5 other nations (UK/Australia, Italy, Greece, France), in a coordinated, planned project. IDEA High-risk stage II requires at least 2,000 patients to rigorously test the hypothesis that post-surgical treatment for high-risk stage II colon cancer can be reduced from 6 to 3 months, which would result in substantial financial benefits, as well reducing chemotherapy related side-effects and patient burden. Participation from Japan would speed up the joint IDEA effort, and perhaps more importantly, make IDEA a truly world-wide effort by including Japanese investigators in this critical research project.

At the IDEA steering committee meeting in Chicago, IL USA on June 2nd, 2012, the steering committee agreed that the participation of Japan in IDEA high-risk stage II colon cancer project was clearly beneficial and highly desirable. The steering committee discussed the Japanese stage II trial design and recommended a simple design (2-arm trial) rather than complicated design (factorial design) and also recommended the regimen choice of either FOLFOX or XELOX should be performed in investigator-choice fashion rather than mandating XELOX or FOLFOX. Three conditions were stated for final approval. First, the trial must be conducted as an academic trial, with complete data ownership and right of publication to the trial investigators (not constrained by corporate funding). Second, in order to provide a meaning contribution to IDEA in a timely manner, that the trial must be activated by 2013. Finally, per the IDEA charter, full participation in the IDEA publication will require the contribution of at least 200 patients to the IDEA analysis.

We support you as strongly as possible in your effort to launch a component of IDEA in Japan. Please let us know how we can be of further assistance, and we look forward to being able to welcome you into the IDEA collaborative group.

Sincerely,

Jim Paul
Head of Biostatistics
Cancer Research UK Clinical Trials Unit, Glasgow (partner in CaCTUS - Cancer Clinical Trials Unit Scotland)
The Beatson West of Scotland Cancer Centre Level 0
1053 Gt. Western Road
Glasgow, G12 0YN

Secretariat: IDEA High-Risk stage II Steering Committee

Together we will beat cancer

College of Medical, Veterinary & Life Sciences
Cancer Research UK Clinical Trials Unit
Level 0, Beatson West of Scotland Cancer Centre
1053 Great Western Road, Glasgow G12 0YN
<http://www.crukctuglasgow.org>
Support cancer research in Glasgow <http://www.beatsonpebbleappeal.org>

Professor TRJ Evans
Professor of Translational Cancer Research and
Honorary Consultant in Medical Oncology
Dr R Jones
Senior Lecturer in Medical Oncology and Interim
CRUK CTU Director

JFMC48-1301-C4 (ACHIEVE-2 Trial)

「再発危険因子を有するハイリスク^{ステージ 2}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^{フォルフォックス}mFOLFOX6 療法または^{ゼロックス}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」

説明文書・同意書

第 1.1 版：2015 年 11 月 24 日作成

1. はじめに

当施設では、最新の治療を患者さんに提供するとともに、さらに効果の優れた治療法の開発を試みています。あなたにこれから説明しようとしている治療法は、よりよい治療法を開発するための研究です。患者さんに参加いただいて、治療法や診断方法が有効であるか、安全であるかを調べることを臨床試験といいます。

この説明文書は、大腸がんの術後の抗がん剤治療による有効性を検討する臨床試験の内容について説明したもので、患者さんの理解をより助けるために用意されたものです。よくお読みいただくとともに、よく理解していただいて、本臨床試験への参加に同意するかどうかを、ご自身の意思でお決めください。

2. 本臨床試験について

本臨床試験は株式会社ヤクルト本社から公益財団法人がん集学的治療研究財団への委託研究です。そして、公益財団法人がん集学的治療研究財団から当施設への委託研究として実施され、登録された患者さんの数に応じて公益財団法人がん集学的治療研究財団から当施設へ研究協力費が支払われます。

公益財団法人がん集学的治療研究財団では、がんの最適治療法を確立し、国民の健康の向上に貢献することを目的とするとともに、さらに効果の優れた治療法の開発を試みています。

本臨床試験は、実際の診療を行う医師が医学的必要性・重要性から、立案・計画して行うものです。企業などが行う新薬の安全性・有効性を調べ、国の承認を得るための「治験」ではありません。

本臨床試験の概要	
対象	再発危険因子*を有するハイリスク Stage II の大腸がん（結腸がん・直腸 S 状部がん）の治癒切除を行った患者さん
再発危険因子*	T4（SE/SI/AI）、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）
治療法	mFOLFOX6 療法またはXELOX 療法を選択する。
治療期間	6 ヶ月間の治療をする群と 3 ヶ月間の治療をする群に振り分けられる。
目的	大腸がんの治癒切除を行った患者さんに対し mFOLFOX6 療法、XELOX 療法の効果を下げることなく、その投与期間を 6 ヶ月間から 3 ヶ月間へ短縮できるかを調べる。
予定参加人数	500 人(当院 2 人)
予定登録期間	平成 26 年 2 月～平成 29 年 1 月

3. 本臨床試験への参加について

本臨床試験に参加されるかどうかはあなたの自由意思によります。本臨床試験に参加されない場合でも、その後の治療で不利益を受けることはありません。

いったん本臨床試験に参加されることに同意された後でも、すでに治療を開始されたあとでも、いつ

でも本臨床試験への参加をやめることができますので、遠慮なくお申し出ください。その場合にも、その後の治療で不利益を受けることは一切ありません。

不明な点や疑問点などは担当医師に遠慮なくご質問ください。また、あなたが本臨床試験の研究実施計画書をご覧になりたい場合はお申し付けください。十分に検討いただいた後、この試験に参加いただける場合は、15 ページの「同意書」にご自身でご署名をお願いいたします。なお、「同意書」は本臨床試験を十分にご理解いただき、参加に同意なさったことの確認のためのもので、臨床試験を行う上で不可欠な条件として求められるものです。担当医師の診療に関する責任を軽減するためのものではありません。

4. 再発危険因子を有するハイリスクステージⅡの大腸がんについて

あなたの病気は、再発危険因子を有するハイリスクステージⅡの大腸がんです。今回受けられた手術により、目で見える「がん」は全て切除することができた（治癒切除ができた）と考えられます。しかしながら、治癒切除ができた患者さんでも、がんが周辺の臓器に浸潤していたり、がんの近くにあるリンパ節を十分に取りきれなかったなど再発危険因子を有する場合は、再発する可能性がより高くなると考えられております。これは手術ですべてのがんが取り除けたと判断された場合でも、すでに目で見えないがん細胞が、血液やリンパ液によって全身に運ばれている可能性があるからです。これを「微小転移」といいます。微小転移したがん細胞は、運ばれた先の臓器（肝臓や肺など）で、数ヵ月から数年かけてCT スキャンや超音波検査などの画像検査で見えるくらいの大きさまで成長し、この時点で初めて「再発」と診断されます。

日本国内での大腸がん治癒切除後のステージ別の再発率および5年生存率は以下のとおりです。

日本国内での大腸がん治癒切除後のステージ別の再発率			
ステージ	I	Ⅱ	Ⅲ
再発率	3.7 %	13.3 %	30.8 %

「大腸癌治療ガイドライン医師用 2010 年版」金原出版 より

日本国内での大腸がん治癒切除後のステージ別の5年生存率				
ステージ	I	Ⅱ	Ⅲa	Ⅲb
結腸	90.6 %	83.6 %	76.1 %	62.1 %
直腸S状部	94.6 %	79.2 %	71.2 %	58.1 %

「大腸癌治療ガイドライン医師用 2010 年版」金原出版 より

5. 大腸がんの術後補助化学療法について

大腸がんの治癒切除の後に行う抗がん剤による治療を「術後補助化学療法」といいます。術後補助化学療法は微小転移している可能性のある、目に見えないがん細胞を死滅させることを目的として行う治療です。現在、リンパ節転移を認めるステージⅢの大腸がんに対して、治癒切除後の再発率を減らし、治癒率を高める効果があることが分かっています。また、リンパ節転移を認めないステージⅡの大腸がんに対する術後補助化学療法の効果は現時点では明確にはなっていませんが、再発危険因子を有するハイリスクステージⅡ大腸がんでは一部のステージⅢの大腸がんより再発率が高く、生存率が低いため、このような再発危険因子を有するハイリスクステージⅡ大腸がんに対してもステージⅢと同様に術後

補助化学療法を考慮することが推奨されています。もしがんが再発した場合、治癒できる可能性は非常に低くなるため、術後補助化学療法でより確実に治癒率を高めることが大切とされています。

(1) 大腸がん術後補助化学療法の種類と投与期間

現在、日本国内で主に行われている大腸がんの術後補助化学療法には以下の方法があります。5-FU注 250 協和（フルオロウラシル；5-FU）とアイソボリン（レボホリナートカルシウム；I-LV）を併用する5-FU/I-LV療法や、ユーエフティー配合カプセル/E 配合顆粒（テガフル・ウラシル配合剤；UFT）とユーゼル錠（ホリナートカルシウム；LV）を併用するUFT/LV療法、ゼローダ錠（カペシタピン）単剤によるカペシタピン療法、5-FU/I-LV療法にエルプラット点滴静注液（オキサリプラチン；L-OHP）を併用するFOLFOX（フォルフォックス）療法、カペシタピン療法にオキサリプラチンを併用するXELOX（ゼロックス）療法があります。投与方法がそれぞれ異なりますが、どの術後補助化学療法も抗がん剤を半年間（6ヵ月）継続して投与するのが標準的な方法です。

術後補助化学療法の種類	投与方法
5-FU/I-LV療法（RPMI法） 【注射】	1週間に1回の点滴（約2時間）投与を6回繰り返した後、2週間休薬する。
UFT/LV療法 【内服】	1日3回の服用を28日間繰り返した後、7日間休薬する。
カペシタピン療法 【内服】	1日2回の服用を14日間繰り返した後、7日間休薬する。
FOLFOX4療法 【注射】	2週間に1回、2時間の点滴と22時間持続点滴を2日間繰り返す。
mFOLFOX6療法 【注射】	2週間に1回、2時間の点滴と46時間持続点滴を行う。
XELOX療法 【注射+内服】	3週間に1回、2時間のオキサリプラチンの点滴を行う。その後、1日2回のカペシタピンの服用を14日間繰り返した後、7日間休薬する。

(2) FOLFOX療法（mFOLFOX6療法/FOLFOX4療法）およびXELOX療法の治療成績

今回の臨床試験では mFOLFOX6 療法または XELOX 療法を行います。mFOLFOX6 療法は FOLFOX4 療法の投与スケジュールをより簡便に改良したものです。これまでに海外で実施された大規模臨床試験では FOLFOX4 療法が大腸がん治癒切除後の再発率を低下させ、治癒率を高める可能性が報告されています。また、XELOX 療法は FOLFOX 療法と同様に再発率を低下させることが示されています。

表1. 術後補助化学療法における FOLFOX4 療法の治療成績

海外での臨床試験名	ステージ	治療法	5年後に再発していない患者さんの割合
MOSAIC (欧米諸国)	再発危険因子を有するハイリスクステージⅡ	FOLFOX4 療法	82.3%
		5-FU/LV 療法	74.6%
	ステージⅡ全体	FOLFOX4 療法	83.7%
		5-FU/LV 療法	79.9%

6. 本臨床試験の目的と方法

本臨床試験は、「5. 大腸がんの術後補助化学療法について」で示した通り、すでに実施された第Ⅲ相比較臨床試験でハイリスクステージⅡ結腸がんの患者さんに対する効果と安全性が報告されていることから、安全性を確認する第Ⅱ相臨床試験は実施せず、効果を比較する第Ⅲ相比較臨床試験として実施することにしました。

術後補助化学療法における mFOLFOX6 療法、XELOX 療法はあなたの治癒率を高めるものの、その使用薬剤であるオキサリプラチンに起因する「感覚異常/知覚不全」や、カペシタビンに起因する「手足の皮膚障害」といった副作用があらわれることが分かっています。そのため、mFOLFOX6 療法、XELOX 療法の効果を下げることなく投与期間を短縮することで副作用を減らすことができれば、より優れた治療法になると考えられます。

そこで、本臨床試験では、大腸がんの治癒切除を行った患者さんに対し mFOLFOX6 療法、XELOX 療法の効果を下げることなく、その投与期間を 6 カ月間から 3 カ月間へ短縮できるか調べることを主な目的としています。現在、同様の臨床試験がイギリス、イタリア、フランス、およびギリシャ 4 カ国でも進行しています。この投与期間を 3 カ月に短縮できる可能性を高い精度で調べるため、日本も含めた 5 カ国のデータをとりまとめて解析します (IDEA 試験*)。

なお、本臨床試験は効果を比較する第Ⅲ相比較臨床試験**であるため、mFOLFOX6 療法、XELOX 療法のどちらを選択するかを担当医師と相談して決めていただき、その後参加に同意していただいた患者さんを、全体が均等になるようにランダム化 (無作為化) 割付し、以下の二つの治療法 (本臨床試験では治療期間) に分かれていただきます。

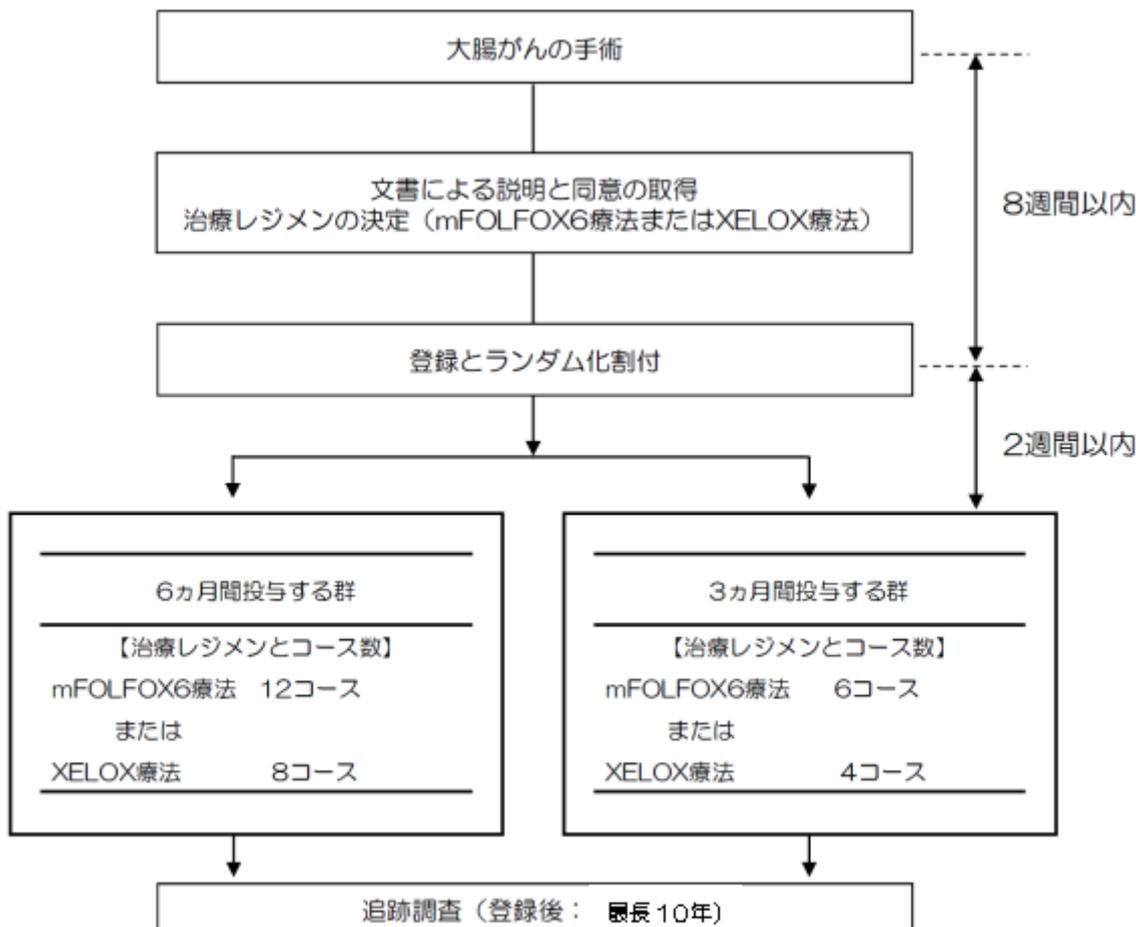
- ① mFOLFOX6 療法または XELOX 療法を 6 カ月間投与する群
- ② mFOLFOX6 療法または XELOX 療法を 3 カ月間投与する群

ランダム化割付とは、どの患者さんにどの治療法を割り当てるかをコンピューターによって決定します。そのため、あなたも担当医師もどちらの治療法になるか分かりませんし、選択することもできません。この方法は臨床研究でよく用いられるもので、2 つの治療法を公正に評価することができます。

* IDEA 試験：本臨床試験および海外の 4 つの臨床試験の結果をまとめて、抗がん剤治療の効果を下げることなく、その投与期間を 6 カ月間から 3 カ月間へ短縮できる可能性を検証する世界規模の臨床試験です。

**第Ⅲ相比較臨床試験：数百から数千名の患者さんにご協力いただいて行い、現在行われている標準的な治療法と新しい治療法の効果と安全性を比較して優れているかどうかや劣っていないかどうかを検証する「臨床試験」です。

表 2. 本臨床試験のシエーマ



7. 本臨床試験の予定期間と予定参加人数

本臨床試験は、研究にご参加いただきますと登録後最長 10 年まで調査を行いますので、ご協力をお願いいたします。なお、この臨床試験は平成 26 年 2 月から 3 年間の間に同意いただいた患者さんにご参加いただきます。ランダム割付により全国の病院から①mFOLFOX6 療法/XELOX 療法を 6 ヶ月間投与する群、あるいは②mFOLFOX6 療法/XELOX 療法を 3 ヶ月間投与する群のいずれかに計 500 名(当院2名)の患者さんに参加していただく予定です。

8. 本臨床試験の治療方法について

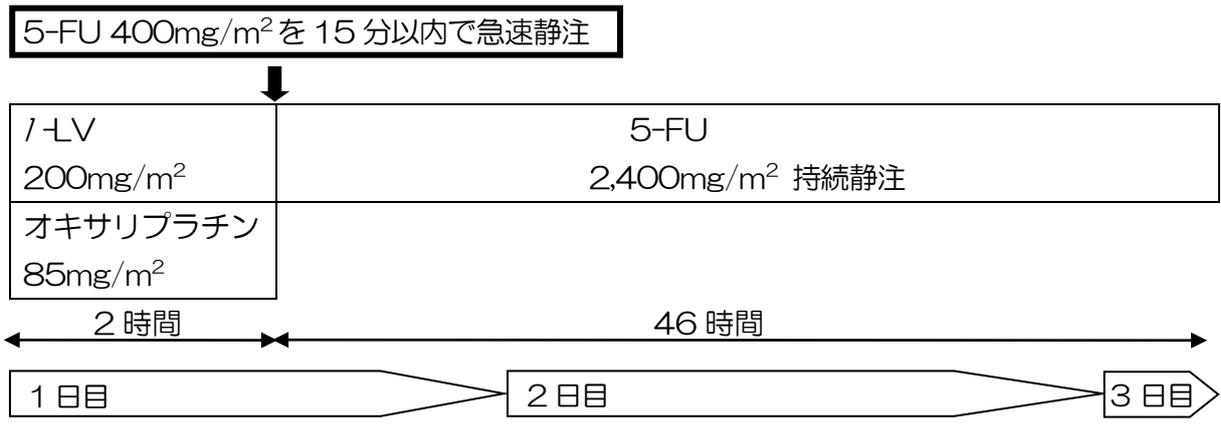
(1) mFOLFOX6 療法

原則として■6 コース (約 3 ヶ月) あるいは■12 コース (約 6 ヶ月) の治療を行います。1 コースに必要な期間は 2 週間です。オキサリプラチンと 1-LV は、静脈から約 2 時間かけて同時に点滴投与します。5-FU は、オキサリプラチンと 1-LV の点滴が終了してから一度 15 分以内で静脈内注射し、さらに 46 時間かけて点滴投与します。

また、5-FU を自動的に投与する器具を使用しますが、その器具を接続するためのポート（器具）を皮膚の下に埋め込む処置が必要になります。

全ての薬剤は、各コースの第1日目に投与します。オキサリプラチン、I-LV および5-FU の投与量は、それぞれ85mg/m²、200mg/m²、400mg/m²+2400mg/m²を予定しています。

ただし、抗がん剤の投与は、実際に現れるあなたの副作用の程度を十分に考慮した上で行いますので、場合によっては治療を延期したり、投与量を減らしたり、投与を取りやめたり、あるいは治療を中止することもあります。



(2) XELOX 療法

原則として■4コース（約3ヵ月）あるいは■8コース（約6ヵ月）の治療を行います。1コースに必要な期間は3週間です。

各コースの第1日目にオキサリプラチンを静脈から約2時間かけて点滴投与し、第1日目夕方から第15日目朝までカペシタビンを1日2回朝夕食後に内服します（計28回）。

オキサリプラチン、カペシタビンの投与量は、それぞれ130mg/m²、1,000mg/m²/回を予定しています（70歳以上の方、または腎機能が低下している方は重篤な副作用が出現する可能性があるためカペシタビンの投与量は750mg/m²/回に減量して開始します）。

ただし、抗がん剤の投与は、実際に現れるあなたの副作用の程度を十分に考慮した上で行いますので、場合によっては治療を延期したり、投与量を減らしたり、投与を取りやめたり、あるいは治療を中止することもあります。

オキサリプラチン 130mg/m ² 2時間で点滴	カペシタビン 1,000または750mg/m ² /回、1日2回朝夕食後に内服 第1日目夕～第15日目朝 (第2日目朝～第15日目夕も可)
--	---

あなたが、mFOLFOX6療法またはXELOX療法を受けていただくためには、がんの進行度や年齢、血液検査の値などが一定の条件を満たしていることが必要になります。これらの条件は患者さんの安全を確保しながら治療を実施し、得られた結果を正しく評価するために必要となります。一部の項目については、あなたは既に条件にあてはまることを私が確認していますが、血液検査の値およびあなたが日常生活をどの程度十分に行えるのか全身状態を数値で表したものと確認していない項目もありますから、検査の結果によっては、この治療を受けられないこともあります。

9. 実施される検査について

本臨床試験の期間中は、あなた自身の安全のためと、この治療法の正しい評価のために、必要に応じた検査を行います。検査は血液、内視鏡、エコー、CTなどになります。これらの検査でこの治療を受けることが適切でないと判断された場合（あなたの病気が悪化した場合、副作用や他の病気で治療が継続できない場合）は、試験を中止します。試験を中止した場合も、私どもが責任を持って最善の治療を行います。

表3. 検査項目および検査スケジュール

	治療前	登録後経過年月															
		1年				2年				3年				4~7年			
		3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12
同意取得	●																
診察*	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			●
血液検査*	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			●
画像検査**	●		●		●		●		●		●		●	●			●

*：治療期間中（6ヵ月または3ヵ月）は各コースの第1日目または前日に診察、血液検査を行います。

**画像検査における放射線被ばくについて

以下に、目安としてX線撮影、CT撮影時の被ばく線量を示します（日本医学放射線学会雑誌2004年No.64より引用。施設や機械により若干異なる）。

一般撮影はごく僅かなX線を用いて撮影していますので、身体への影響等のリスクよりも検査によるメリットの方が大きいといえます。

胸部レントゲン撮影	0.4 mSv/1回
胸部CT撮影	9.1 mSv/1回
上腹部CT撮影（胃など）	12.9 mSv/1回

もし仮に、1回/月、上腹部CTを一年間（12回）撮り続けたとして、年間の被ばく量は、154.8 mSv/年です。

一方で、私たちは地球上にいて、常に自然界からの放射線を浴びています。

参考までに、日常生活における放射線である自然放射線や、体内に影響を及ぼすと考えられる被爆量について示します。

日常生活で受けている放射線被ばく量（自然放射線）	2.4mSv/1年***
発がん、白血病発生の可能性のある放射線被爆量	1000.00mSv以上/1回

***年間の放射線量は地域によるばらつきが多く、概ね1~10 mSvの範囲となります。

放射線撮影について疑問や気になる点がございましたら、どうぞ遠慮なく担当医師にお尋ねください。

Sv(シーベルト)放射線が人体に及ぼす影響を表わす単位

Gry(グレイ)放射線が生体に与えるエネルギーの大きさを表わす単位

10. 試験治療の中止について

以下の場合には試験を中止します。

- ① 大腸がんの再発が認められたとき
- ② 新たながん（二次がん）が認められたとき
- ③ 副作用のため、試験治療を続けることが危険であると考えられるとき
- ④ 理由に関係なく、あなたが中止を希望したとき
- ⑤ その他、担当医が中止したほうがよいと考えたとき

なお、上に書いた理由以外によっても試験治療は中止されることがあります。また、中止される場合は、理由をご説明いたします。

試験治療が中止された後は、担当医師があなたと相談して、あなたにとって最もよいと思われる治療を行います。

また、試験治療が中止された際にも「7. 本臨床試験の予定期間と予定参加人数」で説明しましたように、本臨床試験では規定された残りの期間は引き続きあなたの治療効果などについて確認させていただきます。確認のための調査を望まれない場合には、その時点で試験を中止いたします。追跡調査の間は、特別な検査を追加したりはいたしません。

11. 期待される効果、予想される副作用とその他の不快な状態について

（1）期待される効果について

今回使用するお薬は、進行した大腸がんや再発した大腸がんを縮小させる効果がありますので、手術で取り残されたかもしれない目に見えないがん細胞に作用し、がんの再発を抑えることが期待されます。

（2）自覚される（自身が感じる）副作用について

手足の皮膚障害、感覚異常（しびれ、痛み）、のどの異常感覚、食欲不振、吐き気、嘔吐、下痢・軟便、腹痛、脱毛、全身倦怠感、発熱、口内炎、味覚異常、アレルギー反応などの症状が現れることがあります。もし、これらの症状が自覚された時、担当の医師に速やかに申し出てください。直ちに適切な処置が行われます。また、吐き気、嘔吐に対しては、その予防薬を抗がん剤の投与前にあらかじめ用いることがあります。

（3）自覚症状はないが、検査の上で明らかになる副作用について

血液の成分である、白血球、血小板、赤血球の数の減少、肝臓、腎臓の機能の障害を反映するような異常が出現してくることがあります。特に、白血球、血小板、赤血球の数の減少が著しくなることが予想されます。このような異常が生じている場合、その時期や程度によっては治療を延期したり、赤血球（この数が減った場合、貧血になります）や血小板（この数が減った場合、血液が固まりにくくなり、ちょっとした刺激で出血しやすくなったりします）の輸血を行うことがあります。また、白血球が減った場合、体の抵抗が落ちて細菌などの感染が起りやすくなります。このような状態で肺炎や敗血症（身体に血液を介して細菌などがばらまかれた状態）などを併発すると、場合によっては非常に重篤になり、生命の危険にさらされることがあります。このため、白血球が減少して、熱が出たり感染を起こした場

合には、直ちに抗生物質による治療と G-CSF という白血球を増やす薬を使って治療を行います。

これらの処置を行うことによって、ほとんどの場合は発熱、感染の症状が改善するため、過度の心配をする必要はありません。しかしながら、白血球減少による感染症により、生命の危機にさらされ、最悪の場合、がんによるものではなく抗がん剤の副作用による死亡が引き起こされる可能性がまったくないわけではありません。

このため、その予防と早期対処のために、担当医師は、通常の抗がん剤治療の場合と同様、定期的な診察と検査を行い、がん治療における標準的な中止の基準に基づいて判断し、危険が考えられる場合は治療を中止します。次のコースを開始する場合においても定められた基準により判断し、その基準を満たさない場合は決して次のコースを開始することはありません。

表 4. 海外の臨床試験における FOLFOX4 療法、XELOX 療法の副作用の発現率

副作用名	FOLFOX4 療法		XELOX 療法	
	発現率	重篤なものの発現率	発現率	重篤なものの発現率
顆粒球減少症	78.9%	41.1%	27%	9%
発熱性好中球減少症	1.8%	1.8%	1%以下	1%以下
悪心	73.7%	5.1%	66%	5%
嘔吐	47.2%	5.8%	43%	6%
下痢	56.3%	10.8%	60%	19%
口内炎	41.6%	0.0%	21%	1%以下
感覚異常 (しびれ、痛み)	92.0%	12.4%	78%	11%
アレルギー反応	10.3%	2.9%	-	-

(4) 感覚異常* (しびれ、痛み) について

感覚異常は、オキサリプラチンの特徴的な副作用です。この感覚異常はオキサリプラチンを点滴後から、ほぼ全員の方に手足や口のまわりがしびれたり痛んだりする症状として現れます。なかにはのどが締め付けられるような感覚が現れることもあります。また治療を重ねることで、ボタンがはずしにくいなどの細かい作業ができない、歩きにくくなるなどの症状が現れることもあります。こういった症状は出現後 2~3 日たてばおさまりますが、治療を重ねると回復するまでの時間がかかるようになり、数ヶ月続くこともあります。感覚異常は冷たい空気にさらされたり、冷たいものに触れたりすることによって症状が出やすくなり、悪化することもありますので、注意が必要です。なお、現在、感覚異常の予防方法や治療法について確立されたものはありませんが、その症状に応じて薬を減量することや、しばらく休むことがあります。ただし、この感覚異常は多くの場合、術後補助化学療法の終了後、時間の経過とともに消失あるいは軽減します。

*感覚異常とその症状の程度については表 5 をご覧ください。

表 5. 感覚異常とその症状の程度

感覚異常*	症状
①寒冷刺激に伴う感覚異常	軽度
②痛みを伴わない感覚異常	↓
③痛みを伴う感覚異常	↓
④機能障害を伴う感覚異常	重度

(5) その他の不快な状態について

今回の mFOLFOX6 療法では、通院での治療を安全に実施するため、あらかじめ鎖骨下等の太い静脈に点滴用カテーテルを挿入し、ポートという医療器具に接続して体内に留置することがあります。ポートの埋め込みは局所麻酔の後に X 線で透視しながら行います。ただし、通常の中静脈カテーテルと異なり、ポートは皮下に埋め込むため、入浴や運動は可能です。(詳細はポートの説明書をご覧ください。)

1 2. 本臨床試験に参加する利益と不利益について

本臨床試験は、大腸がんの治癒切除を行った患者さんに対して、術後補助化学療法として mFOLFOX6 療法、XELOX 療法を行う際に、その効果を下げることなくオキサリプラチン、カペシタビンや 5-FU/HLV の投与期間を短縮することができるかを検討する試験です。

この治療に用いる薬剤と治療法は、保険診療で認められているため、本臨床試験に参加されない場合であっても、mFOLFOX6 療法、XELOX 療法を受けることができますが、標準治療での投与期間(6 ヶ月)になります。

本臨床試験に参加して mFOLFOX6 療法、XELOX 療法の投与期間が 6 ヶ月の群に割り付けられた場合と比べ、投与期間が 3 ヶ月の群に割り付けられた場合は、これら薬剤の特徴的な副作用である「感覚異常/知覚不全」や「手足の皮膚障害」の現れる頻度や程度が軽くなる可能性があります。また、投与期間の短縮により、医療費が少なくなります。その一方で、通常の投与期間である 6 ヶ月の治療法より効果が下がる可能性があります。

しかし、期待される効果や副作用については本臨床試験を行って見ないとわかりません。したがって、効果や副作用が予期された範囲内かどうか、規定に従って慎重に審査・検討され、必要な対策が講じられる体制を確保しています。このため、スケジュールどおりに来院していただく必要があり、通常の診療より多く来院していただく可能性があります。

本臨床試験に参加することで、以上のような利益・不利益があることが想定されます。しかし、このような臨床試験を実施して、あなたと同じ病気をもった将来の患者さんのために有益な治療法を見つけしていくことは、医学の発展において重要なことであり、現在、日常診療で用いられている薬剤や治療法もこのようにして世に出たものです。

13. 大腸がんに対する他の術後補助化学療法について

あなたの病気に対する他の治療法としては、他の抗がん剤を使用した治療法があります。この「臨床試験」に参加されない場合は、mFOLFOX6 療法やXELOX 療法以外に、FOLFOX4 療法、5-FU//LV 療法や経口 5FU 製剤による治療法（UFT/LV 療法、カペシタビン療法）などが考えられます。詳しくは担当医師にご相談ください。

14. ご負担いただく治療費について

本臨床試験で使用する薬剤および、実施される検査はすべて健康保険で認められていますので、通常の保険診療にそって自己負担が発生します。あなたが本臨床試験に参加することで、特別に余分な負担が生じることはありません。

15. 利益相反**について

本臨床試験では、利害関係が想定される企業・団体からの経済的な利益やその他の関連する利害などについては、適切な利益相反マネージメントを経ており問題ありません。各施設においても、利益相反について IRB および利益相反委員会等において検討を行い、その結果を書面に残します。
**利益相反：臨床試験が、医師や企業、第三者機関の利益のためになされるのではないか、試験についての説明が公正に行われないのではないかとといった公正・明瞭でない状態。

16. いつでも試験参加中止の申し出ができることについて

本臨床試験への参加に同意した後でも、すでに治療を開始した後でも、副作用がづらいとか、何らかの理由で治療が続けられなくなった場合は、あなたはいつでもやめること（試験参加中止を申し出ること）ができます。担当医師にご相談ください。

また、あなたが参加を取りやめても、その後十分な治療を受けられなくなるなどの不利益が生じることはありません。あなたの要望をじゅうぶんに加味した上で、病状に適した別の治療法を検討します。

17. 健康被害が発生した場合の治療について

本臨床試験は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。もし、試験の期間中あるいは終了後にあなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、医師が適切な診察と治療を行いますので、速やかに担当医師にご連絡ください。

本臨床試験では、すでに厚生労働省より認められた抗がん剤を組み合わせあなたの治療を行います。これらの治療方法による健康被害の治療も、通常の診療と同様にあなたの健康保険を用いて行います。万が一、本臨床試験への参加に起因して健康被害が発生した場合でも医療費や生活費あるいは交通費などの特別な補償はありません。

なお、本臨床試験への参加の同意は、患者さんが賠償請求権を放棄することを意味するものではありません。

18. 本臨床試験の治験審査について

臨床試験を実施するときには、その内容が臨床試験に参加される患者さんにとって安全に行われるものであるか、また患者さんへの倫理的な配慮が十分にされているのかが事前に各施設にて審査され、承認された上で行われなくてはならないとされています。

「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」について、公益財団法人がん集学的治療研究財団の臨床試験審査委員会および倫理委員会で、この試験を実施することが医学の進歩に役立つか、患者さんが不利益を被らないかなど、試験内容の科学性、安全性、倫理性について審査され承認を受けており、さらに当施設の治験審査委員会でも同様の審査が行われ承認を受けております。

また、試験の実施中は本臨床試験の研究事務局と効果・安全性評価専門委員会が患者さんの安全が確保されているかどうかを監視することになっています。

19. プライバシーの保護について

本臨床試験に参加されますと、個人を特定する情報（氏名、住所、生年月日、カルテ番号、電話番号等）を除き、あなたの性別や年齢などとともにあなたの診療情報が本臨床試験における観察期間終了まで研究事務局（公益財団法人がん集学的治療研究財団）に定期的に報告されます。また、報告の際には本臨床試験で別途付与した番号を用いますので、本臨床試験を通して個人を特定する情報が外部に漏れることはありませんし、本臨床試験の結果の報告書や論文に使用されることもありません。

また、本臨床試験が正しく実施されたかを確認するために、本臨床試験の関係者や当施設の臨床研究治験審査委員会などがカルテを閲覧することがありますが、プライバシーは厳重に守られますのでご安心ください。

本臨床試験への参加に同意される場合、カルテを閲覧することについても同意いただいたこととなりますので、予めご了承ください。

20. 守っていただきたいことについて

①他の薬を使用する場合や別に受けている治療がある場合は教えてください。

現在使用しておられる他の薬や別に受けている治療がある場合には、必ずその治療の内容とその治療を担当している先生の名前を担当医にお伝えください。そして、それらが続けるかどうかについては担当医とご相談ください。また、健康食品やサプリメントなどを摂取されている場合にも担当医にお伝えください。

②本臨床試験の治療期間中および治療終了後 1 ヶ月間は、避妊してください。

本臨床試験で使用する薬は、胎児への影響があるかもしれませんので、避妊してください。なお、以降の妊娠についてもリスクがあるかもしれませんので、担当医師とご相談ください。また、現在妊娠している可能性のある方やお子さんに授乳中の方は本試験に参加できませんので、担当医師までお知らせください。

③試験期間中、体に何らかの異常を感じたときはすぐに、直接担当医あるいは14ページにある連絡先にご連絡ください。

21. 付随研究について

本臨床試験は、一人一人の患者さんに最適な治療を提供する個別化医療の実現を目的とした付随研究を実施する場合があります。付随研究を実施する場合は、改めて研究実施計画書を作成し、公益財団法人がん集学的治療研究財団で審査・承認を受け、さらに当施設の治験審査委員会の承認を受けます。

22. 知的財産権について

本臨床試験で得られた結果から特許などの知的財産権が生み出された場合、その権利は本臨床研究グループや研究者等に配分されます。患者さん個人に配分されるものではありませんので、ご了承ください。

23. 臨床試験の成果と発表について

本臨床試験の結果は、IDEA 試験でまとめられ公表されます。国内で独自に解析した結果についてはその後、公益財団法人がん集学的治療研究財団及びヤクルト本社で協議した上で公表します。

24. 本臨床試験の責任者について

本臨床試験は渡邊聡明、大津敦、および吉野孝之が研究代表者となり、公益財団法人がん集学的治療研究財団のJFMC48-1301-C4 試験 (ACHIEVE-2 Trial) として実施されます。

25. 質問の自由

何かわからないことがありましたら、何でも担当医師に尋ねてください。担当医への連絡方法は、病院に電話して頂くか、診察日に看護師に連絡を依頼してください。担当医の説明でどうしても納得がいかない場合や不明な点についての詳しい説明を望まれる場合は、下記の連絡先にご連絡いただければ対応させていただきます。

連絡先の窓口

外科

連絡先 : 〒598-8577 泉佐野市りんくう往来北2番地の23

T E L : 072-469-3111 (代)

F A X : 072-469-7929

26. 担当医師の連絡先について

担当医師 : _____

責任医師 : 金 浩敏 _____

T E L : 072-469-3111 _____

臨床試験 説明・同意書

病院長 殿

臨床試験名： 「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」

説明内容：

- | | |
|------------------------------------|------------------------------|
| 1. はじめに | 14. ご負担いただく治療費について |
| 2. 本臨床試験について | 15. 利益相反について |
| 3. 本臨床試験への参加について | 16. いつでも試験参加中止の申し出ができることについて |
| 4. 再発危険因子を有するハイリスクステージⅡの大腸がんについて | 17. 健康被害が発生した場合の治療について |
| 5. 大腸がんの術後補助化学療法について | 18. 本臨床試験の倫理審査について |
| 6. 本臨床試験の目的と方法 | 19. プライバシーの保護について |
| 7. 本臨床試験の予定期間と予定参加人数 | 20. 守っていただきたいことについて |
| 8. 本臨床試験の治療方法について | 21. 付随研究について |
| 9. 実施される検査について | 22. 知的財産権について |
| 10. 試験治療の中止について | 23. 臨床試験の成果と発表について |
| 11. 期待される効果、予想される副作用とその他の不快な状態について | 24. 本臨床試験の責任者について |
| 12. 本臨床試験に参加する利益と不利益について | 25. 質問の自由 |
| 13. 大腸がんに対する他の術後補助化学療法について | 26. 担当医師の連絡先について |

上記の臨床試験について、担当医師から文書により詳細な説明を受け、了解しましたので、その実施に同意します。

同意日 平成 年 月 日 本人署名： _____

上記患者に対する今回の臨床試験について、私が説明し、同意が得られたことを認めます。

説明日 平成 年 月 日 担当医師署名： _____

臨床試験 試験参加中止の申出書

病院長 殿

臨床試験名：「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」

この臨床試験参加に同意した年月日：平成 年 月 日

1. 上記日付にてこの臨床試験への参加に同意しておりましたが、本日、この臨床試験の参加の中止を希望します。（以後の調査の情報提供については問いません。）

中止申出年月日：平成 年 月 日

患者氏名： _____（自署）

2. 上記日付にてこの臨床試験への参加に同意しておりましたが、本日、この臨床試験の参加を中止し、以降の調査、情報の提供についても中止を希望します。

中止申出年月日：平成 年 月 日

患者氏名： _____（自署）

私は、上記患者が上記臨床試験の実施について、患者からの試験参加中止の意思表示があったことを確認致しましたのでその実施を中止します。

中止申出確認日：平成 年 月 日

所属： _____

氏名： _____（自署）

