

Japan Clinical Oncology Group(日本臨床腫瘍研究グループ)  
大腸がんグループ

日本医療研究開発機構委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業

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

国立がん研究センター研究開発費 2020-J-3

「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班

# JCOG1503C

Stage III 治癒切除大腸癌に対する術後補助療法としてのアスピリンの

有用性を検証する二重盲検ランダム化比較試験実施計画書 ver. 1.10.0

Efficacy of aspirin for stage III colorectal cancer: a randomized double-blind  
placebo-controlled trial

略称: EPISODE III

大腸がんグループ代表者: 金光 幸秀

国立がん研究センター中央病院 大腸外科

研究代表者(研究代表医師)/研究事務局(主): 高島 淳生

国立がん研究センター中央病院 消化管内科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

研究事務局(副): 濱口 哲弥

埼玉医科大学国際医療センター 消化器内科

〒350-1298 埼玉県日高市山根 1397-1

申請医療機関: 国立がん研究センター中央病院

2015年9月12日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC1503C)

2017年8月23日 JCOG プロトコール審査委員会審査承認

2017年9月27日 国立がん研究センター研究倫理審査委員会承認(ver. 1.0 → ver. 1.01)

2017年12月7日 先進医療合同会議 承認日

2017年12月25日 ver. 1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認

2018年2月1日 先進医療技術の告示日

2018年7月13日 ver. 1.2 改訂(臨床研究法対応)JCOG 効果・安全性評価委員会承認

2018年8月14日 ver. 1.21 修正 JCOG データーセンター長承認

---

2018年8月23日 ver. 1.21 国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会 承認  
2018年11月15日 ver. 1.21 先進医療技術審査部会 承認  
2019年5月16日 ver. 1.3.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認  
2019年5月21日 国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会 承認  
2019年12月3日 ver. 1.4.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認  
2020年1月23日 国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会 承認  
2020年6月25日 ver. 1.5.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認  
2020年9月1日 ver. 1.5.1 修正 JCOG データーセンター長承認  
2020年9月2日 国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会 承認  
2020年9月10日 先進医療技術審査部会 承認  
2020年12月17日 ver. 1.6.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認  
2021年1月28日 国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会 承認  
2021年2月12日 先進医療技術審査部会 承認  
2021年5月20日 ver. 1.7.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認  
2021年6月24日 国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会 承認  
2021年11月8日 ver. 1.8.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認  
2021年12月23日 国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会 承認  
2022年6月17日 ver. 1.9.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認  
2022年7月28日 国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会 承認  
2022年8月18日 先進医療技術審査部会 承認  
2022年12月20日 ver. 1.10.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認  
2023年1月26日 国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会 承認

---

## 0. 概要

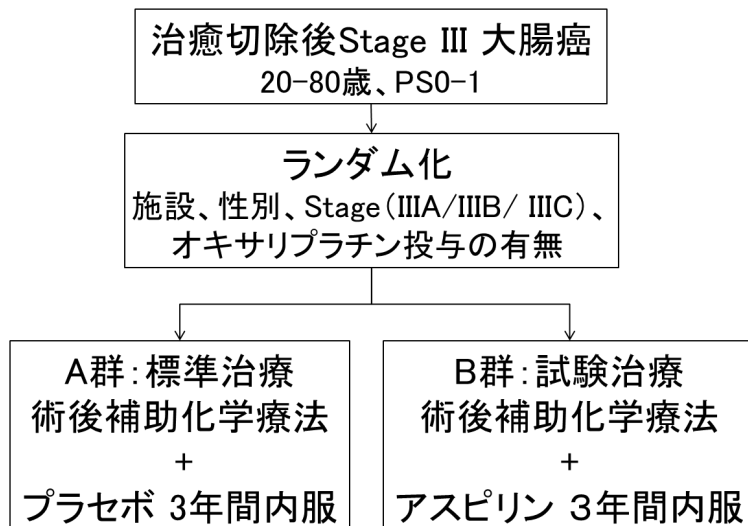
本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として行う。

本プロトコールにおける、研究代表医師は JCOG における研究代表者を指す。

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

平易な研究名称:「大腸癌に対するアスピリンの有用性を検証する二重盲検ランダム化比較試験」

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

Stage III(UICC-TNM 分類 第 7 版)の下部直腸を除く大腸癌[結腸(C、A、T、D、S)、直腸 S 状部(RS)、上部直腸(Ra)]の治癒切除患者を対象とし、術後補助療法として低用量アスピリンを併用することが、プラセボに対して、無病生存期間において優れていることを検証する。

先進医療 B の制度下のもと JCOG 大腸がんグループ参加施設により実施し、公知申請を目指す。

Primary endpoint: 無病生存期間

Secondary endpoints: 全生存期間、無再発生存期間、試験薬(プラセボ/アスピリン)の相対用量強度  
有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

### 0.3. 対象

※患者登録の際には「4.2.除外規準」を参照すること。

- 1) 手術標本の病理組織学的診断により大腸癌取扱い規約第 8 版における腺癌(粘液癌、印環細胞癌、髄様癌を含む)と診断されている。
- 2) 手術および切除標本による主占居部位が大腸癌取扱い規約第 8 版における盲腸から上部直腸まで(C、A、T、D、S、RS、Ra)と診断されている。ただし、腫瘍下縁が下部直腸(Rb)に及ぶ場合は不適格とする。
- 3) D2 あるいは D3 の系統的リンパ節郭清を含む大腸切除術が行われている。
- 4) 手術終了時点での癌遺残が R0 と判断される。  
※ 病理診断で登録前に R1 と判明している場合には不適格。
- 5) UICC-TNM 分類 第 7 版にて、病理病期が Stage III である。ただし、内腸骨、外側仙骨、仙骨前、仙骨岬(Gerota)へのリンパ節転移を認める場合は、不適格とする。  
※ 原発巣の深達度の病理診断が確定していなくても、病理組織学的にリンパ節転移陽性と診断され、かつ、手術所見で腹膜播種や肝転移、遠隔転移がないと診断されている場合は登録可。  
※ 腹膜播種や肝転移、遠隔転移の可能性があり、それらの検体を病理診断用に提出している場合や、切除断端や剥離面に遺残が疑われる場合には病理診断結果の確認の後、登録すること。
- 6) 同時性大腸多発癌がある場合も治癒切除後であれば適格とする。ただし、腫瘍下縁が下部直腸(Rb)に及ぶ場合は不適格。

- 7) 登録日の年齢が 20 歳以上 80 歳以下である。
- 8) Performance status (PS) が ECOG の規準で 0 または 1 である (PS は必ず診療録に記載すること)。
- 9) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法、放射線照射、いずれの既往もない。
- 10) 登録時に抗凝固薬、抗血小板薬のいずれも常用していない。以下に主な薬剤を記載する。
  - ① 抗凝固薬: ワルファリン (ワーファリン®)、ダビガトラン (プラザキサ®)、リバーロキサバン (イグザレルト®)、アピキサバン (エリキュース®)、エドキサバン (リクシアナ®)、ヘパリン関連薬 (ヘパリン、低分子ヘパリン、ダナパロイド、フォンダパリヌクス、アンチトロンビン製剤)
  - ② 抗血小板薬: アスピリン (バイアスピリン®、バファリン®)、クロピドグレル (プラビックス®)、チクロピジン (パナルジン®)、シロスタゾール (プレタール®)、イコサペント酸エチル (エパデール®)、ジピリダモール (ベルサンチン®)、サルポグレラート (アンブラーグ®)、ベラプロスト (ドルナー®、プロサイリン®)、リマプロスト (オパルモン®、プロレナール®)
- 11) 登録時に非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) を定期内服していない。
- 12) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍のいずれの既往も有さず、合併もない (ただし、上部消化管内視鏡による確認は必須としない)。
- 13) 気管支喘息の既往がない。
- 14) 炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎、クローン病)、および出血性疾患 (出血性憩室炎、出血性胃炎、出血性膀胱炎、出血性結膜炎など) のいずれも合併していない。
- 15) 通常食の経口摂取が可能であり経口薬の内服ができる。
- 16) 術後 8 週以内である (手術日の 8 週後の同じ曜日まで登録可能)。
- 17) 登録前 14 日以内の最新の検査値 (登録日の 2 週間前の同一曜日は可) が、以下のすべてを満たす。
  - ① 好中球数  $\geq 1,500 / \text{mm}^3$
  - ② 血小板数  $\geq 7.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$
  - ③ 総ビリルビン  $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
  - ④ AST  $\leq 100 \text{ U/L}$
  - ⑤ ALT  $\leq 100 \text{ U/L}$
  - ⑥ クレアチニン  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- 18) 術後補助化学療法として以下の①、②、③のレジメンのいずれかを予定している。
  - ① カペシタビン療法\*
  - ② mFOLFOX6 療法
  - ③ CAPOX 療法\*

※ただし登録時の推定  $\text{CCr} < 30 \text{ mL/min}$  の患者には①カペシタビン療法および③CAPOX 療法は行わず、②mFOLFOX6 療法のみを行う。
- 19) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

#### 0.4. 治療

##### A 群: 術後補助化学療法 + プラセボ

プラセボ: 1 日 1 回 1 錠、連日内服する。内服期間は 3 年とする。

pStage IIIA/IIIB ではカペシタビン療法 6 か月、pStage IIIC ではオキサリプラチン併用療法 (mFOLFOX6 療法、または CAPOX 療法) 6 か月を行うことを原則とする。

ただし、患者希望により、pStage IIIA/IIIB に対するオキサリプラチン併用療法 (mFOLFOX6 療法、または CAPOX 療法) 6 か月、pStage IIIA/IIIB のなかで Low リスク (pT1-T3 かつ N1) であれば CAPOX 療法 3 か月、pStage IIIC に対するカペシタビン療法 6 か月、も許容する。

##### B 群: 術後補助化学療法 + アスピリン

アスピリン: 1 日 1 回 1 錠 (100 mg)、連日内服する。内服期間は 3 年とする。

pStage IIIA/IIIB ではカペシタビン療法 6 か月、pStage IIIC ではオキサリプラチン併用療法 (mFOLFOX6 療法、または CAPOX 療法) 6 か月を行うことを原則とする。

ただし、患者希望により、pStage IIIA/IIIB に対するオキサリプラチン併用療法 (mFOLFOX6 療法、または CAPOX 療法) 6 か月、pStage IIIA/IIIB のなかで Low リスク (pT1-T3 かつ N1) であれば CAPOX 療法 3 か月、pStage IIIC に対するカペシタビン療法 6 か月、も許容する。

**0.5. 予定登録数と研究期間**

予定登録患者数:880 人

登録期間:3 年。追跡期間:登録終了後 6 年(主たる解析は登録終了後 3 年の時点で行う)。

解析期間:1 年。総研究期間:10 年

臨床研究の開始日 2018 年 3 月 30 日

臨床研究の終了予定日 2028 年 3 月 30 日

<ver. 1.6.0 での追記事項>

予定登録患者数:880 人

登録期間:4.5 年。追跡期間:登録終了後 6 年(主たる解析は登録終了後 3 年の時点で行う)。

解析期間:1 年。総研究期間:11.5 年

臨床研究の開始日 2018 年 3 月 30 日

臨床研究の終了予定日 2029 年 9 月 30 日

<ver. 1.9.0 での追記事項>

登録期間:4 年 8 か月。追跡期間:登録終了後 6 年(主たる解析は登録終了後 3 年の時点で行う)。

解析期間:1 年。総研究期間:11 年 8 か月

臨床研究の開始日 2018 年 3 月 30 日

臨床研究の終了予定日 2029 年 11 月 30 日

**0.6. 問い合わせ先**

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの:研究事務局(表紙、16.5.)

試験薬(プラセボ/アスピリン)についての問い合わせ:研究事務局(表紙、16.5.)

登録手順、記録用紙(CRF)入力など:JCOG データセンター(16.12)

疾病等(有害事象)報告:JCOG 運営事務局(JCOG 効果・安全性評価委員会事務局)(16.9)

先進医療 B に関する事項:調整事務局(16.6.)