

試験実施計画書

化学療法歴のない進行胃癌に対する TS-1+シスプラチン 併用療法の 5 週サイクル法と 3 週サイクル法との ランダム化比較第 III 相試験

S-1 Optimal Schedule Study (SOS Study)

本試験実施計画書は韓国で既に開始されている「Phase III trial of 3-weekly vs. 5-weekly schedule of S-1 plus cisplatin combination chemotherapy for first line treatment of advanced gastric cancer」の英語で記載された study protocol 原本を日本語に翻訳したものである。

本試験を日本で実施する際には、補遺（日本用プロトコール別添資料）を併せて参照すること。

本文中、補遺を参考にすべき箇所については「※別添」と記載している。

概要

試験の標題	<p>試験名： 化学療法歴のない進行胃癌に対する TS-1+シスプラチン併用療法の 5 週サイクル法と 3 週サイクル法とのランダム化比較第 III 相試験</p> <p>英文名： Phase III trial of 3-weekly vs. 5-weekly schedule of S-1 plus cisplatin combination chemotherapy for first line treatment of advanced gastric cancer</p> <p>略称： S-1 Optimal Schedule Study (SOS Study)</p>
試験調整医師	Asan Medical Center : Kang, Yoon-Koo(M.D., Ph.D.)
<u>試験責任医師</u> <u>および試験</u> <u>実施医療機関</u> <u>※別添</u>	<p>韓国：</p> <p>Haeundae Paik Hospital University of Inje College of Medicine : Kang, Myoung Joo</p> <p>Ajou University Hospital : Kang, Seok Yun</p> <p>Samsung Medical Center : Kang, Won Ki</p> <p>Kyungpook National University Hospital: Kim, Jong Kwang</p> <p>Seoul Veteran Hospital: Kim Bong Seog</p> <p>National Cancer Center : Park, Young Iee</p> <p>Ulsan University Hospital: Baek ,Jin Ho</p> <p>Inje University Pusan PaikHospital: Son, Chang Hak</p> <p>Chonbuk National University Hospital: Song, Eun Ki</p> <p>Gil Medical Center : Shin, Dong Bok</p> <p>Korea Cancer Center Hospital : Yang, Sung Hyun</p> <p>Yeungnam University College of Medicine : Lee, Kyung Hee</p> <p>Hallym University Medical Center: Zang, Dae Young</p> <p>Chonnam National University Hwasun Hospital : Chung, Ik-Joo</p> <p>(<u>日本における参加施設と施設研究責任医師は別添参照</u>)</p>
試験統計 担当者	National Cancer Center (韓国) : Nam, Byung-Ho
試験実施期間	2009 年 1 月～2012 年 12 月(36 カ月の登録期間、12 カ月の追跡調査期間)
試験デザイン	無作為化、多施設共同、ハイブリッドデザイン(非劣性/優越性)試験

目的	<p><u>主目的</u> 全身化学療法の治療歴のない切除不能な進行・再発胃癌症例を対象に、TS-1+シスプラチン併用の3週サイクル法と5週サイクル法の無増悪生存期間を比較する。</p> <p><u>副次目的</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 2治療群間の全生存期間について有効性を比較・評価する。 2) 2治療群間の測定可能病変を有する症例の奏効率について有効性を比較・評価する。 3) 2治療群間のQOLおよび安全性プロファイルを比較・評価する。 														
スケジュール	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"><u>3週サイクル</u></td> <td style="width: 50%; border: none;"><u>5週サイクル</u></td> </tr> <tr> <td style="border: none;">TS-1 : 80 mg/m²/日 day1~day14</td> <td style="border: none;">TS-1 : BSA < 1.25 m² 80mg/日</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">シスプラチン : 60 mg/m²/日 day1</td> <td style="border: none;">1.25 ≤ BSA < 1.5 m² 100 mg/日</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">3週間ごとに繰り返す</td> <td style="border: none;">BSA ≥ 1.5 m² 120 mg/日</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;">day1~day21</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;">シスプラチン : 60 mg/m²/日 day1 または day8</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;">5週間ごとに繰り返す</td> </tr> </table>	<u>3週サイクル</u>	<u>5週サイクル</u>	TS-1 : 80 mg/m ² /日 day1~day14	TS-1 : BSA < 1.25 m ² 80mg/日	シスプラチン : 60 mg/m ² /日 day1	1.25 ≤ BSA < 1.5 m ² 100 mg/日	3週間ごとに繰り返す	BSA ≥ 1.5 m ² 120 mg/日		day1~day21		シスプラチン : 60 mg/m ² /日 day1 または day8		5週間ごとに繰り返す
<u>3週サイクル</u>	<u>5週サイクル</u>														
TS-1 : 80 mg/m ² /日 day1~day14	TS-1 : BSA < 1.25 m ² 80mg/日														
シスプラチン : 60 mg/m ² /日 day1	1.25 ≤ BSA < 1.5 m ² 100 mg/日														
3週間ごとに繰り返す	BSA ≥ 1.5 m ² 120 mg/日														
	day1~day21														
	シスプラチン : 60 mg/m ² /日 day1 または day8														
	5週間ごとに繰り返す														

症例数	<p>本試験の主要評価項目は無増悪生存期間(PFS)である。PFS は、無作為割り付け日から、試験責任医師の評価による増悪までの時間、またはあらゆる原因による死亡までの時間と定義される。本試験の主目的は、優越性と非劣性を検討できるハイブリッドデザインを用い、2 治療群間の PFS について、TS-1+シスプラチン併用療法の異なる 2 種類のスケジュール(5 週サイクル法と 3 週サイクル法)を比較することである(参考文献：Journal of Clinical Oncology 25: 5019-5023, 2007, Boris Freidlin, et. el)。まず、非劣性マージン $\delta_N=1.15$ に基づき非劣性の仮説を検討する。非劣性が棄却されない場合(非劣性が証明されることを意味する)、優越性を検討する。優越性が証明された場合、優越性が結論付けられる。そうでなければ、優越性は認められないが非劣性が結論付けられる。以下の検討事項から症例数を算出した。</p> <p>非劣性試験の場合：</p> <p>非劣性マージン $\delta_N=1.15$、5 週サイクル法に対する 3 週サイクル法の予測マージン増分：ハザードの 10%減少($\delta_M=0.9$)、検出力=80%、$\alpha=0.025$、登録期間=36 カ月、追跡調査期間=12 カ月、5 週サイクルの予測 PFS 中央値=6 カ月</p> <p>上記の検討事項に基づくと、合計 560 例が必要となる。追跡調査不能例を 10%とすると、622 例が必要である。</p> <p>優越性試験の場合：</p> <p>PFS の中央値は、5 週サイクル法で 6 カ月、3 週サイクル法で 7.5 カ月と予測される。</p> <p>上述の算出症例数 560 例を用いると、2 群間の PFS 中央値の差 1.5 カ月を検出するには、片側 5%の第 I 種の過誤で 81%の検出力が得られる。ログランク検定を用いて、指数関数的な基礎分布、36 カ月の登録期間、最終登録から最低 12 カ月の追跡調査期間と仮定すると、3 週サイクル法の優越性を示すには、516 事象が必要となる。</p>
-----	---

対象症例	<p>適格基準：</p> <p>以下の基準すべてを満たす被験者を本試験に登録する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 組織学的に腺癌と診断された転移または再発胃癌（食道胃接合部も含む） 2) <u>年齢 18～74 歳</u>^{※別添} 3) ECOG performance status (PS) : 0～2 4) 経口摂取および薬物投与に著しい問題がない 5) 1 つ以上の測定可能病変または評価可能病変を有する <p style="margin-left: 2em;">固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン(RECIST 改訂版 version1.1)において、測定可能病変または評価可能病変は次のように定義される。</p> <p>測定可能病変 (measurable) :</p> <ul style="list-style-type: none"> -腫瘍病変 (tumour lesions) : <p style="margin-left: 2em;">少なくとも 1 方向で正確な測定が可能であり（測定断面における最大径（長径）を記録する）、かつ以下のいずれかのサイズ以上のもの。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CT で 10 mm（CT のスライス厚は 5 mm 以下） ・ 臨床的評価としての測径器（caliper）による測定で 10 mm（測径器により正確に測定できない病変は測定不能として記録する） ・ 胸部 X 線写真で 20 mm -リンパ節病変(malignant lymph nodes) : <p style="margin-left: 2em;">病的な腫大と判断され、かつ測定可能なリンパ節は、CT で評価した短軸の径（短径）が 15 mm 以上（CT のスライス厚は 5 mm 以下を推奨）。ベースラインおよび経過中は、短径のみを測定して評価する。リンパ節の測定に関する情報については「標的病変および非標的病変のベースラインでの記録」に関する後述の注意も参照のこと。</p> <p>測定不能病変 (non-measurable) :</p> <ul style="list-style-type: none"> -小病変（長径が 10 mm 未満の腫瘍病変または短径が 10mm 以上 15 mm 未満であるリンパ節病変）、および真の測定不能病変を含む、測定可能病変以外のすべての病変。真の測定不能病変とみなされる病変には次のものがある。軟膜髄膜病変、腹水、胸水または心嚢水、炎症性乳がん、皮膚や肺のリンパ管症、視触診では認識できるが再現性のある画像検査法では測定可能ではない腹部腫瘤や腹部臓器の腫大。 <ol style="list-style-type: none"> 6) 十分な骨髄機能を有する : <p style="margin-left: 2em;">ANC(絶対好中球数) \geq 1,500/μL、血小板 \geq 100,000/μL、Hb \geq 9.0 g/dL</p> 7) 十分な腎機能を有する : 血清クレアチニン \leq ULN(正常値上限) <p style="margin-left: 2em;">血清クレアチニンが ULN を超える場合、<u>クレアチンクリアランス</u>^{※別添}は \geq 60 mL/分とする。</p> <p style="margin-left: 2em;">（クレアチンクリアランス推定値による算出 : Cockcroft-gault の式）</p> 8) 十分な肝機能を有する : <ul style="list-style-type: none"> -肝転移がない場合 : <p style="margin-left: 2em;">総ビリルビン $<$ 2 \times ULN、AST/ALT レベル $<$ 3 \times ULN</p>
------	---

-肝転移がある場合：

総ビリルビン $<3\times\text{ULN}$ 、AST/ALT レベル $<5\times\text{ULN}$

- 9) 術後補助/術前補助療法の投与終了から本試験登録までに 6 カ月以上が経過している場合は登録可能とする。（白金製剤の投与歴がある場合を除く）
- 10) 試験登録前に本人より文書による同意が得られている。

除外基準^{※別添}：

（日本においては体表面積が 2.0m^2 を超える症例は除外としている。別添参照）

以下のいずれかに該当する被験者は本試験への登録は認めない。

- 1) 腺癌以外の組織型を有する
- 2) 試験登録前 6 カ月以内のフッ化ピリミジンの投与歴を有する、またはサイクル数・投与期間に関係なく白金製剤の投与歴を有する
- 3) 術後補助化学療法終了日から 6 ヶ月以内に再発した症例
- 4) R1 切除による非根治的胃切除術後のみの顕微鏡的残存疾患(断端陽性例)を有する
- 5) 異時性・同時性重複癌（子宮頸部上皮内癌、十分に治療された皮膚の基底細胞癌、5 年以上前に治療され再発のない悪性腫瘍を除く）を有する
- 6) 本試験で選択した標的病変に対する放射線療法の施行、または無作為割り付け前 4 週間以内の非標的病変への放射線療法の施行がなされた症例
- 7) CNS 転移^{※別添}を有する
- 8) 試験薬投与開始前 4 週間以内に手術を受けた症例、または手術の影響から完全に回復していない症例。転移巣に対し根治的手術または高周波アブレーション（RFA）の治療歴を有する
- 9) 以下のような重篤な疾患または病態を有する
 - うっ血性心不全(NYHA クラス III または IV)
 - 不安定狭心症または 12 カ月以内の心筋梗塞
 - 投薬を必要とする重度の不整脈および第二度を超える AV ブロックのような伝導異常
 - コントロールできない高血圧
 - 肝硬変(Child Class B 以上)
 - 間質性肺炎、肺線維症^{※別添}
 - 本試験実施計画書の遵守に支障を来すと考えられる精神障害
 - 不安定な糖尿病
 - コントロールできない腹水または胸水
 - 活動性の感染症
 - 活動性の B 型肝炎
- 10) TS-1 またはシスプラチンと相互作用する下記の薬物による治療を受けている症例
 - フルシトシン、フッ化ピリミジン系抗真菌薬
 - ソリブジン、ブリブジン、または他の化学的に関連した抗ウイルス薬

	<ul style="list-style-type: none">-ワルファリン、フェンプロクローモン-フェニトイン-アロプリノール <ol style="list-style-type: none">11) 妊婦または授乳婦12) 避妊する意思のない妊娠可能な女性13) パートナーが妊娠可能な女性の場合、試験薬投与中および試験終了後 6 カ月間、避妊する意思のない受精能力のある男性14) 本試験への参加が不相当であると試験責任医師が判断した症例 <p>適格基準および除外基準における例外の許容には、個々の事例毎に被験者登録前に試験責任医師および試験調整医師の承認を必要とする。各々の事例は試験責任医師と試験調整医師両名が記録すること。本試験では 2 回以上重複しての被験者登録はできない。</p>
--	---

評価項目	<p>投与前の評価</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ECOG performance status および非悪性疾患とその治療を含む全病歴の確認、および理学的所見 2) バイタルサイン(体重、体温、血圧、脈拍) 3) CBC と白血球分画 4) 生化学的検査(アルカリホスファターゼ(ALP)、AST/ALT、総ビリルビン、カルシウム、タンパク質、アルブミン、BUN/クレアチニン、尿酸、電解質) 5) PT/aPTT 6) 尿検査 7) 胸部 X 線 8) 12 誘導 ECG 9) 妊娠検査(必要に応じて) 10) 腫瘍縮小効果評価のための画像診断： <ul style="list-style-type: none"> -<u>腹部および骨盤部の CT スキャン(マルチスライスヘリカル CT)^{※別添}</u> -<u>胸腔内 LN、鎖骨上 LN、または腋窩 LN への転移が疑われる場合、胸部 CT^{※別添}</u> -骨スキャンまたはその他(必要に応じて) 11) <u>QOL : EQ-5D^{※別添}</u> <p>投与期間中の評価</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 問診、理学的所見：各サイクル 2) CBC、生化学的検査：各サイクル 3) 腫瘍評価：画像診断法、理学的所見：RECIST(version1.1)に従って、6 週間ごと(サイクルごとではなく一定間隔で)に腫瘍縮小効果を評価する。 4) TS-1 のコンプライアンスは被験者の外来来院毎に聞き取りと残薬の確認でモニタリングする。 5) EQ-5D を用いて QOL を 6 週間ごとに評価する。 (サイクルごとではなく一定間隔で) <p>安全性の評価</p> <p>有害事象、生化学的検査および血液学的検査結果に基づいて、CTCAE v3.0 に従って、臨床上および臨床検査上の毒性・症状を評価する。CTCAE v3.0 に記載されていない有害事象は、軽度、中等度、重度、または生命を脅かす、のいずれかで評価する。</p>
------	---

<p>統計解析</p>	<p>適格性をすべて満たした症例を、腫瘍量(初回転移、再発、切除非根治)、測定可能病変の有無(あり、なし)、および試験実施医療機関に従ってプロスペクティブに層別化する。階層内の無作為化並べ替えブロック法を用いる。</p> <p>なお、下記のように定義する。</p> <p>転移：抗癌治療歴のない、転移胃癌と診断された症例</p> <p>再発：根治的胃切除術後に、根治的外科切除の適応とならない再発疾患を発症した症例</p> <p>切除非根治：非根治的胃切除術を受け、癌が残存した(R1 または R2 の切除)症例</p> <p>無増悪生存期間(PFS)は本試験の主要評価項目である。PFSは無作為割り付け日から、試験責任医師の評価による増悪までの時間、またはあらゆる原因による死亡までの時間と定義される。PFSの評価はintent-to-treat集団を対象とし、試験責任医師が腫瘍評価を行う。ある被験者において、複数の腫瘍評価結果がPDとなった場合、これらの結果の最初の結果をPFS解析に用いる。主要解析は、最後の症例が試験に登録されてから約12カ月後(追跡調査の状況によっては、必要な事象数が観察された時点)に実施する。</p> <p>有効性解析は、すべての無作為割り付け症例を含むintent-to-treat集団を対象に実施する。Kaplan-Meier法を用いてPFS曲線を推測し、PFSの予後因子の多変量解析にはCox比例ハザード回帰分析モデルを用いる。臨床検査データおよびベースライン時のデータから得られた予後因子の場合、カイ二乗検定または対数線形モデルを実施して、2群間のベースライン時の症例均質性および予後因子間の関連性を検定する。全生存期間のような副次評価項目も、Kaplan-Meier法およびCox比例ハザード回帰分析モデルを用いて解析する。また、2群間の奏効率の比較には、カイ二乗検定を用いる。</p> <p>安全性評価は、試験薬投与を1回以上受けた症例を対象に実施する。安全性解析は、臨床検査異常および有害事象を基にする。臨床検査異常または有害事象の割合を考慮し、Fisherの正確検定またはカイ二乗検定を用いる。</p>
<p>試験実施および資金提供※ 別添</p>	<p>韓国： Jeil Pharmaceutical Co., Ltd.(Jeil Pharm)がデータ管理およびモニタリングの支援を行う。(日本においては別添参照)</p>