

PAN-01



財団法人パブリックヘルスリサーチセンターがん臨床研究支援事業
Comprehensive Support Project for Oncology Research (CSPOR)

切除不能進行膵癌（局所進行又は転移性）に対する
TS-1 通常投与法と TS-1 隔日投与法のランダム化第Ⅱ相試験
（膵癌隔日投与研究）
研究実施計画書

研究代表者: 山上 裕機
和歌山県立医科大学 第2外科
〒641-0012 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1
TEL : 073-441-0613
FAX : 073-446-6566

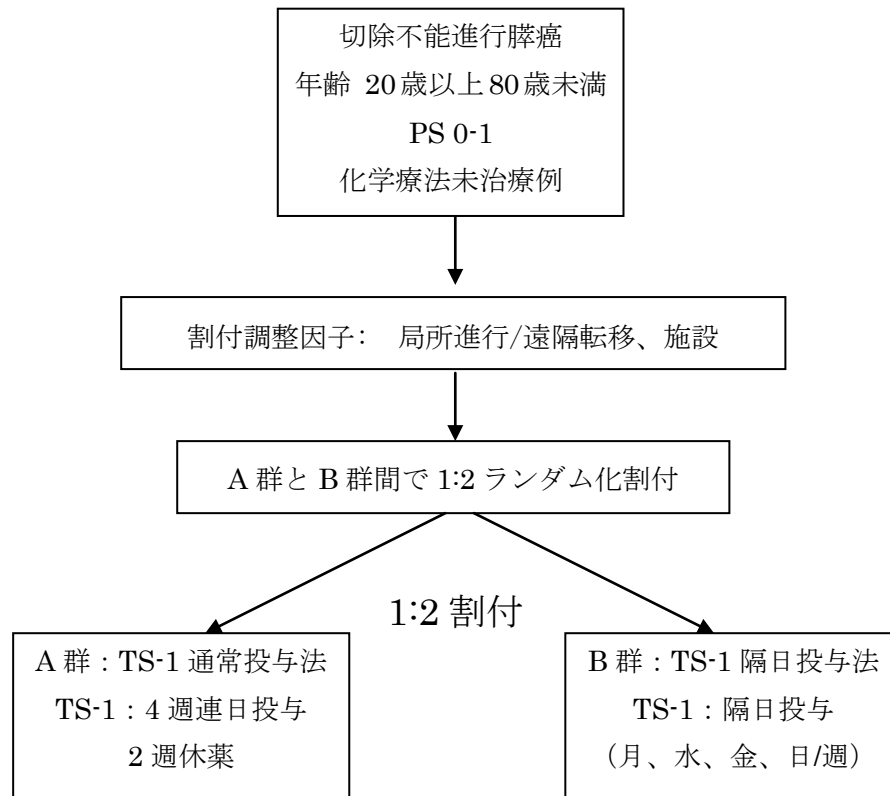
統計専門家 大橋 靖雄
東京大学大学院医学系研究科健康科学看護学専攻
〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1
TEL : 03-5841-3520 (内線 : 23520)
FAX : 03-3814-2779

2011年 12月 27日 作成 第0版
2012年 6月 13日 作成 第1.0版
2012年 7月 10日 作成 第1.1版
2012年 7月 23日 作成 第1.2版
2013年 1月 8日 作成 第1.3版

0. 概要

0.1 試験デザイン

多施設共同，オープンラベル，ランダム化第Ⅱ相試験



0.2 目的

- (1) 切除不能進行膵癌に対して TS-1 通常投与法を対照として、TS-1 隔日投与法の全生存期間における非劣性を確認する。
- (2) 2 群間の健康関連 QOL (EQ-5D、EORTC-C30)、無増悪生存期間 Progression-free survival (PFS)、治療成功期間 Time to treatment failure (TTF)、奏効割合 Response rate (RR)、有害事象の発現頻度と程度を比較する。

0.3 適格基準

- (1) 腺癌又は腺扁平上皮癌であることが病理学的検査にて確認されている膵癌患者。
- (2) 切除が不能な進行膵癌患者（局所進行膵癌、再発膵癌を含む）。
測定可能病変の有無は問わない。
測定可能病変を有する患者は、登録前 28 日以内に画像検査を実施していること。
- (3) 膵癌に対する切除以外の前治療（放射線療法、化学療法など）が実施されていない患者。
膵癌切除時の術中照射は登録可とする。ただし、照射から 4 週以降に登録すること。
術前・術後補助化学療法を実施した患者は、最終投与日から 24 週を超えて（終了翌日を 1 日目として 169 日目以降）再発が確認された場合は登録可とする。
- (4) 登録時の年齢が 20 歳以上 80 歳未満の患者。

- (5) ECOG Performance Status (PS) が 0 または 1 の患者。
- (6) 主要臓器の機能が十分に保持されている患者。
 (登録前 14 日以内の検査値により、以下の基準が満たされている。登録日 2 週間前の同一曜日の検査は可とする。)
- 1) 白血球数 : 3,500/mm³ 以上
 - 2) 好中球数 : 2,000/mm³ 以上
 - 3) ヘモグロビン量 : 9.0 g/dL 以上
 - 4) 血小板数 : 100,000/mm³ 以上
 - 5) 総ビリルビン値 : 2.0 mg/dL 以下*
- *ただし閉塞性黄疸に対する減黄術を受けている患者は 3.0 mg/dL 以下とする。
- 6) AST および ALT 値 : 150 U/L 以下
 - 7) 血清クレアチニン値 : 1.2 mg/dL 以下
 - 8) クレアチンクリアランス : 50mL/min 以上*
- * Cockcroft-Gault 法の推定式を用いるが、実測値がある場合は実測値を優先させる。
- (7) 経口摂取が可能な患者。
- (8) 登録前 28 日 (4 週) 以内の心電図で、臨床的に問題となる異常所見がない患者。
- (9) 本人から文書による同意が得られている患者。

0.4 除外基準

- (1) 肺線維症または間質性肺炎を有する患者(登録前 28 日以内の胸部 X 線等の検査にて確認)。
- (2) 水様性の下痢を有する患者。
- (3) 活動性の感染症 (ウイルス性肝炎は除く) を有する患者 (38°C以上の発熱を認める患者など)。
- (4) 重篤な合併症 (心不全、腎不全、肝不全、出血性の消化性潰瘍、腸管麻痺、腸閉塞、コントロール不良な糖尿病など) を有する患者。
- (5) 中等度以上 (穿刺を必要とするなど) の腹水、胸水を認める患者。
- (6) 中枢神経系への転移を有する患者。
- (7) 活動性の重複癌(同時性重複癌または無病期間が 3 年以内の異時性重複癌)を有する患者。
 ただし、Carcinoma in situ(上皮内癌)および粘膜内癌の病変は活動性の重複癌に含めず、登録可とする。
- (8) フルシトシン、フェニトイン、ワルファリンカリウムを使用している患者。
- (9) 妊娠中または妊娠中の可能性がある、妊娠を希望している、あるいは授乳中である女性。
 パートナーの妊娠を希望する男性。
- (10) 重症の精神障害がある患者。
- (11) 重篤な薬剤性過敏症のある患者。
- (12) その他、医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した患者。

0.5 観察、検査、評価のスケジュール

「検査・観察スケジュール」に従い、評価を行う。血液、生化学検査、および有害事象は、投与開始後 TS-1 通常投与方法群はコース毎、TS-1 隔日投与方法群は 6 週毎の最悪グレードを症例報告書にて報告する。

「検査・観察スケジュール」

	登録時		試験治療中～試験治療中止					中止～追跡終了
	登録前 28日以内	登録前 14日以内	1週	2週	3週	4週	5-6週	
検査時期								-
病変の測定	◎		投与開始後、6週毎に実施(前後1週以内)					増悪以外の中止： 6週毎に検査実施
腫瘍マーカー		◎						増悪による中止： 不要
胸部単純X線等	◎		← 異常が示唆される場合に実施 →					-
心電図	◎		← 異常が示唆される場合に実施 →					-
体重、PS、体温、血圧		◎						-
QOL	治療開始前、治療中止時、治療開始6週後、12週後、24週後、以降24週毎に実施						増悪後も可能な限り実施	
転帰	-	-	最終生存確認日をCRFに記載					半年に一度実施、 イベントがあれば都度
通常投与方法群	4週投与2週休薬						休薬	-
臨床検査・他覚所見		◎	(day1) ◎					-
検査時期の許容期間		登録前14日	投与前日 or 当日	試験治療開始後は2週間に1回以上 検査・観察を実施				-
隔日投与方法群	隔日投与							-
臨床検査・他覚所見		◎	(day1) ◎					-
検査時期の許容期間		登録前14日	投与前日 or 当日	試験治療開始後は2週間に1回以上 検査・観察を実施				-

◎：必須項目

0.6 評価項目

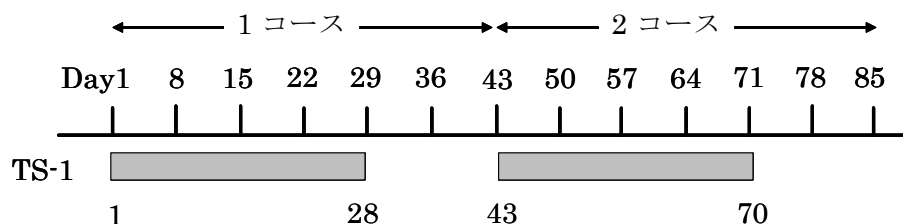
- (1) 主要評価項目：全生存期間 (overall survival, OS)
- (2) 副次評価項目：健康関連 QOL (EQ-5D、EORTC-C30)、無増悪生存期間 (progression-free survival, PFS)、治療成功期間 (time to treatment failure, TTF)、奏効割合 (response rate, RR)、有害事象の発現頻度と程度

0.7 対象 (詳細は「4 対象」を参照)

切除が不能な進行膵癌患者 (局所進行膵癌、再発膵癌を含む)。Performance Status (PS, ECOG scale) が 0-1、年齢 20 歳以上 80 歳未満の患者を適格とし、術前・術後補助化学療法を実施し、最終投与日から 24 週以内に再発した患者は除外する。

0.8 治療

0.8.1 TS-1 通常投与方法群



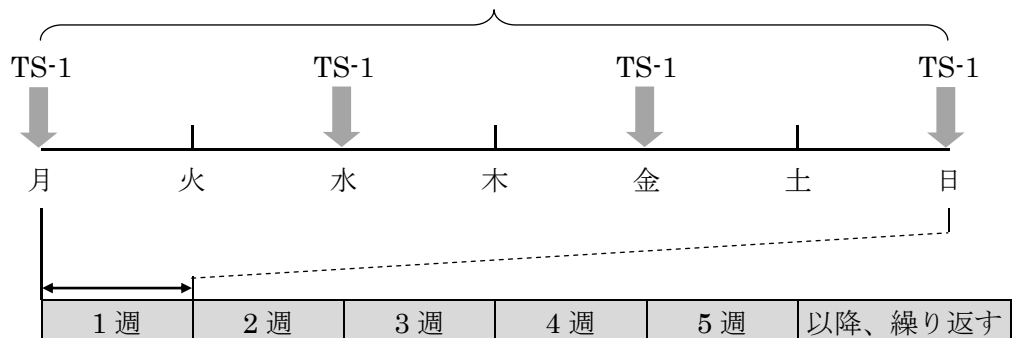
TS-1 は、体表面積およびクレアチニンクリアランスに合わせ規定された 1 日量を「TS-1 初回基準量」から算出し、均等に 2 分割して、朝食後および夕食後に経口投与する。28 日間連日経口投与し、その後 14 日間休薬する。42 日（6 週）を 1 コースとして、プロトコール治療の中止基準（6.4）のいずれかに該当するまで投与を繰り返す。

TS-1 初回基準量

CCr	体表面積	TS-1 投与量 (テガフル相当量)
60mL/min 以上	1.25m ² 未満	80mg/日
	1.25m ² 以上～1.5m ² 未満	100mg/日
	1.5m ² 以上	120mg/日
50mL/min 以上 60mL/min 未満	1.25m ² 未満	50mg/日
	1.25m ² 以上～1.5m ² 未満	80mg/日
	1.5m ² 以上	100mg/日

0.8.2 TS-1 隔日投与方法群

月、水、金、日のいずれかから投与を開始。
以降、月、水、金、日に投与を行う。



TS-1 は、体表面積およびクレアチニンクリアランスに合わせ規定された 1 日量を「TS-1 初回基準量」から算出し、均等に 2 分割して、朝食後および夕食後に経口投与する。月、水、金、日（規定曜日）に投与し、プロトコール治療の中止基準（6.4）のいずれかに該当するまで投与を繰り返す。

TS-1 初回基準量

CCr	体表面積	TS-1 投与量 (テガフルール相当量)
60mL/min 以上	1.25m ² 未満	80mg/日
	1.25m ² 以上～1.5m ² 未満	100mg/日
	1.5m ² 以上	120mg/日
50mL/min 以上 60mL/min 未満	1.25m ² 未満	50mg/日
	1.25m ² 以上～1.5m ² 未満	80mg/日
	1.5m ² 以上	100mg/日

0.9 予定登録症例数と研究期間

予定登録症例数：両群合計 190 例 (TS-1 通常投与法群 60 例、TS-1 隔日投与法群 120 例、
若干の解析除外例の発生を考慮して両群合計 190 例とする)

登録期間：2 年 (2012 年 8 月～2014 年 7 月)

研究期間：4 年 (2012 年 8 月～2016 年 7 月)

追跡期間：2 年 (2014 年 8 月～2016 年 7 月)