

SELECT BC-CONFIRM

selection of effective chemotherapy for breast cancer-confirm



公益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)

転移・再発乳がんに対するアンストラサイクリン系薬剤と ティーエスワンのランダム化比較試験

研究実施計画書

SElection of Effective ChemoTherapy for Breast Cancer-CONFIRM

研究代表者: 向井 博文
国立がん研究センター東病院乳腺・腫瘍内科
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1
PHONE 04-7133-1111
FAX 04-7131-9960
E-mail hrmukai@east.ncc.go.jp

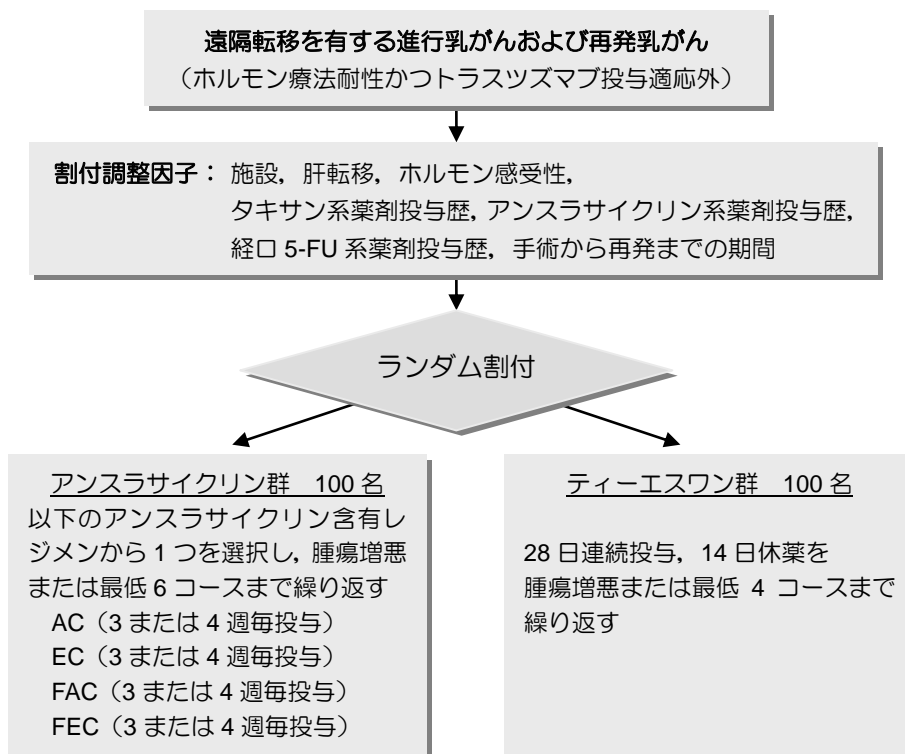
CSPOR データセンター: 大橋 靖雄
東京大学大学院医学系研究科健康科学看護学専攻
〒113-0034 東京都文京区湯島 1-10-5-1F
PHONE 03-3254-8029
FAX 03-5298-8536

原案作成: 2010年 9月10日
独立データモニタリング委員会承認: 2010年 12月 3日
第 1.0 版作成: 2011年 3月 1日
第 1.1 版作成: 2011年 8月 1日
第 1.1.1 版作成: 2012年 5月20日
第 1.2 版作成: 2014年 2月17日

0 概要

0.1 試験デザイン

多施設共同，オープンラベル，ランダム化並行群間比較試験



0.2 目的

- (1) 転移・再発乳癌に対する1次治療として，アンスラサイクリン系薬剤またはティーエスワンを使用した場合，全生存期間においてティーエスワン群がアンスラサイクリン群に比して少なくとも同等以上（非劣性）であることを SELECT BC 試験の結果と比較解析することにより検証する。
- (2) 2群間の有害事象，health-related quality of life（HRQOL），医療経済性を比較する。

0.3 選択基準

- (1) 組織学的に乳癌と診断された女性である（乳癌の組織亜型は問わない）。
乳癌取り扱い規約第16版（3.2 組織学的分類）
- (2) 転移・再発乳癌の診断について，以下のいずれかを満たす。
 - 1) 初診時に手術適応とならない遠隔転移を有する（Stage IV，3.1 臨床病期分類）
 - 2) 治療後（手術およびその前後の治療の後）に遠隔転移にて増悪あるいは再発した乳癌である。ただし，局所再発（術側の上方は鎖骨下縁，下方は肋骨弓，内側は胸骨正中線，外側は広背筋前縁に囲まれた胸壁を指す）は除く。
局所再発でも，びまん性の病変等で手術適応外となる場合は適格とする。
- (3) 少なくとも1個以上の評価可能病変（3.4.1 評価対象病変）がある（大きさは問わない）。

ただし、放射線療法の実施部位は評価可能病変としない。

- (4) 転移・再発乳がんの診断以降、抗悪性腫瘍剤による化学療法を受けていない。
- (5) 年齢が20歳以上、75歳以下である。
- (6) PSが0-1である。
ECOG scale (3.3 Performance Status の評価) による。
- (7) アンスラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤投与歴について、以下のいずれかを満たす。
 - 1) 投与されたことがない。
 - 2) 術前または術後補助化学療法として投与されたことがある場合は、最終投与日より6ヶ月(168日、24週)以上経過している。
- (8) 経口5-FU系薬剤投与歴について、以下のいずれかを満たす。
 - 1) 投与されたことがない。
 - 2) 術前または術後補助化学療法として投与されたことがある場合は、最終投与日より6ヶ月(168日、24週)以上経過している。
- (9) 1コースあたりのアンスラサイクリン投与量が以下に記す範囲で投与可能である。
ただし、生涯の薬剤総投与量上限(ドキシルピシン 500 mg/m²、エピルピシン 900 mg/m²)以下で、今後プロトコール治療6コースを減量せず完遂すると想定して、1コースあたりの投与量を決めること。
 - 1) ドキシルピシン：40-60 mg/m²
 - 2) エピルピシン：60-100 mg/m²
- (10) 先行治療(補助療法を含む)について以下の条件をすべて満たす。
 - 1) ホルモン療法：薬剤最終投与日より7日以上経過している(フルベストラント投与に関しては28日以上)。
 - 2) 放射線療法：最終照射終了後14日以上経過している。
- (11) ホルモン療法に耐性と考えられる以下のいずれかに該当する。
 - 1) 原発病巣または再発病巣の検査において、エストロゲン受容体(ER)およびプロゲステロン受容体(PgR)が陰性である。ただし、原発病巣と再発病巣の両方で検査をしており結果が異なる場合は、再発病巣の結果に従う。
 - 2) 転移・再発後のホルモン療法が無効である。
 - 3) 術後補助ホルモン療法中または最終投与後6ヶ月以内の転移・再発である。
- (12) 臓器機能(登録前21日以内)について、以下の基準をすべて満たす。
 - 1) 好中球数(桿状核球+分節核球) 1,500/mm³以上、または白血球数 3,000/mm³以上
 - 2) 血小板数 100,000/mm³以上
 - 3) 総ビリルビン 施設基準値の2.5倍以下
 - 4) AST(GOT)およびALT(GPT) 施設基準値の2.5倍以下
 - 5) 血清クレアチニン 施設基準値の上限以下
- (13) 心機能について、以下のいずれかを満たす。
 - 1) 心疾患がない：日常生活で疲労、動悸、息切れ、狭心痛を起こさないことが問診により確認できる。

- 2) 心疾患はあるが運動制限を要さず、日常生活で疲労、動悸、息切れ、狭心痛を起こさないことが確認でき、治療中もこの状態が保たれると判断できる。

(14) 同意書 (Appendix A) により、対象者本人から本試験参加への同意が得られている

0.4 除外基準

- (1) HER2 (Her2/neu, Erb B2) 過剰発現を認め、トラスツズマブ (ハーセプチン[®]) 投与の適応と考えられる (HER2 発現状況が不明の場合は除外せず、適格とする)。
すなわち、以下のいずれかに該当する患者は除外する。
原発巣あるいは転移巣のいずれかで、
 - 1) HER2 免疫組織化学検査 (IHC) で「3+」を示す。
 - 2) FISH (fluorescence in situ hybridization) で「陽性 (+)」を示す。
- (2) プロトコール治療の薬剤、およびその溶媒に対する過敏性の既往歴がある。
- (3) 活動性の重複がんを有する (同時性重複がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん)。
ただし、局所治療により治癒と判断される carcinoma in situ (上皮内がんまたは粘膜がん相当の病変) は活動性の重複がんに含まない。
- (4) 脳圧亢進に対する処置や緊急の脳照射を必要とする脳転移がある。
- (5) 広汎な肝転移、または呼吸困難を伴うリンパ管性肺転移がある。
- (6) 評価対象病変が1個のみで、同部位への放射線療法の実施既往がある。
- (7) 緊急の治療を要する胸水、腹水、心嚢液貯留がある。
- (8) 活動性の感染症を合併している。
- (9) 間質性肺炎または肺線維症がある。
- (10) HBs 抗原が陽性である。
- (11) コントロール不良あるいはインスリン治療中の糖尿病の患者である。
- (12) 精神病または精神症状により試験への参加が困難である。
- (13) 妊婦、授乳婦、または妊娠の意思がある。
- (14) その他、医師が本試験の参加を不適切と判断する。

0.5 観察, 検査, 評価のスケジュール
【アンストラサイクリン群 3週投与】

	身長・体重	PS	臨床検査	*1 有害事象	有効性の評価 (画像検査)	*2 追跡調査	生活についての アンケート	投与日からの 経過月数
登録前	○	○	○		○		○	
1コース		○		○				1ヶ月
2コース		○	○	○				2カ月
3コース		○	○	○	○ Day7-22	↑ ○ ↓ 実施予定日の 前後2週間		3カ月
4コース		○	○	○				4カ月
5コース		○	○	○		↑ ○ ↓ 実施予定日の 前後2週間		5カ月
6コース		○	○	○	○ Day7-22			
プロトコール治療後		○		*3 ○	*4 ○	*5 ○	*6 ○	

*1 2コース目からはコース開始当日またはその前日に以下の「コース開始基準」を全て満たすこと
アンストラサイクリン系薬剤群 コース開始基準

- 1) 好中球数 (桿状核球数+分節核球数) $\geq 1,500/mm^3$
- 2) 血小板数 $\geq 75,000/mm^3$
- 3) 前コースで出現した、脱毛以外の非血液毒性がすべて Grade1 以下に回復している
(非血液毒性: CTCAE v4.0「血液/骨髄」区分以外の有害事象)

TS-1 群 コース開始基準

- 1) 好中球数 (桿状核球数+分節核球数) $\geq 1,500/mm^3$
- 2) 血小板数 $\geq 75,000/mm^3$
- 3) 血色素量 $\geq 8.0g/dl$
- 4) 前コースで出現した、非血液毒性 (脱毛・色素沈着を除く) がすべて Grade1 以下に回復している
(非血液毒性: CTCAE v4.0「血液/骨髄」区分以外の有害事象)

*2 登録時と同一手法で実施すること

*3 プロトコール治療後は重大な有害事象 (プロトコール 11.2.3) のみを報告対象とする

*4 PDの判定による有効性評価 (病巣の画像は必須ではない) を継続する

*5 ・2次治療、3次治療報告: 治療終了後1ヶ月以内
・生存報告: プロトコール治療終了後から1年毎

*6 生活についてのアンケート調査 (該当施設のみ): 6, 8, 10, 12ヶ月目、15か月目以降は
3ヶ月毎に生存期間中試験終了まで

【アンストラサイクリン群 4 週投与】

	身長・体重	PS	臨床検査	*1 有害事象	有効性の評価 (画像検査)	*2 追跡調査	生活についてのアンケート	投与日からの経過月数
登録前	○	○	○		○		○	
1コース		○		○				1ヶ月
2コース		○	○	○				2カ月
3コース		○	○	○	○Day15-29		↑ ○ ↓ 実施予定日の 前後2週間	3カ月
4コース		○	○	○				4カ月
5コース		○	○	○			↑ ○ ↓ 実施予定日の 前後2週間	5カ月
6コース		○	○	○	○Day15-29			6カ月
プロトコル治療後		○		*3 ○	*4 ○	*5 ○	↑ ○ ↓ 実施予定日の 前後2週間 *6 ○	

*1 2コース目からはコース開始当日またはその前日に以下の「コース開始基準」を全て満たすこと
アンストラサイクリン系薬剤群 コース開始基準

- 1) 好中球数（桿状核球数+分節核球数） $\geq 1,500/mm^3$
- 2) 血小板数 $\geq 75,000/mm^3$
- 3) 前コースで出現した、脱毛以外の非血液毒性がすべて Grade1 以下に回復している
(非血液毒性：CTCAE v4.0「血液/骨髄」区分以外の有害事象)

TS-1 群 コース開始基準

- 1) 好中球数（桿状核球数+分節核球数） $\geq 1,500/mm^3$
- 2) 血小板数 $\geq 75,000/mm^3$
- 3) 血色素量 $\geq 8.0g/dl$
- 4) 前コースで出現した、非血液毒性（脱毛・色素沈着を除く）がすべて Grade1 以下に回復している
(非血液毒性：CTCAE v4.0「血液/骨髄」区分以外の有害事象)

*2 登録時と同一手法で実施すること

*3 プロトコル治療後は重大な有害事象（プロトコル 11.2.3）のみを報告対象とする

*4 PDの判定による有効性評価（病巣の画像は必須ではない）を継続する

*5 ・2次治療、3次治療報告：治療終了後1ヶ月以内

・生存報告：プロトコル治療終了後から1年毎

*6 生活についてのアンケート調査（該当施設のみ）：6, 8, 10, 12ヶ月目、15か月目以降は3ヶ月毎に生存期間中試験終了まで

【TS-1 群】

	身長・体重	P S	臨床検査	*1 有害事象	有効性の評価 (画像検査)	*2 追跡調査	生活についての アンケート	投与日からの 経過月数
登録前	○	○	○		○		○	
1コース		○	○ 1コース目 のみ Day15 も報告する	○				1ヶ月
2コース		○	○	○	○Day29-43		○ 実施予定日の 前後2週間	2ヶ月 3ヶ月
3コース		○	○	○			○ 実施予定日の 前後2週間	4ヶ月 5ヶ月
4コース		○	○	○	○Day29-43		○ 実施予定日の 前後2週間	6ヶ月
プロトコル治療後		○		*3 ○	*4 ○	*5 ○	*6 ○	

*1 2コース目からはコース開始当日またはその前日に以下の「コース開始基準」を全て満たすこと
アンスラサイクリン系薬剤群 コース開始基準

- 4) 好中球数 (桿状核球数+分節核球数) $\geq 1,500/mm^3$
- 5) 血小板数 $\geq 75,000/mm^3$
- 6) 前コースで出現した、脱毛以外の非血液毒性がすべて Grade1 以下に回復している
 (非血液毒性：CTCAE v4.0「血液/骨髄」区分以外の有害事象)

TS-1 群 コース開始基準

- 5) 好中球数 (桿状核球数+分節核球数) $\geq 1,500/mm^3$
- 6) 血小板数 $\geq 75,000/mm^3$
- 7) 色素量 $\geq 8.0g/dl$
- 8) 前コースで出現した、非血液毒性 (脱毛・色素沈着を除く) がすべて Grade1 以下に回復している
 (非血液毒性：CTCAE v4.0「血液/骨髄」区分以外の有害事象)

*2 登録時と同一手法で実施すること

*3 プロトコル治療後は重大な有害事象 (プロトコル 11.2.3) のみを報告対象とする

*4 PDの判定による有効性評価 (病巣の画像は必須ではない) を継続する

*5 ・2次治療、3次治療報告：治療終了後1ヶ月以内
 ・生存報告：プロトコル治療終了後から1年毎

*6 生活についてのアンケート調査 (該当施設のみ)：6, 8, 10, 12ヶ月目、15か月目以降は
 3ヶ月毎に生存期間中試験終了まで

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：無増悪生存期間（progression-free survival, PFS），治療成功期間（time to treatment failure, TTF），有害事象，HRQOL，医療経済評価

0.7 対象（詳細は「4 対象」を参照）

遠隔転移を有する進行乳がんおよび再発乳がんのうち、ホルモン療法に耐性であり、トラスツズマブ投与の適応とならない患者。visceral crisis（life threatening）と考えられる患者（広汎な肝転移、呼吸困難を伴うリンパ管性肺転移、脳圧亢進を伴う脳転移を有する）は除外する。または経口 5-FU 系薬剤を術後療法として使用し、6ヶ月以内に再発した患者は除外する。Performance Status（PS, ECOG scale）が 0-1 の患者を適格とする。

0.8 治療

1次治療はランダム割付結果に従い、以下の2群のプロトコール治療のうちいずれかを行う。

0.8.1 アンスラサイクリン群

担当医師の裁量により以下から1つを選択し、腫瘍増悪まで、または最低6コースまで繰り返す。術前、術後治療のアンスラサイクリン系薬剤の総投与量を「登録票」および「試験開始時報告書」に報告する。治療開始前に担当医師の裁量により治療レジメンを選択し、1次治療期間中は同一のレジメンを維持する。

担当医師は、患者の生涯の薬剤総投与量上限（ドキソルビシン 500 mg/m²、エピルビシン 900 mg/m²、ピラルビシン 950mg/m²）以下で、今後プロトコール治療6コースを減量せず完遂すると想定して、1コースあたりの投与量を決める。割付時の最大投与許容量を参考値として下記の6つのパターンに分けて記載する。それぞれの薬剤への換算値は各薬剤の添付文書に記載されている生涯の薬剤総投与量の上限を用いて換算した。

●ドキソルビシン（A）の投与歴のある症例が AC、FAC を選択する場合

A				A
術前・術後 最大許容量③	換算量⑥	プロトコール治療		生涯総投与量 上限値
	③×500/500	1コース当たり 最小投与量④	総投与可能量⑤ (④×6)	⑥+⑤
260	260	40	240	500

●ドキシソルピシン (A) の投与歴のある症例が EC、FEC を選択する場合

A E

術前・術後 最大許容量①	換算量②	プロトコール治療		生涯総投与量 上限値
	$a \times 900/500$	1コース当たり 最小投与量③	総投与可能量④ ($c \times 6$)	$b + d$
300	540	60	360	900

●エピルピシン (E) の投与歴のある症例が AC、FAC を選択する場合

E A

術前・術後 最大許容量①	換算量②	プロトコール治療		生涯総投与量 上限値
	$a \times 500/900$	1コース当たり 最小投与量③	総投与可能量④ ($c \times 6$)	$b + d$
468	260	40	240	500

●エピルピシン (E) の投与歴のある症例が EC、FEC を選択する場合

E E

術前・術後 最大許容量①	換算量②	プロトコール治療		生涯総投与量 上限値
	$a \times 900/900$	1コース当たり 最小投与量③	総投与可能量④ ($c \times 6$)	$b + d$
540	540	60	360	900

●ピラルピシン (P) の投与歴のある症例が AC、FAC を選択する場合

P A

術前・術後 最大許容量①	換算量②	プロトコール治療		生涯総投与量 上限値
	$a \times 500/950$	1コース当たり 最小投与量③	総投与可能量④ ($c \times 6$)	$b + d$
494	260	40	240	500

●ピラルピシン (P) の投与歴のある症例が EC、FEC を選択する場合

P E

術前・術後 最大許容量①	換算量②	プロトコール治療		生涯総投与量 上限値
	$a \times 900/950$	1コース当たり 最小投与量③	総投与可能量④ ($c \times 6$)	$b + d$
570	540	60	360	900

2次治療は研究実施計画書に規定したレジメンより選択した化学療法を行う。3次治療以降は規定しない。また、アンスラサイクリン系薬剤の総投与量は、ドキシソルピシン 500 mg/m²以下、エピルピシン

900 mg/m²以下を目安とし、心臓超音波検査などにより心機能を適宜評価することが推奨される。

(1) AC (3 または 4 週毎投与)

ドキソルビシン	40-60 mg/m ²
シクロfosファミド	400-600 mg/m ²

(2) EC (3 または 4 週毎投与)

エピルビシン	60-90 mg/m ²
シクロfosファミド	400-600 mg/m ²

(3) FAC (3 または 4 週毎投与)

フルオロウラシル	500 mg/m ²
ドキソルビシン	40-50 mg/m ²
シクロfosファミド	500 mg/m ²

(4) FEC (3 または 4 週毎投与)

フルオロウラシル	500 mg/m ²
エピルビシン	60-100 mg/m ²
シクロfosファミド	500 mg/m ²

0.8.2 ティーエスワン群

体表面積にあわせて1回 40-60 mg を1日2回、朝夕、28日連続投与、その後14日休薬の6週を1コースとする。腫瘍増悪または最低4コースまで繰り返す。

0.9 予定登録患者数と研究期間

予定登録患者数：アンスラサイクリン群 100名、ティーエスワン群 100名、合計 200名

登録期間：最初の患者登録から 2.5年

研究期間：7年

平均追跡期間は約 4.5年であるが、イベント（死亡）の発現数により決定する。