

研究課題：StageⅢの治癒切除胃癌に対する術後補助化学療法としての

TS-1+Docetaxel併用療法とTS-1単独療法のランダム化比較第Ⅲ相試験

に関する計画書

研究実施責任者

埼玉医科大学総合医療センター消化管・一般外科

持木彫人

1.背景と根拠

1.1対象疾患の背景

がんの統計¹²によると、わが国における胃癌の罹患者数は2007年で117,320人であり、これは癌罹患者全体の16.7%を占め第1位である。近年、食生活の変化や医療の発展などにより、胃癌は罹患者率、死亡率ともに低下傾向を示しているものの、死亡率は2011年の推計では男性は肺癌に次いで2位、女性は大腸癌、肺癌に次いで3位である。胃癌の5年生存率は、胃癌全体では69.1%であるが、病期別にみるとStage I Aで91.8%、Stage I Bで84.6%、Stage IIで70.5%、Stage III Aで46.6%、Stage III Bで29.9%、Stage IVで16.6%と報告されており、病期が上がるにつれて著明に低下する。

1.2本研究の対象の標準治療について

胃癌治療ガイドライン（医師用2010年10月改訂【第3版】）では、治癒手術には『胃の2/3以上切除とD2リンパ節郭清を行う定型手術』と『進行度に応じて切除範囲やリンパ節郭清範囲を変えて行う非定型手術（縮小手術、拡大手術）』があると記載されている。治癒切除後の微小遺残腫瘍による再発予防を目的とした術後補助化学療法は、古くから多くの臨床試験が行われながら確実な延命効果は示されなかったが、2006年、ACTS-GC試験によりTS-1の有効性が示され、T3（SS漿膜下層）N0を除くStage II、Ⅲの胃癌患者に対して、治癒切除後にTS-1の1年間投与がわが国における標準治療となった。このACTS-GC試験の成績は、中間解析の時点で、手術単独群の3年生存率が70.1%であるのに対し、TS-1群は80.1%であり[1]、また、5年追跡結果は手術単独群の5年生存率が61.1%に対してTS-1群は71.7%と良好な成績を示した[2]。

しかしTS-1群の血行性転移の制御が十分でないこと、Stage IIの3年生存率がTS-1群で90.7%と良好であったのに対し、Stage III A、Ⅲ Bはそれぞれ76.2%、64.2%と改善の余地があることが今後の課題とされている[1]。なお、追跡結果によるTS-1群の5年生存率はStage II：84.2%、Stage III A：67.1%、Stage III B：50.2%であった[2]。Stage IIIに対しては、TS-1ベースの併用療法を術後もしくは術前に行うことが、今後の新しい治療戦略になってくると考えられており、術後療法としてのTS-1+CDDP併用療法およびTS-1+Docetaxel併用療法の検討もなされている。

1.3 試験治療(TS-1+Docetaxel)の設定根拠

2011年ASCOにて切除不能進行再発胃癌を対象としたTS-1単独療法とTS-1+Docetaxel併用療法を比較する試験 (STARTtrial : JACCROGC-03試験) の結果が報告されている[3]。その結果、主要評価項目の全生存期間においては、TS-1単独療法に対するTS-1+Docetaxel併用療法の優越性は検証されなかった (TS-1単独療法群のMST : 11.1ヵ月、併用療法群のMST : 13.0ヵ月、HR=0.88(95%CI : 0.735-1.044)) が、副次評価項目であるTimetoProgressionにおいてはTS-1単独療法群の中央値が4.2ヵ月に対し併用療法群の中央値は5.36ヵ月 (HR=0.74、p=0.0004) と統計学的に有意差が観察された。

一方、胃癌術後症例に対するTS-1+Docetaxel併用療法については、九州大学関連施設において実施されたfeasibility試験の結果が報告されている[4]。Stage II、IIIの根治切除例22例を対象として、3週間毎にDocetaxel40mg/m²~30mg/m²をDay1に投与、TS-1を2週間投与1週間休薬し、これを4コース (12週間) 行った後、術後1年までTS-1単独治療 (2週間投与1週間休薬) を続けた。その結果、4コース (12週間) の治療完遂率は68% (15/22) であった。またStage III A、III Bの根治切除例を対象にし、Docetaxel40mg/m²をDay1に投与、TS-1を2週間投与1週間休薬し、これを4コース (12週間) 行った後、術後1年までTS-1単独治療 (4週間投与2週間休薬) を続けたレジメンで行われた大阪消化管がん化学療法研究会 (OGSG) の試験では、最初のTS-1+Docetaxel4コース (12週間) での完遂率は77.4% (41/53) であった[5]。

一方、Kodera[6]らは、術後におけるTS-1+CDDP併用療法のfeasibility試験を行っているが、StageIVの胃癌切除例を対象に、5週間毎にCDDP60mg/m²をDay8に投与、TS-1を3週間投与2週間休薬し、これを5コース行った場合の相対治療強度はTS-1、CDDPともに40%程度と低値であり、胃切除後にTS-1+CDDP併用療法を行うのは困難と結論付けた。また、Takahari[7]らはStageIIIの根治切除例を対象に同一のTS-1+CDDP併用療法を3コース行った後、術後1年までTS-1単独治療 (4週間投与2週休薬) を続ける治療法のfeasibilityを観察した。ここでもTS-1+CDDPを1コース目から使用すると、好中球数減少、食欲不振等の有害事象により2コース目以降の継続が難しいため、試験途中で実施計画書を変更し、1コース目はTS-1単独で行い、2コース目からTS-1+CDDPを投与することとした。その結果、Grade3/4の食欲不振の発生率が28%から8%に減少、悪心も8%から3%に減少し、最終的には3コースの完遂率が57%から81%まで改善している。

これらTS-1+Docetaxel併用療法およびTS-1+CDDP併用療法のfeasibilityの結果より、どちらの治療法もPromisingであるが、JACCROグループではSTARTtrialにてTS-1+Docetaxel併用療法が腹膜転移に良好な成績を示したことより、再発形式として腹膜転移が多い胃癌術後の症例に対して、TS-1+Docetaxel併用療法の評価を行うことを計画した。

なお、本試験ではTakahariらの1コース目をTS-1単独に変更することより継続率が改良したとの報告をもとに、1コース目はTS-1のみを2週間投与1週間休薬することとした。また、TS-1+Docetaxel併用療法は九州大学関連施設試験、OGSG試験よりDocetaxel40mg/m²をDay1に投与、TS-1 (80mg/m²) を2週間投与1週間休薬とするコースを6コース (18週間) 、その後、ACTS-GCと同様のTS-1 (80mg/m²) を、4週間投与2週間休薬を手術1年後まで継続することとした。

1.4 本試験の目的

以上より、今回我々は、StageIIIの治癒切除胃癌を対象とし、TS-1+Docetaxel併用療法のTS-1単独療法

に対する術後補助化学療法としての優越性を検証する。

2.方法

試験の全体的デザイン：中央登録方式を用いた多施設共同による無作為化比較第Ⅲ相試験

対象症例：StageⅢの胃癌治癒切除後の症例

評価項目：

(1) 主要評価項目

3年無再発生存期間 (RFS : Relapse-FreeSurvival)

(2) 副次評価項目

3年、5年全生存期間 (OS : OverallSurvival)

5年無再発生存期間 (RFS)

治療成功期間 (TTF : TimetoTreatmentFailure)

有害事象の発生割合

試験群：

A群：TS-1+Docetaxel併用療法群

B群：TS-1 単独療法群

症例の割付と割付調整因子：

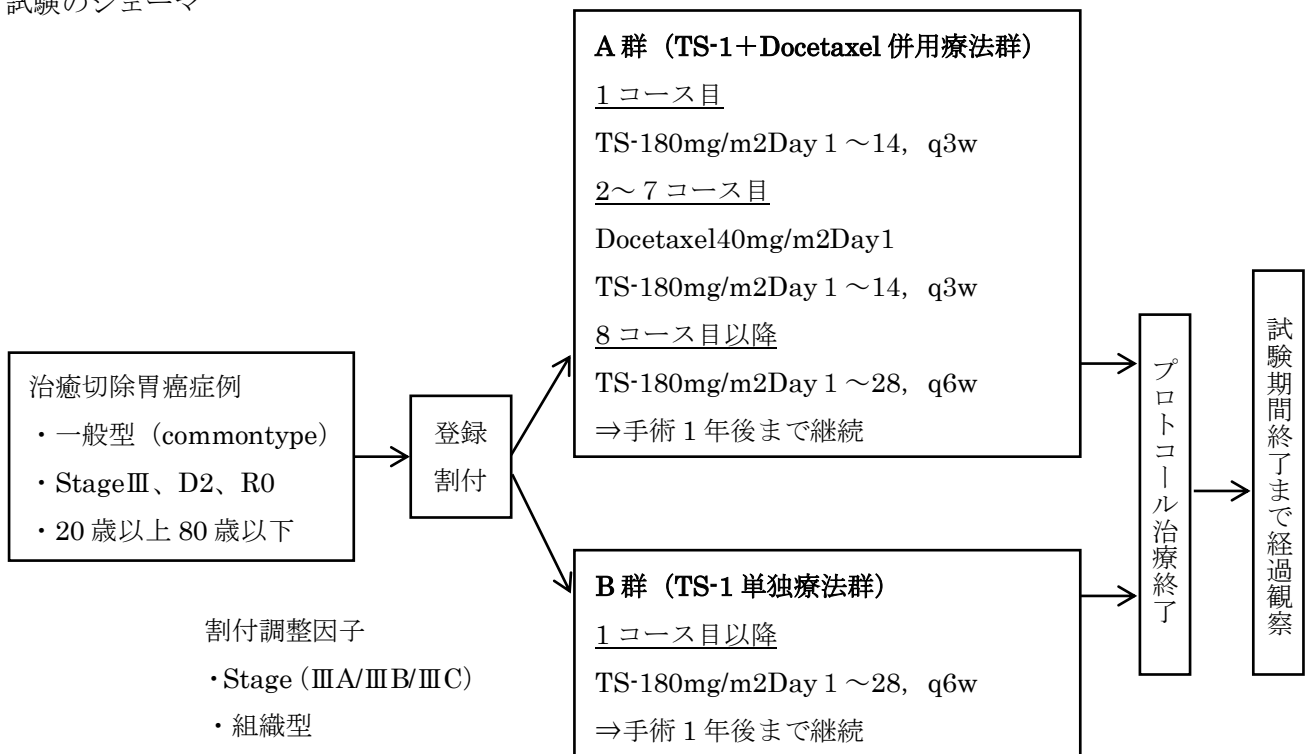
FLADS®システムにおいて、割付調整因子を以下の3つとする最小化法を用い、A群、B群のそれぞれ症例数が1：1になるように、無作為に割り付ける。

割付調整因子：(1) Stage (ⅢA/ⅢB/ⅢC)

(2) 組織型 (分化型/未分化型)

(3) 施設

試験のシエーマ



3. 研究期間

登録機関：倫理委員会承認後～2016年3月

試験期間：倫理委員会承認後～2021年3月

4. 予定症例数

目標集積症例数：1100 例（A 群 550 例、B 群 550 例）

当センター予定症例数：10 例（A 群 5 例、B 群 5 例）

5. 研究の実施場所

埼玉医科大学総合医療センター消化管・一般外科の病棟、外来

6. 被験者の選択基準・除外基準

5.1 選択基準

- (1) 組織学的に確診されたStageⅢA、ⅢB、ⅢC（病理分類）の一般型（CommonType）胃癌症例。
- (2) D2リンパ節切除を受けた症例のうち、癌の遺残が認められないR0手術例。ただし、胃全摘術を施行し、脾摘を伴わなかった症例（リンパ節No10の郭清を省略した症例）も適格とする。
- (3) 肝転移、腹膜転移および遠隔転移がなく、腹腔洗浄細胞診が陰性の症例。
- (4) 登録時年齢が20歳以上80歳以下の症例。
- (5) PS（ECOG）が0あるいは1である症例。
- (6) 原疾患に対する手術後6週以内（手術日を0日として、手術後42日以内）で経口投与可能な症例。
- (7) 対象疾患に対して手術以外の前治療（放射線療法、化学療法など）が行われていない症例。
- (8) 登録前14日以内（登録日2週間前の同一曜日の検査は可）の臨床検査により主要臓器機能が保持されている症例。

①白血球数：施設基準値下限あるいは4,000/mm³以上12,000/mm³以下

②好中球数：1,500/mm³以上

③血小板数：10.0×10⁴/mm³以上

④ヘモグロビン：9.0g/dL以上

⑤血中ビリルビン：1.5mg/dL以下

⑥AST：100IU/L以下

⑦ALT：100IU/L以下

⑧血清クレアチニン：1.2mg/dL以下

⑨クレアチニンクリアランス：50mL/min以上

- (9) 患者本人から文書による同意が得られている症例。

5.2 除外基準

- (1) 同時性、異時性の重複がん/多発がんを有する症例。ただし、以下の場合は適格とする。
 - ・ 同時性、異時性の重複がんであっても、子宮頸癌のcarcinomainsituの場合あるいは大腸の focalcancerinadenomaの場合

・異時性多発がん（胃癌の既往）であっても、既往病変が「胃癌治療ガイドライン【第3版】」に従った適応条件を満たし、内視鏡的粘膜切除が行われていた場合

- (2) 重篤な術後合併症（重篤な術後感染症、縫合不全、消化管出血など）を有する症例。
- (3) 重篤な合併症（腸管麻痺、腸閉塞、間質性肺炎または肺線維症、コントロールが困難な糖尿病、コントロール不良の高血圧症、心不全、腎不全、肝硬変、肝不全など）を有する症例。
- (4) 活動性の感染症を有する症例。【Docetaxelの投与禁忌】
- (5) HBs抗原陽性またはHCV抗体陽性の症例。
- (6) ステロイド剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）をうけている症例。
- (7) 下痢（水様便）を有する症例。
- (8) 重篤な薬物アレルギーを有する症例。
- (9) 薬物アレルギーにより、ヨード系薬剤、ガドリニウム系薬剤の両者とも使用できない症例。
- (10) フルシトシンを服用中である症例。【TS-1の投与禁忌】
- (11) ワルファリンカリウムの内服を必要とする症例。
- (12) 妊婦あるいは妊娠している可能性のある女性、パートナーの妊娠を希望する男性。
- (13) その他、試験責任医師または分担医師が本試験の登録には不相当と判断した症例。

7.被験者に同意を求める方法

本試験は、ヘルシンキ宣言（平成20年10月改定（ソウル））、および「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年7月31日厚生労働省）に則って実施する。

試験責任医師または分担医師は、患者に対し、十分な理解が得られるよう、必要な事項を記載した説明文書を提供し、その内容を文書および口頭で詳しく説明を行う。患者が質問する機会と、研究に参加するか否かを判断するのに必要な時間を与えた上で、参加について同意を得る。患者本人が自由意志で試験参加に同意した場合、規定の同意文書もしくは当施設で承認を得た書式の本試験の同意文書に、説明を行った医師の氏名、説明を受け同意した患者本人の氏名を、同意した日付とともに各々が記入する。試験責任医師または分担医師は、署名済み同意文書の写しを患者に手渡す。

8.期待される利益及び不利益

予想される利益：TS-1単独群の症例については標準治療が実施されることになるため本試験参加による利益は特にないが、TS-1+Docetaxel併用療法の症例については、TS-1単独群以上の治療効果（再発抑制効果）が得られる可能性が考えられる。

予想される不利益と危険：本試験で用いられている薬剤はいずれも胃癌に対する保険適応承認が得られているものであり、その保険の適応範囲内で使用される治療法である。また、被験者の試験期間中の薬剤費を含む診療費は全て被験者の保険及び一部自己負担によって支払われるため、経済上の利益はない。TS-1+Docetaxel併用療法群の症例については、単独群以上に高い有害事象の発現が想定され、場合によっては治療関連死に至ることも予想される。また、全ての患者にDocetaxelの上乗せ効果が得られるわけではないので、経済上の不利益を被る可能性がある。

9.有害事象への対応

本試験の参加により、有害事象が発生する可能性がある。有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じた場合には、試験責任医師または分担医師および実施医療機関は、適切な治療その他必要な措置を含めた最善の処置を行う。

なお、本試験で用いる薬剤は胃癌に対して保険適応が認められている薬剤であることから、万一健康被害が生じた場合には必要な治療を含めた最善の処置を行うが、その治療等は保険診療により行われ被験者には健康保険で定められた自己負担が伴う。補償のための保険はなく、お見舞い金や各種手当てなどの金銭による補償も行わない。

10.費用負担について

本試験に関する医療費は全て通常健康保険の範囲内で行われ、臨床試験期間中の投薬、観察、検査、その他の使用薬剤等にかかる費用の被験者の自己負担分は、被験者が支払うものとする。

11.個人情報の取扱い

試験責任医師または分担医師が症例報告書および有害事象やその他の関連データを当該医療機関外に提供する場合、被験者データのやりとりは匿名化された症例番号を用いるなどの方法によって行われる。匿名化はデータマネージャーの資格を有する医局秘書(小山覚巳)が准教授(石橋敬一郎)の監督のもとで行い、対応表はインターネットに接続されていない消化管・一般外科のコンピューター内に保管される。匿名化されたデータベースは解析時を除き、当院の個人情報保護責任者である 病理部 田丸淳一教授のもとで厳重に管理される。

被験者の氏名がGC-07試験事務局、JACCRO試験事務局に知られることはなく、登録被験者の同定や照会は、登録時に発行される症例番号を用いて行う。本試験ではインターネットを介して登録・報告を行う方式を採用しており、通信プロトコールはSSLによって暗号化され、データの取り扱いなど、プライバシーの保護は、十分配慮されている。また、病院外に提出される症例報告書等では、個人情報保護のために最大限の努力をする。

本試験結果が公表される場合にも、症例を特定できる情報を含まないこととし、被験者の身元の秘密を保全する。また、本実施計画書で規定した以外の目的に、本試験で得られた症例のデータを使用しない。

12.利益相反

本試験では、特定非営利活動法人日本がん臨床試験推進機構（JACCRO）の資金により、JACCROが実施するものである。

13.試料の取扱い

本試験では、試料の扱いはない。

14.期待される成果、医学上の貢献の予測について

StageⅢ胃癌の術後補助化学療法の治療選択における、医師・コメディカルや患者に対する本邦での貴重なエビデンスとなりうる。

15.知的財産権

本試験の成果は、JACCROに帰属するものとする。

本試験によって得られた成果は結果の如何を問わず公表される。

結果の公表にあたっては、試験参加施設の共同発表として報告する。研究代表者、統計解析責任者（分担者）、企画推進委員、症例登録のあった参加施設の研究者の連名とする。研究代表者は、企画推進委員および統計解析責任者（分担者）と協議して論文著者を選出する。筆頭著者は症例登録が一番多かった医師（試験責任医師または分担医師）および参加施設を考慮して選出する。学会発表も先に準じて症例登録の多い順に行うものとする。

16.研究代表者、当センター研究責任者・実施者

<研究代表者>

名古屋大学大学院医学系研究科消化器外科学 教授 小寺泰弘

岐阜大学大学院腫瘍制御学講座腫瘍外科学分野 教授 吉田和弘

<当センター研究責任者>

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 教授 持木彫人（実施責任者）

<研究実施者>

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 教授 石田秀行

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 准教授 熊谷洋一

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 講師 福地稔

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 助教 傍島潤

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 助教 石畝亨

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 助教 松澤岳晃

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 助教 鈴木興秀

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 助教 幡野哲

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 助教 今泉英子

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 助教 小野澤寿志

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 助教 渡辺雄一郎

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 助教 田島雄介

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 助教 近範泰

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 助教 牟田優

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 助教 村田知洋

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 助教 柴田和恵

参考文献

- 1) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii W, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357: 1810-1820.
- 2) Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4387-4393.
- 3) Kim YH, Koizumi W, Lee KH, Kishimoto T, Chung HC, Hara T, et al. Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1 plus docetaxel(DOC) in the treatment for advanced gastric cancer(AGC): The START trial. *J Clin Oncol* 2011; 29 (suppl4, abstr7).
- 4) Emi Y, Orita H, Yamamoto M, Sadanaga T, Kusumoto T, Takahashi I, et al. Feasibility of adjuvant S-1 plus docetaxel against stage II-III gastric cancer following R0 resection in gastrectomy. *EJC Supplement* 2009 ;7 :372 (abst6536).
- 5) Matsuyama J, Tamura S, Fujitani K, Kimura Y, Tsuji T, Iijima S, et al. Phase II feasibility study of adjuvant S-1 plus docetaxel for stage III gastric cancer patients after curative D2 gastrectomy (OGSG0604). *J Clin Oncol* 2012; 30 (suppl4, abstr108).
- 6) Kodera Y, Ishiyama A, Yoshikawa T, Kinoshita T, Ito S, Yokoyama H, et al. A feasibility study of postoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin (CDDP) for gastric carcinoma (CCOG0703). *Gastric Cancer* 2010; 13: 197-203.
- 7) Takahari D, Hamaguchi T, Yoshimura K, Katai H, Ito S, Fuse N, et al. Feasibility study of adjuvant chemotherapy with S-1 plus cisplatin for gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67 :1423-8.