

## 総括報告書

### JCOG0805:「進行胆道癌を対象としたゲムシタビン+S-1 併用療法と S-1 単剤療法のランダム化第 II 相試験」

2012 年 4 月 27 日

研究事務局: 森実千種 (国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科)

研究代表者: 奥坂拓志 (国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科)

グループ代表者: 古瀬純司 (杏林大学医学部内科学腫瘍内科)

#### 0. 試験概要

##### 試験の目的:

化学療法施行歴がない切除不能・再発胆道癌患者(肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌)を対象として、ゲムシタビン(GEM)とS-1の併用療法とS-1単独療法の有効性と安全性をランダム化第II相試験で検討し、より有望な治療法を選択する。

##### 対象:

- 組織学的に証明された再発もしくは切除不能胆道癌(肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌)。胆道癌に対する治療歴(手術、減黄術は除く)がない。Performance Status(ECOG)が0、1のいずれか。20歳以上79歳以下

##### 治療の概要:

A群(GEM+S-1併用療法): GEM: 1,000 mg/m<sup>2</sup>(day 1, 8)、S-1: 60-100 mg/day(day 1-14)、3週1コース

B群(S-1単剤療法): S-1: 80-120 mg/day(day 1-28)、6週1コース

両群ともプロトコール治療中止規準に該当するまで治療を継続する。

##### エンドポイント:

Primary endpoint : 全生存期間(1年生存割合)

Secondary endpoints: 無増悪生存期間、奏効割合(測定可能病変を有する患者のみ)、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

予定登録数: 100名、登録期間: 2年、追跡期間: 登録終了後1年

#### 1. 背景

本試験は、進行胆道癌の予後改善を目指して計画された。計画当時、進行胆道癌に対する標準治療は確立されておらず、GEM単剤療法がみなし標準と考えられていた。英国を中心に行われたGEM単剤とゲムシタビン+シスプラチン併用療法(GC療法)のランダム化第II相試験(ABC-01試験)の結果が2006年に学会報告された。その結果は、GEM単剤群(44名)とGC療法群(42名)でそれぞれ、奏効割合は15.2%と24.3%、無増悪生存期間中央値は4.0か月と8.0か月、6か月無増悪生存割合は47.7%と57.1%であった。これを受けてGEM単剤群とGC療法群のいずれがより有効かを検証する第III相試験であるABC-02試験が当時(2008年)進行中で、その結果GC療法の有用性が示された場合は胆道癌の標準治療が誕生する、という状況であった。

一方、日本で行われた進行胆道癌に対するS-1単剤療法の第II相試験では比較的良好な有効性が示された(後期第II相試験の結果: 奏効割合35%[14/41]、無増悪生存期間中央値が3.7か月、生存期間中央値9.4か月、1年生存割合32.5%)。また、胆道癌ではGEMと5-FU系薬剤の併用療法で比較的良好な有効性が報告されてきており、膵癌でもGEM+S-1併用(GS)療法で有望なデータが報告されていた。

以上の背景から、将来、第Ⅲ相試験を行う際の試験治療としてGS療法とS-1単剤療法のうち、より有望なレジメンを選択することを本試験の目的とし、選択デザインのランダム化第Ⅱ相試験を計画した。decision ruleは「全適格例を対象として、プライマリーエンドポイントである1年生存割合の点推定値を求め、上回っている治療法をより有望な治療法であると判断する」とした。サンプルサイズ設定は以下の通りである。両群の真の1年生存割合を少なくとも30%と想定し、良好な群の真の1年生存割合がこれを10%以上、上回る場合に、真に良好な治療群を85%以上の確率で正しく選択するために必要な適格患者数をSimonの選択デザインで計算すると1群49名となった。不適格患者を見込み、1群50名、両群で100名を予定登録数とした。

なお、両群の重篤な有害事象発生が同等であることを見込んで試験デザインは設定したが、明らかに一方の試験群で重篤な有害事象発生割合が高いことが観察された場合には試験デザインの変更を検討することとした。重篤な有害事象発生割合として、治療関連死亡、Grade 4の好中球減少を伴う感染、Grade 4の非血液毒性の発生頻度を評価することとした。両群それぞれ20名以上登録された以降に行われるモニタリングでのモニタリングレポートにて両群の安全性を検討し、A群の重篤な有害事象発生割合が20%以上かつB群の2倍以上の発生割合である場合、明らかにA群の毒性が強いと判断し、毒性に応じたマージンを用いたdecision ruleへの変更を検討する方針とした。

なお、本臨床試験の試験デザインについてはJpn J Clin Oncol 2010;40(12)1189-1191で報告している。

## 2. 試験経過

2009/2/4より登録を開始し、74名が登録された2009年度後期モニタリングにて、重篤な有害事象発生割合を比較検討した。プロトコルで定義された重篤な有害事象はA群3名、B群5名と、両群で大きな差を認めなかったため、毒性に応じたマージンを用いたdecision ruleの変更は必要無いことが確認され、登録が継続された。2010/4/23までに101名の患者が登録され登録終了となった。2011/4/25を追跡終了日とし、最終解析が行われた。

プロトコル改訂は1回行われ、その内容は以下のとおりである。

第1回改訂(2010/2/10承認):

両群のコース開始規準、休止規準に項目を追加、A群減量規準判断の判定説明文を追加、他。

## 3. 登録状況

登録ペースは当初の予定を大幅に上回り、登録完了は2011年2月を見込んでいたが、2010年4月に登録が完了した。施設別の患者登録数は、神奈川県立がんセンターが14名で最も多く、国立がん研究センター中央病院が13名、国立がん研究センター東病院が12名でこれに続いた。なお本試験は参加した全施設から1例以上の登録があった。登録集積ペースが当初の予定を大幅に上まわったのは、本試験と競合する他の試験が無かったためと考えるが、進行胆道癌を対象に行ったJCOG肝胆膵グループ初の試験であったため、集積能力を過小評価していた可能性も考えられる。

不適格と判定した患者はいなかったが、1名、登録後5日目に病理組織診断により充実腺癌であることが判明し、適格性の検討を行った結果、適格(治療対象外)と判定した。その他、誤登録や重複登録など、登録上の問題はなかった。

## 4. 背景因子

PS0が76名、PS1が25名、胆嚢癌38名、肝内胆管癌35名、肝外胆管癌20名、乳頭部癌8名、切除不能胆道癌76名、再発胆道癌25名であった。当初見込んだ対象集団との乖離は見られなかった。また、両群間の患者背景の差は少なく、両群の比較可能性は担保されていると考えられた。

## 5. 治療経過

観察期間中(A群:8コース、B群:4コース)の治療終了理由は、「プロトコル治療無効」がA群で

9名、B群で33名、「有害事象による中止」がA群で4名、B群で3名、「有害事象との関連が否定出来ない患者拒否」がA群で5名、B群で2名であった。

観察期間終了後の中止理由(追跡調査より)は、「プロトコール治療無効」がA群で22名、B群で11名、「有害事象による中止」がA群で3名、B群で0名、「有害事象との関連が否定出来ない患者拒否」がA群で3名、B群で0名であった。「治療期間中の死亡」がA群で1名、B群で0名であった。dose intensityの中央値は、A群のS-1で258.8(mg/m<sup>2</sup>/wk)、GEMで641.5(mg/m<sup>2</sup>/wk)、B群のS-1で358.3(mg/m<sup>2</sup>/wk)であった。これらの結果は想定範囲内であった。

## 6. プロトコール遵守

化学療法に関する逸脱は、A群:20名、33件(うち臨床的に妥当7件、やむを得ない5件)、B群:12名、17件(うち臨床的に妥当1件、やむを得ない1件)、効果判定に関する逸脱はA群で7名、B群で7名であった。化学療法に関する逸脱のうち頻度が高かったのは、患者都合や祝日などによるコース開始規準不遵守であり、A群6名(7件)、B群3名(3件)であった。その他の逸脱も安全性や有効性に直接影響すると考えられるものはなかった。「臨床的に妥当」と「やむを得ない」を除いた逸脱は両群間で大きな差は無いと考える(A群/B群:21件/15件)。

## 7. 安全性

Grade3-4の血液毒性(A群/B群)は、白血球29.4%/2.0%、ヘモグロビン11.8%/4.0%、血小板11.8%/4.0%、好中球60.8%/4.0%とA群で高頻度であった。Grade3-4の主な非血液毒性は、総ビリルビン9.8%/14.0%、ALP7.8%/14.0%、AST11.8%/14.0%、ALT13.7%/12.0%、疲労7.8%/4.0%、皮疹9.8%/2.0%、食欲不振7.8%/6.0%、粘膜炎-口腔5.9%/0%、GG0-2の好中球減少を伴う感染-胆管7.8%/12.0%であった。

治療関連死亡(TRD)はA群で2名(心筋梗塞で最終治療日から1日目で死亡、肺炎で最終治療日から13日目に死亡)認められた。効果・安全性評価委員会では、いずれも有害事象(AE)とプロトコール治療との因果関係はpossibleと判定された。その他、プロトコール治療中および最終プロトコール治療日から30日以内の死亡はA群で1名(左癌性胸膜炎の増悪)、B群で1名(突然死、死因不明)認められたが、いずれもAEとプロトコール治療との因果関係はunlikelyと判定された。

観察期間中に観察されたGrade4の非血液毒性はA群で2名(低ナトリウム血症:probable、脳虚血:unlikely)、B群で5名(アミラーゼ上昇:unlikely、ALP上昇:unlikely、AST上昇:probable、心臓虚血/心筋梗塞:possible、G0-2の好中球減少を伴う感染-胆管+播種性血管内凝固症候群(DIC):not related)認められた。

セカンダリーエンドポイントに設定されていた、重篤な有害事象の発生割合についての考察は以下の通り。

全治療患者101名の重篤な有害事象はA群で治療期間中または治療終了後30日以内死亡3名、プロトコール治療との因果関係があるGrade4の非血液毒性1名(合計4名:7.8%)、B群で治療期間中または治療終了後30日以内死亡1名、プロトコール治療との因果関係があるGrade4の非血液毒性2名(合計3名:6.0%)であった。以上より、最終解析においても、両群の重篤な有害事象発生割合の点推定値に大きな差を認めておらず、試験デザインの変更は必要ない事が確認された。

なお、報告義務のある有害事象はすべて報告されている。

## 8. 有効性

1年生存割合はA群:52.9%(95%信頼区間38.5-65.5%)、B群:40%(26.5%-53.1%)であった。生存期間中央値はA群:12.5か月、B群:9.0か月(HR0.859,95%CI:0.543-1.360,p=0.52)であり、無増悪生存期間中央値はA群:7.1か月、B群:4.2か月(HR0.437,95%CI:0.286-0.669,p<0.0001)であった。奏効割合はA群36.4%、B群17.4%であった。プロトコールでは、施設以外の割付調整因子と治療法を

共変量として含めた Cox の比例ハザードモデルを用いた群間のハザード比とその 95%信頼区間を求め、1 年生存割合の点推定値による判断との乖離がないことを確かめる方針としていた。実際に行われた Cox 回帰による A 群の B 群に対する HR と 95%CI は 0.753(0.472 - 1.202)と A 群の方が良好で、主たる解析の結果を支持するものであった。

## 9. 考察

本試験のプライマリーエンドポイントである 1 年生存割合の点推定値は A 群が上回っていた。また、セカンダリーエンドポイントである、無増悪生存期間、奏効割合ともに、A 群が良い傾向を示した。安全性に関しては、Grade 3 以上の血液毒性は A 群で高頻度に認められたものの、非血液毒性では大きな差を認めておらず、両群とも許容範囲内である。また、重篤な有害事象発生割合においても事前に定めた以上の差は無かった。以上の結果より、GS 療法がより有望な治療であると判断した。

次に、引き続き行う第 III 相試験の標準治療について考察する。ABC-01 試験に引き続いて行われていた進行胆道癌に対する GEM 単剤療法と GC 療法の多施設共同ランダム化比較第 III 相試験(ABC-02 試験)の結果は本試験の最終解析の時点ですでに報告されている。プライマリーエンドポイントである全生存期間は GEM 単剤群で 8.1 か月、GC 療法群で 11.7 か月( $p=0.002$ )、ハザード比 0.64 (95%CI: 0.52-0.80)であった。また、国内でも GEM 単剤療法と GC 療法のランダム化第 II 相試験(BT22)試験が行われ、ABC-02 試験を支持する試験結果が得られたため、現在国内外共に進行胆道癌に対する標準治療は GC 療法である。

本試験を施行中にも進行胆道癌の予後改善を目指して様々な細胞障害性薬剤や分子標的薬の治療開発が試みられたが、今もなお、標準治療である GC 療法を凌駕する治療法は報告されておらず、本邦で実施する第 III 相試験における試験治療として GS 療法以上に有望な治療は存在しない。以上より、GC 療法と GS 療法を比較する第 III 相試験を今後計画するのは妥当といえる。

安全性においては、全体の有害事象発生割合も A 群、B 群とも許容範囲内と考えられた。しかし、AE とプロトコル治療との因果関係が possible と判定された治療関連死亡が A 群で 2 名報告されているため、引き続き重篤な有害事象の発生には注意が必要である。また、両群とも、G0-2 の好中球減少を伴う感染-胆管が報告されており、B 群では DIC に至った例もあるため、胆道癌における全身化学療法中は胆道感染に細心の注意を払う必要がある。

## 10. 結論と今後の方針

本試験の結果、進行胆道癌に対して GS 療法は S-1 単剤療法よりも有望な治療であり、次に行われる第 III 相試験の試験治療として適切なレジメンといえる。この結果を受け、現在 JCOG 肝胆膵グループにおいて GC 療法と GS 療法を比較する第 III 相試験を計画中である(JCOG1113)。

## 11. その他の考察

進行胆道癌に対してコンセンサスが得られた予後因子は確立していない。今まで予後との関連が示唆されている因子は、原発部位(胆嚢 vs. それ以外)、原発臓器切除(有 vs. 無)である。本試験においても胆嚢癌の生存期間中央値は 7.9 か月、胆嚢癌以外では 15 か月と、胆嚢癌の予後は特に不良であった。追加解析として JCOG0805 に登録した 101 名を対象とした Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析においても、原発巣が胆嚢であることは独立した予後不良因子であることが示唆された[原発巣胆嚢(vs. 胆嚢以外)HR: 2.42, 95%CI 1.47-4.00]。また、BT22 試験では原発臓器の無い患者(原発巣の切除歴がある患者)で予後が良好な傾向があり、JCOG0805 でも多変量解析の結果で同様の傾向を認めた[切除歴あり(vs. なし)HR: 0.671 95%CI 0.36-1.30]。

JCOG0805 は前向き臨床試験のデータではあるものの、本試験は phase II であり予後因子の解析には十分な患者数ではないため、今回得られた多変量解析の結果も信頼度が十分高いとは言えない。今後、さらなるデータの蓄積により予後因子の同定が必要である。

以上