総括報告書

作成日: 2023年12月18日

JCOG1314 :「切除不能または再発食道癌に対する CF(シスプラチン＋5-FU)療法と bDCF (biweeklyドセタキセル＋CF)療法のランダム化第 III 相比較試験」

研究代表者(研究代表医師)	氏名 坪佐恭宏	所属 静岡県立静岡がんセンター
研究事務局	氏名 對馬隆浩/廣中秀一	所属 静岡県立静岡がんセンター/杏林大学医学部
グループ代表者	氏名 竹内裕也	所属 浜松医科大学医学部

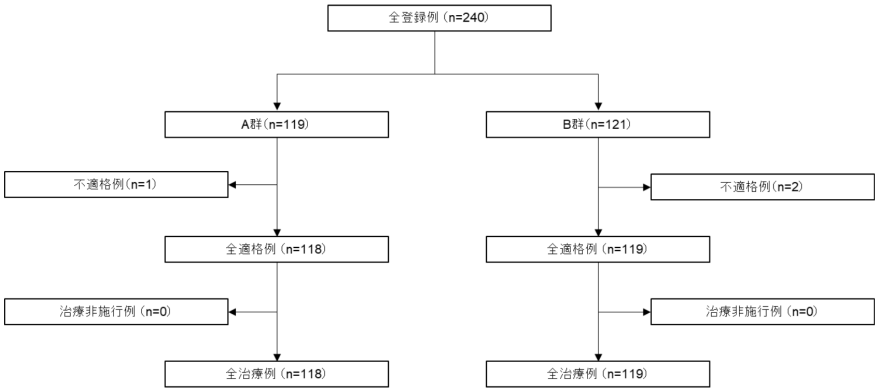
1 臨床研究の名称等

実施計画の実施計画番号	jRCTs031180143
研究名称	JCOG1314:切除不能または再発食道癌に対するCF(シスプラチン＋5-FU)療法とbDCF(biweeklyドセタキセル＋CF)療法のランダム化第III相比較試験
平易な研究名称	JCOG1314:切除不能または再発食道癌に対するCF療法とbDCF療法のランダム化第III相試験
認定臨床研究審査委員会の名称(認定番号)	国立研究開発法人国立がん研究センター東病院臨床研究審査委員会(CRB3180009)

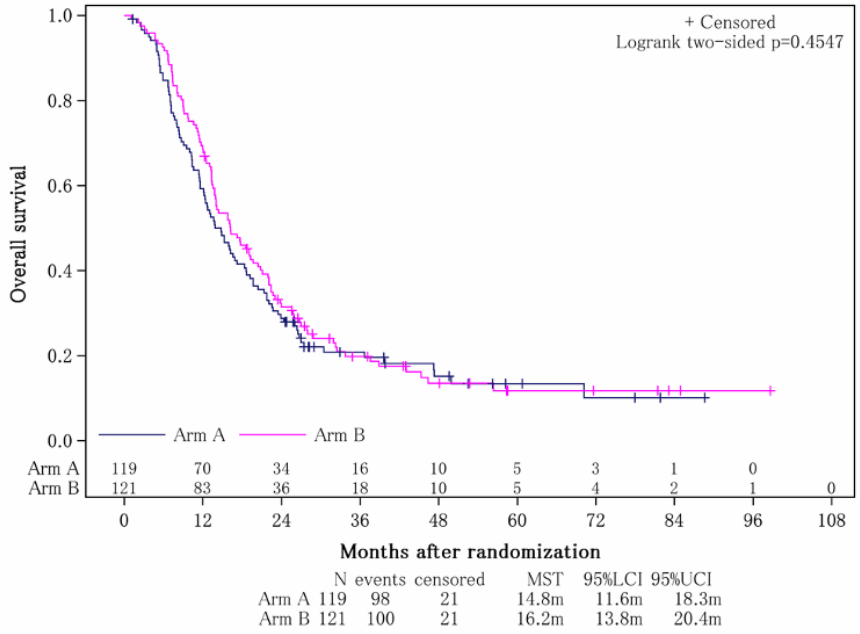
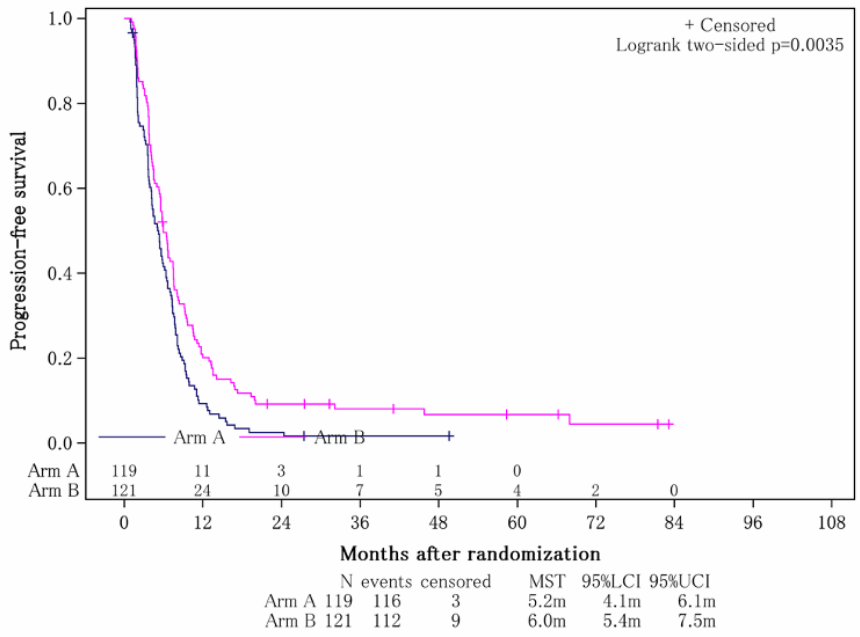
試験概要	目的 切除不能または再発食道癌における標準治療であるCF(シスフプラチン＋5-FU)療法に対する、bDCF(biweeklyドセタキセル＋シスプラチン＋5-FU)療法の全生存期間における優越性を検証する。 対象 1) 原発巣が、頸部食道・胸部食道・食道胃接合部(UICC-TNM 第 7 版)のいずれかに存在する 2) 病理組織学的に扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、腺癌、類基底細胞癌のいずれかと診断されている 3) 登録時に切除不能または再発食道癌と診断され、根治的治療(手術、放射線治療、化学放射線療法)の適応がない 4) 登録日の年齢が 20 歳以上、75 歳以下 5) PS(ECOG)が 0 または 1 である 6) 登録時に症状のある骨転移・脳転移を有さない 7) 登録時に大量胸水(左右どちら一方の胸腔の 1/2 以上を占める)、または大量腹水(骨盤腔から上腹部に連続する)を有さない 8) 測定可能病変の有無は問わない 9) 食道癌に対する前治療歴を有する場合は以下の 1、2 のいずれかを満たすこと 1. 術前化学療法(CF 療法もしくは DCF 療法)、または術後化学療法(CF 療法)のいずれかの前治療歴を有する場合、以下の i)-iii) のすべてを満たす i) 補助療法投与終了後 24 週以降の再発でてある ii) 有害事象または患者拒否により前治療が中止されていない、かつ前治療の効果が増悪と判断されていない iii) 前治療におけるシスプラチンの総投与量が 210 mg/m^{2}を超えない

	2. 術前化学放射線療法、根治的化学放射線療法、または放射線単独療法のいずれかの前治療歴を有する場合、以下の i)-iv) のすべてを満たす i) 照射範囲に肺が含まれる場合、放射線治療終了から試験登録日まで 52 週以上が経過している ii) 前治療開始日から登録日までに Grade 2 以上の放射線肺臓炎の既往を有さない iii) 有害事象または患者拒否により前治療が中止されていない、かつ前治療の効果が増悪と判断されていない iv) 前治療におけるシスプラチンの総投与量が 210 mg/m^{2}を超えない 10) 主要臓器機能が保たれている 11) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている 治療 A 群: CF 療法(4 週毎に繰り返す):CDDP 80 mg/m^2(day 1)、5-FU 800 mg/m^2 (day 1-day 5) B 群: bDCF 療法(4 週毎に繰り返す):DOC 30 mg/m^2(day 1、day 15)、CDDP 80 mg/m^2(day 1)、5-FU 800 mg/m^2(day 1-day 5) エンドポイント primary endpoint:全生存期間 secondary endpoints:無増悪生存期間、奏効割合、術後合併症、有害事象 登録数・研究期間 予定登録数: 240 人、予定登録期間: 4.5 年→6.5 年→7 年、追跡期間: 登録終了後 1.5 年→2 年

2 臨床研究結果の要約

観察期間終了日	2023年9月14日
Completion date	14th September 2023
実施症例数	240例
Result actual enrolment	240 patients
臨床研究の対象者の背景情報	A 群(CF 療法)に 119 例、B 群(bDCF 療法)に 121 例が登録された。A 群/B 群それぞれの患者背景は、年齢中央値(範囲):64 歳(47–75 歳)/65 歳(44–75 歳)、PS 0:89 例/83 例、PS 1:30 例/38 例、男性:106 例/106 例、女性:13 例/15 例、切除不能食道癌:80 例/76 例、再発食道癌:39 例/45 例であった。割付調整因子である転移臓器個数について登録後に一部誤りを認めたが、修正後データは A 群/B 群で 1 個:52 例/50 例、2 個以上:67 例/71 例であり、両群間に明らかな偏りを認めなかった。
Baseline Characteristics	<table><tr><th></th><th></th><th colspan="2">Arm A (n=119) n (%)</th><th colspan="2">Arm B (n=121) n (%)</th></tr><tr><td>Age</td><td>median [range] (years)</td><td colspan="2">64 [47-75]</td><td colspan="2">65 [44-75]</td></tr><tr><td>Sex</td><td>Male/Female</td><td>106/13</td><td>(89/11)</td><td>106/15</td><td>(88/12)</td></tr><tr><td>ECOG PS</td><td>0 / 1</td><td>89/30</td><td>(75/25)</td><td>83/38</td><td>(69/31)</td></tr><tr><td>Disease status</td><td>Metastatic / Recurrent</td><td>80/39</td><td>(67/33)</td><td>76/45</td><td>(63/37)</td></tr><tr><td>Metastatic organs</td><td>1/≥2</td><td>52/67</td><td>(44/56)</td><td>50/71</td><td>(41/59)</td></tr><tr><td>Histology</td><td>SCC/AC</td><td>116/3</td><td>(97/3)</td><td>114/7</td><td>(94/6)</td></tr><tr><td>Previous treatment*</td><td>None/Neo CT/Adj CT/(C)RT</td><td>82/26/3/10</td><td>(69/22/3/8)</td><td>81/32/1/8</td><td>(67/26/1/7)</td></tr></table> *Duplicated. SCC, squamous cell carcinoma; AC, adenocarcinoma; Neo CT, neoadjuvant chemotherapy; Adj CT, adjuvant chemotherapy; (C)RT, (chemo) radiotherapy
臨床研究のデザインに応じた進行状況に関する情報	登録ペースは、予測したペースを下回っていた。対象を同じくする企業主導治験が進行していることが大きな要因であると考えられた。定期的な適格例調査を行い、登録状況により施設入れ替えを行った。登録ペースが試験計画時の予測を下回っていたため、班会議のたびに研究事務局より企業主導治験の結果によらず本試験の意義があることを訴えた。登録開始4年後の2018年および6年後の2020年のプロトコール改訂時に登録期間の延長を行った。以降は修正登録ペースに沿って進行し、2021年4月に登録を完遂した。その後、イベント不足により追跡期間を1.5年から2年に延長し、2023年4月に最終追跡を行った。 全登録例:240例のうち、不適格例の3例を除く全適格例:237例でプロトコール治療が開始された。 A群/B群の治療中止理由は、無効が71%/58%、有害事象が23%/35%、患者拒否が1%/1%、その他が5%/7%であった。 上位登録施設は、静岡県立静岡がんセンター27例、国立がん研究センター中央病院25例、愛知県がんセンター23例で、その他、全国の参加施設より登録があった。
Participant flow	
疾病等の発生状況のまとめ	Grade 3以上の有害事象発生割合は、A群、B群でそれぞれ46.6%、47.1%であった。いずれかの群で10%以上の割合で発生したGrade 3–4の有害事象(A群/B群)は、好中球数減少(27.1%/37.8%)、貧血(8.5%/10.1%)、食欲不振(16.1%/25.2%)、疲労

	(15.3%/10.1%)、低ナトリウム血症(13.6%/13.4%)であった。Grade 3の発熱性好中球減少症をそれぞれの群で1.7%ずつ認めた。 プロトコール治療期間中の死亡をB群の1例に認めた。経過は以下の通りであった。1コース開始後、day 26に心窩部痛、呼吸苦を自覚したが受診はしなかった。次コース開始前のday 29に自宅で倒れ、救急搬送された。血液検査で著明な貧血を認め、精査中に心停止を来した。自己心拍再開を認めず、同日死亡が確認された。病理解剖について同意は得られなかった。グループ内およびJCOG効果・安全性評価委員会による検討の結果、原発腫瘍からの出血に起因する虚血性心不全とする判断に矛盾はなく、原病死と判定された。 また、最終プロトコール治療日から30日以内の死亡を2例認めた。1例は、A群1コースday 20に呼吸苦の訴えがあり、精査の結果、上部消化管出血に起因するショックと診断された。輸血、輸液療法を開始し、バイタルサインの改善を認めた。同日CTで胸膜播種の進行を認め、プロトコール治療無効と判定された。翌日に内視鏡的止血術が実施されたがday 22に再度ショック状態となり、内視鏡的止血術が再施行された。以降は明らかな出血兆候を認めなかったものの、胸膜播種の進行とともに呼吸不全に至り、最終プロトコール治療日から21日目に死亡が確認された。 もう1例はB群5コース後、通過障害精査目的の上部消化管内視鏡検査で原発巣の増大を認め、プロトコール治療無効と判断された。その後、食欲不振、疲労、脱水により全身状態不良となり入院した。意識レベルの低下、全身状態悪化によりプロトコール治療最終日から28日目に死亡が確認された。いずれもプロトコール治療無効の判定がなされており、原病死と判定された。 これらを含むGrade 4の有害事象:計10件について研究グループおよびJCOG効果・安全性評価委員会で検討されたが、最終プロトコール治療日から31日以降も含め、治療関連死亡の発生は認めなかった。臨床研究法移行後に予期されない有害事象として腸管気腫症Grade 2を1件認め、厚生労働大臣への報告を行なった。
Adverse events	Common grade 3 or 4 adverse events observed in bDCF/CF arm were neutropenia (27.1%/37.8%); anemia (8.5%/10.1%); anorexia (16.1%/25.2%); fatigue (15.3%/10.1%); hyponatremia (13.6%/13.4%), respectively. No treatment related death was observed. CTCAE ver.4.0 / Arm A (n=118) Any n (%) / Arm A (n=118) Gr.3-4 n (%) / Arm B (n=119) Any n (%) / Arm B (n=119) Gr.3-4 n (%) Neutropenia 84 (71) 32 (27) 101 (85) 45 (38) Anemia 89 (75) 10 (9) 86 (72) 12 (10) Anorexia 101 (86) 19 (16) 100 (84) 30 (25) Fatigue 63 (53) 18 (15) 68 (57) 12 (10) Oral mucositis 53 (45) 11 (9) 51 (43) 8 (7) Nausea 76 (64) 8 (7) 75 (63) 8 (7) Hyponatremia 76 (64) 16 (14) 72 (61) 16 (13) Febrile neutropenia – 2 (2) – 2 (2) No treatment related death was observed.
主要評価項目及び副次評価項目のデータ解析及び結果	本試験は、primary endpointである全生存期間においてbDCF療法がCF療法(生存期間中央値:8か月)を3か月上回る(ハザード比[HR]:HR=0.73)ことを検証する優越性デザインとした。登録4年、追跡1.5年、片側α=5%、検出力75%として両群計230例(必要イベント数212)であり、若干の追跡不能例等を見込み、予定登録数を240例とした。 全登録例における観察期間中央値は15.3か月であった。A群(CF療法)、B群(bDCF)の生存期間中央値はそれぞれ14.8か月、16.2か月で、HR 0.90、95%信頼区間(CI) 0.68–1.19、p = 0.23と、bDCF療法の優越性は示されなかった。有効性のsecondary endpointである無増悪生存期間はA群5.2か月に対して、B群6.0か月(HR 0.68、95% CI

	0.52–0.88)と、bDCF療法群で良好な傾向を認めた。A群、B群の奏効割合はそれぞれ45.6%/52.8%であった。
Outcome measures	The primary endpoint was overall survival. Planned sample size was 240 assuming overall survival of of 8 months in CF arm and expecting 3–month improvement [hazard ratio (HR) 0.73] in bDCF arm with one–sided alpha of 5 %, power of 75%, accrual period of 4 years, and follow–up period of 1.5 years. With a median follow–up of 15.3 months, bDCF arm was not superior to CF arm in terms of overall survival with a median of 16.2 months versus 14.8 months [HR 0.90; 95% confidence interval (CI): 0.68–1.19; p = 0.23], however, progression–free survival in bDCF arm was favorable compared to CF arm with a median of 6.0 months versus 5.2 months (HR 0.68; 95% CI: 0.52–0.88). Response rate in bDCF/CF arm was 52.8%/45.6%.  
簡潔な要約	切除不能または再発食道癌の一次治療として、CF療法に対するbDCF療法の全生存期間における優越性は示されなかった。両群において治療関連死亡を認めず、bDCF療法の有害事象は許容範囲内であった。本対象に対する標準治療は、免疫チェック

	ポイント阻害薬が使用できない場合には、依然、CF療法である。
Brief summary	JCOG1314 did not reach its primary objective, namely overall survival, although bDCF was associated with significant increases in progression-free survival. CF is still the standard therapy in patients with metastatic or recurrent esophageal cancer if immune checkpoint inhibitors are not applicable.
公開予定日	2024年4月1日
結果に関する最初の出版物での発表日	
Date of the first journal publication of results	
結果と出版物に関するURL（複数可）	
URL hyperlink(s) related to results and publications	

3 IPD（individual clinical trial participant-level data）シェアリング（匿名化された臨床研究の対象者単位のデータの共有）

IPDデータを共有する計画	□あり　□なし　■未定
Plan to share IPD	
計画の説明	
Plan description	