

第6回JCOG患者市民セミナー

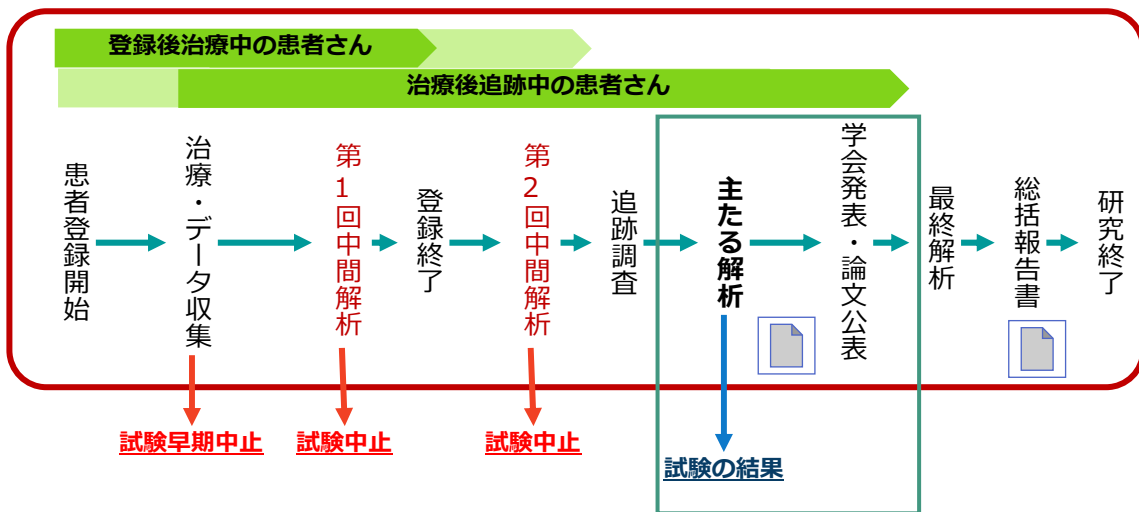
科学性と倫理性を保つ仕組み
講義5 【 JCOG試験の結果報告】

JCOG1202

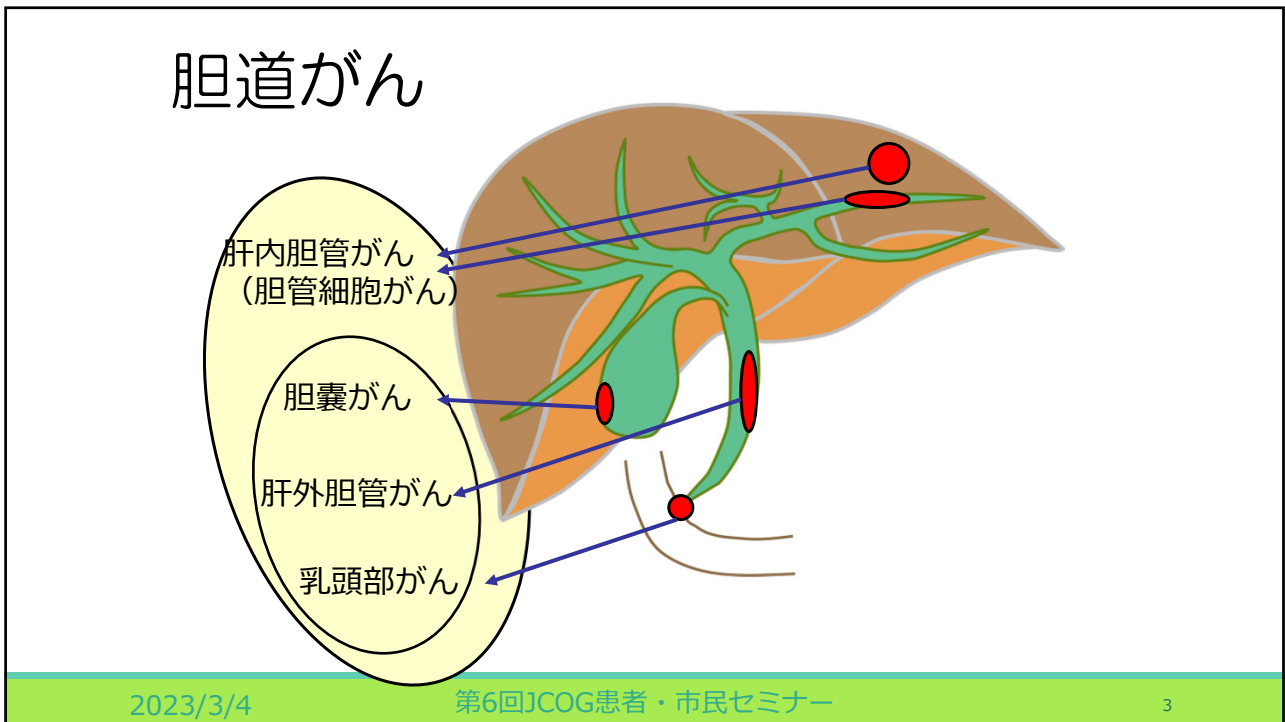
所属：肝胆膵グループ・神奈川県立がんセンター
氏名上野 誠

1

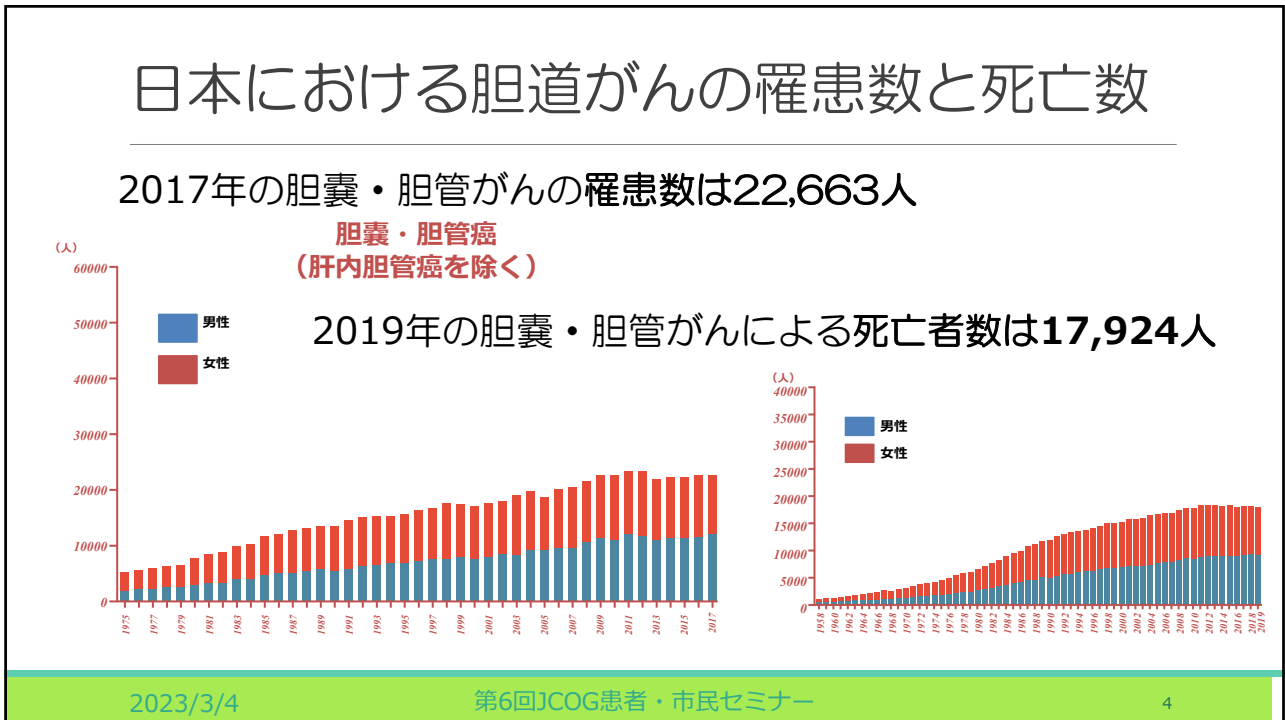
JCOG試験の流れ



2



3



4

胆道がんの疫学

- 胆嚢がんは女性に多い。
- 罹患率は50歳代以降に増加
- 日本や東アジア、チリの罹患率は、欧米に比べて高い。
- リスクファクターとして膵胆管合流異常症、原発性硬化性胆管炎との関連が指摘されている。
肝内胆管癌は、慢性肝炎との関連も指摘されている。

国立がん研究センターがん情報対策センター ・ 胆道癌診療ガイドライン

5

胆道がん切除例

- 術式は部位、進展度により多彩。
- 膵頭十二指腸切除
- 肝葉切除（拡大右葉切除 etc）（経皮門脈塞栓術併用）
- 動脈・門脈合併切除
- 外科医との連携が重要。
- 標準的補助療法として確立したものはない。

6

胆道がんの術後補助療法を開発しよう

- S-1はどうか？
- 術後に投与して安全性はどうなの？
- 有効性を証明するためにはランダム化試験が必要。

JCOG肝胆膵
グループ発足

JCOG
事前相談



胆道癌安全性確認試験

2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

2023/3/4

第6回JCOG患者・市民セミナー

7

7

JCOG1202

根治切除後胆道癌に対する術後補助療法としての S-1 療法の第 III 相試験
実施計画書 ver. 1.4

A phase III trial of S-1 vs. observation in patients with resected biliary tract cancer

ASCOT: Adjuvant S-1 for CholangiOcarcinoma Trial

グループ代表者: 古瀬 純司
吉林大学医学部 内科学腫瘍内科

研究代表者: 小西 大
国立がん研究センター東病院 肝胆膵外科
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1
TEL: 04-7133-1111 (PHS: 91045)
FAX: 04-7133-0335
E-mail: mkonishi@east.ncc.go.jp

研究事務局: 池田 公史
国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1
TEL: 04-7133-1111 (PHS: 91230)
FAX: 04-7133-0335
E-mail: masakida@east.ncc.go.jp
仲地 耕平
小樽市立病院 消化器内科
〒047-8550 北海道小樽市若松 1丁目 1-1
TEL: 0134-25-1211
FAX: 0134-32-6376
E-mail: knakachi-g@umin.org

2012年6月23日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC1202)
2013年7月29日 JCOG プロトコル審査委員会審査承認
2013年12月5日 ver. 1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 12月6日発効
2015年8月25日 ver. 1.2 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 8月28日発効
2016年6月16日 ver. 1.3 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 6月15日発効

2023/3/4

第6回JCOG患者・市民セミナー

8

8

試験の準備

- 2011年後半 JCOG事前相談
 - コンセプトシートの作成（試験の骨格；背景、適格規準、除外規準）
- 2012年6月 プロトコルコンセプト承認
 - 完全版プロトコルの作成
 - 説明同意文書の作成
 - 症例報告書（Case report form）の作成
- 2013年7月 プロトコル承認
 - 倫理委員会での承認
- 2013年9月 試験登録開始

説明文書・同意書

「JCOG1202:根治切除後胆道癌に対する術後補助療法としての
エヌワン
 S-1 療法の第 III 相試験」について

JCOG 肝胆膵グループ

もくじ

1. → はじめに	→	1
2. → この臨床試験の対象となる患者さんの病状と治療について	→	1
3. → この臨床試験の意義	→	3
4. → この臨床試験の治療法について	→	4
5. → 副作用、合併症について	→	5
6. → 臨床試験の流れ・スケジュール	→	8
7. → 治療の中止について	→	11
8. → 臨床試験の参加に伴って期待される利益と予想される不利益	→	11
9. → この臨床試験の参加について	→	11
10. → この臨床試験に参加しなかった場合の治療	→	12
11. → 費用について	→	12
12. → 補償について	→	13
13. → この臨床試験の研究組織と研究費について	→	13
14. → 利益相反について	→	14
15. → この臨床試験の倫理審査について	→	14
16. → プライバシーの保護について(個人情報)	→	14
17. → バイオバンクについて	→	15
18. → データの二次利用について	→	15
19. → この臨床試験に参加している間のお問い合わせ	→	16
20. → どのようなことでも質問してください	→	17
21. → 担当医の連絡先、研究代表者、研究事務局	→	18

3. この臨床試験の意義

このように、胆道がんの患者さんに対する現在の標準治療は、手術単独療法です。しかし、手術で目に見えるがんを取り除いた場合でも、がん細胞が目に見えないレベルで局所に残っていたり、すでに血液やリンパ液を通して全身に運ばれている場合、そのがん細胞が増殖して再発することがあります。

これまでの調査の結果、胆道がんの手術後、6割から7割の患者さんで再発が起きると言われています。胆道がんが再発した場合は、手術で再発した部分を切除することもありますが、多くは化学療法を行います。

胃がんや大腸がんでは、手術後に抗がん剤治療を行うほうが手術のみで治療を終える場合にくらべ、がんの再発を抑えられることがわかっています。このような、手術後に行う抗がん剤治療のことを「術後補助化学療法」と呼びます。同様に胆道がんでも、再発を予防する術後補助化学療法の開発が必要であると考えられています。

しかし、胆道がんに対し、これまで術後補助化学療法に適していると考えられる治療は定まっておらず、最適な術後補助化学療法は確立していません。このような中、日本で開発された抗がん剤「S-1[®]」は、手術ができない進行胆道がんに対して、効果があったことが報告され、胆道がんの術後補助化学療法としての治療効果が期待されています。

しかしながら、S-1 は、貧血や吐き気、下痢など重い副作用が現れることがあることが知られています。特に、胆道がんの患者さんは、他の消化器系のがんに比べて、侵襲の強い手術を受けているため、手術の後には胆管炎などの合併症があらわれやすく、抗がん剤による治療は、身体に与える負担が大きい可能性があります。また、手術の後、半年間服用を続ける

現状の
治療

現状の
成績

開発の
必要性

治療の
ベネ
フィット

治療の
リスク

症例報告書 Case Report Form

2000 1202 肝臓癌/ ASCOT
治療前報告 1 *****年**月**日までにデータセンターに郵送

施設名: ○○○○○がんセンター
患者ID: 12345-6789
性別: 男 年齢: 70歳
病期: ⅡB

1. 既往歴
2. 手術歴
3. 検査結果
4. 薬剤使用歴
5. 手術内容
6. 手術後経過
7. 副作用
8. 手術後経過

2000 1202 肝臓癌/ ASCOT
経過記録 1 治療 (B群のみ) 2 コース完了/中止 30日経過後にデータセンターに郵送

施設名: ○○○○○がんセンター
患者ID: 12345-6789
性別: 男 年齢: 70歳
病期: ⅡB

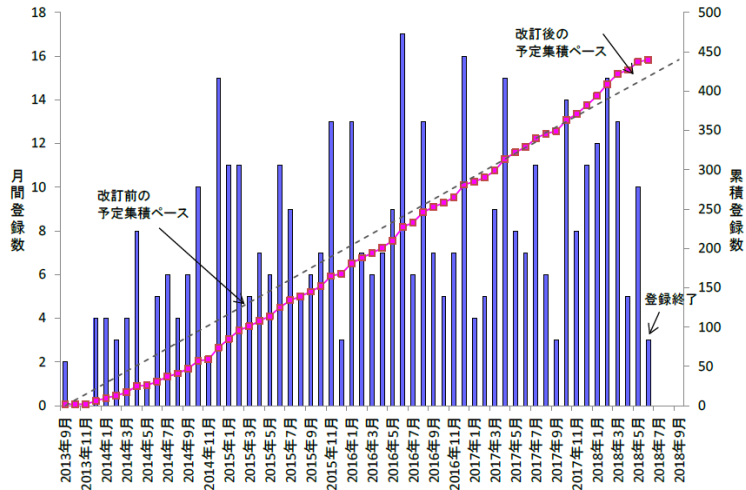
1 コース
2 コース

1-1 投与開始
1-2 投与継続
1-3 投与終了

2-1 投与開始
2-2 投与継続
2-3 投与終了

試験開始

1.3. 登録ベース



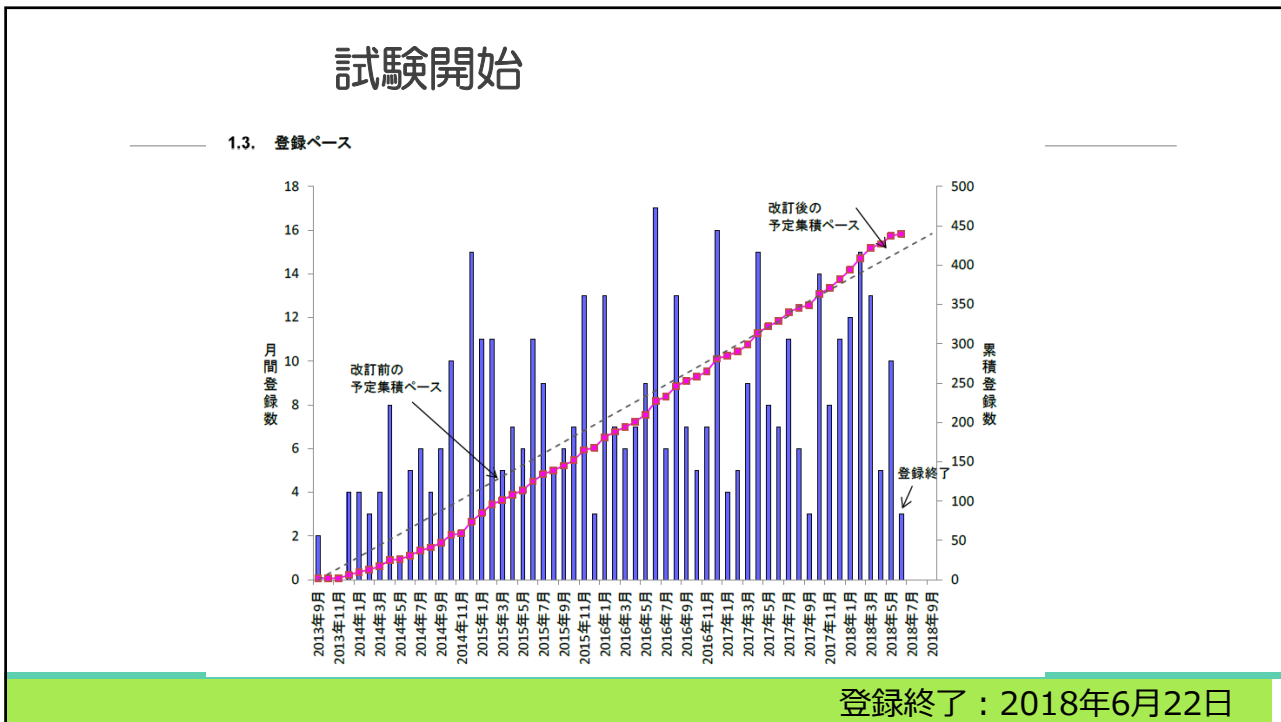
登録終了：2018年6月22日

13

登録不可の理由とアンケート

- 年2回の会議前に、施設アンケートを施行。
- 登録候補患者数、登録数、登録不可理由などを調査。
- 候補患者からの登録はおよそ10%、
 - 除外理由は、高齢、対象外stageなど。
- 15-20%はランダム化を拒否。
 - 拒否理由は、S-1内服を希望、経過観察を希望、半々。

14



15

統計事項と主解析のタイミング

- Primary endpoint: **全生存期間**
- 切除単独の3年生存割合47%→S-1補助療法により57%に改善 (HR0.74)
- 登録期間4年、追跡期間5年 (主たる解析は登録終了後3年)
 - α=5% (片側)、**検出力70%**、予定登録数両群350例 (期待イベント数218)

→

- 登録期間5年、追跡期間5年 (主たる解析は登録終了後3年)
 - α=5% (片側)、**検出力80%**、予定登録数両群440例 (期待イベント数285)

JCOG肝胆膵グループ発足 ★ 胆道癌安全性確認試験

JCOG 事前相談

2013.9月 登録開始

第1回 中間解析 症例数追加 登録終了

2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

2023/3/4

第6回JCOG患者・市民セミナー

16

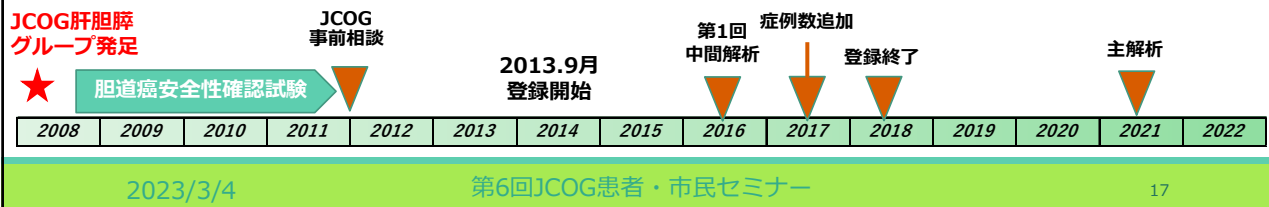
16

統計事項と主解析のタイミング

- Primary endpoint: **全生存期間**
 予定登録数両群440例（期待イベント数285）

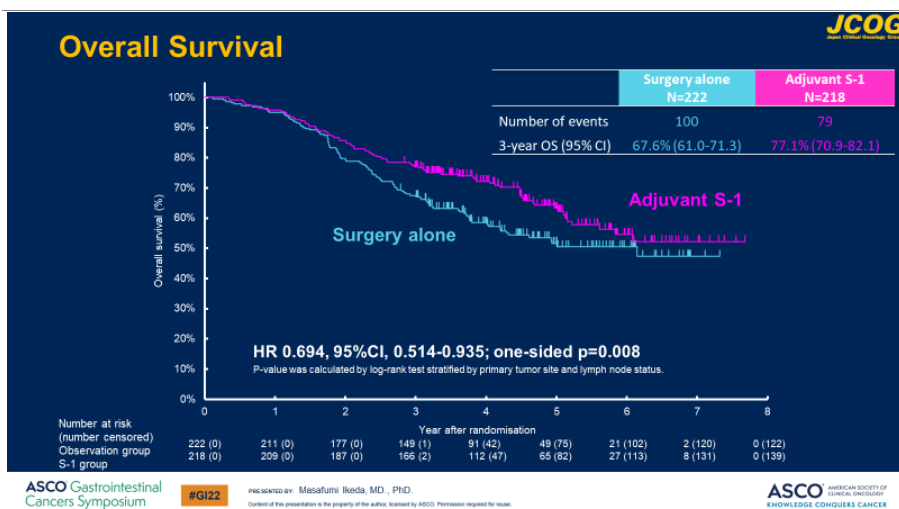
欧米では、既にカペシタビンが標準療法。これ以上、待てない。

イベント数179の時点で、主解析施行。



17

主要評価項目：全生存期間



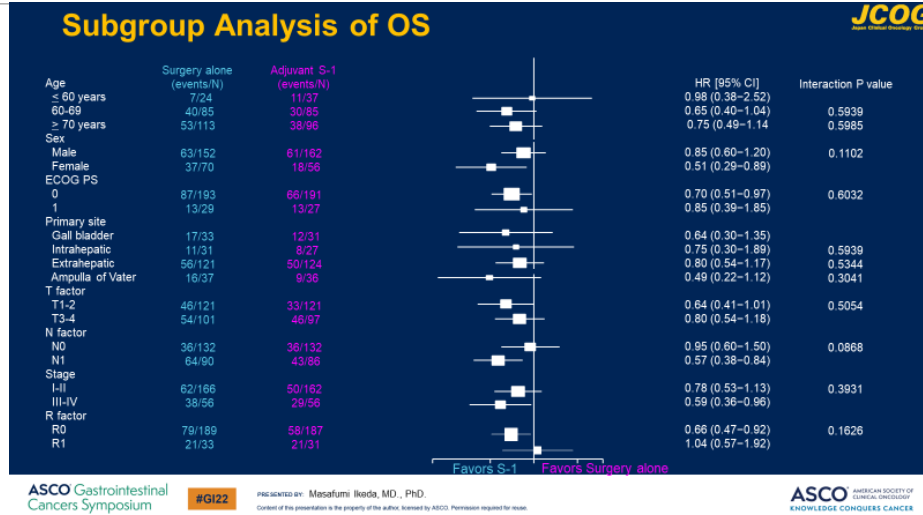
2023/3/4

第6回JCOG患者・市民セミナー

18

18

サブグループ解析



Conclusions/Take-Away

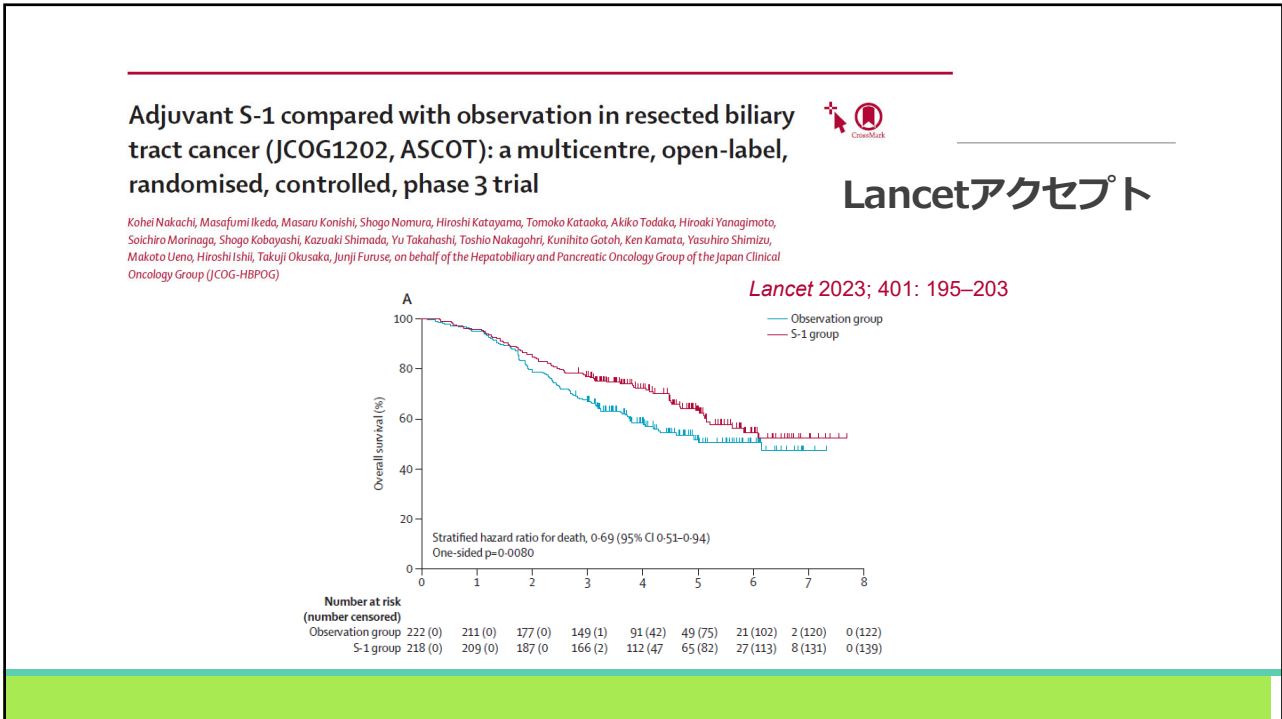
- Adjuvant S-1 therapy led to significantly longer survival than surgery alone in patients with resected BTC.
- Adjuvant S-1 therapy is considered to be standard of care for resected BTC.

ASCO-GI 2022での発表

Rapid Abstract presentation (Mini-oral)

2022年1月21日サンフランシスコ





21

LANCET原稿依頼 修正依頼

Reviewer #6: Nakachi K, et al. reported an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial comparing six months of adjuvant oral S-1 vs. observation, the ASCOT trial, that was conducted in 38 Japanese hospitals [REDACTED]

12営業日で約50-60のコメントに対応してください。

JCOG試験としてのしっかりとした準備、骨格があつてこそ、仲地先生方で対処可能であった。

22

標準治療の変化で起きた問題

- 術後無治療経過観察→術後S-1補助療法6か月
- 2021年8月12日 主解析結果判明
- いつから治療を変更するの？

2023/3/4

第6回JCOG患者・市民セミナー

23

23

いつから治療を変更するの？

- 結果を共有するのは誰？
 - 肝胆膵グループ研究者？日本全体の研究者？
- 内容はどの程度公表するの？
 - 学会公表までは詳細な結果は通常公表しない。
 - グループ内だけで共有か。
- プレスリリースはするの？
 - 企業はプレスリリースを行うことが多い。
 - 我々研究者主導研究は？

2023/3/4

第6回JCOG患者・市民セミナー

24

24

いつから治療を変更するの？

- 結果を共有するのは誰？
 - 肝胆膵グループ研究者
- 内容はどの程度公表するの？
 - グループ内だけで共有
- プレスリリースはするの？
 - 論文公表後に行う方針
 - 肝胆膵グループ研究者→結果を知った2021年9月から治療変更。
 - 他の研究者→2022年1月学会発表後に治療変更

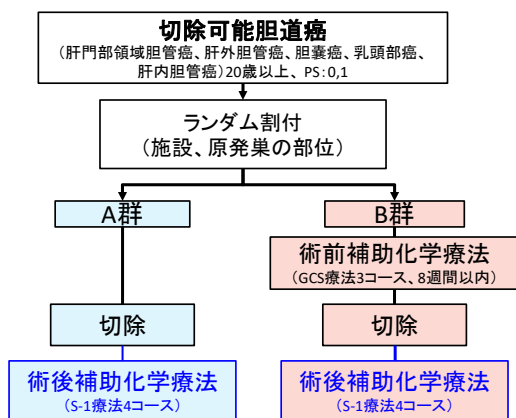
2023/3/4

第6回JCOG患者・市民セミナー

25

25

他の試験への影響



- JCOG1920試験（手術 vs.術前化学療法 of the III phase trial）を実施中。
- JCOG1920試験の術後治療は経過観察。
- 患者登録を中断
- 術後治療に **S-1半年間** を追加
- 試験登録再開。

2023/3/4

第6回JCOG患者・市民セミナー

26

26

まとめ

- JCOG1202試験で胆道癌術後補助療法**S-1**、**6**か月内服のエビデンスが確立した。
- 結果判明次第、グループ内では標準治療を変更。
- 進行中のJCOG1920試験では、術後経過観察が、術後補助療法に変更された。