

第3相試験 Phase III study (2) : JACCRO GC-07 の例

original report

Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine Improves Efficacy in Patients With Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of JACCRO GC-07, a Randomized Controlled Trial

Kazuhiro Yoshida, MD, PhD¹; Yasuhiro Kodera, MD, PhD²; Mitsugu Kochi, MD, PhD³; Wataru Ichikawa, MD, PhD⁴; Yoshihiro Kakeji, MD, PhD⁵; Takeshi Sano, MD, PhD⁶; Narutoshi Nagao, MD, PhD⁷; Masazumi Takahashi, MD, PhD⁸; Akinori Takagane, MD, PhD⁹; Takuya Watanabe, MD, PhD¹⁰; Masahide Kaji, MD, PhD¹¹; Hiroshi Okitsu, MD, PhD¹²; Takashi Nomura, MD, PhD¹³; Takanori Matsui, MD, PhD¹⁴; Takaki Yoshikawa, MD, PhD¹⁵; Jin Matsuyama, MD, PhD¹⁶; Makoto Yamada, MD, PhD¹⁷; Seiji Ito, MD, PhD¹⁸; Masahiro Takeuchi, ScD, MPH¹⁹; and Masashi Fujii, MD, PhD³

GC-07 で RCT に関して特記すべき事項

- この研究を開始するにあたって最も大きなハードルは**研究資金**でした。S-1/Docetaxel 併用群の優位性が検証されれば、S-1 ならびに Docetaxel を製造販売する T 社、S 社にベネフィットがあると考え、研究資金調達を依頼しましたが、両薬剤ともパテント切れ間近で資金調達は不可能でした。そこで、当時 JACCRO 運営を行っていた副理事長中島聡総先生に相談し、研究目的の重要性を訴え、**JACCRO 自己資金**での研究として遂行することが出来ました。
- もう一つのハードルは**1,100 例の症例集積の実現可能性**でした。JACCRO で施行した GC-03、GC-05 の2つの第3相試験への参加施設はそれぞれ 97 施設、68 施設で、3年間で適格症例を集積するためには JACCRO 会員施設のみでは困難と考えました。ちなみに、ACTS-GC では 1,000 例の Stage II, III を 109 施設で症例集積、Stage III 症例だけ 1,100 例であれば 150 施設以上の参加が必要と推定しました。そこで本研究は **JACCRO 会員施設以外の参加**を可能とし、結果的に 138 施設から症例登録を頂きました。
- **研究代表者**(Principal Investigator: PI)は通常 **1 名**ですが、本研究では 1,100 例の多数症例を集積するため、事務局との連絡が頻繁になり負担が大きいため **2 名** (名古屋大学 小寺教授、岐阜大学 吉田教授) に PI をお願いしました。
- 「本当に S-1/Docetaxel が良いのか分からないので S-1 単剤と RCT で比較する」ため被験者のリスクと利益を考慮し 2 回の中間解析を設定しました。結果的に **2 回目の中間解析で「有効中止」**になりました。又、S-1/Docetaxel の補助化学療法としての安全性が少数例の報告のみでしたので、S-1/Docetaxel 群 100 例集積された時点で予定した安全性を検証しました。
- 研究開始前に **JACCRO publication policy** を公表し、症例登録の多い施設から順に論文筆頭著者、国際学会報告演者、国内学会報告演者などを決めることを申し合わせました。

研究の背景（＝研究立案の過程）：どうして GC-07 試験が必要なのかを示します。

- ACTS-GC 試験における S-1 単剤による Stage III の治療成績は Stage II に比較し満足できるも

Cancer stage (Japanese classification)				
II	465	←→	0.509	0.338 to 0.765
III A	397	←→	0.708	0.510 to 0.983
III B	172	←→	0.791	0.520 to 1.205

のでは無かった。特に Stage III B のハザード比の 95%信頼区間は 1 を跨ぐ結果であった。

- 再発形式を見るとリンパ節転移、腹膜転移に比べ**血行性転移の抑制が S-1 単剤では不十分**と思われ、より強力な化学療法が必要と考えられた。

Table 1. Site of First Relapse (all randomly assigned patients)*

Site	S-1 (n = 529)		Surgery Only (n = 530)		HR	95%CI
	No.	%	No.	%		
Total No. of relapses	162	30.6	221	41.7	—	—
Local	11	2.1	17	3.2	0.572	0.268 to 1.221
Lymph nodes	30	5.7	54	10.2	0.505	0.323 to 0.789
Peritoneum	77	14.6	100	18.9	0.687	0.511 to 0.925
Hematogenous	61	11.5	71	13.4	0.784	0.557 to 1.105

Abbreviation: HR, hazard ratio.
*Some patients had a first relapse at more than one site.

Stage of disease			
II	●	—————	515 0.55 (0.36-0.84)
III A	●	—————	377 0.57 (0.39-0.82)
III B	●	—————	143 0.57 (0.35-0.95)

LANCET2012 379:315-21

- 又、ACTS-GC とほぼ同様の胃癌 Stage II, III を対象とした韓国で行われた **CLASSIC 試験**では capecitabine/oxaliplatin (CAPOX)は 6 ヶ月投与にても Stage II ばかりでなく Stage III においても優越性が認められていた。
- このように、Stage III に対する新たな戦略が求められていたが、我が国では **S-1/Cisplatin 併用療法が進行再発胃癌の標準的**化学療法****であったので、補助化学療法として **S-1/Cisplatin 併用療法**が S-1 単剤に変わると期待されたが、毒性が強く補助化学療法のレジメの候補とならなかった。（後に最初の 1 コースを S-1 単独にし、2 コース目から S-1/Cisplatin にすると feasibility が保たれることが報告されている）
- S-1/Cisplatin 以外には S-1/Docetaxel、S-1/Irinotecan 併用が P-III で検証され、S-1/Irinotecan は negative、S-1/Docetaxel は JACCRO GC-03(START trial)で検討されていたため、JACCRO では S-1/Docetaxel による Stage III に対する補助化学療法の効果を検討したいと考えた。

倫理委員会申請までにやるべきこと

- 研究の背景から導かれた仮説検証の**実現可能性の判断**のためにコンセプトシート¹を作成し²、実施可能性について**運営委員会**³を開催し検討した。
- 運営委員会では 1,100 例の必要症例数の妥当性、2 人の研究代表者 (PI) の選任、資金は JACCRO の手持ち資金で施行することを決定し、実現可能性ありと判断した。
- **企画推進委員会**⁴ (Steering committee) を組織し、委員は PI 2 名、統計家 1 名、委員 5 名の計 8 名で構成し、コンセプトシートを基に仮説形成の問題点を明らかにし、修正を加えた上で**研究計画書 (実施要綱) の作成**を開始した。修正点は以下の如くである。
 - レジメの変更：Feasibility を考慮し、1 コース目を S-1 単剤とすること、S-1/docetaxel を 4 コースから 6 コースにして強度を上げること。
 - 症例集積完遂のため JACCRO 会員施設以外の施設の参加要請を行うこと。
 - 過去の報告例が少ないため、試験開始後に S-1/docetaxel 100 例で安全性の確認を行うこと。
 - 中間解析⁵を 2 回行うこととした。
- 研究計画書、同意説明文書を作成し、**プロトコル評価委員会**⁶へ諮問を仰ぎ修正の上、研究計画書 Version 1.0⁷が完成された。
- **効果安全性委員会**⁸ (independent data and safety monitoring committee) を組織した。
- この研究計画書 Version 1.0 ならびに同意説明文書を倫理委員会への申請資料とした。
- 倫理委員会にて承認後、研究計画書 Version 1.1 とし、**英文プロトコル**⁹を作成した。

研究計画書の要点

- **企画推進委員会と効果安全性委員会**が研究全般の推移を管理する
 - 研究から独立した効果安全性委員会が研究の企画から成果公表までを外部から管理することで研究の透明性、信頼性を図る。
- **適格条件・除外条件**
 - 年齢：20 歳～80 歳まで

¹ 臨床研究の作り方：入門：コンセプトシート

² 本研究の研究発案者は藤井であったのでコンセプトシートは藤井が作成し運営委員会へ諮問した。

³ Q&A：研究グループの運営委員会とは何ですか？

⁴ Q&A：研究グループの企画推進委員会とは何ですか？

⁵ Q&A：中間解析とは何ですか？

⁶ Q&A：プロトコル評価委員会とは何ですか？

⁷ Q&A：研究計画書の Version とは何ですか？

⁸ Q&A：効果安全性委員会とは何ですか？

⁹ 欧文誌に投稿する際には英文プロトコル提出が求められるため予め作成しておく

➤ 組織学的に胃癌と診断された Stage III¹⁰、R0, D2 手術が行われた症例

● 治療

- **S-1 単独群**：S-1 の投与法は ACTS-GC と同じとし、体表面積に合わせて 28 日間投与、14 日間休薬とした。
- **S-1/Docetaxel 併用群**：最初の 1 コースは S-1 単剤で、体表面積に合わせて 14 日間投与、7 日間休薬とした後に、2 コース目から 7 コース目までは Day 1 に Docetaxel 40mg/m² 静脈内投与、S-1 を 14 日間投与、7 日間休薬とした。8 コース目からは S-1 単剤を 28 日間投与、14 日間休薬とし、投与開始から 1 年間継続した。
- **減量休薬基準**：予め細かな減量休薬基準を設定した。

● 評価項目

- **主要評価項目**：3 年無再発生存 3 years recurrence free survival (RFS)
- **副次的評価項目**：3-year OS, 5-year OS, 5-year RFS と有害事象

● 必要症例数の算定

- 算定の基となる ACTS-GC の Stage III の 3-year RFS については明確な%は得られなかったが、論文から Stage IIIA で 68%、Stage IIIB で 50%、Stage III 全体では 62%と推定した。
- しかしながら、ACTS-GC の Stage III は胃癌取扱規約 13 版によるもので、N 因子は所属リンパ節の部位により決定されていたが、本研究開始時に胃癌取扱規約は第 14 版に改訂され、Stage 決定の N 因子は転移リンパ節の個数で決定されており、全く同じ Stage III とは言えなかった。
- 結果的に ACTS-GC の成果を基に正確な必要症例数を算定することは困難であったが、**S-1 単独群に比べ S-1/Docetaxel 併用群が 3-year RFS において 7%の生命延長効果が得られれば臨床的に意味のある差と考えることとし**、S-1 単独群 3-year RFS を 62%と仮定し、S-1/Docetaxel 併用群 3-year RFS を 69%として必要症例数を算定した。
- 3 年の集積期間、3 年のフォローアップ期間、 α エラー0.05、 β エラー0.2 とすると 1,100 例の症例が必要であった。

- **安全性の確認**：企画推進委員会にて S-1/Docetaxel 併用群は過去に臨床研究が行われておらず、4 コースから 6 コースへの薬剤強度についても不明であったので安全性確認のため併用群について 100 例集積時点で安全性を確認することが決められた。

- **中間解析**：100 イベントと 170 イベントが確認された時点で中間解析を行うことが予め決められた。

¹⁰ JACCRO GC-07 における Stage III と ACTS-GC における Stage III は同一では無い。この部分の詳細については実践編に掲載予定。

JACCRO 倫理委員会への申請

- 研究計画書・説明同意書を倫理委員会へ提出
- 倫理委員会当日は研究代表者が出席し主旨説明と質疑応答に応じる
- 後日、倫理委員会から承認の通知

IRB 承認から研究開始まで

英文プロトコールの作成

- 海外の一流誌への投稿には英文プロトコールの添付が求められている。
- 又、論文執筆時には英文プロトコールが参考になる。
- 研究によっては全文英訳では無く、研究概要を英訳する場合もある。

臨床研究の登録

- 本研究は UMIN に登録した。
- 以前、JACCRO 臨床研究は Clinical Trial Gov.に登録していたが、現在は UMIN の登録が認められている。
- 臨床研究法が施行され、後に本研究が特定臨床研究に該当したため jRCT に再登録した。
jRCTs041180146

EDC System (FLADS System) ¹¹の構築

- FLADS System は参加者が使いやすいように試験毎に構築している。

参加施設の募集

- 1,100 例の必要症例集積のために 150 施設を目標に JACCRO 施設のみでなく JCOG グループなどにも参加を呼び掛けた。
- 結果的にほぼ目標通りの施設から参加申込みがあった。

キックオフ・ミーティングの開催

- キックオフ・ミーティングの日程調整
- 会場の選択
- 交通費の支給

参加申込みの受付

¹¹ FLADS System は JACCRO 創立以来活用している独自の EDC である。

- キックオフ・ミーティング会場で参加者に、参加できなかった施設には郵送にて参加申込書を配布

参加施設の IRB への必要書類の作成と送付

- 参加申込みのあった施設への IRB 関連書類の送付
- 倫理審査委員会承認の確認

参加施設への FLADS System の ID 発行

- 症例登録に必要な FLADS System の ID を発行

症例集積開始から症例集積完了まで

安全性の担保

- 研究が開始され最初の症例が登録された後は安全性の確認を行なって行きます。どのような臨床研究でも 100%の安全性が担保されているとは限りません。常に安全性の確認を行わなくてはなりません。
- 重篤な有害事象の報告や対応手順を決めて置き、研究に関与しない方（例えば消化器内科、薬理などの専門家）で効果安全性委員会を組織しておきます。
 - 重篤な有害事象とは、有害事象のうち以下のものをいう。
 - 1) 死に至るもの（死亡）
 - 2) 生命を脅かすもの（死亡のおそれ）
 - 3) 治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの*2
 - 4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
 - 5) 先天異常を来すもの
 - 6) その他医学的に重要な状態と判断される事象又は対応
- 先に述べたように、企画推進委員会にて S-1/Docetaxel 併用群は過去に臨床研究が行われておらず、4 コースから 6 コースへの薬剤強度についても不明であったので安全性確認のため併用群について 100 例集積時点で安全性を確認することが決められていたので、安全性の確認を行い、効果安全性委員会、企画推進委員会へ報告後、参加施設に周知し、学会報告を行なった。
 - 掛地吉弘、小寺泰弘、吉田和弘、太和田昌宏、東風貢、高橋正純、紀貴之、石黒敦、石樽清、市川度、佐野武、竹内正弘、藤井雅志、中島聰總：Stage III 胃癌に対する術後補助化学療法 DS vs S-1 第 III 相試験(JACCRO GC-07):安全性評価. 第 53 回日本癌治療学会、京

都市、2015.10

- 参加施設への情報提供
 - 有害事象報告は手順に従い参加施設に適宜情報提供を行い、被験者の安全性を確保する。

中間解析¹²

- 大規模な臨床研究では計画的に安全性の中間解析を行うこともあります。この場合には安全性に問題があれば研究を中断・中止する規定を設けておきます。
- JACCRO GC-07 では2回の中間解析を行うことを予め決めておきました。
 - 1回目の中間解析：再発のイベントが100例報告された時点
 - 2回目の中間解析：再発のイベントが170例報告された時点

症例集積の促進

- 予定症例数ならびに症例集積期間は実施要綱作成の際に決めておきました。しかしながら、なかなか予定通りに症例が集まらない場合があります。この場合は研究を立案した研究者に全責任があると考えて下さい。症例集積の見込み違いにより研究が中断されることは、それまでに研究に参加された患者さんへの倫理違反に当たります。
- 症例集積促進のためには、何故予定通り症例が集まらないのかをミーティングで話し合い、改善策を実施しましょう。研究代表者は自ら参加者に働きかけて症例登録の抜けが無いか確認する責任があります。
- 参加施設への月例報告に施設別の症例登録数を記載することで新規症例登録を促します。
- 参加していても登録数がない施設にはPIから直接声掛けを行うことも効果的です。

データのクリーン・アップの準備

- 成果をただ待つのではなく、定期的に提出されたデータのクリーン・アップを行きましょう。
- 全症例が集積されてから欠損データの確認を行ったのでは発表までの時間が無駄になります。この場合に、評価項目についての確認はバイアスになることもありますので、第3者に評価してもらい、事務局からのクエリー（質問）として症例登録者に確認すると良いでしょう。

中間解析による有効中止から論文化まで

中間解析

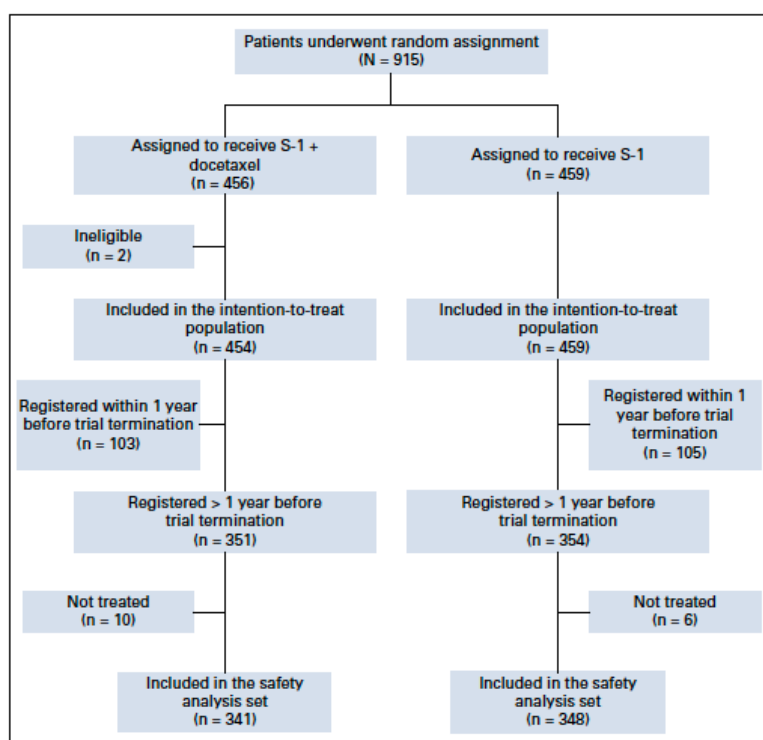
- 本試験では予め2回の中間解析を計画していました。

¹² Q&A：中間解析とは何ですか？

- 第1回目の中間解析は100のイベントが確認された時点で行い、効果安全性委員会は「試験継続」の判断
- 第2回目の中間解析は170のイベントが確認された時点で行い、効果安全性委員会は「有効中止」を推奨した

● 第2回目の中間解析

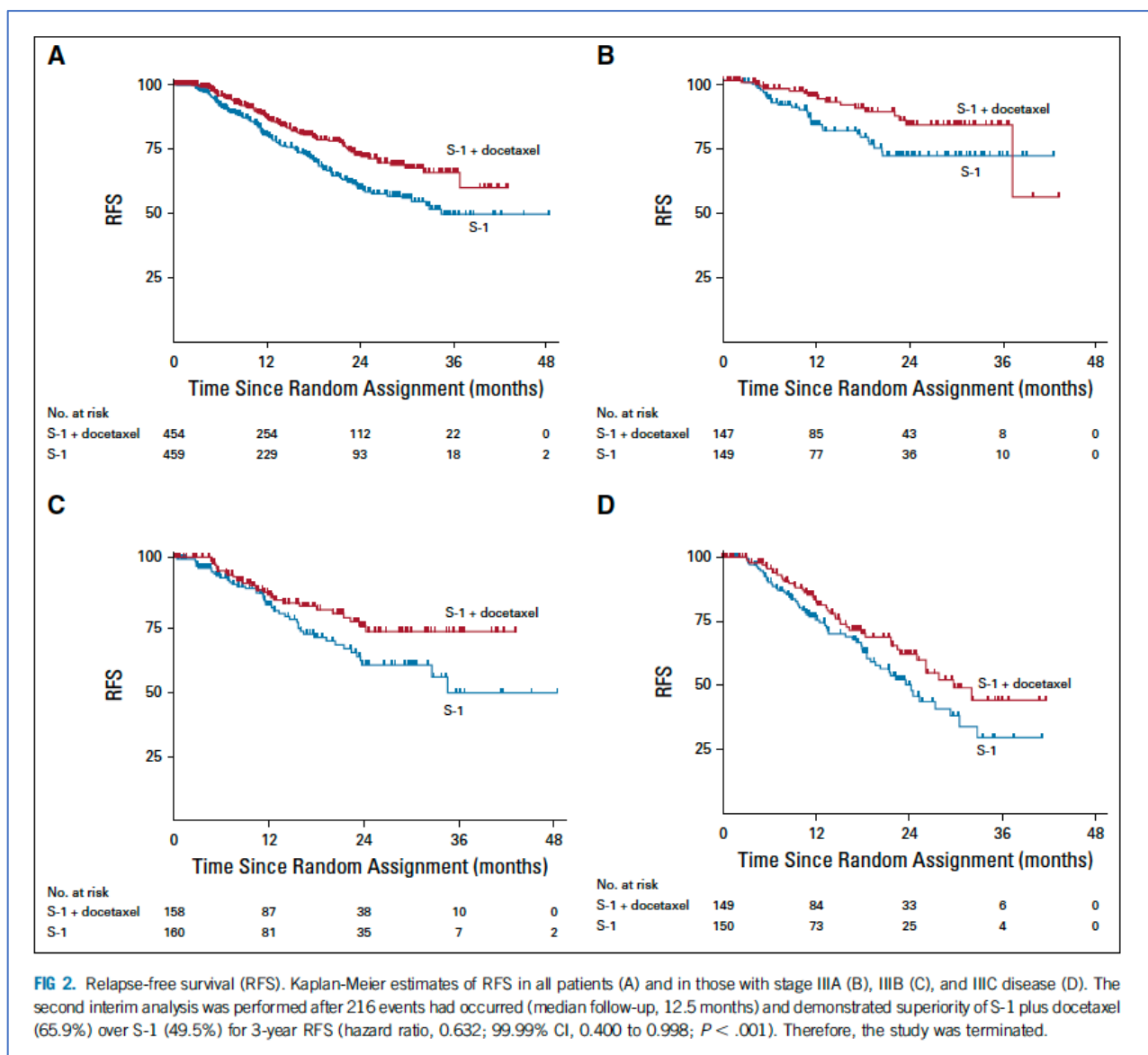
- 2017年4月30日の時点で170のイベントが報告され、第2回目の中間解析を行うこととなった。この時点における症例登録数は915例であったので、この915例について解析を行なった。
- 915例のデータクリーニングを行なったところイベントの報告が増え、216例の再発のイベントが確認された。



- S-1/docetaxel 群に2例の不適合例があり、S-1/docetaxel 群456例、S-1単独群459例にてITT解析¹³を行なった。
- その結果、3y-RFSはハザード比0.632; 99.99%CI 0.400 to 0.998; P<0.001でS-1/docetaxel 群(3y-RFS 66%)がS-1単独群(3y-RFS 50%)に比べ有意に生命延長効果の有用性が示された。
- この成績を基に、2017年9月に開催された効果安全性委員会で「有効中止」が推奨された。
- 直ちに企画推進委員会を開催し、JACCRO Publication Policyに準じ、今後の公表方針を決定した。

¹³ Q&A : ITT 解析とは何ですか？

- 事務局では直ちに成果をプレスリリースした。
 - ◇ イベント数 170 例が報告された 2017 年 4 月 30 日以降も症例登録は継続し、効果安全性委員会から有効中止が推奨された 9 月時点での登録は 951 例であった。
 - ◇ 直ちに参加施設に試験中止と共に、S-1 単独治療中の被験者の S-1/docetaxel 併用治療への変更が倫理的に推奨、容認された。



統計解析報告書の作成

- 事務局では学会報告に合わせ、中間解析時点における統計解析書を作成した。
 - イベントは中間解析時で固定
 - 背景因子などの欠落データの収集を行った

研究参加者への報告

- 学会報告前に JACCRO GC-07 参加者に結果の報告会を開催した。

- 今後の公表予定を JACCRO Publication Policy に従って行うことを周知した。

- JACCRO Publication policy

- 原則として

- ◇ 症例登録第 1 位の施設：論文の筆頭著者（Corresponding author は研究を良く理解している研究代表者・研究発案者）
 - ◇ 症例登録第 2 位の施設：最初の国際学会の筆頭演者
 - ◇ 症例登録第 3 位の施設：最初の国内学会の筆頭演者
 - ◇ 症例登録第 4 位の施設以降：論文の共著者、学会の共同演者に順次割り振って行く。

- 例外として

- ◇ 研究内容によっては予め企画推進委員会で論文筆頭著者、国際学会の筆頭演者を決めておくことも出来る。但し、研究開始前に参加者に公表する。
 - ◇ 国際学会の筆頭演者については発表能力などを考慮し、企画推進委員会と該当参加者で相談し変更することもある。

学会報告

- 直近での国際学会での報告を企画し、ASCO 2018 とした。
 - 発表者は症例登録第 2 位の施設であったが、発表より論文の corresponding author の希望があったため、企画推進委員会により PI の名古屋大学 小寺先生に依頼した。
 - ASCO 2018 の Oral Presentation に採択された。

胃癌ガイドライン

- Web 速報版にて「D2 リンパ節郭清を伴う R0 切除後の pStage III 胃癌に対する術後補助化学療法として S-1 + ドセタキセルが推奨された（推奨度 A）」

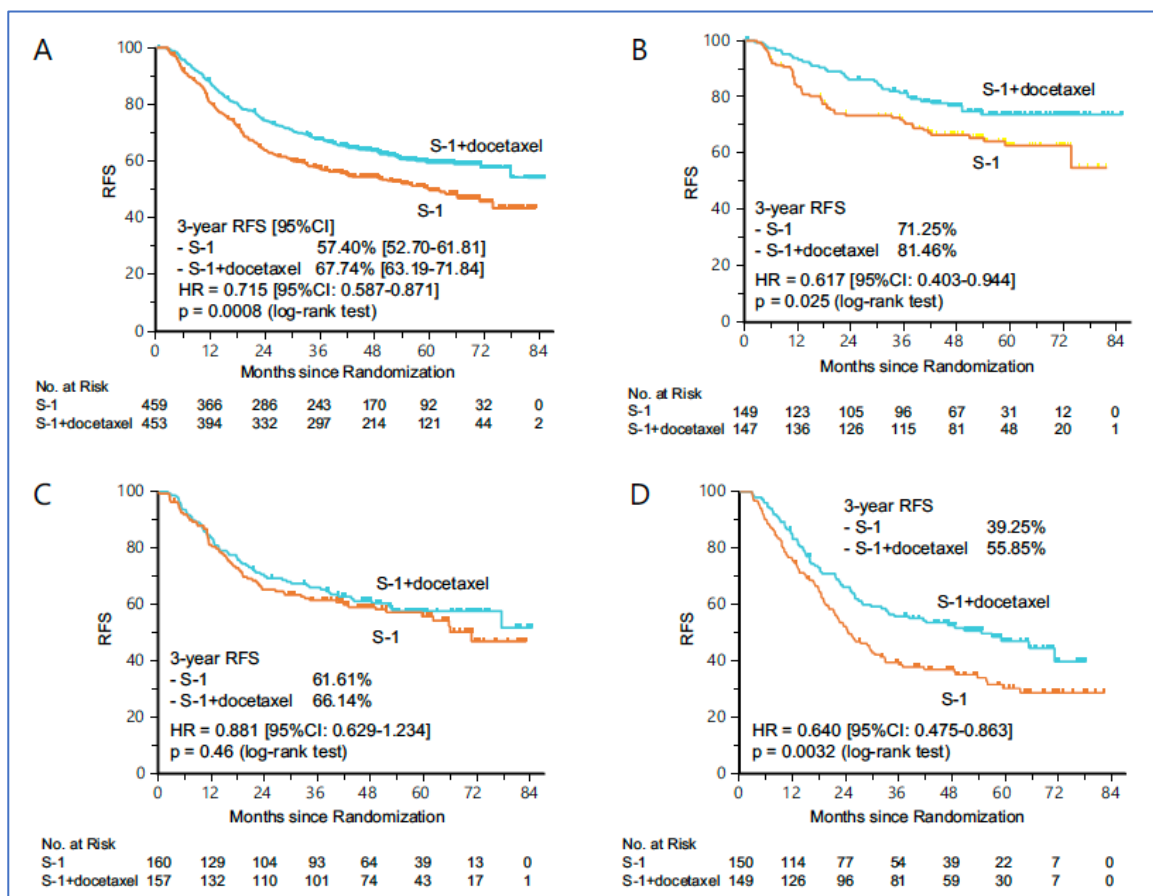
論文化

- Target Journal を New England Journal of Medicine、Lancet Oncology、Journal of Clinical Oncology とした。
 - NEJM は事務レベルで reject
 - Lancet Oncology は肯定的な意見が多数であったが、結果的に reject。大いに不満があった。
 - Journal of Clinical Oncology に採択された。

Kazuhiro Yoshida, Yasuhiro Kodera, Mitsugu Kochi, Wataru Ichikawa, Yoshihiro Kakeji, Takeshi Sano, Narutoshi Nagao, Masazumi Takahashi, Akinori Takagane, Takuya Watanabe, Masahide Kaji, Hiroshi Okitsu, Takashi Nomura, Takanori Matsui, Takaki Yoshikawa, Jin Matsuyama, Makoto Yamada, Seiji Ito, Masahiro Takeuchi, and Masashi Fujii: Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine Improves Efficacy in Patients With Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of JACCRO GC-07, a Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol; 37:1296-304, DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01138>, (2019)

3-year RFS、3-year OS の解析

- 本試験は 2017 年 9 月の 2 回目の中間解析で有効中止が決定した時点で 951 例の登録が行われていた。参加施設に速報で結果を通知し、S-1 単独群の S-1/docetaxel 治療変更が推奨された。
- 有効中止時治療中の対象で S-1/docetaxel への治療変更が行われたのはごく僅かであったが、治療変更の影響を考慮し、3-year RFS、3-year OS の解析対象は、中間解析対象の 915 例とした。
- 2020 年 9 月に中間解析から 3 年経過した時点で解析を行った。
- その結果、主要評価項目である 3-y RFS ならびに 3-y OS 共に有意差をもって S-1/docetaxel 群の S-1 単独群に対する優位性が証明された。



- 企画推進委員会を開催
 - 成果の確認を行った。
 - 学会報告：筆頭発表者は共同 PI 岐阜大学吉田教授に依頼することに決定。
 - 論文報告：筆頭著者は研究開始後の 100 例の安全性評価に貢献された神戸大学掛地先生にお願いすることに決定した。

学会報告

- ASCO GI 2021 に Oral presentation で採択された。
 - 2021/1 Virtual にて岐阜大学吉田先生により公表された。

Abstract 159: Confirmed 3-year RFS and OS of the randomized trial of adjuvant S-1 versus S-1 plus docetaxel after curative resection of pStage III gastric cancer (JACCRO GC-07).

Kazuhiro Yoshida, Yasuhiro Kodera, Mitsugu Kochi, Takeshi Sano, Yoshihiro Kakeji, Wataru Ichikawa, Shintaro Kurahashi, Takahiro Toyokawa, Masato Nakamura, Kazumasa Fujitani, Mitsuhiro Ota, Yoichi Makari, Hironori Yamaguchi, Yoshinari Mochizuki, Mikihiro Kano, Atsushi Takeno, Masahiro Takeuchi and Masashi Fujii

 Japan Clinical Cancer Research Organization (JACCRO)

PRESENTED AT: Gastrointestinal Cancers Symposium Slides are the property of the author, permission required for reuse. #GI21


論文報告

- 神戸大学掛地先生に執筆を依頼した。
- Gastric Cancer に採択掲載された。

Gastric Cancer
<https://doi.org/10.1007/s10120-021-01224-2>

ORIGINAL ARTICLE 

Three-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 plus docetaxel versus S-1 alone in stage III gastric cancer: JACCRO GC-07

Yoshihiro Kakeji¹  · Kazuhiro Yoshida² · Yasuhiro Kodera³ · Mitsugu Kochi⁴ · Takeshi Sano⁵ · Wataru Ichikawa⁶ · Sang-Woong Lee⁷ · Kazushige Shibahara⁸ · Toshio Shikano⁹ · Masato Kataoka¹⁰ · Atsushi Ishiguro¹¹ · Hitoshi Ojima¹² · Yoshinori Sakai¹³ · Nobuyuki Musha¹⁴ · Tsunenobu Takase¹⁵ · Taisei Kimura¹⁶ · Masahiro Takeuchi¹⁷ · Masashi Fujii⁴

Received: 21 June 2021 / Accepted: 26 July 2021
 © The International Gastric Cancer Association and The Japanese Gastric Cancer Association 2021

今後の予定

- 2022年9月に5-year RFS、5-year OSの解析を実施予定
- 2022年9月にAR研究の解析を実施予定
- 最終的に臨床研究データベースへ終了報告する

総括

長く胃癌術後補助化学療法臨床試験に携わって来たが、従来は立案に1年、症例集積に2-3年、5年生存まで成果が得られるまで8-9年掛かっていた。その上、結果がnegativeなことが多く、positiveであったとしてもレジメが古くなり実臨床での受け入れが困難な場合を経験している。幸い、ACTS-GC、JACCRO GC-07とも中間解析で成果が得られ、早期に実臨床に還元出来た事は幸いである。(藤井雅志)