

# JCOG プロトコール審査委員会 Primary Reviewer 審査意見まとめ

## コンセプト用

### 1 試験基本情報：(事務局が記入)

説明：PRC 事務局で記載しますので記入は不要です。

審査依頼日:2007 年 8 月 1 日 審査意見提出期限:2007 年 8 月 7 日

会議予定日:2007 年 7 月 13 日 運営委員会審査予定日:2007 年 9 月 15 日

JCOG-PC 番号:JCOGPC702

試験名:進行胆道癌を対象としたゲムシタピン+S-1 併用療法と S-1 単剤療法のランダム化第 II 相試験

試験 Phase:I、I/II、**II**、II/III、III、診断 予定登録数:98 名

研究グループ:消化器がん内科

研究代表者:氏名:奥坂 拓志

所属:国立がんセンター中央病院 肝胆膵内科

E-mail:tokusaka@ncc.go.jp

研究事務局:氏名:森実 千種

所属:国立がんセンター中央病院 肝胆膵内科

E-mail:cmorizan@ncc.go.jp

### 2 Reviewer(事務局が記入) (敬称略)

---

Primary: 伊藤芳紀  
 Secondary: 吉川貴己  
 Stat: 石塚直樹  
 Medical 1 増田慎三  
 Medical 2 丸山隆志  
 Medical 3 山口 聡  
 DC 福田治彦  
 PRC chair 飛内賢正  
 JCOG chair 西條長宏

---

### 3 各 reviewer の評価 (事務局が記入)

評価項目		P	S	Stat	M1	M2	M3	DC	PC	JC	Mean
対象	対象集団	3	4	5	4	3.5	3	4	4	3	3.6
	標準治療	3	5	4	3	4	4	3	3	3.5	3.5
治療	試験治療	4	4	3	3	3	3	3	4	3	3.3
デザイン	デザイン	4	2	3	4	3.5	2	3	3	3	3.1
	実施可能性	3	4	3	4	3	3	3	3	3.5	3.2
意義	貢献度	4	3	4	4	3	2	3	3	3.5	3.4
明瞭性	わかり易さ	3	4	3	3	4	4	4	3	4	3.6
合計 /35 点		24	26	25	25	24	21	23	23	23.5	23.7

点数(100 点換算) 68 点

最高・最低点を二重取消線

P: Primary reviewer, S: Secondary reviewer, Stat: Stat reviewer, M1-M3: Medical reviewer 1-3,

DC: Datacenter reviewer.

## 4 総評

説明:コンセプト全体についてコメントがございましたらご記入下さい。(自由書式)

### 総評

本試験は、進行胆道癌を対象として、GEMとS-1の併用療法とS-1単独療法のどちらかより有効な治療法を選択するランダム化第Ⅱ相試験である。本試験の結果によって、次の第Ⅲ相試験の試験治療群の候補が決定される。

進行胆道癌に対する標準治療は決まっておらず、GEM承認以降、国内外でGEM単独療法がみなし標準と考えられている。現在、海外で行われているGEM vs. GEM+CDDPの第Ⅲ相試験(ABC-02試験)の結果によって、標準治療が決定される予定であり、その結果は3年後にでる見通しとのことである。

国内においてもGEM vs. GEM+CDDPのランダム化第Ⅱ相試験を施行中であり、ABC-02試験の結果でGEM+CDDPが標準治療になった場合には、S-1+CDDPも新治療の有望な候補となる可能性があるが、国内でCDDPが承認されるのはABC-02試験の結果からおよそ1年後になるとの予測のため、現時点ではS-1単独とGEM+S-1が有望な試験治療であり、その評価を行うことは重要である。

S-1単独とGEM+S-1の重篤な有害事象発生割合は同じと考えており、OASで少しでも上回っている治療法を選択する。しかし、一方の群で毒性の発生頻度が高くなる可能性もあり、定期モニタリングでcheckする予定であるが、あらかじめdecision ruleを決めておくことが望ましいと考える。

試験の実施可能性について、胆道癌に対するJCOG studyの実績がないため、予測が困難であるが、集積見込みの記載には一定の説得力はある。他の試験との大幅な重複がなければ、実施可能と考える。

進行胆道癌に対する治療開発として、本試験を行う意義は大きいと考える。

## 5 審査意見のまとめ

説明：各 reviewer の審査意見、プロトコル検討会での議論、議事録をふまえて各項目に関する審査のポイントのまとめ、コンセプトがクリアすべき問題点を記載する。

### 対象

#### 1. 対象集団が適切に選択されているか？

- まとめ：
- 1) 腫瘍の biology を重視して、肝内胆管癌を広義の胆道癌として対象集団に含める。
  - 2) 切除不能患者と再発患者では、予後に程度の差はあるが、その差は小さく、同じ対象に含める。
  - 3) 施設が割付調整因子に入っていないので、施設ごとで外科切除の適応が異なれば、結果に影響を及ぼす可能性がある。
  - 4) ABC-02 試験 (GEM vs. GEM+CDDP 第 III 相試験)の適格規準とことなる点は、年齢上限を 80 歳未満に設けたこと、PS2 を適格としないこと、放射線治療や PDT の既往の許容の有無である。

#### 2. 対象に対する標準治療は適切か？

- まとめ：
- 1) 進行胆道癌に対する標準治療は決まっていないが、GEM 承認以降は GEM 単剤投与が国内外で community standard となっている。
  - 2) GEM は phase II で繰り返し有望な結果が示されていること、ABC-02 試験でもコントロール群になっていることから、現時点ではこれまで行われた第 III 相試験で BSC に対して優越性が示された 5-FU よりも GEM の方がより期待度が高く、「みなし標準」となっている。
  - 3) 局所進行例では、局所治療としての放射線治療や動注療法、PDT、全身治療としての化学療法単独など様々な治療があるが、どれも生存期間中央値や 1 年生存割合などの短期的な治療成績は似ている。

### 治療

#### 3. 試験治療は適切に選択されているか？

- まとめ：
- 1) S-1 単独療法でも効果が期待される。S-1 の後期第 II 相試験の結果があるが、当時 GEM の保険承認が得られておらず、2次治療として GEM が行われた患者がほとんどいなかった。GEM が使用できる現在では、2 次治療として GEM が高頻度に用いられることが予想される。現在の状況下で、試験アームの一つとして評価する必要がある。2 次治療を含めて毒性を評価する予定である。
  - 2) S-1 単独の毒性は軽度で GEM とほぼ同じと考えている (S-1 単独は GEM に比べ less toxic とは考えていない)。
  - 3) GEM+S-1 は S-1 単独に比べると toxic であるが、重篤な有害事象の発生割合に関しては S-1 単独とほぼ同じと考えている。
  - 4) GEM+S-1 は膵癌で第 II 相試験が既に行われており、今回はさらに S-1 の量を落とした modified-GS を採用する。胆道癌で modified-GS は初めての試験なので、定期モニタリングで毒性のチェックを行う予定である。
  - 5) ABC-02 試験の結果によって、GEM+CDDP が標準治療になった場合には、S-1+CDDP も新治療の有望な候補となる可能性があるが、その場合は後から single arm phase II として評価することになる。

## デザイン

### 4. 試験デザインは適切か？

**まとめ:**

- 1) 現在有望と考えている S-1 単独と GEM+S-1 の OAS を primary endpoint とする selection design である。生存曲線が交差する可能性もあり、ハザード比で判断する方針である。
- 2) 比較可能性を考えてみなし標準である GEM をコントロールアームに置くことも考えられるが、GEM の第 II 相試験、GEM vs. GEM+CDDP のランダム化第 II 相試験の結果を参考にすることができること、試験治療群が GEM よりも有効で大きく劣ることは少ないと考えており、症例集積見込みを考えても、2 つの試験治療の第 II 相試験とする。
- 3) 定期モニタリングで重篤な有害事象発生割合を評価し、明らかに一方の群で毒性の発生頻度が高い場合には、毒性の程度に応じて試験デザインの変更や試験の早期中止などを考慮する予定である。あらかじめ decision rule を決めておくことが望ましい。
- 4) 割付調整因子に施設を入れたほうがよいのでは？ PS0 と PS1 で予後に差があるのか？ ⇒ 班の胆道症例調査の多変量解析の解析担当者に解析方法を確認し、割付調整因子を検討予定である。

### 5. 試験の実施可能性はあるか？

**まとめ:**

- 1) 胆道癌に対する全身化学療法に関する JCOG study の実績がないため、予測が困難であるが、集積見込みの記載には一定の説得力はある。
- 2) 消化器内科グループ参加施設 36 施設のうち、実際に肝胆膵領域の登録が可能な施設については、アンケート調査はしていないが、少なくとも 10 施設で可能である。
- 3) 現在、国内で GEM vs. GEM+CDDP のランダム化第 II 相試験を施行中であるが、登録が順調に進めば、実施時期は重複しない可能性が高いと考えている。

## 貢献度

### 6. 標準治療への貢献度？

**まとめ:**

- 1) 本試験の結果により、より有望な試験治療が決定され、将来の標準治療の候補となりうる。
- 2) ABC-02 試験の結果、GEM+CDDP が標準治療となり、国内で CDDP が承認されれば、S-1+CDDP も有望な試験治療になる可能性がある。

## 明瞭性

### 7. 当該疾患の専門家以外の研究者にも研究の意義が理解できるか？

**まとめ:**

- 1) 比較的十分な情報が明確、詳細に記載されている。
- 2) 規程のページ数(8 ページ)に収めようとしたために、1 ページあたりの字数が多すぎ、フォントサイズも小さすぎる。

## その他

8. その他:(附随研究・中央判定などは適切に設定されているか?など)

---

まとめ: 1) S-1 も GEM 同様、治験では肝内胆管癌を除外しており、肝内胆管癌に対して保険適応承認されない可能性が高い。しかし、日常臨床において肝内胆管癌に対し、多くの場合保険診療で GEM が投与されている現状が、保険査定をうける可能性は高くはないと考えている。

---