

総括報告書

作成日:2021年12月6日

JCOG0910:「Stage III 治癒切除大腸癌に対する術後補助化学療法としての Capecitabine 療法と S-1 療法とのランダム化第 III 相比較臨床試験」

研究代表者(研究代表医師)	濱口 哲弥	埼玉医科大学国際医療センター 消化器腫瘍科
研究事務局	濱口 哲弥	埼玉医科大学国際医療センター 消化器腫瘍科
グループ代表者	金光 幸秀	国立がん研究センター中央病院 大腸外科

1 臨床研究の名称等

実施計画の実施計画番号	なし
研究名称	Stage III 治癒切除大腸癌に対する術後補助化学療法としての Capecitabine療法とS-1療法とのランダム化第III相比較臨床試験
平易な研究名称	なし
認定臨床研究審査委員会の名称(認定番号)	なし

試験概要	<p>目的</p> <p>Stage III の結腸癌(C、A、T、D、S)、直腸癌(RS、Ra)の治癒切除患者を対象として、術後化学療法としての S-1 療法の有用性を、標準治療であるカペシタビン療法とランダム化比較して、無病生存期間において非劣性であることをもって検証する。</p>
	<p>対象</p> <ol style="list-style-type: none"> 手術標本の病理組織学的診断により大腸腺癌と診断されている。 手術所見および切除標本所見による主占居部位が盲腸から上部直腸(C、A、T、D、S、RS、Ra)と診断されている。 D2 あるいは D3 の系統的リンパ節郭清を含む大腸切除術が行われている。 手術終了時点で R0 手術と判断される。 総合所見における病期が Stage III である(大腸がん取り扱い規約第 7 版)。 組織学的壁深達度が pMP 以深の同時性大腸多発癌がない。 登録日の年齢が 20 歳以上 80 歳以下である。 PS(ECOG):0、1 である。 他のがん種に対する治療も含めて化学療法、放射線照射、いずれの既往もない。 通常食の経口摂取が可能であり経口薬の内服ができる。 術後 8 週以内である。 重要臓器機能が十分保持されている。 本試験参加について、本人から文書同意が得られている。
	<p>治療</p> <p>A 群 カペシタビン療法</p> <p>B 群 S-1 療法。</p>
	<p>エンドポイント</p> <p>primary endpoint: 無病生存期間(イベント:再発、死亡、二次がん)</p>

secondary endpoints: 全生存期間、無再発生存期間、有害事象発生割合、治療関連死発生割合、早期死亡割合、Grade 4 の非血液毒性発生割合、Grade 2 以上の手足皮膚反応発生割合

登録数・研究期間

予定登録数: 1550 人、予定登録期間: 3 年、追跡期間: 登録終了後 6 年

2 臨床研究結果の要約

観察期間終了日	2020年5月21日																																																																																																		
Completion date	May 21, 2020																																																																																																		
実施症例数	1564人																																																																																																		
Result actual enrolment	1564 subjects																																																																																																		
臨床研究の対象者の背景情報	<p>A群(カベシタピン療法)とB群(S-1療法)の患者背景は以下の通りであった。A群とB群とでは患者背景において大きな群間差はなかった。またリンパ節転移個数はA群とB群とも3個以下が654人、4個以上が128人であった。JCOG大腸がんグループで同様の対象に行ったJCOG0205試験「Stage IIIの治癒切除大腸癌に対する術後補助化学療法としての5-FU+I-LV静注併用療法とUFT+LV錠経口併用療法とのランダム化第III相比較臨床試験」と比べてリンパ節転移個数が4個以上の登録例の割合が低い傾向にあった。これは同時期に他の研究グループでリンパ節転移個数が4個以上の結腸癌を対象にオキサリプラチンを用いた臨床試験が行われていたことが一因となっていると考えられた。</p> <p>対象:全登録例 1564例(重複登録1例を除く)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>A群 n=782</th> <th>B群 n=782</th> <th>計 n=1564</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>年齢(歳)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 中央値</td> <td>66</td> <td>66</td> <td>66</td> </tr> <tr> <td> 25%点-75%点</td> <td>60-72</td> <td>59-72</td> <td>59-72</td> </tr> <tr> <td> 最小-最大</td> <td>30-80</td> <td>23-80</td> <td>23-80</td> </tr> <tr> <td>性別*1</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 男</td> <td>418</td> <td>387</td> <td>805</td> </tr> <tr> <td> 女</td> <td>364</td> <td>395</td> <td>759</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>A群 n=782</th> <th>B群 n=782</th> <th>計 n=1564</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PS</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 0</td> <td>755</td> <td>758</td> <td>1513</td> </tr> <tr> <td> 1</td> <td>27</td> <td>24</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>主占居部位</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> C</td> <td>58</td> <td>60</td> <td>118</td> </tr> <tr> <td> A</td> <td>132</td> <td>133</td> <td>265</td> </tr> <tr> <td> T</td> <td>61</td> <td>61</td> <td>122</td> </tr> <tr> <td> D</td> <td>39</td> <td>34</td> <td>73</td> </tr> <tr> <td> S</td> <td>242</td> <td>245</td> <td>487</td> </tr> <tr> <td> RS</td> <td>157</td> <td>162</td> <td>319</td> </tr> <tr> <td> Ra</td> <td>93</td> <td>87</td> <td>180</td> </tr> <tr> <td>リンパ節転移陽性個数</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 中央値</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td> 25%点-75%点</td> <td>1-3</td> <td>1-3</td> <td>1-3</td> </tr> <tr> <td> 最小-最大</td> <td>1-15</td> <td>1-44</td> <td>1-44</td> </tr> </tbody> </table>				A群 n=782	B群 n=782	計 n=1564	年齢(歳)				中央値	66	66	66	25%点-75%点	60-72	59-72	59-72	最小-最大	30-80	23-80	23-80	性別*1				男	418	387	805	女	364	395	759		A群 n=782	B群 n=782	計 n=1564	PS				0	755	758	1513	1	27	24	51	主占居部位				C	58	60	118	A	132	133	265	T	61	61	122	D	39	34	73	S	242	245	487	RS	157	162	319	Ra	93	87	180	リンパ節転移陽性個数				中央値	2	2	2	25%点-75%点	1-3	1-3	1-3	最小-最大	1-15	1-44	1-44
	A群 n=782	B群 n=782	計 n=1564																																																																																																
年齢(歳)																																																																																																			
中央値	66	66	66																																																																																																
25%点-75%点	60-72	59-72	59-72																																																																																																
最小-最大	30-80	23-80	23-80																																																																																																
性別*1																																																																																																			
男	418	387	805																																																																																																
女	364	395	759																																																																																																
	A群 n=782	B群 n=782	計 n=1564																																																																																																
PS																																																																																																			
0	755	758	1513																																																																																																
1	27	24	51																																																																																																
主占居部位																																																																																																			
C	58	60	118																																																																																																
A	132	133	265																																																																																																
T	61	61	122																																																																																																
D	39	34	73																																																																																																
S	242	245	487																																																																																																
RS	157	162	319																																																																																																
Ra	93	87	180																																																																																																
リンパ節転移陽性個数																																																																																																			
中央値	2	2	2																																																																																																
25%点-75%点	1-3	1-3	1-3																																																																																																
最小-最大	1-15	1-44	1-44																																																																																																
Baseline Characteristics	Capecitabine (n=782)		S-1 (n=782)																																																																																																
Sex																																																																																																			
Men	418	(53%)	387 (49%)																																																																																																
Women	364	(47%)	395 (51%)																																																																																																
Age																																																																																																			
median (IQR)	66 (60-72)		66 (59-72)																																																																																																
PS																																																																																																			
0	755	(97%)	758 (97%)																																																																																																
1	27	(3%)	24 (3%)																																																																																																
BMI																																																																																																			
<25	646	(83%)	649 (83%)																																																																																																

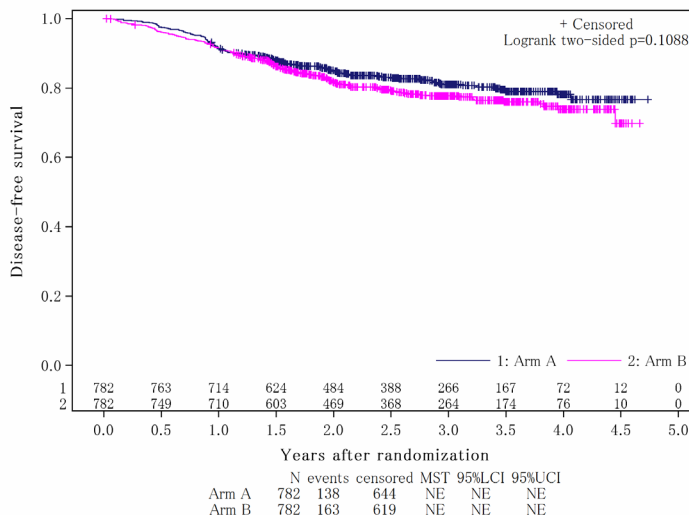
	≥25	136	(17%)	133	(17%)
	Surgical technique*				
	Conventional	370	(47%)	369	(47%)
	Non-touch isolation	412	(53%)	413	(53%)
	Surgical approach				
	Open	346	(44%)	340	(43%)
	Laparoscopic	436	(56%)	442	(57%)
	Lymph node dissection				
	D2 dissection	106	(14%)	103	(13%)
	D3 dissection	676	(86%)	679	(87%)
	Number of retrieved lymph node				
	Median (IQR)	23 (15-32)		22 (15-32)	
	Primary site*				
	Rectum	250	(32%)	249	(32%)
	Colon	532	(68%)	533	(68%)
	Proximal [‡]	290	(55%)	288	(54%)
	Distal [†]	242	(45%)	245	(46%)
	Histology				
	Tub1	218	(28%)	222	(28%)
	Tub2	518	(66%)	494	(63%)
	Undiff.	46	(6%)	66	(8%)
	Number of positive lymph nodes*				
	≤ 3	654	(84%)	654	(84%)
	4 ≤	128	(16%)	128	(16%)
	Stage, TNM-7th edition				
	III A	161	(21%)	142	(18%)
	III B	547	(70%)	569	(73%)
	III C	74	(9%)	71	(9%)
臨床研究のデザインに応じた進行状況に関する情報	<p>登録ペースは、当初予測したペース通りであったが少し不足したため、登録期間を6か月延長した。施設毎の患者登録数は、国立がん研究センター中央病院が132人、静岡県立がんセンターが112人と2施設から100人を超える登録があった。</p> <p>プロトコルで規定した術後化学療法を完了した患者はA群で613人、B群で615人とほぼ同等であった。プロトコル治療中に再発を来した患者はA群で9人、B群で14人でありB群で多い傾向にあった。術後化学療法に伴う有害事象によりプロトコル治療を中止した患者はA群で144人、B群で138人とであった。術後化学療法のコンプライアンスはA群とB群でほぼ同等であり比較的良好であった。また、化学療法に関連した治療関連死亡が両群で1人ずつが発生した。</p>				

<p>Participant flow</p>	<p>1. CONSORT diagram</p> <pre> graph TD A[All randomized N=1,564] --> B[Assigned to Arm A: Capecitabine N=782 Eligible N=780 Ineligible N=3] A --> C[Assigned to Arm B: S-1 N=782 Eligible N=780 Ineligible N=2] B --> D[Completion of planned treatment N=613 Discontinued treatment N=169 Recurrence N=9 Adverse events AE N=74 Patients refusal related to AE N=70 Patients refusal unrelated to AE N=5 TRD N=1 Others N=10] C --> E[Completion of planned treatment N=615 Discontinued treatment N=167 Recurrence N=14 Adverse events AE N=58 Patients refusal related to AE N=80 Patients refusal unrelated to AE N=1 TRD N=1 Others N=3] D --> F[Population for efficacy analysis N=782] E --> G[Population for efficacy analysis N=782] F --> H[Population for safety analysis N=776] G --> I[Population for safety analysis N=768] F --> J[No treatment N=6 No. 29,456,1110,1276,1277,1424] G --> K[No treatment N=14 No. 214,352,558,674,803,816,848,1016,1262,1290,1295,1302,1417,1508] </pre>
<p>疾病等の発生状況のまとめ</p>	<p>化学療法関連のTRDが両群で1人(0.1%)ずつ発生した。いずれも心血管系イベントによる突然死であると考えられた。</p>
<p>Adverse events</p>	<p>The incidence of treatment-related death and early mortality was the same in both treatment groups (0.1% vs. 0.1%, respectively). There were two treatment-related deaths during the study treatment: one patient in each group died unexpectedly, probably due to cardiovascular events.</p>
<p>主要評価項目及び副次評価項目のデータ解析及び結果</p>	<p>本試験の仮説は、「試験治療であるS-1療法が、現在の標準治療であるカペシタビン療法に無病生存期間で許容範囲(ハザード比1.24)を超えて劣らない」であったが中間解析におけるHRの点推定値は1.23(99.05% CI:0.89-1.70、95% CI:0.96-1.57、$P_{\text{non-inferior}}=0.46$)であり、HRの点推定値は当初設定した許容ハザード比1.24に近かった。これにより、主たる解析において、B群がA群に対して無病生存期間で許容範囲(ハザード比1.24)を超えて劣らない可能性が低いことが想定され、JCOG効果・安全性評価委員会より試験の中止勧告及び早期公表が勧告され、2014年9月24日に研究代表者・研究事務局より中止報告書を提出した。</p> <p>また、2019年8月1日に、6年生存割合の推定を行うための最終解析用の追加追跡調査を実施した。追加追跡による6年生存割合はA群で91.2%(89.0% - 93.1%)、B群で88.4%(85.8% - 90.5%)であった。</p>

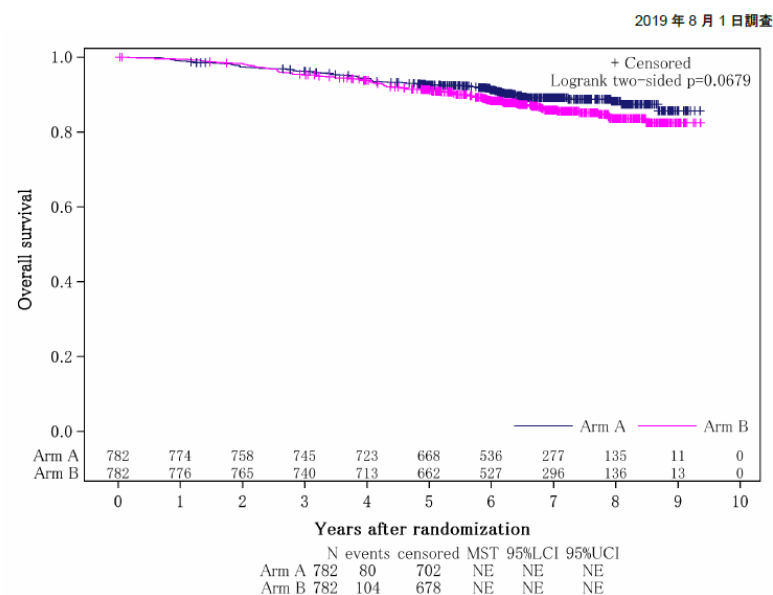
Outcome measures

At the second interim analysis, JCOG0910 failed to show non-inferiority of adjuvant S-1 to capecitabine in DFS (relapse, death, second malignancy are the events).

Arm	3y DFS (95% CI)
Arm A (Cap)	81.0% (77.7%–83.8%)
Arm B (S-1)	77.7% (74.3%–80.7%)



At the end of the follow-up period of 6 years, 77% of required events (412/535) were observed, with a median follow-up for all randomized patients of 6.1 years, 3- and 6-year DFS was 81.5% (95% CI, 78.6–84.1%) and 77.3% (74.2–80.1%) in capecitabine and 78.3% (75.2–81.0%) and 72.2% (68.9–75.2%) in S-1. The HR of DFS was 1.20 (95% CI, 0.99–1.46). 6-year overall survival (OS) was 91.2% (89.0–93.1%) in capecitabine and 88.4% (85.8–90.5%) in S-1. The HR of OS was 1.31 (95% CI, 0.98–1.75). Six-year relapse-free survival (RFS: relapse, death are events) was 82.1% (79.2–84.6%) in capecitabine and 78.3% (75.2–81.1%) in S-1. The HR of RFS was also 1.21 (95% CI, 0.97–1.51).



結果に関する最初の出版物での発表日

2017年10月24日

Date of the first journal publication of results

October 24, 2017

結果と出版物に関するURL (複数可)	Capecitabine versus S-1 as adjuvant chemotherapy for patients with stage III colorectal cancer (JCOG0910): an open-label, non-inferiority, randomised, phase 3, multicentre trial - PubMed (nih.gov) https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29079411/ https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.523
URL hyperlink(s) related to results and publications	Capecitabine versus S-1 as adjuvant chemotherapy for patients with stage III colorectal cancer (JCOG0910): an open-label, non-inferiority, randomised, phase 3, multicentre trial - PubMed (nih.gov) https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29079411/ https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.523

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	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 未定
Plan to share IPD	No
計画の説明	
Plan description	