

第8回JCOG患者市民セミナー

JCOG試験結果の解説

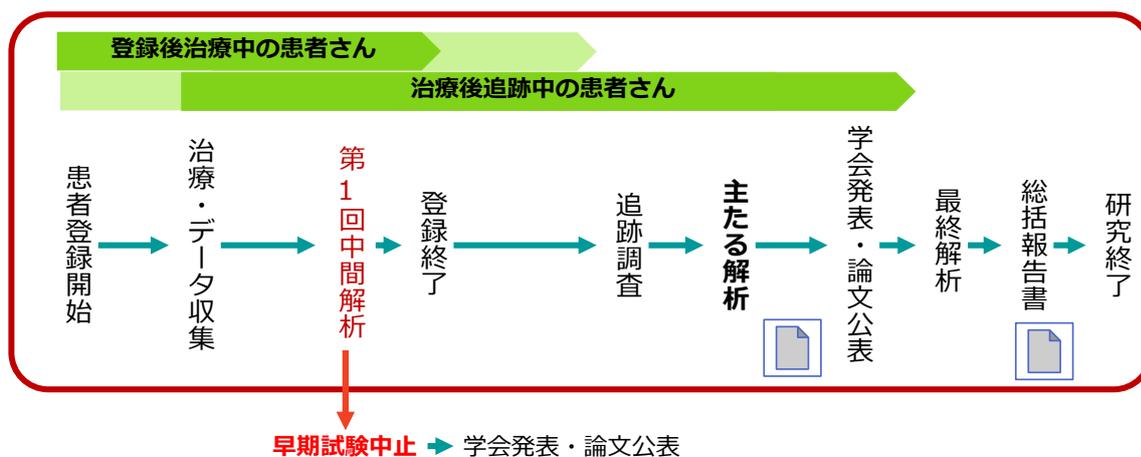
講義4 【JCOG1611(膵がん)】

所属：肝胆膵グループ

大場 彬博

1

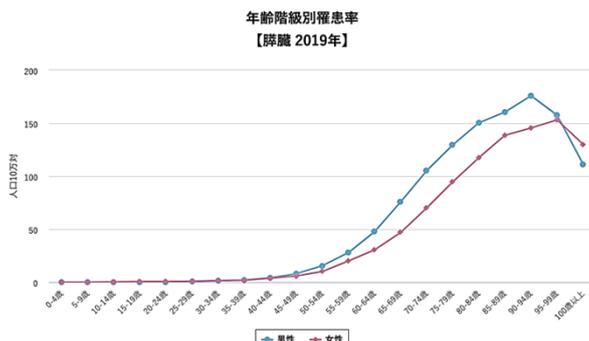
JCOG1611試験の流れ



2

疾患の解説（膵がん）

- 膵がんの罹患数（2019年）は43,865例（男性：22,285例，女性：21,579例）であり，年間約4万人，男女比はほぼ1:1である。
- 人口10万人あたりの罹患率は34.8人/年である。
- 60歳台から増加し始め，70-80歳台で多くみられる。



2024/2/17

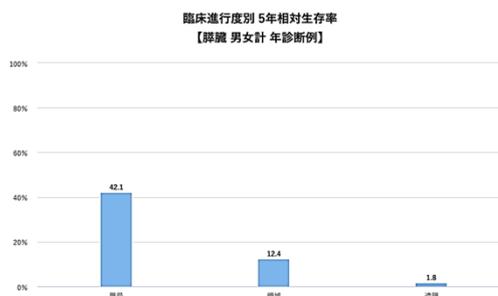
第8回JCOG患者・市民セミナー

3

3

疾患の解説（膵がん）

- 膵がんの死亡数（2020年）は37,677人（男性：18,880人，女性：18,797人）であり，年間約4万人，男女比はほぼ1:1である。
- 肺，大腸，胃に次いで部位別がん死亡数の第4位（男性：4位，女性：3位）に位置する。
- 罹患数と死亡数がほぼ等しく，5年相対生存率は8.5%であり，部位別で最も予後不良ながんである。
- 遠隔転移を有する場合の5年相対生存率は1.8%である。
- 人口10万人あたりの死亡率は30.5人/年



2024/2/17

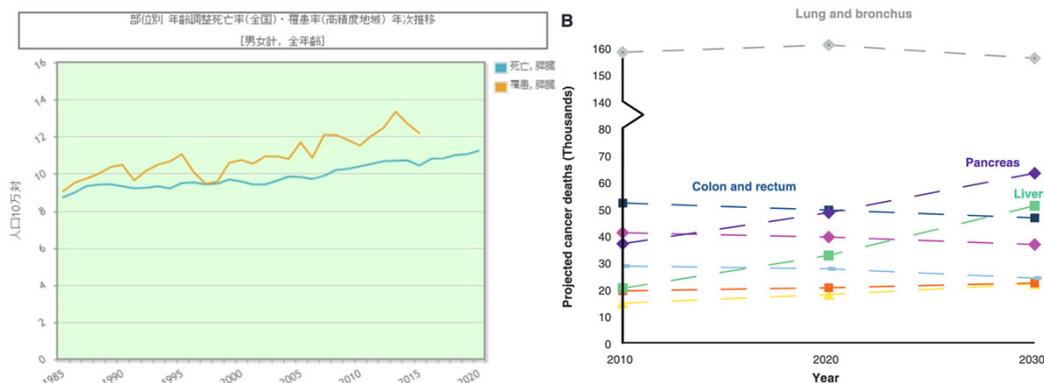
第8回JCOG患者・市民セミナー

4

4

疾患の解説（膵がん）

- 本邦では年齢調整罹患率, 年齢調整死亡率ともになだらかに増加.
- 米国では2030年までに大腸癌を抜いて, **がん死亡の第2位**になると予測されている.



2024/2/17

第8回JCOG患者・市民セミナー

5

5

疾患の解説（膵がん）

切除可能性分類	治療方針
切除可能 (R)	術前化学療法 → 手術 → 術後化学療法
切除可能境界 (BR)	化学療法 or 化学放射線療法 → 再評価 → 手術 or 化学療法継続
局所進行 (UR-LA)	化学療法 or 化学放射線療法
遠隔転移 (UR-M)	化学療法

2024/2/17

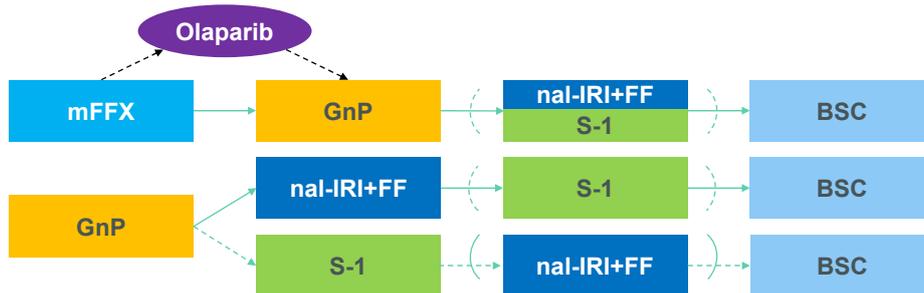
第8回JCOG患者・市民セミナー

6

6

膵がん(遠隔転移)の標準治療

- 化学療法のみが標準治療.
- 全身状態良好であれば, mFOLFIRINOX (mFFX) または GEM+nab-PTX (GnP) から選択.
- 高齢者や全身状態不良であればGEM単剤, S-1単剤も選択肢.



2024/2/17

第8回JCOG患者・市民セミナー

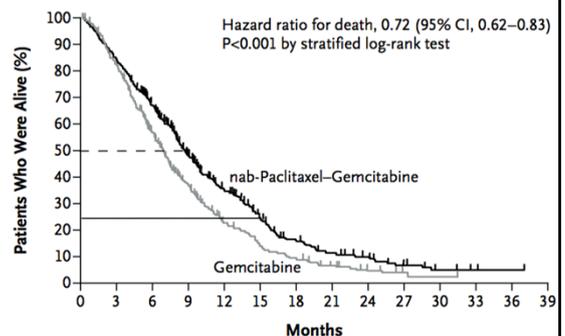
7

7

GnP療法

OS: 全生存期間 (登録～死亡)
 PFS: 無増悪生存期間 (登録～死亡または増悪)
 ORR: 奏効割合 (30%以上縮小)

- エビデンス
 - MPACT試験
- レジメン
 - ゲムシタビン 1,000 mg/m², 1,8,15日
 - ナブパクリタキセル 125 mg/m², 1,8,15日
 - 4週ごと
- 適応
 - PS0-2, 年齢上限なし
- 有効性
 - OS 8.5か月, PFS 5.5か月, ORR 23%
- 有害事象 (≥ グレード3)
 - 好中球減少 (38%), 発熱性好中球減少症 (FN) (3%)
 - 疲労 (17%), 神経障害 (17%)



2024/2/17

第8回JCOG患者・市民セミナー

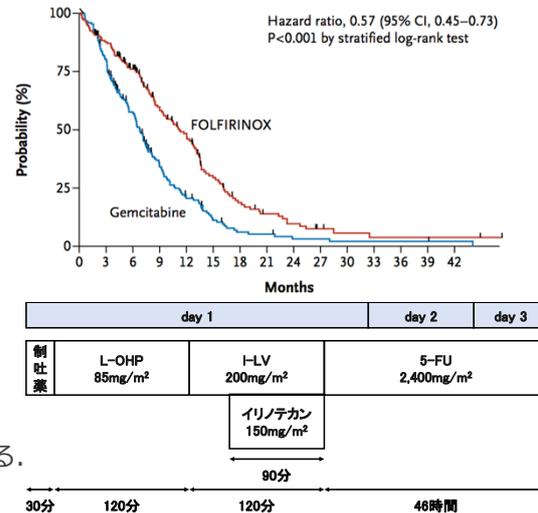
8

8

FOLFIRINOX療法

- エビデンス
 - ACCORD 11試験, 国内II相試験
- 適応
 - PS 0-1, 75歳以下
- 有効性
 - OS 11.2か月, PFS 5.5か月, ORR 37.7%
- 有害事象 (≥ グレード3)
 - 好中球減少 (47.8%), FN* (8.7%)
 - 食欲不振 (15.9%), 下痢 (10.1%)
- 備考
 - 高度催吐性レジメン
 - 2サイクル目で約50%に延期, 減量を要する。

OS: 全生存期間 (登録～死亡)
 PFS: 無増悪生存期間 (登録～死亡または増悪)
 ORR: 奏効割合 (30%以上縮小)
 FN: 発熱性好中球減少症



2024/2/17

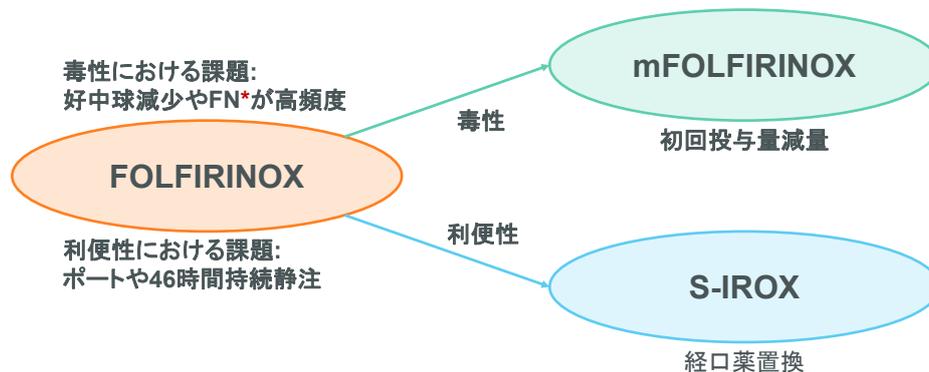
第8回JCOG患者・市民セミナー

9

9

FOLFIRINOX療法の課題

FN: 発熱性好中球減少症



2024/2/17

第8回JCOG患者・市民セミナー

10

10

S-IROX療法

OS: 全生存期間 (登録～死亡)
 PFS: 無増悪生存期間 (登録～死亡または増悪)
 ORR: 奏効割合 (30%以上縮小)



Original Research

Safety and efficacy of S-IROX (S-1, irinotecan and oxaliplatin combination therapy) in patients with advanced pancreatic cancer: A multicenter phase 1b dose-escalation and dose-expansion clinical trial

Akihiro Ohba^a, Hideki Ueno^{a,*}, Satoshi Shiba^a, Naohiro Okano^b, Takaaki Kobayashi^b, Fumio Nagashima^b, Naoki Sasahira^c, Mitsuhiro Sasaki^d, Hiroshi Imaoka^d, Yasunari Sakamoto^a, Shunsuke Kondo^a, Chigusa Morizane^a, Masato Ozaka^c, Masafumi Ikeda^d, Junji Furuse^b, Takuji Okusaka^a

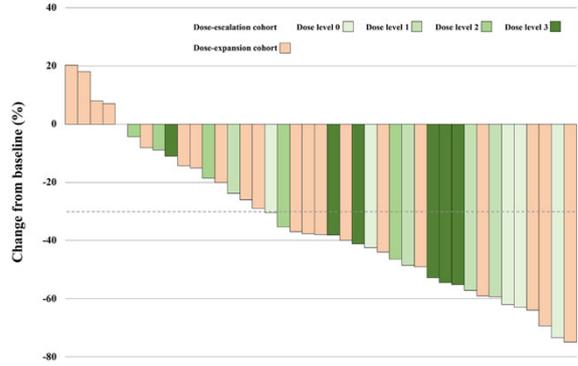


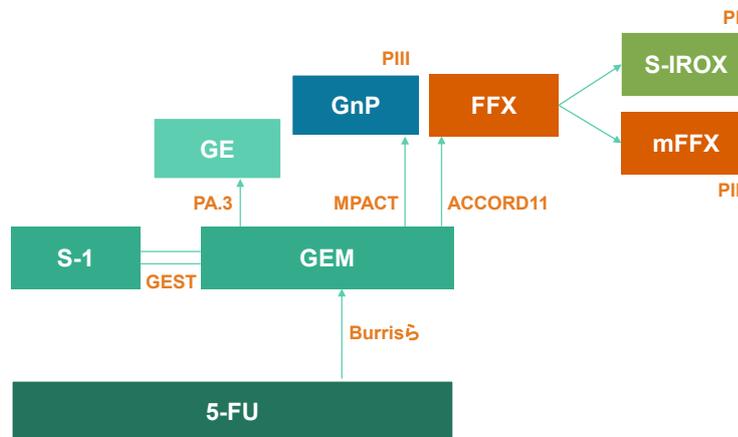
Fig. 2. Waterfall plot of evaluable patients (n = 41).

ORR	PFS	OS
51.1%	6.9か月	15.8か月
(35.8–66.3)	(5.1–8.8)	(9.8–20.8)

局所進行膵癌を含む

臨床試験を計画した理由

- 膵がんの1次化学療法として最適レジメンを決定する必要



試験治療

• mFOLFIRINOX療法

- メリット: 有効性が高い (かも) , 国際的にも頻用
- デメリット: 毒性が強い, ポートが必要

• S-IROX療法

- メリット: 有効性が高い (かも) , ポートが不要
- デメリット: 毒性が強い, 国際的な評価が得られづらい

2024/2/17

第8回JCOG患者・市民セミナー

13

13

臨床試験(JCOG1611/GENERATE)

予定登録患者数:
732人

遠隔転移/再発膀胱癌
20歳以上75歳以下、PS 0-1

ランダム割付
施設、PS、転移/再発



目的 遠隔転移を有するまたは再発膀胱癌患者を対象に、標準治療であるゲムシタピン+ナブパクリタキセル併用療法(GnP療法)に対する、modified FOLFIRINOX療法(mFOLFIRINOX療法)と、S-1+イリノテカン+オキサリプラチン併用療法(S-IROX療法)の優越性をランダム化第II/III相試験において検証する。

Primary endpoint 全生存期間 (第III相部分)、S-IROX療法の奏効割合 (第II相部分)

2024/2/17

第8回JCOG患者・市民セミナー

14

14

臨床試験準備

- コンセプト作成
 - mFFXとS-IROXの選択的デザインのランダム化2相やS-IROXの非劣性試験などのアイデアもあったが、優越性試験をやろう!という機運に
 - 立案時レジデント2年目で臨床試験のイロハもわかっていなかった→先人たちのJCOGプロトコールを熟読する日々→JCOG1109(3群比較), JCOG1201/1311(2相部分)が参考に
- プロトコール作成
 - 臨床研究法施行により特定臨床研究の実験台(?)に
 - DC先生方(片山先生たち)に大変お世話になりましたし、ここでも多くの学びがありました

2024/2/17

第8回JCOG患者・市民セミナー

15

15

臨床試験開始

- 2019年4月登録開始!



2024/2/17

第8回JCOG患者・市民セミナー

16

16

試験中に苦労したこと

- 第II相部分解析に伴う約3か月の登録停止
 - 試験開始半年の登録ペースアップを想定できておらず、腫瘍評価未達の登録患者さんが多かった
- アブラキサンの供給停止問題に伴う約6か月の登録停止
 - 他グループやデータセンターとの調整を経て伺い書を提出
 - 運営委員会承認をもって部分的に登録再開
 - 問題解決後に全施設で登録再開
- 中間解析による**早期試験中止!**
 - 予想外の生存曲線に頭が真っ白に…

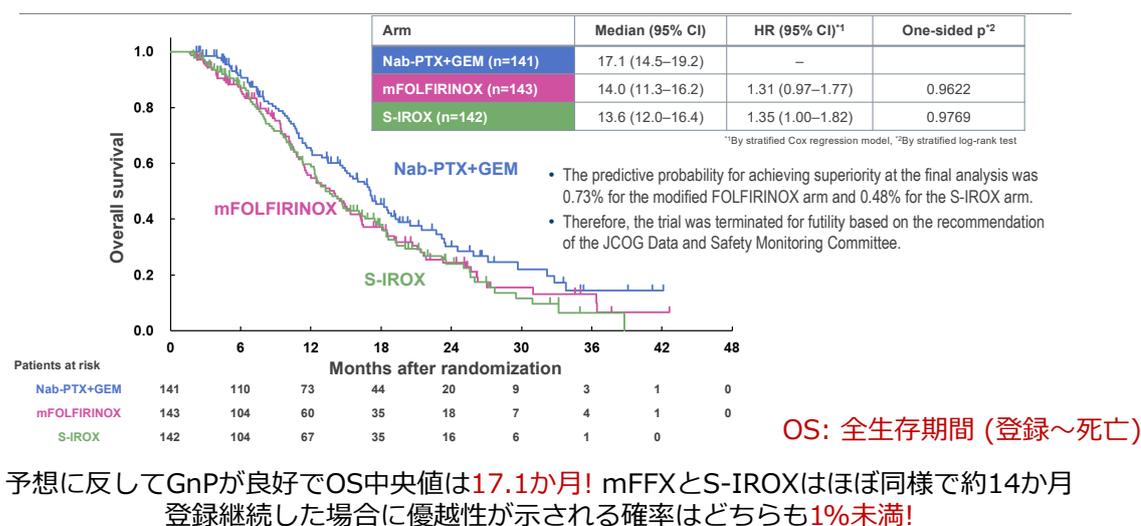
2024/2/17

第8回JCOG患者・市民セミナー

17

17

解析結果（中間解析：2023/3）



2024/2/17

第8回JCOG患者・市民セミナー

18

18

解析結果(安全性)

Event, %	Nab-PTX+GEM (n=174)	mFOLFIRINOX (n=171)	S-IROX (n=174)
Neutropenia 好中球減少	60.3	51.5	38.7
WBC decreased 白血球減少	34.5	22.2	16.1
Anemia	10.9	10.5	10.9
Thrombocytopenia 発熱性	4.6	4.7	8.6
Febrile neutropenia 好中球減少症	3.4	8.8	7.5
Neuropathy	10.9	8.2	7.5
Infection	10.9	16.4	8.6
ALT increased	10.9	11.7	11.5
AST increased	8.1	9.4	6.9
Anorexia 食欲不振	5.2	22.8	27.6
Fatigue	2.9	4.1	6.3
Nausea	2.3	8.8	10.3
Diarrhea 下痢	1.1	8.8	23.0

想定通り毒性はmFFXおよびS-IROXで強かった

2024/2/17

第8回JCOG患者・市民セミナー

19

19

学会発表(ESMO23)



Proffered Paper session

Proffered Paper session 2 - Gastrointestinal tumours, upper digestive

Date: Sun, 22 10 2023
Time: 10:15 - 11:45
Chair: Radka Obornikova (Brno, Czech Republic), Andrew H. Ko (San Francisco, United States of America)
Room: Barcelona Auditorium - Hall 9
Session Type: Proffered Paper session

10160 - Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus modified FOLFIRINOX or S-IROX in metastatic or recurrent pancreatic cancer (JCOG1811, GENERATE): A multicentre, randomized, open-label, three-arm, phase III/III trial

Presidential Number: 10160
Speakers: Akhito Ohba (Chuo-ku, Japan)
Lecture Time: 10:15 - 10:25

Abstract

2024/2/17

第8回JCOG患者・市民セミナー

20

20

補足 NAPOLI-3試験

N = 770

Key inclusion criteria

- Confirmed PDAC not previously treated in the metastatic setting
- Metastatic disease diagnosed ≤6 weeks prior to screening
- ≥1 metastatic lesions measurable by CT/MRI according to RECIST v1.1
- ECOG PS of 0 or 1

Stratification

- ECOG PS 0/1
- Region
- Liver metastases

R1:1

NALIRIFOX

Liposomal irinotecan 50 mg/m²
+ 5-FU 2400 mg/m²
+ LV 400 mg/m²
+ oxaliplatin 60 mg/m²
Days 1 and 15 of a 28-day cycle

Gem+NabP

Gem 1000 mg/m²
+ NabP 125 mg/m²
Days 1, 8 and 15 of a 28-day cycle

Arm	Median (95%CI)	HR (95%CI)	p value
NALIRIFOX	11.1 (10.0, 12.1)	0.83 (0.70, 0.99)	0.04
Gem+NabP	9.2 (8.3, 10.6)		

No. at risk:

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
NALIRIFOX	383	337	308	274	241	209	162	98	59	32	13	7	2	1	1	0
Gem+NabP	387	345	298	261	218	179	140	80	50	28	15	10	3	0	0	0

OS: 全生存期間 (登録～死亡)
PFS: 無増悪生存期間 (登録～死亡または増悪)
ORR: 奏効割合 (30%以上縮小)

- OSにおけるNALIRIFOXの優越性が示された。PFSやORRも良好な結果であった。
- 非血液毒性はNALIRIFOXで多く、グレード3下痢(20%),悪心(12%)など。
- アジアは5%で韓国参加も本邦は参加せず。
- 通常FOLFIRINOXとの関係などの臨床的疑問は残されている。

Any-cause TEAEs in ≥10% of patients, %*	NALIRIFOX (N = 370)		Gem+NabP (N = 379)	
	Any grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Hematologic				
Neutropenia / neutrophil count decreased / febrile neutropenia	29.5 / 20.5 / 2.4	14.1 / 9.7 / 2.4	31.9 / 18.7 / 2.6	24.5 / 13.5 / 2.4
Anemia	26.2	10.5	40.4	17.4
Thrombocytopenia / platelet count decreased	13.5 / 10.5	0.8 / 0.8	22.7 / 17.9	3.7 / 2.4
Non-hematologic				
Diarrhea	70.5	20.3	36.7	4.5
Nausea	59.5	11.9	42.7	2.6
Vomiting	39.7	7.0	26.4	2.1
Hypokalemia	31.6	15.1	12.9	4.0
Peripheral neuropathy	17.8	3.2	17.4	5.8
Peripheral sensory neuropathy	15.1	3.5	13.5	2.9
Paresthesia	11.9	0.3	8.7	0.5
Pyrexia	10.5	0.8	23.0	1.6

2024/2/17
第8回JCOG患者・市民セミナー
21

21

学会発表(ESMO23)

- 10/7 2:00 pm Changhoon Yoo
- 10/7 4:30 pm Choong-kun Lee
- 10/11 11:00 pm Teresa Macarulla
- 10/12 7:30 am Eileen M O'Reilly
- 10/12 8:00 pm Bas Groot Koerkamp
- 10/13 12:00 am Andrew H. Ko
- 10/16 8:00 am Zev A Wainberg
- 10/18 2:30 pm Angela Lamarca
- 10/18 8 pm Radka Obermannova
- 10/22 10:15 am Presentation!!

発表に向けて個人的にアドバイスを…

2024/2/17
第8回JCOG患者・市民セミナー
22

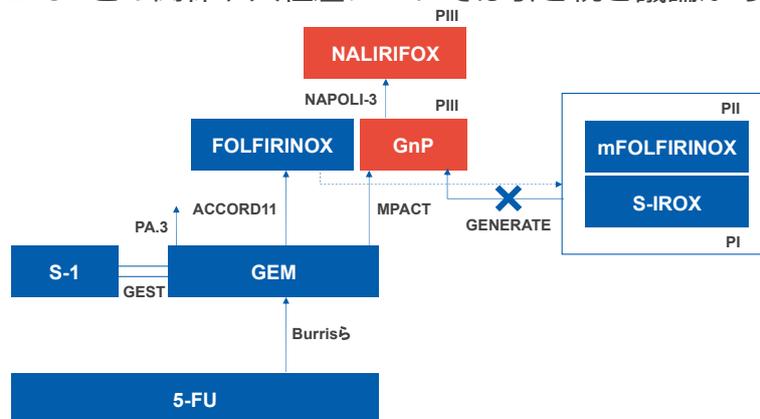
22

レイサマリー

- 木村さんに非常に美しく, 分かりやすくご作成頂きました. ありがとうございます.
- 現在PPI委員の皆さまにレビューを頂いており, 近日お届けできるものと思います.

明日からの診療がどのように変わるか

- 少なくとも日本(アジア)ではGnPを原則使用していくこととなります
- NALIRIFOXとの関係や人種差については引き続き議論があります



まとめ

- JCOG1611(GENERATE)試験は転移再発膀胱がんに対する1次化学療法の最適レジメンを選ぶ試験でした
- 中間解析の結果, mFOLFIRINOX療法やS-IROX療法が優越性を示す確率はほとんどなく, 毒性も強い治療であったため, GnP療法の使用を推奨することになりました

ご清聴ありがとうございました

- 本試験にご参加頂いた患者さん, ご家族に心より感謝申し上げます
- 参加施設の先生方, スタッフの皆さまのご協力に感謝申し上げます
- DCの皆さま, 運営事務局の皆さまのサポートに感謝申し上げます
- 本日までご参加頂いた全ての皆さまに感謝申し上げます
- 立案から公表までの7年間本当にお世話になりました