

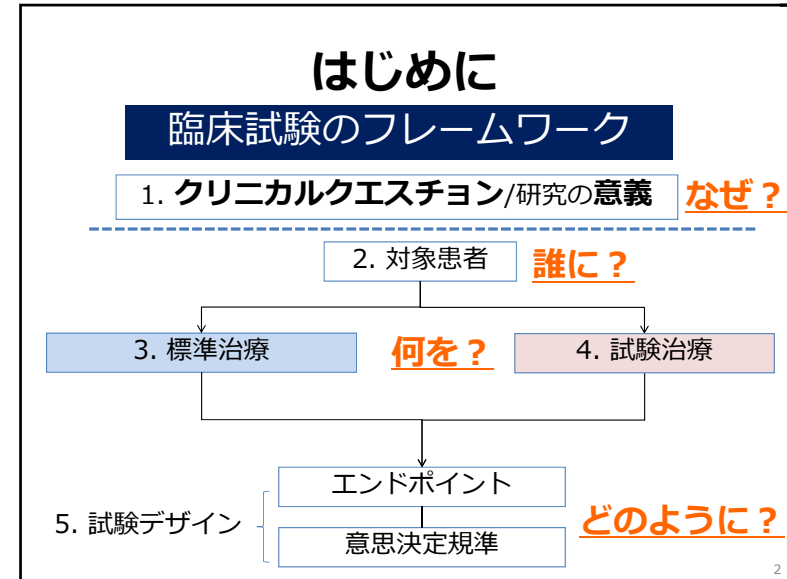
JCOG
Japan Clinical Oncology Group

JCOG試験の紹介

-研究者主導でなければ解決できない
臨床的クエスチョン (CQ) の実例-

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門/
JCOG運営事務局
片山 宏

2019年11月17日 第1回JCOG患者・市民セミナー



福田スライド再掲

企業がやらない臨床試験：JCOG試験の実例

- 集学的治療の臨床試験
 - JCOG0705 (胃がんG)
 - 非治癒因子が1つだけある (肝転移・腹膜転移・大動脈周囲リンパ節転移) 進行胃癌に対する「原発巣切除あり vs. なし (化学療法)」
 - 生存期間で原発巣切除が劣った → 化学療法が標準治療である
- ライバル社の薬剤どうしの直接比較
 - JCOG0910 (大腸がんG)
 - III期大腸癌術後療法：カペシタピン (中外) vs. S-1 (大腸)
 - 無病生存期間でS-1が劣った → カペシタピンが標準治療である
- 希少がんを対象とした試験
 - JCOG1502C (大腸がんG/肝胆膵G)
 - 小腸癌術後療法 手術単独 vs. 手術+術後加「シタピン+オキサリプラチン」
 - カペシタピンとオキサリプラチンはいずれも適応外使用 保険診療として使えない
 - 先進医療Bの臨床試験として現在実施中 できおろがいしよう

3

企業では解決できないCQ 他には？

- 薬剤の投与期間に関するCQ
 - 「投与期間を長くすると効果が高まる？」
 - 企業はやるかもしれない (結果がpositiveなら薬の売り上げ↑)

 - 「投与期間を短くすると副作用が減る？」
 - 企業はまずやらない (結果がpositiveなら薬の売り上げ↓)

4

術後補助化学療法の期間に関する臨床試験

- 大腸癌
 - 5-FU+levamisole±LV 6か月 vs. 12か月
 - 12か月の優越性を示せず O'Connell MJ et.al. JCO, 1998
 - FOLFOX or CAPOX 6か月 vs. 3か月
 - 3か月の非劣性を示せず Grothey A et.al. NEJM, 2018
 - 再発低リスク群では3か月CAPOXで同程度の再発抑制効果と末梢神経障害の軽減あり
- 胃癌
 - S-1 12か月 vs. 6か月
 - 6か月の非劣性を示せず

Four courses versus eight courses of adjuvant S-1 for patients with stage II gastric cancer (JCOG1104 [OPAS-1]): an open-label, phase 3, non-inferiority, randomised trial
 Yoshikawa T et.al. Lancet GH, 2019

5

投与期間短縮の臨床試験が実施された背景

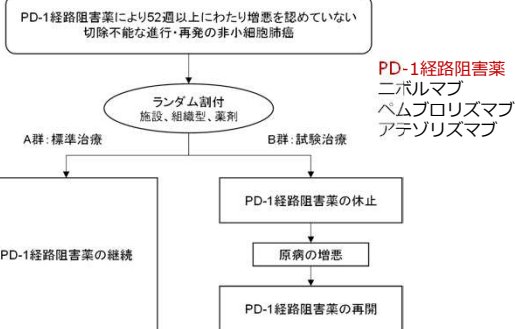
- 最初の臨床試験（手術単独vs.術後化療）で投与期間の設定に明確な根拠なし
- 完遂割合はそれほど高くない（6-7割）
- 投与中は一定頻度の副作用（1-2割）
- 他の領域、他の試験で期間を短くしても効果がある
- CQ
「現在の投与期間より短くしても効果は劣らないのではないか？」

他の領域、他の試験で一貫した結果とはいえず、CQごとに臨床試験の必要性を検討する必要あり。

6

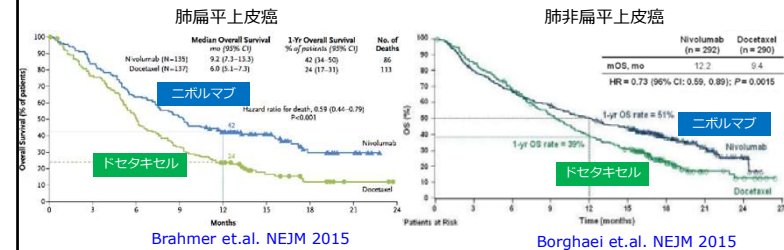
JCOG1701（肺がん内科G） 「非小細胞肺癌に対するPD-1経路阻害薬の 継続と休止に関するランダム化比較試験」

CQ：PD-1経路阻害薬を休止しても治療効果は劣ることはないか？（治療はいつまで続ける？）



7

ニボルマブの効果



8

ニボルマブの光と影

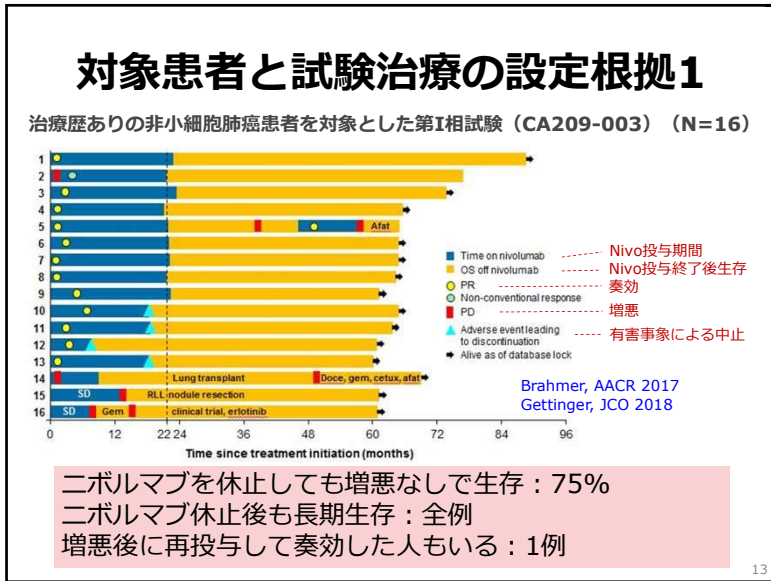
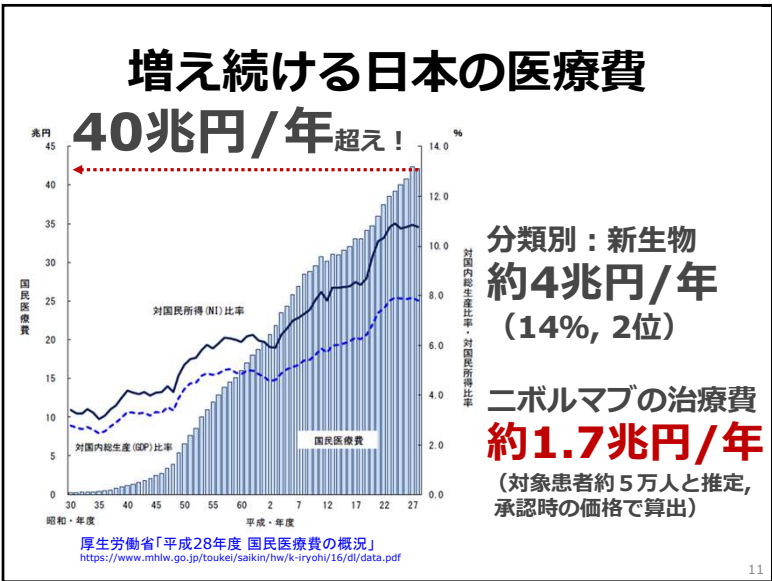
- 光
 - 多くのがん種で有効性が示されている
 - 悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌、悪性胸膜中皮腫
 - 手術、抗がん薬、放射線治療に次ぐ第4の治療法「免疫療法」として確立
 - 従来抗がん薬よりも長い効果持続期間
 - 2018ノーベル医学・生理学賞（本庶佑先生）

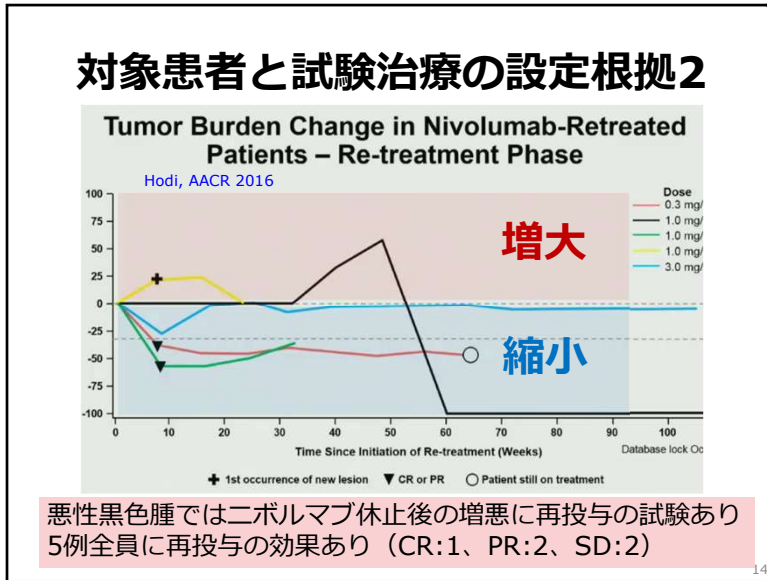
9

ニボルマブの光と影

- 影
 - 治療効果
 - 効く人は約2割
 - 効果予測のマーカーは現時点で確たるものはない
 - 免疫関連有害事象
 - 肺臓炎、重症筋無力症、腸炎、1型糖尿病、甲状腺機能障害、皮膚障害など
 - 従来抗がん薬とは異なる副作用管理が必要
 - 薬剤費用
 - 承認時 100mg：約73万円、20mg：約15万円
 - 肺癌患者1人の治療費 年間約3500万円
 - 数回の薬価改正後 100mg：約17万円、20mg：約3.5万円

10





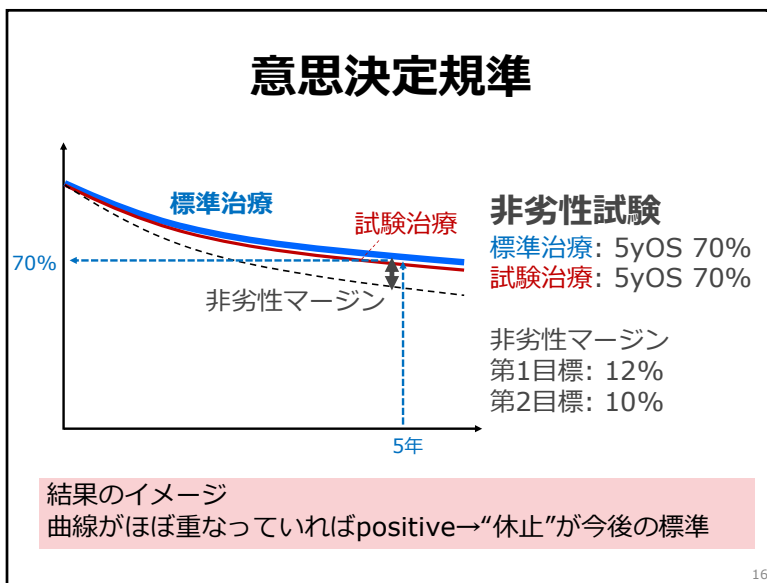
対象患者と試験治療の設定根拠3

PD-1経路阻害薬の有害事象の頻度と発症時期

有害事象	ニボルマブ 非扁平上皮癌		ニボルマブ 扁平上皮癌		ヘムプロリスマブ (2 mg/kg)		アテゾリスマブ		発症 時期
	Any Grade	≥Grade 3	Any Grade	≥Grade 3	Any Grade	≥Grade 3	Any Grade	≥Grade 3	
Any	69%	10%	58%	7%	63%	13%	64%	15%	-
倦怠感	16%	1%	16%	1%	14%	1%	28%	2%	-
嘔気	12%	1%	9%	0%	11%	<1%	18%	1%	-
下痢・腸炎	8%	1%	11%	1%	7%	1%	14%	1%	8-10 週
皮疹	9%	<1%	12%	0%	1%	1%	8%	1%	0-60 週
肺障害	3%	1%	6%	0%	5%	2%	1%	0.7%	3-90 週
内分泌障害	8%	0%	5%	0%	15%	1%	N.R.	N.R.	6-30 週
肝障害	3%	<1%	2%	0%	<1%	<1%	0.3%	0.3%	4-30 週

N.R.: Not reported

遅発性に新規に発生する有害事象もある
その多くは免疫関連有害事象



- ### まとめ
- 企業主導試験では解決できないCQを担うのが研究者の役目 (JCOGのscope)
 - 免疫治療は第4の治療法として確立
 - JCOG1701は将来日本の医療を維持するための重要な位置づけの試験