

講義

【臨床試験の例】

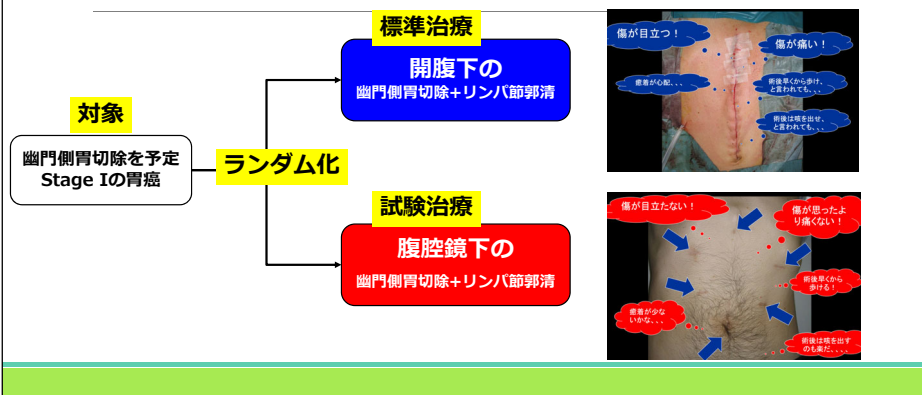
所属 国立がん研究センター中央病院 胃外科
氏名 吉川貴己

国立がん研究センター中央病院 胃外科 吉川貴己

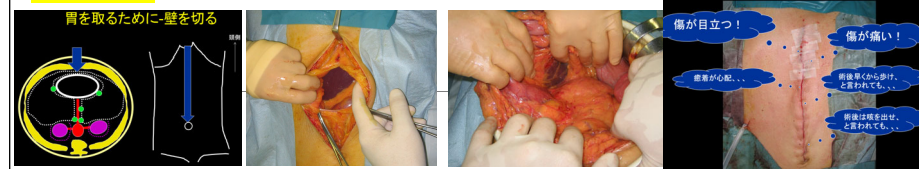
- 1965年1月4日 生まれ (56才)
- 1989年 横浜市立大学医学部 卒
- 1993年 スウェーデンイェーテボリ大学 外科代謝研究員
- 1995年 横浜市大大学院医学研究科 博士課程 修了
- 2001年 横浜市立大学外科治療学 助手
- 2004年 神奈川県立がんセンター外科3科 (現 消化器外科)
- 2012年 神奈川県立がんセンター消化器外科 (胃食道) 部長
- 2012年~ 横浜市立大学医学部 臨床教授
- 2015年~ 横浜市立大学大学院 客員教授
- 2015年~ 東京医科大学消化器・小児外科学分野 兼任教授
- 2018年~ 現職
- JCOG胃がんグループ事務局、JCOGプロトコル審査委員会副委員長



JCOG0912 phase III試験



開腹手術



腹腔鏡手術

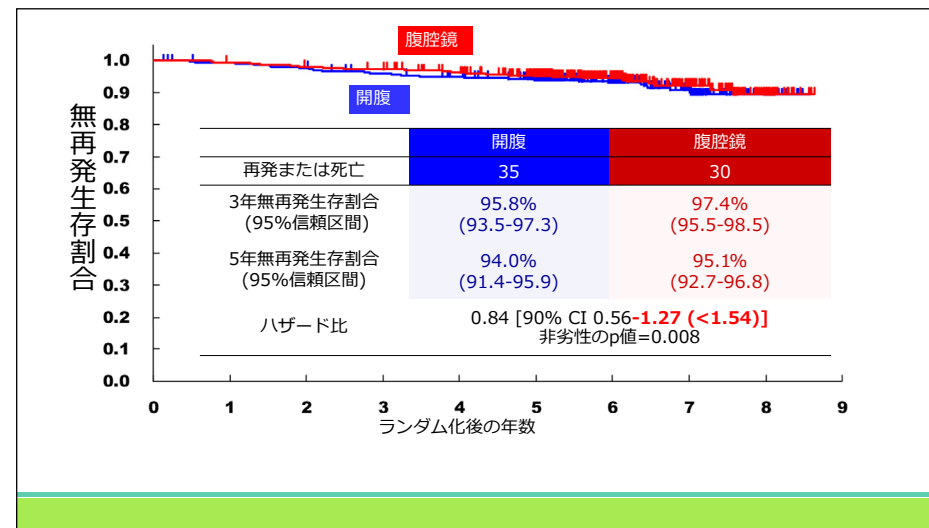
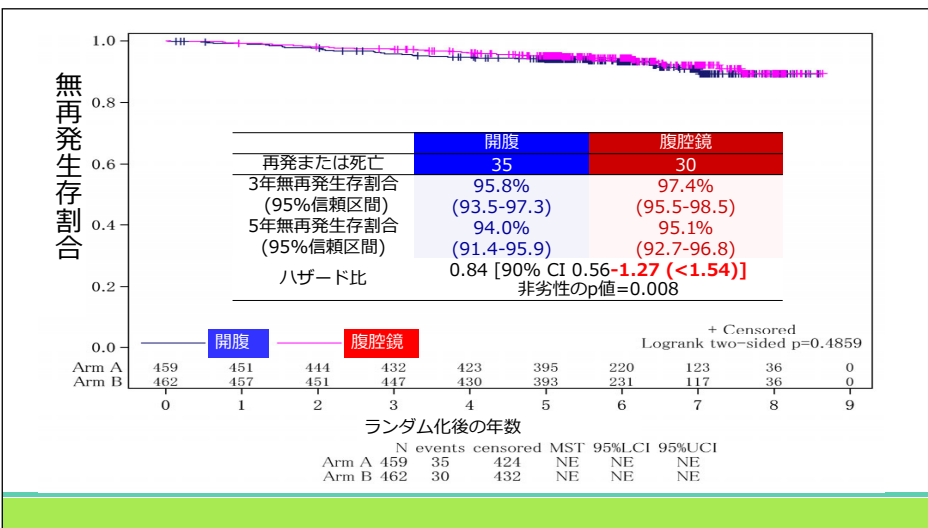


開腹手術 vs 腹腔鏡手術

| | 開腹手術 | 腹腔鏡手術 | |
|----------|-------------|-------------|----------------|
| リンパ節郭清 | やりやすいよね 😊 | やりにくそう、.. | 同じように癌は治癒するのか？ |
| 癌が飛び散るかな | 手でやるから安心 😊 | 飛び散らないか心配だな | |
| 傷 | 大きくて目立つなあ 😊 | 小さくて目立たない 😊 | 腹腔鏡手術のQOLは良さそう |
| 術後の痛み | 強そう 😊 | 少なそう 😊 | |
| 術後の回復 | 時間かかりそう 😊 | 早そう 😊 | |

開腹手術 vs 腹腔鏡手術

- 腹腔鏡手術は、開腹手術に比べて、
 - 同じように治癒する = 開腹手術の生存を下回らない
 - プライマリーエンドポイント：生存（無再発生存）
 - 非劣性試験
 - 5年無再発生存割合を開腹手術群：90%、腹腔鏡手術群：90%と想定し、腹腔鏡手術群は開腹手術群を5%を超えて下回らない（ハザード比の上限1.54）
 - 仮説を信頼性高く（検出力80%/片側α5%）検証するために必要な被験者数：920例
- 術後QOLが良好である
- セカンダリーエンドポイント：QOL



術後の痛みと回復

| | 開腹 (n=293) | 腹腔鏡(n=295) | P value |
|-------------|------------|------------|---------|
| 鎮痛剤の使用 | 59.3% | 50.3% | 0.006 |
| おならが出るまでの日数 | 3日 | 2日 | <0.001 |

術後QOL (EORTC-QLQ C30 GHS) で10点以上低下した患者の割合

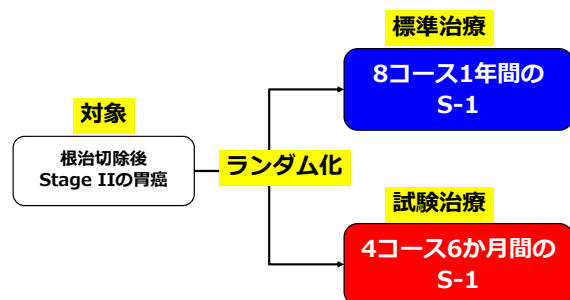
| | 開腹 (n=293) | 腹腔鏡(n=295) | オッズ比 (95% CI) | P value |
|-------|--------------------|-------------------|---------------------|---------|
| 術後3か月 | 109 / 293 37.2% | 86 / 295 29.2% | 0.65 (0.45-0.93) | 0.020 |

JCOG0912

- 開腹手術に比し、腹腔鏡手術は、
 - 癌の治りやすさ
 - 生存における非劣性が検証された = 変わらない
 - QOL
 - 傷は小さい、術後の痛みは少ない、回復が早い、QOLスコアが良い

腹腔鏡手術は、新たな標準治療の一つとして、推奨できる
ガイドラインに掲載

JCOG1104 phase III試験



1年間 vs 6か月間

| | 1年間 | 6か月間 | |
|-----------|-------------------------------|---|-----------------|
| エビデンス | 手術単独に対して 1年間のS-1で 予後が改善 | 大腸癌や肺癌は6か月間のエビデンスがあるけど、胃癌でも本当に6か月間でいいの？ | 同じように癌は治癒するのか？ |
| 抗癌剤治療の期間 | 1年は長いなあ | 短くていいな | |
| 抗癌剤治療の副作用 | 大変そう | 少なそう | 6か月のほうがQOLは良さそう |

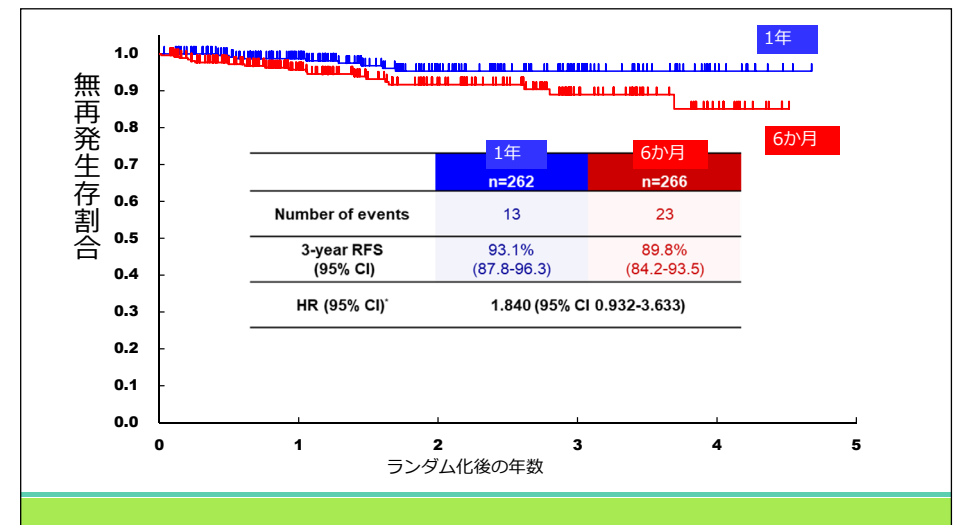
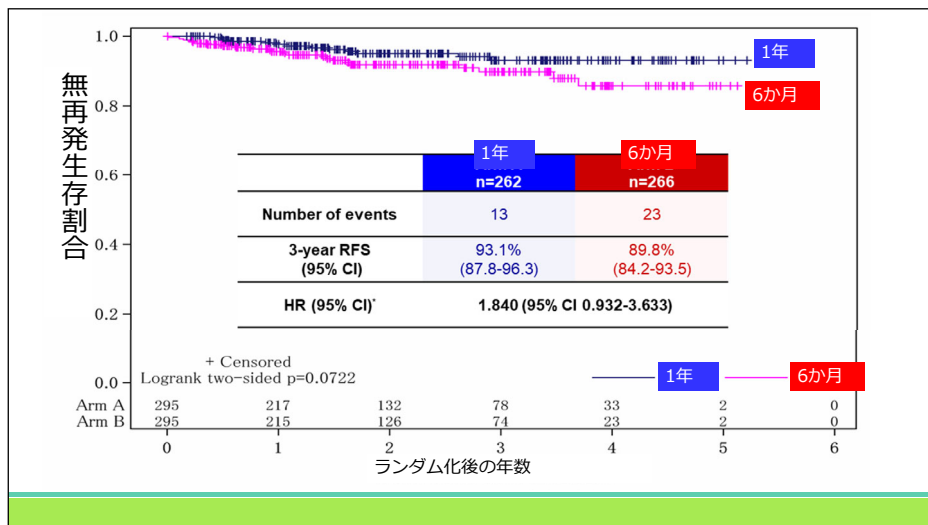
1年間 vs 6か月間

- 6か月間のS-1は、1年間のS-1に比べて、
 - 同じように治療する = 1年間S-1の生存を下回らない
 - プライマリーエンドポイント：生存（無再発生存）
 - 非劣性試験
 - 5年無再発生存割合を1年群：80%、6か月群：80%と想定し、6か月群は1年群を5%を超えて下回らない（ハザード比の上限1.37）
 - 仮説を信頼性高く（検出力80%/片側α5%）検証するために必要な症例数：1000例
- 術後QOLが良好である
 - セカンダリーエンドポイント：副作用、ほか

第1回中間解析（半数が登録された時点）

- 登録例 590例、解析対象 528例
- 無再発生存期間

| | 1年間 | 6か月間 |
|-----------|-------|-------|
| Stage IIA | 98.4% | 95.5% |
| Stage IIB | 94.1% | 86.0% |
| 合計 | 95.3% | 88.9% |
- ハザード比：2.52 (95%信頼区間：1.11-5.77)
- このまま1000例まで登録し、非劣性を証明できる確率：**わずか2.9%**
- JCOG効果・安全性評価委員会より、**試験の無効中止の勧告**



JCOG1104

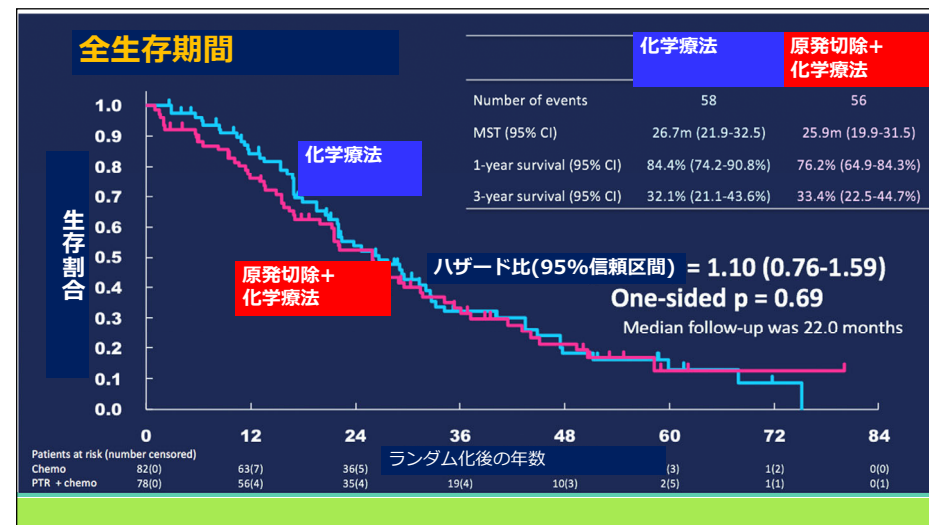
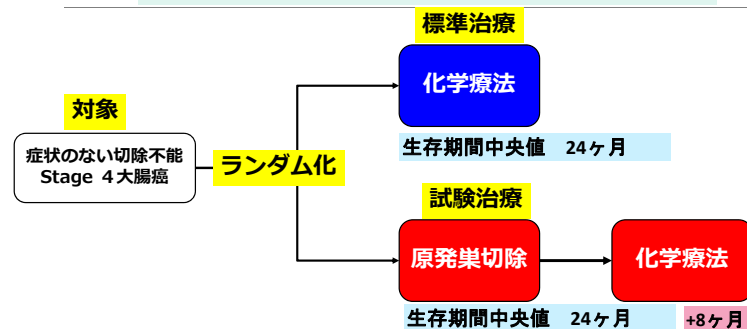
- 1年間のS-1に比し、6か月間のS-1は、
- **癌の治りやすさ**
- 中間解析で明らかに下回り、非劣性が検証されず = 同等の生存は期待できない

6か月間のS-1は、推奨できない。
1年間のS-1が依然として標準治療

ガイドラインに掲載

JCOG1007 phase III試験

生存をプライマリーエンドポイントとした優越性試験



JCOG1007

- 化学療法先行に比し、減量切除+化学療法は、
- **癌の治りやすさ**
 - 中間解析で、優越性が検証されず = 生存を改善しない

減量切除は推奨できない

ガイドラインに掲載

3つのJCOG phase III試験：まとめ

- **JCOG0912試験：開腹 vs 腹腔鏡**
 - 試験治療は、QOL良、有効性同等？
 - 非劣性 → 検証された。早期胃癌には腹腔鏡手術でもよい。
- **JCOG1104試験：1年抗癌剤 vs 6か月抗癌剤**
 - 試験治療は、QOL良、有効性同等？
 - 非劣性 → 検証されず。1年間の治療の方がよい。
- **JCOG1007試験：化学療法 vs 減量切除+化学療法**
 - 試験治療は、QOL不良、有効性高い？
 - 優越性 → 検証されず。減量切除はやってはいけない治療

2021/9/4

第3回JCOG患者・市民セミナー

22

21

22

Phase III臨床試験：標準治療 vs 試験治療 QOLと有効性のバランス

- 非劣性試験：標準治療に比し試験治療は、QOL良好、有効性不変
- 優越性試験：標準治療に比し試験治療は、QOL不良、有効性高い



信頼性高く、検証する

2021/9/4

第3回JCOG患者・市民セミナー

23

23