

臨床試験の例

国立がん研究センター中央病院 消化管内科
高島 淳生



1

1

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

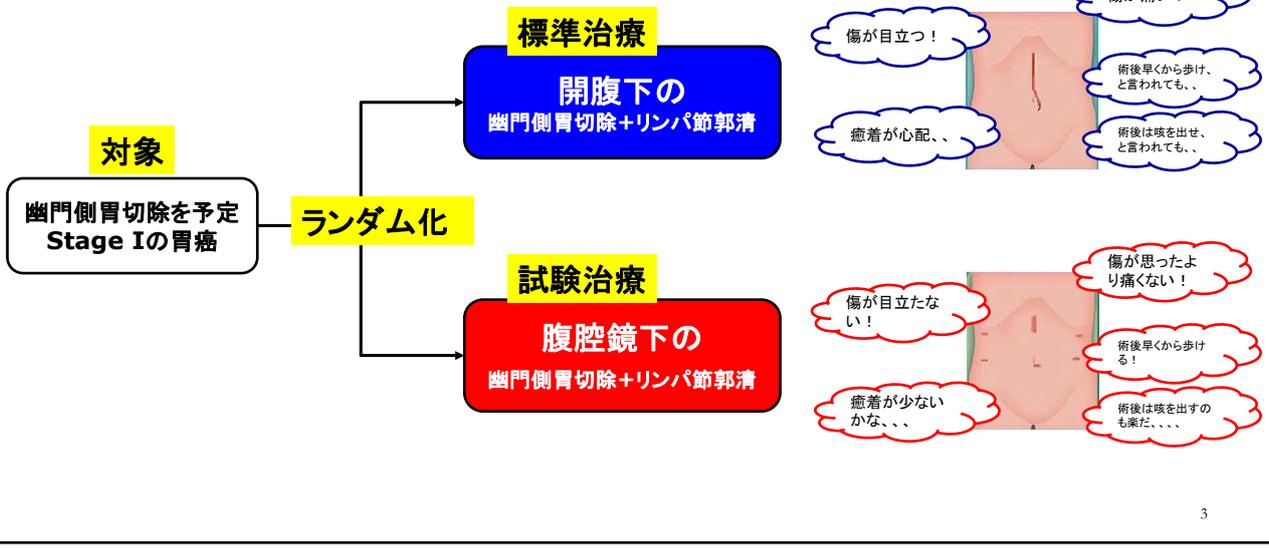


信頼性高く、検証する

2

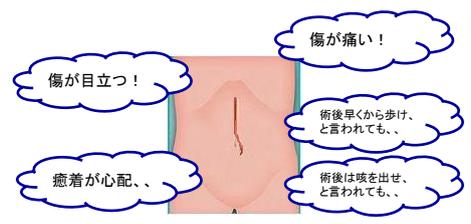
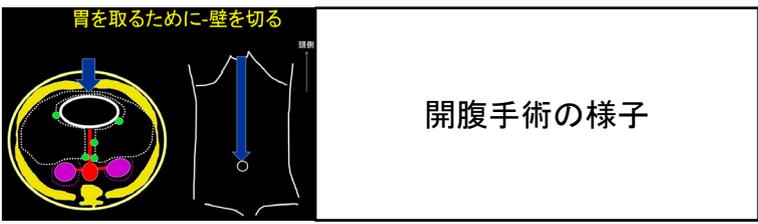
2

JCOG0912 phase III試験

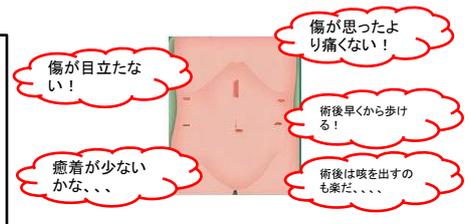
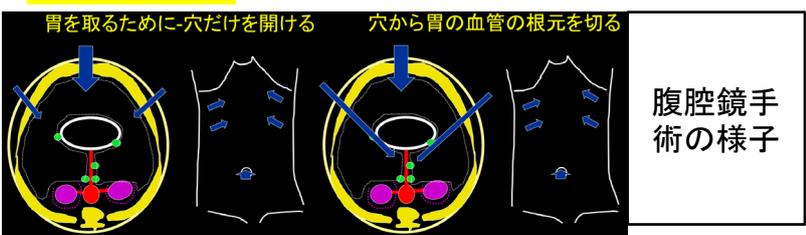


3

開腹手術



腹腔鏡手術



4

開腹手術 vs 腹腔鏡手術: 考慮すべきメリットとデメリット

	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	軽そう 	
術後の回復	時間がかかりそう	早そう 	

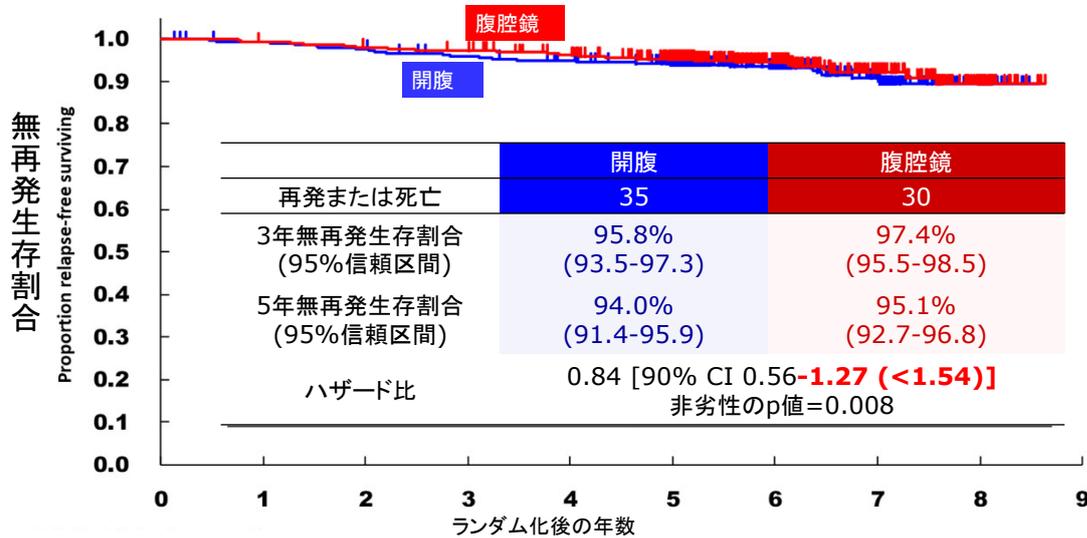
5

開腹手術 vs 腹腔鏡手術: 臨床試験で証明すること

- 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 α 5%)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

6

無再発生存



7

患者さんの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

QOLが悪化した割合 (EORTC-QLQ C30 GHSで10点以上低下で評価)

	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

8

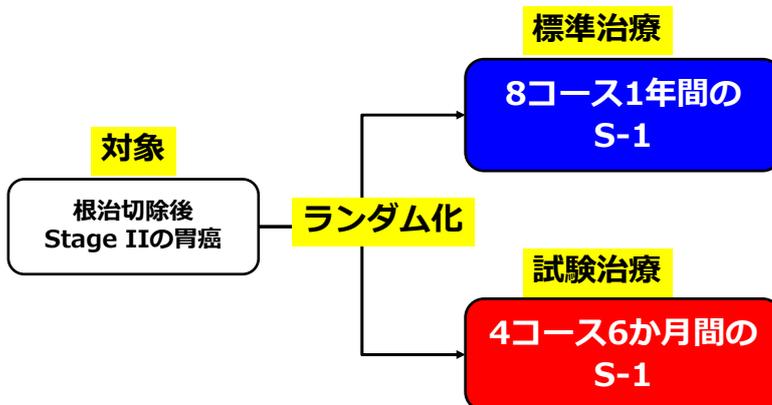
JCOG0912: 臨床試験で証明したこと

- 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

9

JCOG1104 phase III



10

1年間 vs 6か月: 考慮すべきメリットとデメリット

	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 	大腸癌や膵癌は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 	6か月のほうがQOLは良さそう
抗癌剤治療の副作用	大変そう	少なそう 	

11

1年間 vs 6か月: 臨床試験で証明すること

- 6か月間のS-1は、1年間のS-1に比べて、
 - 同じように治癒する＝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 α 5%)検証するために必要な症例数:1000例
 - 術後QOLが良好である＝6か月で終了するので明らか
 - セカンダリーエンドポイント: 副作用、ほか

12

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

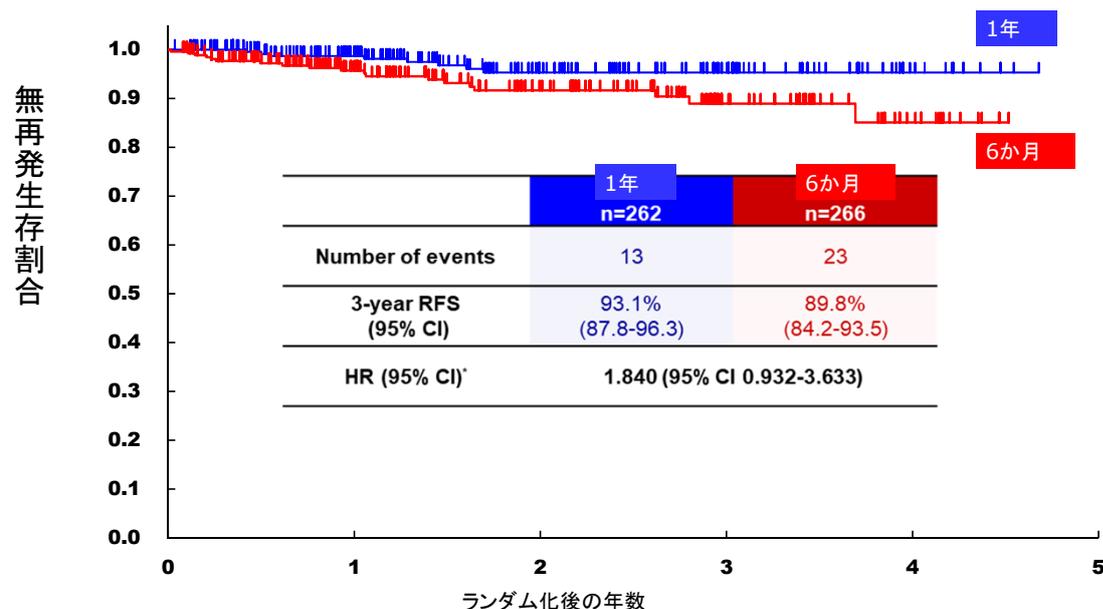
	1年間のS-1	6か月のS-1
Stage IIA	98.4%	95.5%
Stage IIB	94.1%	86.0%
合計	95.3%	88.9%

- 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 → **試験の無効中止**

13

13

無再発生存



14

JCOG1104: 臨床試験で証明したこと

- **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

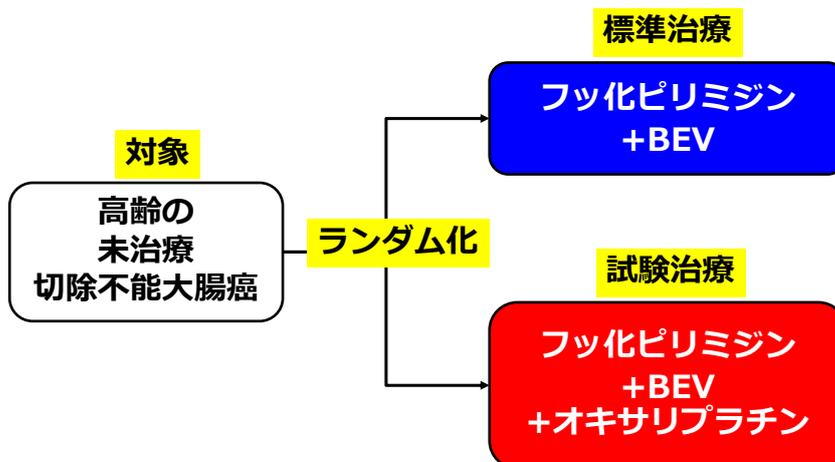
6か月間のS-1は、推奨できない。
1年間のS-1が依然として標準治療

ガイドラインに掲載

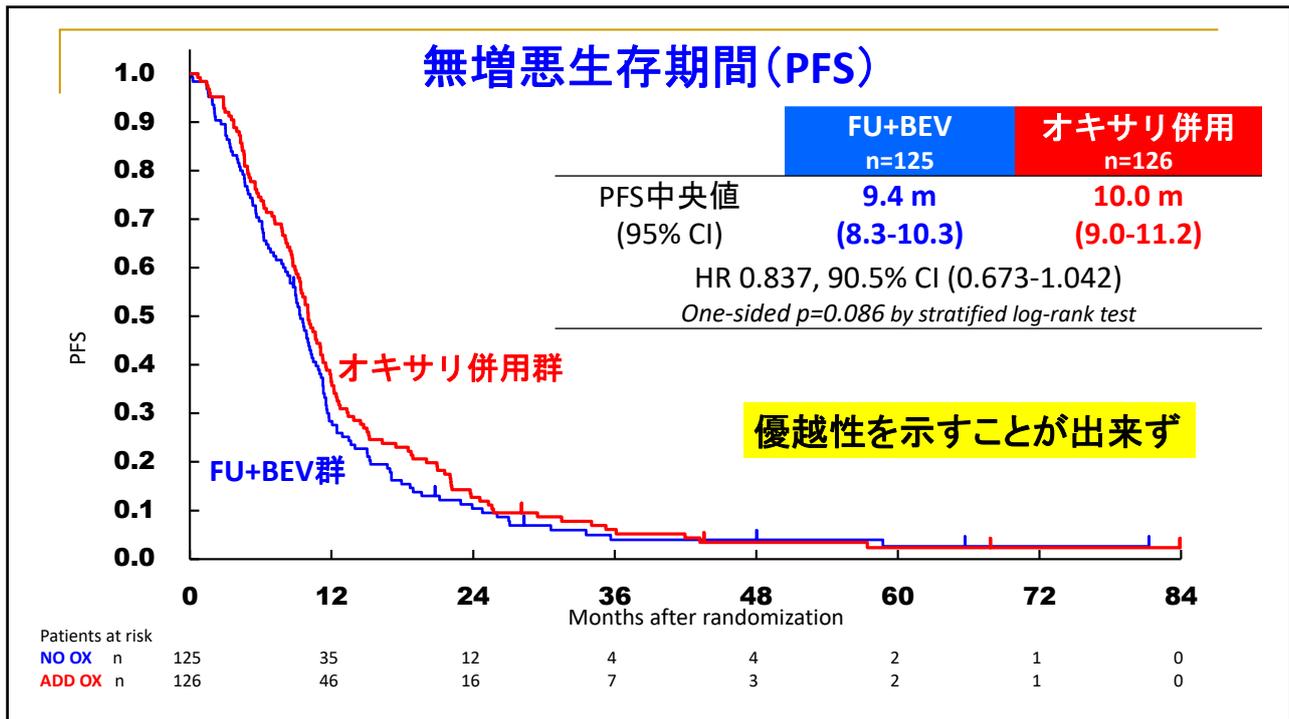
15

15

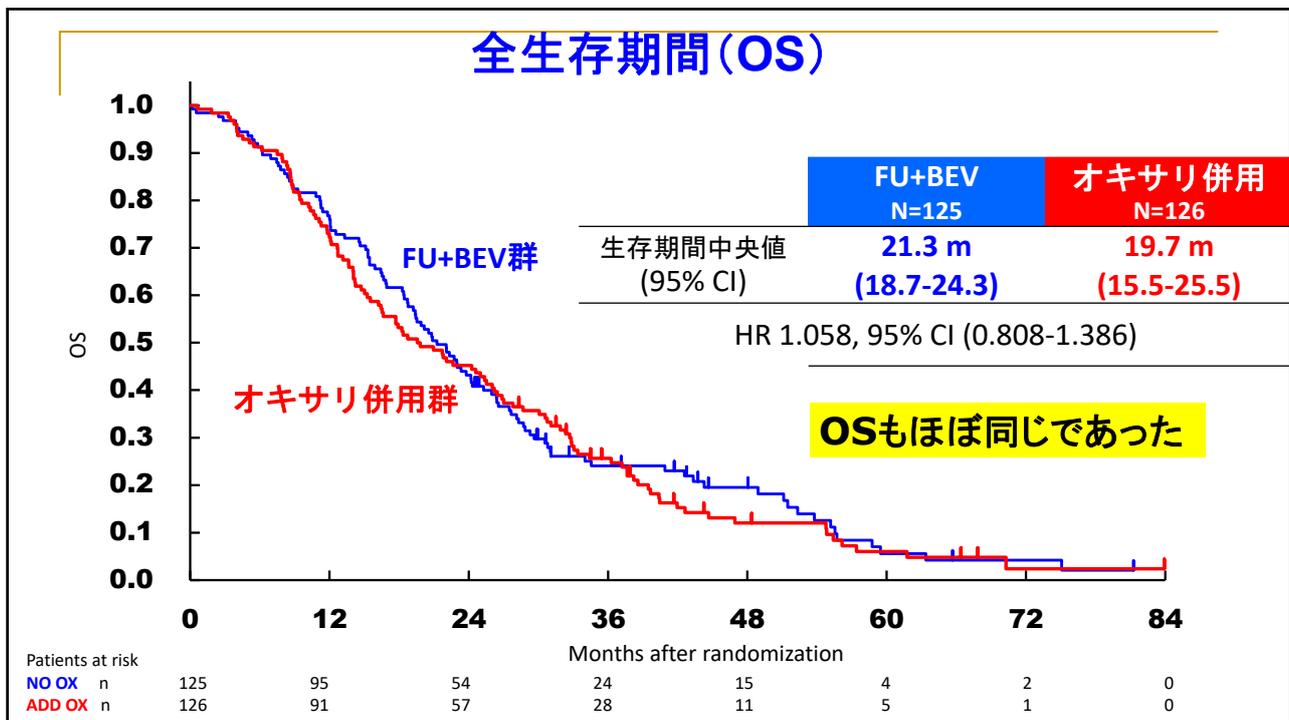
JCOG1018 phase III



16



17



18

JCOG1018:臨床試験で証明したこと

- 高齢の初回治療としてFU+BEVに対するオキサリプラチンの上乗せ効果は、
- **癌の治りやすさ**
 - 優越性が検証されず = 無増悪生存期間(生存)を改善しない

オキサリプラチン併用は推奨できない

19

19

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。
- JCOG1018試験:標準治療 vs 標準治療+オキサリプラチン併用
 - 試験治療は、QOL不良、有効性高い？
 - 優越性 → 検証されず。オキサリプラチン併用は推奨されない。

20