

今月の
トピックス

頭頸部がんグループJCOG1008 Journal of Clinical Oncology 掲載 研究事務局の清田尚臣先生にご寄稿いただきました

【JCOG1008試験論文化顛末】

JCOG1008研究事務局の清田尚臣です。研究事務局を務めたJCOG1008試験の立案から論文公表に至るまでの経緯について、JCOG Newsで共有して欲しいとのご依頼を頂きました。



研究事務局 清田 尚臣

試験立案からASCO2020での発表に関しては、JCOG News 176号で紹介させて頂いており(JCOG_News_2020年7月号_176号_20200717.pdf)、今回はJCOG1008試験の論文化の過程に焦点を置きたい思います。

また、論文(J Clin Oncol. 2022 Jun 20;40(18):1980-1990.)とEditorial(J Clin Oncol. 2022 Jun 20;40(18):1967-1970.)も読んでいただくと、本稿で記載している査読過程が理解できて面白いかもしれません。

JCOG1008試験は、局所進行頭頸部がん術後再発高リスク患者における標準治療:シスプラチン(100 mg/m², 3週毎)併用化学放射線療法(3-Weekly CDDP+RT)に対する試験治療:シスプラチン(40 mg/m², 毎週)併用化学放射線療法(Weekly CDDP+RT)の全生存期間(OS)における非劣性を検証するランダム化第II/III相試験で、3回目の中間解析でWeekly CDDP+RTの非劣性が示されました。本試験結果の論文化は、2020年5月のASCO2020での発表から、Journal of Clinical Oncologyに2022年1月にアクセプトされるまで20か月を要しています。最近ではASCOやESMOでの発表とHigh impact journalでの同時公表を行うことも増えていますが、これを実現するのは至難の業で、研究者主導試験においては高いハードルだと実感しています。実際、JCOG1008試験の場合、以下のような経過を辿っています。

- 2020/12/24 ASCO2020での議論を踏まえた追加解析結果を入手
- 2021/01/15 JCOGデータセンターに論文初稿提出
- 2021/03/17 The New England Journal of Medicineに投稿、Editor Kick
- 2021/04/10 The Lancetに投稿、Editor Kick
- 2021/05/18 The Lancet Oncologyに投稿、Editor Kick
- 2021/05/26 Journal of Clinical Oncologyに投稿
- 2021/07/27 **Major revision**
- 2021/09/16 Revised manuscriptを再投稿
- 2021/10/19 **Major revision**
- 2021/11/05 2回目のコメントを受けて中間解析後のフォローアップデータを入手
- 2021/12/07 Revised manuscriptを再投稿
- 2022/01/24 **アクセプト**
- 2022/03/01 Published online

プレスリリース

この経過の中で大変だったのは、まずは3連続Editor Kickです。勿論、投稿先を間違っているというご批判もあると思いますが、明日からの臨床を変えるエビデンスと信じて、この順番で投稿しました。また、最終的にアクセプトされなくても、何らかの有意義なコメントは貰えるだろうと思っていたのも事実です。しかし、流石に三球三振は落ち込みました。再投稿の際にはJournal指定の形式への変更や共著者からのCOIの再収集など非常に面倒なことも多く、投稿先変更のためだけに時間を費やすことに焦りも感じました。

次は、やはりJournal of Clinical Oncologyに引っかかってからのReviewer commentへの対応です。以下のような点を想定以上に強い論調で批判され2回目のMajor revisionの際にはEditorからフォローアップデータを提出しなければ受け入れることはできないというコメントがありました(今思うと助け船)。

1. 非劣性マージン設定に対する批判
2. Weekly CDDP+RT群の安全性が非劣性マージンに見合っていないという批判
3. Weekly CDDP+RTの有効性が良好にみえる理論的根拠が弱く、ランダム化が成立していないのではという懸念
4. 非劣性での有効中止の妥当性
5. フォローアップ期間が短いデータの頑健性に対する懸念

1.や2.のコメントは当初より想定されていたもので、本試験のlimitationであることを述べた上で、非劣性試験として最初から定義していた安全性でのメリットが示されていることを丁寧に伝えました。

3.のコメント対応が最も難しく、その意図も十分には理解できていませんでした。おそらくは非劣性での有効中止の原因になったWeekly CDDP+RTが中間解析時点で良好にみえる理由が十分に説明できないならば、何らか気づいていない背景因子の偏りがあるのではということだと現在では理解しています。そうであれば、査読者が執拗に少しの背景因子の違い(T stageや原発巣の若干の偏り)を指摘し続けたことも納得ができます。

これについては、計画時からWeekly CDDP+RTは3-Weekly CDDP+RTよりもdose intensityが高く、過去のデータからも優越しないまでも少し生存期間が優る前提での非劣性の仮説を立てていたこと、T stageと原発巣で調整しても非劣性が維持されていることなどを説明しました。

4.と5.についても想定していなかったことですが、非劣性試験の中間解析では無効中止が妥当で、非劣性なら予定の5年間の観察期間を経て開示すべきではないかという意見だと理解しています。更には、「現時点でWeekly CDDP+RTが優越してみえる」ことが、本来伝えるべき「Weekly CDDP+RTが非劣性である」という結果よりも強く研究者に印象付けられることに対する懸念だとも理解しています。これについては、3回目の中間解析時点ですべての患者の治療は終了しておりフォローアップを延ばすことでの結果への影響は少なく、効果・安全性評価委員会も得られた結果の早期公表を推奨したことを説明しました。また、我々は一貫して「Weekly CDDP+RTが非劣性である」という結論しか主張していないことを丁寧に伝え、フォローアップ期間が短いことについては、中間解析時の観察期間中央値2.2年を3.5年に伸ばした結果を提示し、両群の生存曲線がやや近づくと共に非劣性が維持されていることを示しました。

JCOG1008試験について(2022年3月2日プレスリリース)
<http://www.jcog.jp/general/ppic/jcog1008.html>

他にも色々なコメントがあり、一つ一つ根気強く対応し最終的にアクセプトされました。正直なところ、なぜここまで言われるのかという苛立ちもありました。しかし、アクセプトされたから言えるのですが、今回のpeer review processを経てpublishされた論文に世界中の研究者の興味が集中し、臨床を変えるエビデンスとして取り入れる大きな判断材料になっているのを実感しており、今では必要な過程だったと納得しています。また、結局は試験立案時に如何に理論的根拠に基づいた研究計画を作成できるかで、結果の正確な解釈と批判への適切な対応が可能になるかが決まることも学びました。

最初の試験立案時の2009年からすると13年経過しましたが、その労力に見合う成果を還元できたと感じています。現在では、JCOGデータセンターの方々のサポートが更に充実していますし、JCOGは研究者主導でクリニカルクエスチョンを解決する臨床試験を遂行できる数少ない臨床試験グループだと思っておりますので、是非新たな臨床試験を次世代の力で次々と動かして頂ければと思います。 JCOG1008研究事務局 清田尚臣

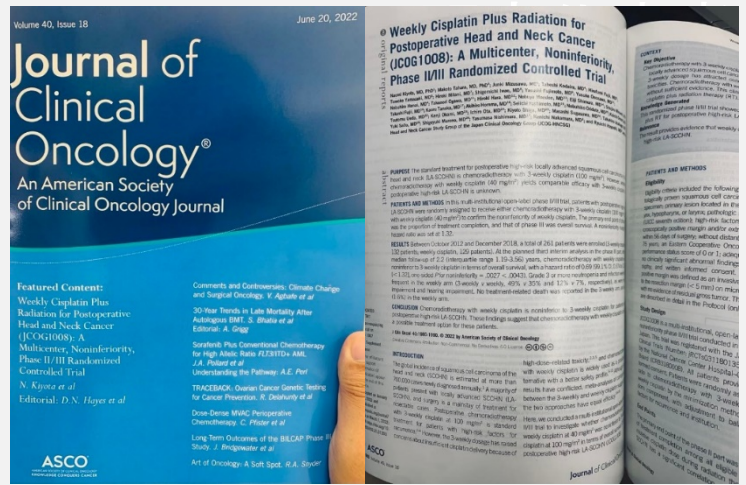


図 Featured Content: JCOG1008 やっぱり冊子がいいですね (筆者撮影)

今月のトピックス

JCOG1915 大腸がんグループ新規試験

大腸がんグループの新しい試験であるJCOG1915「再発低リスク大腸癌に対するレスインテンシブサーベイランスの単群検証的試験」のプロトコルが承認されました。コンセプト作成段階よりご支援・ご協力を頂いたグループの先生方、JCOGデータセンター・運営事務局の皆様、関係者の皆様にご心よりお礼申し上げます。

本邦の大腸癌治療ガイドラインでは治癒切除されたpStage IからIIIの大腸癌患者に対して、再発リスクによらず、同じ検査内容のサーベイランスが推奨されています。しかし、このサーベイランスが再発リスクの低い患者においても、再発リスクが高い患者と同様に有用かどうかは不明です。

本試験の目的は、リンパ節郭清を伴う根治切除が行われた再発低リスクの大腸癌患者を対象として、標準的なサーベイランスの検査回数を半分にしたレスインテンシブなサーベイランスの全生存期間が、既存の報告に劣らないかを単群検証的試験で検証することです。

本試験の対象は、根治切除が行われたpStage IおよびJCOG大腸がんグループのJCOG1805「再発高リスクpStage II大腸癌に対する術後補助化学療法のランダム化比較試験」の4つのリスク因子（壁深達度pT4、簇出(Budding) Grade 3、傍神経浸潤Pn1、線維性癌間質intermediate/immature)のいずれも有さないpStage IIの大腸癌患者であります。

レスインテンシブサーベイランスは、ガイドラインと比較して、診察や採血などの検査回数を半分とし、直腸指診を省略した方法としました。Primary endpointは全生存期間、Secondary endpointsは無病生存期間、無再発生存期間、無局所再発生存期間、切除可能再発割合、検査実施回数、増分費用効果比、有害事象発生割合です。

予定登録患者数を680例、予定登録期間を1年、追跡期間を登録終了後5年、解析期間を1年として総研究期間は7年です。

現在、本邦のすべての消化器がんにおいて、サーベイランスの有用性を前向きに検証した試験はありません。そのため前例がなく、試験デザインはランダム化比較試験から立案し、PRCの検討で単群検証的試験へと変わりました。また大腸がん治療ガイドライン委員会にも本試験のプレゼンテーションを行い、その価値の重要性も確信しました。このため3年以上の時間を要し、事務局が2人交代し、ようやく試験が開始となっただけに感慨もひとしおです。

本試験の全生存期間が既存の報告に劣らなければ、再発低リスク大腸癌術後のレスインテンシブなサーベイランスの有用性が示されるだけでなく、患者の通院負担の減少、医療費の削減、検査自体の合併症の低減が期待されます。また、外来診療や採血、画像検査を低減することで、患者の医療費負担軽減のみならず、医療従事者の労働負担の軽減や日本の医療費抑制に寄与すると考えております。試験実施に際して、皆様のご指導、ご協力を宜しくお願い致します。

中枢方向D2・D3郭清を伴うR0切除が行われた
pStage I/II*大腸癌
20-75歳、PS: 0-1

- 登録
- *以下のいずれも認めない pStage II
1. 壁深達度 pT4
 2. 簇出 (Budding) : Grade 3
 3. 傍神経浸潤: PN1
 4. 線維性癌間質: intermediate/immature

レスインテンシブサーベイランス 現行ガイドラインの

診察・問診・腫瘍マーカー: 3年間: 6か月毎
4-5年: 1年毎

胸腹部CT検査: 5年間: 1年毎

大腸内視鏡検査: 1年目、3年目
(直腸指診: 施行せず)



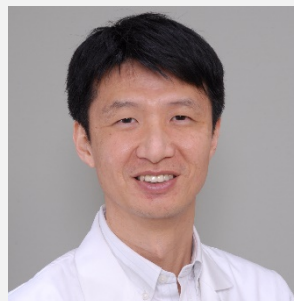
研究代表者: 国立がん研究センター中央病院 金光 幸秀
研究事務局: 国立がん研究センター中央病院 森谷 弘乃介



研究代表者 金光幸秀 研究事務局 森谷弘乃介

2022年7月にJCOG皮膚腫瘍グループ代表者に就任しました国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科の並川健二郎と申します。初代代表者の山崎直也先生から後任にご指名頂きました。皮膚腫瘍グループのさらなる発展に努め、皮膚がんや悪性黒色腫(メラノーマ)のよりよい治療法の確立に尽力したいと存じます。

皮膚がんは多岐にわたりますが、その多くは希少がん該当し、これまで市場規模が小さいことから積極的な治療開発は十分に行われてきませんでした。一方、皮膚に生じたメラノーマは、アジア人では希少がんですが、スキンタイプの違いから白人では一般的ながんの1つです。近年のがん治療を大きく変えた免疫チェックポイント阻害薬の広がり、メラノーマにおける治療開発の成功に端を発しており、われわれも企業主導の国際共同治験の規模やスピード感を目の当たりにしてきました。しかしながら、同じメラノーマでも分子生物学的な背景や腫瘍免疫環境が異なり、必ずしも白人に最善の治療戦略がアジア人にも最善とは限らないことも示唆されています。従って、企業の協力が得られにくい既承認薬を用いた臨床試験や、手術療法の臨床試験など、質の高い研究が行えるJCOGの役割は増していると感じています。



グループ代表者 並川健二郎

皮膚腫瘍グループは2012年に発足した、JCOGの中で最も新しい研究グループです。発足当初17施設だった参加施設は、2022年7月時点で27施設になりました。主に希少がんを対象にしているとはいえ、全国の主要施設をカバーしつつあり、一定の精度での検証的試験を実施できる土台が整いつつあります。

希少がんの臨床研究を進めるためには、研究グループ一丸となって取り組むことや、患者目線に立った臨床研究の立案が必要だと考えています。皮膚腫瘍グループでは今後、グループ代表者の任期や選出方法について協議し策定する方針となっています。若輩の身ではございますが、ご指摘を素直に受け止めながら、任期を全うすべく身を挺して精進したいと存じます。今後も一層のご指導ご協力を賜りますようお願い申し上げます。

国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科 並川健二郎

募集中 サイエンス部門で臨床研究について学んでみませんか？



国立がん研究センター中央病院ではJCOG運営事務局サイエンス部門のメンバーとして、臨床試験の方法論や規制要件を学ぶことができる「臨床研究支援部門」レジデントプログラムを用意しています。

<研修の特色>

- がんの多施設共同臨床試験グループとして日本最大のJCOGの運営事務局サイエンス部門で、将来JCOG研究の研究事務局になるために必要な方法論を学ぶことができる
- 生物統計家と共に臨床試験を担当し、生物統計学的方法論を学べる
- 臨床試験の幅広い規制要件の知識を習得できる
- 臨床試験を通じて日本のトップレベルの研究者とのコネクション構築
- 担当した試験の進捗状況や運営体制などを学会発表・論文公表できる

2023年度 募集要項(応募締切は**2022年9月15日**)

国立がん研究センター中央病院レジデント募集情報

https://www.ncc.go.jp/jp/cepcd/recruit/resident_index.html

ご興味のある方は下記までご連絡ください。
グループからの若手研究者の推薦も大歓迎です！

連絡先: JCOG運営事務局 Webmaster@ml.jcog.jp



予告 第5回JCOG患者市民セミナー

今年も、JCOG患者市民セミナー(入門編)を開催いたします！

日時: 2022年8月27日(土) 13:00~17:00

対象: 臨床試験に興味のある方

開催形式: ZOOM web開催

予定プログラム

1. PPI(患者市民参画)とは？
2. がん治療の全体像
3. JCOGと治験・治療開発の関わり
4. 臨床試験の例
5. 臨床試験に固有の概念
6. 臨床試験における患者さんの役割
7. JCOG臨床試験の結果説明
8. ブレイクアウトルームに分かれてディスカッション

申し込みページはこちら(8月13日まで)。

<http://www.jcog.jp/general/ppic/seminar20220827.html>

JCOG研究の論文公表



◇骨軟部腫瘍グループ JCOG1306 田仲和宏 先生

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35871234/>

Perioperative Adriamycin plus ifosfamide vs.gemcitabine plus docetaxel for high-risk soft tissue sarcomas: randomised, phase II/III study JCOG1306 British Journal of Cancer, 2022 Jul 23, Online ahead of print

◇放射線治療 JCOG0906-S1 野崎美和子先生

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35861936/>

Evaluation of breast cosmetic changes with a computer-software; the breast cancer conservative treatment cosmetic results (BCCT. core) in hypofractionated whole breast irradiation after breast-conserving surgery - supplementary analysis of multicenter single-arm confirmatory trial: JCOG0906 Breast Cancer, 2022 Jul 21.

担当医別月間登録数



- ◇ 肺がん外科グループ(月間登録数:6)
宮田義浩 先生/広島大学病院
- ◇ 胃がんグループ(月間登録数:4)
江原一尚 先生/埼玉県立がんセンター
- ◇ 乳がんグループ(月間登録数:2)
井上賢一 先生/埼玉県立がんセンター
松井哲 先生/国立病院機構東京医療センター
八十島宏行 先生/国立病院機構大阪医療センター
小谷はるる 先生/愛知県がんセンター
吉村章代 先生/愛知県がんセンター
- ◇ リンパ腫グループ(月間登録数:2)
蒔田真一 先生/国立がん研究センター中央病院
高橋寛行 先生/神奈川県立がんセンター
勝屋弘雄 先生/佐賀大学医学部
- ◇ 婦人科腫瘍グループ(月間登録数:2)
關壽之 先生/東京慈恵会医科大学附属柏病院
- ◇ 大腸がんグループ(月間登録数:3)
吉田武史 先生/久留米大学医学部
尾嶋仁 先生/群馬県立がんセンター
藤田伸先生/栃木県立がんセンター
諏訪雄亮 先生/横浜市立大学附属市民総合医療センター
- ◇ 放射線治療グループ(月間登録数:2)
小宮山貴史 先生/山梨大学医学部
- ◇ 脳腫瘍グループ(月間登録数:2)
大岡史治 先生/名古屋大学医学部
木下雅史 先生/金沢大学医学部
- ◇ 肝胆膵グループ(月間登録数:4)
尾阪将人 先生/がん研究会有明病院
- ◇ 消化器内視鏡グループ(月間登録数:2)
富田寿彦 先生/兵庫医科大学
- ◇ 皮膚腫瘍グループ(月間登録数:5)
竹之内辰也 先生/新潟県立がんセンター新潟病院
(担当医別最多登録数が1例のグループは割愛しています)

グループごと月間登録数



登録数月次レポート

<https://secure.jcog.jp/DC/DOC/member/report/index.html>

グループ	5月	6月	7月	合計
大腸がん	56	64	68	188
胃がん	40	33	38	111
肝胆膵	25	30	43	98
肺がん外科	25	30	33	88
皮膚腫瘍	30	27	20	77
乳がん	25	22	25	72
リンパ腫	15	14	18	47
肺がん内科	10	14	21	45
放射線治療	12	14	17	43
脳腫瘍	9	10	16	35
消化器内視鏡	12	11	9	32
頭頸部がん	6	8	13	27
食道がん	7	8	7	22
婦人科腫瘍	3	9	7	19
骨軟部腫瘍	3	1	3	7
泌尿器科腫瘍	2	1	4	7
合計	280	296	342	918

予告 第25回JCOG臨床試験セミナー

JCOG臨床試験セミナーを開催いたします！

日時:2022年10月8日(土)10:00～17:30 ZOOM

対象:臨床試験に関わるすべての方

予定プログラム

1. がん臨床試験に必要な最低限の統計知識
2. がん臨床試験のデザイン
3. 効果判定と有害事象
4. 被験者保護と研究倫理
5. 臨床試験のモニタリングと監査
6. がん治療開発とJCOGの役割
7. 臨床試験の種類と規制
8. JCOG参加施設のCRCによる臨床試験支援

申し込み受付中～2022年9月30日※

(※定員になり次第、締め切りとさせていただきます)

[お申し込みはこちらをクリック](#)

JCOG
Japan Clinical Oncology Group

JCOGデータセンターより

- 2022年7月の登録例は過去最多の342例でした。今月は全グループから登録があり、過去最多でした。累積でも7月末時点で昨年の1,994例を上回り、2,027例となっています。たくさんのご登録ありがとうございました。

