

JCOG試験主たる解析結果発表 リンパ腫グループJCOG1305

ASH(American Society of Hematology) Annual Meetingが2022/12/10~13にルイジアナ州ニューオーリンズで開催されます。[1614 Interim PET-Guided ABVD or ABVD/Escalated BEACOPP for Newly Diagnosed Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma \(JCOG1305, INNOVATE-HL study\)](#)

今月の
ピックアップ

JCOG1213 JAMA Oncology掲載 森實千種先生にご寄稿いただきました

【JCOG1213試験論文化顛末】

この度、JCOG肝胆膵グループ、胃がんグループ、食道がんグループで実施したJCOG1213試験の結果がJAMA Oncologyに掲載されました。

JCOG1213試験は、消化管・肝胆膵原発の切除不能・再発神経内分泌癌(NEC)を対象としたエトポシド/シスプラチン(EP)療法とirinotecan/シスプラチン(IP)療法のランダム化第III相試験で、JCOGとして初の3グループ共同試験、そして希少がんであるNECに対する世界初の第III相試験です。研究の顛末をご紹介します。

【立案から試験開始まで】

漠然としたクリニカルクエストを持ち始めたのはおそらく13年前頃だったと思います。めったに見ないNECという疾患、病状の進行が速いが、小細胞肺癌に準じた治療レジメンが比較的よく効くとのことだが、本当だろうか？患者さんは情報過疎の中戦いを強いられている、何かできることはないだろうか？なんて漠然と考えていました。同じような考えの医師が案外いることがわかってきて、情報が少ないからこそもっと知りたい、といった希少がんならではのオタク論議に花を咲かせていました。そこでそんなオタクらで、後ろ向きに多施設共同観察研究しよう、ということになりました。それが山口智宏先生と町田望先生が中心にまとめられた進行消化器NECに対する化学療法の成績をまとめた論文です(Cancer Sci. 2014 Sep;105(9):1176-81.)。これにより大規模な臨床情報が得られ大変有意義だったのですが、後ろ向き研究としての限界もあり、さらに我々の知的要求が刺激されました。

議論を繰り返していくうちに我々のクエストは、「NECにはEPとIPのどちらが良いのか」という点に集約されました。これを解決するにはランダム化試験が必須、ただ希少がんをそれを可能とする登録数が実現できるのか？が大きな問題でした。

この議論を聞いていたJCOGデータセンターの方々から、「JCOGの複数の臓器グループの共同研究としては？」と助言をいただきました。

当時3グループ共同という試みはJCOG史上初の試みだったため、データセンター側の体制構築も大変だったようですが、快く協力を申し出てくださいました。3グループの合同での研究基盤が固まりました。

次に研究デザインです。まずEPとIPのどちらが標準レジメン(現時点のチャンピオン)で、どちらが新規治療(チャレンジャー)なのか議論しましたが、EP・IPそれぞれを推す意見が両者完全に拮抗している状況でした。そこで統計家から「両者みなし標準レジメンと考え、両側検定を行うというデザインも一考」とアドバイスをいただきました。

また、研究グループ内での議論で、「NECは病理診断が難しいので、病理中央診断をするべき」という意見もあり、病理医の先生方にもご快諾いただきました。その後開催されたJCOG試験のコンセプト検討会で指摘されたのが統計学的設定でした。

詳細は省きますが「さすがに検出力70%だと2つの治療の差を正しく導き出せないのではないかとせめて登録が想定以上に順調であった場合、検出力80%になるよう登録予定数の上方修正を行う旨をプロトコルに事前に記載しておいては？」とご意見をいただきました。当初そこまで登録が順調にいくものだろうか？とは思いましたが、上記アドバイスに従い、登録数の上方修正(140例→170例)に関する規定をプロトコルに明記しました。

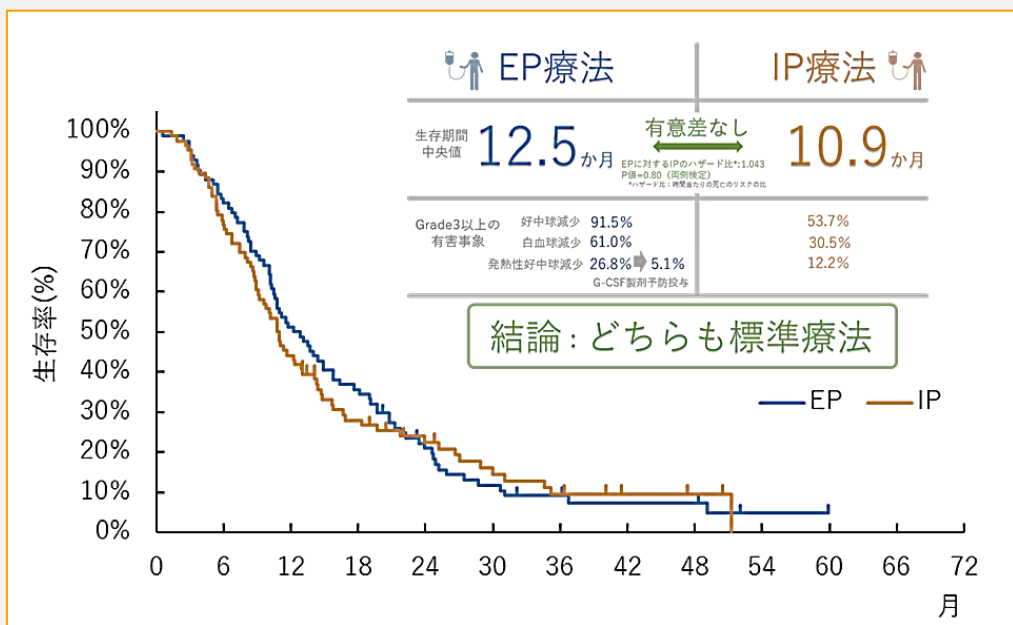
このように数々の議論を経て研究計画が練られ、2014年8月から登録開始となりました。

【研究開始から公表まで】

研究を開始してみると当初の予想を上回る登録速度で、本疾患に対する研究者の関心・熱意が大変高いことがわかりました。そして140人→170人の登録数上方修正も達成し、当初の予定より5か月早い2020年3月に登録終了となりました。

病理中央診断判定会は6回実施しました。

最終解析結果を2022年1月のASCO Gastrointestinal Cancers SymposiumでRapid Abstract Sessionsで発表、論文は2022年6月にJAMA OncologyにAcceptとなりました。論文の査読でも、希少がんランダム化試験を実施するというチャレンジングな計画に挑戦したこと、病理中央診断を実施し研究のクオリティを高めたこと、登録数上方修正についても事前にプロトコルに計画を明記していたこと、などが評価され、Acceptに至ったと感じました。



【結果の概要と解釈】

結果の概略ですが、プライマリーエンドポイントである全生存期間においてEP群、IP群に有意差はありませんでした。有害事象についても両群ともマネージメント可能だがGrade 3/4の有害事象はEP群で多く見られました。発熱性好中球減少症はEP群26.8%、IP群で12.2%とEP群で多かったのですが、モニタリングレポートでその傾向が判明した時点でプロトコル改訂を行いG-CSFの予防投与を途中で推奨することにしました。事後的にこの点も解析したところG-CSFによる適切な予防効果が得られていました。

これらの結果を受け、我々は、今後もEP療法、IP療法が標準レジメンである、と結論付けました。同等性や非劣性を証明するデザインではありませんでしたが、少なくとも両レジメンに有意な効果の差はなく、毒性プロファイルや患者さんと担当医との相談、などで選択することが許容される2つの標準レジメンと考えています。

【JCOG研究者へのメッセージ】

NECと戦っている患者さんに対して研究者として何か役に立てることはないだろうか、という研究者の熱意が発端となり、そしてそれが約10年にも渡るこの壮大な計画を突き動かしました。そしてその漠然とした熱意が、オタク談義を重ねることで解決すべきクエスチョンが見えてくると、あとは専門家が研究を良い方向に導いてくれました。当時理解不十分のまま走り続けた部分もありますが、のちにいただいたアドバイスがいかに重要であったかを実感できました。要は、「研究者は患者さんに役に立ちたい熱意を核に騒ぎ立てること」、あとはJCOGの基盤で活動している限り道は開かれる、という貴重な経験をさせていただきました。若い研究者の先生方の参考になれば幸いです。



2019年12月13日に行われた「JCOG総合班会議」で、森實、本間、町田の研究事務局3名が「JCOGデータセンター データマネージャーが選ぶ・・・Best Study Coordinator 賞」を受賞しました。グループ担当データマネージャーの長谷川さんからいただいた瞬間、一番うれしい思い出です。

JCOG1213研究代表者 奥坂 拓志、朴 成和、加藤 健

JCOG1213研究事務局 森實 千種、町田 望、本間 義崇

(文責: 森實)

プレスリリース <http://www.jcog.jp/general/ppic/jcog1213.html>

論文 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35980649/>

●JCOGデータセンター データマネージャーが選ぶ・・・Best ○○賞
患者登録数・CRFの提出状況・各研究への貢献度などからデータマネージャーの主観によって、1年間でもっとも活躍された研究者に贈られます。
<http://www.jcog.jp/doctor/prize/index.html>

今月のピックアップ JCOG2011 泌尿器科腫瘍・放射線治療グループ新規試験



泌尿器科腫瘍グループ
研究代表者: 賀本敏行



放射線治療グループ
研究代表者: 溝脇尚志



泌尿器科腫瘍グループ
研究事務局: 寺田直樹



放射線治療グループ
研究事務局: 二瓶圭二

泌尿器科腫瘍グループ研究代表者: 宮崎大学 賀本敏行

放射線治療グループ研究代表者: 京都大学 溝脇尚志

泌尿器科腫瘍グループと放射線治療グループが行う新しい試験であるJCOG2011「High volume転移を認める内分泌療法感受性前立腺癌患者に対する抗アンドロゲン療法への局所放射線治療併用の意義を検証するランダム化第III相試験(HimeRT試験)」が承認され、間もなく登録開始となります。コンセプト作成段階よりご支援・ご協力を頂いた各グループの先生方、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感謝申し上げます。

高齢化、食生活の欧米化、PSA検査の普及により、前立腺癌患者数は激増しております。遠隔転移を認めない早期前立腺癌患者の予後は良好ですが、約15%において診断時に遠隔転移を認め、中でも転移腫瘍量が多い「high volume転移」に分類される患者の予後は不良です。さらに、一次治療である内分泌療法に抵抗性となると、より侵襲の高い化学療法が必要になることに加え、前立腺局所の進行により血尿、尿閉、直腸閉塞などの症状が発生し得るため、患者のQOLは著しく低下します。

近年、転移性前立腺癌患者に対して、内分泌療法であるアンドロゲン除去療法(androgen deprivation therapy: ADT)に、前立腺局所に対する放射線治療を併用することの有用性を検証する臨床試験が行われ、転移腫瘍量が少ないlow volume転移患者に限り予後延長効果が示されましたが、high volume転移患者では示されませんでした。しかし、JCOG参加施設を中心とした後ろ向き研究を行ったところ、high volume転移患者の中でも、内分泌療法に一定期間効果が得られた患者においては、局所放射線治療により予後が延長する集団が存在することを示唆する結果を得ました(Terada et al. BJUI compass 2020)。そこで、high volume転移患者に対して、現在の標準治療であるADT+アンドロゲン受容体経路阻害薬(androgen receptor axis targeted agent: ARAT)を行い、24週間で増悪が見られない患者を対象に、局所放射線治療を併用することの優越性を検証する試験の実施に至りました。

JCOG News 発行: JCOGデータセンター/運営事務局 JCOG Newsに関するご意見やご要望は下記までお寄せください。



Webmaster@ml.jcog.jp

バックナンバーはこちら <http://www.jcog.jp/basic/jcognews/>

JCOG研究の論文公表



本試験は、JCOG泌尿器科腫瘍グループとJCOG放射線治療グループとのインターグループ試験であり、計54施設から、4年間で440人の患者登録を予定しています。照射方法に関しては、前立腺局所を制御し、かつ患者の通院の負担を減らすために、3 Gy×19 fr=57 Gy(1回2 Gyの通常分割換算で73 Gy相当)の中等度寡分割照射を行うこととしました。転移性前立腺癌に対して、本照射方法の有用性を検証した試験はなく、局所進行による症状の抑制効果と、照射に伴う有害事象の発生とのリスク・ベネフィットバランスの評価も行います。

泌尿器科腫瘍グループ研究事務局: 寺田直樹

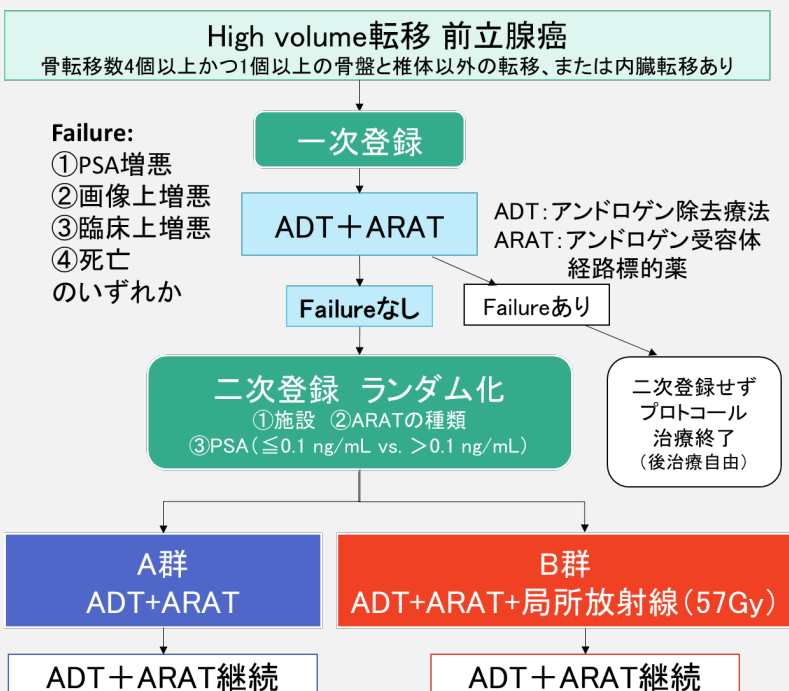
泌尿器科腫瘍グループ研究事務局を担当いたします寺田と申します。High volume転移患者に限り、ADT+ARATに局所放射線治療を併用することの有用性を検証する試験は世界でも行われておらず、本試験結果により転移性前立腺癌に対する新たな標準治療を提案できる可能性があると考えています。

近年、転移性前立腺癌の標準治療は目まぐるしく変化しており、その対応に追われ、コンセプト作成から試験実施までに多大なる時間を要してしまいましたこと、この場を借りてお詫び申し上げます。本試験の遂行に際し、全力で頑張りたいと思っています。引き続きご指導よろしくお願い致します。

放射線治療グループ研究事務局: 二瓶圭二

放射線治療グループ研究事務局を担当いたします二瓶と申します。これまでJCOG放射線治療委員会の一員として、また、いくつかの臨床試験では放射線治療研究事務局として、標準治療の開発に関与して参りました。先日15年来担当した臨床試験の最終報告を終えたばかりでホッとしていたのも束の間、今回本試験のグループ研究事務局を担当することになりました。新たなライフワークをいただき身の引き締まる思いです。寺田先生とともにゴールまで再び耐久ランニングいたしますので、ご支援、ご協力のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

JCOG2011 スタディシェーマ



◇胃がんグループ JCOG1001 黒川 幸典 先生

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36369984/>

Five-year follow-up of a randomized clinical trial comparing bursectomy and omentectomy alone for resectable gastric cancer (JCOG1001) British Journal of Surgery, 2022 Nov 12, Online ahead of print

◇脳腫瘍グループ JCOG1114C 三島 一彦 先生

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36334050/>

Randomized phase III study of high-dose methotrexate and whole-brain radiotherapy with/without temozolomide for newly diagnosed primary CNS lymphoma: JCOG1114C Neuro-Oncology, 2022 Nov 5, Online ahead of print

◇食道がんグループ JCOG0807S1 宇良 敬 先生

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36427158/>

Early tumor shrinkage and depth of response in patients with metastatic esophageal cancer treated with 2-weekly docetaxel combined with cisplatin plus fluorouracil: an exploratory analysis of the JCOG0807 Esophagus, 2022 Nov 22, Online ahead of print

◇胃がんグループ JCOG1001S6 鳥海 哲郎 先生

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36424261/>

Recurrence patterns after curative gastrectomy for pStage II/III gastric cancer: Exploratory analysis of the randomized controlled JCOG1001 trial European Journal of Surgical Oncology, 2022 Nov 16, Online ahead of print

◇消化器内視鏡グループ JCOG0607S3 門田 智裕 先生

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36286956/>

Clinical factors associated with non-curative endoscopic submucosal dissection for the expanded indication of intestinal-type early gastric cancer: a post hoc analysis of a multi-institutional, single-arm, confirmatory trial (JCOG0607) Digestive Endoscopy, 2022 Oct 26. Online ahead of print.



JCOG試験番号の末尾についているアルファベットの意味

A: 附随研究 AncillaryのA

1つの臨床試験に複数の附随研究があり得ますので、そうした場合は、A1、A2・・・と付番します。前向き観察研究もこれに含まれます。

B: BiobankのB

JCOG-BBJ連携バイオバンク以外で試験個別にバンキングを行っているものでBiobankのBです。

C: 先進医療B Advanced Medical CareのC

先進医療の英語Advanced Medical CareからCを採りました。

E: 外注 ExtraのE

中央支援業務を外部委託している試験が該当します

S: 副次的解析 SupplementaryのS

複数あり得ますのでS1、S2としていきます。

INT: Intergroup StudyのINT

JCOG参画共同研究(単一データセンター型)でJCOG以外の共同研究グループが共同研究の主たる解析を行う研究です。



担当医別月間登録数



- ◇ 肺がん外科グループ(月間登録数:4)
鈴木健司 先生/順天堂大学医学部附属順天堂医院
 - ◇ 胃がんグループ(月間登録数:4)
渡邊昌也 先生/静岡県立総合病院
 - ◇ 食道がんグループ(月間登録数:3)
竹内裕也 先生/浜松医科大学
 - ◇ 乳がんグループ(月間登録数:2)
速水亮介 先生/静岡県立総合病院
遠山竜也 先生/名古屋市立大学病院
 - ◇ リンパ腫グループ(月間登録数:3)
堀善和 先生/和歌山県立医科大学
 - ◇ 大腸がんグループ(月間登録数:5)
金光幸秀 先生/国立がん研究センター中央病院
 - ◇ 泌尿器科腫瘍グループ(月間登録数:2)
嶋田修一 先生/東北大学病院
 - ◇ 放射線治療グループ(月間登録数:2)
井口治男 先生/大阪公立大学医学部附属病院
 - ◇ 脳腫瘍グループ(月間登録数:2)
松田憲一朗 先生/山形大学医学部
 - ◇ 肝胆膵グループ(月間登録数:3)
渡邊一雄 先生/国立がん研究センター東病院
寺島健志 先生/金沢大学医学部
梶浦新也 先生/富山大学附属病院
鎌田研 先生/近畿大学病院
- (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 | 9月 | 10月 | 11月 | 合計 |
|--------|-----|-----|-----|-----|
| 大腸がん | 58 | 68 | 83 | 209 |
| 肝胆膵 | 33 | 31 | 45 | 109 |
| 胃がん | 40 | 37 | 27 | 104 |
| 肺がん外科 | 17 | 31 | 45 | 93 |
| 肺がん内科 | 16 | 23 | 23 | 62 |
| 乳がん | 18 | 15 | 16 | 49 |
| 放射線治療 | 16 | 8 | 16 | 40 |
| 食道がん | 5 | 16 | 17 | 38 |
| リンパ腫 | 8 | 16 | 13 | 37 |
| 消化器内視鏡 | 9 | 7 | 17 | 33 |
| 脳腫瘍 | 11 | 7 | 8 | 26 |
| 皮膚腫瘍 | 9 | 8 | 4 | 21 |
| 頭頸部がん | 7 | 4 | 8 | 19 |
| 骨軟部腫瘍 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| 婦人科腫瘍 | 3 | 6 | 1 | 10 |
| 泌尿器科腫瘍 | 2 | 2 | 4 | 8 |
| 合計 | 257 | 283 | 332 | 872 |

年末年始のお知らせ



■ 許可書受領/登録開始手続きについて

 年内に許可書受領/登録開始手続きを行うためには
12月22日(木)の午前中までに必要書類をお送り下さい。

承認条件の詳細などを確認させていただくため、データセンターより施設コーディネーターの先生にお問い合わせすることがあります。

※ 22日(木)の午前中までにお送りいただいた場合でも、お問い合わせの内容等によっては年内に手続きが完了しない場合もあります。

なお、既に対象の患者さんが居られる等で手続きをお急ぎの場合は、その旨お知らせください。

年始は2023年1月4日(水)より通常どおり行います。

■ JCOG-BBJ連携バイオバンク集荷について

JCOG-BBJ連携バイオバンクは、年末年始に伴い採血管/伝票の集荷を休止いたします。

【休止期間】2022年12月29日(木)～2023年1月3日(火)

また12月28日(水)と1月4日(水)は、集荷時間が通常と異なる可能性がありますので、ご注意ください。なお、Webによるバイオバンクの登録は年末年始も可能です。[Web Entry System\(Web登録\)](#)



JCOGデータセンターより

● 2022年11月の登録例は332例でした。

11月は7月以来久しぶりに300例を超えて、全てのグループから数多くの登録がありました。大腸がん、肝胆膵、肺がん外科が好調です。

