

第15回日本臨床腫瘍学会学術集会
がん臨床研究塾

日常臨床での疑問は 臨床研究で解決しよう

東北大学医学系研究科
緩和医療学分野

井上 彰

発表者の利益相反開示事項

研究費の財源		財源の スポンサー	
<input type="checkbox"/> 科学研究費 <input type="checkbox"/> 受託 <input type="checkbox"/> 寄付 <input type="checkbox"/> その他 () <input type="checkbox"/> 該当なし			
発表者氏名	井上 彰	所属/身分	東北大学大学院医学系研究科緩和医療学分野/教授
	該当なし	該当有りの場合：企業名等	
企業の職員・法人の代表	<input type="checkbox"/>		
企業等の顧問職	<input type="checkbox"/>		
株式など	<input type="checkbox"/>		
講演料など	<input checked="" type="checkbox"/>	アストラゼネカ、大鵬薬品工業、日本ベーリンガーインゲルハイム、日本イーライリリー	
原稿料など	<input type="checkbox"/>		
研究費（治験等）	<input type="checkbox"/>		
寄付金	<input checked="" type="checkbox"/>	塩野義製薬	
専門的助言・証言	<input type="checkbox"/>		
臨床試験実施法人の代表	<input type="checkbox"/>		
その他（贈答品等）	<input type="checkbox"/>		

「緩和の医者に何が分かる？」とお思いの方へ

専門：肺癌の臨床研究、緩和医療学

学歴：1995年、秋田大学医学部卒

職歴：1997年 東北大学呼吸器内科入局

1998年 国立がんセンター中央病院

2001年 医薬品医療機器審査センター

2002年 東北大学病院へ戻る

2012年 同院臨床研究推進センター

2015年5月～現職

活動：東北大学病院IRB委員長

北東日本研究機構(NEJSG)理事

北日本肺癌臨床研究会事務局



20近くの
「自主」臨床
試験を主導
してきました

なので、臨床研究に熱心な方には喜んで協力します
「基本に従えば誰でも出来ます」

医学研究にもいろいろありますが

基礎研究 大学、研究所が中心
(目指せNature, Science!)

今日は省略

橋渡し研究

最近流行りのバイオマーカー解析など

臨床研究

- 前向き研究 ある治療法の第〇相試験
ある薬剤投与後のPK・PD解析
- 後向き研究 あるテーマに沿ったカルテ調べ
- 症例報告 「〇〇が有効であった一例」、他

基本的に前向き研究が最も高く評価されますが
後向き研究や症例報告にも重要なものはあります

特に安全性に関する情報は少数でも重要

イレッサの薬剤性肺障害(ILD)

分子標的薬で認知度が低かった致死的副作用



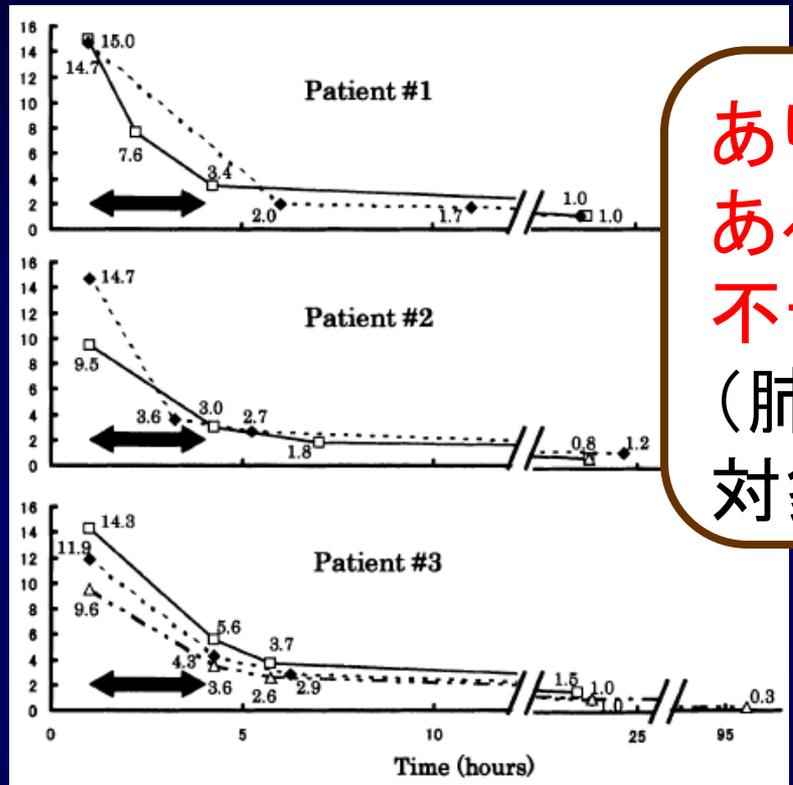
Inoue, Lancet 2003

論文化までの経緯

- 2002年夏にILDを2例続けて経験
- 過去症例を調べ直し18例中4例のILDについて特徴をまとめた
- 10月にLancet誌にメールで打診
- 日にち単位で編集部とやり取り
- 1月にweb掲載

- 一流誌でも「ダメもと」で出してみる厚かましさが必要
- スピード重視なので、文章の質は気にしなかった
(その代わり図表にはインパクトがあるものを)

もしくは、こんなマニアックな報告も「あり」です 透析中の小細胞肺癌患者におけるCBDCA+ETPのPK



ありきたりな治療法でも「合併症のある患者」におけるエビデンスは不十分なことが多く、狙い目です
(肺癌領域では「肺線維症合併例」対象の臨床試験などがこの類)

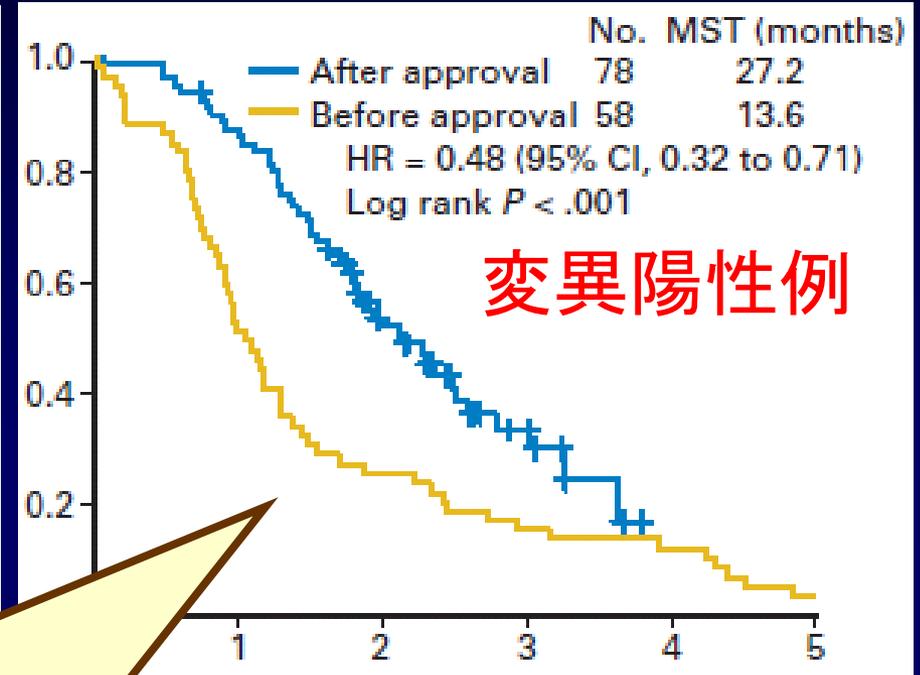
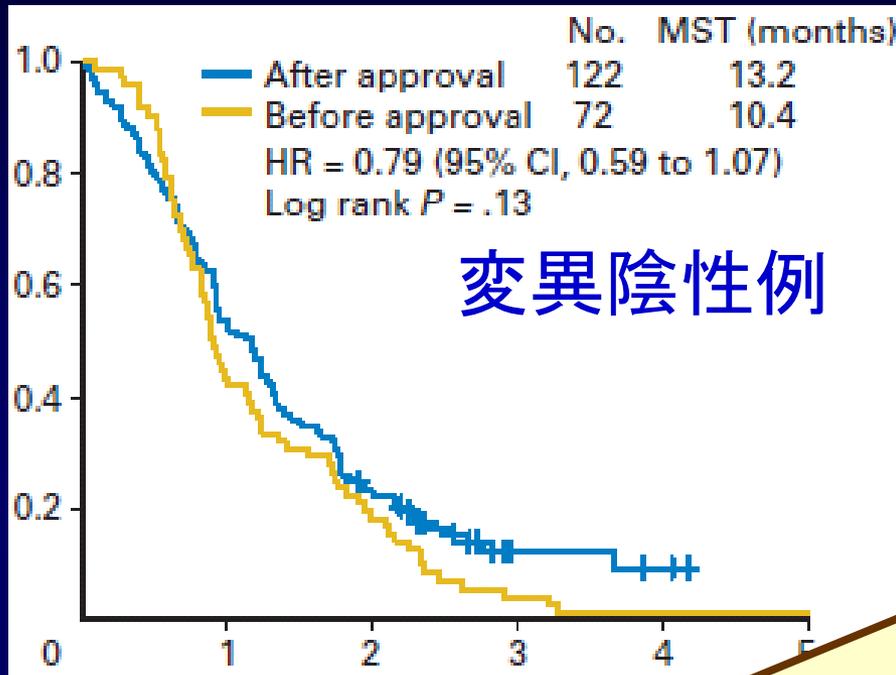
このような症例は昔から大勢いたはずなので「気付いたもの勝ち」

Inoue, Ann Oncol 2004

どの領域でもエビデンスがないまま「経験的に」用いられている治療法が少なからずあるのでは？
それらの有効性を検討するのも十分意義があるでしょう

優れた後向き研究の例はこちら

イレッサ承認前後での肺癌患者の生存期間の比較



EGFR遺伝子変異を有する肺癌の患者だけがイレッサの恩恵を受け、予後が延長したことを見事に示した

Takano, JCO 2008

当時、既にイレッサが広く使える状態にあったため、未使用群との前向き試験は倫理的にも不可能

しかし、最もやりがいのあるのはやはり前向き研究

事前に承認された実施計画書
(プロトコール)に基づいた研究

(私が)臨床研究を企画・遂行するうえで重視していること

1に「オリジナリティ」

2に「スピード」

3、4がなくて

5に「クオリティ」

「倫理指針」改訂などで
最近どんどんハードルが
高くなってますが...

個人的には「メリハリ」が
重要だと思っています

1をある程度満たしていれば、プロトコール骨子の段階で
成果の目星はつきます(あとは順調に進むことを祈るだけ)

逆に、プロトコール自体が悪いと取り返しがつきません

さらに細かい点を補足すると

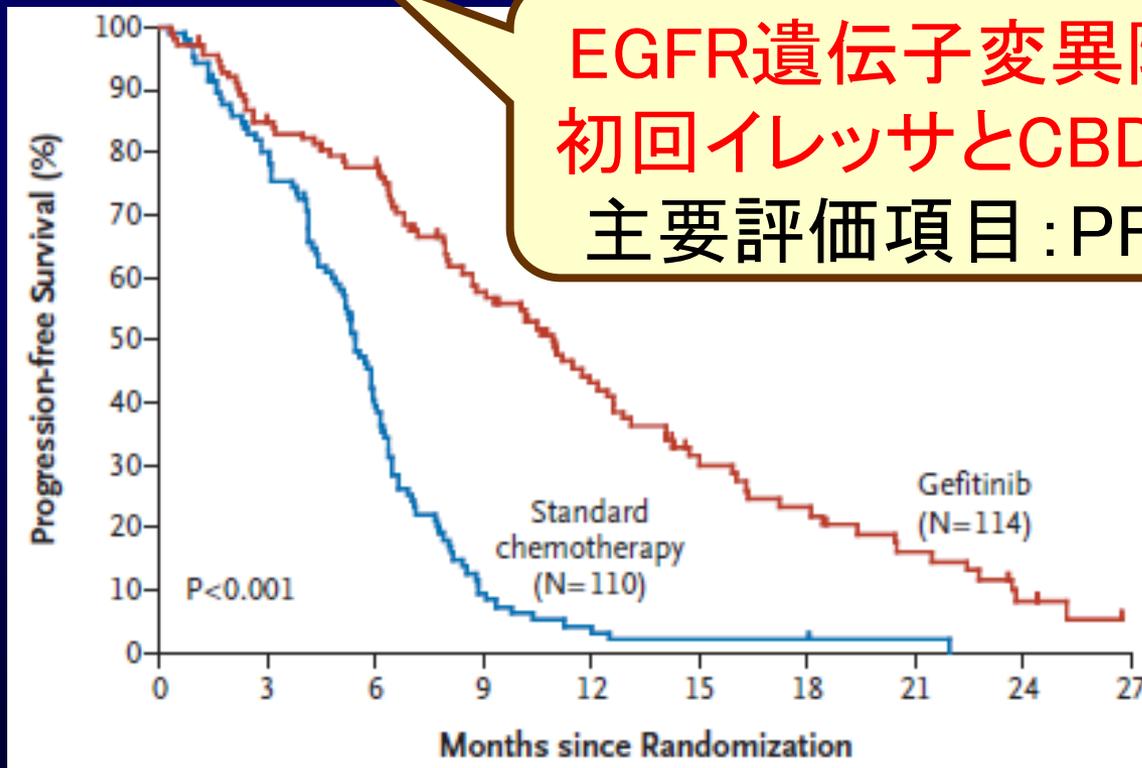
- 自分が日常診療で知りたいことを検討する
= (実地で使えない) 研究のための研究はしない
- (建て前であっても) 筋が通るようなデザインで
= 初めから査読を想定してプロトコールを作る
- CRFは登録する身になって極力シンプルに
= どうせ解析・発表しないデータは集計しない
- 一度始めたら外野は気にせず淡々と続ける
= 価値が分からない人の意見は参考にならない
- 協力してくれる先生方のモチベーションに気を配る
= 手柄(論文著者、学会発表)を独り占めしない
マメな対応・状況報告、等々

オリジナリティが認められる2つのパターン

①メジャーな領域で新たな治療法を生み出す第Ⅲ相試験

一介の地方グループでは数的に実施困難なことが多い
(基本的にJCOGなどの全国グループや治験にお任せ)

我々も1つ成功していますが、あくまで例外的



EGFR遺伝子変異陽性NSCLCに対する
初回イレッサとCBDCA+TXLのPhaseⅢ
主要評価項目:PFS、目標症例数:320

と言いながら、現在
二匹目のドジョウを
狙ってますが...

NEJ002

Maemondo, NEJM 2010

ただし、実現性が高いのはむしろこのタイプ

②マイナーな領域での「従来報告がない」小規模研究

「初めて」がウリなので、とにかくスピードが命

スピードで勝るための要素

①「初めて」に早く気づくこと

(「日本で初めて」には、あまり価値がない)

②早く試験を立ち上げること

(メール等を活用し議論は短期間で済ませる)

③早く症例を集めること

ほとんど「運」任せ
(日頃の行いにもよる?)

④早く論文を書くこと

(試験の終わりが見えてきたら書き始めるのが理想)

我々の研究グループでも、この手の「種」を沢山蒔いています

私が自主的にASCO報告を作っているのもそのため

現在の肺癌の治療
(2003 ASCO Report)
May 31 - June 3, Chicago

東北大学医学部附属病院
遺伝子呼吸器内科

井上 彰

今年も好き勝手に突っ込ませていただきます

ASCO報告2010
June 4 - 8, Chicago



東北大学病院 呼吸器内科

井上 彰

今年は演題を絞り目に

ASCO報告2011
June 3 - 7, Chicago



東北大学病院 呼吸器内科

井上 彰

バーチャルでどこまでリアルに迫れるか?

ASCO報告2012
June 1 - 5, Chicago



(明日子ではなく) 日菜子(ひなこ) 5月31日生まれ

←ASCOの頃

東北大学病院 臨床試験推進センター

井上 彰

ASCO報告2004
June 5-8, New Orleans

東北大学病院 遺伝子呼吸器内科

井上 彰

新型インフルに大“ブー”イング?

ASCO報告2009
May 29-June 2, Orlando



東北大学病院 呼吸器内科

井上 彰

祝、50周年!

米国臨床腫瘍学会報告2014



ASCO 50th ANNUAL MEETING SCIENCE & SOCIETY
MAY 30-JUNE 3, 2014 MCCORMICK PLACE | CHICAGO, ILLINOIS

東北大学病院
臨床研究推進センター

井上 彰

今年はバーチャルではありません

ASCO報告2013
May 31 - June 4, Chicago



誕生日を祝ってからの 出国でシカゴ入りは 1日遅れましたが(“);

東北大学病院
臨床研究推進センター

井上 彰

毎年恒例?

ASCO報告2005
May 14-17, Orlando



東北大学病院 遺伝子呼吸器内科

井上 彰

今年のはんびり観て回れました

ASCO報告2008
May 31-June 3, Chicago



東北大学病院 呼吸器内科

井上 彰

娘の誕生日とモロ被りのためバーチャルで

ASCO報告2015
May 29 - June 2, Chicago

東北大学大学院医学系研究科
緩和医療学分野

井上 彰

「集まった智慧」のいくつかをご紹介します

ASCO報告2016
June 2 - 6, Chicago



ASCO ANNUAL MEETING COLLECTIVE WISDOM 2016
THE FUTURE OF HEALTHCARE AND RESEARCH

東北大学大学院医学系研究科
緩和医療学分野

井上 彰

今年も過激に続けます

ASCO報告2006
June 3-6, Atlanta

東北大学病院 遺伝子呼吸器内科

井上 彰

果たしていつまで続くやら

ASCO報告2007
June 1-5, Chicago

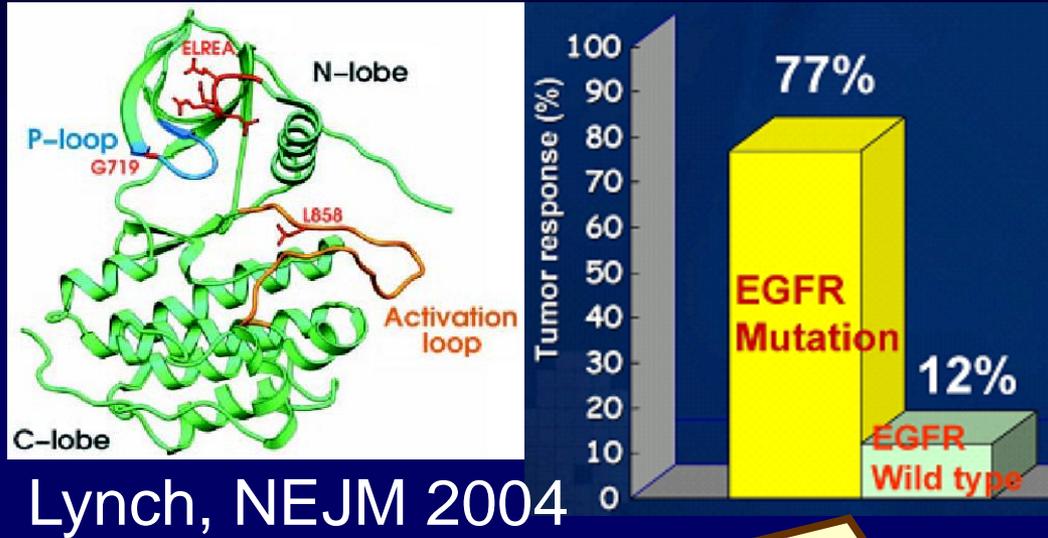


東北大学病院 遺伝子呼吸器内科

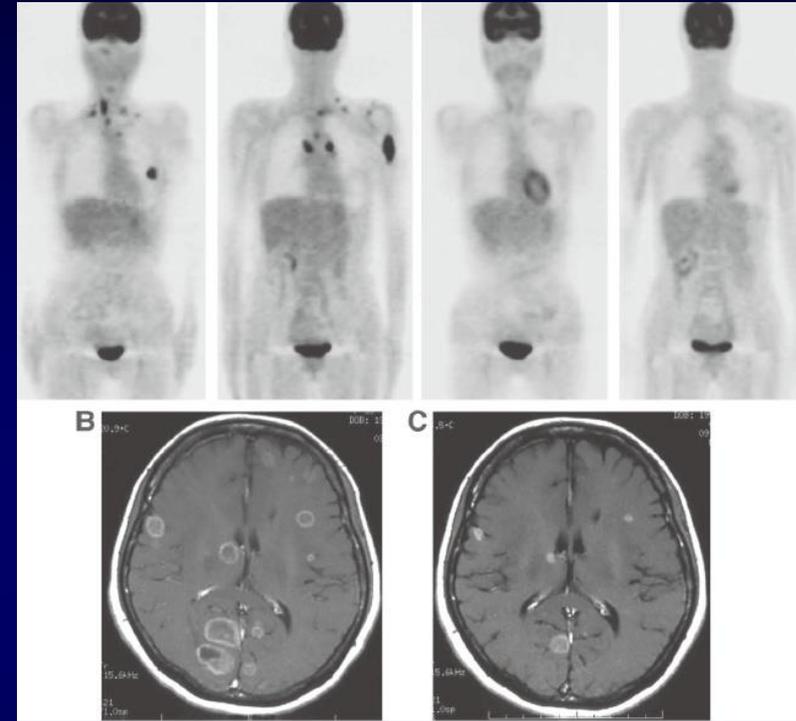
井上 彰

世の中の流れを自分なりに整理するのに役立ってます

たった16例でも「初物」だったので高く評価された例 EGFR変異陽性例に対するイレッサ初回治療の第Ⅱ相試験



同変異が陽性だとEGFR-TKI
の奏効率が明らかに高い！

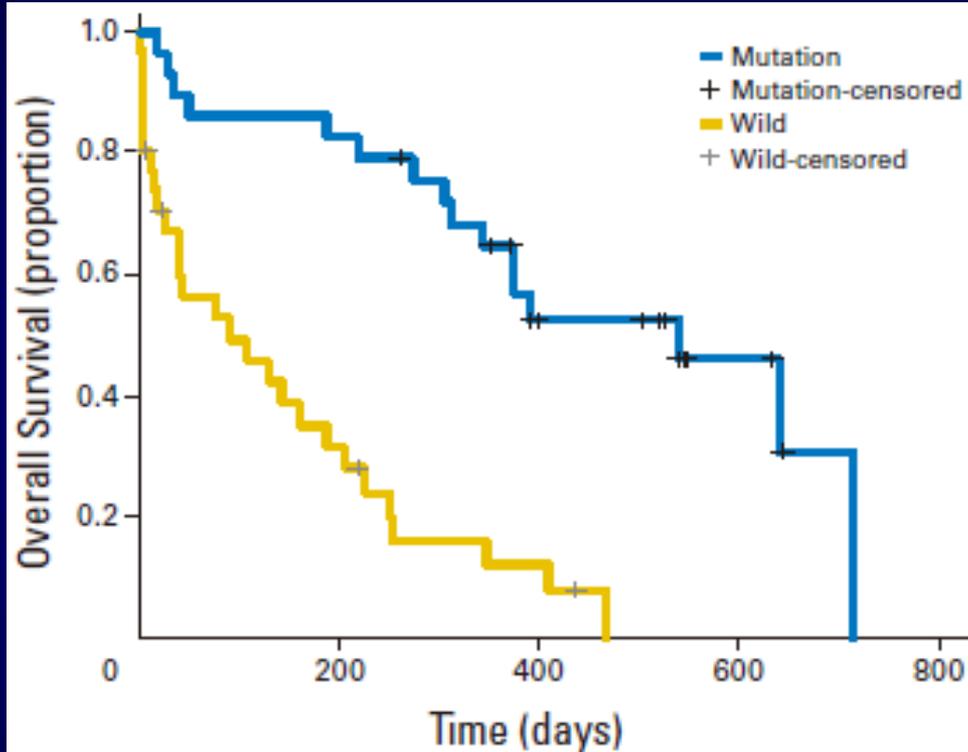


Inoue, J Clin Oncol 2006

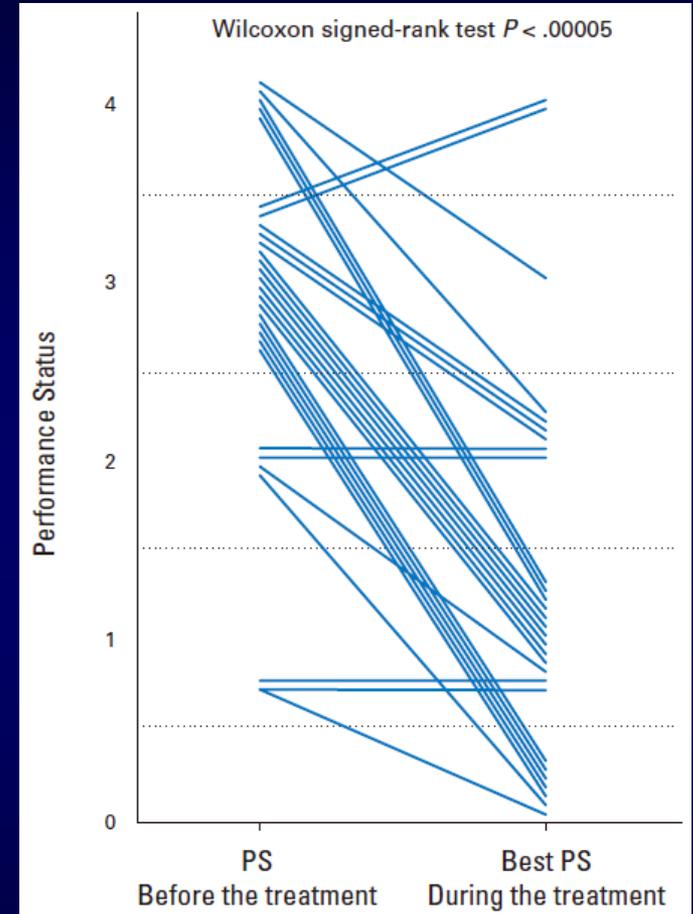
- 上記論文を読んだ翌月には研究を倫理委員会に申請し、翌々月から試験開始(16例でも統計的な筋は通しています)
- 2005年10月に最終患者が登録され、最短で効果判定、速やかに論文を書いて12月に投稿

「キワモノ系」の典型例はNEJ001試験

全身状態不良のEGFR変異陽性例に対する
初回イレッサの第II相試験 (n=29)



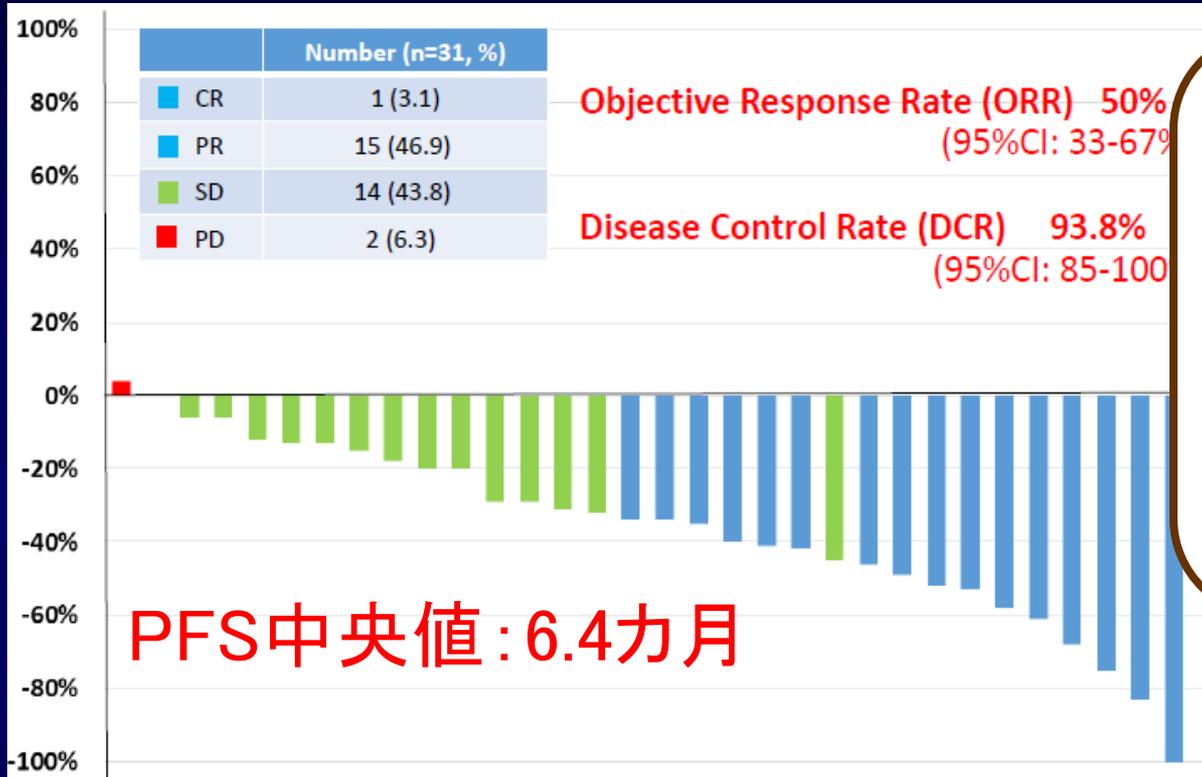
Inoue, J Clin Oncol 2009



「誰もやらなそうな試験」は上手くハマれば大成功します
(結局「自分達もやれなかった」となるリスクもありますが)

オーソドックスな「でもしかPhase II」も案外大事

NJLCG1301 (高齢者NSCLCへのCBDCA+nabPTX)

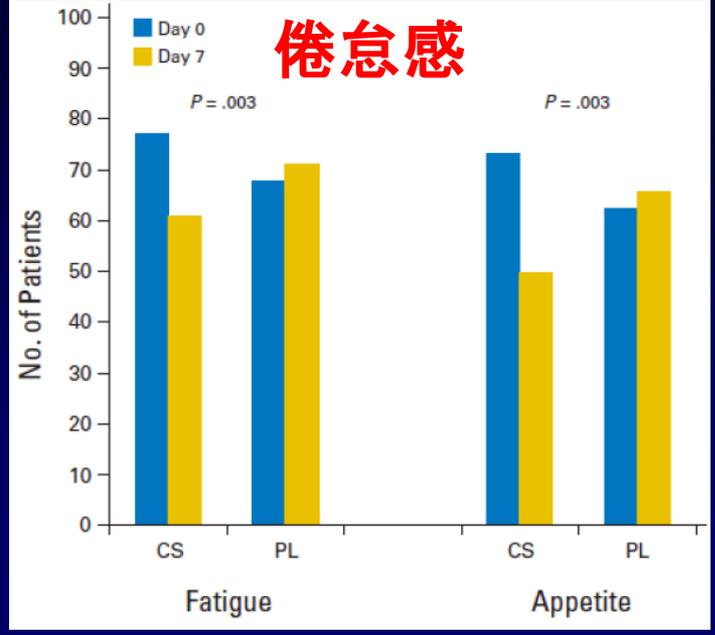
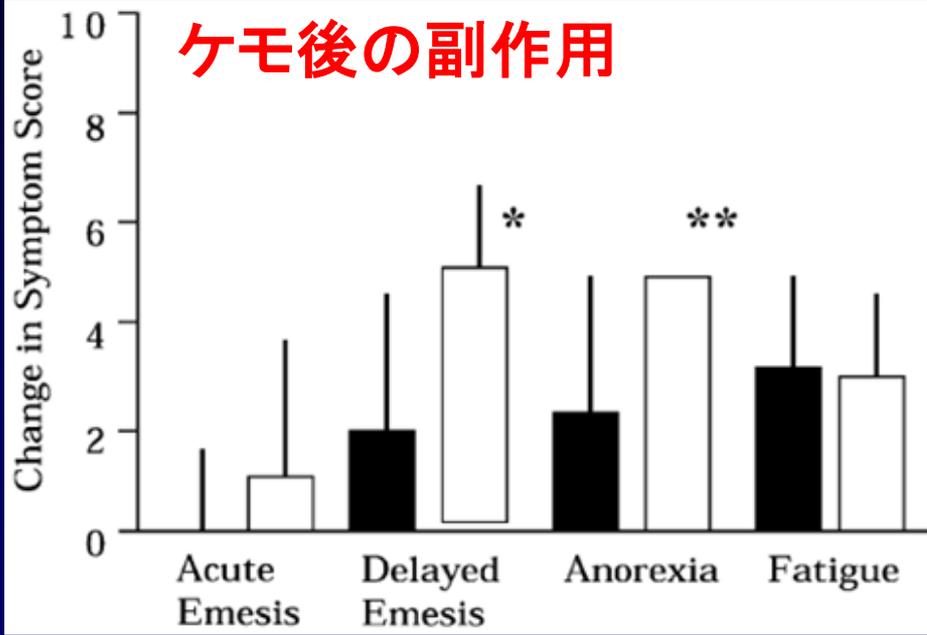


治験で良い成績
だった高齢者を対
象に「適度に減量」
したレジメンの
有効性、安全性を
前向きに検討

Miyauchi,
Oncologist 2017

- やり易い内容で症例集積はあっという間に終了
(必ずしも難しい試験が高く評価されるわけではない)
- 皆が欲しているエビデンスを如何に生み出すかが重要
(日頃から「どんなエビデンスが足りないか」リサーチを)

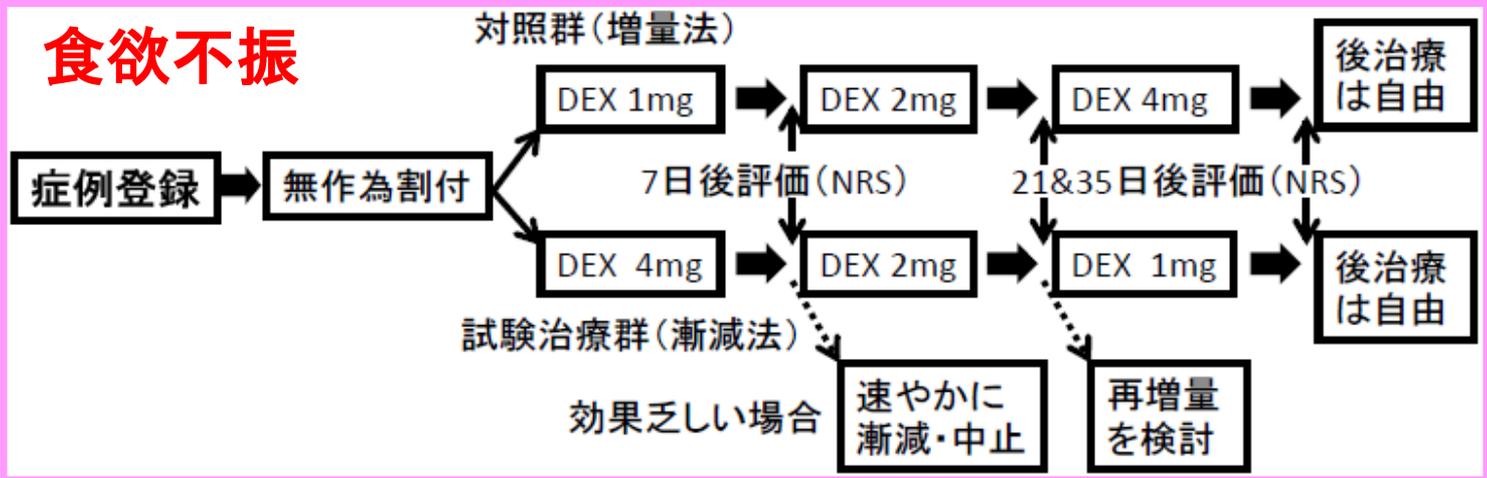
その点、緩和領域は「ネタの宝庫」です



Inoue, Support Care Cancer 2003

Paulsen, J Clin Oncol 2014

NJLCG1602
/NEJ031
無作為化
第Ⅱ相試験
(n=70)



「がん治療医」もどんどん参入すべきだと思います

それでは、プロトコール作成の基本について

JCOG
Japan Clinical Oncology Group

JCOGプロトコールマニュアル version 2.6

JCOG プロトコール審査委員会の審査を受けるプロトコールは本マニュアルに従って作成する。
マニュアルの記載については原則として、

1. テンプレート部分(そのまま使用するもの): 黒字 MS P ゴシック
2. 解説部分(説明書きであり、プロトコール完成時には削除されるもの): 赤字 MS P ゴシック
3. 記載例(文章や表の例であり、修飾して使用される可能性のあるもの): 青字 MS P ゴシック
に区別される。

注: 本マニュアルの記載は原則として上記の形式に従っているが、切り分けが容易ではない箇所については必ずしもこの限りではない。

JCOG データセンター作成

ドラフト(ver.0):	1999年 6月 26日
第1版(ver. 1.0):	2000年 5月 22日
第1版再審査提出:	2001年 10月 9日
JCOG 運営委員会承認(ver. 1.0):	2001年 11月 5日
第2版運営委員会承認(ver. 2.0):	2008年 9月 6日
JCOG データセンター改訂(v2.1):	2009年 8月 5日
JCOG データセンター改訂(v2.2):	2010年 12月 14日
JCOG データセンター改訂(v2.3):	2011年 6月 28日
JCOG データセンター改訂(v2.4):	2012年 12月 17日
JCOG データセンター改訂(v2.5):	2013年 7月 2日
JCOG データセンター改訂(v2.6):	2013年 12月 25日

詳しくは「JCOGプロトコールマニュアル」をご参照ください
(全113ページをスライド数枚で済まそうなんて無謀なので)

- 治験やJCOGなどのプロトコールをいくつか熟読すれば、大体の基本はつかめるはず
- (東北大学病院では「臨床研究推進センター」が支援していますが) 具体的なコツは「経験者に聞く」のが最も手っ取り早いです

↑「JCOG」「プロトコール」
で検索すればOK!

0. 概要 (第一印象は非常に重要)

➤ 臨床試験の主な内容 (目的、対象、方法、症例数、試験期間など) について「1~2枚ページで簡潔に」
 (シエーマを上手く用いること)

0. 概要

0.1. シエーマ

事前調整因子：性別、新臨床病期 (2009年UICC改定版) (IIIB期/IV期/術後再発)
 EGFR遺伝子変異の種類 (Deletion/L858R/その他)、喫煙歴 (なし/あり)

0.2. 目的
 EGFR 遺伝子変異陽性の未治療進行非小細胞肺癌患者を対象に、ゲフィチニブ単独療法とゲフィチニブ/カルボプラチン/ペメトレキセド併用療法の全生存期間を比較し、併用療法群の単独療法群に対する優越性を検証する。
 Primary endpoint : 全生存期間
 Secondary endpoint : 無増悪生存期間 (ゲフィチニブ単独群では二次治療後の増悪までの期間も調べる)、奏効率、QOL、安全性 (有害事象)

0.3. 症例の登録規準
 選択規準

- 1) 病理学的に非小細胞肺癌 (非扁平上皮癌) と診断された症例 (術後再発例も可)
- 2) 病期 IIIB, IV 期、術後再発で根治的放射線治療や手術療法の適応がない症例 (同側肺葉内転移 (T4) を有する IIIA 期症例も可)
- 3) ゲフィチニブに感受性があると予想される EGFR 活性型遺伝子変異 (exon 19 deletions, L858R, L861Q, G719A, G719C, G719S) を有する症例
- 4) RECIST (version1.1) による測定可能病変を有する症例 (腫瘍の長径が 10mm 以上もしくは腫大リンパ節の短径が 15mm 以上)
- 5) 化学療法歴のない症例 (術前・術後補助療法施行例では、治療終了から半年以上経過していれば登録可、胸膜癒着目的の胸腔内 OK-432 投与からは 2 週間以上経過していれば可)
 ※UFT による術後補助療法の場合は投与終了後 2 週以上経過していれば登録可とする
- 6) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 75 歳以下
- 7) Performance Status (ECOG) 0-1
- 8) 骨髄、肝、腎機能正常例 (下記の数値を満たしている症例)

好中球数	≥ 2,000/mm ³
血小板	≥ 10 万/mm ³
ヘモグロビン	≥ 9.0 g/dl
AST、ALT	≤ 各施設の正常値上限の 2 倍
血清総ビリルビン	≤ 1.5 mg/dl
クレアチニンおよび Ccr	≤ 1.5 mg/dl かつ Ccr ≥ 45 mL/min (計算値または実測値)
PaO ₂ または SpO ₂	≥ 60 Torr または 95%

1. 背景(何故、この研究が必要なのか?)

➤文献や自らの基礎データをもとに、既知の事象と未知の事象が明確に分かるように説明。

※NEJ002の場合

EGFR変異陽性肺癌に対してイレッサは有効だが、
従来の標準療法より優れた(初回治療としての)有用性が
否かは不明であった

専門外の審査委員にも分かる内容でないと、議論が泥沼
に入り込む恐れがあります

(明快に説明できないのは、研究者自身が良く分かってい
ないケースがほとんど)

この部分は、論文の「Introduction」に相当するので、
プロトコールで良くまとめておけば、研究が終わって
論文を書く際にも非常に楽です

もはや「過去の話」ですが、1点だけ反論



論文の導入部分(Introduction)に
他の文献をコピーしてました…

何が悪いの？

- 優れた前例があったら真似(コピー)するのは当たり前
(初めから自己流でいくより効率的に作成できます)
- ただし、(方法、)結果、考察はオリジナルなわけだから、
それらを書き加えつつ、何回も推敲しているうちに次第に
「自分の文章」に変わっていくのが普通ですが…

論文を仕上げるまで「通し読み」を飽きるほど繰り返すべし
(読むたびに結構いろいろなミスに気がつくものです)

2. 目的(とにかく具体的に！)

- 主要評価項目：最も重視する検討項目(多くても2つ)
副次的評価項目＝その他に調べたい項目(いくらでも)

※NEJ002では、主要：**無増悪生存期間**

副次：奏効率、全生存期間、毒性、QOL

毒性はCTCAE (version 4.0)、QOLは
論文化された方法(ケアノート)で評価

※悪い例(主要評価項目の場合)

- ① Aという治療薬の有効性を調べる
- ② AとBを比べて、安全性の違いを調べる

- 質の高いデータを得るために「何をいつどのように」
調べるかを明記する必要がある
- エンドポイントで評価する項目は普遍的な指標にする
(他の報告と比較できないと価値が定まらない)

3. 対象（研究結果が還元されるのは誰か？）

➤患者群の具体的な設定（**適格条件**、**除外条件**）

※NEJ002では、

- 適格条件
- ①EGFR変異陽性の未治療進行非小細胞肺癌
 - ②20歳以下
 - ③PS(全身状態)0-1
 - ④**RECIST**で測定可能な病変を有する
 - ⑤臓器機能が正常(具体的に)
 - ⑥**文書での同意が得られている症例**

- 除外条件
- ①間質性肺炎を有する
 - ②症状のある脳転移を有する
 - ③排液が必要な体液貯留を有する
 - ④治療不十分な糖尿病などの合併症を有する
 - ⑤その他、医師が不相当と判断した症例

多施設研究では「基準の統一」が極めて重要
(不適格例が多くなると、試験の質はガタ落ちです)

4. 方法 (誰がやっても同じ結果となるように)

➤ 薬物療法の場合は、用法用量だけでなく、減量基準、中止基準、再開基準などまで具体的に

例: Grade3 (CTCAE) の非血液毒性で次コース減量
 Grade4の非血液毒性を生じたら治療中止
 「いかなるgradeでも」ILDを生じたら治療中止

評価項目	登録時	プロトコル治療中 (最低限、月に1回)	プロトコル治療終了後	追跡調査時
患者背景情報	○			
身体所見 ^{*1}	○	○	△	
臨床検査	血液・生化学検査	○	△	
	動脈血酸素飽和度	○	○ (5%以上低下時は血液ガスも施行する)	△
	腫瘍マーカー	○	○	△
	心電図	○	△	△
画像検査	胸部X線	○	○	○
	胸腹部 CT	○	○ (2-3 カ月毎) ※	○ (2-3 カ月毎) ※
	頭部 MRI または CT	○	△	△
骨シンチ/PET	△	△	△	
プロトコル治療内容		○		
併用治療・支持療法		○		
有害事象 (CTCAE v4.0)		○	△	
効果判定 (RECIST1.1)		○	○	○
転帰			○	○

検査スケジュールなどは表にすると分かり易くて良いでしょう

検査結果を効率よく収集・解析するには、CRF (case report form) の作り方も重要です

資金に余裕があればデータマネージャーに頼めば万全

5. 有害事象への対策(報告対象と手順を明確に)

NEJ009試験におけるSAE(severe adverse event)の定義

重篤な有害事象とは、有害事象のうち以下のものをいう。

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのあるもの
3. 治療のために入院または入院期間の延長が必要となるもの
4. 障害
5. 障害につながるおそれのあるもの
6. 後世代における先天性の疾病または異常
7. その他、上記に準じて重篤であるもの



(1) 報告義務のある有害事象

報告義務のある有害事象は、「14.1 有害事象の定義」で規定した「重篤な有害事象」のうち、以下のものとする。

- 1) 治療中、または最終の試験治療日より28日以内に発生した、治療に関連または関連が否定できないすべての死亡(疾患進行による死亡や他病死を除く)
- 2) 予期されないGrade4の毒性(添付文書の「重大な副作用」に記載されていない重篤な有害事象)
- 3) Grade4の肺臓炎

最初に報告を受けるのは「試験事務局」となりますが

6. 統計学的事項(避けたくても避けられない)

※例外は全くデータがない領域の「探索的研究」の場合

➤ 主要評価項目の目標設定と、それに基づいた症例数算定

※NEJ002の例:

イレッサ群の化学療法群に対するPFSの優越性を検証
イレッサ群を9.7ヶ月、化学療法群を6.7ヶ月と仮定し、
その差を $\alpha=0.05$ 、検出力80%、登録期間2年、追跡
期間0.5年の設定で検証するには、必要症例数は両群で
310例(若干の不適合例を考慮して320例を目標とした)

このレベルだと生物統計家の協力は不可欠ですが、
数十例規模の試験なら自前で計算出来なくもないです

よくある不適合例は、「過去の経験(文献)から〇例とした」の
ように全く統計学的根拠がないもの、さらには症例数が未記
載のもの(ゴールを設定しない臨床研究はありません)

7. その他(後々もめそうな事は決めておきましょう)

➤結果の公表に関して

(論文は誰が書くか、学会発表の順番、などなど)

取らぬ狸の何とやらですが、非常に良い研究結果が得られて喜びたい時に、人間の醜さを見てしまうのもイヤでしょうから...

プロトコールが出来たら、IRBや倫理委員会の承認を経て、晴れて臨床試験開始！(ここからも山あり谷ありですが)

倫理委員会では「予定」でも認められますが、公開日(本登録日)が症例登録日よりも後になってしまうと、後で論文が受理されないので要注意！(全ての努力が水の泡)

介入研究では「事前」のUMIN登録が必須なので忘れずに

試験が始まってからも、SAE報告や各種問い合わせへの対応、進捗状況の管理などなど、無事に試験が終了するまで事務局は息を抜けません…



NEJ002の結果を報告したESMO(2009)会場での記念撮影
苦労も多いですが、実れば楽しい臨床試験

発表が無事終わったら、速やかに論文を書きましょう

学会発表は単なる自己満足ですが、論文は厳しい査読を経て客観的で信頼に足る「文献」になります

- 学会で話を聞いてくれるのはせいぜい数十人、どんなに優れた研究結果や貴重な経験も、論文にされなければ多くの人には伝わらない（大学やがんセンターにいるなら当然の義務）
- とはいえ、有名な臨床研究グループでも論文化されない研究結果が数多く残っているのも現実（誰でも論文を書くのには苦勞しているんです）

論文を書くには「やる気」が最も大事
（逆に言えば才能や語学力は二の次です）
査読者との知的バトルを楽しみましょう！

まとめ

- 日常臨床での疑問点、改善点を思いついたら、積極的に臨床研究の形にして、後につながるようにしましょう
(研究テーマとしては、マイナーな領域にこそチャンスあり)
- (多施設)前向き研究は、計画(プロトコール)が最も大事。
オリジナリティを重視しつつ、客観的に筋が通った内容で、かつ実施可能性を高くする工夫が成功の秘訣
- 研究が終わった際も安心せず、速やかに論文作成を
(コピペOK。テクニック不要。毎日コツコツ続けましょう)

何はともあれ、皆で力を合わせて
面白い研究を行っていきましょう！

ご清聴ありがとうございました

