

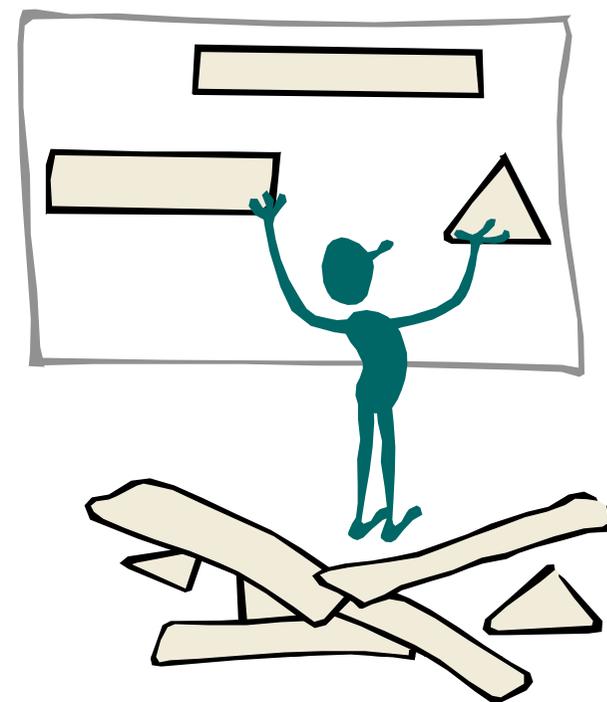
# コンセプトの作り方

**JCOG**データセンター  
福田治彦

# 本日のトピックス

- プロトコールとは？
  - コンセプトとは？
  
- コンセプトの作り方
  - **Framework**：胃がんグループ **JCOG0210**を例に
    - **Clinical question/Value**
    - **Subjects**
    - **Standard treatment**
    - **New treatment**
    - **Study design**
  
- **Logical writing**

# プロトコールとは？



著作権の問題により  
利用できません

“Protocol Droid”  
C-3PO

STAR WARS  
EPISODE II  
ATTACK OF THE CLONES

4

# プロトコール (protocol) とは？

## ■ 原義

- 外交儀礼書

## ■ その他の使い方

- 勅許状の定式文、条約原案
- 通信プロトコル (TCP/IP, http, ftp)

## ■ 意味

- 異なる背景 (言語、分化、国、技術) を持つ複数の人々が
- 共同でなにかを行う時に
- 双方互いに理解できる言語や形式で
- 取り決め、お作法、文言などを記した文書・コード

※ 書いた者自身のための覚え書きではなく、複数の他人が読むことが前提

コンピュータ用語では "protocol" は「プロトコル」と表記・発音されることが多いが「国際儀礼」の意味で使う場合は「プロトコール」と呼ばれる方が一般的  
これは、前者が英語由来の外来語であるのに対して、後者がフランス語に由来する外交用語であることが理由であると思われる

# 研究プロトコール (study protocol) とは？

## ■ 一般和名

- 研究実施計画書 / 試験実施計画書 / 治験実施計画書 (省令**GCP**)

## ■ 定義：

- どのように臨床試験が行われるかが記述されている公式文書

- Pocock : Clinical Trials

「異なる施設/専門/役割の人間がいっしょに研究を行うにあたって  
必要な事項が書かれているもの」

試験に係わるすべての人が理解できる必要がある

## ■ 慣習的使用 (誤用とは言えないが紛らわしい)

- 試験 **study, trial**

- 例：「プロトコールをたくさん走らせる」、「プロトコール終了」等
- 「**protocol study**」はヘン (研究にはプロトコールがあって当然)

- レジメン **regimen**

- 治療プロトコール **treatment protocol** の意 (治療変更規準も含む)

# 何が書かれるべきか？

## 1. 試験の意義を示す記述 — 声明文的側面 **statement**

- 「なぜ、今、この試験を行う価値があるのか（**rationale**）」を主張
- 研究者相互の認識の共通化
- 試験実施機構の意思決定：その試験を行うかどうか
- 施設が受け入れるかどうか - 施設 **IRB** 審査資料
- 患者さんへの説明 - 希望があれば患者さんに提示 説明文書との整合性

## 2. 試験の実施手順 — マニュアル的側面 **manual**

- 対象患者の特定、登録の手順
- 治療の内容、評価の方法
- データ収集と管理の方法、解析の方法
- 責任体制、連絡先

Pocock "Clinical Trials  
-3.1.THE PROTOCOL "

7

# 「コンセプト」とは？

- 試験の実施を組織（**Cooperative Group**や**NCI**）として承認するかどうかを審議するための資料

## 何が書かれるべきか？

### 1. 試験の意義を示す記述 — 声明文的側面 **statement**

- 「なぜ、今、この試験を行う価値があるのか（**rationale**）」を主張
- 研究者相互の認識の共通化
- 試験実施機構の意思決定：その試験を行うかどうか
- ~~□ 施設が受け入れるかどうか — 施設 IRB 審査資料~~
- ~~□ 患者さんへの説明 — 希望があれば患者さんに提示 — 説明文書との整合性~~

← これがメイン

### 2. 試験の実施手順 — マニュアル的側面 **manual**

- 対象患者の特定、~~登録の手順~~
- 治療の内容、評価の方法
- ~~データ収集と管理の方法、解析の方法~~
- ~~責任体制、連絡先~~

← 詳細は不要

Pocock “Clinical Trials  
-3.1.THE PROTOCOL ”

7

# コンセプト作成の手引き

JCOG(日本臨床腫瘍研究グループ)は、国立がん研究センター研究支援センターが直接支援する多職種共同臨床研究グループです。

[お問い合わせ](#) | [アクセス](#) | [求人情報](#) | [サイトマップ](#) | [English](#) |

総合トップページへ

**JCOGの基本情報**

- JCOGについて
- JCOGポリシー
- JCOGの組織
- 参加施設
- 研究実績
- 試験一覧
- 治療開発マップ

**JCOGポリシー**

タイトルをクリックしてご覧ください。  
※リンクのないページは準備中です。(順次)

**目次**

- 01 基本規約
- 02 (欠番)
- 03 歴史
- 04 倫理原則
- 05 科学的不正行為
- 06 (欠番)
- 07 統計的原則と試験デザイン
- 08 施設と研究者
- 09 (欠番)
- 10 研究代表者/研究事務局
- 11 研究グループ
- 12 データセンター/運営事務局
- 13 プロトコルコンセプト
- 14 プロトコルマニュアル

**一般の皆さん・患者さん**

**研究者・医療関係者の皆さん**

認証付きコンテンツへのアクセス方法

JCOG(日本臨床腫瘍研究グループ)は、国立がん研究センター研究支援センターが直接支援する多職種共同臨床研究グループです。

[お問い合わせ](#) | [アクセス](#) | [求人情報](#) | [サイトマップ](#) | [English](#) |

研究者・医療関係者の皆さん > [ガイドライン・各種規準](#) > [コンセプトマニュアル](#)

**コンセプトマニュアル**

**一般の皆さん・患者さん**

**研究者・医療関係者の皆さん**

トップページ

プロトコル

登録適格性確認票

メールングリスト一覧

ツール

手引き

各種書式

ガイドライン・各種規準

JCOG勉強部屋

メールマガジン

表彰

参加施設ホットライン

関連サイト

ご利用に際して  
JCOGに所属しない研究者であっても、本コ  
要です。ただし、無断転用、転載は禁じます

認証付きコンテンツへのアクセス方法

JCOGコンセプトは、新しいJCOG臨床試験のコンセプトを運営委員会に提出するための書式です。これをもとに運営委員会とprotocol review committeeでの議論が行われます。コンセプト検討に必要な最低限の内容を網羅し、また、審査の利便性を図るために標準化したものです。この書式にしたがってコンセプトが作成されて、お申し込みをさせていただきます場合がまいります。ご注意ください。研究計画を立案する場合

**コンセプト作成の手引き**

**最新のコンセプトマニュアル**

- JCOGコンセプトマニュアル
- JCOGコンセプトマニュアル

**過去のコンセプトマニュアル**

- JCOGコンセプトマニュアルver
- JCOGコンセプトマニュアルver

## コンセプト作成の手引き

— 研究事務局候補の方へ —

# JCOGプロトコールコンセプト章構成 v1.3

## 0. シェーマ

## 1. 目的

これが大事

## 2. 背景と試験計画の根拠

- 対象、対象に対する標準治療、試験治療設定の根拠、試験デザイン

## 3. 患者選択規準

## 4. 治療計画

## 5. 効果判定の方法と判定規準

## 6. エンドポイントと統計学的考察

## 7. 患者登録見込み

## 8. その他特記事項

- 病理中央診断・効果の中央判定・附随研究・適応外使用

## 9. 研究班

## 10. 参考文献

# 「2. 背景と試験計画の根拠」の構成

## □ 2.1. 対象

- 2.1.1. 疫学
- 2.1.2. 臨床病理
- 2.1.3. 病期別の標準治療と予後の概略
- 2.1.4. 再発/増悪形式
- 2.1.5. 予後因子/予測因子
- 2.1.6. 対象集団選択の根拠

どれくらいあるがんか？

どういうがんか？

そのがんの治療体系の全体像

無再発生存期間や無増悪生存期間を  
エンドポイントにしてよいか？の参考

割付調整因子を決めるときの参考

**Stage** などの特定とその根拠

## □ 2.2. 対象に対する標準治療

## □ 2.3. 試験治療設定の根拠

- 2.3.1. 本試験の試験治療
- 2.3.2. 標準治療と試験治療のリスク・ベネフィットバランスのまとめ
- 2.3.3. 後治療

どれくらい有望か？期待される効果・予期される毒性

エンドポイントの判断規準の設定に用いる

## □ 2.4. 試験デザイン

- 2.4.1. 計画されている第III相試験デザイン（第II相試験の場合）
- 2.4.2. エンドポイントの設定根拠
- 2.4.3. 臨床的仮説
- 2.4.4. 本試験の意義

制限しなければならないものはあるか？

# コンセプトの作り方

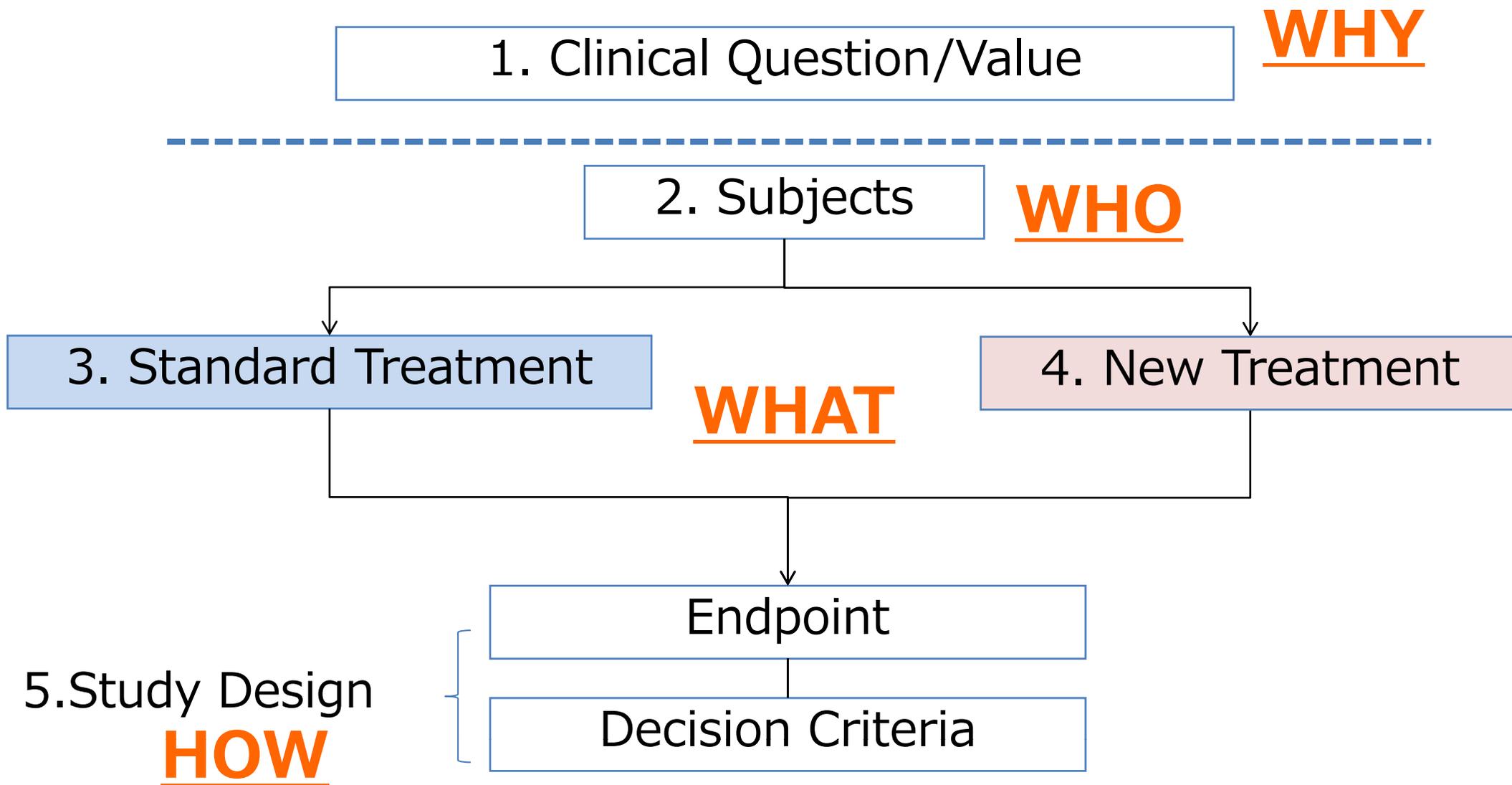


# Emanuel らの研究倫理7要件

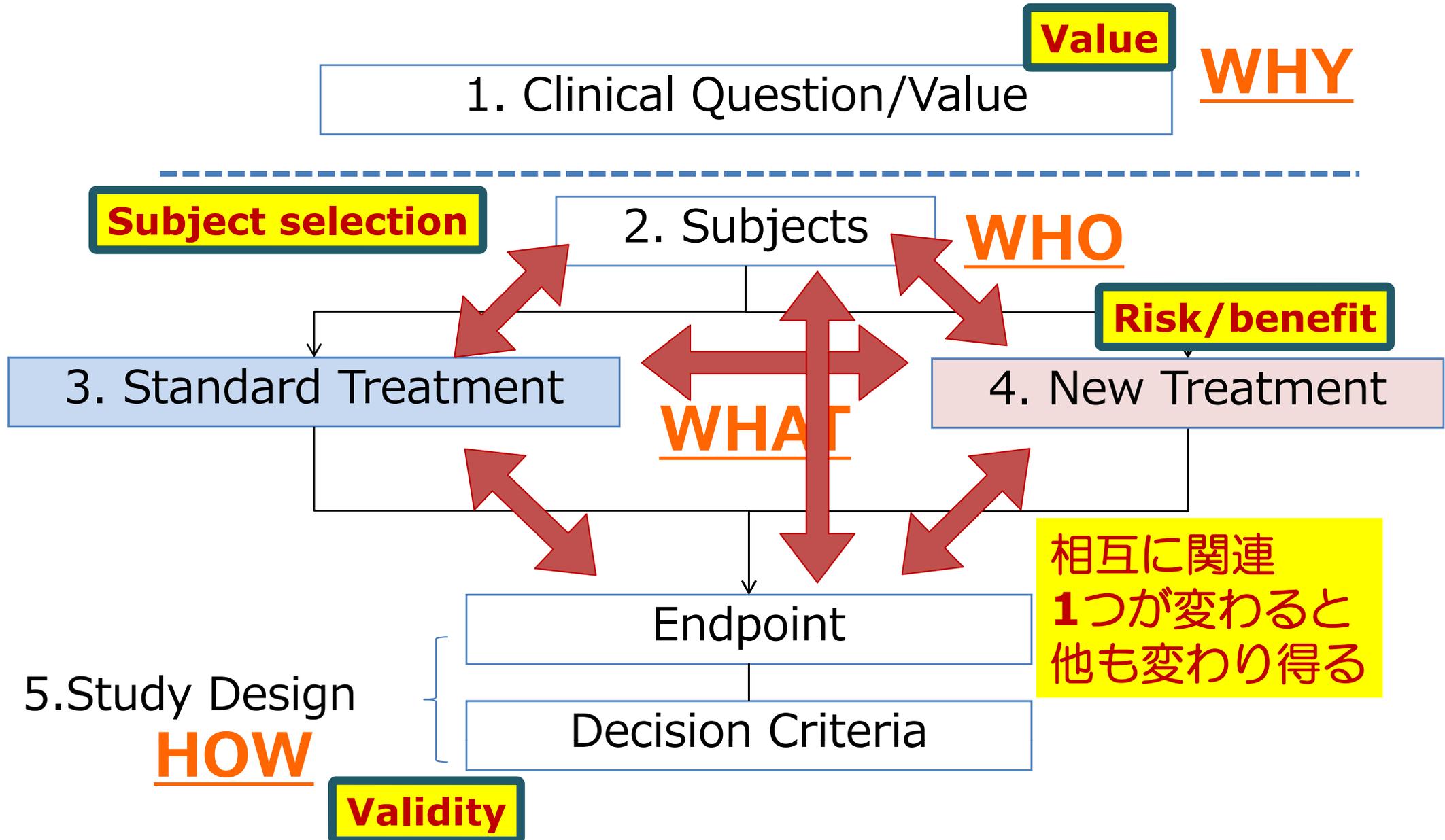
これらをコンセプト  
で具現化する！

倫理要件 (key word)	
<b>Social or scientific value</b> 社会的/科学的価値	<ul style="list-style-type: none"> <li>社会・医学に貢献（国民の健康の保持増進、患者の傷病からの回復、生活の質の向上に貢献）</li> <li>既にある知識や無駄な重複ではない</li> </ul>
<b>Scientific validity</b> 科学的妥当性	<ul style="list-style-type: none"> <li>一般的に受け入れられた科学的方法論</li> <li>網羅的知識（thorough knowledge）に基づく</li> </ul>
<b>Fair subject selection</b> 適正な被験者選択	<ul style="list-style-type: none"> <li>過大なリスクのある被験者の除外</li> <li>社会的弱者（vulnerable subjects）の保護</li> <li>利益を受ける集団とリスクを受ける集団の一致</li> </ul>
<b>Favorable risk-benefit ratio</b> 適切なリスク/ベネフィットバランス	<ul style="list-style-type: none"> <li>負担（苦痛・不利益・不快・手間・出費）・リスク（危害の可能性）と利益とのバランス</li> <li>リスクの最小化・ベネフィットの最大化</li> </ul>
<b>Independent review</b> 第三者審査	<ul style="list-style-type: none"> <li>研究と利害関係を持たない独立した第三者によるデザイン・対象・リスク/ベネフィットバランスの評価</li> </ul>
<b>Informed consent</b> インフォームドコンセント	<ul style="list-style-type: none"> <li>十分な説明、理解、自由意志に基づく同意</li> </ul>
<b>Respect for potential and enrolled subjects</b> 候補者と被験者の尊重	<ul style="list-style-type: none"> <li>同意撤回の自由</li> <li>プライバシー保護</li> <li>開始後の新知見や研究結果の説明</li> <li>継続的な被験者保護の監視</li> </ul>

# Framework of Clinical Trial



# Framework of Clinical Trial



# Clinical QuestionとValue

## ● Clinical Question の明示 – 試験を計画した動機

### – 対象患者について、**現状で何が困っているか？**

- 標準治療の効果がまだ十分でない
- 標準治療の○○毒性が強い、特有の毒性がある

可能な限り具体的に！  
具体的であることは  
論理的であることの  
必要条件！

## ● 結果の Value の明示 – 目指すゴールの具体化

### – この試験の結果が、**医療現場をどう変えるのか**

### – どんなよいことが見込まれるのか = Value

- Positive result ならどうか？ Negative result ならどうか？

### – 検証的な結論を得たいのか

= 標準治療またはその選択肢を増やしたいのか

### – 探索的な結論を得たいのか

= 結果がpositiveであったなら、Phase IIIへ進み、その結果、医療現場がどう変わることを期待しているか

「次のステップ」が何か？  
を明確にする

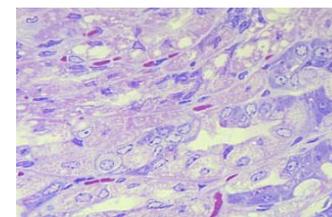
# Rationale：なぜ、今、必要か？

## ■ なぜ「今」必要か？

- 2年後に **SWOG** の第Ⅲ相試験の結果が出て標準治療が換わるかも・・・
- 2年後に本邦でも新薬**XXX**が承認される見込み・・・
  
- だったら、2年待てばあ？
  - 今やっても無駄になる可能性
  - 無駄になる試験に患者さんを参加させてよいか？
  
- 標準治療が換わり得る/本試験の登録に影響を与え得る他組織（製薬企業も含む）で実施中の試験の情報も必要
  - **Thorough knowledge** に基づく

# 対象

- 試験の対象患者集団の説明
- なぜ、この対象を選んだか？
- なぜ、適格規準をそうしたか？
  - 進行度：病期、検査法
  - 組織亜型
  - 年齢
  - 前治療歴
  - 臓器機能



## 標準治療

- 対象に対する標準治療の説明
- 標準治療は確定しているか
- 当該疾患の**治療ガイドライン**ではどのような記載がなされているか
  - 推奨レベルや日常診療での普及について
  - 日本での状況
  - 海外のガイドラインとの相違点
  - コミュニティスタンダード

「標準治療よりも良い治療」を開発して初めて世の中に貢献

「標準治療は何か」の議論は極めて重要！！



## 試験治療

- 試験治療の意義
- Most promising か？
- 標準治療と試験治療を比較した際の
  1. 「毒性のバランス」または
  2. 「メリット、デメリットのまとめ」が必要（デザインを組み立てる上で重要）



他に、より有望な治療はないのか？

— あればそっちを研究すべき

治療レジメンは**optimize**されているか？

— 数百人の患者さんをランダム化して治療するのだから  
**optimize**してから第Ⅲ相試験をやるべき

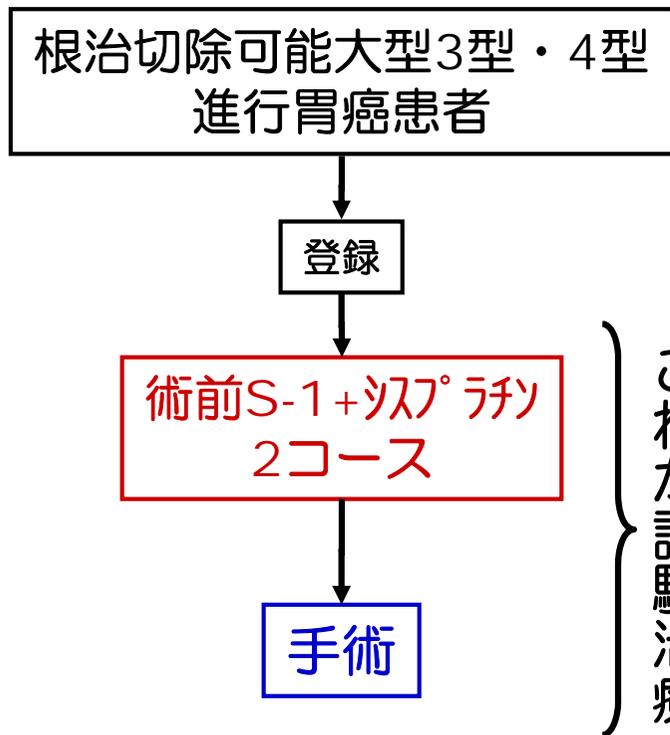
— **optimize**されていないと**negative result** だった時に  
そのレジメンをホントに捨ててよいか、わからない

# デザイン

- 試験デザイン≠サンプルサイズ計算
- 検証的か探索的か
  - Phase III, phase II, phase I
- エンドポイント
  - 真のエンドポイントか代替エンドポイントか？
  - きちんとデータは取れるか？ 正しく解析できるか？
- 判断規準 (Decision criteria)
  - どれくらいよかったら「よい」とするのか？
    - 標準治療にどれくらい勝たねばならないか？ – 優越性
    - 標準治療よりどれくらい負けたら負けか？ – 非劣性
  - 統計的推測に基づくサンプルサイズ設計

# JCOG試験を例に (一部修飾)

JCOG0210 (胃がんグループ第Ⅱ相試験)



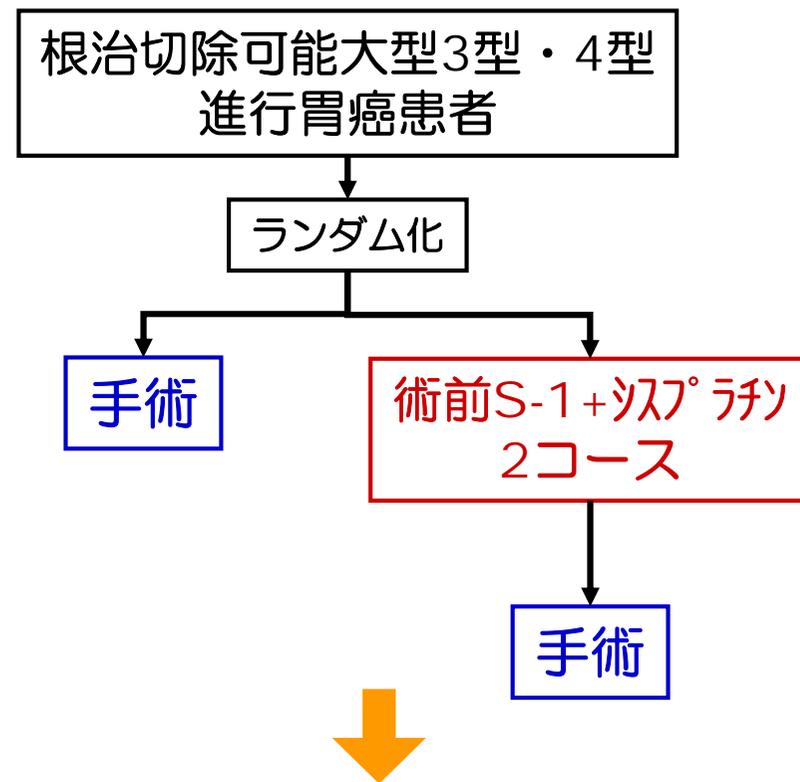
これが試験治療

Primary endpoint の  
治療完遂割合が手術単独のデータ  
より高ければ第Ⅲ相試験へ  
・治療関連死も評価

化学療法の奏効割合は主たる判断規準にならない

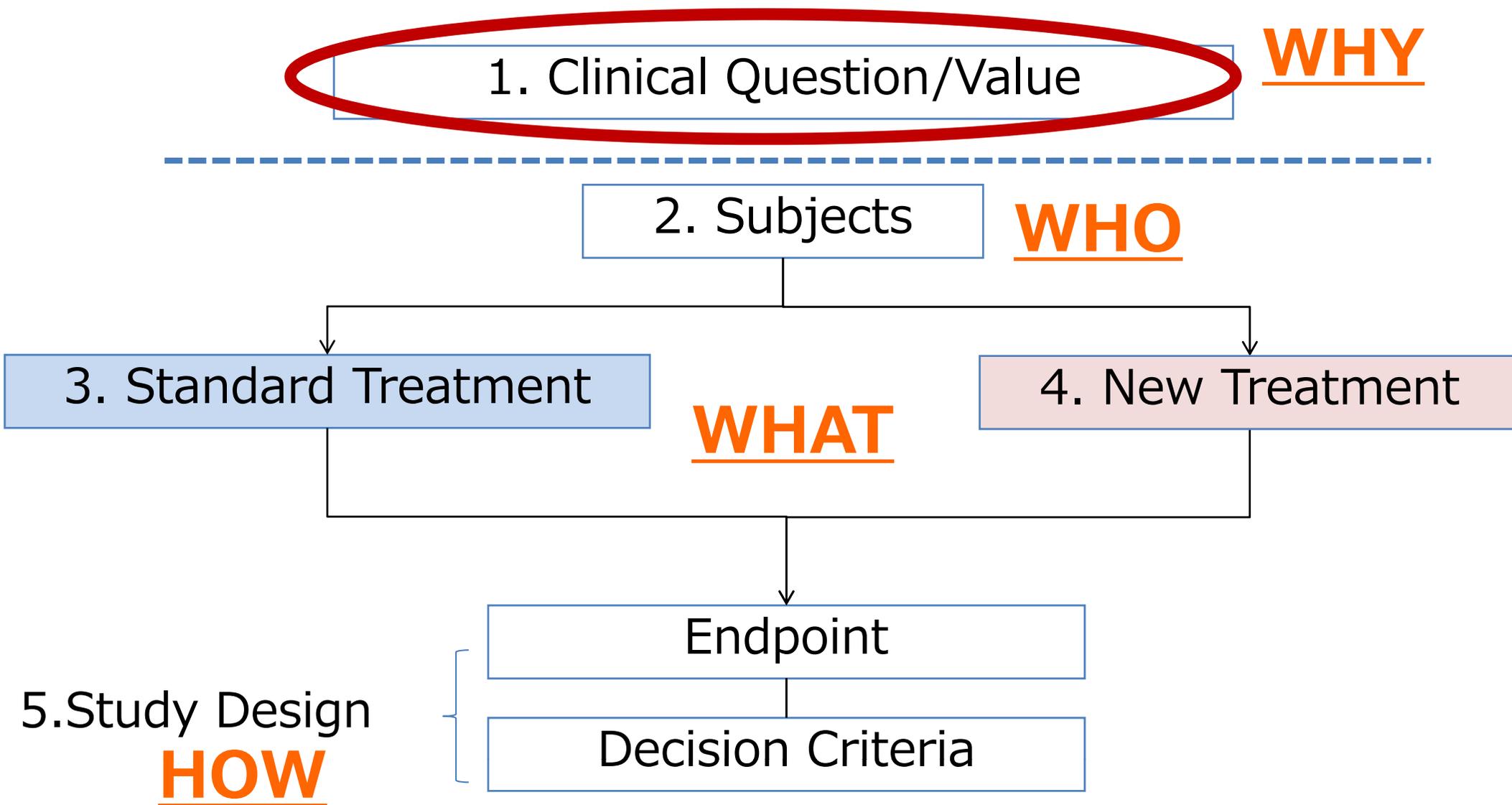
治療完遂割合も高く、治療関連死も増えなかった

JCOG0501 (胃がんグループ第Ⅲ相試験)  
(実施中)



Primary endpoint の  
全生存期間で  
試験治療が手術単独を有意に  
上回れば新しい標準治療

# Framework of Clinical Trial



# JCOG0210 : Clinical QuestionとValue

## ■ Clinical Question の明示

- 対象患者について、現状で何が困っているか？
  - 4型進行胃癌（びまん浸潤型/スキルス）は極めて予後が悪い
    - 5年生存：1型 53.8%, 2型 44.3%, 3型 40.4%, 4型 8.5%
  - 3型胃癌（浸潤潰瘍型）も大きなものは4型と同様に予後が悪い
    - 5年生存：12cm超 0~7.9%
  - 標準治療は胃全摘+膵脾合併切除+拡大リンパ節郭清・・・侵襲が大きい
  - 低分化腺癌が大部分で腹膜再発が多い（80%）・・・比較的若年者に多い
  - 術前に根治切除可能と判断されても40-60%に腹膜播種・切除不能
- 術前化学療法で微小転移を押さえて予後を改善できないか？
  - ただし有望な術前化療の有効性・安全性のデータは乏しい

## ■ 結果の Value の明示ー目指すゴールの具体化

- この試験の結果が、医療現場をどう変えるのか
  - 次のステップは第Ⅲ相試験なので医療現場は変えない・探索的研究
  - 術中術後合併症を増やさず、根治切除割合が十分であれば第Ⅲ相試験へ

# 「目的」の書き方

## ■ 「研究仮説」を書く

- 「〇〇に対する第Ⅱ相試験を行う」・・・×

  - 試験を行うことは「目的」ではない

- 「・・・予後の改善を目指す」・・・×

  - 試験がポジティブだった時に得られる「成果」であって試験の目的ではない・・・ネガティブだったら目的は果たせないことになる

- 試験の目的は新治療が「よい」のか「よくない」のかを「知る/明らかにする」こと
  - 結果がポジティブでもネガティブでも試験を完遂すれば達成されるものが目的

## ■ 疑問文にしてみる・・・Closed question

- **Yes** か **No** で答えられる質問にしてみる
- 新治療は標準治療より有用か？・・・第Ⅲ相試験
  - 〇〇療法が標準治療の××療法より優れているかどうかを検証する
- この治療は有望か？・・・第Ⅱ相試験
  - 〇〇療法が次期第Ⅲ相試験の試験治療として十分有望かどうかを調べる

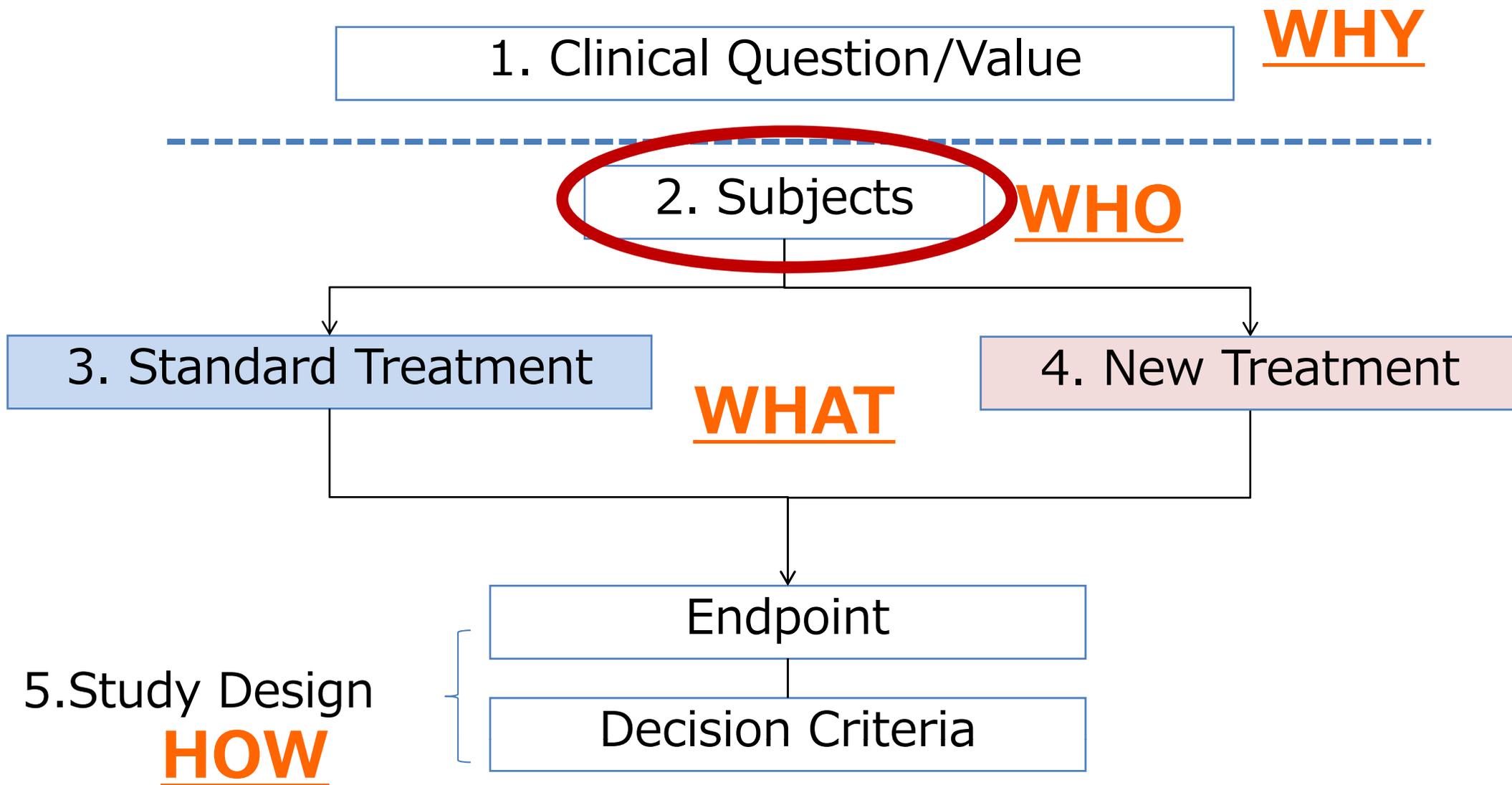
# Clinical question の例

- 対象の予後が悪く治療効果がまだまだ不十分
  - 術前化学療法により予後が改善できないか？
- 非劣性仮説 **non-inferiority question**
  - 腹腔鏡手術は開腹手術より低侵襲で有効性も劣らない？
- すごく効く人とぜんぜん効かない人が居る
  - 効く人のみ予め選べないか？
- **Needs oriented vs. seeds oriented**
  - 分子標的薬ができた
  - ロボット手術の機械を買った
  - 陽子線治療装置を買った
    - どのがんに使えるか？・・・これは “**clinical**” question か？
  - これらは “**seeds oriented**” question
    - JCOGは後期開発/**disease oriented**・・・必然的に **needs oriented** 優先
    - 少なくとも**区別して議論**しましょう
    - **Seeds oriented question** なら **seeds oriented** にデザインすべき
      - がん種を問わない **basket trial design**？

# JCOG0210 「目的」

- 根治切除可能な大型**3**型および**4**型胃癌を対象とし、術前補助化学療法の有用性を検証する第Ⅲ相試験の試験治療として **S-1+CDDP** 療法が十分な有効性と安全性を有するか調べる
  
- **Primary endpoint** は**治療完遂割合**および**治療関連死割合**
  - 治療完遂：
    - **2** コースの術前補助化学療法が完了し、それに引き続き胃切除術が行われ、手術所見による**根治度がAまたはB**と判断される
    - **Feasibility + 有効性**のものさし
  
- **Secondary endpoint** は全生存期間、術前化学療法の奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合とする

# Framework of Clinical Trial



# JCOG0210：対象集団選択の根拠

- 特に予後が悪いのでなんとか改善したい
  - ・ ・ 上記のごとく治療成績が向上している胃癌の中にあっても、4型胃癌あるいは大きな3型胃癌の予後は未だに著しく不良である。国立がんセンター中央病院のデータでは、3型胃癌の予後は、・・・
  - ・ ・ これらの手術療法のみでは難治性の予後不良群に対して、補助化学療法の開発によって予後の大幅な向上を目指すことが必要とされるため、本試験の対象集団に選択した
  
- 登録前診断的腹腔鏡で腹膜播種がない患者が対象
  - ・ ・ 術前診断で根治切除可能と診断されていても腹膜播種を約40～60%に認め切除不能となる
  - ・ ・ 切除を前提に手術を計画し、非切除に終わった場合の患者さんの精神的ショックは大きく、落胆、鬱状態など、その後の治療にも影響しかねない状況となることがしばしば見られる

# 対象の選択：患者選択規準

## ■ 適格規準（組み入れ規準）

### 1. 疾患の種類（がん種）

- 原発巣/転移巣：生検病理診断が一般的、細胞診は可/不可を明記
- 組織亜型・・・比較的まれな組織型では意見/解釈が異なる

### 2. 疾患の拡がり

- 病期（**stage**）、局所進行・切除不能 **etc.**

### 3. 患者背景

- 性、年齢、**performance status**

### 4. 有効性評価に関するパラメータ

- 測定可能病変の有無、前治療の規定

### 5. 安全性に関するパラメータ

- 臓器機能：臨床検査値、**ECG**、呼吸機能
- 既往疾患、併存疾患

この順に書くよう標準化・エラーの防止

# JCOG0210適格規準1 (一部修飾)

診断方法を明記

1. 内視鏡生検にて、胃癌（組織型分類の一般型のいずれか）が証明されている。
2. 肉眼型分類にて、3型または4型である。
3. 肉眼型分類が3型の場合、内視鏡もしくは上部消化管造影所見より、腫瘍の最大径が8cm以上である。

組織亜型はなんでもOKか？  
Adenosquamous も？

診断方法を明記

注) 内視鏡・上部消化管造影いずれかで、腫瘍径が8cm以上であると判断されていれば、厳密な計測は必要としない。

厳密でなくてよいものはそう明記

4. 登録前の上腹部造影CTおよび骨盤造影CTにて、肉眼的な根治切除が可能と考えられる。すなわち下記の条件をすべて満たす。
  - i) 遠隔転移、肝転移、遠隔腹膜への腹膜転移を認めない。
  - ii) 臨床所見によるリンパ節転移がNO~2である。
  - iii) Bulky N2 (3.5参照) がない。
  - iv) 原発巣の切除が手術により遺残無く可能と判断される。  
(胃壁深達度 (T) は問わない)

人によって判断が異なるものは・・・

具体的に  
break down

# JCOG0210適格規準2（一部修飾）

10. 胃癌の主病巣からの明らかな出血や腸管の著明な狭窄がない。

11. 十分な経口摂取が可能である。

試験治療群では手術まで2ヶ月かかる  
化学療法中に緊急手術になると  
リスクが高い

S-1の内服が必要なため

S-1を含む術前化学療法が  
治療であるために出てくる  
適格規準：治療→対象

# 適格規準（組み入れ規準）と除外規準の違い

JCOGでの区別  
Pocock流

## ■ 適格規準：外的妥当性/一般化可能性

- 試験の結果、治療法の有効性が示された場合に、**その患者集団にその治療を適用することが妥当かどうか**
  - 妥当とみなせる条件を規定
    - がん種、組織型、**Stage**（腫瘍の拡がり）、病変の測定可能性
    - 年齢、**PS**、前治療の規定、既往症、併存症、臓器機能

## ■ 除外規準：内的妥当性/比較可能性

- その試験において、有効性と安全性の評価（比較）が妥当かどうか
  - 試験に組み入れることが**倫理的でないか**、有効性・安全性の**評価に影響を及ぼす**と判断される患者を除外するための条件
    - 心疾患（心筋梗塞・狭心症）、肝疾患（慢性肝炎）、肺疾患（肺線維症）、糖尿病、高血圧、血栓症、特定の薬剤服用中、重複がん、妊婦・授乳中
    - **試験で有用性が検証されれば、日常診療では注意して治療する**

# ただしどっちにすべきか難しい項目もある

## ■ 例：認知症

### □ 通常の試験の場合

- (ある程度以上の) 認知症があれば、インフォームドコンセントの際に、試験の意義やリスクを正しく理解できないのでは・・・？
- 十分な情報 + 正しく理解 + 自発的同意・・・というインフォームドコンセントの要件が満たせない
- 倫理的観点から除外すべき・・・除外規準が適切

### □ 高齢者の経口抗がん剤の術後補助化学療法の試験

- 認知症があって、家族の服薬サポートがないと、服薬コンプライアンスが保たれないし、過剰服用の危険もある
- 期待する有効性が得られない **and** 安全性が担保されない
- 試験の結果、有効であることがわかっていてもエビデンスを適用できない
- 外的妥当性/一般化可能性の観点から除外すべき・・・適格規準が適切
  - 「認知症と診断されていない、もしくは認知症があっても家族の服薬支援が得られると判断される」

# 一般化可能性についてよくある質問/批判

## ■ 特定の施設に限って試験・・・結果は日本全体には外挿できない？

### 「標準治療」と言えないのでは？

- 手術手技の試験で、技術認定を受けた術者を限るとする場合
- まだ一般には普及していない難度の高い新しい技術を要する実験的治療に伴う患者リスクを最小化する・・・倫理的側面・・・**subject selection**
- 新しい技術が真に優れたものである時、技術が未熟な術者が加わることでその技術の真の有効性が正しく評価されない・・・科学的側面（内的妥当性）・・・**validity**
- 試験によって有用性が検証されれば、その治療を行うことが患者にとって利益
  - ならば訓練・教育を推進して“均てん化”すべき
  - 広く普及させることが困難なら・・・
    - 例えばがん診療連携拠点病院に患者を集約
- いずれにせよ当該疾患の専門家集団による試験後の努力・活動の問題であって、
- 一定レベルの技術を有する施設に限って行う試験自体を否定する理由にならない

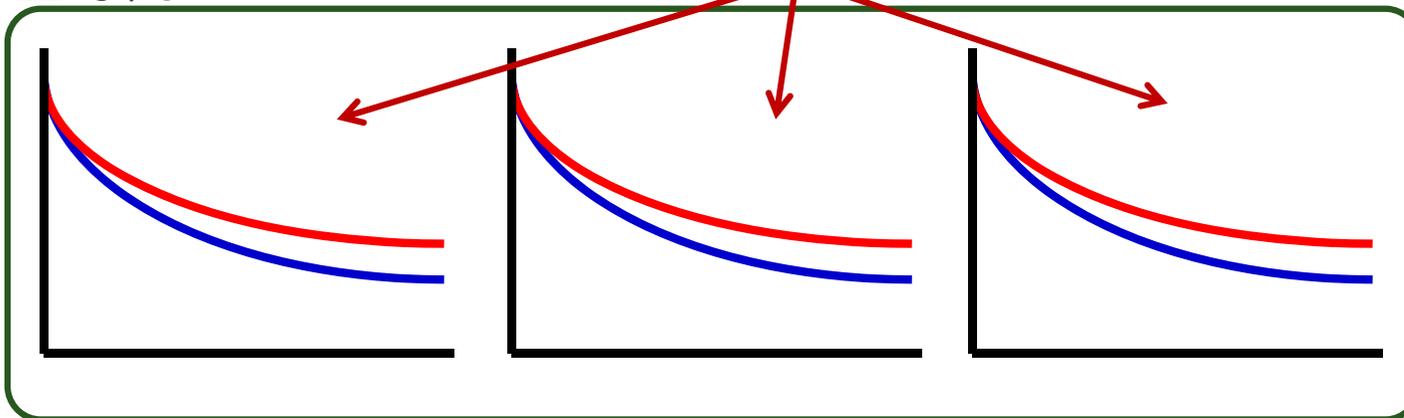
医療資源の  
**Resource management**  
の問題

## ■ よって、JCOGでは「日本全国どこでもできる治療を標準治療とする」というスタンスを取らない

# 外的妥当性と“dose response”

登録例

年齢層によらず新治療を適用できそうだ



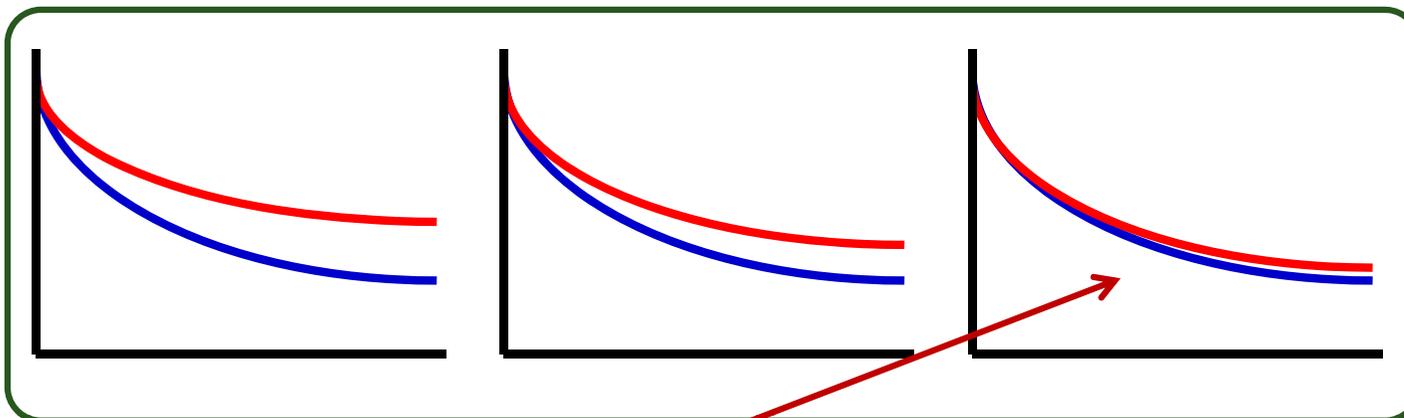
55才未満

55~64才

65~74才

対象集団に対する  
エビデンスしか得られない  
・・・わけではない！

75才以上でも  
元気な患者さんには  
新治療の方がよさそうだ



75才以上

75才以上の人には  
新治療じゃない方が  
よさそうだ

対象集団外への  
エビデンス適用可能性

65才以上には積極的に推奨できないかも・・・  
臓器機能が低めの人はやらない方がいいかも・・・

対象集団内での  
エビデンス適用の強弱

# 年齢上限・下限について

- 年齢上限を設けるべきと考える立場では・・・（JCOGはこれ）
  - 大半が75才以下の時に、80才が1人、85才が1人入ったとして、試験結果が85才まで適用されるか？・・・科学/**validity**
  - 適格規準を満たせば80才、85才でも安全か？・・・倫理/**subject selection**
  - 米国の試験で年齢上限がないのは **NCI-CTEP**の指示による
    - **Minority** を阻害してはいけない・・・というのが理由
    - 高齢者は **minority** か???
  - 欧州では年齢上限を決めるグループも多い
  - 少なくとも「年齢上限を決めないのが国際標準」とは言えない
  
- 米国の臨床試験で年齢下限が**18才**となっているのは、米国での成人が法的に「**18才以上**」であるため。これに倣うなら、日本だと「**20才以上**」になる
  - **20才未満**も対象にする場合は、未成年では保護者からの同意を得る

# 対象選択でよく出る議論

## ■ 対象を拡げる？

□ **Stage III** だけだとサンプルサイズが足りないなので **stage II** も含める・・・？

■ **Stage III** の5生は**60%**、**stage II** の5生は**80%**以上

□ 登録数の増分に見合うほどイベントは増えない

「評価→対象」  
**Validity**

■ **Stage III** の標準治療と **stage II** の標準治療は同じか？

□ 標準治療が違えばそれに対する試験治療のメリットも変わる？

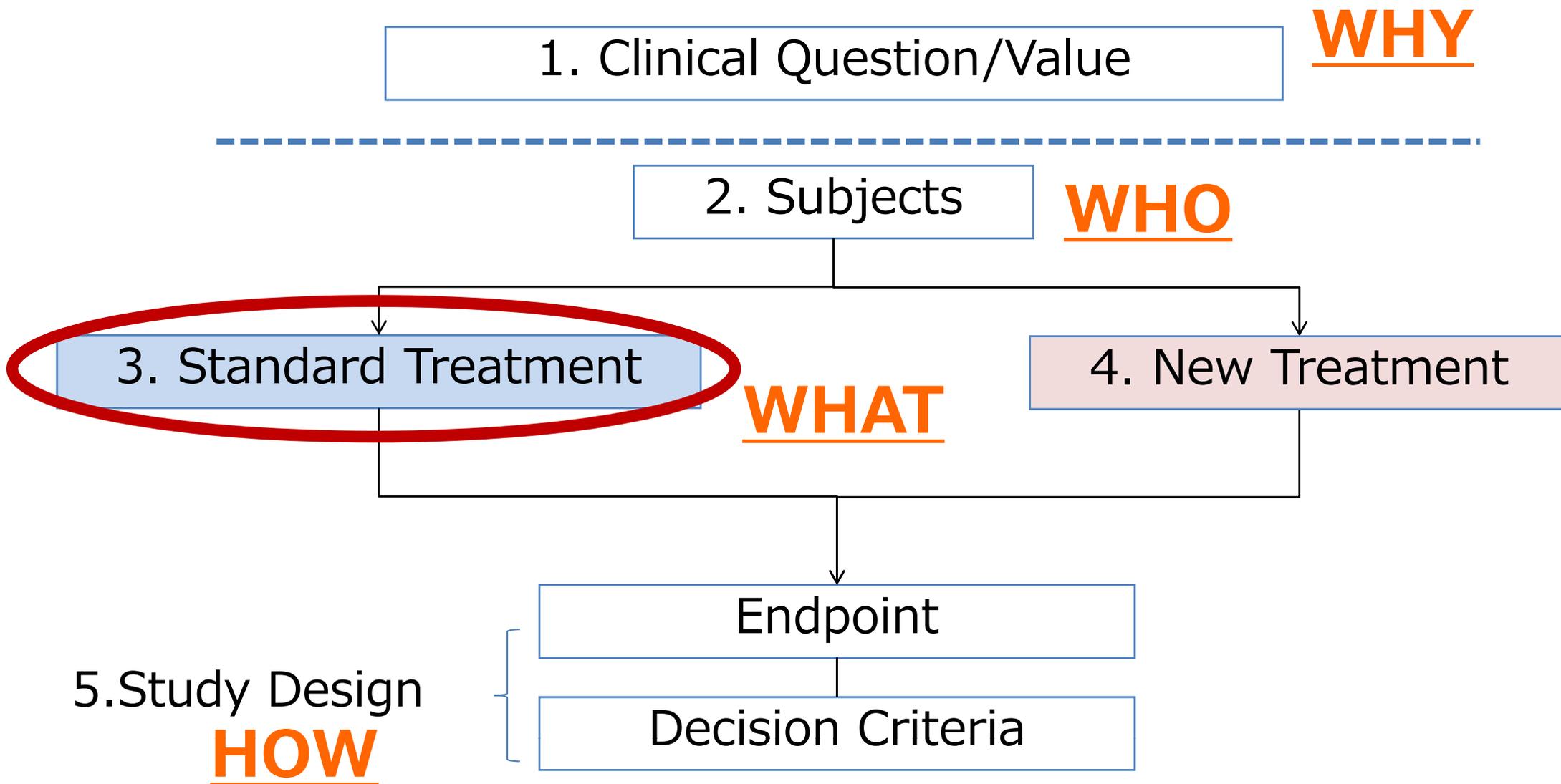
■ 試験治療のベネフィットは同じように期待できるか？

□ 毒性は **stage III** と **stage II** でおそらくかわらない

■ リスク/ベネフィットバランスはおそらく異なる

「治療→対象」  
**Risk/benefit**

# Framework of Clinical Trial



# 「標準治療」とは？（JCOGの定義）

- 科学的証拠に基づいて患者に第一選択として推奨すべき治療
  - がん種や**stage**等で特定される、試験の対象集団に含まれる 標準的なリスクの患者に第一選択として推奨すべき治療を意味する
  - 高リスクの患者や併存症や臓器障害を有する患者も含めて「**一律に適応すべき治療**」を意味しない
    - この考え方は、「第一選択として推奨すべき治療」であっても当該患者にとってはリスクが高いと判断される場合に担当医の医学的判断により別の治療を選択することを否定するものではない
- 診療ガイドライン（日/米/欧）の記載は必ず踏まえる
- 「標準治療はない」・・・と言われますが・・・

# 標準治療を決めるのはあなた

- 上位ほど強い科学的根拠（エビデンスレベルと呼ばれることも）
  1. 結論が同じ、複数のランダム化第Ⅲ相試験の結果
  2. 結論が異なる他の第Ⅲ相試験がない、単一の第Ⅲ相試験
  3. 結論が異なる他の第Ⅲ相試験がある時の自分たちで実施した第Ⅲ相試験
  4. 検証的な非ランダム化試験（単アーム試験）
  5. 自分たちの臨床試験がない状況での、海外の第Ⅲ相試験
  6. 臨床試験がない状況でのコミュニティのコンセンサス
  7. コンセンサスがない状況での理論的に最善と考えられる治療

Community  
standard

ランダム化試験の結果＝エビデンス・・・・・・・・・・ではない  
 ランダム化試験がない＝標準治療がない・・・・・・・・・・ではない  
 臨床試験のエビデンスがない＝何をやってもよい・・ではない

決まっていなければ研究グループで議論して決めればいい/決めるべき  
 標準治療が決まらないうと、何と比べてどれくらいよければよいかが決まらないので

治療開発マップは全グループで作成しているので  
JCOG試験では「標準治療はない」はないはず

# 食道がんグループ：食道がん治療開発マップ 2014.8.

対象	標準治療	JCOG試験	他組織の試験	適応外薬
Stage IA	<p>内視鏡的粘膜切除術(ESD/EMR)</p> <p>食道切除術<sup>1)</sup></p> <p>JCOG9708 根治的 化学放射線療法</p>	<p>JCOG0508 粘膜下層浸潤ありESD/EMR+化学放射線療法 ~2012/7</p> <p>JCOG0502 ~2013/2→ 食道切除術<sup>1)</sup> vs. 化学放射線療法</p> <p>計画中 開胸術 vs. 胸腔鏡手術</p>		オキサリプラチン カルボプラチン イリノテカン
Stage IB			頸部食道癌_PII CF-RT <sup>4)</sup> _IMRT (強度変調放射線治療)	オキサリプラチン カルボプラチン イリノテカン
Stage II				オキサリプラチン カルボプラチン イリノテカン
Stage III				オキサリプラチン カルボプラチン イリノテカン
T4a/M1LYM 切除可能	<p>術前化学療法(シスプラチン+5-FU)+食道切除術<sup>1)</sup> or 化学放射線療法(CF-RT)+食道切除術<sup>1)</sup></p>	<p>計画中：根治的化学放射線療法 vs. 導入DCF療法+根治的化学放射線療法 (or+食道切除術<sup>1)</sup>)</p>	COSMOS 導入DCF療法+根治的 化学放射線療法 (+食道切除術)	オキサリプラチン カルボプラチン イリノテカン
T4b/M1LYM 切除不能	<p>切除不能：根治的化学放射線療法 JCOG9516, JCOG9908, JCOG0303, KROSG0101</p>			オキサリプラチン カルボプラチン イリノテカン
Stage IV 再発	<p>化学療法： シスプラチン+5-FU ネダプラチン+5-FU JCOG8807, JCOG9407, JCOG9905-DI</p> <p>2次化学療法： パクリタキセル ドセタキセル</p>	<p>JCOG0807 化学療法： ドセタキセル+シスプラチン+5-FU ~2011/6</p> <p>JCOG1314 シスプラチン+5-FU vs. ドセタキセル+シスプラチン+5-FU</p>	OGSG1201 2次化学療法 パクリタキセル vs. ドセタキセル	オキサリプラチン カルボプラチン イリノテカン  オキサリプラチン カルボプラチン イリノテカン

臨床試験（治療開発）は  
標準治療を決めてから！！

1) 食道切除術+2-3領域リンパ節郭清

2) CF：シスプラチン+5-フルオロウラシル療法 3) DCF：ドセタキセル+シスプラチン+5-フルオロウラシル療法 4) CF-RT：シスプラチン+5-フルオロウラシル+放射線療法

# JCOG0210における「標準治療」

- 次期第Ⅲ相試験で標準治療群の治療となる「手術単独」
  - 胃全摘 + D2リンパ節郭清
    - 幽門側胃切除術で根治切除可能な3型胃癌では幽門側胃切除術
    - 大動脈周囲リンパ節の予防的郭清は行わない（JCOG9501による）
  - 周囲臓器に直接浸潤があれば浸潤臓器の部分/全摘出術
  - 術後補助化学療法が有用であるというエビデンスはない
    - 有用でないというエビデンスはある
  
- 試験治療（術前**S-1+CDDP**）がこれよりよさそうか？  
を評価する第Ⅱ相試験

# 標準治療でよくある議論

研究者がもっともよいと信じている治療とそれよりもよいかも知れない新治療を比較して初めて患者をランダム化するという野蛮な方法が許される

- エビデンスがあるのは**AB**療法・・・
- でもみんながやってるのは**XY**療法
  - みんなが **AB** をやらずに **XY** をやるのは「理由」があるはず
  - その「理由」が妥当かどうかを議論することが大事
  - 理由が妥当であるなら **XY** を標準治療として第Ⅲ相試験をやればよい

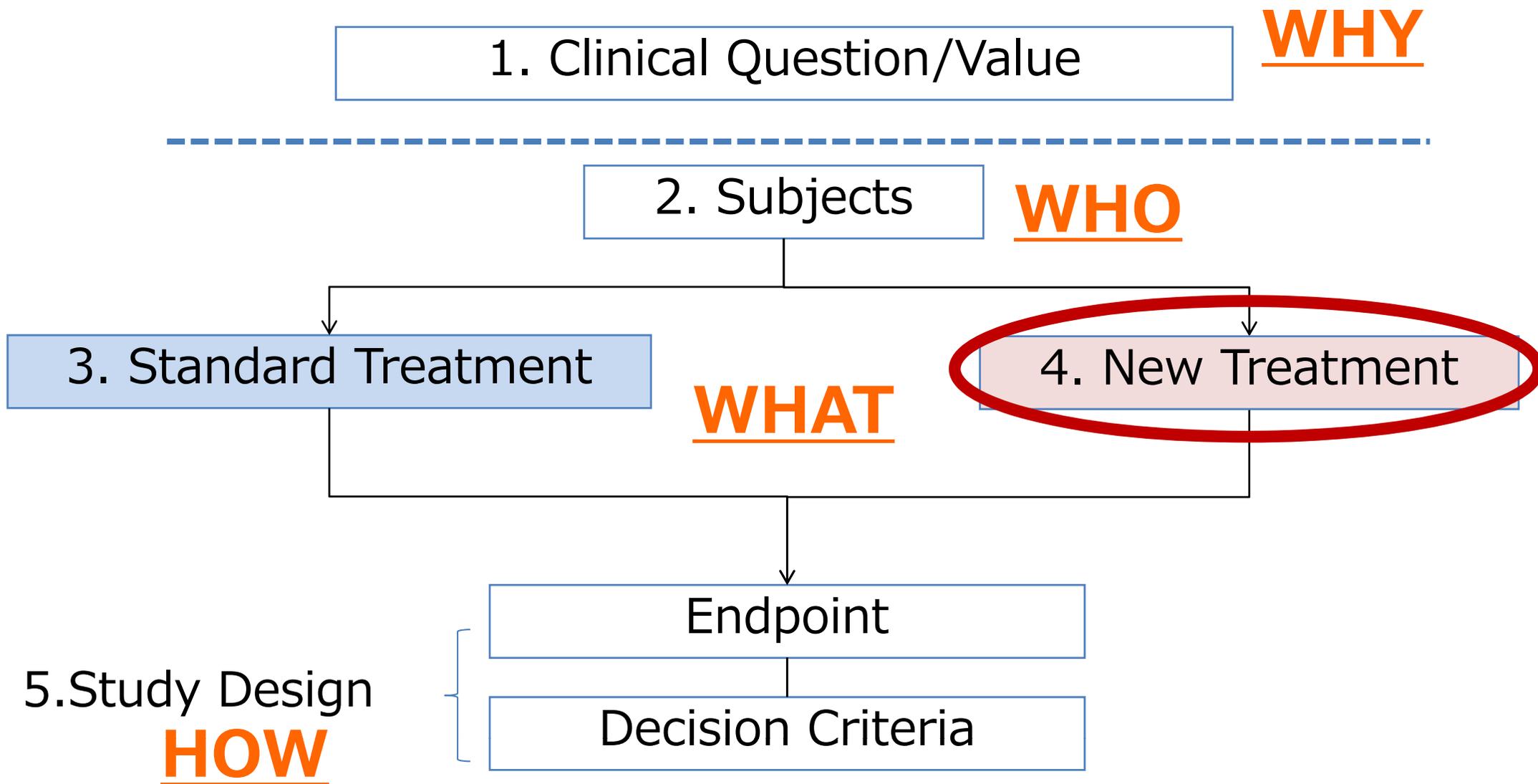
医者の都合（学閥？）に患者を巻きこまない

- **T**大学系は**AB**療法、**O**大学系は**XY**療法
  - どちらがより適切なのかを議論してコンセンサスを作るべき
  - 議論に負けた方は、勝った方に従うか、グループを去る

エビデンスの受診者（社会）に対するエビデンス発信者の（説明）責任

- **Physician's choice** ではダメか？
  - 試験治療が勝った時、推奨される新しい標準治療は何？
    - **Physician's choice**の **A**療法または**B**療法 + **X**・・・？
    - **A+X**と**B+X**、ホントに両方とも旧標準治療に優ってると言えるか？
    - **A** と **B** はどうやって選べばよいのか説明できるか？

# Framework of Clinical Trial



# JCOG0210：有望か？

## ■ 試験治療はもっとも有望か？（most promising?）

### □ S-1

- S-1は単剤での奏効割合がもっとも高い：46.5% — 他は15-20%

### □ S-1+CDDP

- 切除不能/再発胃癌での標準治療
- 奏効割合 76%・・・過去最高
- マウスでの S-1 との併用実験
  - +CDDP、+MMC、+イリノテカン、+アドリアマイシンで
  - +CDDPがもっとも効果が高かった

# リスク/ベネフィットバランスのまとめ

## ■ 毒性のバランス

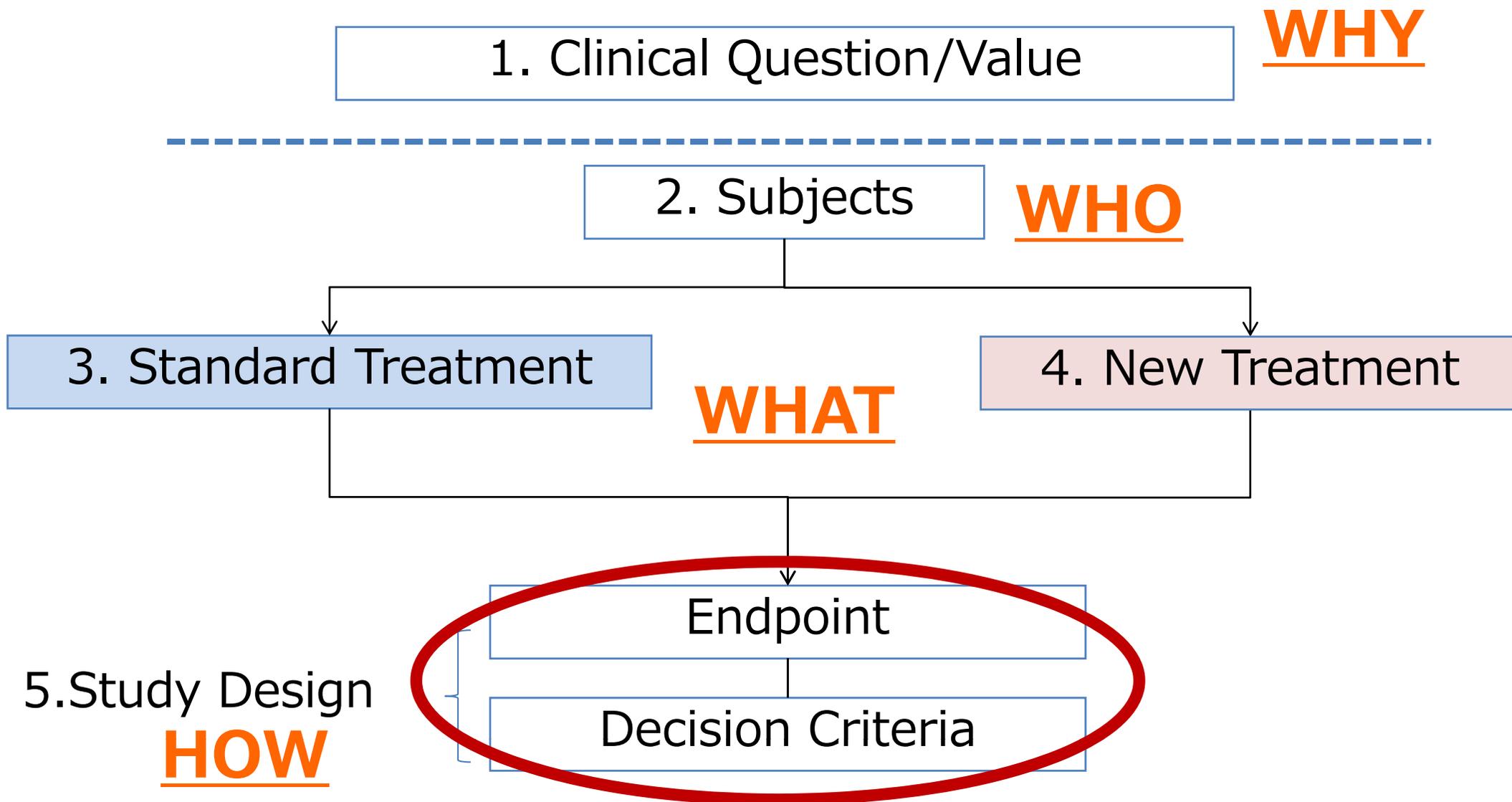
- 標準治療の手術単独に比べて・・・
  - 術前 **S-1+CDDP 2**コースに伴う毒性
    - 悪心嘔吐、食欲不振、下痢、口内炎、肝障害、腎障害、、、
    - 血球減少、感染リスク、、、

## ■ メリット・デメリットのまとめ

- 標準治療に比べてのメリット
  - 微小転移制御による治癒率向上・生存期間延長の可能性
  - 腫瘍縮小による手術操作の難度軽減・根治度向上
- 標準治療に比べてのデメリット
  - 化学療法毒性、化学療法関連死
  - 手術合併症の増加の可能性
  - 化学療法無効の場合の手術時期遅延
  - 化学療法中の増悪による根治切除不能

**Risk/benefit**

# Framework of Clinical Trial



# デザイン：どうやって評価する？

- **エンドポイント endpoint**
  - なにで測るか？
  
- **判断規準 decision criteria**
  - 測った結果、どれくらいよかったら、よいとするか？

# 奏効割合では比べられない

JCOG0210 (胃がんグループ第Ⅱ相試験)

根治切除可能大型3型・4型  
進行胃癌患者

登録

術前S-1+ツプ°ラチ  
2コース

手術

これが試験治療

Primary endpoint の  
治療完遂割合が手術単独のデータ  
より高ければ第Ⅲ相試験へ  
・治療関連死も評価

化学療法の奏効割合は主たる判断規準にならない

JCOG0501 (胃がんグループ第Ⅲ相試験)  
(実施中)

根治切除可能大型3型・4型  
進行胃癌患者

ランダム化

手術

術前S-1+ツプ°ラチ  
2コース

手術

比べる相手は「手術」

Primary endpoint の  
全生存期間で  
試験治療が手術単独を有意に  
上回れば新しい標準治療

治療完遂割合も高く、治療関連死も増えなかった

# JCOG0210の primary endpoints

## ■ 実施可能性と有効性のものさし

- しっかりできて有効性も期待されるか・・・を測りたい
- 「治療完遂割合」として定義
  - 2コースの術前化療 + 根治的切除 (R0/R1)
- 手術のみの場合の根治切除割合 = **45%** (ヒストリカルコントロール)
- 閾値 **45%** と設定・・・これを上回るか?が統計的仮説
- 期待値は **60%** と設定・・・これくらいありそうなら第Ⅲ相試験へ
- $\alpha=0.1$ 、 $\beta=0.2$ で二項分布に基づくと **50例**が必要

## ■ 安全性のものさし

- 治療関連死  $\leq$  **5%**
- **Stopping rule** : 年2回の定期モニタリングのたびに確認
  - 治療関連死が3例となった時点で、最終的な治療関連死割合の**95%**信頼区間の下限が**5%**以上となることが明らかならため即刻登録中止

ちなみにこういうのを  
**Co-primary endpoints**  
と言います

# JCOG0210の結果

根治切除可能大型3型・4型  
進行胃癌患者

登録

術前S-1+ツプ<sup>ラチ</sup>  
2コース

手術

これが試験治療

## Primary endpoints

### 治療完遂割合

2コースの術前化療+根治的切除 (R0/R1)

### 治療関連死亡 (TRD) も評価

閾値治療完遂割合：45%

期待治療完遂割合：60%

$\alpha$  0.1、 $\beta$  0.2 (検出力 80%)

治療関連死  $\leq$  5%

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

## ■ Primary endpoints の結果

- 治療完遂割合：73.5% (80%CI, 63.7-81.7)
- 治療関連死亡：1例 (2% < 5%)

治療完遂  
割合



信頼区間上限：81.7%

点推定値 (観察された割合)：73.5%

信頼区間下限：63.7%

期待治療完遂割合：60%

閾値治療完遂割合：45%

現在、第Ⅲ相試験 JCOG0501

(手術 vs. NAC+手術) が進行中

(登録終了追跡中)

# 総論：第III相試験の **primary endpoint**

- 基本は全生存期間 (**overall survival: OS**)
  - 真のエンドポイント かつ ハードなエンドポイント
- 例) 第III相試験：全生存期間・非劣性—**JCOG1409**
- **2.4.2. エンドポイントの設定根拠**
  - 本試験は切除可能胸部食道癌を対象とし、標準治療である開胸食道切除手術に対して、胸腔鏡下食道切除術の非劣性を検証することを目的とした第III相試験である。
  - 胸腔鏡下食道切除術は短期・長期の安全性については開胸食道切除手術に優ることが期待できるが、有効性においては劣る可能性もあり、**両術式の優劣を決定するには安全性と有効性のバランスの総合評価が必要**であり、全生存期間による評価が最も適しており、かつ、食道癌において**全生存期間のsurrogate endpoint**となる指標は確立していないことから、**真のendpoint**である全生存期間を**primary endpoint**とした。

# 総論：OS以外の primary endpoint

## ■ PFS、RFS、DFS

### □ OS の surrogate endpoint として？

- 原則として、OS への surrogacy が認められている必要あり

- 大腸癌、胃癌、非小細胞肺癌の術後補助化学療法での RFS・・・○
- その他の癌の術後補助化学療法での RFS・・・×
- Stage IV の胃癌、大腸癌の PFS・・・△
- Stage IV のその他の癌の PFS・・・×

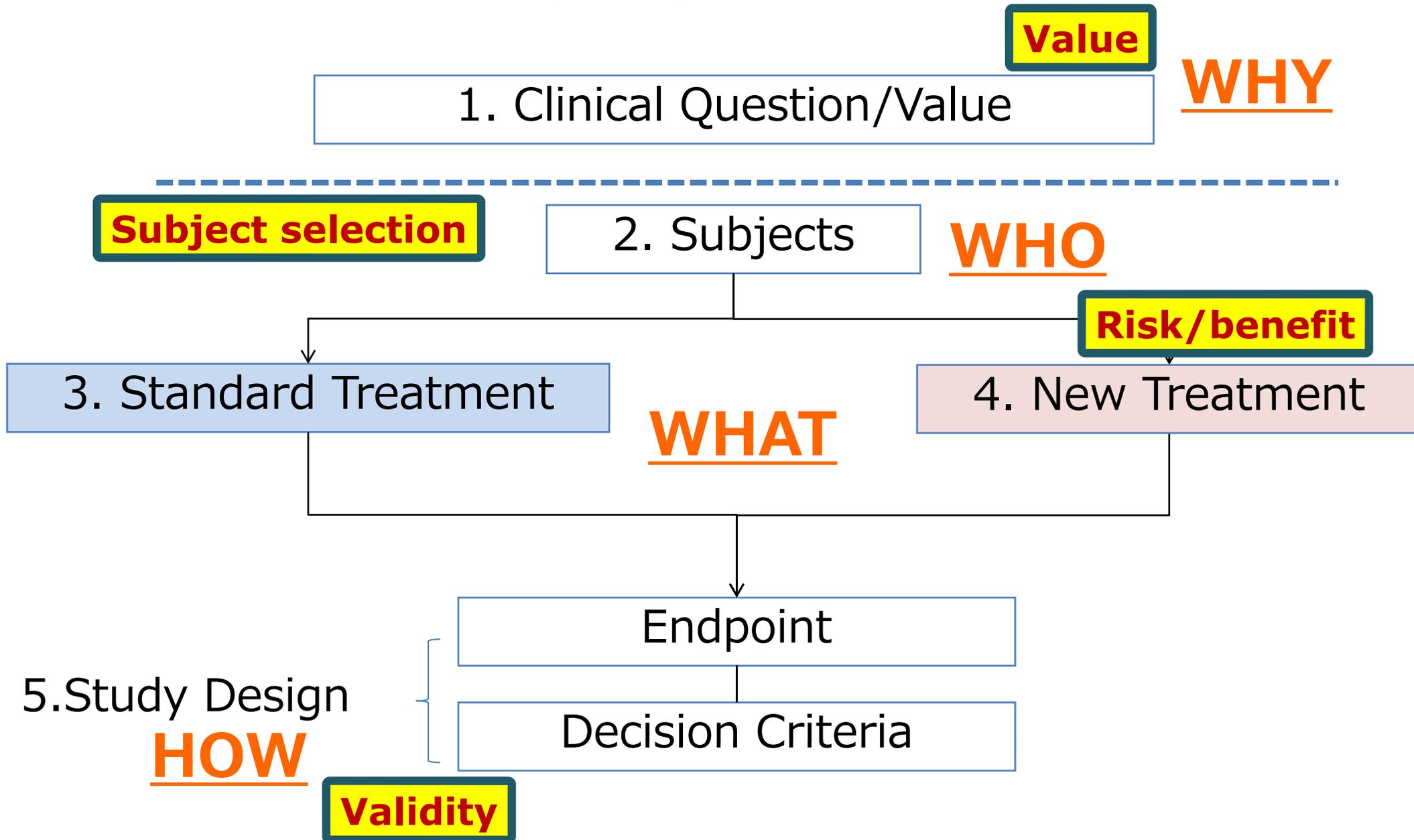
### ■ Surrogacy とは？

- OS で差がない時に surrogate でも差がない・・・が優先 ( $\alpha$ エラー)
- Surrogate で差がある時には OS でも差がある

### □ True endpoint として？

- 再発・増悪後の治療がたいへんな場合
  - 血液腫瘍の化学療法・・・後治療は移植
- 再発・増悪後の QOL が非常に悪い
  - 頭頸部癌・・・OSで差がなくてもRFSが優ればそれはよい治療と言える

# Framework of Clinical Trial



# Logical writing

- 素直な論理展開で書く：**straight forward**
  - 「ふむふむ・・・、それで・・・、なるほど・・・」と読めるように書く
  - トリッキーな論理展開にしない・・・読み手に集中を強要することに
  - 論理的な上流 → 下流の順に
    - 大きな概念 → 小さな概念、普遍的 → 特異的
- **MECE (Mutually Exclusive and Collectively Exhaustive)**：ミーシー
  - 漏れなくダブリなく
- **One word, one meaning**
  - 同じ意味で別の言葉を使わない・違う意味で同じ言葉を使わない
- **なにが、どうだったから、どう思うか・・・をセットで**
  - **Topic → Results/data → Interpretation/speculation**
- 「**概念/解釈**」と、**観察された「事象/事実**」を区別
  - ○○試験で、**A群**に対して**B群**で有意な生存期間**延長**が見られた・・・は**解釈/概念**
    - **A群**と**B群**は異なる集団・・・「女性に対して男性の身長が延長した」とは言わないでしょ？
  - ○○試験で、**A群**に対して**B群**の生存期間が有意に**長かった**・・・は**事象/事実**

# ご清聴ありがとうございました

