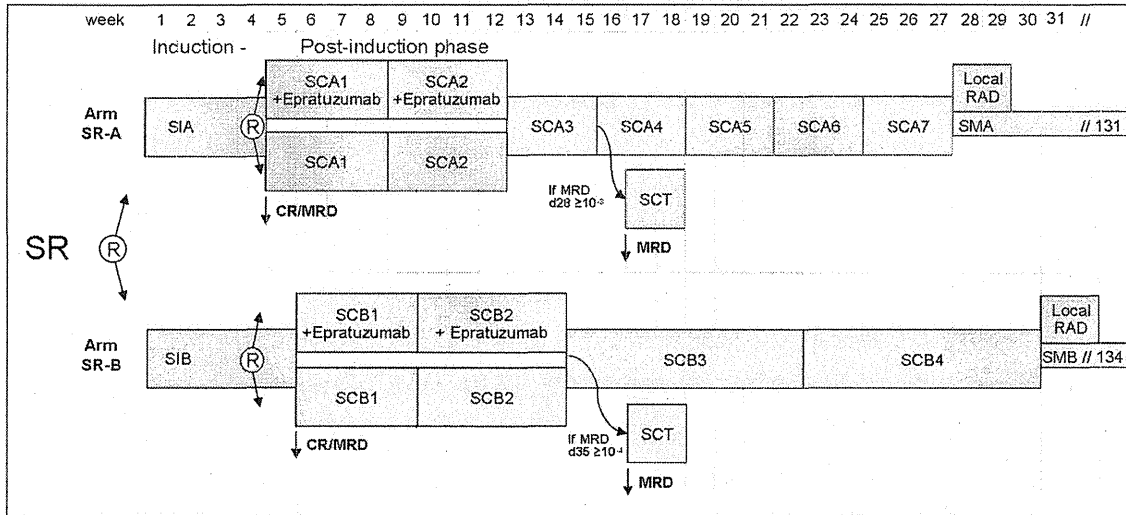


IntReALL SR2010 の治療スケジュール



↓, 骨髄穿刺、CR/MRD の評価; CNS-RAD, 中枢神経放射線照射 (適応の場合のみ); CR, 細胞学的寛解; MRD, 微小残存病変; SIA, ALL-REZ BFM 寛解導入療法; SCA, 1-7ALL-REZ BFM 地固め療法; (R), ランダム化; SIB, UK-R3 寛解導入療法; SCB 1-4, UK-R3 地固め / 強化療法; SCT, 造血細胞移植; SR, 標準危険群,

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）

分担研究報告書

臨床研究中核病院を利用した国際標準の臨床研究の推進と

新規医薬品・医療機器の開発に関する研究

（データ管理・モニタリング・安全性情報管理）

研究分担者 齋藤明子 名古屋医療センター臨床研究センター臨床試験研究部臨床疫学研究室長

同 臨床研究事業部臨床研究運営室長

同 臨床研究事業部モニタリング支援室長

研究要旨

平成 25 年度より臨床研究中核病院として、日本発の革新的な医薬品・医療機器等の創出、難治性疾患や小児疾患等の新規治療開発、最適な治療法の確立（エビデンス創出）をめざし、国際水準の質の高い臨床研究を実施及び推進するための機能の構築と拡充を推進させている。今年度は臨床研究 5 課題の研究開始支援を進めてきた。

また、この臨床試験支援に必要な体制整備の一環として下記活動を行ってきた。

【臨床試験の品質管理】中央・施設モニタリングの品質管理、標準業務手順書の作成・管理など臨床試験全体の品質管理を行うための体制を整備している。本年度は、ISO 9001(品質マネジメントシステム)、ISO 27001(情報セキュリティマネジメントシステム)の同時認証を取得した。

【人材育成】データマネージャーへの初期研修・継続研修に加え、ISO に関する教育研修を加え、品質管理への意識づけを強化した。また、臨床試験を参加施設側から支援するローカルデータマネージャーへの教育も開始している。後述するモニターは、モニタリングハブ施設の上級CRC に対しモニター教育の為の研修会の開催(4回開催)に実習を加えて行ってきた。

【安全性情報管理】臨床試験内で生じた重篤有害事象報告についての、回収・吟味・周知を行うための IT システムの構築により、迅速で正確な情報を多施設で共有できる仕様が整備されてきた。これによる効率化も確認されている。

【モニタリングハブシステム】ICH-GCP 準拠の臨床試験を実施する際のモニタリングコストを低減させるために、NHO 治験中核病院を中心に地域ブロックごと 6 拠点に整備したモニタリングハブ(仙台医療センター、東京医療センター、名古屋医療センター、大阪医療センター、四国がんセンター、九州医療センター)を用いて質の高い臨床試験を支援するための体制(モニタリングハブシステム)の整備に努めている。

来年度は、国際共同臨床試験(IntReALL)の開始が予定されており、これらの機能を利用した実運用を円滑に進めるための努力と、質の高い臨床試験として推進するための支援体制の更なる整備・拡充に尽力する。

研究分担者

(モニタリングハブ施設責任者)

是恒之宏 国立病院機構大阪医療センター

臨床研究センター長

武田和憲 国立病院機構仙台医療センター

臨床研究部長

井口東郎 国立病院機構四国がんセンター

臨床研究センター長

岡田 靖 国立病院機構九州医療センター

臨床研究センター長

松本純夫 国立病院機構東京医療センター

院長

A. 研究目的

平成 25 年度より臨床研究中核病院として、日本発の革新的な医薬品・医療機器等の創出、難治性疾患や小児疾患等の新規治療開発、最適な治療法の確立(エビデンス創出)をめざし、国際水準の質の高い臨床研究を実施及び推進するための機能の構築と拡充を図る。当分担研究者は、特に臨床試験の品質管理と安全性情報管理の整備、及び中央モニタリングに加え施設モニタリングの体制整備、及びこれら臨床研究支援者の人材育成などを整備、拡充する。

B. 研究方法

研究課題となっている 5 つの臨床試験について、シーズ検討会の開催やメール、電話、直接面接形式での打合せなどを中心とした研究者側との協議を基に、医薬品・医療機器の開発戦略、開発に際しての問題点の抽出と対策、研究支援(プロトコル・同意説明文書をはじめとする試験関連資料作成、データマネジメントやモニタリングに関する手順書や様式、データベース構築、保険契約など)を行う。

C. 研究結果

(1) 臨床研究支援を行う部門として、以下の

5 つの臨床研究支援を担当した。

■RET 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に対する sunitinib の第 II 相試験:医師主導治験

本試験は、RET 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者に対する医薬品開発(Sunitinib)を目的としたものであり、医薬品開発戦略とプロジェクト全体のスケジュールを調整する目的で、シーズ検討会(平成 25 年 8 月 6 日(火))実施、メールや電話等での審議を基に、研究開発における問題点の整理と、支援方針について検討した。

■舌圧子一体型口腔咽頭内視鏡の安全性に関する医師主導治験

医療機器開発を目的としたものであり、シーズ検討会を 2 回実施(平成 25 年 6 月 13 日(木)、平成 26 年 2 月 20 日(木))した。主要特許は 2007 年 12 月 27 日に出願済であり、改良型 1 号機の作成による画像確認、プロトコルや調査票の作成支援など試験開始支援を行った。

■合成高吸収クルクミンの医師主導型治験

Drug delivering system(DDS)を用いた高吸収クルクミンの医薬品製剤としての開発を目標とし、今年度 4 回のシーズ検討会(平成 25 年 6 月 18 日(火)、平成 25 年 7 月 16 日(火)、平成 25 年 10 月 8 日(火)、平成 26 年 1 月 28 日(火))を実施した。製造販売会社との協議により、特定保健用食品としての開発へ方針が変更になった。本研究の支援としては、研究遂行に必要な基礎情報の分析、高血圧性心肥大を対象とした DDS クルクミンの無作為化比較二重盲検比較試験用の研究デザインの検討、プロトコルの作成支援などを担当した。

■小児高リスク成熟 B 細胞性リンパ腫に対するリツキシマブ追加多剤併用化学療法の国際共同医師主導治験(InterBNHL)

本試験は、試験薬剤としてのリツキシマブの小児での安全性データの取得から小児適応を取得するための国際共同治験として計画されており、我が国もその一員として参加するこ

とを目的としており、シーズ検討会()、メールや電話等での審議を基に、研究開発における問題点の整理や支援方針、戦略検討を行ってきた。各種協議を経て、リツキシマブは製造販売会社が国家間で異なり(日本:全薬工業株式会社、欧州:Roche/Genentech)、これに規制要件の相違、医薬品提供の為の契約や手続き上の問題が複雑に関わることから、治験への直接参加が困難となった。このことを受け、統計デザインなど一部改変しつつ、国内で同対象に対する同一治療レジメンを用いた臨床試験として国内外共通の症例報告書を用いて行う形へ変更し、国際共同治験結果とメタ解析を行うことで、社会全体に寄与するエビデンス創出を目指す方針へ変更し、研究グループ間で合意を得た。現在は、ICH-GCP 準拠臨床試験として整備しプロトコルや同意説明文書の作成支援を実施している。

■再発・難治小児急性リンパ性白血病の標準的治療法の確立に関する国際共同研究

(IntReALL)

本試験は、再発・難治の小児急性リンパ性白血病に対するエブラツマブの安全性データに基づく小児適応取得と、当該疾患群における標準治療法の確立を目指したエビデンス創出のための国際共同治験として計画されており、我が国もその一員として参加することを予定している。欧州の研究代表者施設及びデータセンター、解析担当者などと、国際間でのメール、テレビ会議や電話会議、直接審議等を行い、プロトコル・症例報告書作成支援、開発戦略の検討、臨床研究保険加入先検討、国内で使用予定の電子的データ収集システム(EDC-Ptosh)のCDISC標準の搭載、欧州で使用予定のEDC-Marvin(CDISC標準)と、当国で使用予定のEDC-Ptosh間でのデータ形式の確定と実装、ISF(Investigator Study File)の国内資料案作成支援等を行ってきた。また、モニタリングハブシステムを利用した施設モニ

タリングの手順も整備した。

(2) 臨床研究支援組織の体制整備として行ってきた活動

(2)-a. 臨床試験の品質管理ユニットの活動
中央・施設モニタリングに関する標準業務手順書の作成・管理など、臨床試験全体の品質管理を行うための体制を整備した。データセンターの業務に関しては臨床研究運営室として、平成26年2月に国際標準化機構(International Organization for Standardization)による国際的な品質管理・情報セキュリティ管理に関する標準化された規格である、『ISO 9001(品質マネジメントシステム)』、『ISO 27001(情報セキュリティマネジメントシステム)』の同時認証を取得した。

(2)-b. 人材育成

データマネージャーへの初期研修・継続研修に加え、ISOの教育研修を加え、臨床試験の品質管理や情報漏洩への危機管理に関する意識づけを強化した。また、臨床試験を参加施設側から支援するローカルデータマネージャーへの教育・育成活動としての支援を実施した。後述するモニターは、モニタリングハブ施設の上級CRCに対しモニター教育の為の研修会の開催(4回開催)に実習を加えて行った。

(2)-c. 安全性情報管理

臨床試験内で生じた重篤有害事象報告について、情報収集・内容吟味・周知を行う一連の流れが円滑に進むよう、支援してきた。年度途中で開発された電子的データ収集システム(Electronic data capturing, “Patient data organizing system, Ptosh”)への仕様追加により重要な有害事象情報について、効率かつ迅速に多施設で共有できることを確認してきた(学会発表)。

(2)-d. モニタリングハブシステム構築

ICH-GCP 準拠の臨床試験を実施する際のモニタリングコストを低減させるために、NH0

治験中核病院を中心に地域ブロックごと6拠点に整備したモニタリングハブ(仙台医療センター、東京医療センター、名古屋医療センター、大阪医療センター、四国がんセンター、九州医療センター)の協力を得て、質の高い臨床試験を支援するための体制整備に努めている。当該研究グループの中で、近年注目を集めているRisk-based monitoringの議論を行い、研究活動として実データを用いたsampling SDVのシミュレーション研究も行ってきた(学会発表)。

D. 考察

臨床研究中核病院として、質の高い臨床研究の遂行に寄与できるような体制整備を行いつつ、5つの課題研究の支援を行ってきた。来年度は、IntReALL国際共同臨床試験の開始が予定されており、研究支援の実務を円滑に進めること、及び実務を通して確認される問題点の分析と対策を強化することで、質の高い臨床試験遂行のための支援体制の整備・拡充を行う予定である。

E. 結論

臨床研究中核病院として、質の高い臨床研究の遂行に寄与できる体制を整備・拡充しながら、研究支援の実務や実務を支える研究活動を実施する。

F. 健康危険情報

特記すべき事項無し

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

(1) 齋藤明子、西岡絵美子、永井かおり、齋藤俊樹、近藤修平、堀部敬三「EDCへの重

篤な有害事象(SAE)の検討・施設周知機能実装によるSAE報告管理コストの削減」2013年11月22日 第33回医療情報学連合大会(第14回日本医療情報学会学術大会)(神戸)

(2) 中村和美、傍島秀晃、伊藤定信、平野隆司、目黒文江、福田祐介、稲吉美由紀、近藤直樹、石山薫、小松原一雄、佐藤栄梨、麻生嶋和子、齋藤俊樹、齋藤明子、堀部敬三「ICH-GCP準拠臨床研究に必要な施設訪問モニタリング支援体制の構築」2014年3月14日 日本臨床試験研究会第5回学術集会(東京)

(3) 齋藤明子、傍島秀晃、中村和美、伊藤定信、平野隆司、齋藤俊樹、堀部敬三「サンプリングSDV(Source document verification)」2014年3月14日 日本臨床試験研究会第5回学術集会(東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案
3. その他

特記すべき事項無し

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

臨床研究中核病院を利用した国際標準の臨床研究の推進と
新規医薬品・医療機器の開発に関する研究
(IT システム・細胞治療)

研究分担者 齋藤俊樹 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター
再生医療研究部 部長

研究要旨 再発小児急性リンパ性白血病（ALL）の標準的治療法確立を目的とした ICH-GCP 準拠での大規模な多施設国際共同試験（19 カ国）において日本はローカルデータセンターを設置し、独自 EDC を運用する交渉を取りまとめた。この協業体制を実現させるため当院で開発した EDC (Ptosh) に 1. 多言語対応、2. CDISC 標準での eCRF メタデータのインポート機能実装、3. CDISC 標準での eCRF 入力データの出力機能の実装を行った。

A. 研究目的

ICH-GCP 下での国際共同臨床試験を進めるためには、研究企画、薬事、データマネジメント、統計解析、安全性情報管理、プロジェクトマネジメントなど複数の機能の協同が重要である。その中でも単なる参加施設としては無く、日本に co-PI を立て、ローカルデータセンター、EDC を日本独自で運用するためにはシステム面に関しても緊密な連携が必要である。本研究はヨーロッパを中心とする再発小児急性リンパ性白血病（ALL）の標準的治療法確立に関する国際共同臨床試験（IntReALL 2010 SR）のローカルデータセンターとして当院のデータセンターが独自 EDC を用いて共同試験を遂行するために IT 面での問題解決を図るものである。

B. 研究方法

IntReALL 2010 SR の対象症例となる再発小児 ALL 患者は国内での対象者数が 2.1 人/10 万人程度と少なく、抗癌剤多剤併用療法による標

準治療法開発が国際共同試験として進められている。ALL REZ-BFM2002 と UK ALL-R3 の治療法を比較する 19 か国による国際共同第 III 相非盲検ランダム化比較試験が本年 4 月よりドイツ開始され、今後各国で試験が順次開始する予定である。日本では現在、未承認薬の代替薬への変更や契約、保険の対応など含め試験実施体制の整備を進めている。特に EDC について、本試験では日本以外では Marvin という EDC システムを用いている。しかし日本では JPLSG 試験の一つとして試験は運用され、学会の疾患登録システムとも連携しているため、独自の EDC システム (Ptosh) を使う必要があり、その使用について了承を得た。このため

1. EDC の多言語対応
2. Marvin 上での eCRF と同一のデータ取得をするため、Marvin 上での eCRF のメタデータ (DB 構造) を Ptosh に読み込む機能の実装
3. 年一回の DSMC (Data and Safety Monitoring Committee) レポートならびに最終解析時に

Marvin と同一形式でのデータ出力機能の実装

4. SAE 発症時の迅速報告システムの構築・強化が必要である。

C. 研究結果

本年度では上記 1~4 のうち、1, 2, 3 の実装を行い、現在機能の検証を行っている。

1. EDC の多言語対応については中央モニタリングを行うドイツからのアクセス時には中央モニタリングに必要な画面表示については全て英語に自動的に切り替わる仕組みが実装され、検証された。
2. 日本以外のヨーロッパ諸国等で使用する Marvin は実装予定が遅れ、現在まだ完成をしておらず、紙 CRF 運用にてドイツでは試験が開始されている。現在暫定版の Marvin の eCRF メタデータを用い、既に Ptosh 上には eCRF が構築され、入力テストや細かな調整を行っている。
3. 統一データ出力フォーマットの機能も実装は済んでいる。今後実際に同一のデモデータを Marvin、Ptosh 両方に入力し、同一の出力結果が得られるかどうかを検証予定である。

D. 考察

希少疾患においては、試験にリクルートする患者数が限られた状況であるため、今後も国際共同試験が増えてくると考えられる。ICH-GCP 基準で大規模な国際共同試験に一参加国としてだけではなく、独立した研究グループの共同試験としての協業体制が組めることになることは恐らく日本ではじめての試みであり、日本の臨床研究において大きな一歩になると考えられる。

E. 結論

希少疾患の大規模国際共同試験にて必要な IT インフラについて実装を進めた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 生田目幸、齋藤俊樹、飯田浩充、坂英雄、堀部敬三「GMP 基準に準じた細胞療法を臨床試験として行うための環境整備」2013 年 11 月 8 日 第 67 回国立病院総合医学会（金沢）
- 2) 齋藤俊樹、齋藤明子、近藤修平、堀部敬三「オンライン電子的収集システムによる疾患登録データと臨床研究データの統合」2013 年 11 月 8 日 第 67 回国立病院総合医学会（金沢）
- 3) 齋藤明子、傍島秀晃、竹内一美、中村和美、伊藤定信、平野隆司、齋藤俊樹、堀部敬三「ICH-GCP 準拠臨床研究に必要な施設訪問モニタリング支援体制の構築」2013 年 11 月 8 日 第 67 回国立病院総合医学会（金沢）
- 4) 齋藤 明子、西岡 絵美子、永井 かおり、齋藤 俊樹、近藤 修平、堀部 敬三「EDC への重篤な有害事象(SAE)の検討・施設周知機能実装による SAE 報告管理コストの削減」2013 年 11 月 22 日 第 33 回医療情報学連合大会(第 14 回日本医療情報学会学術大会)(神戸)
- 5) 齋藤 明子、永井 かおり、西岡 絵美子、齋藤 俊樹、近藤 修平、堀部 敬三 「症例同定機能の実装による重複登録候補抽出と長期フォローアップを可能にした疾患登録システム」2013 年 11 月 22 日 第 33 回医療情報学連合大会(第 14 回日本医療情報学会学術大会)(神戸)
- 6) 齋藤 俊樹、齋藤 明子、近藤 修平、堀部 敬三 「DISC SDTM 形式へ予めマッピング

した eCRF によるデータ収集」 2013 年 11 月 22 日 第 33 回医療情報学連合大会 (第 14 回日本医療情報学会学術大会) (神戸)

7) 齋藤 俊樹、齋藤 明子、近藤 修平、堀部 敬三 「スキーマレスデータベース採用による 1 サーバー複数試験の連続稼働」 2013 年 11 月 22 日 第 33 回医療情報学連合大会 (第 14 回日本医療情報学会学術大会) (神戸)

8) 近藤修平、齋藤俊樹、齋藤明子、堀部敬三 「スキーマレスデータベース採用による 1 サーバー複数試験の連続稼働」 2014 年 3 月 14 日 日本臨床試験研究会第 5 回学術集会 (東京)

9) 永井かおり、齋藤俊樹、齋藤明子、近藤修平、堀部敬三 「CDISC SDTM 形式へあらかじめマッピングした eCRF によるデータ収集」 2014 年 3 月 14 日 日本臨床試験研究会第 5 回学術集会 (東京)

10) 西岡絵美子、齋藤明子、永井かおり、近藤修平、堀部敬三、齋藤俊樹 「症例同定機能等の実装により重複登録防止と長期フォローアップを可能にした疾患登録システム」 2014 年 3 月 14 日 日本臨床試験研究会第 5 回学術集会 (東京)

11) 佐藤則子、永井かおり、西岡絵美子、三和郁子、生越由枝、染谷こころ、丹羽奈巳、中村真知、長谷川裕子、鳥居薫、齋藤俊樹、

近藤修平、齋藤明子、堀部敬三 「EDC への重篤な有害事象 (SAE) の検討・施設周知機能実装による SAE 報告管理コストの削減」 2014 年 3 月 14 日 日本臨床試験研究会第 5 回学術集会 (東京)

12) 中村和美、傍島秀晃、伊藤定信、平野隆司、目黒文江、福田祐介、稲吉美由紀、近藤直樹、石山薫、小松原一雄、佐藤栄梨、麻生嶋和子、齋藤俊樹、齋藤明子、堀部敬三 「ICH-GCP 準拠臨床研究に必要な施設訪問モニタリング支援体制の構築」 2014 年 3 月 14 日 日本臨床試験研究会第 5 回学術集会 (東京)

13) 齋藤明子、傍島秀晃、中村和美、伊藤定信、平野隆司、齋藤俊樹、堀部敬三 「サンプリング SDV (Source document verification)」 2014 年 3 月 14 日 日本臨床試験研究会第 5 回学術集会 (東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

臨床研究中核病院を利用した国際標準の臨床研究の推進と
新規医薬品・医療機器の開発に関する研究
(生物統計)

研究分担者 嘉田晃子 名古屋医療センター臨床研究センター臨床試験研究部
生物統計研究室 室長

研究要旨：国際標準の臨床研究を進めるためには、研究企画、薬事、データマネジメント、統計解析、安全性情報管理、プロジェクトマネジメントなど複数の機能の協同が重要である。統計解析に関連する課題は、他の機能や当該疾患領域での状況の中で解決していく必要がある。本年度は、各臨床研究の計画における統計解析事項を検討して設定した。また、これらの研究の中で多かった希少疾患に関する研究デザインの検討を行った。希少疾患においては疾患登録などによる患者全体像を継続して把握することと、治療法開発を目指した臨床試験によるエビデンスを構築することが相補的に大切であることから、長期的な視点で研究デザインを検討する必要がある。

A. 研究目的

国際標準の臨床研究を進めるためには、研究企画、薬事、データマネジメント、統計解析、安全性情報管理、プロジェクトマネジメントなど複数の機能の協同が重要である。統計解析に関連する課題は、他の機能や当該疾患領域での状況の中で解決していく必要がある。具体的な臨床研究で生じる統計解析に関連する課題を他の関連する機能との協力や疾患、治療領域の中で解決する。

B. 研究方法

1)各臨床研究の計画段階で、統計解析に関わる研究デザイン、評価項目、解析方法、症例数等の設定を行う。2)希少疾患に関する研究デザインの検討を行う。

C. 研究結果

1)主要な臨床研究の研究計画の検討を以下に

示す。

・小児高リスク成熟 B 細胞性リンパ腫 (BNHL)に対するリツキシマブの臨床試験：小児の BNHL は日本で年間 25 例程度の発症と少ないが、予後の改善をめざしてより良い治療法が求められている。欧州では EU の小児用医薬品規制に従い、標準治療に対するリツキシマブ追加療法の国際臨床試験が進行中である。これと並行する形で国内第 III 相試験（多施設共同・非盲検・並行群間・ランダム化）を計画した。目的として、追加治療群の安全性と有効性の確認、標準治療群の安全性情報の収集、両治療群の医療経済的評価、QOL 評価、海外試験の結果との類似性の確認、メタアナリシスを設定した。症例数は追加治療群の有効性から設定し、割付比率 2:1 で追加治療群に多く割付する計画とした。

・再発小児急性リンパ性白血病 (ALL) の標準的治療法確立に関する国際共同臨床試験：

再発小児 ALL は日本では対象者数が 2.1 人 /10 万人程度と少なく、併用療法による治療法開発が進められている。ALL REZ-BFM2002 と UK ALL-R3 の治療法を比較する 19 か国による国際共同第 III 相非盲検ランダム化比較試験が開始されるころである。日本では、未承認薬の代替薬への変更や日本独自の EDC システムなど試験実施体制の整備を進めている。解析に関しては、国際共同臨床試験全体として評価可能となるように、日本におけるランダム割付とデータの取り扱いを確認した。

・小児 ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) に対する治療薬の開発 :

日本の ALCL における対象者数は年間 10 例程度と少なく、予後の改善をめざした治療法が求められている。米国では第 I/II 相試験が先行している状況であり、日本で効能追加を目的とした医師主導第 I/II 相試験を検討した。対象者数が少ないことから、用量設定において海外の推奨用量を用いること、対象集団を広げる工夫、第 I 相の一部の症例を第 II 相に組み入れる第 I/II 相デザインを検討した。

その他に、小児悪性骨・軟部腫瘍、小児ホジキンリンパ腫、希少難治性てんかんなど希少疾患に関する研究計画を検討した。

2) 希少疾患に関する研究デザイン

被験者収集が極めて困難な状況において仮説に対する回答を与えようとする試験を small clinical trial と呼び、研究デザインや解析における課題が、欧州では European Medicines Agency (EMA) の Guideline of clinical trials in small populations、米国では Institute of Medicine of the national academies (IMO) の Small clinical trials: Issues and challenges、日本では日本製薬工業協会 医薬品評価委員会データサイエンス

部会 2012 年度タスクフォース等で議論されている。研究デザインとしては、適応的デザイン、リスクに基づく割付、ベイズ推定を取り入れたデザインなどが検討されている。

上記 1) の研究はいずれも対象者が少ない状況であり、疾患領域における治療法開発段階を考慮してデザインの設定を行った。これらの研究開発の方向性としては、①国際共同試験に参加、②国内のみで small clinical trial を実施し、承認申請や今後の開発につながるエビデンスの構築、③国内疾患登録研究を実施し、今後の開発に有用な情報を提供したり、疾患領域の治療開発状況に応じて臨床試験の企画をしたりすることがあげられる。

③に関しては、蓄積される情報を用いて予後、有害事象を予測するモデルの構築、予後因子の探索からリスク層別化、個別化医療へつなげることが考えられる。成人慢性骨髄性白血病において、Kim ら (Am J Hematol 2010; 85: 856-862) は、ステージの進行や OS の長期予後を、6 か月または 12 か月の白血病細胞の減少の分子細胞遺伝学的効果、分子遺伝学的効果で予測することを Landmark analysis 、 Time-dependent Cox's proportional hazard model、ROC method で評価した。これらの解析においてはマーカー等が経時的に測定される場合に変数間の関係を考慮する必要がある。現在、小児白血病リンパ腫において、マーカー等の短期予後から長期予後を予測する方法検討中である。また、疾患の状況、すなわちアウトカムや予測因子の候補となる変数の分布の情報があれば、ベイズ推定のもとになる事前分布への情報提供も可能と考える。

D. 考察

希少疾患においては、患者数が限られた状況であるため情報を最大限利用し、臨床研究デ

ザイン、解析の工夫を行い、治療法開発へつなげることで、国際共同試験も視野に入れ、長期的な視点で研究デザインの設定することが大切である。また、疾患を登録するしくみを構築して患者状態の把握を継続し、疾患モデルを構築し、情報の有効活用することも、今後の治療法開発に役立つと考える。患者全体像の継続的な把握と、治療法開発を目指した臨床試験によるエビデンスの構築は相補的に大切であることから、長期的な視点で研究デザインを検討する必要がある。

E. 結論

各臨床研究の計画における統計解析に関わる事項を検討して設定した。また、これらの研究の中で多かった希少疾患に関する研究デザインの検討を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Kada A. The effect of missing data in prediction of survival using short term outcome in discharge. 34th annual conference of the international society for clinical biostatistics. Munich, 25-27 Aug 2013.

嘉田晃子, 上坂浩之, 森川敏彦. 被験者数再推定を伴う群増量デザインの検討. 統計関連学会連合大会; 大阪, 2013年9月9-11日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案

なし

3. その他

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
堀部敬三、秋田直洋	第5章 治療各論 小児急性リンパ性白血病	総編集 金倉 譲 専門編集 村松 到	プリンシプル血液疾患の臨床 ここまできた 白血病/MDS治療	中山書店	東京	2013	242-249
堀部敬三	8. 白血病と骨髄異形成症候群の治療法と成績 (2)小児急性白血病の治療法と成績	直江知樹	インフォームドコンセプトのための図説シリーズ 白血病/骨髄異形成症候群	医薬ジャーナル社	東京	2013	68-73
角田 晃一	喉頭疾患の症状と検査	北村 聖・鈴木 光也	臨床病態学 (3巻第2版)	ヌーヴェルヒロカワ	東京	2013	384
角田 晃一、進藤 彰人	【特集 検査結果をどう読むか?】 喉頭内視鏡検査、ストロボスコーピー、超高速度撮影	JOHNS編集委員会	JOHNS (29巻9号)	東京医学社	東京	2013	1619-1623
角田 晃一	【特集 見落としやすい耳鼻咽喉科疾患】VI. 喉頭 3. 声帯溝症	本庄 巖・市川 銀一郎・大森 孝一	ENTONI (157号)	全日本病院出版会	東京	2013	113-118

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsurusawa M, <u>Mori T</u> , Kikuchi A, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, Takimoto T, <u>Saito A</u> , Watanabe T, Fujimoto J, Nakazawa A, Ohshima K, <u>Horibe K</u> ; for the lymphoma committee of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group.	Improved treatment results of children with B-cell non-Hodgkin lymphoma: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 study.	Pediatr Blood Cancer.	Epub ahead of print		2014
Kawaguchi T, Ando M, Ito N, Isa S, Tamiya A, Shimizu S, <u>Saka H</u> , Kubo A, Koh Y, Matsumura A.	Rationale and design of the Japan molecular epidemiology for lung cancer study.	Lung Cancer	14(5)	596-600	2013
Okamoto I, Aoe K, Kato T, Hosomi Y, Yokoyama A, Imamura F, Kiura K, Hirashima T, Nishio M, Nogami N, Okamoto H, <u>Saka H</u> , Yamamoto N, Yoshizuka N, Sekiguchi R, Kiyosawa K, Nakagawa K, Tamura T.	Pemetrexed and carboplatin followed by pemetrexed maintenance therapy in chemo-naïve patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer.	Invest New Drugs.	31(5)	1395-6	2013
<u>Tsunoda K</u> , Sasaki T, Tsunoda A, Kobayashi R, Ueha R, Shoji S.	Undiagnosed submucous cleft palate interfering with inhalation therapy and a solution.	J Allergy Clin Immunol	131(2)	619-21	2013
Fujimaki Y, <u>Tsunoda K</u> , Ishimoto SI, Okada K, Kinoshita M, Igaki H, Terahara A, Asakage T, Yamasoba T.	Non-invasive objective evaluation of radiotherapy-induced dry mouth.	J Oral Pathol Med	43(2)	97-102	2014
Sasaki T, Miyata R, Hatagai Y, Makita K, <u>Tsunoda K</u> .	Hounsfield unit values of retropharyngeal abscess-like lesions seen in Kawasaki disease.	Acta Otolaryngol.	In press		2014
<u>Tsunoda K</u> , Morita Y, Saito M, Yabe T, Tsunoda A.	Continuous involuntary tut-tutting	Ann Intern Med	In press		2014

堀部敬三、服部浩佳	最新がん薬物療法学— がん薬物療法の最新知 見— VI 臓器別がん の薬物療法 小児白血 病	日本臨牀	72巻増刊 号2	484-489	2014
小暮啓人, 坂 英雄.	肺がんの薬物療法—最 近の進歩 MEK阻害剤の 展望	腫瘍内科	11(1)	80-4	2013
森本達也、砂川陽一, 刀坂 泰史, 鈴木秀敏, 和田啓 道、長谷川浩二	「心臓の老化とクルク ミン治療」	Heart View	17(4)	61-67	2013

IV. 主な刊行物

Current Trial Report

Rationale and Design of the Japan Molecular Epidemiology for Lung Cancer Study

Tomoya Kawaguchi,¹ Masahiko Ando,² Norimasa Ito,³ Shun-Ichi Isa,⁴
Akihiro Tamiya,¹ Shigeki Shimizu,⁵ Hideo Saka,⁶ Akihito Kubo,⁷
Yasuhiro Koh,⁸ Akihide Matsumura³

Abstract

We present the rationale for the Japan Molecular Epidemiology for Lung Cancer study designed to elucidate molecular mechanisms of carcinogenesis in smokers and never-smokers with non-small-cell lung cancer. This prospective, ongoing, multicenter study is being conducted nationwide in Japan. Although there is no doubt that active smoking is the major cause of lung cancer, the contribution of other possible factors, including environmental tobacco or wood smoke, human papilloma virus, radon, occupational exposures, and genetic susceptibility, is highly likely, based on studies of never-smokers with non-small-cell lung cancer. Because of the predominance of women in the never-smoker subgroup, the role of female hormones in lung cancer development has also been considered. We hypothesize that driver mutations, which are critical for the development of lung cancer, are triggered by the environmental factors with or without the influence of the hormone. The SWOG-led intergroup molecular epidemiology study S0424 was conducted to focus on these issues by using a detailed questionnaire and specimen collection in statistically significant cohorts of smokers and never-smokers from both sexes. The Japan Molecular Epidemiology for Lung Cancer study follows and extends the S0424 molecular epidemiology concept in principle by using a similar approach that will facilitate future comparisons between the studies but with a greater focus on more recently defined driver mutations and broad genomic sequencing.

Clinical Lung Cancer, Vol. 14, No. 5, 596-600 © 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Driver mutations, Molecular epidemiology, Never-smokers, Non-small-cell lung cancer, Smokers

Introduction

Lung cancer is a leading cause of cancer-related morbidity and mortality in the world. Although the disease is predominantly caused by

tobacco smoke, approximately 25% of all lung cancers worldwide are not attributable to this etiology. In fact, approximately 30% of Japanese patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) are never-smokers, as observed in a study that consisted of more than 20,000 patients.¹ Lung cancer in never-smokers differs significantly from that of smokers in clinical characteristics and in the distribution of oncogenic abnormalities, and it has been suggested to be a distinct disease.²

Although several possible explanations have been proposed, the cause of lung cancer in never-smokers remains unclear. Explanations include environmental tobacco smoke (ETS) exposure,³ radon,⁴ wood smoke,⁵ occupational exposure,⁶ oncogenic virus,^{7,8} genetic change,⁹ and sex hormone.^{10,11} A Japan Public Health Center-based prospective study showed that, in Japan, second-hand smoke exposure is clearly related to the development of lung adenocarcinoma in never-smokers.³ The study identified a statistically significant dose-response relationship between the quantity and the intensity of husbands' smoking and their wives' incidence of lung cancer. Our previous study with a detailed questionnaire in a prospective way enhances this finding that the development of epidermal growth factor receptor (*EGFR*) mutations is significantly associated with the dose of ETS exposure in never-smokers.¹² However, there are con-

¹Department of Internal Medicine, National Hospital Organization, Kinki-chuo Chest Medical Center, Osaka, Japan

²Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

³Department of Surgery, National Hospital Organization, Kinki-chuo Chest Medical Center, Osaka, Japan

⁴Clinical Research Center, National Hospital Organization, Kinki-chuo Chest Medical Center, Osaka, Japan

⁵Department of Pathology, National Hospital Organization, Kinki-chuo Chest Medical Center, Osaka, Japan

⁶Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization, Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan

⁷Division of Respiratory Medicine and Allergology, Aichi Medical University School of Medicine, Nagakute, Japan

⁸Division of Drug Discovery and Development, Shizuoka Cancer Center Research Institute, Sunto-gun, Japan

Submitted: Nov 22, 2012; Revised: Feb 26, 2013; Accepted: Mar 26, 2013; Epub: May 17, 2013

Address for correspondence: Tomoya Kawaguchi, MD, Department of Internal Medicine, National Hospital, Organization Kinki-chuo Chest Medical Center, Sakai, Osaka 591-8555, Japan
E-mail contact: t-kawaguchi@kch.hosp.go.jp

flicting data published on the relationship between ETS and *EGFR* mutations in never-smokers with NSCLC. A study from Korea showed opposite results, in which the development of the mutation was inversely proportional to the ETS¹³; although, in the United States, there was no association between them.¹⁴ A study with a well-designed and standardized questionnaire in a larger sample size is required to conclude this issue.

An oncogenic role for the HPV has been widely investigated in NSCLC.⁷ Although all the published reports were retrospective analyses with potentially significant limitations and bias, the systematic review nevertheless suggested that the development of lung cancer in Asia can be attributed to some extent to HPV. Moreover, a different detection rate was observed geographically even within east Asia, with a higher rate in the southern area than in the northern regions. There is a substantial need to confirm these findings by using a standardized HPV detection methodology in a prospective study in Japanese patients.

The association between sex and lung cancer carcinogenesis is also an important consideration. Although studies provide conflicting results on the strength of this association, it has been postulated that women are more vulnerable to tobacco smoke-associated carcinogens than men. The large SWOG study S0424 was originally designed to address this issue by using a detailed questionnaire and NSCLC tissue specimens from smoker and never-smoker men and women with newly diagnosed stage I, stage II, or stage III NSCLC,¹⁵ in which polycyclic aromatic hydrocarbons and aromatic amines of DNA adducts are measured to quantitate levels of DNA damage stratified by sex and the smoking status. Cigarette smoke contains a large number of carcinogens, and polycyclic aromatic hydrocarbons and aromatic amines are among the most important contributors to the carcinogenic process. The Japan Molecular Epidemiology for lung cancer (JME) study follows and extends the concept of S0424 by using a similar approach that will allow for direct comparison of data in the future.

Sex hormones, including estrogen and progesterone, have been suggested to play an important role in lung carcinogenesis. Results of epidemiologic studies showed that women were predominant in number in the never-smoking subpopulation. Further, results of large randomized studies suggest that estrogen plus progestin therapy is associated with an increased risk of lung cancer. The prospective Vitamins and Lifestyle Study followed a cohort of more than 36,000 peri- and postmenopausal women during 6 years of follow-up.¹⁶ After adjusting for smoking and other confounding factors, the incidence of lung cancer was increased for those who used estrogen plus progestin. The risk was proportional to the duration of hormone exposure (hazard ratio 1.48 [95% CI, 1.03-2.12] for those with ≥ 10 years of exposure to estrogen plus progestin).

In terms of biologic function, estrogen receptors (ER) are expressed in diverse normal and neoplastic tissues, and mediate growth and maturation of normal tissue. A number of studies have noted expression of ERs in a large portion of lung tumors. In a couple of studies, the development of *EGFR* mutations was significantly associated with expression of ER β in NSCLC surgical specimens.^{10,11} There have been no studies that systematically evaluated ER expression in lung cancer and its relationship with genetic mutations or environmental and reproductive risk factors.

Identification of driver mutations in NSCLC has been instrumental in improving treatment strategies. *ALK* (anaplastic lymphoma kinase) gene translocations have been demonstrated to be critical targets and biomarkers for crizotinib efficacy,¹⁷ similar to *EGFR* mutations for gefitinib and erlotinib, and the discovery of other mutations for treatment is ongoing. The Lung Cancer Mutational Consortium in the United States¹⁸ and the Lungscape project in the European Union¹⁹ are currently exploring new molecular targets for treatment in lung cancer. Powerful tools for genome-wide characterization have been developed, including next-generation sequencing, which enables comprehensive examination of somatic mutations associated with carcinogenesis. The Cancer Genome Atlas is an ongoing global project that uses this technology to distill essential driver abnormalities from the background noise.²⁰ A focus of the JME study is to explore new driver mutations by using advanced technologies and approaches now available with regard to sex of the patient and tobacco smoke exposure. The association between oncogenic abnormality profiles and drug sensitivity and prognosis will also be examined.

In addition, the JME study is designed to investigate the relationship between ethnicity and NSCLC carcinogenesis. It is clear that NSCLCs are different in tumor biology between Caucasian and Asian patients. Gandara et al²¹ showed that there was a significant difference in survival and toxicities between the US and the Japanese patients treated with carboplatin and paclitaxel in a "common arm" trial, in which the study design, eligibility criteria, and staging were similar. The median overall survival in the metastatic disease was 12 and 14 months for Japanese patients vs. 9 months for US patients ($P = .0006$).²¹ As for *EGFR* mutations, the frequencies appear to be highly distinct; the high detection rate in Asia was reported consistently across publications. Different influences of smoking status on the development of NSCLC also was observed between the United States and Japan in population-based prospective studies. In a comparison of the Japanese cohort with US Cancer Prevention Study II during the same period,²² Japanese never-smokers had an increased risk of lung cancer, whereas Japanese current smokers were at a lower risk of the cancer compared with those in the United States. To elucidate the mechanistic contributions of ethnic differences, there is a need to collaborate in comprehensive and global approaches for examining development of NSCLC as well as the clinical behavior and outcome.

Objectives

The primary objective of this study is to assess surgical lung specimens from patients with stage I, stage II, stage IIIA, or stage IIIB NSCLC for driver mutations, expression of HER2 and ER α and ER β , the presence of smoking-associated DNA adducts, and evidence of HPV, and to explore new molecular markers by using next-generation sequencing. By using information collected before surgery on patient demographics, smoking history and occupational exposures, carcinogenic mechanisms will be elucidated in never-smokers and ever-smokers. Secondary objectives are to examine whether the relapse rate, disease-free survival, and overall survival time differ among the patients with different mutational

Molecular Epidemiologic Study in Non-small-cell Lung Cancer

spectrums, and whether mutational profiles differ between Japanese and Caucasian populations.

Patients and Methods

Eligible patients are those with pathologically proven NSCLC with stage I and II, IIIA, or IIIB disease²³ who underwent surgery with a curative intent (Figure 1). Patients with prior chemotherapy and/or radiotherapy are excluded, as are patients with other prior malignancies except for adequately treated basal cell or squamous cell skin cancer or in situ cervical cancer. Patients are stratified according to smoking status. Never-smokers are defined as those who smoked fewer than 100 cigarettes during their lifetime, and ever-smoker who smoked 100 or more cigarettes during their lifetime.

Patients are required to complete the questionnaire before surgery for detailed assessment of the following: exposure to active and passive smoke, occupational exposures, reproductive and hormonal risk factors, weight loss, family history of cancer, medication use, and diet and exercise. DNA is extracted from all formalin-fixed paraffin-embedded surgical tissues. *EGFR* and *KRAS* (v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma) mutations are examined by using real-time polymerase chain reaction and *ALK* by immunohistochemical staining and fluorescence in situ hybridization. HPV genotyping is performed by using a polymerase chain reaction-based microarray system for detection of 23 HPV types, including high-risk (HPV types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 68) and low-risk or risk-unknown types (HPV types 6, 11, 30, 34, 40, 42, 53, 54, 61, and 66). In addition, multiplexed targeted deep sequencing is applied to the tumors, including 48 cancer-associated genes, such as *ABLI*, *AKT1*, *CSF1R*, *CTNNB1*, *IDH1*, *MET*, *MLH1*, *PIC3CA*, *RET*, *STK11*, and *TP53*.

Surgical samples are examined for DNA adducts levels, and polycyclic aromatic hydrocarbons and/or aromatic amines-induced DNA damage is assessed by immunohistochemical staining and immunofluorescence. ER α and ER β are assessed by immunohistochemistry. Patients will be followed up annually for up to 4 years to capture relapse rate, disease-free survival, and overall survival time. Whether mutational profiles differ between Japanese and Americans will be determined after adjusting for sex, smoking status, and other clinical backgrounds.

Statistical Consideration

Sample size in this study is 900 patients, which consists of 450 ever-smokers and 450 never-smokers, which was calculated to ensure >80% power for testing all individual hypotheses at the 2-sided .05 significance level. Based on the review article including the published data,²⁴ the assumed proportion of patients with *EGFR* mutation is expected to be approximately 7% and 45% in smokers and never-smokers, respectively. Mutation of *KRAS* is expected to be 30% to 43% in smokers and 0% to 7% in never-smokers. When several examples are given to detect differences of 30% to 50% in mutation-positive frequency between smokers and never-smokers, the power is >90% in most cases. Less common driver mutations are also considered and calculated based on published data¹⁷; the assumed proportion of patients with *ALK* fusion is expected to be approximately 3.5% and 9.9% in smokers and never-smokers, respectively. The power is >90% in most

cases to detect differences of 5% to 7% in fusion-positive frequency between the 2 groups.

According to our study in never-smokers,¹² more *EGFR* mutations were observed in those who had longer ETS exposure. When the length of ETS is divided by the median of the value, if the *EGFR* detection rate differs by more than 15% between the 2 groups overall, then the power is >90% in most cases.

The meta-analysis on HPV and lung cancer showed that, when using polymerase chain reaction, there were 22% of cases (95% CI, 18%-27%) possibly associated with the virus.⁸ The presence of HPV is expected to be observed at least in approximately 160 patients in smokers and never-smokers, and the geographic distribution is also examined.

Based on our previous study, which included approximately 20,000 Japanese patients,¹ it is assumed that 350 female never-smokers, 100 male never-smokers, 120 female ever-smokers and 330 male ever-smokers will be accrued in this study. A possible fluctuation in accrual on sex is expected to be with a range of $\pm 20\%$. If the detection rate of *EGFR* mutation differs by more than 15% between male and female subjects, then the power is >90% in most cases overall and >80% in most cases within smokers and never-smokers.

The prognostic value of each unique *EGFR* and *KRAS* mutation, along with other abnormalities, will initially be assessed by using multivariable proportional hazards regression when adjusting for strata. Relationships will be graphically displayed for each prognostic group by using Kaplan-Meier curves. The classification and regression tree method will be used to identify prognostic risk groups based on these measures of the mutations combined with other patient demographic and correlative data.

Conclusion

The JME study is a prospective project sponsored by an independent administrative agency in Japan to use advanced molecular technologies to improve our understanding of the underlying biology of NSCLC in Japanese patients nationwide. The primary focus of this study is on the relationships among tumor carcinogenesis; patterns of biomarkers, including driver mutations; and detailed demographic information. This study is currently ongoing, and successful accrual to date supports the feasibility of the study design. The outcomes of the JME study will have clinical implication with respect to establishing a model for lung cancer carcinogenesis and will provide a wealth of information on driver mutations to better understand the tumor carcinogenic process and to improve therapeutic options for patients with NSCLC.

Acknowledgments

We thank Drs David Gandara and Philip Mack of the University of California Davis Comprehensive Cancer Center for their critical review and Ms Naoko Akeda for her excellent technical assistance. This study is conducted as a project of the Japanese National Hospital Organization Multi-Center Clinical Research for Evidence-based Medicine. This study was supported by a Grant-in-Aid for Japanese National Hospital Organization Multi-Center Clinical Research for evidence-based medicine, Japan.

Figure 1 Scheme of the Japan Molecular Epidemiology for Lung Cancer

