

研究論文・試験結果を 正しく読み解くためのコツ

国立がん研究センター中央病院
国際開発部門/臨床研究支援部門
中村 健一



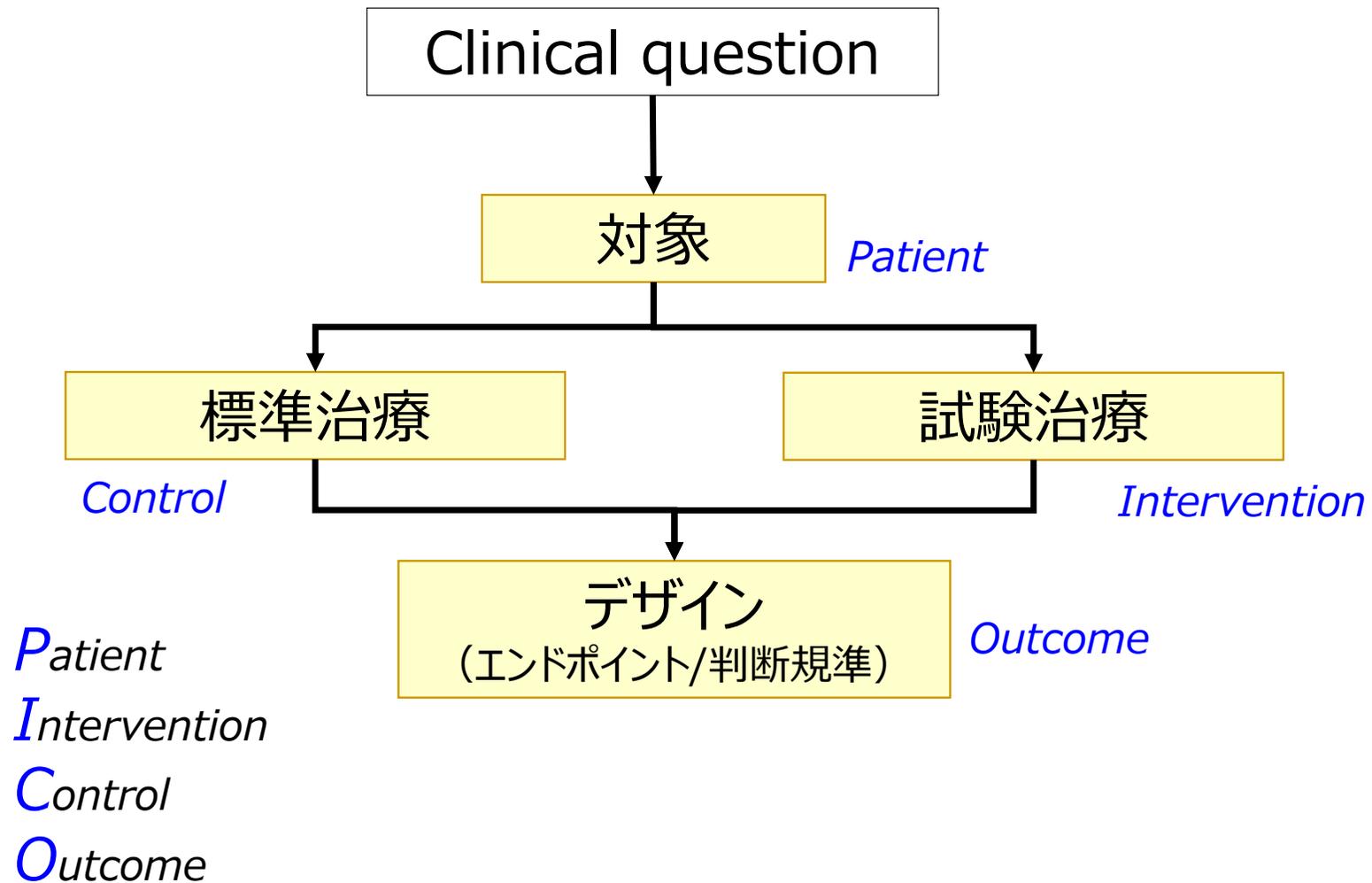
国立がん研究センター
中央病院
National Cancer Center Hospital

アウトライン

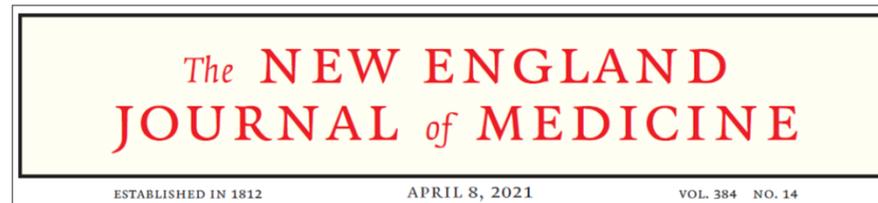
- 論文の読み方の基礎
 - 研究デザインのフレームワーク(PICO)
 - Patient(対象)
 - Intervention(試験治療)
 - Control(標準治療)
 - Outcome(エンドポイントとデザイン)
- 典型的な論文と読み方のコツ
 - 典型的な論文の構成
 - Introduction
 - Methods
 - Results
 - Discussion



研究デザインのフレームワーク



PICOの4要素を素早くつかむ



Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus
for Advanced Renal Cell Carcinoma

■ METHODS

Patient

Intervention

Comparator

Outcome

- In this phase 3 trial, we randomly assigned (in a 1:1:1 ratio) patients with **advanced renal cell carcinoma and no previous systemic therapy** to receive **lenvatinib** (20 mg orally once daily) **plus pembrolizumab** (200 mg intravenously once every 3 weeks), **lenvatinib** (18 mg orally once daily) **plus everolimus** (5 mg orally once daily), or **sunitinib** (50 mg orally once daily, alternating 4 weeks receiving treatment and 2 weeks without treatment). The primary end point was **progression-free survival**, as assessed by an independent review committee in accordance with Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1. Overall survival and safety were also evaluated.

Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021; 384(14): 1289-1300.

Clinical questionはどこに書いてあるか？

ABSTRACT

BACKGROUND

Lenvatinib in combination with pembrolizumab or everolimus has activity against advanced renal cell carcinoma. The efficacy of these regimens as compared with that of sunitinib is unclear.



FIRST-LINE TREATMENT WITH VASCULAR endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors has been shown to provide benefits for patients with advanced renal cell carcinoma, but most patients have disease relapse as resistance develops.^{1,2} Treatment with immune-checkpoint inhibitors, either as a dual-type combination (e.g., nivolumab plus ipilimumab) or in combination with kinase inhibitors (e.g., pembrolizumab or avelumab plus axitinib, or cabozantinib plus nivolumab), has provided better outcomes than sunitinib for patients with metastatic renal cell carcinoma.^{3,4} These regimens are now recommended as standard-of-care options,^{5,6} and more combination strategies are being explored.

Lenvatinib, an antiangiogenic agent, and pembrolizumab, an anti-programmed cell death 1 (PD-1) monoclonal antibody, have each shown activity as monotherapies for the treatment of renal cell carcinoma.^{7,17} As a combination regimen, lenvatinib plus everolimus was shown to be associated with longer progression-free survival than everolimus alone as second-line treatment.¹⁸ In an initial assessment of results from a phase 1b-2 trial, lenvatinib plus pembrolizumab was shown to have promising antitumor activity in previously treated patients with renal cell carcinoma.¹⁹ Here, we report the results of A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Everolimus or Pembrolizumab versus Sunitinib Alone in First-Line Treatment of Subjects with Advanced Renal Cell Carcinoma (CLEAR).

METHODS

PATIENTS

We enrolled patients who were 18 years of age or older and had previously untreated advanced renal cell carcinoma with a clear-cell component and at least one measurable lesion according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1. Other key inclusion criteria were a Karnofsky performance-status score of at least 70 (scores range from 0 to 100, with lower scores indicating greater disability)²⁰; adequately controlled blood pressure, with or without medications; and adequate organ function. Full inclusion and exclusion criteria are described

in the protocol, available with the full text of this article at NEJM.org.

TRIAL DESIGN AND TREATMENT

Patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive treatment with one of three regimens: lenvatinib plus pembrolizumab, lenvatinib plus everolimus, or sunitinib. Randomization was stratified according to geographic region (Western Europe and North America or the rest of the world) and Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) prognostic risk group (favorable, intermediate, or poor risk)¹⁹ (definitions are included in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org). We report the final analysis of progression-free survival.

In the lenvatinib-plus-pembrolizumab group, lenvatinib was administered at a dose of 20 mg orally once daily for each 21-day treatment cycle, and pembrolizumab was administered at a dose of 200 mg intravenously on day 1 of each 21-day cycle. In the lenvatinib-plus-everolimus group, lenvatinib was administered at a dose of 18 mg and everolimus was administered at a dose of 5 mg orally once daily for each 21-day cycle. Doses for each group were determined on the basis of the results of phase 1 dose-finding trials.^{18,19,17} Sunitinib was administered at a dose of 50 mg orally once daily for 4 weeks of treatment followed by 2 weeks with no treatment. Full details regarding the approaches used for dose interruptions and dose reductions can be found in the protocol. Details regarding discontinuation of treatment are provided in the Supplementary Appendix.

TRIAL OVERSIGHT

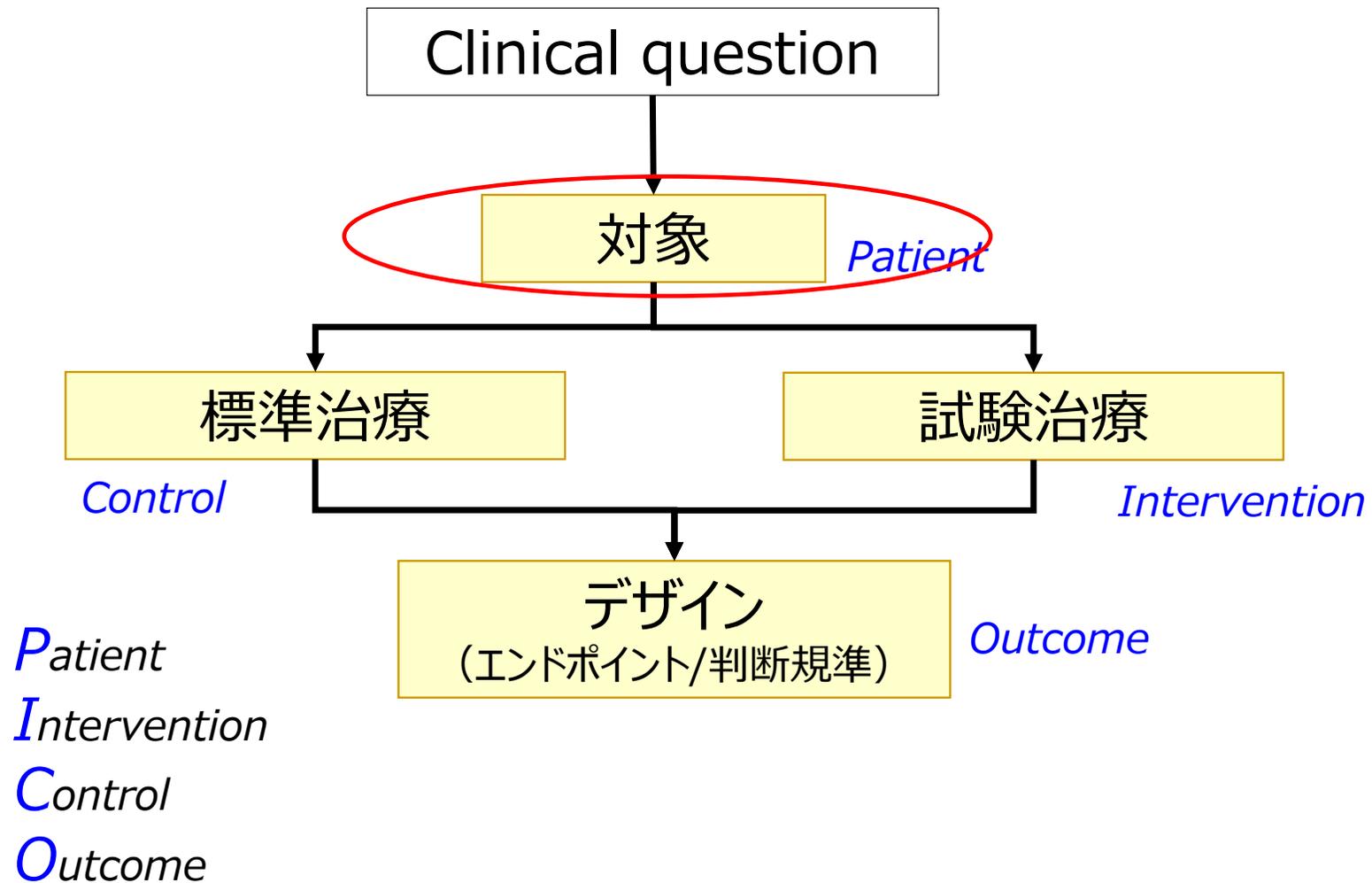
The trial was conducted in accordance with the International Council for Harmonisation Good Clinical Practice Guidelines and the principles of the 2013 Declaration of Helsinki. Institutional review boards or independent ethics committees approved the protocol and appropriate related documents; all patients provided written informed consent. Safety and efficacy data were monitored by an independent data and safety monitoring committee.

The trial was designed by academic authors and authors who were employees of the sponsors. All the authors had full access to the data and attest to their full participation in the development

- まずは抄録のBackgroundで大まかにつかむ
- Introductionの最後のパラグラフに大抵”Why this clinical trial?”が書かれている
- このClinical questionと、論文のconclusionは対応

Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021; 384(14): 1289-1300.

対象はどのように決まっているか？



対象選択のポイント①

- “Fair subject selection”の原則に従う
 - 治療効果が期待できない患者が組み入れられる設定になってないか？
 - リスクが高すぎる患者が入ってないか？
- この適格規準は”fair”か？
 - 事例：高度進行胃がんの3剤併用化学療法第I相試験

適格規準

- 組織学的に腺癌（一般型）であることが確認されている
- 腹膜転移を有する経口摂取不能の進行胃癌または再発胃癌である
- 中枢神経系（脳、脊髄、髄膜）への転移がない
- 排液を要する胸水を認めない
- 測定可能病変の有無は問わない
- 登録時の年齢が20歳以上（年齢上限なし）
- ECOG PSが0-2である
- HER2が陰性である（HER2未測定の場合は登録可能）

対象選択のポイント①

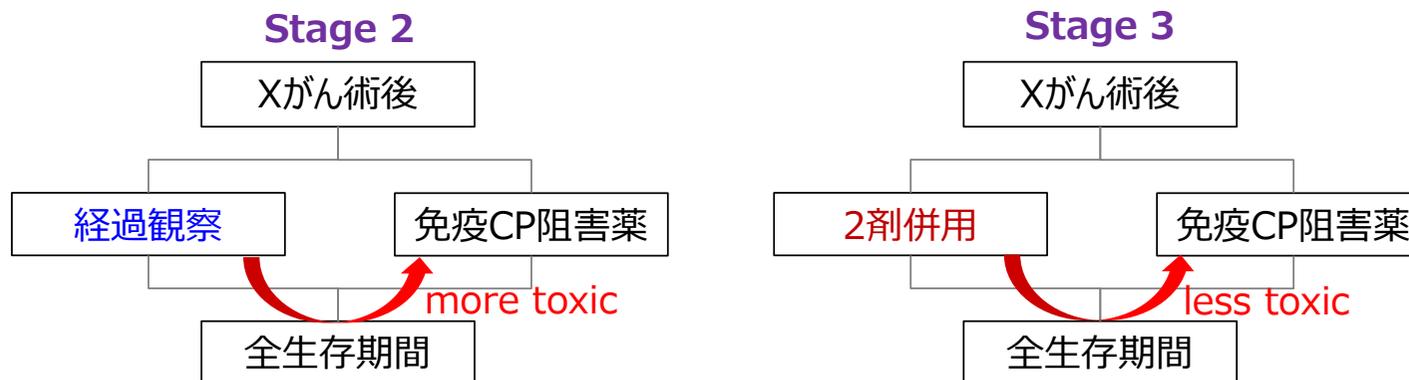
- “Fair subject selection”の原則に従う
 - 治療効果が期待できない患者が組み入れられる設定になってないか？
 - リスクが高すぎる患者が入ってないか？
- この適格規準は”fair”か？
 - 事例：高度進行胃がんの3剤併用化学療法第I相試験

適格規準

- 組織学的に腺癌（一般型）であることが確認されている
 - 腹膜転移を有する経口摂取不能の進行胃癌または再発胃癌である
 - 中枢神経系（脳、脊髄、髄膜）への転移がない
 - 排液を要する胸水を認めない
 - 測定可能病変の有無は問わない
 - 登録時の年齢が20歳以上（年齢上限なし）
 - ECOG PSが0-2である
 - HER2が陰性である（HER2未測定の場合は登録可能）
 - 標準的な化学療法の投与が終了している
- 3剤併用の第I相試験への高齢者の組み入れは安全か？
- PS2は入れて大丈夫か？
- 確立した標準治療がある患者を第I相試験へ組み入れてもよいか？

対象選択のポイント②

- 「標準治療」が異なる集団を、1つの臨床試験に入れることはできない
- 事例: Xがんの術後補助化学療法の新III相試験
 - Stage 2に対しては無治療経過観察が標準治療
 - Stage 3に対しては2剤併用の術後補助化学療法が標準治療
 - 今回、Stage 2-3に対して、免疫チェックポイント阻害薬を試験治療とする第III相試験を組みたい

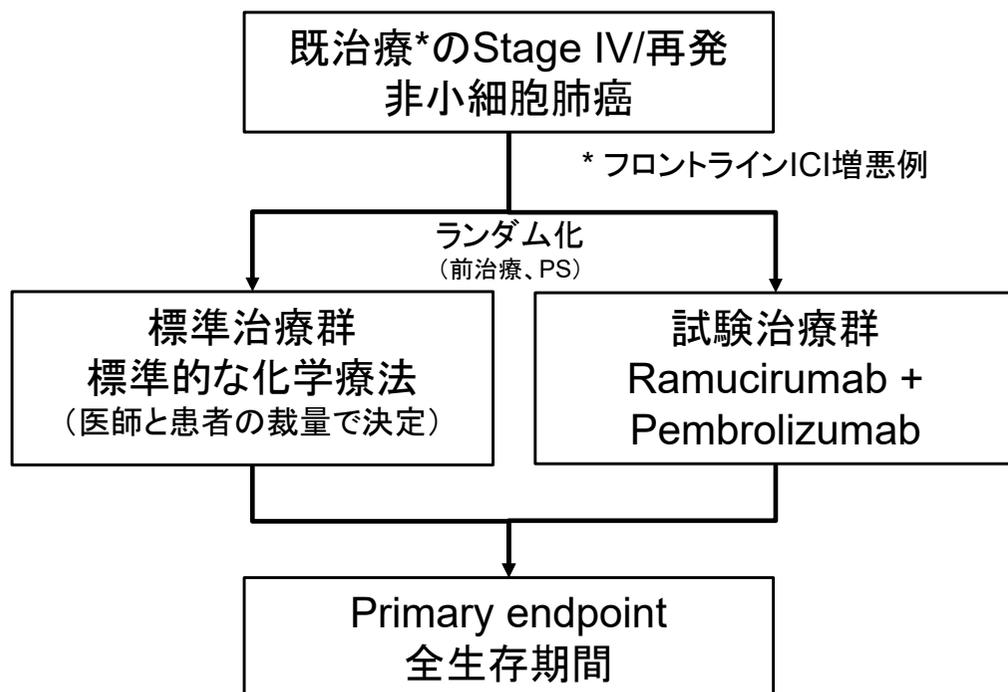


- ◆ このケースではStage 2は優越性試験、Stage 3は非劣性試験として組むべき
- ◆ Stage別に群間差が異なった時に解釈困難
- ◆ いずれにしてもStage別に結果が解釈され、それであれば最初から別試験とすべき

対象選択のポイント③

- 臨床試験の対象は「広すぎず、狭すぎず」
 - 対象が狭すぎると…
 - ・ 結果を適用できる対象が狭くなる
 - ・ 登録スピードが遅くなる
 - 対象が広すぎると…
 - ・ 他病死が増えると群間差が薄まる(優越性試験ではpositiveになりにくい)
 - ・ 状態の悪い患者を含めると有害事象が増えるリスクがある
- 前者を「説明的explanatory」、後者を「実務的pragmatic」と呼ぶことも
 - (説明的)介入法の作用機序などを解明する目的で、実施条件をある程度厳しく設定して実施する試験
 - (実務的)実施条件をゆるく設定し、日常診療に近い状況で介入法を評価するために実施する試験

Pragmatica Lung Study: S2302



■ SWOGが主導する第III相試験

- 臨床試験の諸々の負担を減らす！
- 幅広い患者の組み入れを目指す！

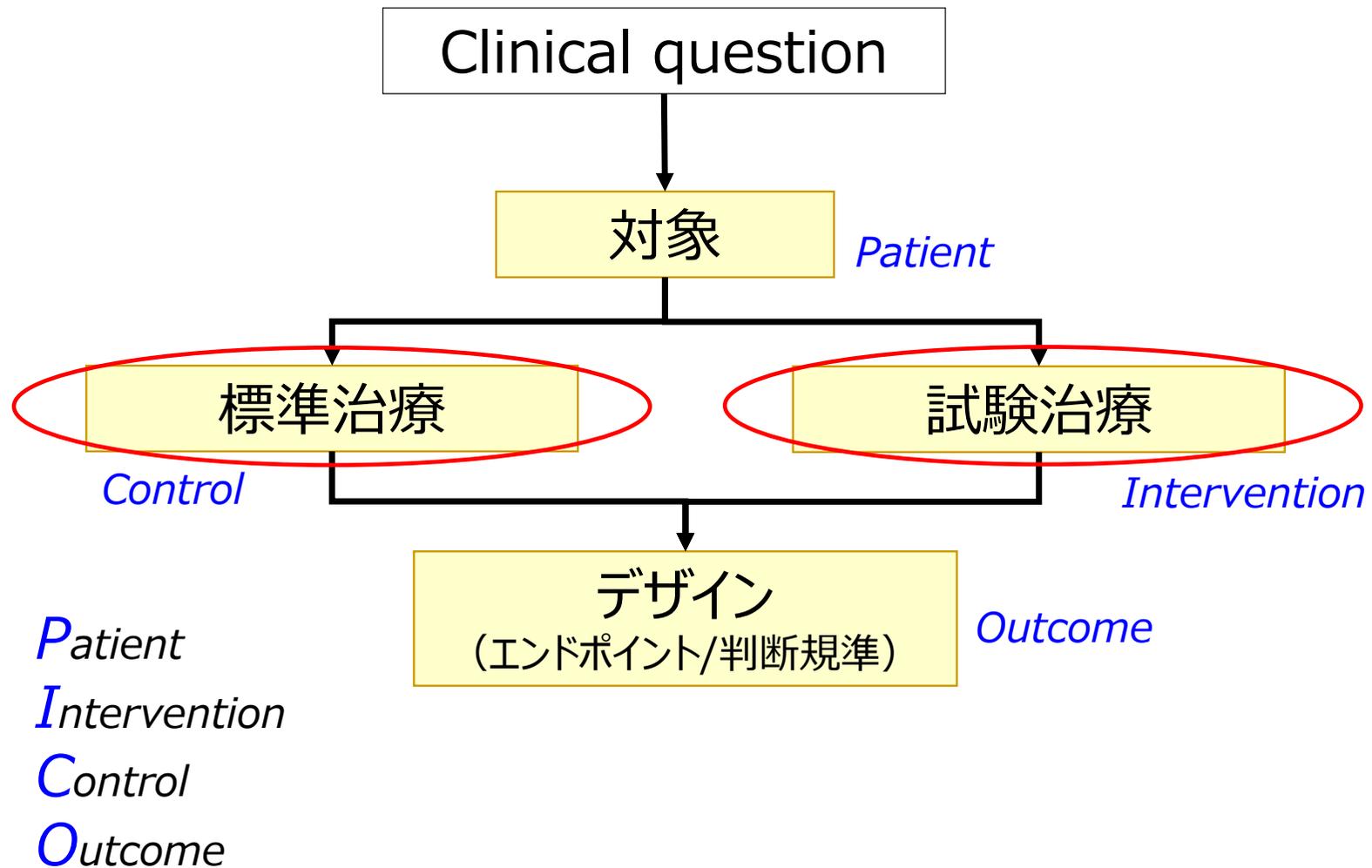
■ コンセプト

- 薬効 (efficacy) ではなく、リアルワールドでの有用性 (effectiveness) の検証が目的
- 臨床試験のあらゆる側面をシンプルに
 - 除外規準も最低限 (2項目のみ)
 - データ収集は最低限
 - エンドポイントも最低限 (OSとSAEのみ)
 - 有害事象報告も最低限
 - 治療も極力日常診療に近づける
- しかし、**FDAへの薬事申請 (適応拡大) を目指した registrational intent trials** である

NIH Pragmatic Trials Collaboratory. Grand Rounds Feb 24, 2023.

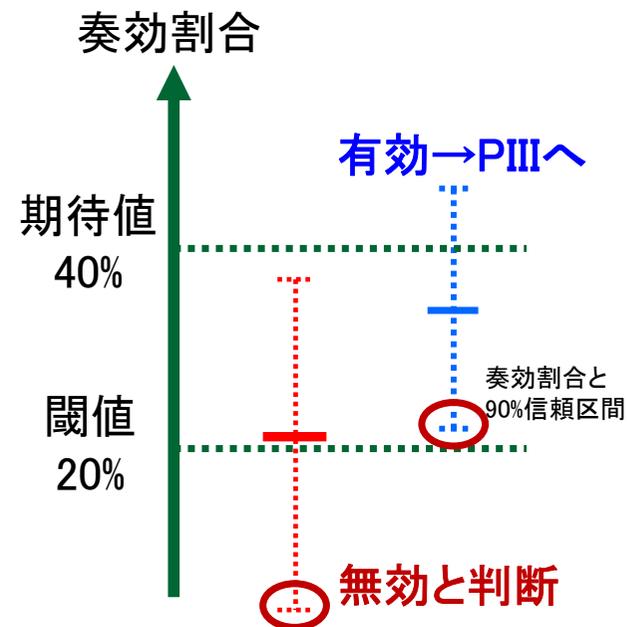
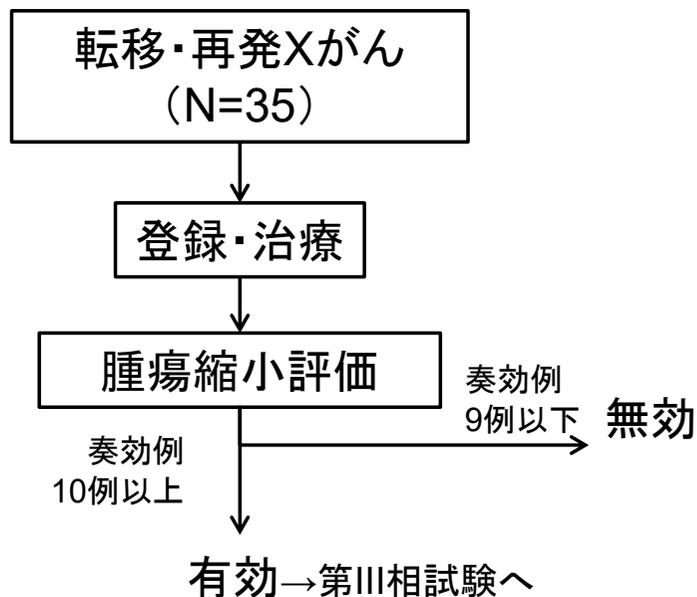
<https://rethinkingclinicaltrials.org/news/grand-rounds-february-24-2023-s2302-pragmatica-lung-new-directions-for-decreasing-burden-and-increasing-inclusion-in-nctn-clinical-trials-konstantin-dragnev-md-karen-reckamp-md-ms/>

標準治療と試験治療：臨床試験は「比較」である



標準治療と試験治療：設定のコツ

- 標準治療(比べる相手)は何か？
- 事例: Xがんに対する治療薬Yの単群第II相試験(n=35)
 - Primary endpointは奏効割合
 - 当院で治療薬Yを投与した少数例の検討では40%(4人/10人)と有望な奏効割合が観察された
 - そのため、本試験では閾値20%、期待値40%と設定し、片側有意水準5%、検出力80%としてサンプルサイズを35例と設定した



臨床試験は「比較」である

Phase III

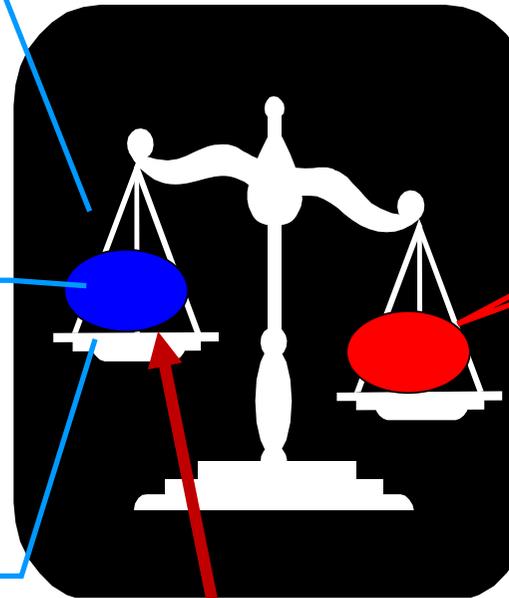
標準治療と
総合的な有用性を
直接同時比較

Phase II

過去のデータから導かれる
有効性の水準や目標と比較
(奏効率・有効率)

Phase I

過去のデータから導かれる
安全性の許容水準と比較
(許容される毒性の割合)



新しい試験治療

比較する相手は常に「標準治療」である

標準治療と試験治療：設定のコツ

- 標準治療(比べる相手)は何か？
- 事例：Xがんに対する治療薬Yの単群第II相試験(n=35)
 - Primary endpointは奏効割合
 - 当院で治療薬Yを投与した少数例の検討では40%(4人/10人)と有望な奏効割合が観察された
 - そのため、本試験では**閾値20%**、期待値40%と設定し、片側有意水準5%、検出力80%としてサンプルサイズを35例と設定した

この20%はどこから？

- ✓ 何と比べてよければ「良い」と結論できるのか？
- ✓ 標準治療と比べて「良い」と言えなければ意味がない
- ✓ 閾値は「標準治療における奏効割合」をベンチマークにして設定

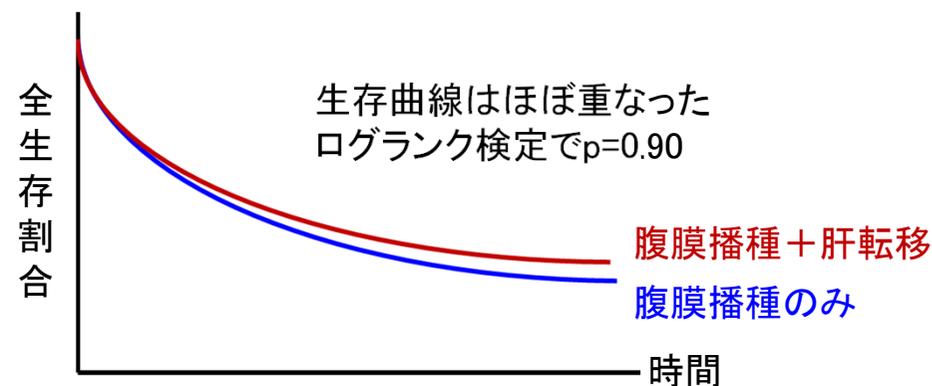
標準治療と試験治療：設定のコツ

- 標準治療(比べる相手)は何か？
 - 「色々な治療法があるので、標準治療はありません」はNG
 - 「みなし標準」であってもコンセンサスベースで比べる相手を設定しなければ研究デザインは成立しない
- 試験治療の有効性は十分にpromisingか？
 - 要は「勝てそうか？」
 - 標準治療ではない行為を患者さんに受けてもらう価値があるか？
 - ・ これがないければ試験をやる価値がない
- 試験治療の安全性リスクが最小化されてる工夫がされているか？
 - 適切な用量設定、逸脱チェック、有害事象報告の仕組みが実装されているか？

標準治療と試験治療：もうひとつの事例

■ 次の発表は何がおかしい？

- 胃がん腹膜播種に対して減量手術＋腹腔内投与の有効性を示すデータが多い
- 当院では肝転移にも積極的に減量手術＋腹腔内投与を行っている
- 2群の全生存期間を比べてみた
 - A群：腹膜播種に対して減量手術＋腹腔内投与
 - B群：腹膜播種＋肝転移に対して減量手術＋腹腔内投与

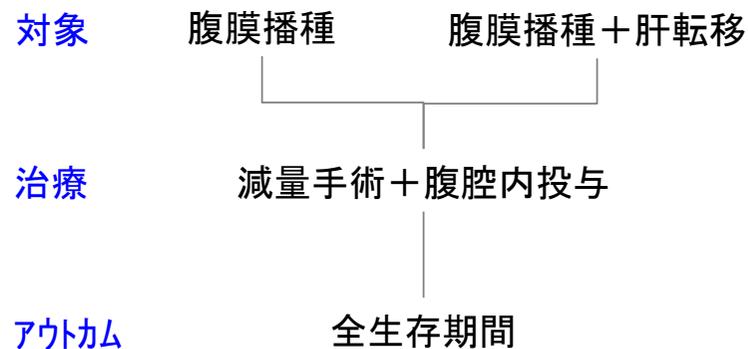


研究者の結論：腹膜播種＋肝転移に対して減量手術＋腹腔内投与は有用

この研究デザインを図示すると・・・

- Clinical questionは？

- 腹膜播種＋肝転移に対して減量手術＋腹腔内投与は有用か？

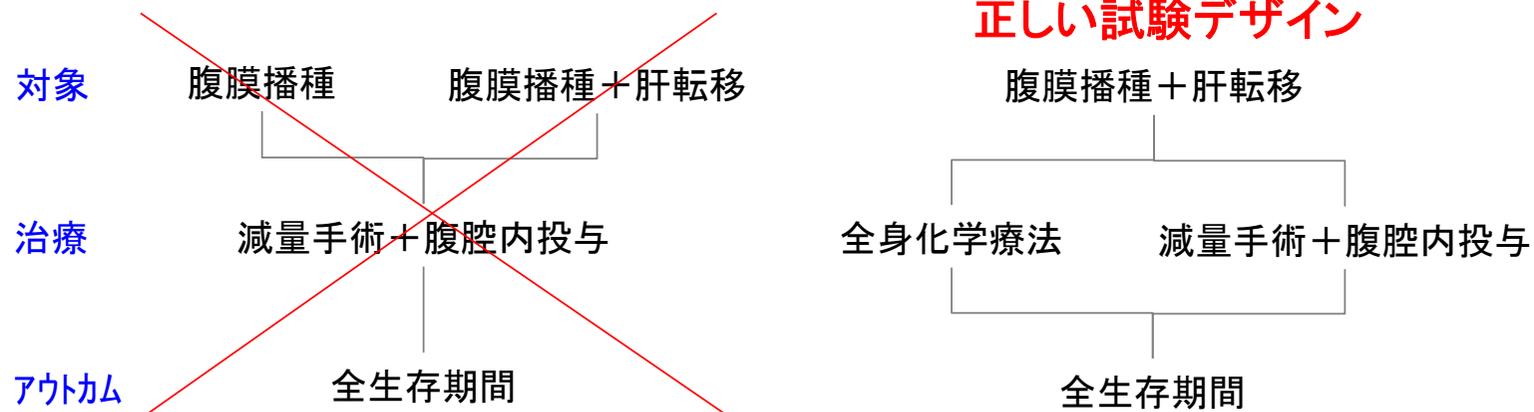


研究者の結論：~~腹膜播種＋肝転移に対して減量手術＋腹腔内投与は有用~~
減量手術＋腹腔内投与時に、肝転移が予後因子でないだけ

この研究デザインを図示すると・・・

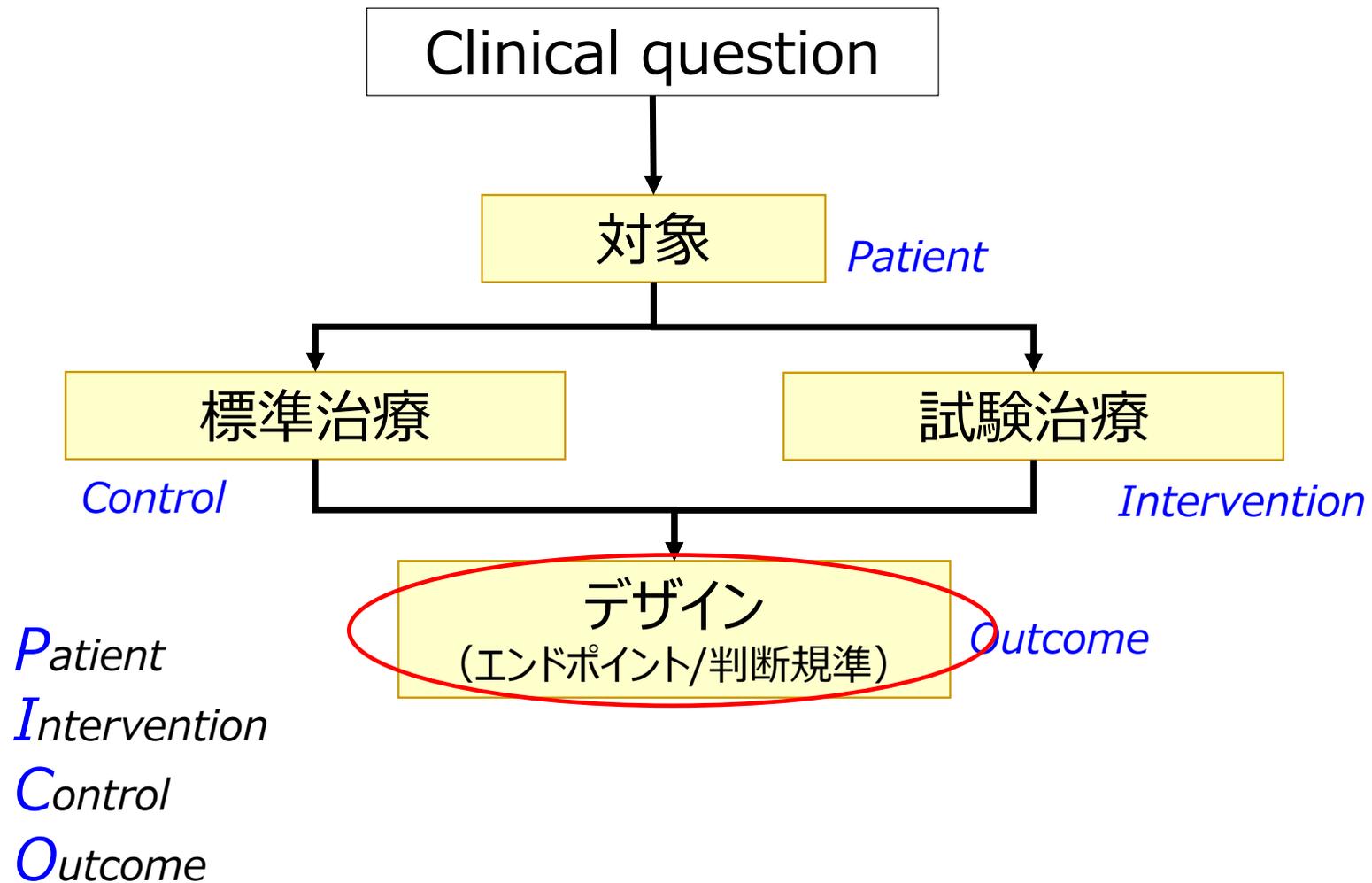
■ Clinical question

- 腹膜播種＋肝転移に対して減量手術＋腹腔内投与は有用か？



観察研究であっても**比べる相手は標準治療**
もしランダム化するなら・・・と考える

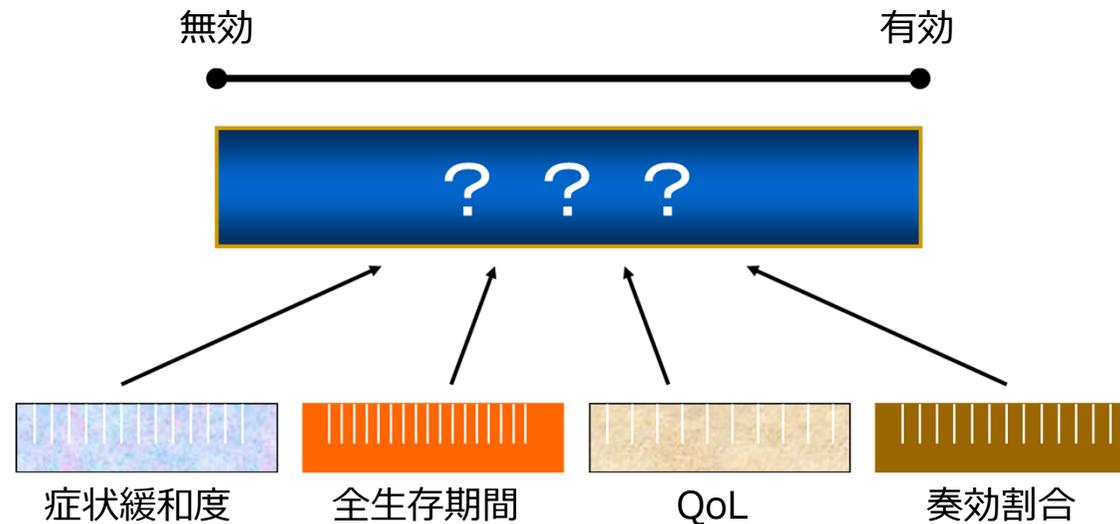
標準治療と試験治療：臨床試験は「比較」である



エンドポイントとは？

■ エンドポイント

- 患者のベネフィットを測る「ものさし」
- あてる「ものさし」によって有効/無効の判断は変わり得る



- その試験の主たる判断に用いる「ものさし」を**primary endpoint (主要評価項目)**としてあらかじめ設定する
- Primary endpointが十分評価できるだけのサンプルサイズを確保する

エンドポイントのタイプ

■ TrueとSurrogate

➤ 真の(True)エンドポイント

- ・ 患者のベネフィットを直接反映しているエンドポイント

➤ 代替りの(Surrogate)エンドポイント

- ・ 真のエンドポイントより簡便、早くわかる、少ない患者数でわかる等の利点があるため代わりに用いられるエンドポイント
- ・ 真のエンドポイントと(ある程度)評価結果が一致する必要あり

■ HardとSoft

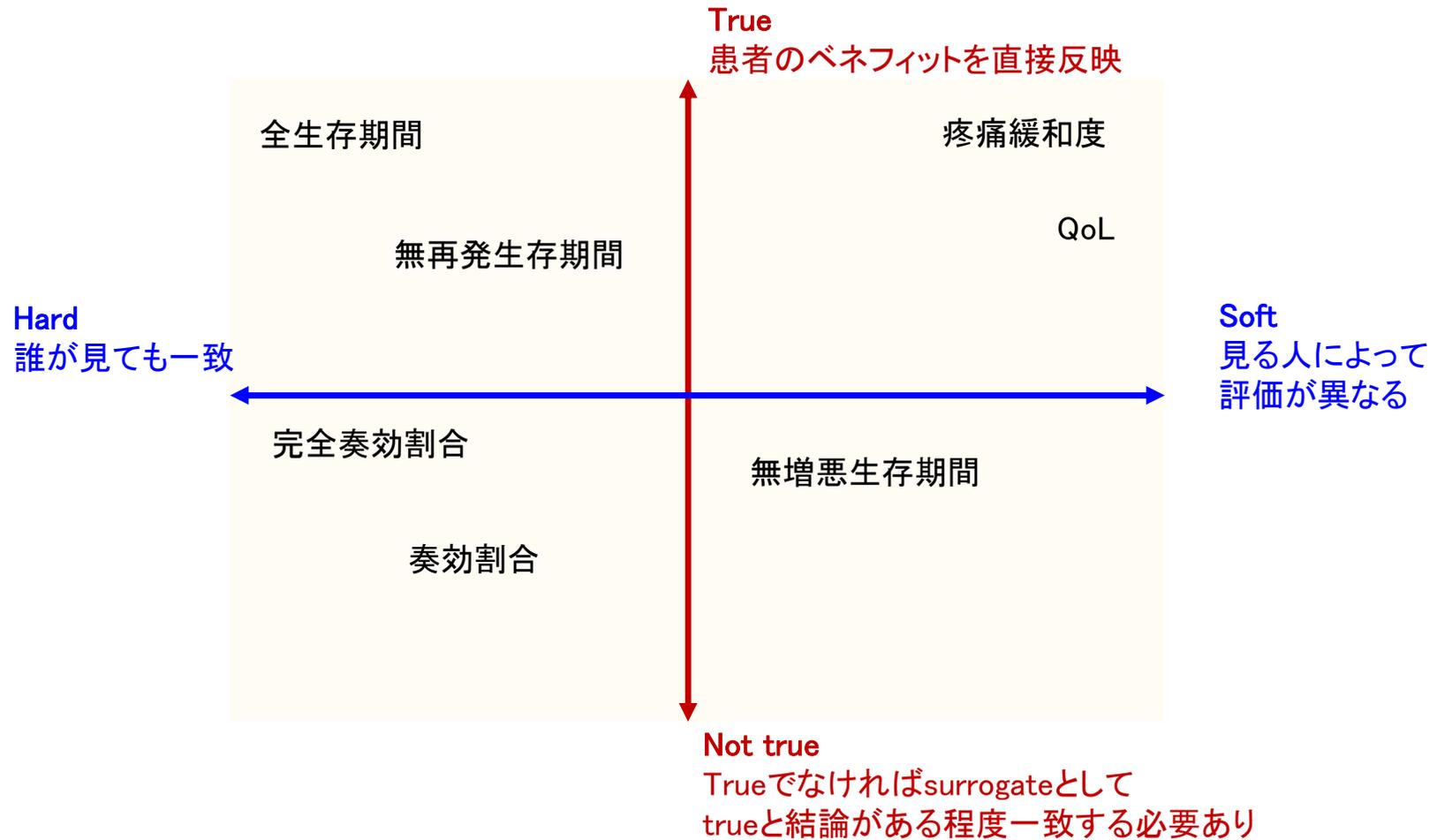
➤ ハードなエンドポイント

- ・ 誰が見ても評価が一致、何回見ても一致

➤ ソフトなエンドポイント

- ・ 見る人によって評価が異なる、時々で評価が違う

エンドポイントの種類



試験の相によってエンドポイントは変わる

■ 第I相試験

- 安全性を見ると同時に、第II相試験での用法を決める
- 典型的なprimary endpointは毒性(MTD、DLT)

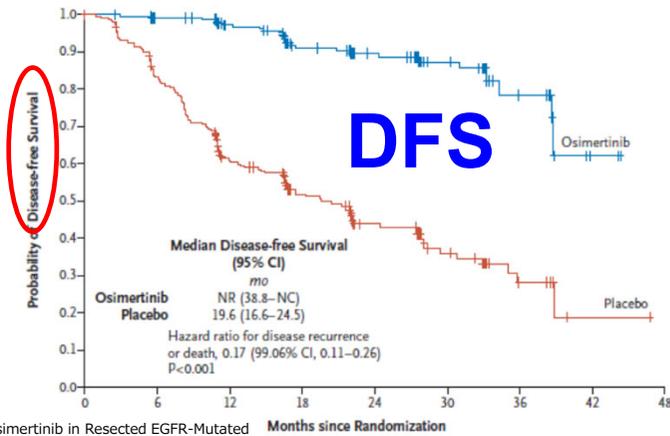
■ 第II相試験

- 第III相試験へ進める価値があるかどうかを決めたい(有効性のスクリーニング)
- たくさんある候補から効率的・迅速に選びたい
- 典型的なprimary endpointは奏効割合

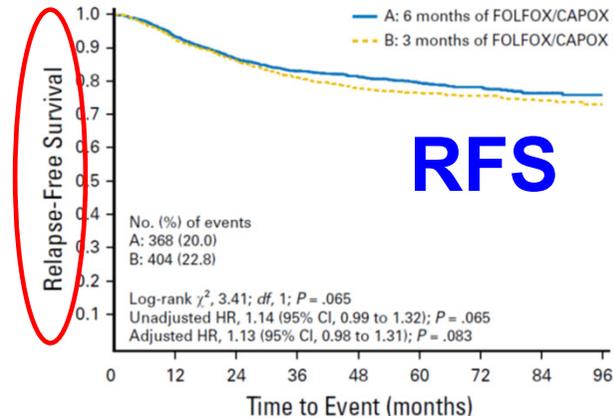
■ 第III相試験

- 新たな標準治療となり得るかどうかを最終決定
- TrueかつHardなエンドポイントで決着をつけたい
- 典型的なprimary endpointは全生存期間

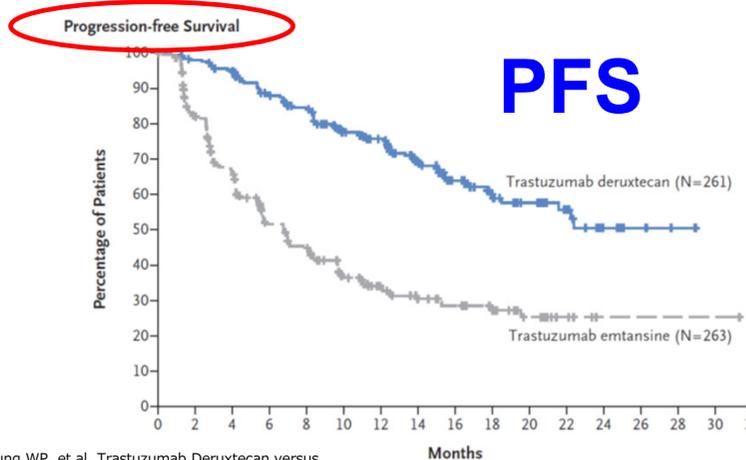
色々なtime-to-event型エンドポイント



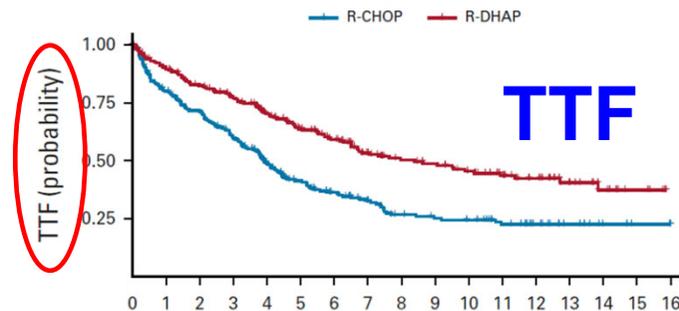
Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2020; 383(18): 1711-23.



Sobrero A, Lonardi S, Rosati G, et al. FOLFOX or CAPOX in Stage II to III Colon Cancer: Efficacy Results of the Italian Three or Six Colon Adjuvant Trial. J Clin Oncol. 2018; 36(15): 1478-85.



Cortes J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. N Engl J Med. 2022; 386:1143-54.



Hermine O, Jiang L, Walewski J, et al. High-Dose Cytarabine and Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma: Long-Term Follow-Up of the Randomized Mantle Cell Lymphoma Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. J Clin Oncol. 2023; 41(3):479-84.

何が違うか・・・？

Time-to-event型エンドポイントの定義

エンドポイント		イベント(いずれか早いもの)		
OS	全生存期間 Overall survival	あらゆる死亡		
PFS	無増悪生存期間 Progression-free survival	あらゆる死亡	増悪	
RFS	無再発生存期間 Relapse-free survival	あらゆる死亡	再発	
DFS	無病生存期間 Disease-free survival	あらゆる死亡	再発	二次がん
TTF	治療成功期間 Time to Treatment Failure	あらゆる死亡	増悪	治療中止

登録時に担癌状態

登録時に担癌状態ではない

二次がんが問題となるような
予後良好な疾患

サンプルサイズ設定：試験結果の判断規準

■ サンプルサイズ計算は試験結果の判断規準そのもの

STATISTICAL ANALYSIS

We determined that the enrollment of 1100 patients (with 470 deaths) would provide a power of at least 80% to detect a 25% lower hazard of death in the enzalutamide group than in the standard-care group (hazard ratio, 0.75), with a two-sided type I error rate of 0.05. In these calculations, we assumed a 3-year survival rate of 65% in the standard-care group on the basis of two previous studies of enzalutamide in men with metastatic, castration-resistant prostate cancer.^{15,16} Protocol versions 1 and 2 called for

Primary endpoint: 全生存期間

ハザード比: 0.75 (死亡リスクの25%減少)

両側有意水準: 5%

検出力: 80%

標準治療群の3年生存割合: 65%

↓↓↓

予定登録数: 1,100例 (470イベント)

試験治療の真のハザード比に0.75の上乗せがあれば、
1,100例集積した際にちょうど $p < 0.05$ になる

サンプルサイズ設定：試験結果の判断規準

■ サンプルサイズ計算は試験結果の判断規準そのもの

STATISTICAL ANALYSIS

We determined that the enrollment of 1100 patients (with 470 deaths) would provide a power of at least 80% to detect a 25% lower hazard of death in the enzalutamide group than in the standard-care group (hazard ratio, 0.75), with a two-sided type I error rate of 0.05. In these calculations, we assumed a 3-year survival rate of 65% in the standard-care group on the basis of two previous studies of enzalutamide in men with metastatic, castration-resistant prostate cancer.^{15,16} Protocol versions 1 and 2 called for

Primary endpoint: 全生存期間

ハザード比: 0.75 (死亡リスクの25%減少)

両側有意水準: 5%

検出力: 80%

標準治療群の3年生存割合: 65%

↓↓↓

予定登録数: 1,100例 (470イベント)

試験治療の真のハザード比に0.75の上乗せがあれば、1,100例集積した際にちょうど $p < 0.05$ になる

RESULTS

A total of 1125 men underwent randomization; the median follow-up was 34 months. There were 102 deaths in the enzalutamide group and 143 deaths in the standard-care group (hazard ratio, 0.67; 95% confidence interval [CI], 0.52 to 0.86; $P=0.002$). Kaplan–Meier estimates of overall survival at 3 years were 80% (based on 94 events) in the enzalutamide group and 72% (based on 130 events) in the standard-care group.

実際には1,125例が登録されて、ハザード比は0.67だった

$p=0.002$ (有意水準の5%を下回るのでpositive)

95%信頼区間: 0.52–0.86 (信頼区間上限が1を下回るのでpositive)

Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate. N Engl J Med. 2019; 381: 121-31.

論文の読み方の基礎

- PICOのフレームワークを押さえよう
 - Patient 対象、Intervention 試験治療、Control 標準治療、Outcome エンドポイント/判断基準
- 臨床試験は比較である
 - 比べる相手は常に「標準治療」
- エンドポイントとは「ものさし」である
 - TrueとSurrogate、HardとSoft
 - 試験の相や目的で最適なエンドポイントは異なる
- サンプルサイズ計算は試験結果の判断規準そのもの
 - どうすればその試験がpositiveになるかのルールを統計学的記述から読み取ろう

論文の構成と読み方のコツ



論文の構造

- 標準的なフォーマット IMRAD: Introduction, Methods, Results, and Discussion
 - Introduction (背景)
 - なぜこの研究を行ったのか
 - 仮説や目的は何だったのか
 - Methods (方法)
 - 何をしたのか
 - Results (結果)
 - 何を見つけたのか
 - Discussion (考察)
 - 結果の意義は何か
- その他の重要なパート
 - Title (題)
 - 短い言葉で論文の内容を十分に表す。読者を惹きつけ、覚えやすいタイトルが良い
 - Abstract (抄録)
 - 研究の内容や重要な結果を読者に最初に伝える(論文の広告塔)

TitleとAbstract

■ Title

- 研究のmajor findingsや研究の種類がひとめでわかる
 - Acute increase in XX pressure revealed by YY sonography
 - Randomized phase II trial for ZZ cancer

■ Abstract

- 論文の要約
 - Introduction
 - Rationale for study (1-2文)
 - Hypothesis/ purpose statement(1文)
 - Methods (1-3文)
 - Results (3-4文)
 - Conclusions (1-2文)
- Abstractで概要を掴み、その後の本文を読むかどうかを決める

Introductionとは？

- Introduction (背景) は読み手に以下を伝えるパート
 - なぜ研究が行われたのか？ → 論文の **WHY?** にあたる
 - 仮説や目的は何か？
 - 優れた背景は、研究が重要性やエキサイティングな内容であることを読者に伝え、読者に論文を読み進める意欲をかき立てる
- 一般的な広い話題から特定の具体的な内容に絞っていく (漏斗型)
 - 既知のこと Known
 - 未知のこと Unknown
 - Gap in Knowledge (研究で解明すべき内容)
 - 仮説 (Hypothesis) や目的 (Purpose)

Methodsとは？

- Clinical questionに答えるために、何を行ったのかを説明
 - 論文のHOW?にあたる部分
 - Methods(方法)はResult(結果)に次いで重要なセクション
 - Methods(方法)を読んで、同じ研究を繰り返すことが出来る詳細な内容が必要
 - 研究のタイプによって書き方が異なる。例:基礎・臨床・前向き・後ろ向き
- 介入研究での典型的なMethodsの記載
 - 適格規準(どのような患者を組み入れたか?)
 - 治療方法(用量・用法や、治療変更基準)
 - ランダム化や盲検の方法
 - 統計学的記述(エンドポイントの定義や、サンプルサイズ設定の根拠)
 - 要はPICOの詳細を記述するパート
 - 再現性、正確性を担保するため、最近では試験のプロトコールをsupplement fileに付けることを求められる場合も

Resultsとは？

- **どんな結果が得られたのか？**
 - 研究で得られた結果 (**What?**) を端的に説明
 - Methodsに記載した各エンドポイントの結果を報告
 - 研究の方法や結果の解釈は原則記載しない
 - 数値の正確性は、複数名で、繰り返し確認を
 - 図表を用いる
 - 典型的なfigure, tableの構成は決まっている(後述)
 - 図表の数字は、本文では極力繰り返さない
 - メインの結果以外はsupplement fileに含める。
 - 複数の疑問に答える結果が得られた場合、別の論文で発表することを考慮
 - 複数の疑問について書くと、読み手が混乱する

Results: 典型的なfigure, tableの構成

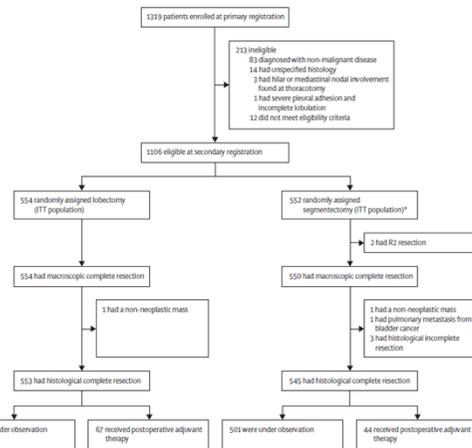


Fig. 1 CONSORT diagram

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics at Baseline.*

Characteristic	Lenvatinib plus Pembrolizumab (N=532)	Lenvatinib plus Everolimus (N=532)	Sunitinib (N=532)
Median age (range) — yr†	64 (34-88)	62 (32-86)	61 (29-82)
Age <65 yr — no. (%)	194 (36.5)	201 (37.8)	225 (42.3)
Sex — no. (%)			
Male	255 (48.1)	266 (49.8)	275 (51.7)
Female	100 (18.8)	91 (17.1)	82 (15.4)
Geographic region — no. (%)			
Western Europe or North America	198 (37.2)	200 (37.6)	199 (37.4)
Rest of the world	157 (29.5)	157 (29.5)	158 (29.8)
Karnofsky performance status score — no. (%)‡			
100-90	295 (55.5)	286 (53.8)	294 (55.3)
80-70	60 (11.3)	70 (13.1)	62 (11.6)
MSKCC prognostic risk group — no. (%)§			
Favorable	96 (18.0)	98 (18.4)	97 (18.2)
Intermediate	227 (42.7)	227 (42.7)	228 (42.9)
Poor	32 (6.0)	32 (6.0)	32 (6.0)
IMDC prognostic risk group — no. (%)¶			
Favorable	110 (20.7)	114 (21.5)	124 (23.3)
Intermediate	210 (39.5)	195 (36.5)	192 (36.1)
Poor	33 (6.2)	42 (7.9)	37 (6.9)
Could not be evaluated	2 (0.4)	6 (1.1)	4 (0.8)
Sarcomatoid features — no. (%)	28 (5.3)	24 (4.5)	21 (3.9)
PD-L1 combined positive score — no. (%)**			
≥1	107 (20.1)	116 (21.8)	119 (22.4)
<1	112 (21.1)	118 (22.2)	103 (19.3)
Not available	136 (25.6)	123 (23.1)	135 (25.3)
No. of metastatic organs or sites — no. (%)‡‡			
1	97 (18.2)	125 (23.5)	108 (20.3)
≥2	254 (47.9)	229 (43.1)	246 (46.3)
Site of metastasis — no. (%)**			
Lung	249 (46.8)	245 (46.1)	239 (44.9)
Lymph node	170 (32.0)	163 (30.6)	159 (29.9)
Bone	85 (15.9)	86 (16.1)	97 (18.2)
Liver	60 (11.3)	62 (11.6)	61 (11.5)
Previous reoperation — no. (%)	262 (49.1)	260 (48.9)	275 (51.7)

Table. 1 Patient Characteristics

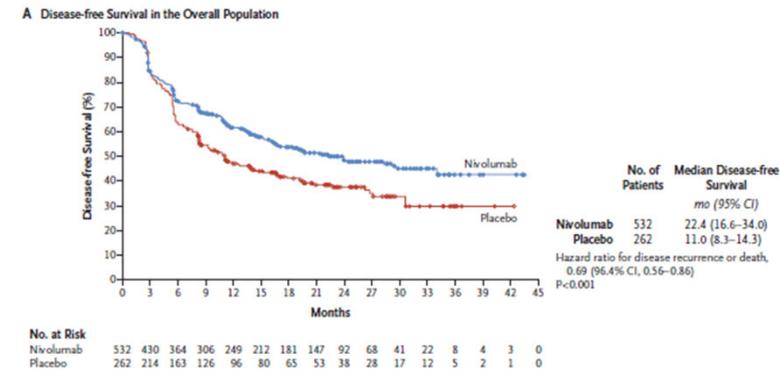


Fig. 2 Survival data (primary endpoint)

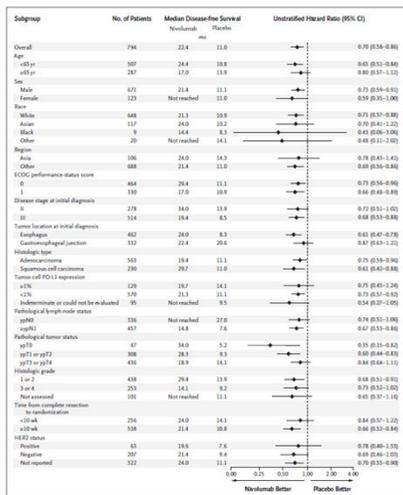


Table. 2 Subgroup analyses (Forest plot)

Table 2. Adverse Events in the Safety Population.*

Event	Nivolumab (N = 532)		Placebo (N = 260)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	number of patients with event (percent)			
Any adverse event†	510 (96)	183 (34)	243 (93)	84 (32)
Serious adverse event	158 (30)	107 (20)	78 (30)	53 (20)
Adverse event leading to discontinuation of trial regimen	68 (13)	38 (7)	20 (8)	16 (6)
Any adverse event related to nivolumab or placebo‡	376 (71)	71 (13)	119 (46)	15 (6)
Serious adverse event related to nivolumab or placebo‡	40 (8)	29 (5)	7 (3)	3 (1)
Related adverse event leading to discontinuation of trial regimen‡	48 (9)	26 (5)	8 (3)	7 (3)
Adverse event related to nivolumab or placebo in ≥5% of patients in either group‡				
Fatigue	90 (17)	6 (1)	29 (11)	1 (<1)
Diarrhea	88 (17)	2 (<1)	39 (15)	2 (<1)
Pruritus	53 (10)	2 (<1)	9 (3)	0
Rash	52 (10)	4 (<1)	10 (4)	1 (<1)
Hypothyroidism	50 (9)	0	4 (2)	0
Nausea	47 (9)	0	13 (5)	0
Hypertension	35 (7)	0	1 (<1)	0
Arthralgia	30 (6)	1 (<1)	4 (2)	0
Increase in AST level	29 (5)	2 (<1)	10 (4)	0
Asthenia	28 (5)	0	4 (2)	0
Decreased appetite	26 (5)	0	5 (2)	0

Table. 3 Safety data

Discussionとは？

■ 結果が何を意味するのか記載する(So what?)

- 読者に研究結果やその位置づけを正しく理解させる(=誤解させない)

■ 構成例:

- 研究の主な結果に関する結論や解釈から始める
- 結果の解釈、結果どうしの関係
- 研究結果と過去の文献との適合性
- 研究結果の新規性や強み
- 結果が臨床現場にどう影響するか
- 研究のLimitation(限界)
- 最後に(あるいは別セクションで)研究全体のConclusion(結論)を記載

パラグラフライティングになっている
(1パラグラフ 1トピック)

Conclusion

■ Conclusionに含む内容

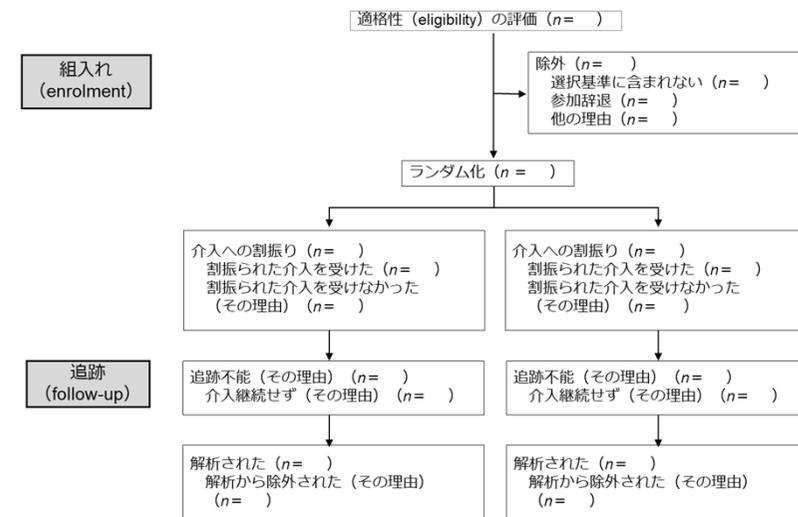
- 包括的で明確な結論 (conclusion) を書く
 - Clinical questionに対応したSo what?を一文で書き下す
 - 結果の利用や応用範囲を示す
- 簡単に今後の研究の方向性を書く
- 結果が与える影響を断言することは慎重に
 - 例:「これで標準治療が変わる」
 - 著者だけで判断することではないため、一般的には良くないとされる。

参考: CONSORT声明

■ 臨床試験報告の標準的な基準

- 世界中の医学雑誌で投稿規定に取り入れられている
- CONSORT 2010声明はRCTの報告に用いられ、チェックリストとフローチャートがある
 - RCTの論文はほぼこの形式なので、読みやすい(オリジナリティは不要)
 - 観察研究にはSTROBE声明あり

サブトピック	項目番号	チェックリスト項目
タイトル・抄録	1a	タイトルにランダム化比較試験であることを記載。
	1b	試験デザイン (trial design), 方法 (method), 結果 (result), 結論 (conclusion) の構造化抄録
はじめに (Introduction)		
背景・目的 (Background and Objective)	2a	科学的背景と論拠 (rationale) の説明。
	2b	特定の目的または仮説 (hypothesis)。
方法 (Method)		
試験デザイン (Trial Design)	3a	試験デザインの記述 (並行群間, 要因分析など), 割付け比を含む。
	3b	試験開始後の方法上の重要な変更 (適格基準 eligibility criteriaなど) とその理由。
参加者 (Participant)	4a	参加者の適格基準 (eligibility criteria)。
	4b	データが収集されたセッティング (setting) と場所。
介入 (Intervention)	5	再現可能となるような詳細な各群の介入。実際にいつどのように実施されたかを含む。
アウトカム (Outcome)	6a	事前に特定され明確に定義された主要・副次的アウトカム評価項目。いつどのように評価されたかを含む。
	6b	試験開始後のアウトカムの変更とその理由。
症例数 (Sample size)	7a	どのように目標症例数が決められたか。
	7b	あてはまる場合には、中間解析と中止基準の説明。
ランダム化 (Randomization)		
- 順番の作成	8a	割振り (allocation) 順番を作成 (generate) した方法。
	8b	割振りのタイプ・制限の詳細 (ブロック化, ブロックサイズなど)。
- 割振りの隠蔽機構	9	ランダム割振り順番の実施に用いられた機構 (番号付き容器など), 各群の割付けが終了するまで割振り順番が隠蔽されていたかどうかの記述。
- 実施	10	誰が割振り順番を作成したか, 誰が参加者を招入 (enrollment) したか, 誰が参加者を各群に割付けた (assign) か。
- ブラインディング	11a	ブラインド化されていた場合, 介入に割付け後, 誰がどのようにブラインドかされていたか (参加者, 介入実施者, アウトカムの評価者など)。
	11b	関連する場合, 介入の類似性の記述。
統計的手法	12a	主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計的手法。
	12b	サブグループ解析や調整解析のような追加的解析の手法。



まとめ

■ 典型的な論文と読み方のコツ

- 各パートの典型的な書き方を知れば読むのが楽に
 - Abstract, Introduction, Methods, Results, Discussion, Conclusion
- その研究のClinical questionは、AbstractとIntroductionの最後のパラグラフから把握
- MethodsはPICOの要約
 - 統計学的パートを読み飛ばさない(結果の善し悪しの判断規準)
- Resultsはメインディッシュ
 - 客観的な数字に着目
 - 図表がメイン、図表の数字は本文では極力繰り返さない
- Discussionは結果の解釈や他試験との整合性
 - パラグラフの冒頭でトピックを掴むと速く読める

Thank you for your kind attention !!