

「第5回CRCのためのがん臨床試験セミナー
～実務で使える基礎知識～」
2013/10/5

がん臨床試験のプロトコール

Key words：試験デザイン、エンドポイント



日本臨床試験研究会 がん専門CRP認定制度WG
ノバルティス ファーマ株式会社 オンコロジー開発統括部
齋藤裕子



今日のお話

■ 試験デザインとエンドポイント

- エンドポイントとは
- 真のエンドポイントと代替エンドポイント
- Time-to-event エンドポイント
- その他のエンドポイント
- エンドポイント別 試験結果の例
- 各相における試験デザインとエンドポイント

■ プロトコール

- 背景、目的、及びがん臨床試験で特徴的な項について



エンドポイントとは

- 「end（終わり）」の「point（点）」、つまり「終点」「ゴール」「目標」などの意味、「目的」の意味でも使用される
- 臨床研究/臨床試験においては、評価項目、“outcome measure”（結果を測る尺度）の意味で用いられる
- 正確性、精度、再現性、反応性など適切な規準を満たすものを用いる



真のエンドポイントと代替エンドポイント

疾患	真のエンドポイント	代替エンドポイント
がん	生存期間、生存割合等	無増悪生存期間（時に真のエンドポイント） 腫瘍縮小効果等
糖尿病	糖尿病による合併症の発症割合等	HbA1cの低下（例：7%以下になった被験者の割合）等
心筋梗塞	心血管イベントの発症割合等	血圧値、血清脂質の低下等



Time-to-event エンドポイント

全生存期間
(overall survival :
OS)

- ・登録日/ランダム割付日等の起算日から、あらゆる原因による死亡日までの期間

無増悪生存期間
(progression-free
survival : PFS)

- ・登録日/ランダム割付日等の起算日から、**増悪と判断された日**またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間

無再発生存期
(relapse-free
survival : RFS)

- ・登録日/ランダム割付日等の起算日から、**再発と判断された日**またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間



無病生存期間
(disease-free
survival : DFS)

- ・登録日/ランダム割付日等の起算日から、**再発と判断された日、二次がんの診断、**またはあらゆる原因による死亡日のうち、もっとも早いものまでの期間

治療成功期間
(time-to-
treatment-
failure : TTF)

- ・登録日/ランダム割付日等の起算日から、**増悪と判断された日、**あらゆる原因による死亡日、**プロトコル治療完了以前の****プロトコル治療中止日**のうち、もっとも早いものまでの期間



その他のエンドポイント

- 奏効率（割合）（Response rate：RR）
 - 全適格例のうち、最良総合効果がCR、PR のいずれかである患者の割合
 - 奏効割合をprimary endpoint とする第II 相試験では、通常「測定可能病変を有する」ことを適格規準とする
- 有害事象発生割合
 - 全治療例を分母とし、特定の有害事象（毒性）についてそれぞれCTCAEで評価し、Grade別 の頻度やGrade3-4の頻度を（群別に）求めるなど
- QOL, QALY等

第2相試験の結果：奏効率

図9 ■日本のフェーズ2試験（JO22997試験）：73人の評価可能な患者における奏効率

奏効	独立審査委員会による評価	試験担当医師による評価
奏効率、% (95%信頼区間)	38.4 (28.8-48.6)	28.8 (20.2-38.7)
完全奏効、n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
部分奏効、n (%)	28 (38.4)	21 (28.8)
安定状態、n (%)	20 (27.4)	33 (45.2)
進行、n (%)	22* (30.1)	16* (21.9)
評価不能、n (%)	3 (4.1)	3 (4.1)
臨床的有效率、(%) (95%信頼区間)	45.2 (33.5-57.3)	45.2 (33.5-57.3)

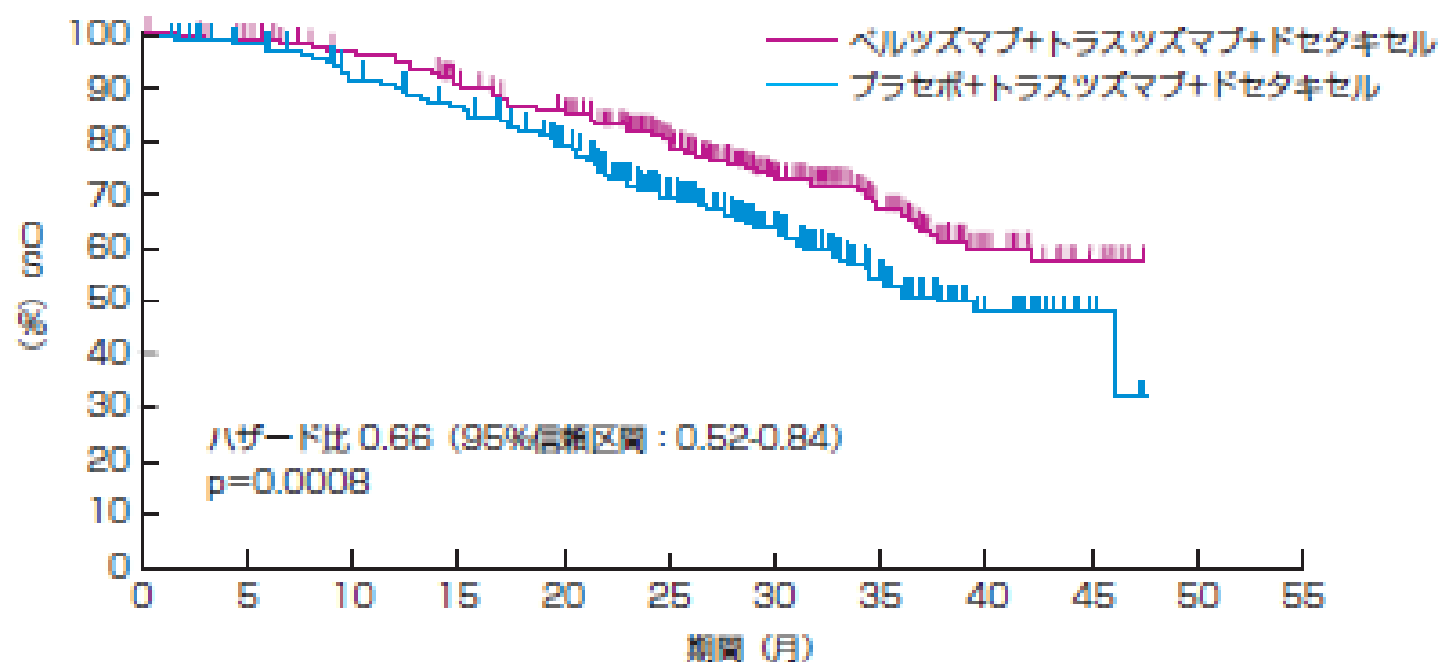
*標的病変を伴わない1人を含む

臨床的有效率：完全奏効＋部分奏効＋24週以上継続する安定状態

(高橋俊二氏発表より)

第3相試験の結果：生存期間 (OS)

図6 ■ CLEOPATRA試験：OS



Number at risk

ベルツズマブ	402	387	371	342	317	230	143	84	33	9	0	0
プラセボ	406	383	350	324	285	198	128	67	22	4	0	0

(Sandra M Swain, et al. Lancet Oncol 2013 ; 14 : 461-71)

有害事象に関する結果

図11 ■ J022997試験：有害事象

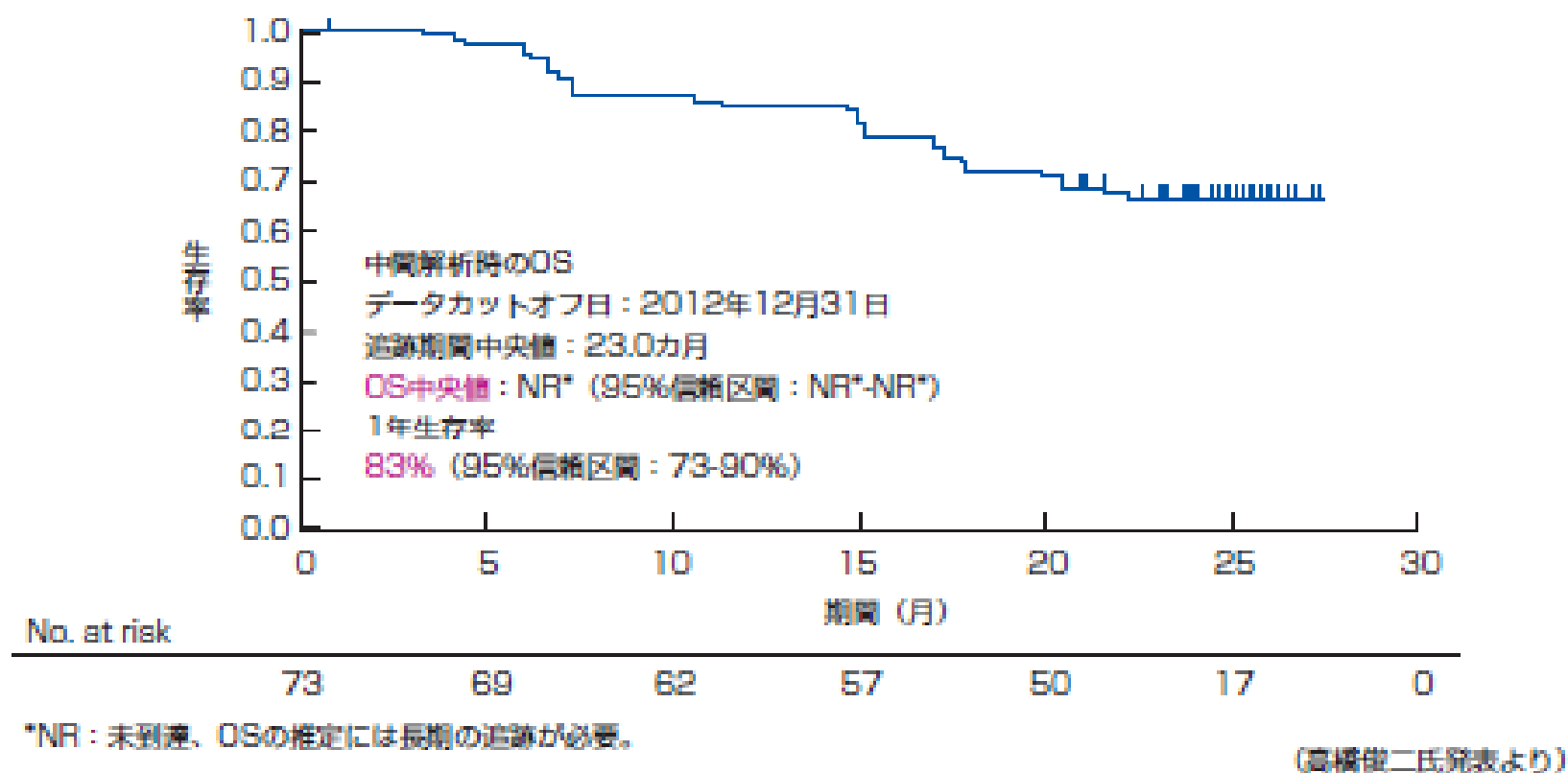
20%（全グレード）または>5%（グレード3）に発現した有害事象

有害事象、n (%)	全グレード	グレード3	グレード4
すべての有害事象	70 (95.9)	39 (53.4)	6 (8.2)
悪心	32 (43.8)		
鼻出血	30 (41.1)		
発熱	26 (35.6)		
鼻咽頭炎	24 (32.9)		
倦怠感	23 (31.5)		
食欲不振	22 (30.1)	2 (2.7)	
嘔吐	14 (19.2)	4 (5.5)	
血小板減少	20 (27.4)	11 (15.1)	5 (6.8)
AST上昇	15 (20.5)	10 (13.7)	
ALT上昇	8 (11.0)	6 (8.2)	

（高橋俊二氏発表より）

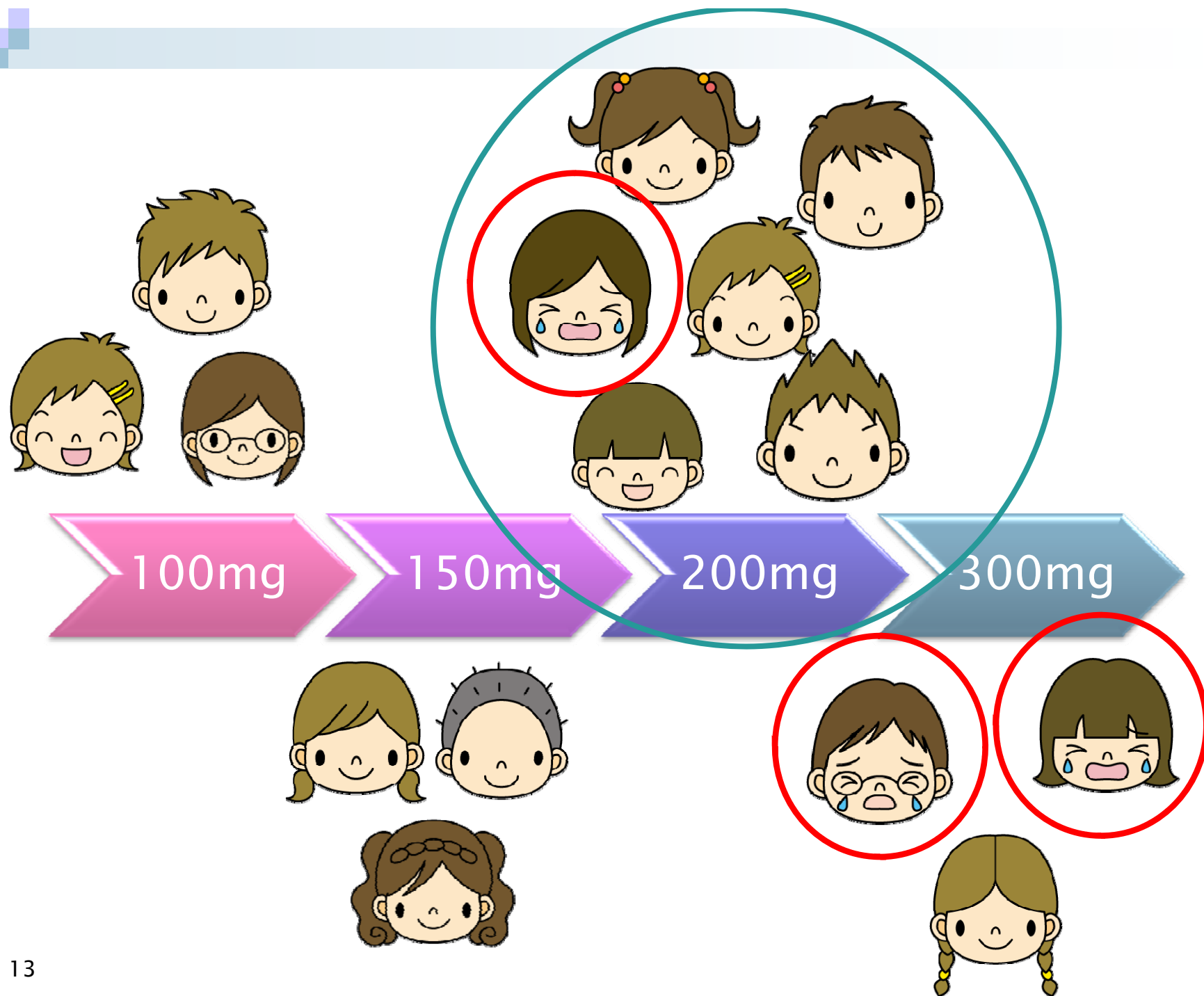
おまけ

図10 ■ JO22997試験：Kaplan-Meier曲線 (OS)



第1相試験

	通常の薬剤	抗悪性腫瘍薬
人（ヒト）に初めて投与、安全性・薬物動態の確認		
対象	健康ボランティア （一般的には男性）	がん患者
目的	・薬物動態 ・用量反応関係 ・安全性等の確認	・薬物動態 ・最大耐用量（MTD） ⇒至適投与量（RD/RPh2D） ・安全性等の確認
試験デザイン	3用量以上	3-6例コホート 用量漸増 （最近はCRMも増加）
エンドポイント	薬物動態パラメータ 有害事象	薬物動態パラメータ 有害事象 用量制限毒性（DLT）





P1 終了時にわかること

- ・投与可能な用量
- ・薬物動態

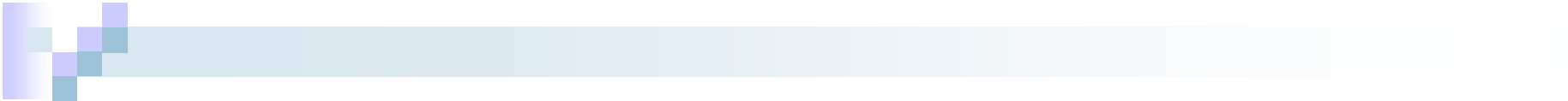
P1 終了時にわからないこと

- ・その物質は治療薬になり得るか（有効性）



第2相試験

	通常の薬剤	抗悪性腫瘍薬
患者さんへの投与、瀬踏み的な有効性の確認		
対象	比較的少数の患者さん	比較的少数のがん患者さん (通常、がん腫・進行度等を特定)
目的	用法用量の設定 (例:1日1回朝食前) 有効性・安全性の確認 (瀬踏み的)	有効性・安全性の確認 (瀬踏み的) (有効性については、通常「腫瘍縮小 効果」の有無で確認)
試験デザイン	規定した用法用量に おける有効性確認	RD (RPh2D)での有効性確認 ランダム化用量設定試験
エンドポイント	対象疾患・治療法等に よる	奏効率 (奏効割合) ; 有効性の代替 エンドポイント



P2終了時にわかること

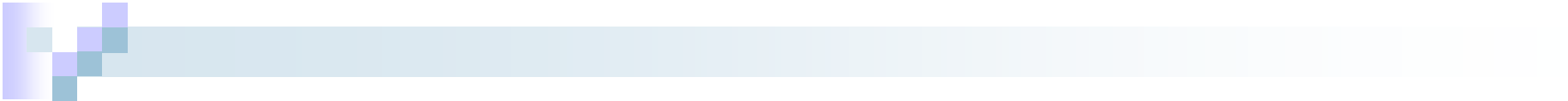
- ・最適な投与方法
- ・有効性と投与可能な用量

P2終了時にわからないこと

- ・その結果がより長期、より多くの患者さんに当てはまるか

第3相試験

	通常の薬剤	抗悪性腫瘍薬
標準治療との比較による有効性の検証		
対象	比較的多数の患者さん	比較的多数のがん患者さん (通常、がん腫・進行度等を特定)
目的	標準治療あるいはプラセボとの比較による有効性の検証	標準治療あるいはプラセボとの比較による有効性の検証 安全性の検討
試験デザイン	(二重盲検) ランダム化比較試験	(二重盲検) ランダム化比較試験
エンドポイント	対象疾患・治療法等による	OS、PFS、RFSなど；有効性の真のエンドポイント 副次的エンドポイントとして、QOLやバイオマーカーなど



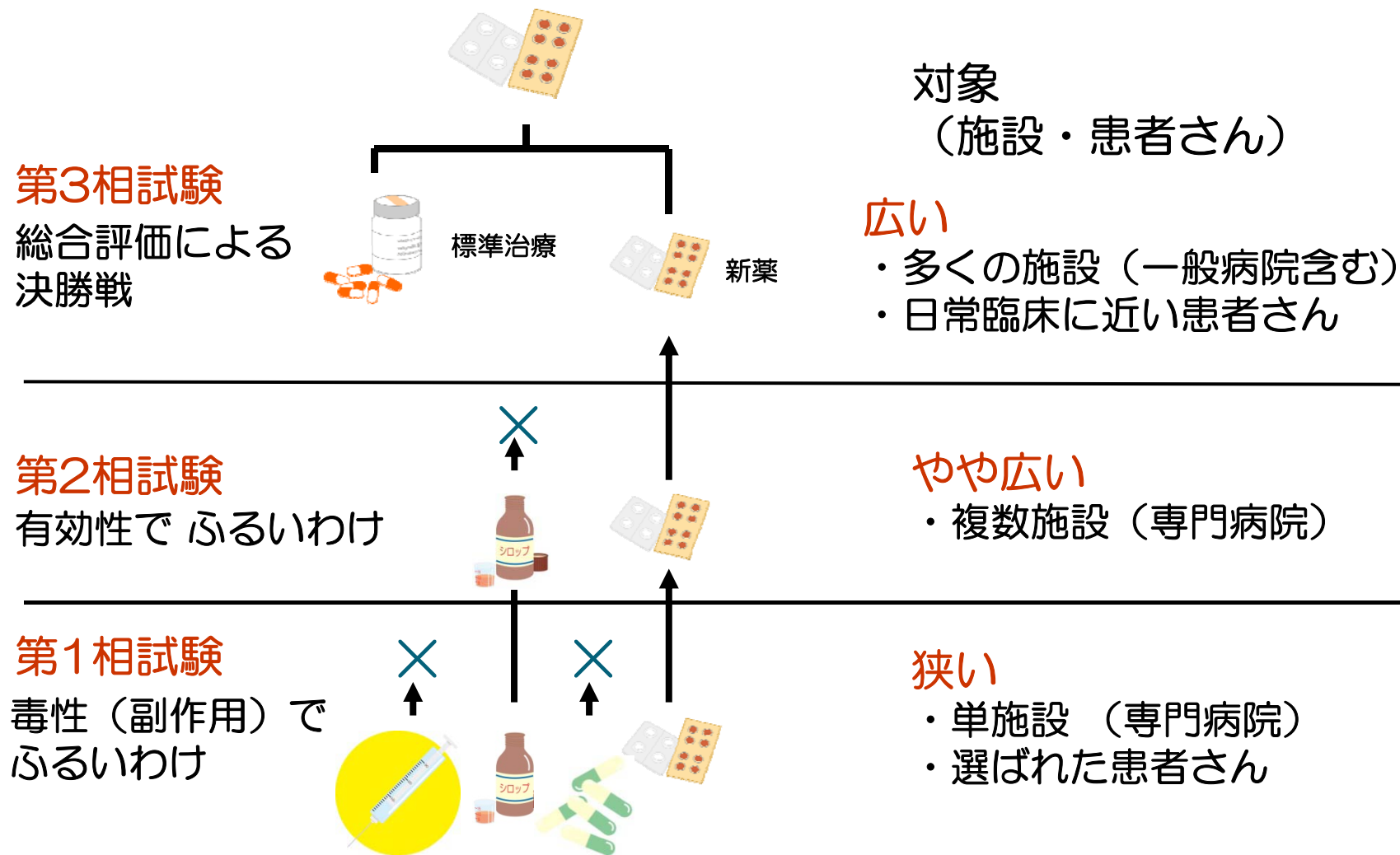
P3終了時にわかること

- ・ 実臨床に近い状況における、
ベネフィット/リスク比

P3終了時にわからないこと

- ・ 小児、高齢者、腎障害等の合併症を有する
患者で使用した時の有効性、安全性など

抗がん剤の臨床試験の流れ



Modified from the presentation by Dr. H. Fukuda



プロトコールとは

■臨床試験実施計画書

- 1) その試験を行う価値があるかどうかの判断材料となる「試験の意義を示す記述」（声明文的側面）
 - 2) 試験を行う際の「実施手順」（マニュアル的側面）
- プロトコールは第三者（IRB、倫理審査委員会等）による審査の対象となる資料であり、研究者・臨床研究専門職等の実施マニュアルでもある
 - どのような「対象」にどのような「治療」を行い、どのように「評価」するのか、及びその妥当性を記載



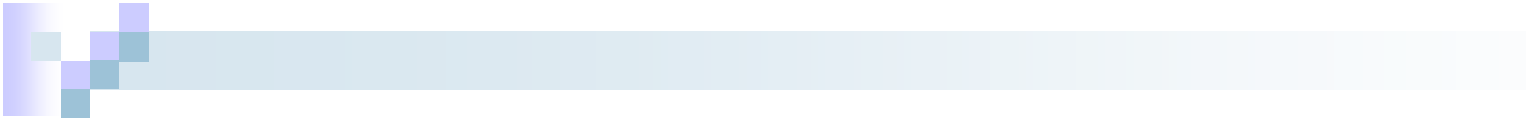
プロトコルの記載事項

- 省令 GCP 第7条（要約）
 1. 治験依頼者の氏名及び住所
 - （2. 業務受託者の氏名、住所及び当該委託業務の範囲）
 3. 実施医療機関の名称及び所在地
 4. 治験責任医師の氏名及び職名
 5. 治験の目的
 6. 被験薬の概要
 7. 治験の方法
 8. 被験者の選定に関する事項
 9. 原資料の閲覧に関する事項
 10. 記録（データを含む。）の保存に関する事項
 - （11. 治験調整医師の氏名及び職名）
 - （12. 治験調整委員会の構成医師の氏名及び職名）
 - （13. 効果安全性評価委員会の設置について）



■ ICH-GCP

1. General Information
2. Background Information
3. Trial Objectives and Purpose
4. Trial Design
5. Selection and Withdrawal of Subjects
6. Treatment of Subjects
7. Assessment of Efficacy
8. Assessment of Safety
9. Statistics
10. Direct Access to Source Data/Documents
11. Quality Control and Quality Assurance
12. Ethics
13. Data Handling and Record Keeping
14. Financing and Insurance
15. Publication Policy
16. Supplements



背景

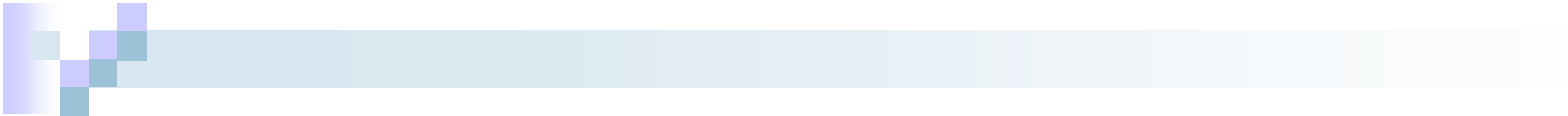
□ 研究者、試験依頼者

いかにその研究が重要/必要であるか、その研究によってどのような成果が得られ社会に貢献し得るか（医療の進歩に役立つか、将来の患者に役立つか）その研究を行うことの妥当性を主張（記載）する

□ IRB

その研究を行う価値があるかどうか、被験者/患者の安全や権利は守られるかを判断する

実施する価値のない研究は非倫理的である。それは、いかに倫理的な手順を踏んで実施しても、である。



試験実施の「理論的根拠 (rationale)」を理解する

なぜその薬剤/治療法を開発する必要があるのか

現在の治療法の限界や短所は何か

それに対して、新薬/新治療法の特徴は何か、なぜ有望と
考えたのか

被験薬の非臨床及び臨床試験の成績

類約の過去の報告等、被験薬の使用に伴うリスク

及び関連するデータなど

もし書かれていない、あるいは理解できなかったら？

研究責任者や試験依頼者に質問してみましょう！

研究は意義があつてこそ、その実施が正当化される。

意義のない研究の実施は、倫理的に認められない。

- 
- よく読んで理解することで、説明文書の作成時や患者さんへの説明時に
 - 試験実施の意義
 - その試験で評価する薬剤の作用機序や薬剤/治療法について、期待される効果と予想される副作用を十分説明することができるようになる
 - ✓ 治験薬概要書も参照



- 自分のモチベーションの維持・向上
 - 自分が行っている日々の業務が医療水準の向上につながるものであるということを実感でき、やり甲斐をもって真摯に業務にあたることができるようになる
 - 意義のある研究は、期待をもたせてくれるもの



目的

- 当該試験によって明らかにしたいこと、
回答を得たい research question を理解する
- 例：検証的試験（第3相試験）の場合
 - 試験デザインの概略
 - 検証しようとする仮説
 - エンドポイント（endpoint；評価項目）

例：進行・再発非小細胞肺癌患者に対するX療法の
臨床的有用性を標準治療であるY療法とのランダム化
比較により評価すること

Primary endpointは、無増悪生存期間

Secondary endpointは、全生存期間、有害事象発現割合

- 
- 十分理解しておくことで、臨床試験をマネジメントする際の留意点や、トラブルに直面した際にどう対応したら良いかがわかるようになる
 - 例：無増悪生存期間（PFS）を見ることが primary endpoint の試験
 - 業務多忙で仕事に優先順位をつける必要がある時、腫瘍評価のための画像検査のスケジュール管理を優先する 等
 - 患者が試験治療の中止を希望した場合、できる限り腫瘍評価は継続させていただけるよう依頼する 等



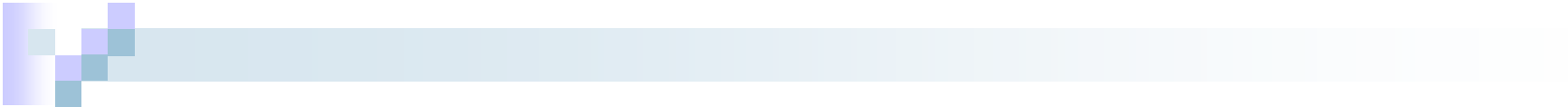
対象

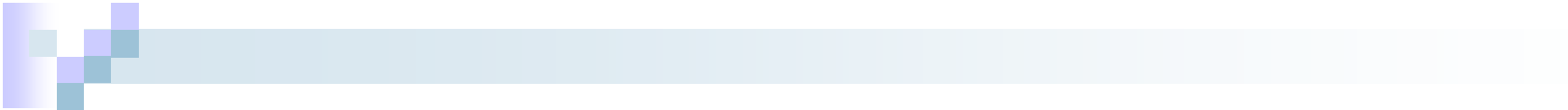
組み入れ規準（inclusion criteria）

- ・ 治療法の有効性が示された場合にその治療を適用することが妥当とみなせる対象集団を規定
- ・ 一般化可能性（generalizability）に関連

除外規準（exclusion criteria）

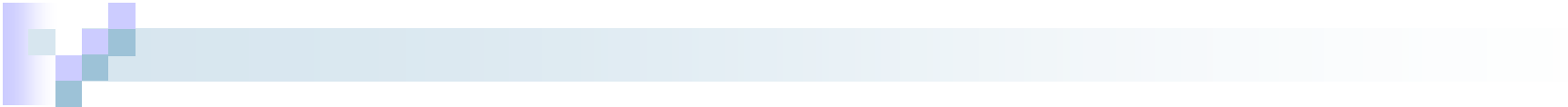
- ・ 適格規準で示される対象集団には属するが、
 - 試験に組み入れることが倫理的でない
 - 試験で必要な有効性・安全性の評価に影響を及ぼすと判断される対象を除外する条件を規定

- 
- がん臨床試験に特徴的な組み入れ規準
 - 組織学的（細胞学的）確定診断
 - 疾患の進行度
 - ステージ分類（TNM分類等）が用いられることが多い
 - 標的病変の有無
 - 第2相試験（primary endpoint が腫瘍縮小効果の場合）では必須のことが多い
 - 前治療の規定



■ 前治療に関する規定

- 予後や治療へのresponse が異なるために当該疾患に対する既治療例を除く
- 抗癌剤の蓄積毒性を考慮し、当該疾患に限らず他のがん腫に対する既治療例も除く



治療

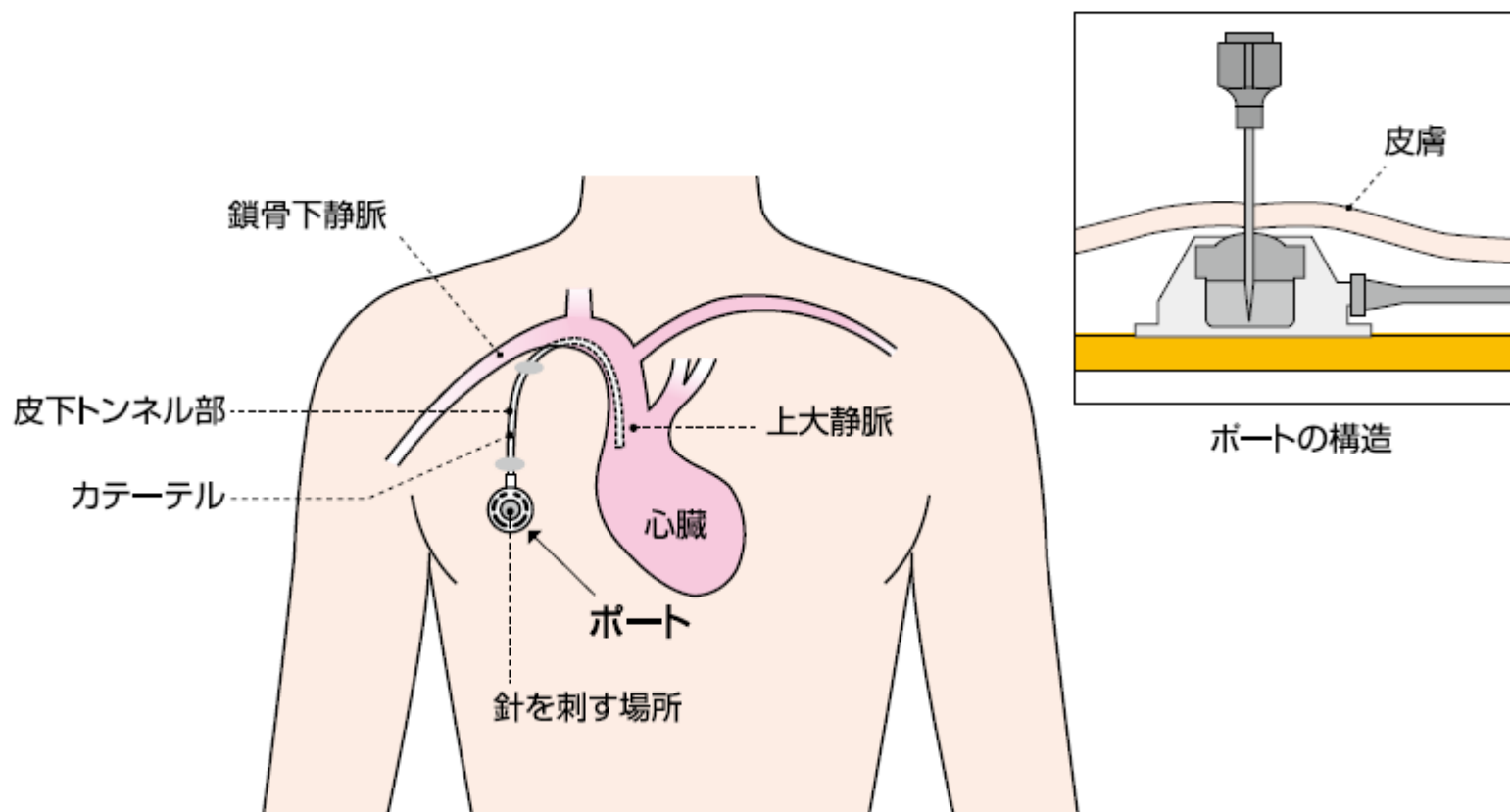
■ 投与量

- 体表面積あたり
- 体重あたり
- 絶対量 等

■ 投与方法

- 点滴静注、動注、皮下注、筋注等（注射薬）
- 経口（内服薬）
- 経直腸（座薬） 等

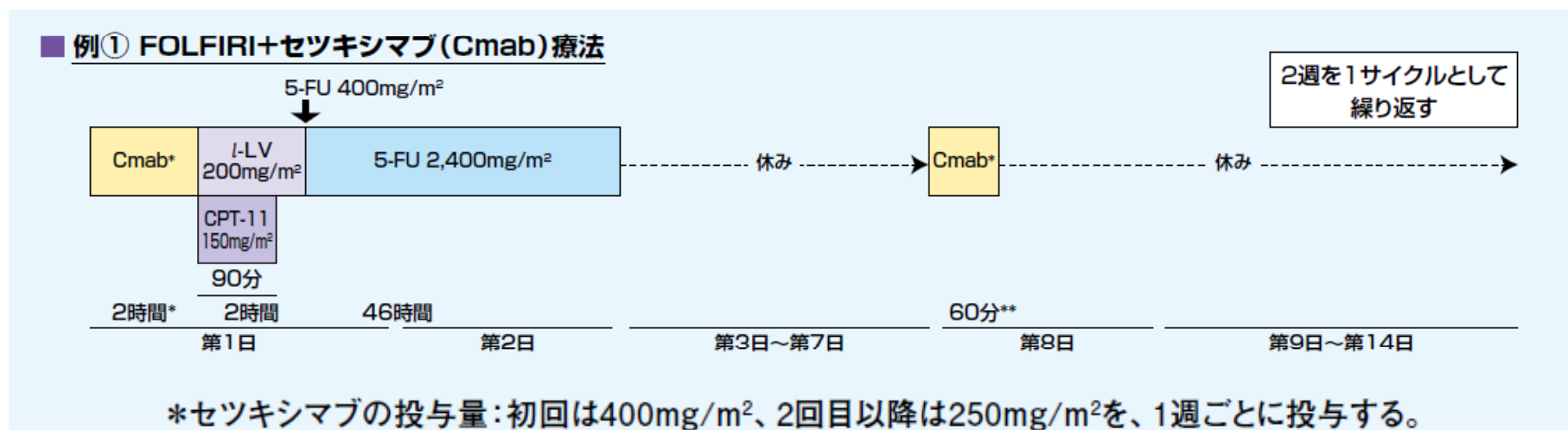
リザーバー（ポート）設置



大腸がん研究会「大腸がんの治療を始める患者さんへ」より

治療スケジュール

■ 例：FOLFIRI+セツキシマブ療法



大腸がん研究会「大腸がんの治療を始める患者さんへ」より



投与変更基準（例）

悪心

Grade 1	同じ用量で投与継続
Grade 2 *	Grade 1以下に軽快するまで投与を中断した後、 中断前と同じ用量で投与再開 Grade 2以上の悪心が再発した場合はGrade 1以下 に軽快するまで投与を中断したのち、1段階減量
Grade 3 *	Grade 1以下に軽快するまで投与を中断したのち、 1段階減量

* 標準的な制吐薬の使用にもかかわらずコントロールできない場合のみ投与中断



後治療

- プロトコール治療中止/終了後に行う治療に対する制限
 - Primary endpointがOSの場合は後治療の影響を受ける
 - プロトコール治療の中止理由が有害事象の場合はPFS等にも影響を与える
 - 特にランダム化試験の場合、プロトコール治療中止/終了後に別の群の治療を行うと有効性の差が薄まる可能性あり



- 科学性を担保のために後治療を制限することはしばしば重要である
- しかし、後治療を制限することにより倫理性を損なう可能性がある