

2010/8/7 第21回がん臨床試験セミナー

がん臨床試験のデザイン

独立行政法人 国立がん研究センター がん対策情報センター
多施設臨床試験・診療支援部 薬事・安全管理室
柴田大朗
Regulatory Science Section
Clinical Trials and Practice Support Division
Center for Cancer Control and Information Services
National Cancer Center

Outline

- はじめに：がんの治療開発、臨床試験の流れ
- 第Ⅰ相試験
- 第Ⅱ相試験
- 第Ⅲ相試験
- おわりに：薬の評価と治療法の評価 + α

2

「抗がん剤の新しい組み合わせ。その臨床試験が世界を驚かせた」

HEMISPERKAN PLUS CISPLATIN COMPARED WITH ETOPOSIDE PLUS CISPLATIN FOR EXTENSIVE SMALL-CELL LUNG CANCER

2002/10/12 朝日新聞朝刊23面

Noda et al. NEJM 2002. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa003034>

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

D2 Lymphadenectomy Alone or with Para-aortic Nodal Dissection for Gastric Cancer

Sasako et al. N. J. M. 2008.

統計学的に有意か否か？が全てではない
-Clinical questionの意義、
-Clinical questionに答えられるデザイン
-質が担保された試験

Sasako et al. N. J. M. 2008. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0707035>

4

海外での開発成功率

- Kola, J. et al. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? Nature Reviews Drug Discovery 3(8):711-715, 2004.
- Oncology drug
 - Phase I が成功する確率は他領域とさほど変わらないが、Phase II以降で失敗する確率が特に高く、全領域平均の半分以上 (5%前後) である
 - P IIに進んだ化合物が申請される確率は概算で1/12 (8%) 程度に過ぎない

臨床試験に入ったものが各相に至る確率

臨床試験に入ったものが申請に至る確率 (領域別)

がんの場合

5

承認取得を目的としている場合の論点

- どういう対象に (≒「効能・効果」)
- どういう使い方をしたら (≒「用法・用量」)
- どういうメリットがあり、それは他の選択肢とどう関係なのか
 - 置き換え/使い分け/上乗せ
- どういう顕在化しているデメリット、潜在的なデメリットがあるのか
- リスク・ベネフィットの比較考量

・・・等を蓄積した試験結果から明らかにする必要がある
≒この段階での意思決定に必要な情報

6

新しい治療法の評価・開発とは・・・

- 必要な情報を集積するための積み重ねである
- スクリーニングのプロセスである

→ これらを実現するために、

- 段階を踏んだ
- 適切なデザインの
- 複数の臨床試験の積み重ねが必要になる

開発の相と試験デザイン

- ICH E8 「臨床試験の一般指針」

試験の種類(試験のデザイン)

個々の試験

開発の相

※医薬品開発の「相」(第I相～第III相、第IV相)は必ずしも試験デザインを規定するものではない

※先行試験結果を分析してこれから検討すべき事項を明らかにし、それらを踏まえて次の試験デザインを行うことが必要となる

ただし、典型的ながん領域の開発は・・・

	Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV
患者数	15～30人	100人未満	一般的に100人～数千人	数百人～数千人
目的	<ul style="list-style-type: none"> ・安全な用量を見つける ・薬剤の投与方法を決める ・薬剤が人体にどのように作用するかを観察する 	<ul style="list-style-type: none"> ・薬剤や治療法が特定のがんの有効性を持つかどうかを判定する ・薬剤や治療法が人体にどのように作用するかを見る 	<ul style="list-style-type: none"> ・新しい薬剤や治療法(新しい使い方)を現在の標準治療と比較する 	<ul style="list-style-type: none"> ・新しい治療法の長期の安全性と有効性を評価する

Cancer Clinical Trials: The Basic Workbook より改変
<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/resources/basicworkbook>

Outline

- はじめに：がんの治療開発、臨床試験の流れ
- 第I相試験
- 第II相試験
- 第III相試験
- おわりに：薬の評価と治療法の評価+α

がんの第I相：目的と対象

- 多くの医薬品では第I相の試験で健康成人男子を対象として薬物動態の情報を得ることが多い
- がんの領域、抗がん剤の第I相の目的は、通常、最大耐用量 (maximum tolerated dose; MTD) を決定すること
- 対象は有効な標準治療が存在しない進行癌患者
- エンドポイントは、用量制限毒性 (dose limiting toxicity; DLT) の発現の有無

がんの第I相試験

海外開発が先行している場合、適応拡大のための治験、研究者主導の臨床試験では、臨床試験の情報を参考に計画立案することもある

- 非臨床試験で観察された事象に基づき、用量に依存した治験薬の安全性を検討するのが主な目的であり、以下の項目について検討を行う
 - 至適用量 (optimal dose) 又は臨床上適切な用量、例えば最大耐量 (MTD: maximum tolerated dose), 最大許容量 (MAD: maximum accepted dose) の推定
 - 薬物動態学的検討
 - 第II相試験で推奨される投与量の決定
 - 治療効果の観察
 - 治療効果を予測するマーカーの探索 (分子標的薬等)

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」, 2005.

他の薬剤と抗がん剤との第I相の違い

地域	試験区分	試験の種類	対象	用法-用量	投与期間	症例数	主要評価項目	主な結果
国内	第I相	単回及び反復	健康成人	単回 250mg、 1000mg 反復 750mg 1日3回	単回 反復 7日間	36例 1用量群12例 本剤群8例 プラセボ群4例 反復12例 本剤群3例 プラセボ群4例	忍容性 薬物動態	-
		クロスオーバー試験 (食事の影響)	健康成人	100mg (空腹時又は食後投与)	単回	12例	忍容性 薬物動態	-
国内	前期第II相	オープン試験	罹病者	750mg 1日3回	7日間	44例	有効率	有効率 95.2%
	後期第II相	二重盲検比較試験 (用量検索)	罹病者	75mg、250mg又は750mgを1日3回	7日間	203例 本剤 75mg 群:66例 本剤 250mg 群:68例 本剤 750mg 群:69例	有効率	有効率 本剤 75mg 群:81.0% 本剤 250mg 群:90.0% 本剤 750mg 群:92.2%

抗ウイルス薬 ファムシクロビル 審査報告書より引用
<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g0804.html>

実施地域	試験名	相	資料区分	試験者(症例数)	用法・用量の概略
国内	1) 1001	I	評価	固形癌 31例	21日を1サイクルとし、day 1に本薬 300~1750mg/m ² を静脈内投与
	2) H3E-J B-ME01	I/II	評価	悪性胸膜中皮腫 21例	21日を1サイクルとし、day 1に本薬 600~1100mg/m ² を静脈内投与後、GDDP 60又は75mg/m ² を静脈内投与
海外	H3E-MC J-MAB	I	参考	固形癌 25例	42日を1サイクルとし、本薬 10~40mg/m ² を週1回4週間投与
	H3E-BP-0001	I	参考	固形癌 38例	21日を1サイクルとし、本薬 0.2~5.2mg/m ² を毎日投与
	H3E-MC J-MAA	I	参考	固形癌 87例	21日を1サイクルとし、day 1に本薬 50~700 mg/m ² を静脈内投与
	4) H3E-M C-JMDR	II	評価	悪性胸膜中皮腫 64例	21日を1サイクルとし、day 1に本薬 600mg/m ² を静脈内投与

国内第I相試験 固形癌患者(非小細胞肺癌、悪性胸膜中皮腫等) 35例を対象に(略)本薬の最大耐量(以下、MTD)の推定、薬物動態の検討等を目的とした非対照試験が実施された。(略)
 本試験では登録例のうち31例に本薬(300、500、600、800及び1000mg/m²:各3例、900mg/m²:4例、700及び1200mg/m²:6例)が投与された。
 各投与レベルの第1サイクルにおいて、DLTは3例(700mg/m²:ALT増加(Grade3)1例、100mg/m²:発疹(Grade3)1例、感染(Grade3)1例)に認められた。以上より、本用法における本薬の単剤投与のMTDは1200mg/m²と決定された。

ペムトレキセド 審査報告書より引用
<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g0701.html>

開始用量・増量計画の決めかた

- 開始用量
 - マウスのLD₁₀ (マウスの10%が死に至る量)の1/10
 - イヌの最小毒性量 (toxic dose low; TD_L)の1/3
 - 海外で確認されたMTDの50%程度 など
- 増量計画
 - 典型的な方法としては、Fibonacci変法(初回用量を1とした場合、2、3、3、5、7、9、12、16とする方法)が用いられてきた
 - Bayes流の方法(Continual reassessment method: CRM)、薬物動態との関係を考量した方法(PK guided dose escalation: PKDE)、gradeの低い毒性の情報を用いたり個体内増量を認める方法(accelerated titration design)などの提案もなされている

増量・減量のしかた

- まず開始用量を3名の被験者に投与する
 - DLTがでなかった場合→増量し3名に投与
 - DLTが1名に出た場合→同じ量に3名追加
 - 追加した3名にDLTが出なければ増量
 - 追加した3名にDLTが出ればMTDを上回ったと判断
 - DLTが2名or3名に出た場合→MTDを上回ったと判断
- MTDを上回ったと判断した場合、
 - 一つ下の用量で6名の投与をしていた場合はそこをMTDとする
 - 一つ下の用量で3名しか投与していなかった場合は、3名追加
 - トータルでDLT発現が1名以下ならそこをMTDとする
 - 2名以上ならMTDを上回っていると判断 以下同様のプロセス

増量・減量のしかたのイメージ

解釈・注意点①

- 第I相試験は通常単施設(あるいはごく少数の施設)で行われる
- 多くの被験者に同時に治験薬を投与するのではなく、通常は一被験者毎に慎重な観察を経たうえで進められる
- 一理由は、治験薬に対する情報が不十分であり、不確実性・リスクの高い状況であるため
- 一想定外の出来事への対処が出来ることが重要(多施設で同時並行に多数の被験者に治験薬が投与されている状況で問題が生じた・あるいは問題の兆しが見られたときに、何が困るかを考えてみてください)

解釈・注意点②

- 増量方法や被験者数が統計学的な根拠をもって設定されている訳ではない
 - DLT出現割合の90%信頼区間は3例中2例に発現した場合14~98%、6例中2例の場合であっても6~73%とかなり広い
- ただし、経験的にはそれなりに機能してきたと考えられている。
 - 治療法開発は多くの段階を積み重ねて行われるプロセスとして捉えるべきもので、開発の各段階において調べるべきこと、その規模や厳密さに応じた臨床試験を実施することが自然
 - そのため第Ⅰ相試験が統計学的な精度や過誤がコントロールされていないことのみをもって質の低い試験とされることはない
 - 目的に照らして、適切なデザインが、試験結果が意思決定に寄与するかを考慮することが重要

19

解釈・注意点③

- MTDやDLTに関するおおよその情報を得ることはできるが、安全性に関しては情報不足
→次相（第Ⅱ相）でさらに検討する
- 有効性については「効かないわけではない」程度のことが把握できるに過ぎない
 - がんの領域では他に比べ特に第Ⅱ相以降に開発が断念されるものが多く、第Ⅰ相時点での安全性・有効性に関する評価結果は、あくまで今後の開発を継続するか否かを判断するための目安程度に過ぎない
 - 第Ⅰ相試験結果に基づき画期的な治療法が生まれたなどという解釈をすべきではない

20

Outline

- はじめに：がんの治療開発、臨床試験の流れ
- 第Ⅰ相試験
- 第Ⅱ相試験
- 第Ⅲ相試験
- おわりに：薬の評価と治療法の評価+α

21

がんの第Ⅱ相試験

- 特定の癌種に対する有効性、安全性を評価するために実施される。
- 目的
 - 第Ⅰ相試験より決定された用法・用量に従って、対象とする癌種における治療薬の臨床的意義のある治療効果、及び安全性を評価(※)
 - (※)治療薬を組み入れた新しい治療と既存の標準治療との比較を行う第Ⅲ相試験等のさらなる評価を行うべきかについて判断する。
 - (※)薬物動態と特定の副作用との関連性について検討し評価を行う
 - 治療薬による副作用についてさらなる評価を行う
 - まれな副作用の発見
 - 亜急性又は蓄積性に出現する副作用の検討
 - 副作用に対する対処法の検討
 - 治療効果を予測するマーカー（分子標的薬等）の更なる検索を行う。

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」, 2005. 22

エンドポイント①

- がんの第Ⅱ相試験では、奏効割合（腫瘍が一定以上小さくなった被験者の割合）をエンドポイントとして、腫瘍縮小効果を評価することが多い
- 奏効の定義はRECIST規準（固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン^[*]）を用いることが一般的
 - 完全奏効（complete response; CR）
 - 部分奏効（partial response; PR）
 - 安定（stable disease; SD）
 - 進行（progressive disease; PD）

[*] <http://www.jcog.jp/doctor/tool/index3.html>

23

エンドポイント②

- 腫瘍縮小効果を評価する理由はいくつかあります
 - 早期臨床試験におけるプロスペクティブなエンドポイントとしての腫瘍縮小効果
 - 開発を続けるに値するかどうかの判断に用いる
 - 「〇〇がんでは腫瘍縮小はOverall survivalと関連しないので意味がない」という批判は、ピンボケした議論
 - ある患者集団での利益の評価を目的にデザインされた、より検証的な臨床試験におけるプロスペクティブなエンドポイントとしての腫瘍縮小効果
 - 臨床的な利益の指標の代替エンドポイント（surrogate end point）としての使用
 - 施行中の治療を継続するかどうかを臨床医と患者／被験者が決定するための指標としての腫瘍縮小効果
 - RECISTガイドラインが対象としている使い方ではない
 - 「RECIST規準は日常診療で使えない」という批判は筋違い

「奏効」は必ずしも治療の利益を意味しておらず、生物学的な抗腫瘍活性の存在を示すにすぎない

24

デザイン

- 細胞障害性の薬剤 (いわゆる抗がん剤) は、**シングルアームで奏効率 [奏効割合] を評価することが多い**
- 閾値奏効割合 (掃無仮説)、期待奏効割合 (対立仮説) を設定し、二項割合の検定を用いることが多い
- 早期中止を可能とするデザイン (二段階法) を用いることもある
 - SimonのMinimax Design
 - SimonのOptimal Design
 - SWOG (Green and Dahlberg)の方法 など
- 分子標的薬などでは、ランダム化を行い複数の用法・用量間、あるいは、プラセボ対照で無増悪生存期間などを評価する場合もある
 - 奏効率では評価が難しい場合
 - 細胞障害性の薬剤と同様のDLTIに基づく用法・用量の設定が難しい場合

25

そもそも「第Ⅱ相試験」といっても・・・ ー領域毎の常識の違いー

70~80人程度のシングルアームで奏効割合を見る試験?

同一薬複数用量で用量反応性をみる試験?

低用量、高用量、既存薬の3つを比べる試験?

抗がん剤の試験をしている人

アレルギー薬の開発をしている人

抗がん剤

抗がん剤の領域の人

26

ランダム化なんて必要なの?

えっ?! 単アームで薬効が存在するの??

ええー?! 効かない薬なんてものがあるの??

抗がん剤の試験をしている人

アレルギー薬の開発をしている人

抗がん剤の領域の人

27

用量反応関係をみないと用量が決まらないし、効くかどうか見込みもないのにP3はできない

効果の用量反応性には興味ないが、安全性の用量間差は調べたいし、その場合対照薬がある方が解釈しやすい

なるほど・・・

抗がん剤の試験をしている人

アレルギー薬の開発をしている人

抗がん剤の領域の人

28

JCOGでの第Ⅱ相試験の例

JCOG0506 (消化器がん内科)	JCOG0210 (胃がん外科)	JCOG0204 (肺がん外科)
局所進行膵管癌患者 T4N0-1M0、病変が15x15cmの照射野内	根治切除可能大型3型・4型進行胃癌患者	IB-II期非小細胞肺癌患者
登録	登録	ランダム化
塩酸ゲムシタピン Day1,8,15 4週1コース 増悪まで繰り返す	術前TS1+ソララチ 2コース	術前ドセタセル 3コース / 術前ドセタセル+ソララチ 2コース
↓	手術	手術 / 手術
Primary endpointの1年生存割合がよければ第Ⅲ相試験へ (5FU化学放射線療法と比較)	Primary endpointの治癒切除割合が高ければ第Ⅲ相試験へ (手術単独と比較) ・手術合併症も評価	Primary endpointの1年無再発生存割合が高い方を第Ⅲ相試験へ (手術単独と比較) ・手術合併症も評価

30

解釈・注意点

- 第Ⅰ相より幅広い施設で実施されるが、第Ⅲ相の段階に至っている治療法と異なり**安全性情報は依然乏しい**ため、**ある程度専門性の高い施設**による試験が必要
- 第Ⅱ相試験でも、第Ⅲ相試験へ進めるべき治療法とそうでない治療法とを区別できるように情報を得る計画、意思決定に寄与する計画にする必要がある
- 第Ⅱ相試験は**効果の検証をしているわけではない**。奏効割合での評価・シングルアームでの評価といった「緩い評価」が許容されるのは、第Ⅱ相試験が「効果の証明」そのものではなく、後に控える検証的な第Ⅲ相試験へのgo/no go判断・候補の選択をしているためでもある

30

Outline

- はじめに：がんの治療開発、臨床試験の流れ
- 第Ⅰ相試験
- 第Ⅱ相試験
- **第Ⅲ相試験**
- おわりに：薬の評価と治療法の評価 + α

31

32

JCOGの第Ⅲ相試験の例

JCOG9511 (肺がん内科)

進展型小細胞肺癌
70才以下

ランダム割付

標準治療: Iト + シア + ラチ
新治療: イリ + カ + シア + ラチ

全生存期間

Noda et al. N Engl J Med 2002

進展型小細胞肺癌に対しては延命効果が優るイリ + カ + シア + ラチが新しい標準治療である

JCOG9204 (食道がん)

胸部食道扁平上皮癌
肉眼的根治切除後

ランダム割付

標準治療: 手術のみ
新治療: 手術 + 術後 5FU + CDDP

無再発生存期間

Ando et al. J Clin Oncol 2003

治療切除後進行食道癌に対して 5FU + CDDP 術後化学療法は再発抑制効果がある

JCOG9502 (胃がん外科)

食道浸潤(3cm以下)を有する
胃体部癌・噴門癌

ランダム割付

標準術式: 開腹横隔膜切開法
拡大術式: 左開胸開腹法

全生存期間

Sasako et al. ASCO 2004 Oral
Lancet Oncol 2006

食道浸潤を有する体部噴門癌には合併症が多く生存期間が劣る開胸術は推奨されない

33

ランダム化と intention-to-treat

〇〇癌治療切除患者200人

ランダム割付

手術単独 100人

術後治療 100人

Intent-to-treat 解析

手術単独

術後治療

Per-protocol 解析 (Protocol compatible)

術後治療

手術単独

ランダム化後の治療選択にバイアスが入り比較可能性が失われる

34

「比較」の3つのタイプ

- Standard vs. Toxic New
 - 毒性の強い新治療
 - Toxic NewはStandardに勝らないと価値がない
- Standard vs. Less Toxic New
 - 毒性が軽い新治療・他にメリットがある新治療
 - Less Toxic NewはStandardに勝らなくても価値があると見せる場合がある
- Standard vs. Equally Toxic New or Standard1 vs. Standard2
 - 毒性は同じくらい・・・今回は割愛

35

Standard vs. Toxic New

毒性のデメリットに見合う分だけ
新治療は有効性で勝たなくてはならない

臨床的に意味のある差
Clinically significant difference
これくらい上回っていれば医師が新治療を選ぶ
これ以下だと医師が標準治療を選ぶ

「臨床的に意味のある差」があるかどうかを統計学的に検証するのが第Ⅲ相試験

毒性の強い新治療が下回っている場合は
「有意に」劣っているかどうかは関心事項ではない
→ 検定を使わない判断
→ 統計的には「片側」仮説の優越性試験 superiority trial

36

Standard vs. Less Toxic New

新治療が優らなくとも劣っていない十分な状況では、「劣っていないこと」を検証
= 非劣性試験 non-inferiority trial

延命効果では同じくらいだが、ほかに
メリットがある (毒性が軽い、外来でできる)
= 新治療が優れていると結論

許容下限に勝っているかどうかだけを見る
= 片側仮説

通常のログランク検定では取り扱えないので
比例ハザードモデルによるハザード比が
許容限界を超えているかどうかを検定
= 統計家が計算

「同じであることを検証」する
試験ではなく・・・
試験治療がゲタを履いた
優越性試験 or
標準治療にハンデを背負わせた
優越性試験

これ以上下回することを否定したい

37

「有意差があった」時の解釈

- 検定の結果は2種類
- 有意差があった ($p < 0.05$)
 - 治療法以外による差
→ 予後の良い人が新治療群に多かった
 - たまたま (偶然) 差が出た → α エラー
 - 本当に治療効果に差があった
- 有意差がなかった ($p > 0.05$)
 - 治療法以外の要因で差が隠されてしまった
→ 予後の悪い人が新治療群に多く真実がゆがめられた
 - 本当は差があったのに誤差に埋もれてしまった → β エラー
 - 本当に治療効果に差がなかった

バイアス (系統誤差) : ランダム化により最小化する

ランダムエラー (偶然誤差) : 十分な症例数で最小化する

多重性を正しく取扱う

他の可能性を試験デザインとデータ管理により否定し、信頼できる結論を得る

JCOG9511の中間解析: ED-SCLC

N Engl J Med 2002; 346: 85-91

- Etoposide + CDDP vs. Irinotecan + CDDP

- 1回目の中間解析の棄却限界値に対応する $\alpha = 0.00092$
- 2回目 // $\alpha = 0.00653$

観察された片側p値 = 0.0047 (> 0.00092)
ハザード比=1.917

中止規準に合致せず

$p = 0.00025$ (< 0.00653)
ハザード比=2.042

有意! 試験中止

39

	Phase I	Phase II	Phase III
目的	Phase II に進むかどうかを決める	Phase III に進むかどうかを決める	標準治療を決める次は日常診療
安全性のスクリーニング (Phase II でのレジメン (用量/用法) を決める)	安全性のスクリーニング (がん種/stage) を決める	有効性のスクリーニング	総合的な Benefit/Risk 評価の検証的試験
主たる Endpoint (ものさし)	・毒性 (MTD・DLT) ・探索的な有効性 (効きそうな薬が否か)	・有効性の短期的な代替エンドポイント ・毒性	・有効性の長期的な真のエンドポイント ・毒性
対象	・疾患要因 広い (がん種/stage) (がん種を問わない)	狭い (特定)	狭い (特定)
・宿主要因 (肝令/臓器機能)	狭い (正常臓器機能)	やや広い	もっとも広い
事前の安全性情報の蓄積と患者さんのリスク	ほとんどなし (リスク大)	少ない (リスク中)	多い (リスク小)
参加施設	単施設 (~少数の専門施設)	中規模 (専門病院主体)	大規模 (一般病院主体)

40

研究者から見たがんの治療法開発戦略

→ 治療開発とは、シーズ・治療法候補のスクリーニングである

..... 一般的な薬の承認 エンドポイント 対象

Phase III

- 総合評価による「決断戦」
- 標準治療と比較
- 200~数千例

より臨床に近い状況

真の指標 生存期間

広い

- 多くの施設 (一般病院含む)
- 日常臨床に近い患者

..... 一部のがん治療薬の承認

Phase II

- 有効性で screening
- 毒性 profiles 更新
- 40~100例

代替指標 腫瘍縮小効果

やや広い

- 複数施設 (専門病院)

Phase I

- 毒性で screening
- Phase II での推奨用量決定
- 20~30例

毒性 (DLTI) の指標 最大耐用量 MTD

狭い

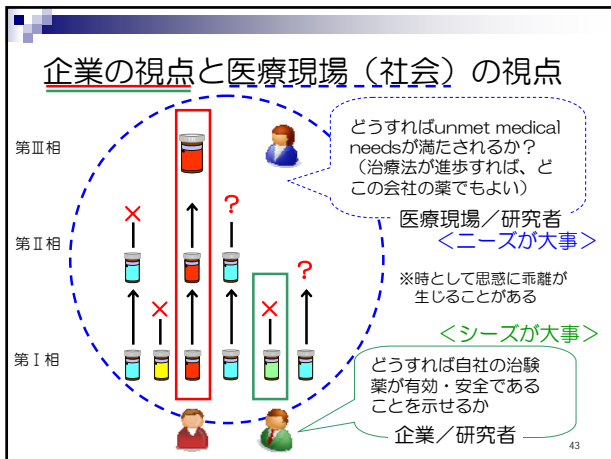
- 単施設 (専門病院)
- 選ばれた患者

41

Outline

- はじめに：がんの治療開発、臨床試験の流れ
- 第 I 相試験
- 第 II 相試験
- 第 III 相試験
- おわりに：薬の評価と治療法の評価

42



立場による常識の違い： 治験と臨床試験の目標の違い

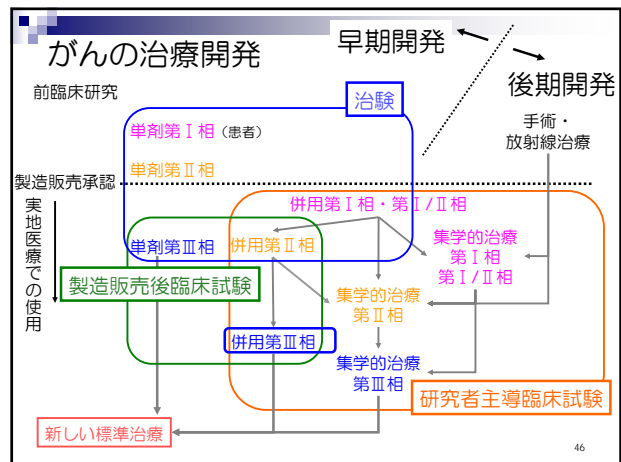
- 治験
 - 開発中の医薬品そのものに関する有効性及び安全性のプロファイリング
 - 主として**医薬品の評価**
- (研究者によって行われる) 臨床試験
 - 多剤併用療法、放射線治療・手術等との集学的な治療法としての標準治療の開発・確立
 - 主として**治療法の評価**

※相互に重複するところが大きい、目標が異なるために方法論上の差が生じることもある

がん領域の治験・臨床試験の特徴

- ①薬剤の使用方法
 - ・単一薬剤のみの使用で良好な治療成績が得られることはまれ
 - ・殆どの場合多剤併用療法、あるいは手術や放射線療法を併用する集学的治療が行われる
- ②臨床現場の実態と規制の関係
 - ・抗がん剤を用いた治療法の進展が早い
 - ・臨床現場で標準的であると認識されている治療法と、承認を取得している効能・効果、用法・用量との乖離が生じることが他の医薬品と比べて多い

→実際には、複雑なデザイン・開発戦略がとられる場合もある異なる立場の人たちが役割分担して治療開発・評価をしている



臨床試験計画時に考えること

- 対象とする疾患の定義、特徴、疫学、予後
- 対象疾患で標準的・一般的に行われる**治療法**及びその治療成績
 - 既存の治療法で不十分な点 (unmet medical needs) の把握
 - 既存の治療法に加えて新たな医薬品等の開発を行う理由・必要性、合理的根拠
- 判断を下すための**エンドポイント**
- 検討中の試験が終わった後に (成功、失敗、それぞれのケースについて) 更にどのような臨床試験や調査を実施する必要があるか
 - **開発ロードマップ**の明確化

→これらを整理して、適切な**臨床試験デザイン**を選択

もっと勉強したい方へ

『米国SWOGに学ぶがん臨床試験の実践
 -臨床医と統計家の協調をめざして』
 Stephanie Green ほか(著)、福田 治彦 ほか(訳)
 医学書院 (2004/08) ISBN: 978-4260127264

「ICR 臨床研究入門」
<http://www.icrweb.jp/>