

## がん領域における臨床試験の特徴

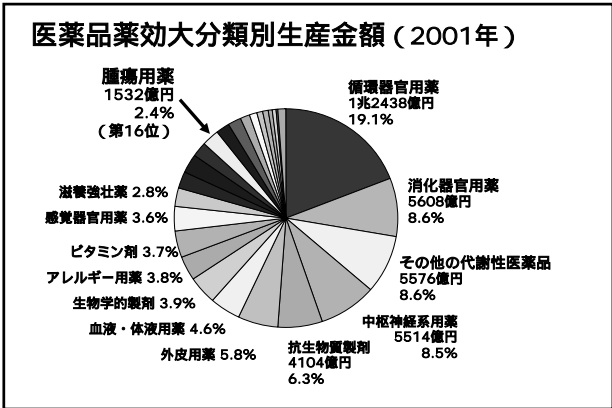
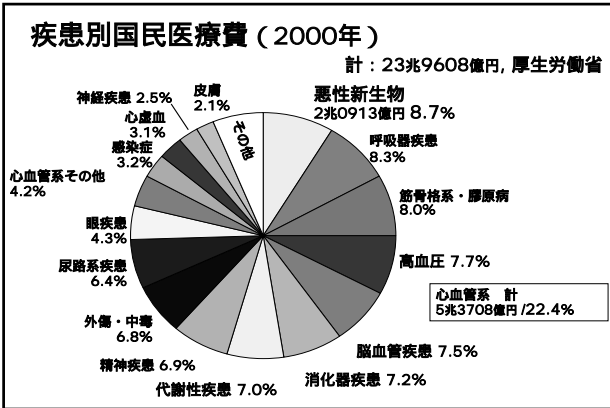
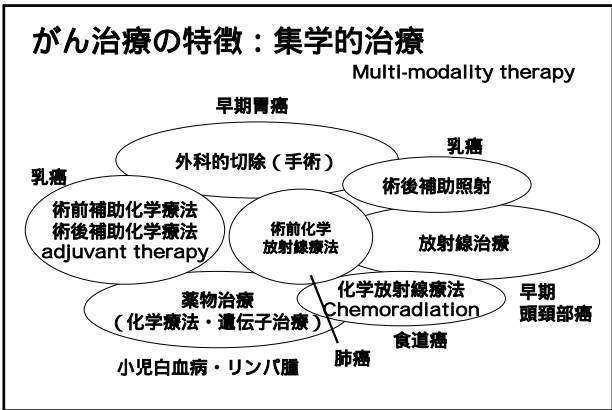
福田治彦  
 国立がんセンター がん予防・検診研究センター情報研究部  
 JCOGデータセンター

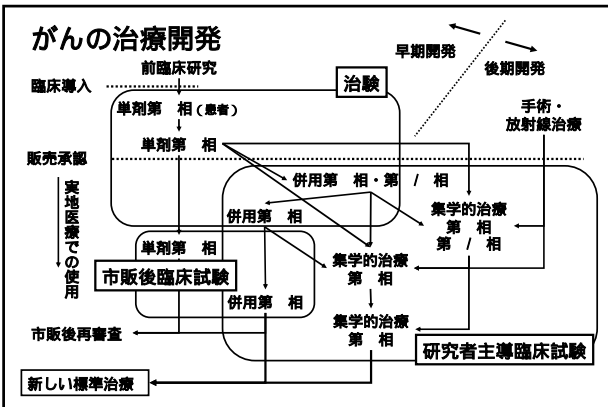
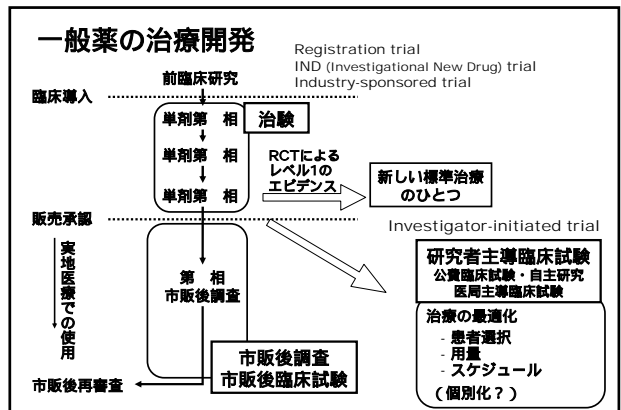
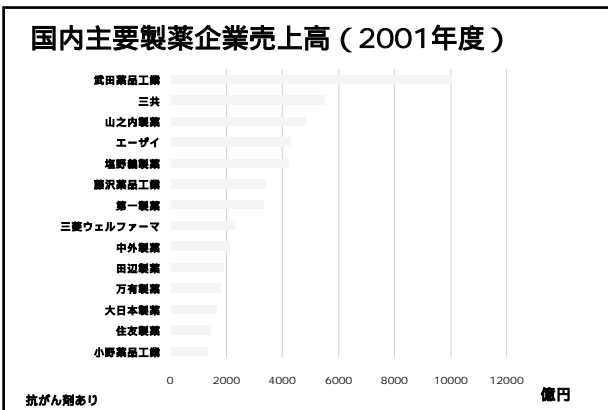
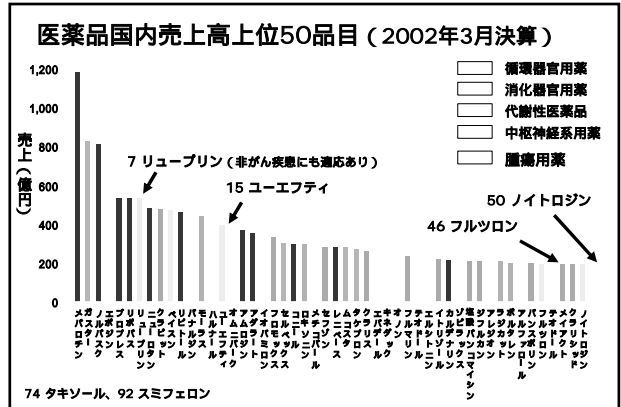
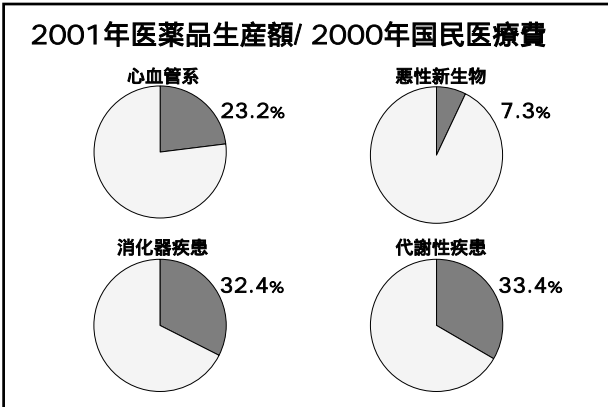
### トピックス：がん臨床試験の特徴

1. 背景・位置付けの特徴
2. 臨床的特徴
3. 統計的特徴
4. 研究組織の特徴 (Cooperative Group)
5. データマネージメントの特徴

### トピックス：がん臨床試験の特徴

1. 背景・位置付けの特徴
2. 臨床的特徴
3. 統計的特徴
4. 研究組織の特徴 (Cooperative Group)
5. データマネージメントの特徴





- ### まとめ：背景・位置付けの特徴
- ・ 抗がん剤開発は製薬企業のすきま産業
    - 医薬品としての市場規模は小さい
    - 開発リスク大
    - 投資効率悪く、大資本は手を出さない
  - ・ 集学的治療が主体
    - 薬物療法・手術・放射線治療
    - 抗がん剤販売承認後の治療開発も重要
  - ・ 研究者主導臨床試験 (治療開発) が不可欠

### がんの多施設共同臨床試験グループ Cooperative Group

1950年代後半 ~ 1962年 ~ 1990年 ~

- ・集学的治療 (後期治療開発) の研究者主導試験を行う
- ・試験ごとの組織ではなく恒常的な機構を持つ
- ・米国ではすべての「がん臨床試験」参加患者のうち60%が Cooperative Group の試験に参加
- ・米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の全員セッション (plenary session) の発表の約6割が Cooperative Group
- ・「がん」では一般的、がん以外ではまだ一般的ではない

- ### トピックス：がん臨床試験の特徴
1. 背景・位置付けの特徴
  2. 臨床的特徴
  3. 統計的特徴
  4. 研究組織の特徴 (Cooperative Group)
  5. データマネージメントの特徴

- ### がん臨床試験の臨床的特徴
- ・ 予後が悪い・試験参加患者さんの大部分はがんで亡くなる
    - 真のエンドポイント (死亡) が検証的試験 (第 相試験) のプライマリ・エンドポイント
  - ・ 原疾患による症状がキツイ・つらい
    - 支持療法・併用療法もプロトコルに組み込まれる
    - 症状改善効果も評価したい (Patient-reported outcome: PRO)
  - ・ 治療による毒性がつきもの
    - なし/あり だけではなく、種類・程度・重篤度の評価も不可欠
  - ・ 有害事象と治療の因果関係の判断が困難
    - 有害事象と毒性 (薬物有害反応) の区別・データの慎重な取扱い
  - ・ 治療レジメン・治療変更規程が複雑
    - 毒性が出たら即中止・・・ではない・・・工夫して続ける
    - コース開始規程・休止/延期規程・再開規程・減量規程・etc. ....
  - ・ 逸脱が多い：「それじゃあ危ない逸脱」「それじゃあ効かない逸脱」
    - モニタリング (central, site-visit) や監査で最小化する努力が重要

- ### トピックス：がん臨床試験の特徴
1. 背景・位置付けの特徴
  2. 臨床的特徴
  3. 統計的特徴
  4. 研究組織の特徴 (Cooperative Group)
  5. データマネージメントの特徴

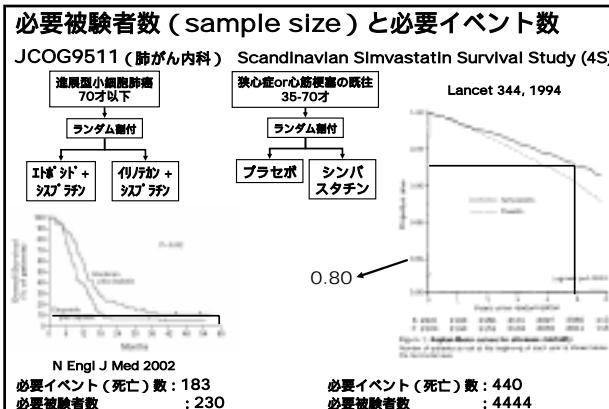
### 真のエンドポイントと代替のエンドポイント

	真の (true) エンドポイント	中間・二義的	代替の (surrogate) エンドポイント
<b>がん</b>	延命効果 (生存期間・生存率) 真の「Quality of Life」の改善 真の除痛・症状改善割合	再発抑制効果 (無再発生存期間・再発率)	腫瘍縮小効果 (奏効率) QOLスコア モルヒネ必要量 疼痛スコア
<b>がん以外</b>	死亡率 心筋梗塞発症割合 不整脈死亡発症割合 糖尿病性網膜症発症割合	自覚症状改善効果	平均拡張期圧低下割合 安静時の不整脈頻度 HbA1c改善割合 尿糖消失割合

試験デザイン、rationale (研究を実施する正当性)、結果の解釈に関係

### 相ごとの 方法論のエッセンス

	Phase I	Phase II	Phase III
<b>目的</b>	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
<b>安全性のスクリーニング</b>	Phase II でのレジメン (用量/用法) を決める	有効性のスクリーニング	総合的な Benefit / Risk 評価
<b>毒性プロファイルの充実</b>		治療変更規程等の最適化	標準治療とのランダム化比較
<b>主たる Endpoint</b>	・毒性 (MTD・DLT) ・探索的な有効性 (効きそうな薬かどうか)	・有効性の短期的な surrogate endpoint ・毒性	・有効性の長期的な true endpoint ・毒性
<b>対象</b>	疾患要因 (がん種/stage) - 宿主要因 (年齢/臓器機能)	広い (がん種を問わない) 狭い (正常臓器機能)	狭い (特定) = 狭い (特定)
<b>事前の安全性情報の蓄積</b>	ほとんどなし (リスク大)	少ない (リスク中)	多い (リスク小)
<b>参加施設</b>	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)



### 循環器の研究者主導研究の国内例

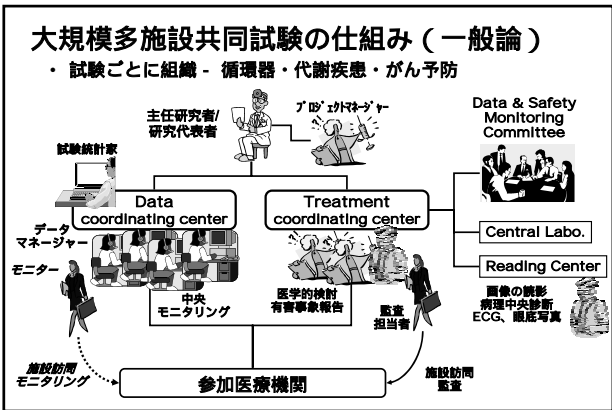
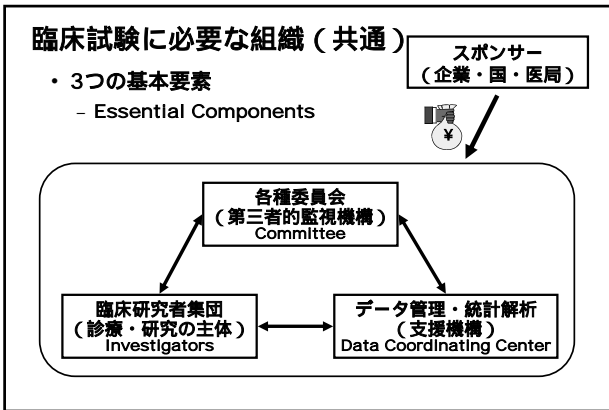
- CASE-J研究 (Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation In Japan)
  - 福井次矢: 臨床研究・生物統計雑誌 23 (1) 2003 より抜粋
  - 対象: 高血圧症の20~84才男女 目標4000例
  - 収縮期 > 140mmHg (70y-: > 160mmHg) or 拡張期 > 90mmHg
  - 心血管系リスク因子1つ以上
    - 重症高血圧: 収縮期 > 180mmHg or 拡張期 > 110mmHg
    - II型糖尿病: FBS 126mg/dl, BS 200mg/dl, 血糖降下薬, インスリン
    - 脳血管障害の既往: 脳出血・脳梗塞・TIA
    - 心肥大・心虚血: 左室肥大, 狭心症, 心筋梗塞既往
    - 腎障害: 蛋白尿 or Cr 1.3mg/dl など
  - 治療: アギオキサラン拮抗薬 vs. カルシウム拮抗薬 をランダム割付
  - エンドポイント: 心血管系イベント
    - 突然死, 脳卒中・TIA, 心筋梗塞・狭心症, 腎障害, 解離性大動脈瘤 etc.
    - 仮説: 全体でいづれかが他方よりイベントが40%少ない 3200例必要
  - リスク因子別のサブグループ解析にむしる主たる関心がある
    - ACE拮抗薬の方がよい患者集団とCa拮抗薬の方がよい患者集団を分別する?

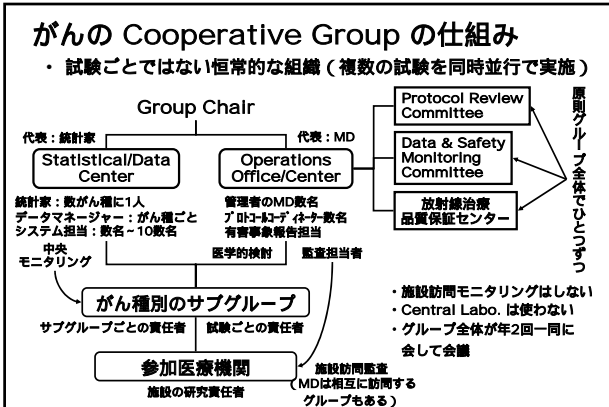
### まとめ: がん臨床試験の統計的特徴

- 検証的試験 (第 相試験) では真のエンドポイントかそれに近いエンドポイントを使う
  - 全生存期間 (死因を問わない死亡がイベント) が基本
  - 無再発 (無増悪) 生存期間でもよいか? はがん種による
    - FDAが認めるのは・乳がん>大腸がん>>肺がん・胃がん
- 第 相試験でも中規模
  - 通常は数百例: 予後が悪い=イベントが多いため
  - 予後のよい対象 (術後補助療法etc) では数千例
- 標準治療 vs. 新治療の決着を付けるのががんの第相試験 (一発勝負?)
  - サブグループ解析を初めから主とはしない
  - 標準治療Aと標準治療Bのよりよい使い分けの試験はまれ
  - 「標準治療は何か?」の議論がより重要

### トピックス: がん臨床試験の特徴

1. 背景・位置付けの特徴
2. 臨床的特徴
3. 統計的特徴
4. 研究組織の特徴 (Cooperative Group)
5. データマネージメントの特徴



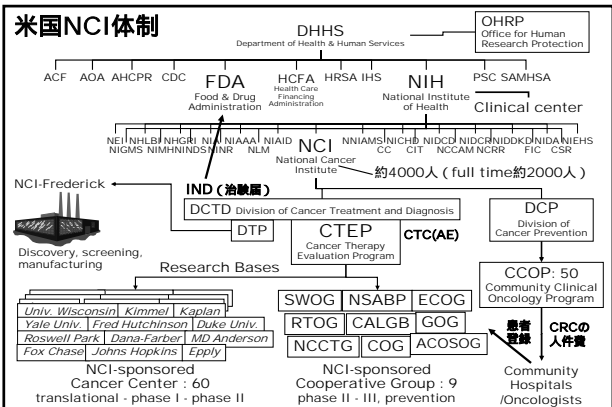


- ### 米国のがんの臨床試験グループの歴史 (1)
- 1946-1948
    - 世界初の RCT の成功 (イギリス)
    - 結核 - streptomycin vs. 床上安静
  - 1940年代後半 ~ 1950年代前半
    - がんに対して「抗がん剤が有効らしい」というデータが蓄積
    - 「化学療法」に対する期待が高まる
  - 1954
    - 小児の急性リンパ性白血病に対してがんで最初のRCT
      - NCI - Dr. Gordon Zubrod (結核のRCTの影響を受けた)
      - 6-mercaptopurine, methotrexate | 5施設による共同試験

- ### 米国のがんの臨床試験グループの歴史 (2)
- 1955
    - Acute Leukemia Group A, B が組織
      - 1976年、Cancer and Leukemia Group B (CALGB) へ
    - Zubrod が Eastern Solid Tumor Group を組織
      - 固形がんで最初のRCT
      - のちに Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) へ
  - 1956
    - Southwest Cancer Chemotherapy Study Group (SWCCSG)
      - 1973年、The Southwest Oncology Group (SWOG) へ

- ### 米国のがんの臨床試験グループの歴史 (3)
- 1955
    - NCIが「臨床試験パネル (Clinical Studies Panel)」会議
      - 小児血液病での多施設共同 RCT の「成功」
      - 「化学療法」に対する期待
      - 多施設共同研究グループ (Cooperative groups) という研究方法支持
  - 1958
    - 臨床試験共同研究グループプログラム (Clinical Trials Cooperative Group Program) が予算化
      - 当初の主目的は NCI の薬剤開発プログラムによる新規抗がん剤の評価
      - 500万\$ / 年 (約 6.5 億円) | 17 の臨床試験グループが成立
      - その後、目的が「集学的治療の評価」へと拡大
      - 現在、9000万\$ / 年 (約 115 億円) 9 の臨床試験グループを支援

- ### NCI-sponsored Cooperative Groups
- Adult, multi-modality ("Big 4")
    - Cancer and Leukemia Group B (CALGB) シーエーエルジービー
    - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) イーコグ
    - North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)
    - Southwest Oncology Group (SWOG) スウオッグ
  - Disease-oriented
    - National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)
    - Gynecologic Oncology Group (GOG)
  - Specific types
    - American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) | エイコソッグ
    - Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)
    - Children's Oncology Group (COG)



### NCIの主要がん研究プログラム

いづれも人的インフラを整備が目的。試験ごとにはない

- Clinical Trials Cooperative Group Program
  - 1958 ~ 約9000万ドル/年 1グループあたり平均13億円/年
  - 「がん治療研究のための臨床試験を継続的に実施するための研究機構をサポートする」：データセンター・運営事務局のスタッフを雇用
- Cancer Center Program
  - 1963 ~ : P30 Cancer Center Support Grant
  - 約2億ドル/年 1医療機関あたり平均3億円/年
  - 医療機関の研究インフラのための研究費 個々の研究課題に依存しない
  - 統計家、データマネージャー、CRC、事務員、臨床医を雇用
- Community Clinical Oncology Program (CCOP)
  - 1983 ~
  - 地域のオンコロジストがNCIの治療試験・予防試験に参加可能
  - 50 CCOPs 13 Minority CCOP : 415医療機関 3675人の医師
  - 1900ドル (20万円強) / 登録患者 CRCを雇用
  - NCI-CTEPの治療研究全体の約3分の1の患者を登録

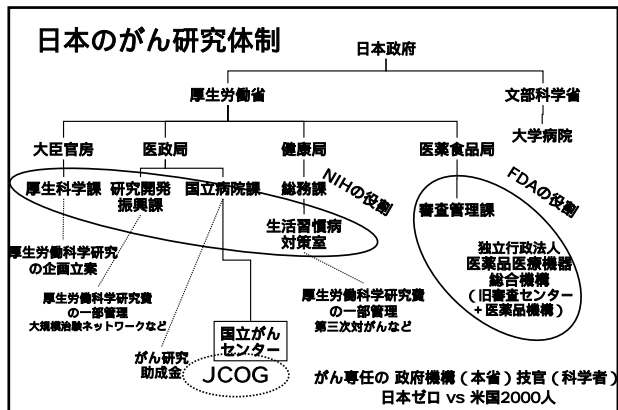
### がん治療開発における NCI の主な役割

巨大な国産製薬企業!

1. がん治療開発全体を推進・管理
  - がん研究費の一元管理：基礎～臨床
  - 研究者の管理：登録・資格割奪
2. 新規抗がん剤開発 = 抗がん治療の早期開発
  - 製薬企業と対等の「スポンサー」：自ら薬剤開発 (製造工場を持つ)
  - FDA に治験届 (IND application) : phase I ~ phase II
    - NCI 指定の各がんセンターが実施
  - 有望な薬剤は製薬企業に無償提供：企業が phase III (例：Taxol)
  - ベンチャー企業の抗がん剤開発支援
3. 抗がん治療の後期開発
  - Cooperative groups を統括・管理 (NCI-CTEP)
    - プロトコル審査・承認
    - Cooperative groups の監査の情報を把握・監査に同行
  - Community hospitals の研究参加支援 (NCI-DCP)
    - CCOP (Community Clinical Oncology Program)

### (がんの) Cooperative Group の使命

- 製薬企業がカバーしない治療開発
- 後期治療開発
  - 多施設共同 phase II ~ phase III
  - 併用化学療法の開発評価 (企業の市販後臨床試験にならなかったもの)
  - 手術手技・放射線治療・集学的治療の開発評価
  - Multi-modality Group が基本
- 稀少がん種の治療開発
  - 稀少がん種領域単独でそれぞれ組織/人の維持は困難・非効率的
  - Disease-specific Group は米国でも乳癌・大腸癌・(婦人科)のみ
  - 「適応外使用」となるがん種への適応拡大
  - Multi-disease Group が基本



### 日本の Cancer Cooperative Groups

臨床医の片手間ではないデータセンターを有していると認知されているもの

- WJTOG (肺癌)
  - NPO
  - 企業より寄付+会費
- JMTO (multi-disease)
  - NPO
- NSAS/CSPOR (乳癌)
  - 財団+NPO
  - 企業より寄付
- JFMC (multi-disease)
  - 財団
  - 企業より寄付
- JCOG (multi-disease)
  - 法人格なし
  - 厚生労働省研究班の集合体
  - (財)日本公定書協会と連携

○ その他、データセンターを持たないグループ 無数 (おそらく無数の小規模試験の無政府的重複)

全体像を把握している人間は居ない・・・

### Cooperative Group の試験と治験との違い

- Sponsor (治験依頼者) と investigator (治験責任医師) との明確な区別がない
  - 施設研究責任者、研究代表者、グループ代表者、委員会が、ICH-GCPでの "sponsor-investigator" として責任分担
  - 医療機関の長とCooperative Groupが試験単位で契約を結ぶわけではない
- 施設訪問モニタリングはふつうやらない
  - データセンターによる中央モニタリング：年2回が国際標準
  - 「モニターさん」は居ない
- 施設訪問監査
  - 試験ごとではない 複数の試験の同時監査
  - 問題は登録中の試験にフィードバック (QA + QC)

### Cooperative Group の規模

	Multi-disease group			Disease-oriented	
	SWOG 米	EORTC 欧	JCOG 日	NSABP 米	NSAS 日
臓器グループ数	13	22	13	2	1
医療機関数	550	700+	200	230	100+
登録中試験数	104	113	25	7	3
管理試験総数	300+	?	70	40	3
年間開始試験数	30	24	10	1-2	1
Phase IIIの症例数	数百			数千	
登録中1試験あたりのデータセンター経費	約250万円	約950万円	約550万円	約3600万円	?
HQスタッフ数	85	145	35	50?	9.5

- ### なぜ Cooperative Group は低コストか？
- 営利企業ではない：欧米でもNPO or 任意団体
  - 「標準化」による効率化：特に multi-disease group
    - がん種によらず標準化
      - ・ プロトコール、CRF (Case Report Form)、データベース、各種手帳
    - 背景因子、手術フォーム、効果判定フォームはがん種単位で標準化
    - がん種ごと・試験ごとの特異性はある程度切り捨て
  - 後期治療開発のための仕組みである
    - Phase II ~ phase III を行う・・・未知の毒性は多くない
      - ・ 毒性関連情報の管理は治験より軽い
    - Phase I, phase I/II は原則やらない (米：Cancer Centers)
      - ・ EORTC はやる (新薬開発のサブグループあり・モニターが居る)
  - “sponsor” ではない (米国)
    - 米国 Cooperative group のスポンサーは NCI
      - ・ 新薬開発治験の場合も FDA 対応は NCI、薬事関連業務は軽い

### Multi-disease vs. Disease-specific

	Multi-disease Group	Disease-specific Group
Pros. メリット	<ul style="list-style-type: none"> <li>異なる領域の専門家どうしの相互批判 (peer review) より客観的に科学性が担保</li> <li>異なる領域のノウハウ共有</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>当該疾患に最適化した試験設定可能</li> <li>他領域を気にしなくてよいのでネットワークが軽い</li> </ul>
Cons. デメリット	<ul style="list-style-type: none"> <li>他領域専門家の理解を得る必要ネットワークが重い</li> <li>当該疾患に最適とは言えない【NSABP SWOG批判】</li> <li>「不親切・難し過ぎる」「タカビー? (我々に従え)」</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>独善に陥る危険あり (他領域から見れば非常識)</li> <li>他領域のノウハウ利用できない【SWOG NSABP批判】</li> <li>「あんなスプーンフィーディングは要らない・やりすぎ」</li> </ul>
ちなみに私の印象	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cooperative Groupの統計家どうしはネットワークがあり、統計的方法論は互いに理解している 統計家のグループ間差は小さい</li> <li>CRCやDMもSoCRA等で横のつながりあり</li> <li>グループ間のやり方の違いは臨床医 (のコミュニティ) の違いが大</li> </ul>	

- ### まとめ：Cooperative Group の仕組み
- Cooperative Group の構造はだいたい同じ
    - 臨床家の集団・統計/データセンター・運営事務局
  - Cooperative Group の使命
    - 製薬企業がカバーしない治療開発
    - 後期治療開発・稀少がん種の治療開発
  - 日本では
    - 公認された仕組みではない (JCOGも含めて)
    - Cooperative Groupの全体像を誰も把握していない
  - Cooperative Group 試験の治験との違い
    - 治験依頼者ではない・自ら実施する者の集団
    - 高度に標準化・個々の試験に最適化されているわけではない

- ### トピックス：がん臨床試験の特徴
1. 背景・位置付けの特徴
  2. 臨床的特徴
  3. 統計的特徴
  4. 研究組織の特徴
  5. データマネージメントの特徴

- ### がん臨床試験：データマネージメントの特徴
- 国際レベルの標準化
    - CTC(AE)：毒性/有害事象の国際共通規準
    - RECIST：効果判定の国際共通規準
    - こんなのがあるのは「がん」だけ
    - Pros：他国と同じ土俵で議論ができる：データの比較可能性
    - Cons：従わなければならない (気に入らなくても)
  - Cooperative Groupにおける標準化
    - プロトコール
    - Case Report Form：グループ共通・がん種ごと
    - データ定義・エンドポイント定義
    - データベースシステム
    - 解析プログラム
    - レポート
    - 品質管理・品質保証の方法
      - ・ モニタリング、施設訪問監査、効果の中央判定、病理中央診断、放治QA
    - 現在NCIはグループ横断的な標準化を指向