

# 一般臨床と臨床試験

渡辺 亨

twatanab@oncoloplan.com

渡辺内科医院 / 浜松オンコロジーセンター

http://www.oncoloplan.com



私は臨床試験も実施しますし

エビデンスに基づいた  
一般診療も行っています。

この2つは両立するでしょうか？

	一般臨床	臨床試験
診療対象	目の前の患者	目の前の患者
恩恵を もたらすべき対象	目の前の患者	目の前の患者と 将来の患者 または 将来の患者のみ
診療の場所	外来・病棟	外来・病棟
実際の行為	薬剤投与など	薬剤投与など
治療の種類	標準治療	標準治療 または 試験治療



## 一般臨床医(EBM practitioner) and 臨床試験医(Clinical Trialist)

- As an EBM practitioner:  
関心事は個々の患者における治療効果
- As a clinical trialist:  
関心事は患者集団における治療効果

Intention to treat principle

## Intention To Treat principle (Intention To Treat analysis) を覚えよう

## Intention To Treat principle (Intention To Treat analysis)

割り付けられた全ての症例における  
「イベント」を、実際に受けた治療  
内容の如何に関わらずカウントする  
という原則

## ITT 解析

いったとおりの解析  
ItTa Tori

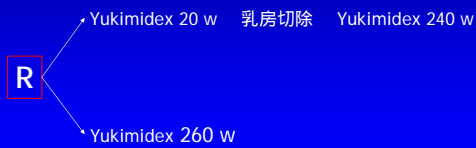
## Intention to treat analysis



As-treated analysis  
per-protocol analysis  
efficacy analysis  
explanatory analysis

### Intention to treat principle (1-1)

「乳癌の遠隔転移防止のために乳房切除は意味があるか」について検証するためストラマダカ社のYukimidexを用いて次のようなランダム化比較試験を行った。



根底条件：  
「乳房切除は遠隔転移防止には意味がない」（神のみぞ知る真実）

### Intention to treat principle (1-2)

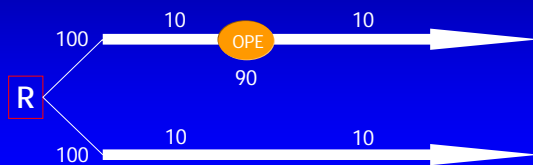
手術群に割り付けられた100症例のうち10症例は術前期間に遠隔転移を来した。手術をした90症例のうち、術後に10症例が遠隔転移を来した。



根底条件：  
「乳房切除は遠隔転移防止には意味がない」（神のみぞ知る真実）

### Intention to treat principle (1-3)

ランダム化割付が完璧に行われたとすれば、コントロール群でも最初の20週で10症例、それ以降さらに10症例が遠隔転移を来すことになる。



根底条件：  
「乳房切除は遠隔転移防止には意味がない」（神のみぞ知る真実）

Intention to treat principle (1)

### AT vs. ITT

#### As Treated Analysis

	症例数	転移発生数	転移率(%)
手術群	90	10	11
対照群	100	20	20

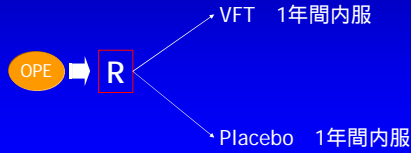
#### Intention to Treat Analysis

	症例数	転移発生数	転移率(%)
手術群	100	20	20
対照群	100	20	20



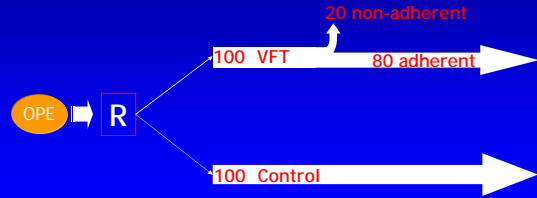
### Intention to treat principle (2-1)

柏戸薬品が開発した経口抗がん剤「VFT」の乳癌術後遠隔転移抑制効果について検討するため、以下のようなランダム化比較試験を行った。



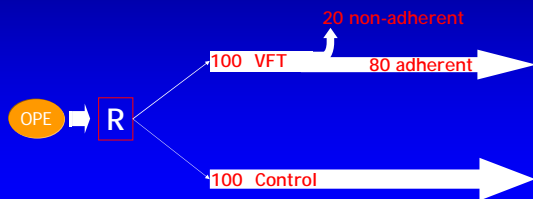
### Intention to treat principle (2-2)

VFT群に割付られた100例のうち20例は悪心のため内服中止した。



### Intention to treat principle (2-3)

1年間内服した80症例だけを対象としてVFTの遠隔転移抑制効果を検討することは正しいことか？



### Intention to treat principle (2-4)

Q) 1年間内服した80症例だけを対象としてVFTの遠隔転移抑制効果を検討することは正しいことか？

A) 内服中止した20例は、継続した80例に比べてそもそも遠隔転移を来しやすいとすれば、継続した80症例だけを対象とした検討は、治療効果を過大評価することになる。また、逆なら過小評価となる。

### Intention to treat principle (2-5)

#### 根底条件

- VFTは遠隔転移を抑制しない
- いずれのアームも遠隔転移率 20%
- 治療を中断した20症例は、病状が重く臓器機能不良で遠隔転移率は60%、治療継続できた80症例は臓器機能良好で遠隔転移率は10%。

	症例数		症例数	遠隔転移率(%)	遠隔転移症例数	合計
VFT群	100	治療完遂	80	10	8	20
		治療中断	20	60	12	
対照群	100			20	20	20

#### Intention to treat principle (2)

### AT vs. ITT

#### As Treated Analysis

	症例数	転移発生数	転移率(%)
VFT群	80	8	10
対照群	100	20	20

#### Intention to Treat Analysis

	症例数	転移発生数	転移率(%)
VFT群	100	20	20
対照群	100	20	20

### ITTの必要性 現実の事例

心筋梗塞の既往のある30-64才男性に対する  
clofibrate の効果 (N Engl J Med 1980;303:1038)

### ITTの必要性 現実の事例

心筋梗塞の既往のある30-64才男性に対する  
clofibrate の効果 (N Engl J Med 1980;303:1038)

	症例数
clofibrate	1103
placebo	2789

### ITTの必要性 現実の事例

心筋梗塞の既往のある30-64才男性に対する  
clofibrate の効果 (N Engl J Med 1980;303:1038)

	症例数	5年死亡率	
		全症例	
clofibrate	1103	20.0 %	p=0.55
placebo	2789	20.9 %	

### ITTの必要性 現実の事例

心筋梗塞の既往のある30-64才男性に対する  
clofibrate の効果 (N Engl J Med 1980;303:1038)

	症例数	5年死亡率		
		全症例	内服80%以下	内服80%以上
clofibrate	1103	20.0 %	24.6%	15.0%
placebo	2789	20.9 %	P=0.0001	

### ITTの必要性 現実の事例

心筋梗塞の既往のある30-64才男性に対する  
clofibrate の効果 (N Engl J Med 1980;303:1038)

	症例数	5年死亡率		
		全症例	内服80%以下	内服80%以上
clofibrate	1103	20.0 %	24.6%	15.0%
placebo	2789	20.9 %	28.2%	15.1%

p=0.55 (全症例)  
P=0.0001 (内服80%以下)  
P=0.000000000005 (内服80%以上)

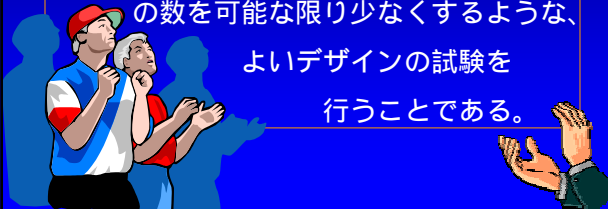
### ITTの限界

ITTの重要性はわかるがClinicianとしては、  
実際に治療をうけてもいない患者を、  
どうしてその治療の効果や  
副作用の集計に含めるのか、  
さっぱり理解できない。



## ITTの限界の打破

このような問題を解決するためには  
途中中止症例や、規定外治療を受ける症例  
の数を可能な限り少なくするような、  
よいデザインの試験を  
行うことである。



## 情報の分類

- 情報
- ・ 事実 (fact)
    - ・ 真実 (truth)
    - ・ バイアス (bias)
    - ・ 偶然 (chance)
  - ・ 虚偽捏造 (fabrication)

「EBM実践ワークブック-よりよい治療をめざして-」 南江堂 1999

## 臨床試験における 効果判定

## がん患者が使用する薬物

- ・ 抗腫瘍薬
  - 細胞毒性抗がん剤
  - ホルモン剤
  - 抗体
  - サイトカイン
  - 分子標的剤
- ・ 対症療法薬
  - 鎮痛薬
    - ・ 麻薬
    - ・ 非麻薬
  - 鎮咳薬
  - その他
- ・ 支持療法
  - 制吐剤
  - 抗生物質
  - G-CSF
  - 便秘薬
  - その他
- ・ 一般薬
  - 睡眠剤
  - 制酸剤
  - 向精神薬
  - その他

## 抗腫瘍薬の目的

分類	目的
術前療法	治癒、延命、手術範囲縮小
術後療法	治癒、延命
再発後治療	延命、症状緩和、QOL改善

## 臨床試験(治験)の特徴と評価内容

相	特徴	評価内容	規模など
I	新治療をはじめて患者に投与	主だった有害事象 至適な投与量	複雑、緻密 小規模 ↑↓
II	新治療の早期評価 段階	用量-効果関係 有害事象の頻度、病態への影響	
III	新治療と標準治療の 大規模比較	新治療の総合的有用性を評価 新治療は標準治療に代わりうるか	
IV	実地臨床での使用を モニタリング	新治療の治療体系に与える影響 新治療の使用実態、有害事象の頻度	単純、明瞭 大規模

## 臨床試験の指標

ソフト

QOL  
 症状緩和効果 (疼痛)  
 主観的副作用、有害事象  
 客観的副作用、有害事象  
 腫瘍縮小  
 再発  
 死亡

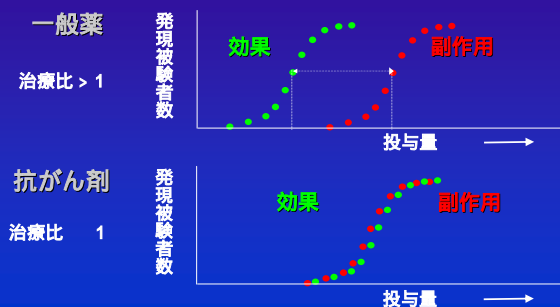
ハード



## 第 I 相試験 phase I trial

Dose Finding Trial

## 一般薬と抗がん剤



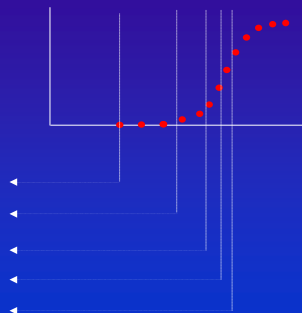
## 抗がん剤の第 I 相試験

- 対象は** 他に治療法のないがん患者
- 目的は** 抗がん剤をどれぐらいの量投与したら  
 どんな副作用が出るのかを調べる
- 最大耐用量 (Maximum Tolerated Dose)  
 投与量制限副作用 (Dose Limiting Toxicity)
- 方法は** 3-6名/投与量、副作用の出方を見ながら段階的に投与量増量
- 腫瘍縮小は 5%以下の患者にのみ

## 抗がん剤の第 I 相試験

開始量 (D)は最も敏感な実験動物 (マウス、イヌ) の致死量の1/10

level	副作用	投与量
1	0/3	1D
2	1/3	2D
3	2/3+3	3.3D
4	2+1/3+3	5D
5	2+3/3+3	7D



## 抗がん剤第 I 相試験の難しさ

- 他に治療法のないがん患者が対象
- 腫瘍縮小効果は5%以下
- 被験者は満足するのか？
  - 医療者が丁寧に接してくれる
  - 医学の進歩に貢献している自覚
- 自分には効果が出て副作用が軽いだらうという期待

## 第 II 相試験 Phase I trial

Safety and Efficacy trial

## 抗がん剤の第 II 相試験

エンドポイントは 腫瘍縮小効果と安全性

腫瘍縮小効果とは：

$$\text{Response Rate} = \frac{\text{CR症例数} + \text{PR症例数}}{\text{登録症例数}} \times 100$$

## サロゲイトエンドポイントとは

真の治療効果を見るためには、時間がかかる、お金がかかる、たくさんの症例を必要とする、などの理由で、別の指標をつかって短期間で、少ない症例で薬剤の効果がありそうかどうかを推測する必要がある。

この際に使用される指標をサロゲイトエンドポイントという。日本語では「代替指標」という。

疾患	代替指標	真の指標
がん	腫瘍縮小	生存期間の延長
AIDS	CD4カウント	〃
心筋梗塞	コレステロール	心筋梗塞の発症
糖尿病	血糖、HbA1c	合併症の発症
脳出血	高血圧	脳出血の発症

## がん薬物療法の場合 第II相試験の結果が承認申請に使われる

第III相試験（真の効果をエンドポイントとしたランダム化比較試験）は市販後臨床試験として実施。

市販後臨床試験の結果は再審査に使われる。

市販後臨床試験と治験との違い

- 知名度が低い
- 製薬企業も慣れていない
- 大規模、長期試験となることが多い

## 次回の講義 7月26日（火曜日）

がん臨床試験の評価項目

(1) タイムイベント (2) 有害事象