

臨床試験

第4回エンドポイント
臨床統計学/臨床統計学育成コース

2017年5月10日
田中司朗

Clinical
Biostatistics
Course

HDLコレステロールの上昇

↓

心血管疾患の低下

HDL-Cと心血管疾患

- Torcetrapib
 - CETPの阻害によりHDL-Cを増加
 - FDAはHDL-Cを代替エンドポイントと認めず、心血管疾患の評価が要求された
- ILLUMINATE試験のデザイン
 - Torcetrapib+アトルバスタチンとスタチン単剤の並行群間ランダム化試験
 - 対象: 心疾患既往/2型糖尿病を有する15067人
 - 主要エンドポイント: 心血管イベント
 - 心関連死, MI, 脳卒中, 不安定狭心症による入院

Barter, et al. NEJM 2007

HDL-Cと心血管疾患

	アトルバスタチン群	Torcetrapib併用群	p
総コレステロール変化量 (mg/dL)	1.6±20.5	5.1±23.9	<0.01
HDL-C変化量 (mg/dL)	0.5±6.2	29.0±14.4	<0.01
LDL-C変化量 (mg/dL)	0.6±15.8	-20.5±20.8	<0.01

Major Cardiovascular Events

Patients without Event (%)

Days after Randomization

エンドポイントの定義

- 仮説を検証する上で臨床的に意味があり、客観的に評価できる観察・検査項目またはそれらの合成指標
- 別の言い方では、有効性や安全性を測る物差し
- 主要エンドポイントを一つ設定し、それに基づいて主たる結論を下す（それ以外は副次エンドポイント）

良いエンドポイントとは

- 測定可能 (measurable)
- 感度が良い (sensitive)
 - 統計的ばらつきが少ない
 - 治療への反応性が良い
- 臨床的に意味がある (clinically relevant)
 - 試験の主要な目的に直結した臨床的に最も適切で説得力のある証拠を与える変数であるべき (ICH E9)

Fleming, Greenberg lecture 2007

エンドポイントの分類

- バイオマーカー
 - 正常な生物学的経過, 病因論的経過, 治療への薬理学的反応を示すものとして, 客観的に測定される特性
- 臨床エンドポイント
 - 患者の感覚・機能・生存を反映する特性または変数
- 代替エンドポイント
 - 臨床エンドポイントの代替となるバイオマーカー
 - 科学的根拠に基づき, 臨床的な利益を予測

Surrogate Endpoint Definition Working Group, Clinical Pharmacol Ther 2001

エンドポイントの果たすべき役割は開発の相により異なる

- 開発後期では, 測定の簡便性と臨床的適切性は矛盾
- 代替エンドポイントは矛盾を解消するための妥協

FDA's Accelerated Approval

- 緊急性を要する医薬品開発を促進する仕組み
 - 重篤/致命的疾患である場合
 - かつ, 医療上のニーズが満たされていない場合
- Subpart H
 - 代替エンドポイントの利用に関する項目
 - 市販後の検証データの提示が前提

21 Code of Federal Regulations 314.510, 1992

がん臨床試験のエンドポイント

	通常承認		加速承認	
	単群試験	RCT	単群試験	RCT
生存期間	0	18	0	0
奏効率	14	12	8	2
奏効率のみ	(8)	(2)	(8)	(0)
奏効率 + 症状緩和	(6)	(3)	(0)	(1)
奏効率 + 増悪期間	(0)	(7)	(0)	(1)
症状緩和	0	4	0	0
無病生存期間	0	2	0	1
増悪期間	0	1	0	0
細胞診/血液学的/遺伝学的寛解	0	0	1	1
悪性胸水の再発予防	0	2	0	0
乳癌予防	0	2	0	0
クリアチニンクリアランス	0	1	1	0
口内乾燥軽減	0	1	0	0
合計	14	43	10	4

Johnson, J Clin Oncol 2003

がん臨床試験のエンドポイント

- 全生存期間
 - イベント: 死亡日
 - 打ち切り: 最終生存確認日
 - 増悪後の後治療の影響を受ける
- 無増悪生存期間
 - イベント: 腫瘍増悪が確認された検査日/死亡日
 - 打ち切り: 最終検査実施日
 - 画像検査日のばらつきに伴うバイアス
- 腫瘍縮小効果 (奏効率)
 - RECISTなどの基準を用いて腫瘍縮小を評価
 - 簡便だが, 必ずしも全生存期間と相関しない

がん臨床試験のエンドポイント

- FDAの通常承認では以下のどちらかを要求
 - 生存, 症状の緩和
 - それらの確立した代替エンドポイント
 - 白血病の持続的完全奏効など
- FDAの加速承認では
 - 腫瘍縮小効果による単群試験中心
 - マーカー単独の承認は行っていない
 - 複合エンドポイントでのマーカーの考慮は許される
 - 抵抗性卵巣癌のCA125

Accelerated Approvalの問題点

- 真のエンドポイントを用いた検証的試験に対する企業のインセンティブを削ぐ
 - あるT細胞リンパ腫治療剤の試験組み入れは、8人/年であったという (Fleming, Health Aff 2005)
- 単群第II相試験で、奏効率をヒストリカルコントロールと比較することで承認してよいのか
 - 試験間の患者選択のばらつき、選択バイアス (George, JNCI 2003)

13

日本の薬事規制上の代替エンドポイントの位置づけ

- ICH E9の記述
 - 実際の臨床の有効性を観察することにより被験者の臨床的な利益を直接評価することが実際的でない場合には、間接的な基準（代替変数）を考慮することができる
- 代替エンドポイントを用いるかどうかは、過去の試験や第II相試験などの経験を参考に当局との合意の下で決められる
- いくつかの疾患領域では、臨床評価方法に関するガイドラインなどが参考にされる

14

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

- 患者数が多い癌腫を対象とした抗悪性腫瘍薬では、延命効果等の明確な臨床的有用性の検証が必須と考えられる。このため、今回のガイドライン改訂では、非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、乳癌等で、取得を目的とする効能・効果の癌腫のうち、その患者数が多い癌腫では、それぞれの癌腫について延命効果を中心に評価する第III相試験の成績を承認申請時に提出することを必須とする。ただし、上記癌腫であっても、科学的根拠に基づき申請効能・効果の対象患者が著しく限定される場合はこの限りではない。

厚生労働省医薬食品局審査管理課 平成17年11月1日

15

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

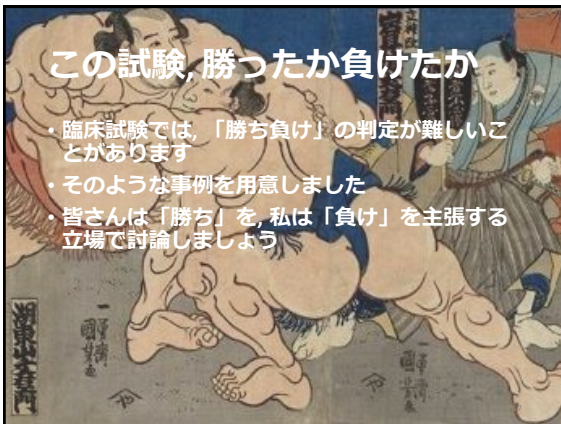
- また、第II相試験終了時において高い臨床的有用性を推測させる相当の理由が認められる場合には、第III相試験の結果を得る前に、承認申請し承認を得ることができる。その際は、承認後一定期間内に、第III相試験の結果により速やかに、当該抗悪性腫瘍薬の臨床的有用性及び第II相試験成績に基づく承認の妥当性を検証しなければならない。当該第III相試験の実施場所に関しては国内外を問わない。

厚生労働省医薬食品局審査管理課 平成17年11月1日

16

この試験、勝ったか負けたか

- 臨床試験では、「勝ち負け」の判定が難しいことがあります
- そのような事例を用意しました
- 皆さんは「勝ち」を、私は「負け」を主張する立場で討論しましょう



進行・再発乳癌におけるペバシズマブ

- 2006年5月 Genentech社FDA承認申請 (E2100試験)
- 2007年12月 E2100試験公表“PFS-positive, OS-negative”
- 2008年2月 FDAによる条件付き加速承認

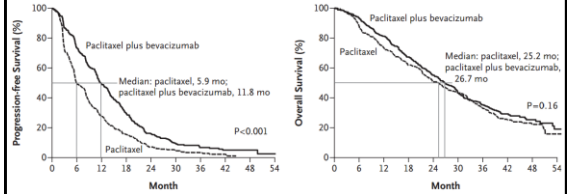
18

E2100試験

- ベバシズマブ+パクリタキセルとパクリタキセル単独を比較するランダム化第III相試験
- 対象
 - 未治療転移乳癌患者722人
 - ホルモン感受性・HER2の規定なし（HER2陰性が9割）
- エンドポイント
 - 主要エンドポイント: 無増悪生存期間（PFS）
 - 腫瘍の増悪, 死亡
 - 副次エンドポイント: 全生存期間（OS）, 腫瘍縮小効果, 毒性, QOL

19

E2100試験



- Patients with metastatic breast cancer frequently receive multiple therapies during the course of their disease. Data on treatment administered after progression were not collected in this trial,...

Miller, et al. New Engl J Med 2007

20

結論（皆さんの立場）

- ベバシズマブ+パクリタキセルはパクリタキセル単独に比べ有効であるので承認すべき

CONCLUSIONS

Initial therapy of metastatic breast cancer with paclitaxel plus bevacizumab prolongs progression-free survival, but not overall survival, as compared with paclitaxel alone. (ClinicalTrials.gov number, NCT00028990.)

21

批判1. なぜPFS?

- 進行乳癌治療の目標は生存期間の延長である
- 従って無増悪生存期間ではなく、全生存期間の結果を信じるべきである

22

批判2. PFSはOSの代替エンドポイントか

- OSで有意差が見られなかったのは、後治療の影響やイベント数の不足によるものかもしれない
- OSで試験が組めないから、代わりにPFSを用いるという考え方もある
- そうであれば、PFSで有意な差がみられたとき、期待通り延命効果を証明できているのだろうか
- PFSの結果は、OSの結果を予測するのだろうか

23

メタアナリシスによる代替エンドポイント評価



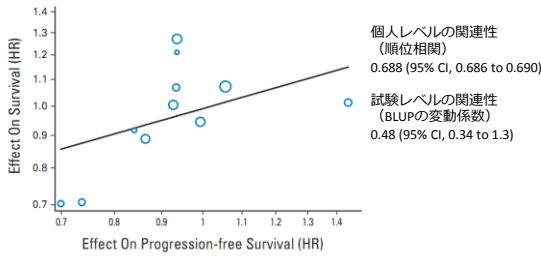
M. Buyse

- 一連の試験がある母集団からの標本と仮定
- 特定の試験で代替エンドポイントの情報が得られたとき、真のエンドポイントへの治療効果（試験結果）が予測できるか?
- メタアナリシスにより予測精度を代替性の指標として評価

Buyse. Biostatistics 2000

24

転移乳癌における 無増悪生存期間の代替性



Burzykowski, et al. J Clin Oncol 2008

25

批判3. PFSの評価は正確か?

- 施設診断日と中央診断日は必ずしも一致しない

Progression Time	No. of Patients		
	Placebo	Low Dose	High Dose
Local progression called more than 60 days after central	3	0	3
Local progression called 1 to 60* days after central review	6	6	8
Local and central progression times equal	27	22	16
Central progression called 1 to 60 days after local review	2	5	6
Central progression called more than 60 days after local	2	0	1
Total	40	33	34

*After a first evaluation, patients were evaluated every 2 months (approximately 60 days) for progression the first year then every 3 months thereafter.

Dodd et al. J Clin Oncol 2008

26

Ocana, et al. J Clin Oncol 2011	主要EP	無増悪生存期間			全生存期間			論文の結論
		差 (月)	HR	p	差 (月)	HR	p	
乳癌								
E2100	PFS	+5.9	0.60	<.01	+1.5	0.88	0.16	Positive
AVADO	PFS	+0.8	0.86	0.12	-1.1	1.05	0.72	Positive
		+1.9	0.77	<.01	-1.7	1.03	0.85	
RIBBON-1	PFS	+2.9	0.69	<.01	+7.8	0.85	0.27	Positive
		+1.2	0.64	<.01	+1.4	1.03	0.83	
Meta-analysis	-	+2.5	0.64	<.01	+0.3	0.97	0.56	
前立腺癌CALGB90401	OS	+2.4	0.77	<.01	+1.1	0.91	0.18	Negative
卵巣癌GOG-0218	OS	+0.9	0.91	0.08	-0.6	1.04	0.36	Positive
	→PFS	+3.8	0.72	<.01	+0.4	0.92	0.25	
肺癌								
E4599	OS	+1.7	0.66	<.01	+2.0	0.79	<.01	Positive
AVAIL	OS	+0.6	0.75	<.01	+0.5	0.93	0.42	Positive
	→PFS	+0.4	0.85	0.05	+0.3	1.03	0.76	
Pooled analysis	-	+1.1	0.73	<.01	+1.0	0.91	0.22	
胃癌AVAGAST	OS	+1.4	0.80	<.01	+2.0	0.87	0.10	
肝癌								
CALGB80303	OS	+0.9	1.00	0.07	-0.1	1.09	0.95	Negative
Van Cutsem	OS	+1.0	0.73	<.01	+1.1	0.89	0.21	Negative
大腸癌								
Hurwitz	OS	+4.4	0.54	<.01	+4.7	0.66	<.01	Positive
Saltz	PFS	+1.4	0.83	<.01	+1.4	0.89	0.77	Positive

がん臨床試験で妥当な代替エンドポイント

代替エンドポイント	設定	結論	
大腸癌			
Buyse 2000	腫瘍縮小	進行癌	否定的
Sargent 2005	無病生存期間	アジュバント	妥当
Sargent 2007	無病生存期間	アジュバント	妥当
Burzykowski 2008	無病生存期間	アジュバント	妥当
Tang 2007	腫瘍縮小, 無増悪生存期間, 増悪期間	転移癌	妥当
Buyse 2007	無増悪生存期間	進行癌	妥当
前立腺癌			
Buyse 2003	PSAエンドポイント	ホルモン依存性	否定的
Newling 2004	PSA非倍化生存期間	非転移癌	妥当
Collette 2005	PSAエンドポイント	転移癌	否定的
乳癌			
Hackshaw 2005	腫瘍縮小, 増悪期間	進行癌	妥当
Miksad 2008	無増悪生存期間	進行癌	否定的
Burzykowski 2008	腫瘍縮小, 無増悪生存期間, 増悪期間	転移癌	否定的

Shi and Sargent, Int J Clin Oncol 2009

28

進行・再発乳癌における ベバシズマブ

- 2006年5月 Genentech社FDA承認申請 (E2100試験)
- 2007年12月 E2100試験公表“PFS-positive, OS-negative”
- 2008年2月 FDAによる条件付き加速承認
- 2010年7月 AVADO試験公表“PFS-positive, OS-negative”
- 2011年3月 RIBBON-1試験公表“PFS-positive, OS-negative”
- 同年8月 国内単群第II相試験を追加し国内承認
- 同年11月 FDAによる承認取り下げ (3試験で臨床的利益は示されず)

29

骨粗鬆症治療薬の事例

- 背景
 - 当時フッ化ナトリウムは骨粗鬆症治療に広く使われていた (FDA未承認)
- フッ化ナトリウム試験の有効性を検証するランダム化プラセボ比較試験を実施
- 試験結果
 - 4年の追跡後, 実薬は骨密度を35%増加
 - 非椎体骨折リスクを有意に増加
 - 椎体骨折数: 実薬=163, プラセボ=135
 - 非椎体骨折数: 実薬=72, プラセボ=24

Riggs, et al. New Engl J Med 1989

30

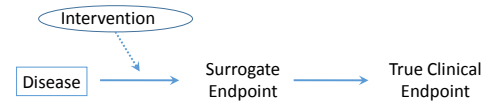
骨粗鬆症治療薬の事例

- ビスフォスフォネートに限っては、海外で複数の骨折試験が行われ、その経験から骨密度が代替エンドポイントとして受け入れられるようになった
 - 本邦では骨密度による承認
 - 海外ではアレンドロネートの投与方法変更の例
- 骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインでは、一般には骨折評価が必要とされる

31

代替性と生物学的メカニズム

- 治療, 代替エンドポイント, 真のエンドポイントの理想的な因果関係

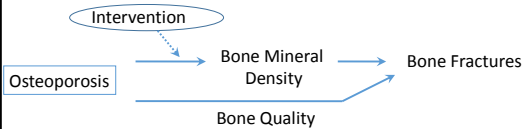


Fleming and Demets. Ann Intern Med 1996

32

ビスフォスフォネートと骨密度・骨折の因果関係

- 骨密度と骨質のうち、主に骨密度に影響

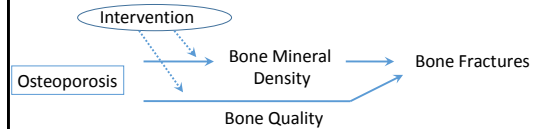


Fleming and Demets. Ann Intern Med 1996

33

フッ化ナトリウムと骨密度・骨折の因果関係

- (測定不能な) 骨質への悪影響

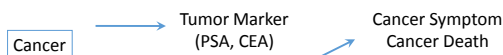


Fleming and Demets. Ann Intern Med 1996

34

腫瘍マーカーの因果関係

- 代替エンドポイントはメカニズムの上にはない



Fleming and Demets. Ann Intern Med 1996

35

リスクとベネフィット

- 代替エンドポイントを用いるインセンティブ
 - (現在の) 患者の立場から
 - 有望な医薬品を早く使いたい
 - 企業の立場から
 - 開発期間短縮による経済的利益
- 現在/将来の患者の被る不利益
 - 評価に伴う不確実性
 - 代替エンドポイントの利用が誤った評価に繋がった事例は多い

36

Key words & further reading

- バイオマーカー (biomarker)
- 臨床エンドポイント (clinical endpoint)
- 代替エンドポイント (surrogate endpoint)
- Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med.* 1996 Oct 1;125(7):605-13.

37