

臨床試験

第3回抗がん剤第I相～第III相臨床試験
臨床統計学/臨床統計家育成コース

2017年5月10日
田中司朗
Clinical Biostatistics Course

がん領域の特殊性: 毒性

↑薬に対する反応

治療効果 ↔ 副作用

投与量→

がん領域の特殊性: 集学的治療

- 抗がん剤の単独使用はまれで、他の治療法・抗がん剤と組み合わせることが多い
 - 局所療法 (比較的前期のがんに有効)
 - 手術
 - 放射線療法
- 全身療法 (進行がん・血液がんの有効)
 - 化学療法 (多剤併用)
 - ホルモン療法
 - 免疫療法
- 市販後の臨床試験の役割が大きい

非臨床試験

市販前 ↓

第I相試験 (安全性・用量設定・薬物動態)
エンドポイント: 用量制限毒性・薬物動態
対象: 限定された患者, 数人～ (単施設)

↓

第II相試験 (有効性の探索・用量設定)
エンドポイント: 腫瘍縮小
対象: 限定された患者, 数十～百人 (多施設)

↓

第III相試験 (ランダム化による有効性検証)
エンドポイント: 生存期間
対象: 日常診療に近い患者, 数十～数百人 (多施設)

市販後 ↓

使用成績調査・製造販売後臨床試験 (主に安全性)

企業主導
(GCPで規制)

研究者主導
(GCP, 倫理指針, 臨床研究法)

治験
・承認が目的
・GCP

治験以外
・研究目的
・倫理指針 (介入研究)
・臨床研究法 (未承認薬の使用・企業からの資金提供を伴う特定臨床研究)

抗がん剤第I相試験3+3デザイン (3人ずつ決定論的に割り付け)

Green, et al. 米国SWOGに学ぶがん臨床試験の実践2013

抗がん剤第II相試験

- 目的
 - 抗腫瘍活性によるスクリーニング
 - 第III相試験に進むかどうかを判断
- デザインの要件
 - スピード
 - 必要サンプルサイズが小さい
 - シンプルで運用しやすい
 - 検出力が高い
 - 第III相試験での成功確率が高い

Green, et al. 米国SWOGに学ぶがん臨床試験の実践2013

閾値・期待値を用いた単群第II相試験

- 奏効率が閾値より有意に大きいかどうかで判断
 - 閾値=帰無仮説
 - これよりも低ければ値がないと判断される奏効率の値
 - 期待値=対立仮説
 - 実際に試験治療を行ったときに期待できる奏効率の値
- 無効中止を目的とした中間解析を1回行う二段階デザインを用いるのが普通

Green, et al. 米国SWOGに学ぶがん臨床試験の実践2013

7

閾値・期待値の設定

- 閾値は、主に対象とする患者集団に基づいて設定される
- SWOGでは、同様の対象患者・施設で多数の第II相試験を行なっていることから、過去の試験を根拠とした一定の値をルーチンで用いている
- 期待値と閾値の差が10%より小さいと、現実的なサンプルサイズにはならない

Green, et al. 米国SWOGに学ぶがん臨床試験の実践2013

8

例1. 単群第II相試験

- 対象
 - 根治照射不能なIIIA-IV期または術後再発の非小細胞肺癌（非扁平上皮癌）
 - 年齢20歳以上、ECOG PSは0~2
 - 前治療は1~2レジメン
- 治療
 - エルロチニブ（150mg/day連日）とベバシズマブ（15mg/kg³週毎）の併用
- 主要エンドポイント
 - 腫瘍縮小効果

Tanaka, et al. Trials 2011

9

例1. 単群第II相試験

- パラメータ
 - 閾値奏効率: 20%
 - 期待値奏効率: 35%
 - 検出力: 90%
- 必要サンプルサイズ
 - 中間解析時点で42人
 - 全体で77人
 - 不適格や評価不能を考え、予定登録症例数は80人

Tanaka, et al. Trials 2011

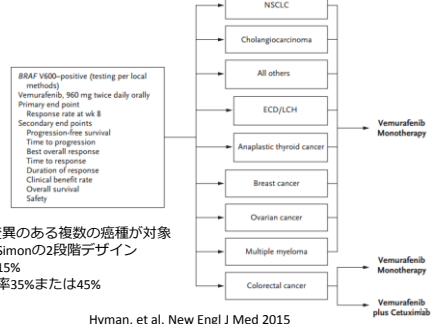
10

Simonの2段階デザイン

- 第一ステージ
 - N_1 人を登録し、 R_1 人以上で反応が見られたら、 N_2 人を追加
- 第二ステージ
 - $N = N_1 + N_2$ 人の内、 R 人以上で反応が見られたら第III相へ

閾値	期待値	最適デザイン (期待症例数を最小に)		ミニマックスデザイン (最大症例数を最小に)	
		R_1/N_1	R/N	R_1/N_1	R/N
0.05	0.20	2/21	5/41	2/29	5/38
0.10	0.25	3/21	11/66	4/31	10/55
0.20	0.35	9/37	23/83	9/42	22/77
0.30	0.45	14/40	41/110	28/77	34/88
0.40	0.55	20/45	50/104	25/62	46/94
0.50	0.65	23/42	61/105	29/57	55/93

例2. 第II相バスケット試験



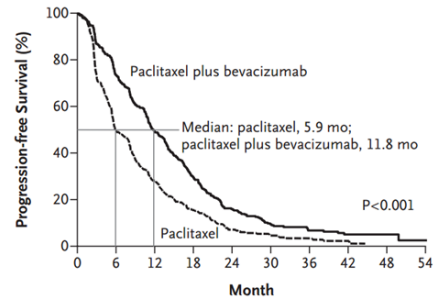
例3. 第III相試験 (E2100試験)

- 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

Miller, et al. New Engl J Med 2007

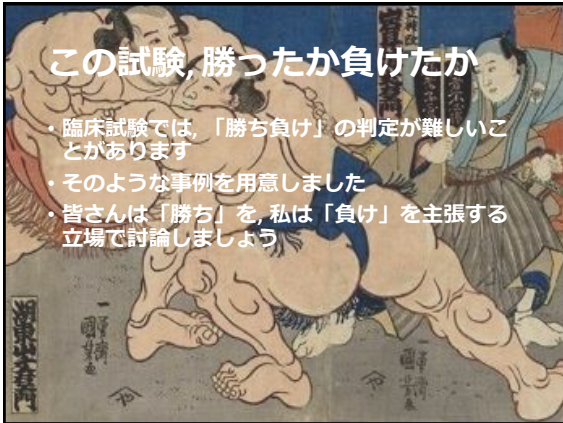
13

例3. 第III相試験 (E2100試験)



Miller, et al. New Engl J Med 2007

14



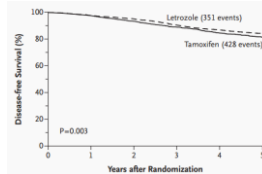
乳癌術後ホルモン療法臨床試験

- 対象
 - ホルモン感受性早期乳癌患者
- 治療
 - レトロゾール (アロマターゼ阻害薬)
 - タモキシフェン
- エンドポイント
 - 主要エンドポイント: 無病生存期間
 - 死亡, 再発, 二次がん
 - 副次エンドポイント: 全生存期間

The BIG 1-98 Collaborative Group. New Engl J Med 2005

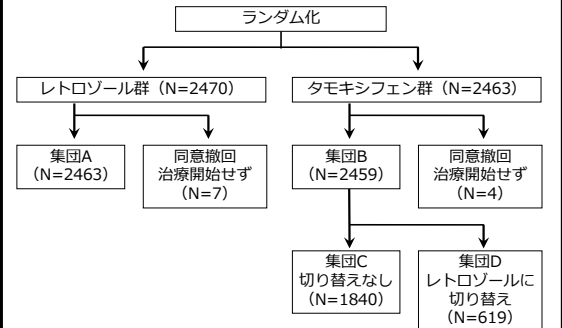
15

経緯

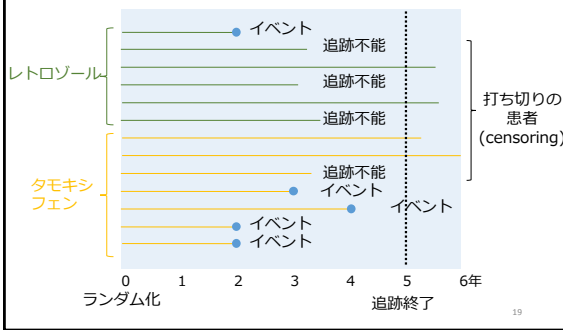


- 1998/3 BIG1-98試験の登録開始
- 2004/12 2年追跡が完了し, 主たる統計解析を実施
 - レトロゾール群の無病生存期間が有意に優る
- 2005/4 プロトコル改訂
 - タモキシフェン群の患者へのレトロゾール提供を許容
 - その後, タモキシフェン→レトロゾールの治療切り替えが頻発
- 2005/12 第一報公表 (NEJM論文), レトロゾール承認
- 2009/8 第二報公表 (5年追跡結果をNEJMに)
 - タモキシフェン単独投与群の1/4 (619人) が治療切り替え
 - ITT解析の結果, 全生存期間に有意差なし (p=0.08)
- 2011/3 第三報公表 (JCO論文)

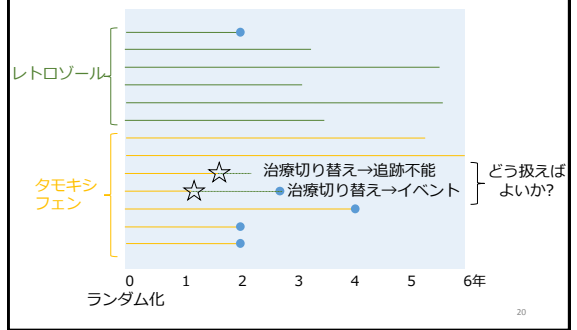
患者の内訳



治療切り替え



治療切り替え



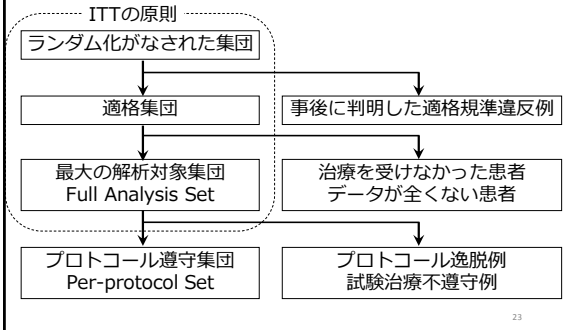
治療切り替え後データの扱い

- タモキシフェン群として扱い、治療切り替えは無視 (ITT解析)
 - 治療切り替え後のレトロゾール投与が有効なら、差が薄まるはず
- タモキシフェン群として扱い、治療切り替えの時点で打ち切りに (censored解析)
 - ITTとは逆には差は大きくなる?
 - イベントが減るため信頼区間は広がる
- 特殊な解析手法 (IPCW法)

Intention-to-treatの原則

- 「ランダム化された全患者を、割り付け群の通りに解析すべきである」という原則
- 直感的には、計画から逸脱した患者を除外した方が、ノイズが減るように思われる
- しかし、ランダム化後の計画からの逸脱は、群間で偏っている可能性がある
- ITTの原則に従えば、この偏りは生じない

解析対象集団



Inverse probability of censoring weighted (IPCW)法

- 治療切り替えはその時点で打ち切りとして扱う
- タモキシフェン継続中のデータは、「重み」を付けて解析
 - 治療を切り替えやすい患者は大きい重み
 - 治療を切り替えにくい患者は小さい重み
- 重みの計算に用いる因子
 - 割り付け群, 化学療法の有無, 年齢, 局所療法の有無, リンパ節転移, エストロゲン受容体/プロゲステロン受容体, 腫瘍のグレード, 各時点のパフォーマンスデータ
- これらの因子を考慮してバイアスを調整

	エンドポイント	解析方法	イベント/人数	ハザード比	p値
NEJM 2005	無病生存期間 (主要)	ITT解析	779/8010 (追跡2年)	0.81	p<0.05
論文の 結論	Adjuvant treatment with letrozole, as compared with tamoxifen, reduced the risk of recurrent disease, especially at distant sites.				
NEJM 2009	全生存期間 (副次)	ITT解析	646/4922 (追跡5年)	0.87	0.08
	全生存期間 (副次)	PP解析	641/4922 (追跡5年)	0.81	p<0.05
論文の 結論	The difference in overall survival with letrozole monotherapy and tamoxifen monotherapy was not statistically significant.				
JCO 2011	全生存期間 (副次)	IPCW解析	641/4922 (追跡5年)	0.82	p<0.05
論文の 結論	Adjuvant treatment with letrozole, compared with tamoxifen, significantly reduces the risk of death.				

*ITT: Intention-To-Treat, PP: Per-Protocol, IPCW: Inverse Probability of Censoring Weighted

田中司朗, 田中佐智子. 短期集中!オオサンショウウオ先生の医療統計セミナー. 2016

結論（皆さんの立場）

- レトロゾールによる補助ホルモン療法は、タモキシフェンに比べ、死亡リスクを減らす

Conclusion

Adjuvant treatment with letrozole, compared with tamoxifen, significantly reduces the risk of death, the risk of recurrent disease, and the risk of recurrence at distant sites in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer.

26

批判1

- レトロゾールの薬事承認は無病生存期間が根拠
- どうして全生存期間にこだわるの？

27

批判2

- どの解析手法が正しいかは、ともかく
- (2005年を含め) 全生存期間について4回も解析をしている
- 偶然によって有意差が出ることもあるのでは？
- 来年解析をしたら有意差が消えるのでは？

28

批判3

- タモキシフェン群のみクロスオーバーが生じている状況では、打ち切りにしようが、重みを付けようが、2群間でデータの扱いが異ならざるを得ない
- そのようなデータは比較可能性がない
- 2年追跡時点の主たる解析結果（NEJM 2005）が最もバイアスがないのでは？
 - 無病生存期間は有意だが、全生存期間に有意差はないかった

29

オンコジストの独り言
腫瘍科科医が手書きで語る癌話。現は、20年間のがん経験

← サンアントニオの季節 サンアントニオケースディスカッション →

12月 12月

12月10日（木曜日）サンアントニオ1日目
 ☆☆☆☆☆ 1 Vote

◎ 次の演題は、B01-98試験の解析方法についてのもの。ご存じのように、B01-98は、途中でレトロゾールの方が良く効くという結果が公表されたので、タモキシフェン群に割りつけられた被験者の25%が途中でレトロゾール内服に移った。そのため、ITT解析(言った通りの解析)と、打ち切り解析の2種類の解析方法で、二回目の検討がおこなわれた。しかし、演者は、「最近の試験では、このような変更がおきることが多いので、統計解析もITT解析から脱し、解析方法へパラダイムシフトをしないといけない。」ということで、Inverse Probability of censoring weighted analysis(IPCW)という方法が紹介されて、それで解析するところなる、という発表。私たち臨床医は、治療をしなかった患者も含めて解析するのはしっくりこないと思いつつも、統計家の先生が、ITTじゃないとだめだ、というから、一生懸命ITTにならざるを得ないのだが、また、わけのわからない解析方法が導入され、それにされる、というのでしょうか？統計家の声は神の声、ときには神もへんなことを言う、という話だ。

<https://awatapabetoru.net/2009/12/12/12月10日（木曜日）サンアントニオ1日目>

論点

- プロトコルでは主要エンドポイントを規定
 - 主要エンドポイント: 主論文の結論や薬事承認根拠
 - 副次エンドポイント: 仮説生成や探索的解析のため
- 検定の多重性
 - 何回も検定を行うと、どこかで有意差が出る可能性が高くなる
- ランダム化の後に比較可能性を妨げるような問題が生じたら?
 - 主たる解析はITTの原則に従うことが標準的
 - 最近では、副次的解析・感度解析が重要に

31

Key words & further reading

- 第I相～第III相臨床試験
- 閾値・期待値
- Simonの2段階デザイン
- バスケットデザイン

32