

臨床研究入門2006

## 治療を開発する - 臨床試験 -

国立がんセンター研究所 薬効試験部 抗がん作用研究室  
/ JCOGデータセンター  
福田治彦

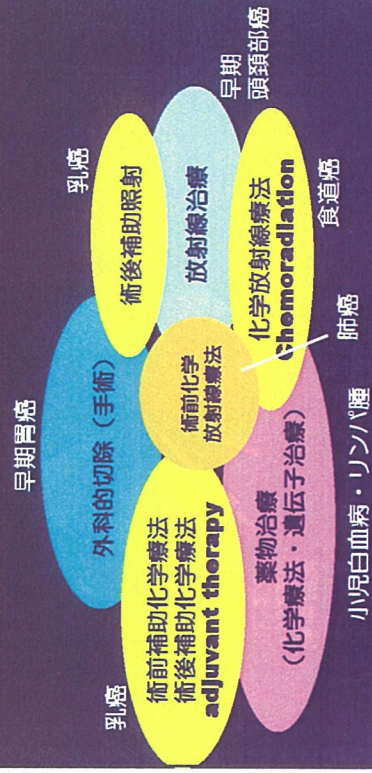
## 本日のトピックス

- がん治療開発の概要
  - がん治療・がん治療開発の特徴
  - 「相 phase」の概念
- 研究デザイン
  - エンドポイント
  - 基本は比較
  - 研究デザイン 3つの基本要素
- 品質管理・品質保証・研究組織
  - テータマネージメント、モニタリング、監査
  - 必要な組織

## がん治療開発の概要



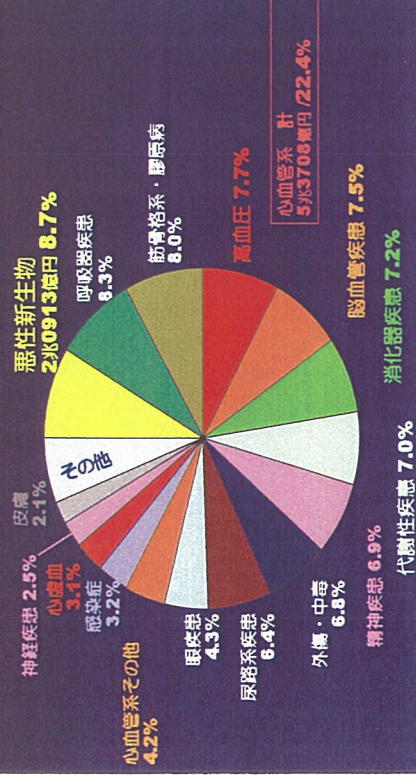
## がん治療の特徴：集学的治療 Multi-modality therapy



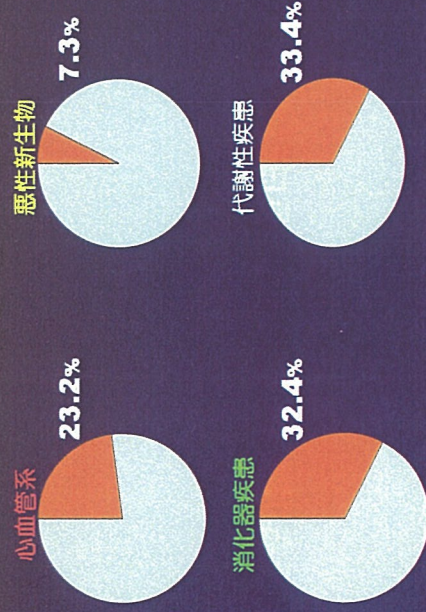


### 疾患別国民医療費 (2000年)

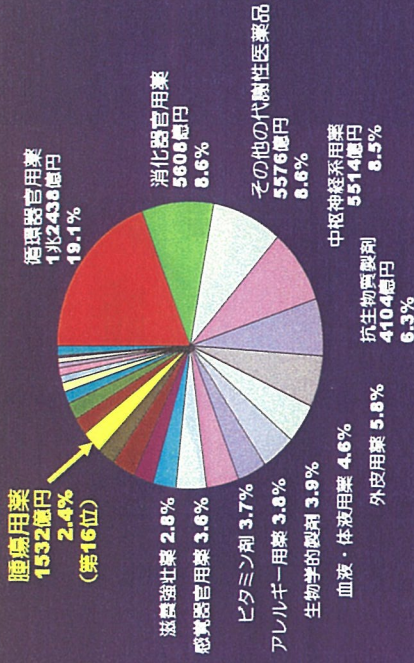
計：23兆9608億円，厚生労働省



### 2001年医薬品生産額/2000年国民医療費



### 医薬品薬効大分類別 生産金額 (2001年)



### 医薬品 国内売上高 上位50品目 (2002年3月決算)





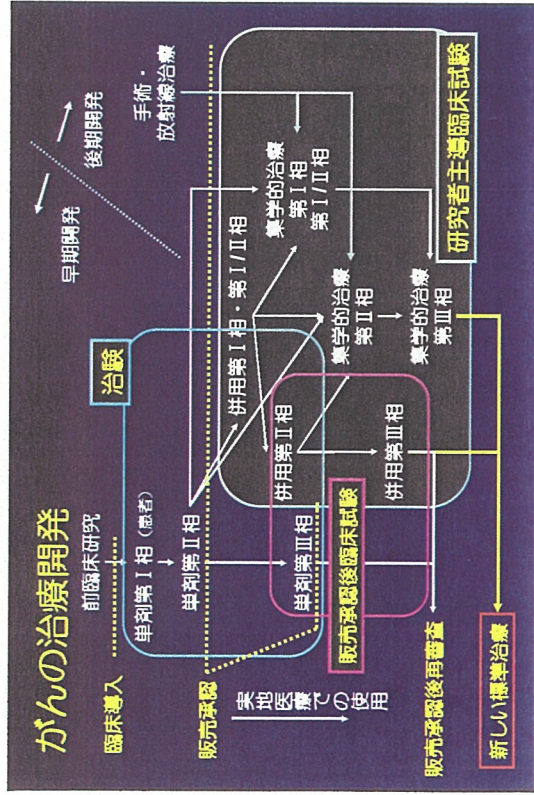








治療を開発する - 臨床試験 -



主な Cooperative Group

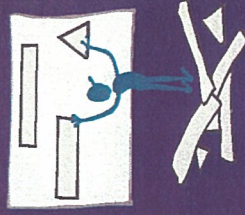


- ・集学的治療・後期治療開発の研究者主導試験を行う組織
- ・試験ごとの組織ではなく恒常的な機構を持つ
- ・「がん」では一般的、がん以外では一般的ではない
- ・米国ではすべての「がん臨床試験」参加患者のうち60%が Cooperative Group の試験に参加
- ・（標準治療が決まる）米国臨床腫瘍学会（ASCO）の全員セッション（plenary session）の発表の約60%が Cooperative Group
- ・米国のがん第III相試験の sponsor の約20%が企業、約40%が NCI

ここまでのまとめ

1. 抗がん剤開発は“すさまじ業”
2. 開発の「相（phase）」と試験の種類は本来べつものだが、がんでは類型化されている：基本型がある
3. 臨床試験は全体として無効なものを落としていくスクリーニングのプロセスである
4. がん以外では「標準治療」は企業の治療から創られる
5. がんでは「標準治療」は研究者主導で創らなければならない

研究デザイン





## 臨床試験方法論のエッセンス

- 正しく判断・・・被験者数は多いほどよい
- 1. よい治療は正しく「よい」と判断
- 2. よくない治療は正しく「よくない」と判断
- 効率的に治療開発・・・被験者数は少ないほどよい
  - すべての新しい治療(薬)に **phase III** はできない
  - 有望なもののみを選んで先に進める
  - 有望でないものを落とす

## 「正しい判断」と「効率」のトレードオフ 因果関係の推論 < 治療の技術的評価

## 何をもって比較するのか？

- エンドポイント (endpoint, 評価指標、評価項目)
  - 原義は「終点/ゴール」「目的」・・・臨床研究では・・・

「患者さんの benefit を測る “ものさし”」  
“criterion by which patient benefit is measured”

- Richard Simon

Cancer Principle & Practice of Oncology : DeVita / Lipincott - Raven

## 何を比較するのか？

患者さんの利益 (benefit/beneficial outcome) を比較する

- 今までの標準薬/標準治療と比べて・・・
  - よく効く
  - 有効性の比較 (狭義の benefit)
  - 副作用が少ない
  - 安全性の比較 (risk/harm)
  - 安い
  - 経済性の比較
- ただし医療経済の仕組みに左右される

### ※ QOL (global QOL, patient-reported QOL)

有効性の部分効果 (楽になる) と安全性の部分効果 (つらくない) の主観的な総合指標？

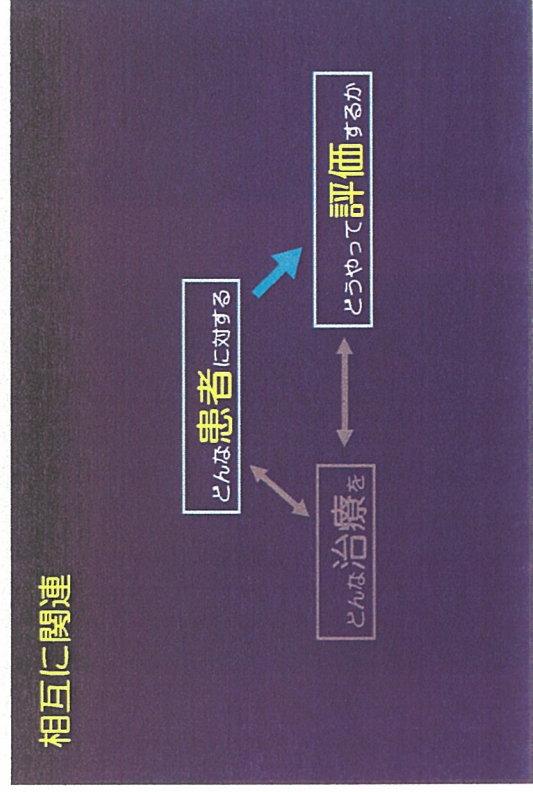
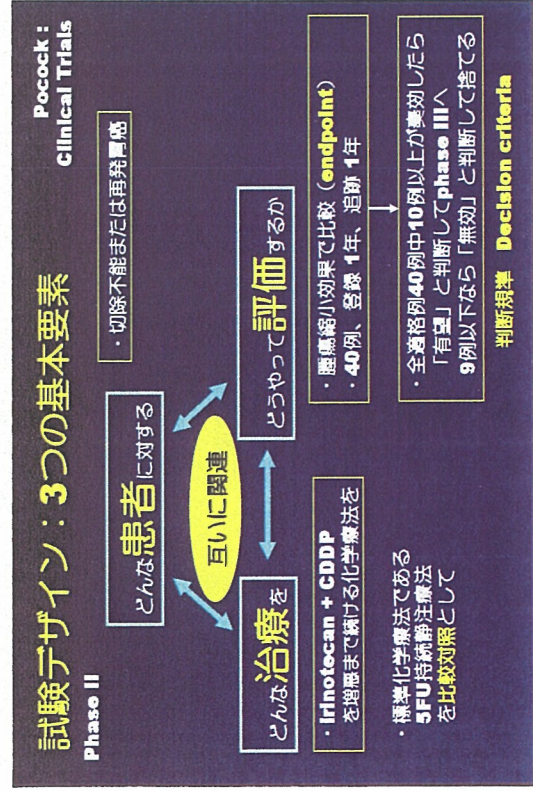
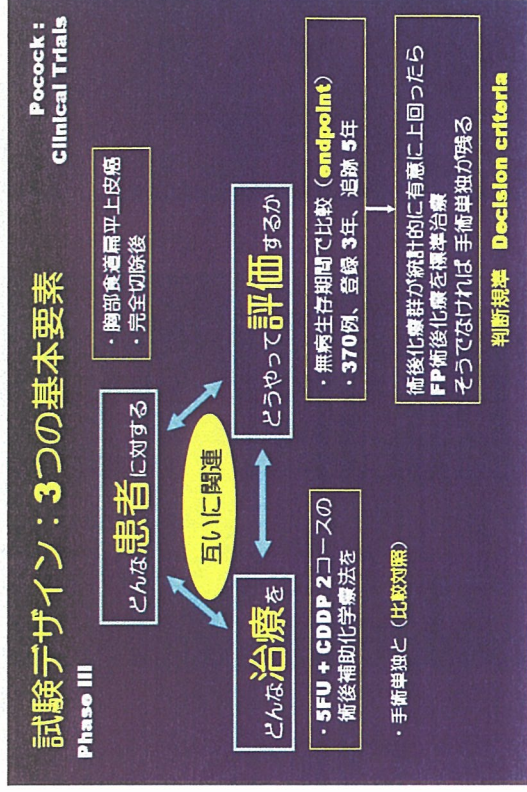
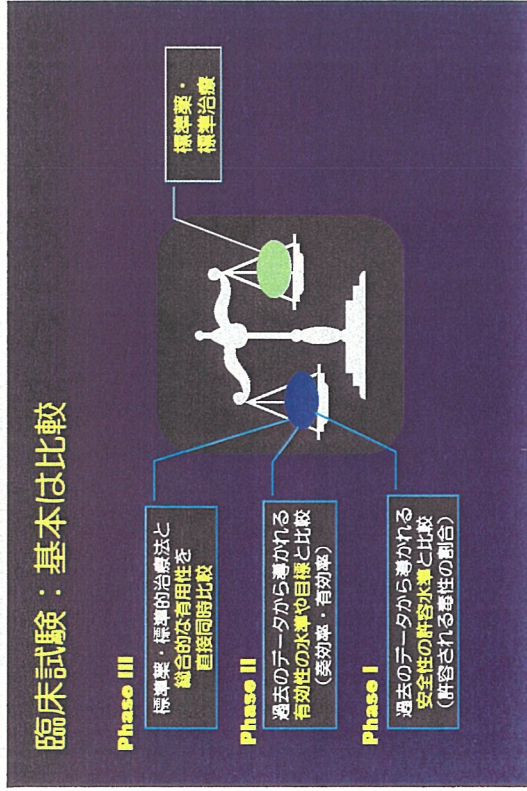
## エンドポイントのタイプ

- True と Surrogate
  - 真のエンドポイント (True endpoint)
    - 患者さんの benefit を直接反映しているエンドポイント
  - 代わりのエンドポイント (Surrogate endpoint)
    - 真のエンドポイントの代わりに使われるエンドポイント
      - より簡便、早くわかる、少ない患者でわかる・・・等の利点が必要
      - 真のエンドポイントと評価の結果が一致
- ハードとソフト
  - ハードなエンドポイント
    - 誰が見ても同じ・何回見ても同じ
  - ソフトなエンドポイント
    - 見る者によって違う・時々によって違う
    - 他の影響を受けやすい







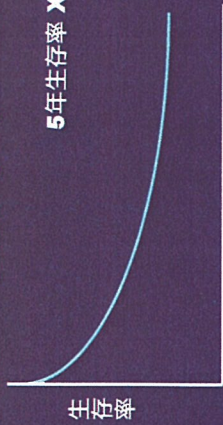




治療を開発する - 臨床試験 -

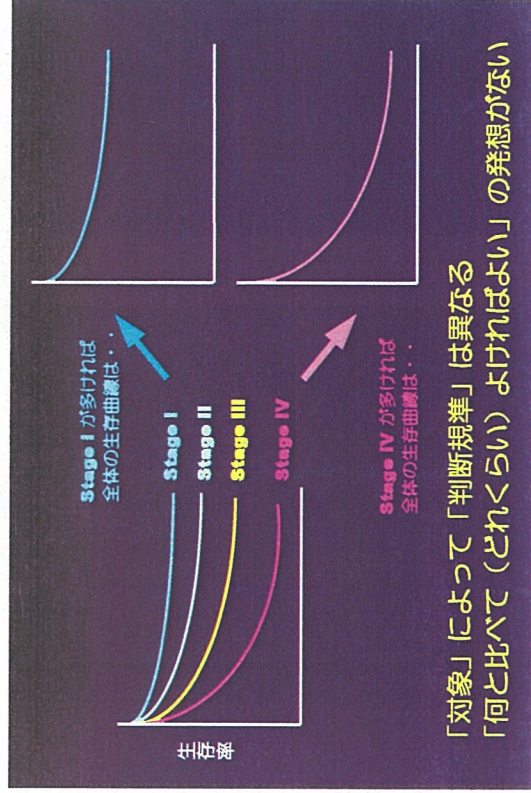
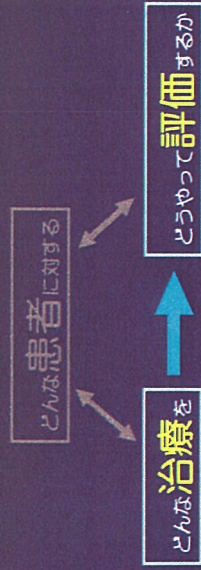
ある学会で見た実例

- 併存症により外科切除不能の胸部食道癌
- stage I ~ stage IV 患者
- ○○○○照射△△Gyを施行 (prospective)



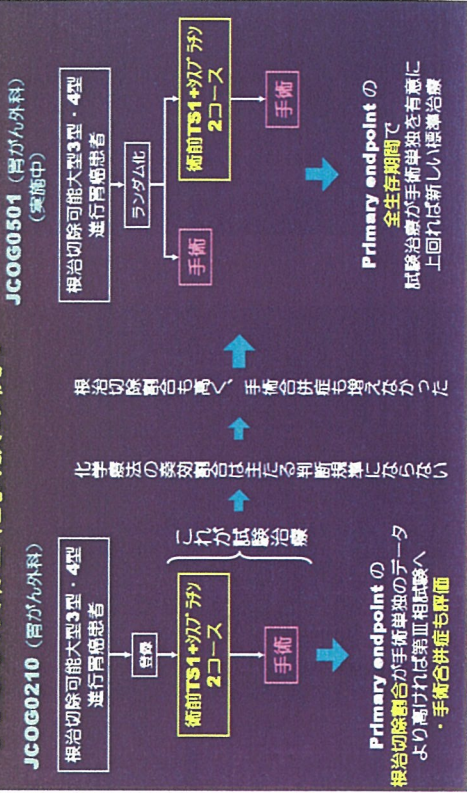
結論：○○○○照射は切除不能胸部食道癌に対して有用である  
 なのにがズイイか？

相互に関連



「対象」によって「判断規準」は異なる  
 「何と比べて (どれくらい) よければよい」の発想がない

JCOGの第II相試験の例1









治療を開発する - 臨床試験 -

ここまでのまとめ

1. 臨床試験の基本は「比較」
2. 何を比べて判断するのか・患者さんの**benefit**
3. 何を使って比べるのか・エンドポイント
  - **True endpoint vs. surrogate endpoint**
  - **Hard endpoint vs. soft endpoint**
4. どんな患者への、どんな治療を、どうやって評価
  - 3つは互いに関連する
  - これらが明確・整合ならいい研究デザイン
  - これらが不明確・不整合ならダメな研究デザイン

## 品質管理と品質保証



### 品質管理と品質保証・・・元は工業・・・

例：薬品工場

品質管理QC

品質保証QA

OK! or NG!

出荷前完成品

生産ライン

### 臨床試験の倫理と科学

Input

患者

新薬  
新治療

system  
仕組み

臨床試験

output

試験に参加した  
患者の安全と利益

信頼できるデータ  
正しい結論

よい治療は「よい」  
効かない治療は「効かない」  
という正しい結論

将来の患者の安全と利益

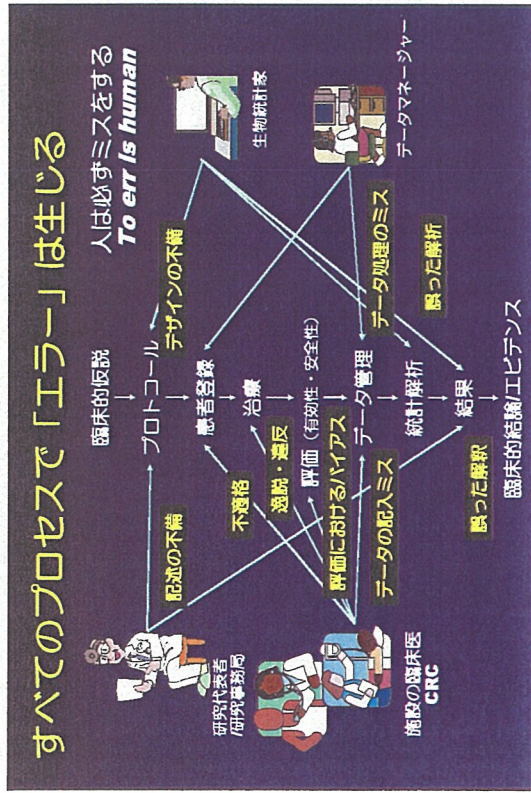
科学 =

意味のあるエビデンス  
信頼できる結論

= 倫理

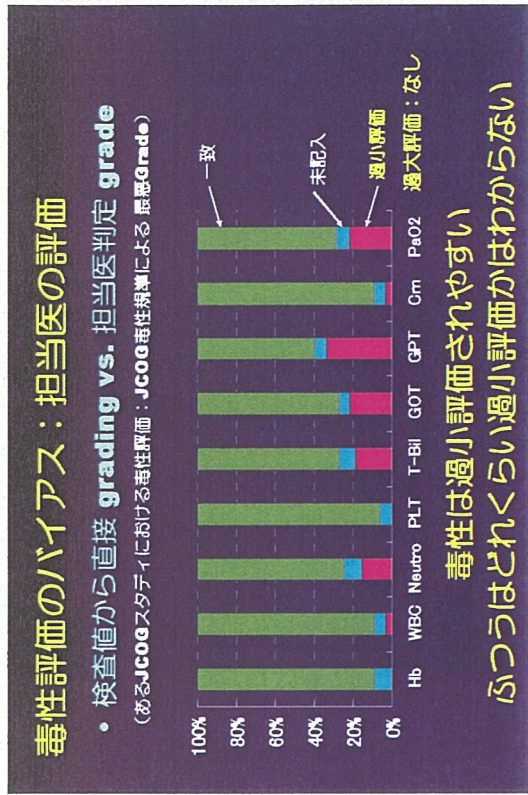
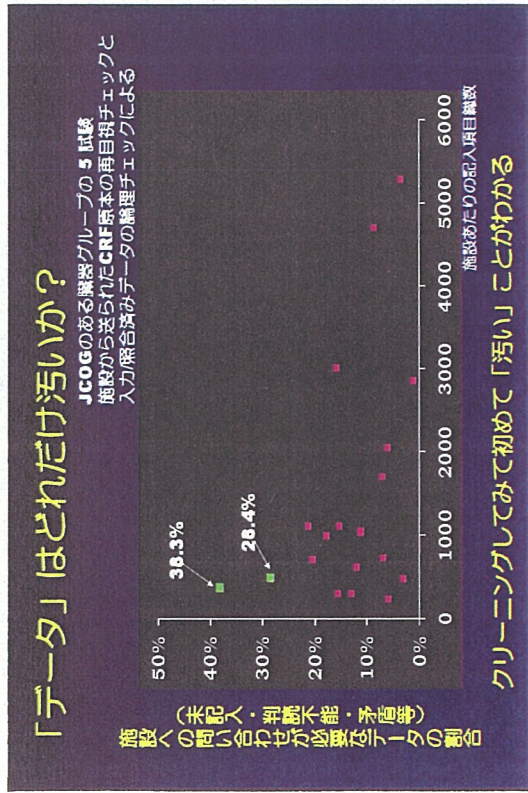
= 倫理



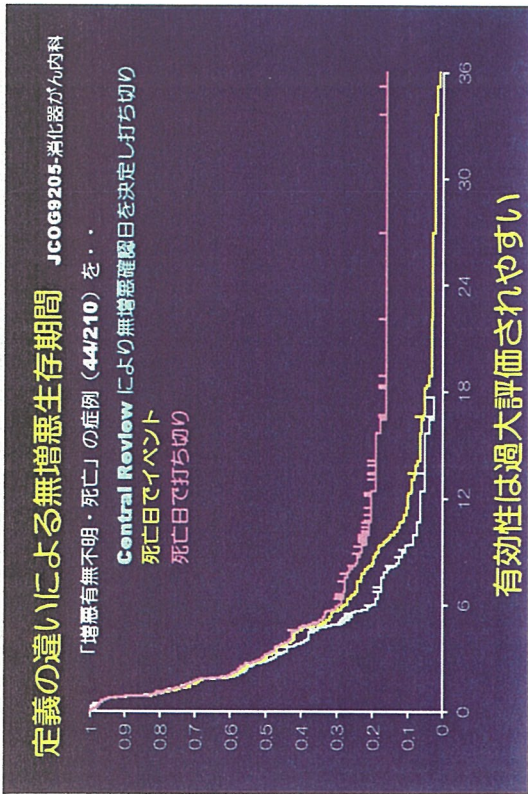


### 臨床試験における品質管理とは？

- 臨床試験の倫理性を確保/向上する活動
- 試験参加患者に対する（狭義の）倫理性を確保しつつ、科学的に正しい結論が得られるようにする活動
- 品質管理の対象は？  
- 臨床試験の全プロセス







### なぜ品質管理が必要か？

管理が“ずさん”なほど・・・  
治療は「有効」で「安全」  
・・・と結論されるから

「概して日本の治療成績はアメリカよりいいんだよね・・・」  
ホント???

### ワタシにもできるデータマネージメント

- MS-Excel の「並べ替え」を使って

これをシット見てもエラーはわからないが...

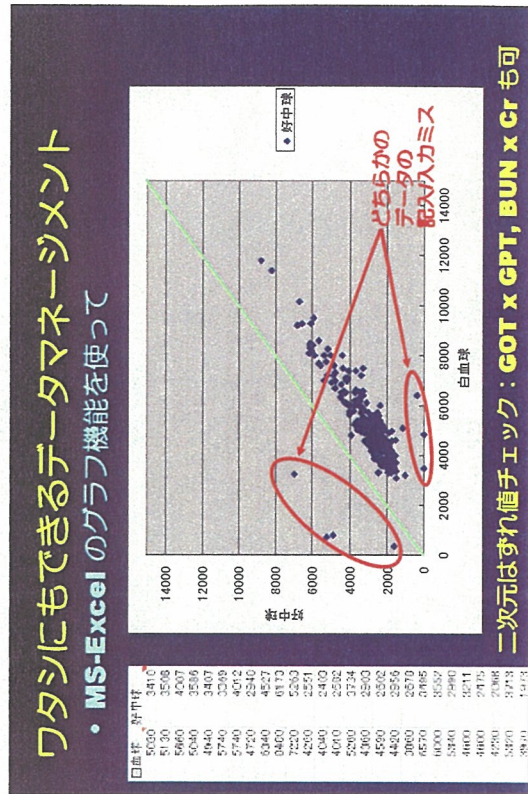
ID	T	N	M	stage
1	2	1	0	2
2	3	1	0	3
3	4	1	0	1
4	2	0	0	1
5	4	1	1	4
6	1	0	0	1
7	2	2	0	3
8	4	2	1	4
9	4	3	1	4
10	1	0	0	1
11	4	3	0	4
12	2	0	0	1
13	2	1	0	2
14	4	2	0	4
15	1	1	0	1

T → N → M  
で昇順ソート

どちらかのデータの配入/カミス

CRF or カルテで正しいデータを確認 → 修正

ID	T	N	M	stage
6	1	0	0	1
10	1	0	0	1
15	1	1	0	1
4	2	0	0	1
12	2	0	0	1
1	2	1	0	2
13	2	1	0	2
7	2	2	0	3
2	3	1	0	3
3	4	1	0	1
5	4	1	1	4
14	4	2	0	4
8	4	2	1	4
11	4	3	0	4
9	4	3	1	4





### 余談：ただし Excel はD/Bではない！

ID	T	N	M	stage
1	2	1	0	2
2	3	1	0	3
3	4	1	0	1
4	2	0	0	1
5	4	1	1	4
6	1	0	0	3
7	2	2	0	4
8	4	2	1	4
9	4	3	1	4
10	1	0	0	4
11	4	3	0	4
12	2	0	0	2
13	2	1	0	4
14	4	2	0	4
15	1	1	0	1

ID	T	N	M	stage
6	1	0	0	3
10	1	0	0	4
15	1	1	0	0
4	2	0	0	1
12	2	0	0	2
1	2	1	0	2
13	2	1	0	4
7	2	2	0	4
2	3	1	0	3
5	4	1	0	1
3	4	1	0	4
11	4	3	0	1
14	4	2	0	4
8	4	3	0	1
11	4	3	0	1
9	4	3	1	1

このセルを誤って削除  
→「上方向にシフト」を  
OKしてしまうと・・・

コラムすれ！

データはグチャグチャ

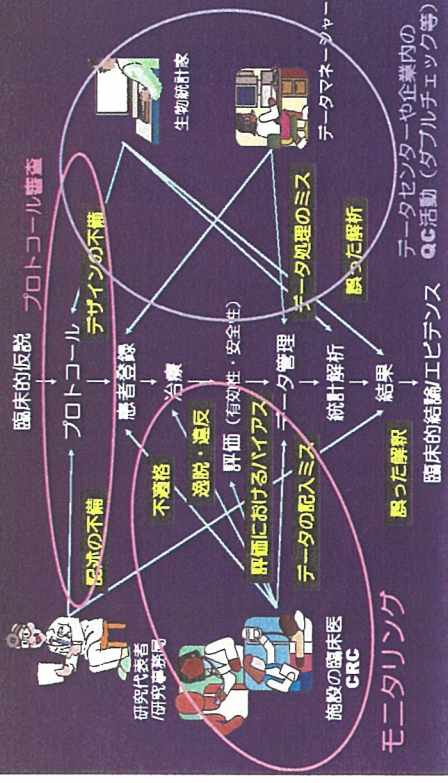
Ms-Access等の「データベースソフト」では起きない  
Excel をデータベースとして使うのは危険！！

### モニタリングとは？

- 医療現場で行われていることに対する定期的なQC
  - IRB承認が適切に得られているか？
  - インフォームドコンセントが適切に得られているか？
  - 適切なプロトコル（最新版）が使用されているか？
  - 適格患者のみが登録されているか？
  - プロトコルが守られているか？
  - データが正しく記入・提出されているか？
  - カルテへの記録が正しくなされているか？
  - 安全性情報が適切に共有されているか？
  - 有害事象報告が適切になされているか？
  - 患者さんへの情報提供が適切になされているか？

**SDVのみがモニタリングではない**

### 各プロセスに対する品質管理（QC）活動



### モニタリングの種類

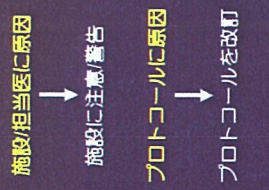
- 中央モニタリング：central (in-house) monitoring
  - セントラル（データセンター・企業・CRO）に収集されたCRF を用いて行う
  - データマネージャーが行う
  - すべての臨床試験で必須
- 施設訪問モニタリング：site visit (on-site) monitoring
  - 医療現場を訪れて行う
  - モニターが行う
  - 治験では通常必須（中央モニタリング+施設訪問モニタリング）
    - 研究者主導多施設共同研究グループでは国際的にも行わない



治療を開発する - 臨床試験 -

データモニタリング以外のモニタリング

- 不適合
  - やむを得ないか？ 防ぎ得たか？
  - 結論に影響を及ぼさない程度か？
- プロトコル逸脱/違反
  - 原因は？ 施設？ プロトコル？
  - 重篤な有害事象に結びついていないか？
- 重篤な有害事象/治療関連死
  - 原因は？ 施設？ プロトコル？
  - 防げるか？ 防げないなら試験中止
- 結果の信頼性
  - データはきちんと収集されているか？
  - データエラーは結論を歪めない程度か？

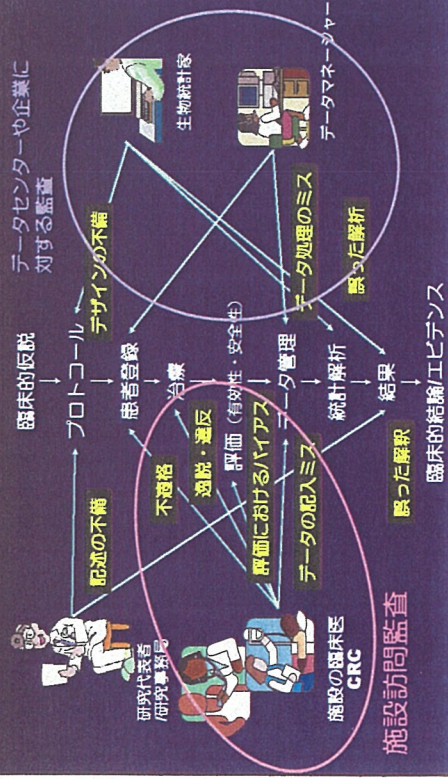


フィードバックにより質を向上

臨床試験における品質保証とは？

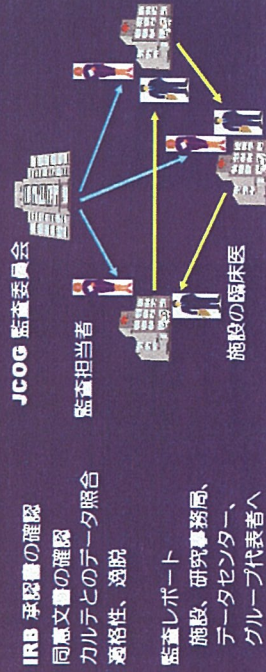
- 臨床試験の倫理性が確保されていたかどうかを確認する活動
- 試験参加患者に対する（狭義の）倫理性が確保されていて、科学的に正しい結論が得られたとみなせるかを確認する活動
- 品質保証の対象は？
  - 臨床試験の全プロセス

各プロセスに対する品質保証 (QA)



JCOGでの品質保証 Quality Assurance

- 施設訪問監査 2000～ (SWOG流)
  - 相互訪問監査：別の医療機関の医師が監査チームの一員
  - 複数の試験が対象（登録中の試験含む）
  - 問題点がフィードバックされるため、品質管理でもある





### 監査の種類

- 施設訪問監査： **site visit (on-site) audit**
  - 医療現場を訪れて行う
- それ以外の組織への監査
  - データセンター、 **CRO**、 **SMO**、 検査会社
- 内部監査
  - 社内の各部門への自主的監査
  - 品質保証というより改善目的なので品質管理と言える

### モニタリング・監査・査察の違い

研究実施側が行う	モニタリング Monitoring	監査 Audit	査察 Inspection
目的	早期発見・改善・予防	適切な <b>QC</b> の保証	違反摘発
対象	全施設・全症例 全データ	一部 <b>or</b> 全施設・ 一部の症例・データ	問題施設のみ
時期	試験中から いつでも	原則は 試験終了後	必要時
実施者	モニターなど 試験チーム	監査担当者 規制当局	規制当局 査察官
内容	<b>SDV</b> フィードバック	<b>SDV</b> <b>QC</b> の問題点報告	<b>SDV</b> 違反の判定 罰するかどうか

### 物理的QC/QA (照射機器の精度管理) の国際情勢

TLD based audit networks for radiotherapy dosimetry



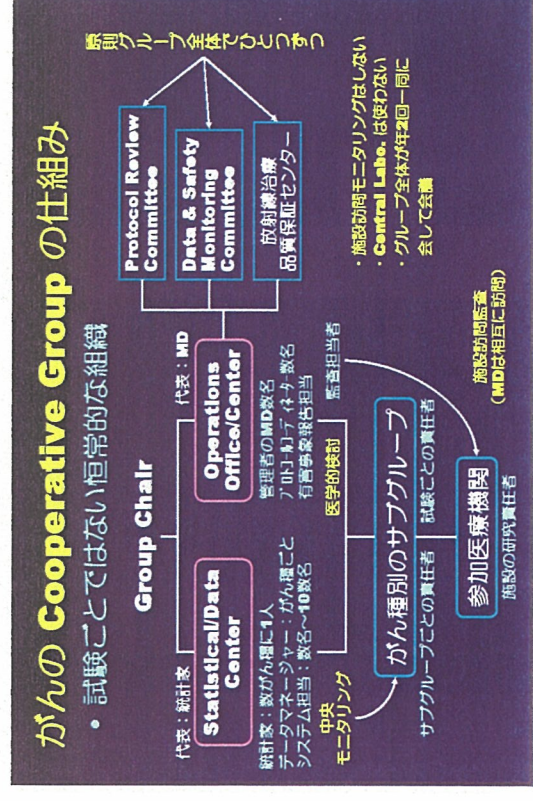
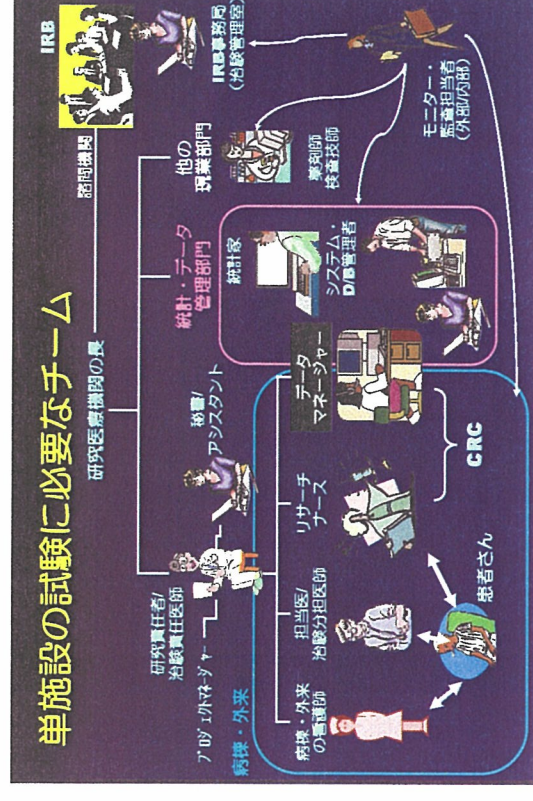
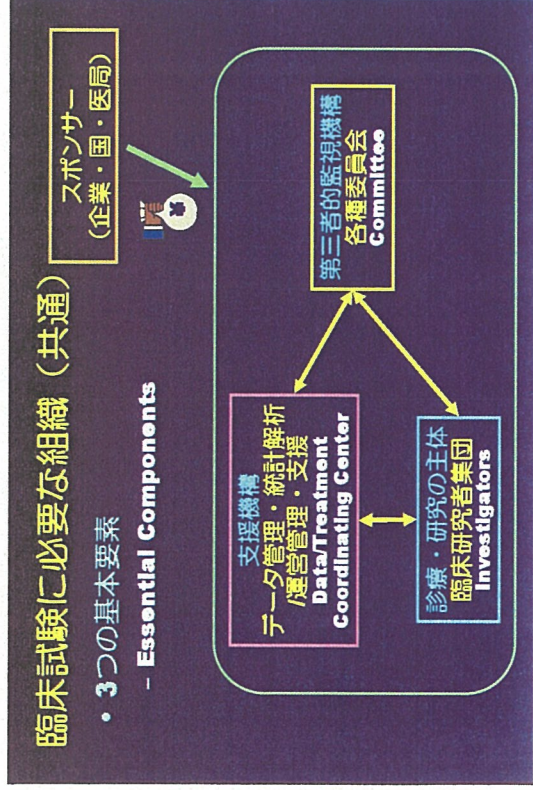
Country participating in the IAEA/WHO TLD service  
National QA network or participant in international network other than IAEA  
QA network co-operating with IAEA  
Country not having radiotherapy or not participating in an audit network

IAEA: International Atomic Energy Agency

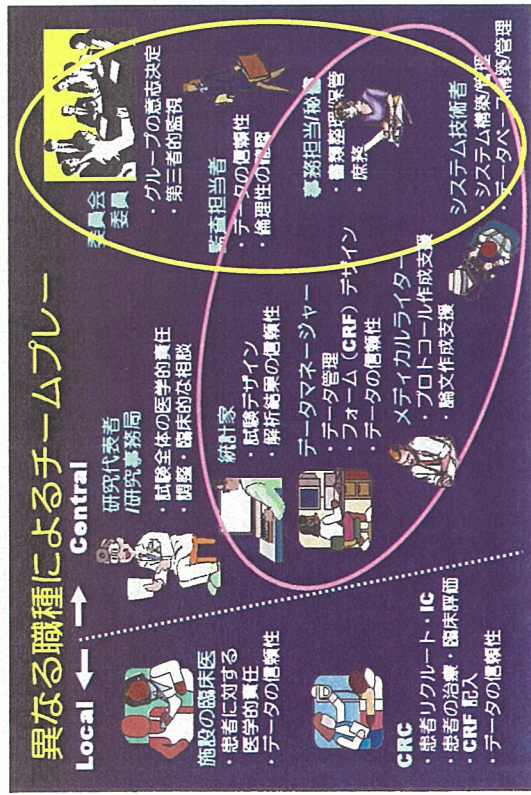
### 組織と人











### ここまでのまとめ

1. 臨床試験の「品質」とは科学性と倫理性である
2. 品質管理・データ管理しないと
  - ・ 効かない治療を多くと結論してしまう (かもしれない)
  - ・ 危ない治療を安全と結論してしまう (かもしれない)
3. 品質管理 (QC) : チェックして改善する
  - ・ 医療現場へのフィードバック = モニタリング
4. 品質保証 (QA) : チェックしてOKをだす
  - ・ 医療現場へのQA = 施設訪問監査
  - ・ ただしQCとQAは明確に分けられないことも多い
5. 臨床試験に必要な組織の3要素は普遍的である
  - ・ 研究実施主体・支援機構・監視機構





