

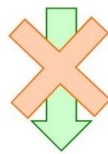
EBMと臨床試験

がん医療ネットワークナビゲーター教育研修セミナーin熊本
2014年12月7日

一般社団法人日本癌治療学会
熊本赤十字病院 血液・腫瘍内科
吉田 稔

EBMとは

- ・ EBMはEvidence Based Medicineの略です
- ・ 根拠に基づく治療と訳されます

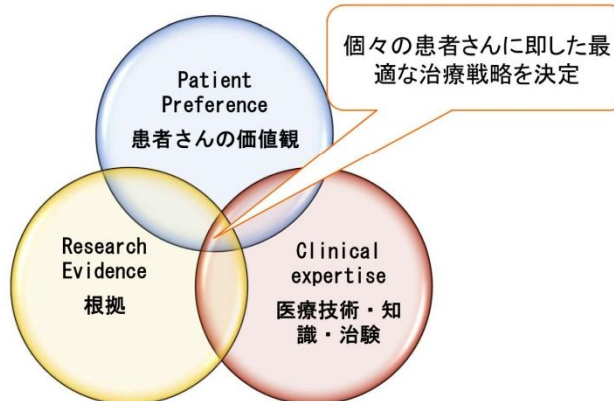


- ・ EBMは臨床試験を行うこと？
- ・ EBMは臨床試験の結果を実施すること？
- ・ エビデンス通りの治療を行う事？

EBMとは

- ・ 個々の患者の治療の決定において、最新かつ最良の根拠を良心的に正しく明瞭に用いること (Sackett, et al. *BMJ*, 1996)
- ・ エビデンスに基づくが、決して絶対的なものではなく、患者さん個々に最適化した治療を実施すること
- ・ 患者・医療者が協働して治療方針を決定すること
- ・ 医療の質を保証するもの

EBMの3要素とプロセス



1. 患者さんの問題を明らかにする
 2. 問題について情報を収集する
 3. 情報を批判的に吟味する
 4. **情報を患者さんに適用する**
- 1～4のプロセスを評価して次に繋げる

患者さんの問題を明らかにする

- ・ どんな「がん」なのか
- ・ 患者さんの要因は
- ・ 医療・社会資源は

問題について情報を収集する

- ・ Evidence
 - ・ 臨床試験
 - ・ ガイドライン
- ・ 患者さんの意向
 - ・ Narrative
 - ・ 家族
 - ・ 経済
- ・ 医療・社会資源
 - ・ 医療資源：相談支援センター
 - ・ 社会資源：ササエリア

エビデンスとは

エビデンスレベル
(科学的根拠の確かさ)

Level	内容
1a	ランダム化比較試験のメタアナリシス
1b	少なくとも一つのランダム化比較試験
2a	ランダム割付を伴わない同時コントロールを伴うコホート研究
2b	ランダム割付を伴わない過去のコントロールを伴うコホート研究
3	ケース・コントロール研究
4	処置前後の比較などの前後前後比較、対照群を伴わない研究
5	症例報告、ケースシリーズ
6	専門家個人の意見 (専門家委員会報告を含む)

Japanese red cross kumamoto hospital

1a → 6
(信頼出来る → 信頼出来ない)

7

研究の種類

無作為化比較試験 (Randomized controlled trial)

- ・ 主観的あるいは恣意的な評価のバイアス (偏り) を避けるために用いられる方法
 - ・ エンドポイント (改善度に関する客観的尺度)
 - ・ 証明したい治療を行った群と、比較のための治療を行った対照群の効果を比較し、証明したい治療の効果を算出する
 - ・ ランダム化 (対象の選択にバイアスが入らない仕組み)
 - ・ 母集団から試験を行う群をランダムに抽出したり、治療群と対照群の背景に差がないように治療をランダムに割り付ける
 - ・ 盲検化 (計測に主観が入らない仕組み)
 - ・ 研究者と被験者に、治療群と対照群がどちらかわからない用にする

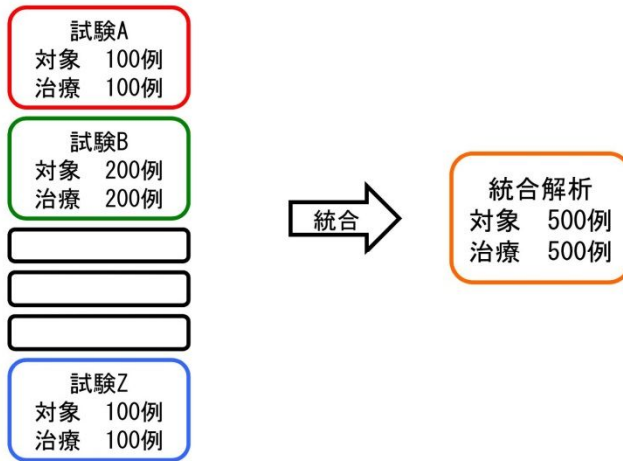
Japanese red cross kumamoto hospital

8

研究の種類

メタアナリシス (Meta-analysis)

- ・ 複数のランダム化比較試験の結果を統合して解析する
- ・ 最も信頼出来るエビデンス



研究の種類

コホート試験 (Cohort study)

ケースコントロール研究 (Case control study)

- ・ コホート試験
 - ・ 前向きの研究
 - ・ 特定の集団 (コホート) を対象として長期的に経過を追跡する調査
- ・ ケースコントロール研究
 - ・ 後ろ向きの研究

抗がん剤で行われる試験

第Ⅰ相試験

薬の代謝や安全性をみる



第Ⅱ相試験

少数の患者を対象に、薬の有効性・安全性の検討を行う
結果を基に承認申請を行う



第Ⅲ相試験

薬を使用する患者を対象に、有効性の検証を主な目的として、第Ⅱ相試験より大規模に行う
第Ⅱ相試験で検討された有効性を証明するのが目的
新しい標準治療を確立する際には、従来の標準治療と新しい治療をランダム化比較試験で比べる

臨床試験を捜すには

がん情報サービス ganjoho.jp

がんの臨床試験を探す

がんの領域を選ぶ

都道府県を選ぶ

試験進捗状況を選ぶ

検索する

本ページでは、[国立がん研究センター](#)（通称：UMINセンター）、[一般財団法人日本医薬情報センター（JAPIC）](#)、[社団法人日本医師会 治験促進センター](#)のご協力を得て、各臨床試験登録システムに登録・公開されている臨床試験に関する情報を提供しています。本ページの情報は上記の更新日時で各臨床試験登録シス

・ がん情報サービス (ganjoho.jp) 「癌の臨床試験を捜す」で一般に公開されている臨床試験に関する情報を得ることが出来る

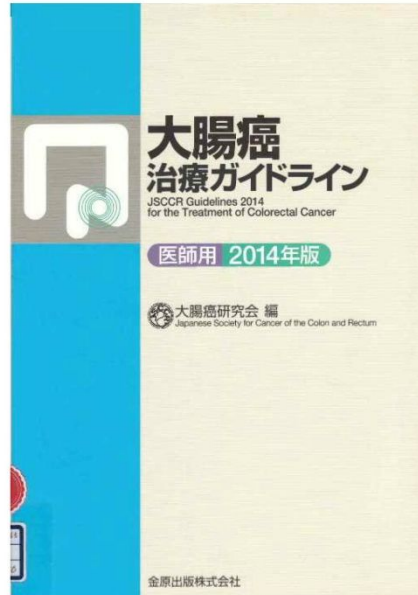
・ 大学病院医療情報ネットワーク研究センター (UMINセンター)

・ 一般財団法人日本医薬品情報センター (JAPIC)

・ 社団法人日本医師会治験促進センター

ガイドラインとは

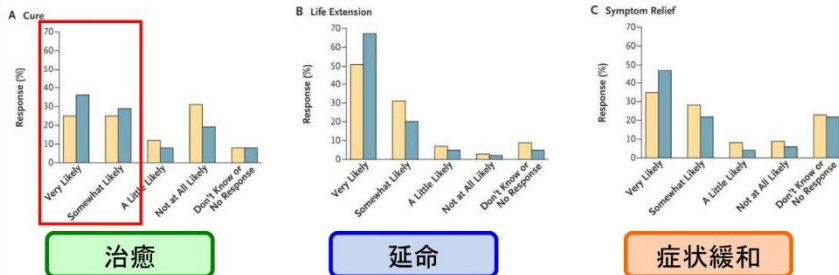
- ・ 標準的な治療方針を示す
- ・ 治療の施設間格差をなくす
- ・ 過剰や過小な診療・治療をなくす
- ・ 一般に公開し、医療者と患者の相互理解を深める
- ・ 文献検索で得られたエビデンスを尊重
- ・ 診療現場の実情に配慮
- ・ 治療方針を立てるための目安



化学療法に関する進行癌患者さんの期待

肺癌 (N=710)

大腸癌 (N=483)



・全米規模の癌治療転帰調査・監視研究で、新たに診断され、化学療法を受けている転移性の肺癌 (N=710) または大腸癌 (N=483) の患者さんに、化学療法への期待を調査しました。

・肺癌患者さんの 69% と大腸癌患者さんの 81% が化学療法によって癌が治癒する可能性があるという回答をしました。

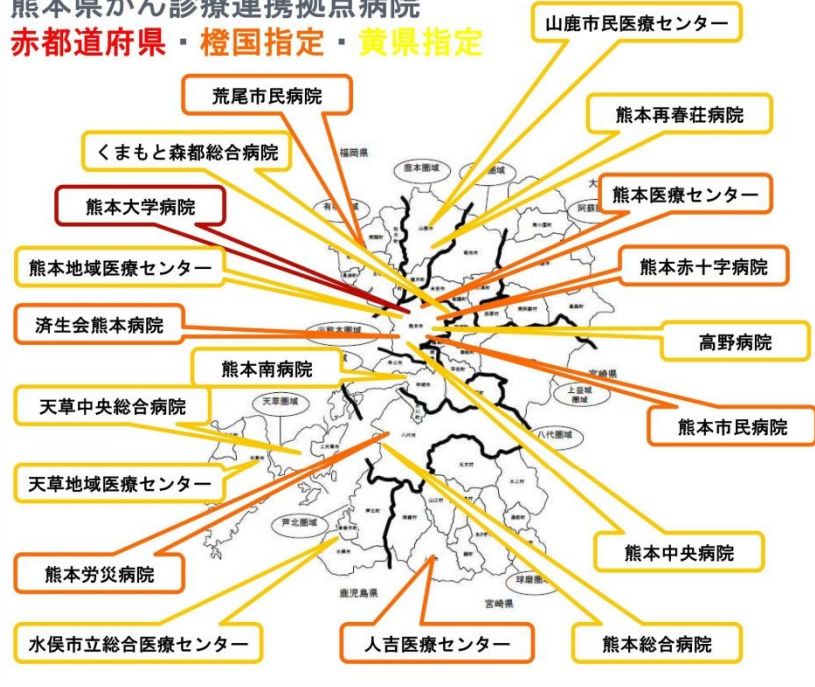
14

Lane CW et al. N Engl J Med 2012;367:1616-1625



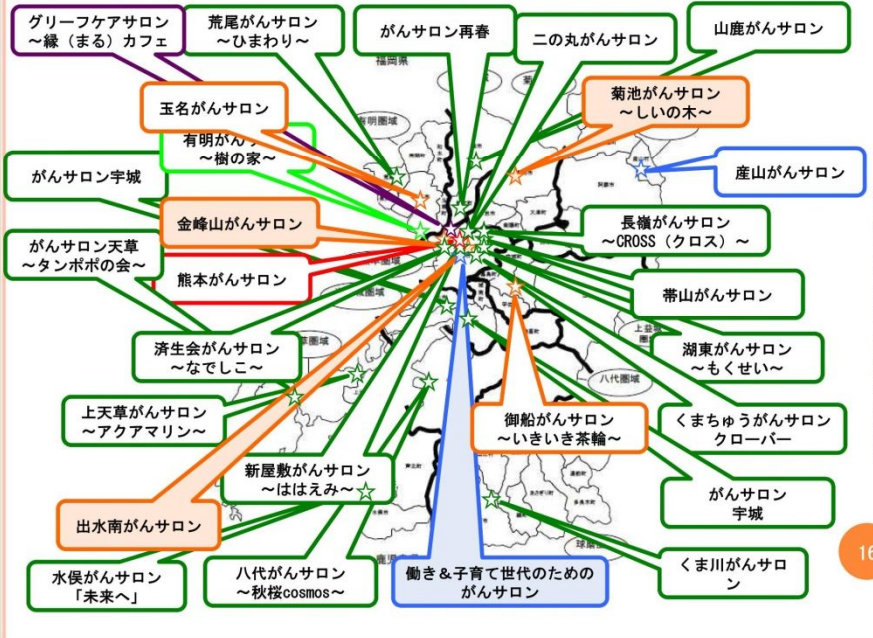
25

熊本県がん診療連携拠点病院 赤都道府県・橙国指定・黄県指定



Japanese red cross kumamoto hospital

熊本の「がんサロン」の輪（現在26カ所）



Japanese red cross kumamoto hospital

「おしゃべり相談室」：ピアカウンセリング

Japanese red cross kumamoto hospital

- ・熊本赤十字病院：水曜日・金曜日 13時～16時
- ・熊本医療センター：第一火曜日 13時～15時
- ・熊本市市民病院：第四火曜日 11時～13時



27

情報を批判的に吟味する

- Evidence
 - 臨床試験
 - ガイドライン
- 患者さんの意向
 - Narrative
 - 家族
 - 経済
- 医療資源
 - 医療資源
 - 社会資源

情報を患者さんに適用する

- 積極的抗がん治療の決定
 - 説明と同意
 - 「私のカルテ」
- 支持療法の手配
 - 複数の診療科による支援
 - 多職種によるチーム医療
- 在宅療養で必要となる支援の手配
 - 在宅診療所、訪問看護ステーション
 - 介護
 - 緊急時の取り決め
- 緩和ケアの導入
 - 診断時に緩和ケアリソースの紹介

大腸癌の症例でEBMを考えて見よう

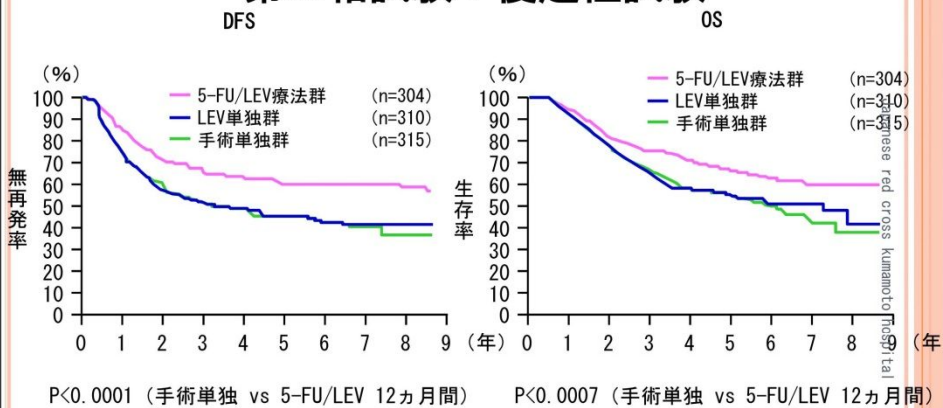
- ・ 70歳 男性
 - ・ 下行結腸がん cT2 cN1 M0 Stage IIIa
 - ・ 左半結腸切除 D2郭清 R0切除
- ・ 患者さんの背景
 - ・ IADLは自立 自動車を運転 妻（免許無し）と2人暮らし 成人した子供が県外に2人
 - ・ 国民健康保険 年金生活 持ち家
 - ・ 日常生活に自家用車を利用
- ・ 医療・社会資源
 - ・ 手術を行った拠点病院へは車で1時間
 - ・ 車で5分程度の距離に往診もするかかりつけ医が存在
 - ・ 介護保険は未申請

患者さんの問題を明らかにする

- ・ 下行結腸がんStage IIIaの5年生存率は82.0%（大腸癌研究会・全国登録 2000～2004年症例）
- ・ この患者さんに術後補助化学療法は有用か？
- ・ この患者さんに適切な化学療法のレジメンは？
- ・ 化学療法を行う場合留意すべき点は？

STAGE III 結腸癌に対する術後補助化学療法の有用性 (INTERGROUP 0035試験)

第III相試験：優越性試験

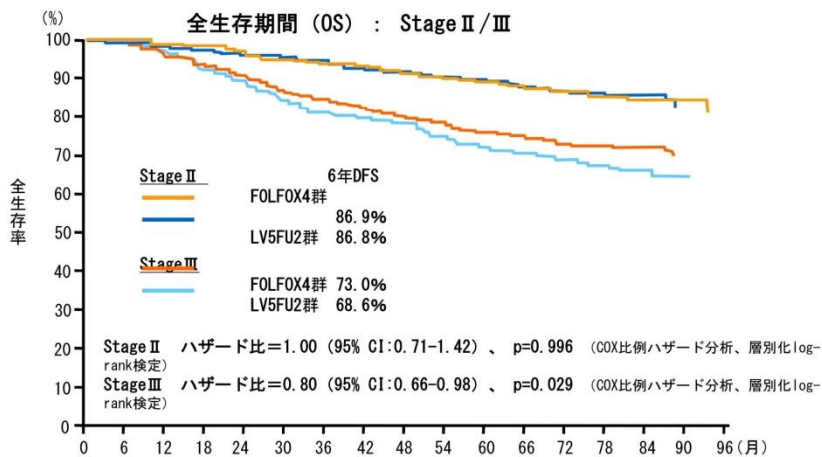


70歳以上の高齢者に6ヶ月間の術後補助化学療法は有用

23

Moertel CG et al. Ann Intern Med 1995;122:321-6

FOLFOX4 vs LV5FU2 (DE GRAMONT REGIMEN) MOSAIC試験



FOLFOX4はLV5FU2より有用そう

24

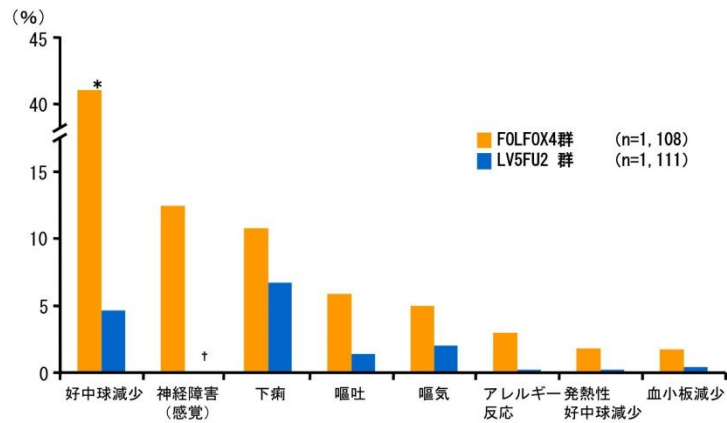
30

カットオフ:2007年1月

de Gramont A et al. : Proc Am Soc Clin Oncol, # 4007, 2007

FOLFOX4 vs LV5FU2 (DE GRAMONT REGIMEN) MOSAIC試験

Grade 3/4の有害事象



* Grade 4 : 12%
† 報告なし

FOLFOX4の副反応は無視できない

André T et al. N Engl J Med 350, 2343, 2004

ACCENT データ : L-OHPベース併用療法 (MOSAIC/C-07試験) の年齢別効果

年齢	評価項目HR (95% CI)			6カ月以内の死亡 試験群 vs 対照 群 % (p値)
	試験群 vs 対照群の5-FU/LV 静脈注 射療法	試験群 vs 対照群の5-FU/LV 静脈注 射療法	試験群 vs 対照群の5-FU/LV 静脈注 射療法	
	無病生存率 (DFS) *	全生存率 (OS) *	無進行期間 (TTP) *	
70 歳未満 N=3,977	0.77 (0.68, 0.86)	0.81 (0.71, 0.93)	0.76 (0.67, 0.86)	0.81 vs. 0.81 (p=1.0)
70 歳以上 N=703	1.04 (0.80, 1.35)	1.19 (0.90, 1.57)	0.92 (0.69, 1.23)	2.57 vs. 1.37 (p=0.25)
レジメン別 年齢との 相互作用	p=0.016	p=0.037	p=0.21	

*1未満 で試験群の方が有効 (オキサリプラチンをベースとしたレジメン)

70歳以上の高齢者にL-OHPの上乗せ効果は疑問がある

Japanese red cross kumamoto hospital

26

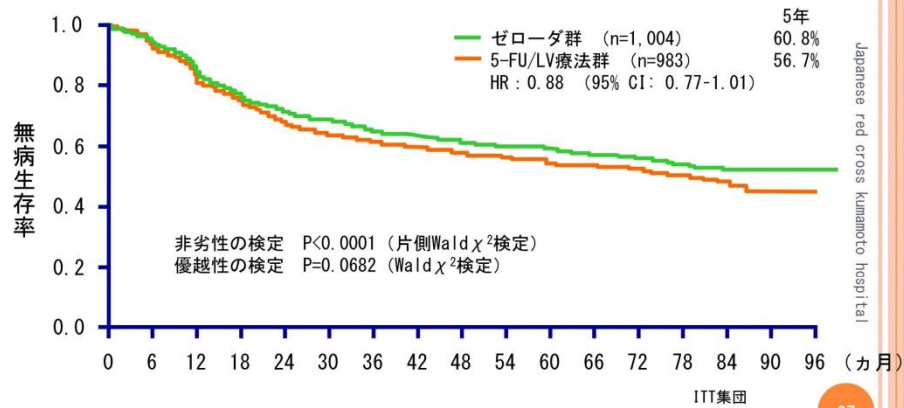
McCleary et al. ASCO 2009 (poster 4010)

31

ゼローダ vs 5-FU/LV (Mayo regimen) X-ACT試験

第Ⅲ相試験：非劣勢試験

5年間の最新データ：追跡期間（中央値） 6.8 年



ゼローダの内服と5FU/LVの注射の術後補助化学療法は同等

Twelves C, et al. ECCO 2007 1LB#

情報を患者さんに適用する

- ・ 術後補助化学療法を施行する事とした
- ・ 副反応と利便性と経済性によりゼローダの内服療法を選択した
- ・ 「私のカルテを」利用し、かかりつけ医がゼローダの投与と日常診療を担当し、拠点病院が画像診断を含むサーベイランスと緊急時の対応を行う事とした
- ・ 参考：6ヶ月でかかる薬剤費：身長165cm 体重60Kg
 - ・ XELOX療法：207,341円x8回 =1,658,728円
 - ・ ゼローダ内服療法：70,658円x8回 =565,264円
- ・ 参考：熊本県での「私のカルテ」の運用実績
 - ・ 2,213件 内大腸癌は510件

28

Japanese red cross kumamoto hospital

EBMと臨床試験

- ・ 個々の患者の治療の決定において、最新かつ最良の根拠を良心的に正しく明瞭に用い、患者・医療者が協働して治療方針を決定し、医療の質を保証することがEBM
- ・ エビデンスを得るためには臨床試験が必要不可欠