

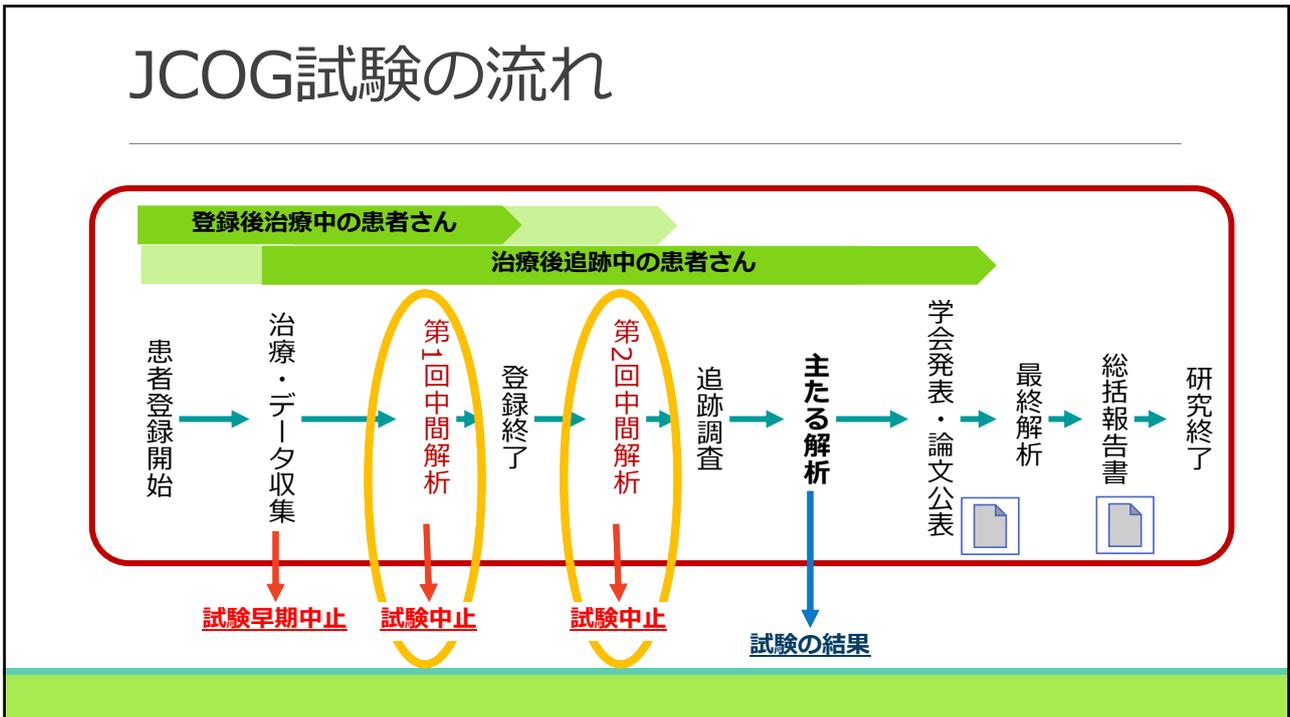
第6回JCOG患者市民セミナー

科学性と倫理性を保つ仕組み

講義4 中間解析

JCOGデータセンター
柴田 大朗

1



2

中間解析とは

- ガイドライン*での定義「試験が正式に完了する前に行われる有効性又は安全性に関する**試験治療群間の比較を意図した全ての解析**」

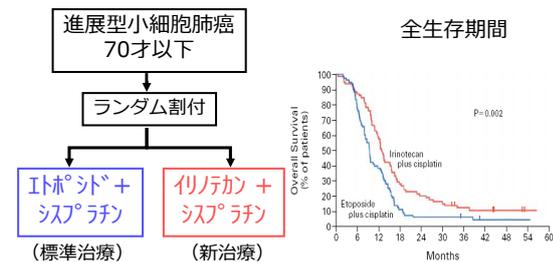
* ICH E9「臨床試験のための統計的原則」 (1998)

- JCOGでは単群の試験も含め「あらかじめプロトコールに規定された方法に従って、臨床試験終了前に有効性または安全性に関して**意思決定が可能な結論が得られたかどうかを判断する目的で行うすべての解析**をいう」と定義

3

JCOGでの中間解析の例

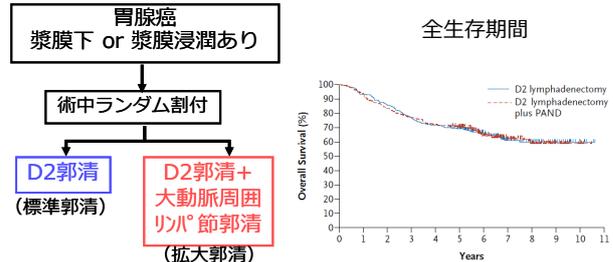
JCOG9511 (肺がん内科)



Noda et al. N Engl J Med 2002
 進展型小細胞肺癌に対しては
 延命効果が優るirinotecan+nivolumab
 が新しい標準治療である

有効中止 (新治療が優ることが判ったので中止)

JCOG9501 (胃がん外科)



Sasako et al. N Engl J Med 2008
 漿膜下浸潤以深の進行胃癌に対する
 大動脈周囲リンパ節郭清は
 推奨されない

無効中止 (新治療が優らないことが判ったので中止)

4

JCOG効果・安全性評価委員会での 中間解析審査の流れ

1) 試験を実施する研究者に対してopenな状態（同席）での議論

- 研究グループ側の研究者が研究内容・進捗状況・安全性等を説明
- 当該グループ担当の生物統計家が試験デザインや解析方法を説明

2) 試験を実施する研究者に対してclosedな状態（不在）での議論

- グループ担当の生物統計家を含む研究者が退席した後、解析担当統計家が群間比較結果を報告
- 生物統計家1名を含む効果・安全性評価委員会委員が審議、勧告内容を決定
- 中間解析レポートは回収（研究グループ関係者には見せない）

3) 試験を実施する研究者に対する審議結果の伝達

- 再び入室した研究者に対し、継続の場合群間比較以外の審議概要（中止の場合は群間比較結果を含む）と勧告の伝達を行う

→研究者が群間比較結果を知ると以降の対応にバイアスが入ってしまうため

2023/3/4

第6回JCOG患者・市民セミナー

5

5

中間解析の目的

- 「この解析の結果に基づいて登録を中止したり、予定していた追跡を実施する前に公表することにより、**不利益を被る患者や回避可能な不利益の発生を最小化することを、中間解析の第1の目的とする。**」
- 「したがって、JCOGの臨床試験における中間解析では、**登録患者が被るリスクを最小化することを、科学的な検証の遂行よりも優先**する。」

JCOGポリシー22「中間解析の方法と審査」

http://www.jcog.jp/basic/policy/A_020_0010_22.pdf

2023/3/4

第6回JCOG患者・市民セミナー

6

6

がん領域の一般的な方針

- 検証的試験の途中で以下の目的の中間解析をプロトコールに定めて実施することが一般的
- **有効中止**：新治療が想定外に成績が良い時は、速やかに結果を報告すべき
→**将来の患者さんへの倫理的配慮**
- **無効中止**：新治療が想定外に成績が悪い時は、新たな被験者登録を中止すべき
→**試験に参加される患者さんへの倫理的配慮**
- →JCOGでは通常、登録期間中1回・追跡期間中1回実施

2023/3/4

第6回JCOG患者・市民セミナー

7

7

ヘルシンキ宣言に書いてあること

- 「医学研究の主な目的は新しい知識を得ることであるが、この目標は個々の被験者の権利および利益に優先することがあってはならない。」
<https://www.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf>
- ICH E9や薬事規制はすべての疾患のすべての医薬品の臨床試験を念頭に書かれている
- 一方、がんの臨床試験は、不可逆的な転帰を伴う致死的な疾患に対し（最近は変わってきたが）副作用の強い治療の評価を行うことが一般的であり、実務上のニュアンスが異なる

2023/3/4

第6回JCOG患者・市民セミナー

8

8

再掲 JCOGでの中間解析の例

JCOG9511 (肺がん内科)

進展型小細胞肺癌
70才以下

ランダム割付

イトゾド + シスプラチン
(標準治療)

イリリカ + シスプラチン
(新治療)

全生存期間

P=0.002

Noda et al. N Engl J Med 2002
進展型小細胞肺癌に対しては
延命効果が優るイリリカ+シスプラチン
が新しい標準治療である

有効中止 (新治療が優ることが判ったので中止)

JCOG9501 (胃がん外科)

胃腺癌
漿膜下 or 漿膜浸潤あり

術中ランダム割付

D2郭清
(標準郭清)

D2郭清 +
大動脈周囲リンパ節郭清
(拡大郭清)

全生存期間

Sasako et al. N Engl J Med 2008
漿膜下浸潤以深の進行胃癌に対する
大動脈周囲リンパ節郭清は
推奨されない

無効中止 (新治療が優らないことが判ったので中止)

2023/3/4
第6回JCOG患者・市民セミナー
9

9

中間解析による無効中止の考え方

- 状況：**標準治療**に対して、**侵襲大な(副作用の強い)新治療**が生存期間で優ることを証明したいランダム化比較試験
- 生存期間が同じなら**標準治療**が引き続き使われ続ける (**新治療**は選択肢として残らない)
- **標準治療**を引き続き使うという意思決定には
 - **侵襲大な新治療**が**標準治療**に**優る見込みがないことがわかれば十分**
 - **侵襲大な新治療**が**標準治療**に**統計学的有意に劣るエビデンスは不要**

重篤な副作用が出ない薬剤の臨床試験や、不可逆的・致命的な転帰をたどらない疾患の臨床試験ではあまり気にされない論点

→統計学も臨床試験の方法論も、治療や疾患の特性の知識なしには適切に活用できない

2023/3/4
第6回JCOG患者・市民セミナー
10

10

まとめ

- がん領域の臨床試験では中間解析を行うことが一般的
- **臨床試験は科学的に行われるべきだが**（= 将来の患者さんのため・意義のない試験に巻き込まないため）、**試験に参加される患者さんへの倫理的配慮が見逃されて良いわけではない**
- そのため、必ずしも統計的有意差が付かないタイミングでも、**意思決定に十分な根拠があれば結論を下す**こととしている
- ただしこれは、統計学や臨床試験の方法論を知らないためにいい加減なことをしているのではなく、**価値中立的な方法論を現実の状況に適切に応用した方針**