

第2回JCOG患者・市民セミナー

臨床試験Q&A

JCOGデータセンター/運営事務局
 福田治彦・柴田大朗・中村健一・山本精一郎

2021/2/22

臨床試験Q&A

1

寄せらせたQ&A

- Q1：ランダム化・盲検化は本当に必要か？
 Q2：プラセボ群での治療は劣った治療か？
 Q3：臨床試験にかかるお金について知りたい
 Q4：新型コロナウイルスワクチンの開発が速かったのはなぜ？
 Q5：希少がんに対する新薬開発に製薬企業は消極的か？対策は？

2

臨床試験Q&A

2

Q1：ランダム化・盲検化は本当に必要か？

- ランダム化や盲検化を行わず、全員に新治療を行い、標準治療を受けた過去の患者のデータ（ビッグデータ）と比較できないのか？
 - ランダム化は、どちらが良いかわからない（equipoise）ので行います
 - ただし equipoise の規準は、人・立場・経験・領域により異なります
 - 盲検化は必須ではなく、がん治療ではむしろ行わないことの方が多い
 - ビッグデータとしての解析はできるが、検証的結論（新治療を新しい標準治療とする）は導かれない
 - 各国の規制当局（FDA, EMA, PMDA）や世界中の医学界のスタンスとしてランダム化比較試験の代わりにはならない・・・がコンセンサス

3

臨床試験Q&A

3

用語の整理

- ランダム化（無作為化）
 - 治療をランダムに割り付けること
 - 通常は1：1（50% vs. 50%）
 - 2（試験薬）：1（対照）とすることも（安全性情報を多く得るため）
 - 無作為化 = ランダム化（randomization）：ICH-E9ガイドライン（統計的原則）では「ランダム化」とあり「ランダム化」がより一般的
- 盲検化（マスク化）/プラセボ対照
 - ど（ちら）の治療を受けているか、わからないようにすること
 - 患者さんだけが知らない = 単盲検
 - 患者さんと担当医が知らない = 二重盲検
 - 患者さんと担当医と解析担当が知らない = 三重盲検

選択バイアスを減らすため

例えば試験治療群に、状態のよい患者さんが多く含まれる
 → 試験治療が生存期間で優っても試験治療の効果が
 高いためではなく元々元気な患者さんが多かった
 ・ ・ ・ということがないように。

情報バイアスを減らすため

実薬かプラセボのどちらかを知っていれば・・・
 実薬群の患者さんは「効いた」と感じる
 担当医も「有効」と判断しやすい

4

臨床試験Q&A

4

ランダム化はどうしても必要か？

- **ランダム化比較ではなく、標準治療を受けた患者さんのデータ（歴史的対照：ヒストリカルコントロール）との比較ではダメか？**
 - 残念ながら、後述する例外的な状況を除いて、ヒストリカルコントロールとの比較は、ランダム化比較の代わりにはなりません
 - ICRweb (<https://www.icrweb.jp/>) 臨床試験入門講座（JCOG臨床試験セミナー）「がん臨床試験に必要な最低限の統計知識」をご覧ください
- **検証的試験で、同時対照とのランダム化が求められる理由**
 - **同時対照との比較でない場合**
 - 試験治療以外の治療方法が異なります
 - 新治療に有利な支持療法 etc.（支持療法も進歩しています）
 - 追跡や観察、データの記録方法、データの質が異なります
 - **ランダム化がなされない場合**
 - 治療選択に関わる選択バイアス
 - 全身状態が良い患者さんに新治療が選ばれる etc.
 - 群間の患者背景の偏り（交絡：こうらく）
 - 新治療を受けた患者さんの方が若い etc.

5

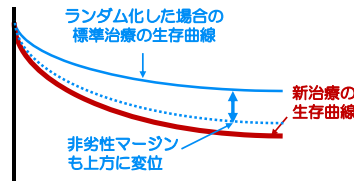
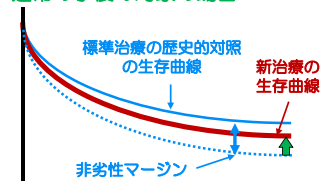
盲検化はどうしても必要か？

- **盲検化は必須ではありません**
 - 生存期間の比較では盲検化は必要ありません（ハードなエンドポイント）
 - 生死の別・死亡日は誰が見ても同じ
- **盲検化が必要な場合とは？**
 - 判断に「主観」が入る場合（ソフトなエンドポイント）
 - 制吐薬等の支持療法・向精神薬では盲検化は一般的
 - **がんでも奏効割合・無増悪生存期間・QOLでは盲検化は本来望ましい**
 - 担当医が「より効く」と思っている治療群の方で腫瘍を小さく測ってしまう
 - 担当医が「効かない」と思っている治療群の方で早く「増悪」と判定してしまう
 - 患者さんが「より効く」と思っている治療群の方でQOLの点数を高くつける
 - これらを「情報バイアス」と言います。ランダム化では小さくできません。
 - **ただし安全性の観点から、がん治療では盲検化しないことの方が多かった**
 - どの治療を受けているか担当医が知っている方が副作用に対応しやすい
 - 奏効割合・無増悪生存期間については盲検化ではなく中央判定で対応
 - 殺細胞性抗がん薬では盲検化(-)、分子標的薬・免疫療法では盲検化(+)

6

例外：非常に予後が良い場合の単群検証的非劣性試験

通常の前後の対象の場合

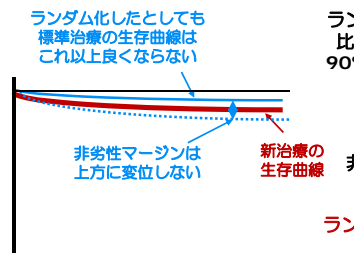
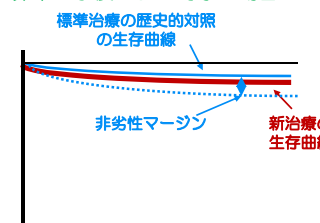


ランダム化したとすれば標準治療の予後をもっとよいかもわからない

単群試験だと誤って非劣性としてしまう可能性あり

ランダム化は不可欠

非常に予後がよい対象の場合



ランダム化した標準治療群と比べること、例えば閾値90%（非劣性マージンに相当）と比べることは等価

単群試験でも誤って非劣性とする可能性低い

ランダム化のメリット乏しい
=ランダム化不要

非常に予後がよい場合、非ランダム化単群試験の検証的価値はランダム化試験と変わらない

Q2：プラセボ群での治療は劣った治療か？

- プラセボ群に入ったら、日常診療で行われる治療より劣る治療を受けることになるのか？

プラセボと比べることについて

プラセボ：有効成分を含まない（治療効果のない）薬のことです（日本語：偽薬（ぎやく））

- 薬の効果を調べるためにはプラセボを比較対照としてランダム化試験を行うことが一般的です
- 「プラセボって効かない薬のことでしょう？」
- はい。けれどもプラセボを使うグループに入っても、**がんの治験・臨床試験の場合には、日常診療で行われている治療より劣る治療がなされることは通常ありません**
 - 病気（花粉症 etc.）によっては、日常診療で行われている薬を使わずに治験・臨床試験が行われるケースもありますが、**がん領域では、その時点での最適な日常診療＋プラセボ**
その時点での最適な日常診療＋新薬候補
の比較をすることが大原則です

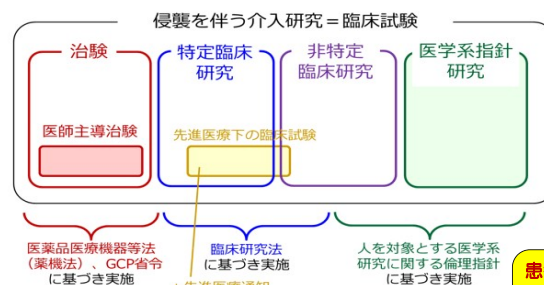
第1回JCOG患者・市民セミナー（柴田大朗）より

Q3：臨床試験にかかるお金について知りたい

- 企業主導治験
- 医師主導治験
- 先進医療Bの試験
- 特定臨床研究
- 非特定臨床研究
- 倫理指針下の研究

- JCOGの予算規模

臨床試験の種類



一般の皆さん・患者さんはこちら

JCOGが行っている臨床試験の情報を公開しています。

臨床試験とは何かを知りたい方へ



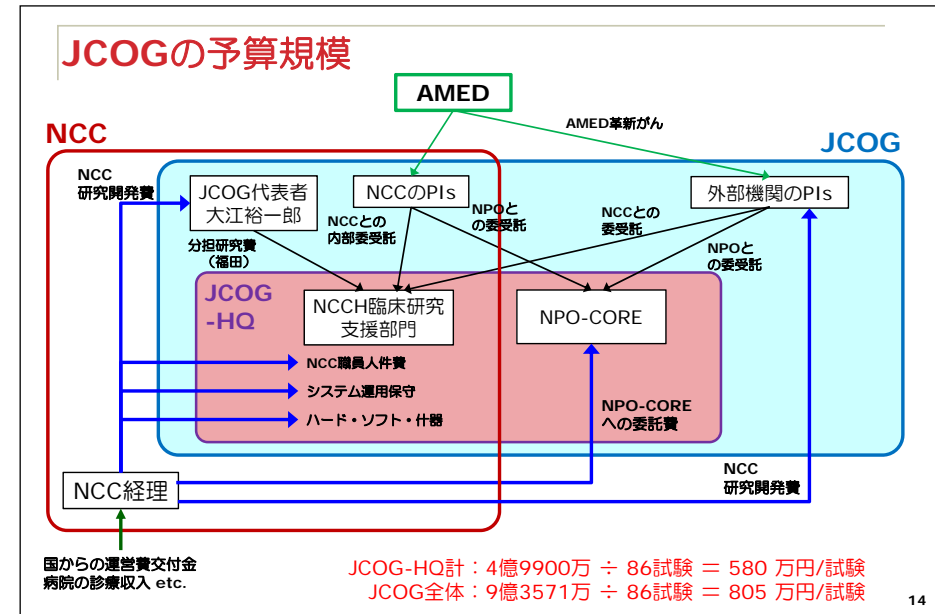
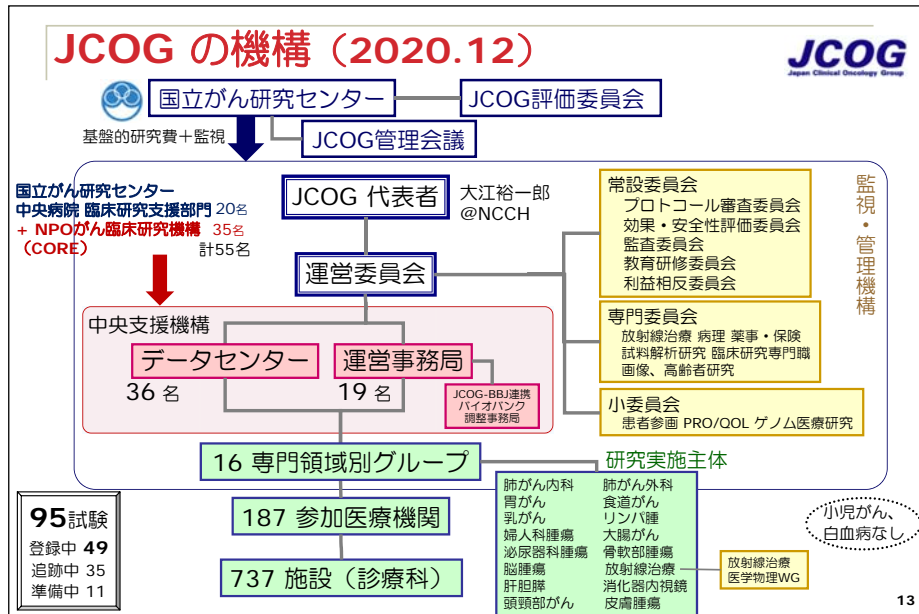
JCOGホームページより

臨床試験の種類

<http://www.jcoq.jp/general/clinicaltrial/variety.html>

臨床試験のコスト

- 新薬の承認を目指した企業主導治験
 - 第III相試験として50～300億円/5年（セトル+0-加）
- 既存薬の適応拡大を目指した企業治験
 - 第III相試験として30～150億円/5年（セトル+0-加）
- 既存薬の適応拡大を目指した医師主導治験
 - 単群第II相試験として1～3億円/4年（セトル+0-加）
 - 第III相試験として5～25億円/5年（セトル+0-加）
- 既存薬の適応拡大を目指した先進医療Bの臨床試験
 - 500万～1000万/年（セトル）
- 既存の治療法の新たな組み合わせや薬剤の新たな投与方法の確立を目指す試験・手術手技の臨床試験（臨床研究法・）
 - 300万～800万/年（セトル）
- 観察研究（倫理指針下の研究）
 - 手弁当：0円～データ管理をCROに外注：200万～500万/年（セトル）



Q4: 新型コロナウイルスワクチンの開発が速かったのはなぜですか?

- 各国政府が強力に開発を推進した
 - 米FDA/NIH、欧EMA/NIHR、日AMED/PMDA: 研究助成・優先審査
- 製薬企業もリソースをつぎ込んだ
 - 普段直列につなぐ仕事を並列に進めた

COVID-19ワクチン開発スケジュール

通常は ~10年以上

大幅な期間短縮

1年以内に接種開始 (米、英、中、日)

mRNAワクチン (ファイザー/モデルナ) のため一部の非臨床試験がスキップできた

ITmediaビジネスONLINE <https://www.itmedia.co.jp/business/articles/2101/08/news066.html>

15

新型コロナウイルスワクチンについて

- 厚生労働省のホームページにも様々な情報があります
 - https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_00184.html

厚生労働省のホームページにも様々な情報があります

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_00184.html

接種についてのお知らせ

Q&A

16

Q5：希少がんに対する新薬開発に製薬企業は消極的か？ 対策は？

■ はい

- 通常は、まずは、メジャーがん（肺がん・大腸がん・乳がん）を対象に第II相試験・第III相試験が行われ、承認申請がされます
- そのため米欧日とも、希少がんに対する適応拡大のための臨床試験は（多くの場合、企業の協力を得て）研究者主導（医師主導）でなされます
- しかし、希少がんでのみ見られる遺伝子異常をターゲットにした新薬開発は製薬企業も行っています
- 最近では、ある遺伝子異常を有するがん種を横断的に対象とする治療開発/臨床試験も行われ、がん種横断的な承認もされるようになっていきます（tumor-agnostic approval）
 - 高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌に対するペムプロリズマブ
 - NTRK融合遺伝子陽性の固形がんに対するエントレクチニブ（日米）、ラロトレクチニブ（欧）

■ 対策：医師主導治験の実施・推進・制度的な効率化/省力化

17