

第 30 回日本放射線腫瘍学会学術大会

講義セミナー「臨床研究セミナー」での質問／回答

座長:

永田 靖 (広島大学大学院医歯薬保健学研究科 放射線腫瘍学)

鹿間 直人 (順天堂大学 医学部附属順天堂医院 放射線科)

講演・質問回答者:

柴田 大朗 (国立研究開発法人 国立がん研究センター)

二瓶 圭二 (がん・感染症センター都立駒込病院 放射線診療科治療部)

石倉 聡 (名古屋市立大学大学院医学研究科 共同研究教育センター中央放射線部)

[生物統計]

Q1: ランダム化 2 相試験と 3 相試験の違いはサイズだけ?

A1: 第 3 相で行われるランダム化比較試験は通常第一種の過誤を事前に設定し (例えば $\alpha = 0.05$ など)、対照群 (標準治療群) と試験治療群 (新規治療群) の優劣を比較する、あるいは、日常診療で使われている 2 つの治療の優劣を比較するという形になりますが、がん領域で行われるランダム化第 2 相試験は必ずしもこのような形式で結論を導くものばかりではありません (Simon の選択デザインのように、統計学的な検定とは異なる意志決定方式で、2 つ以上の新治療候補の中から第 3 相の新規治療群として採用するものを選ぶ、という形式のランダム化第 2 相試験もあります)。また、第 3 相試験と意志決定方式が同じであったとしても、検証しようとする仮説に対する事前の情報の量・質が異なるので、「ランダム化第 2 相試験は小規模なランダム化第 3 相試験」とは言えません。(柴田)

Q2: primary endpoint は何個まで?

A2: Primary endpoint は原則として 1 つです。2 つ以上の endpoint を同時に primary endpoints として設定することはありますが、そのような場合にはいわゆる「検定の多重性」を回避するために、「全てのエンドポイントで統計学的有意差が得られた場合にのみ、新治療が有効と判断する」等と意志決定ルールを工夫するか、検定の多重性を調整する方法を採用するなどの対応が必要になります。(柴田)

Q3: P1 試験で線量増加の推奨線量決定を意図したものでなく、一種類の線量である対象に対しての安全性を見るとき症例数は 20 症例で十分でしょうか?

A3: 「安全性」としてどのような事象を検討対象としたいのかによります。まれであるが重篤な事象の有無を確認したいのであれば、場合によっては 20 例では足りないということもあるかもしれません。あくまで課題に依存します。ただし、科学的に必要であるからといっ

てやみくもに多数の患者さんを登録し、全ての患者さんへの試験治療が終わった後に問題が見いだされるなどということは正当化できません。日常診療から大きく乖離した治療を臨床試験下で行う場合には特にそうですが、安全性を確認する手立て（例えばどのようなタイミングで有害事象を集計するか、誰がどのように内容を精査するか、問題点が生じたときに誰がどのように対応するか、試験参加医療機関にどのように情報をフィードバックするか、など）や、臨床試験への新規患者の登録を中断・中止する規準等を試験実施計画書に定めるなど、問題を回避するように計画を工夫することが大切です。（柴田）

Q4：第三相の信頼性を高くするためには、第三相のプライマリーエンドポイントについて第二相で（少なくともセカンダリで）探索しておく必要があるのでしょうか？

A4：全生存期間のような広く使われているエンドポイントではないエンドポイントを用いる場合には（それを選択する妥当性の説明が必要であることは言うまでもありませんが、それはさておき）、第3相の試験で初めて用いるのではなく第2相試験の段階で少なくともセカンダリエンドポイントに含め探索的に用いるほうが良いです。プロトコルでの定義通りに・臨床医の意図通りに利用できるか、統計解析や解釈に影響を与えかねないイレギュラーな事態が生じないか、CRFでのデータの取り方が適切か、データベースへの情報の入力方法に問題は無いかなどを予め検討しておくことで、第3相で検証を行う際のトラブルを回避することが出来ます。（柴田）

〔試験デザイン〕

Q5：試験治療が **most promising** と判断する上での基準や留意点はありますか？

A5：後ろ向きの検討やいくつかの第2相試験のデータから判断することになりますが、どのデータに注目するかが重要です。**Clinical Question** に立ち返って、その答え（**Primary Endpoint**）を導くうえで最も有望と考えられるものが試験治療となります。（二瓶）

Q6：放射線治療領域における **Phase** の設定がよくわかりません。線量増加試験は **P1**、**3D-CRT vs IMRT** であればいきなり **P3** でよいのですか？

A6：第3相試験は標準治療を決めるための試験です。比較試験がすべて第3相試験ではありません。すでに放射線治療が標準治療で、照射方法として **3D-CRT** と **IMRT** を比較するならば第3相といえますが、その後さらに手術などの標準治療との比較が控えているならば第2相試験の位置づけになるでしょう。（二瓶）

Q7：優越性の大きさとは？

A7：ご質問にある「優越性の大きさ」を第2相試験における期待値・閾値設定ととらえると、試験治療が次の第3相試験の候補として有望とみなせるかどうかの判断規準といえます。現状で入手可能なデータに基づいて、研究者間で議論のうえ妥当な期待値・閾値を設定

します。(二瓶)

Q8：有効性が心配ですが？

A8：当日セッションで提示したコンセプトに関するご感想かと思えます。当該疾患に対する標準治療が日本と海外で異なっており、根拠となるデータが海外からの報告しかないために海外の標準治療を規準としたコンセプトになりました。コンセプト立案に際して、標準治療と試験治療が互いに互いに関連し合っているかを示すよい例であったと思えます。(二瓶)

Q9：放射線治療の試験で晩期有害事象をどの期間で評価するかを決めるポイントは？

A9：対象臓器や晩期毒性の種類によります。たとえば、肺臓炎は1年、前立腺癌照射後の直腸出血は通常2年程度が妥当でしょう。晩期毒性を **Primary Endpoint** とするような大規模な試験では、このように研究者間で妥当と考える期間設定になりますが、線量増加試験では、安全性を担保したうえでより早期に判断することもあります。(二瓶)

Q10：試験内容の根拠として論文ベースで報告がない場合、自験例の成績というのは **publish** もされておらず信頼性が高くないと思えますがプロトコールに載せるのに気をつける点は何かありますか。

A10：試験実施の根拠になるのであれば、**Publish** されていない自験例の成績でも記載する必要があります。しかしながら、自験例のデータしかなければ、結局試験そのものの **rationale** が成立しない可能性もあります。やはり可能な限り信頼性の高いデータを根拠にすべきで、論文ベースの報告からデータを引用、抽出したり、あるいは後ろ向きのデータを集積するなどの努力はすべきでしょう。(二瓶)

Q11：単施設の臨床試験で有効性、安全性が証明できた標準治療以外の治療法を日常臨床に導入することは可能？

A11：「単施設の臨床試験で有効性、安全性が証明」されたのが標準治療との第3相比較試験でない場合、標準治療よりもよい治療であるとは言えず、第一選択として日常臨床に導入することは推奨しない。しかしすでに保険診療で認められている治療法であれば、標準治療を説明し、新治療法の不確実性も理解したうえで、患者さんの希望により治療選択肢とすることは可能。治療法の状況により判断は異なる。(石倉)

Q12：IMRT や SBRT は従来法との比較試験をほぼ経ることなく一般に用いられるようになりました。1期肺がんで SBRT は通常分割に3相試験で勝てなかったのに標準治療の扱いです。臨床試験の俎上に載せるべきものとそうでないものの線引きについてご意見伺いたいです。

A12：理想は、可能な限り第3相比較試験による評価を行う。現実的に比較試験が困難な状況においては、少なくとも第2相試験あるいは前向きコホート研究により高いレベルのエビデンスを蓄積していくことが必要。質問にある「SBRTの3相試験」がSPACE trialを指しているのであれば、これはランダム化第2相試験で、症例数が限られ、両群間のバランスも取れておらず結論が出せなかったものであり、「勝てなかった」わけではない。現在、CHISEL (TROG), LUSTRE (OCOG) の2試験が実施されている。(石倉)

Q13：新薬では人の前に非臨床試験等で安全性等の評価を行うが、放射線治療では新治療法に対する安全性はどこで担保するのか？

A13：過去に類似の治療法が全くなければ、*in vitro*, *in vivo* の評価から必要と思われる。参考にできるデータがあれば、第1相、第2相試験で有効性、安全性の評価を行う。(石倉)

[その他]

Q14：JCOGにはどうすれば入れるのですか？

A14：JCOGの参加施設になるには、当然ですが臨床試験への参加・患者登録が前提となります。参加施設の枠には上限があるため、施設の入れ替えのタイミングで新たな施設が参加します。JCOGの各グループには病院単位ではなく診療科単位で参加します。JCOG放射線治療グループであれば、各施設の放射線治療科単位で参加します。参加の希望があれば、まずはグループ代表者（近畿大の西村先生）かグループ事務局（国立がんセンター中央病院の伊藤先生）にご相談ください。(二瓶)