

がん臨床試験の評価項目

(1) RECISTの使い方

(2) タイムイベントの考え方

渡辺 亨 twatanab@oncoloplan.com
 医療法人圭友会 浜松オンコロジーセンター
 オンコプラン
<http://www.oncoloplan.com>

治験・臨床試験で知りたいこと

- 薬剤は有効か
 - 代替指標で評価する（腫瘍縮小）
 - 中間指標で評価する（効果持続期間）
 - 真の指標で評価する（生存期間）
- 薬剤は安全か
 - どのような副作用があるか（項目）
 - どの程度の副作用が出るのか（重症度）
 - いつ頃、出現するのか（時期）
 - 回復可能か
 - 予防可能か

臨床試験（治験）の特徴と評価内容

相	特徴	評価内容	規模など
I	新治療をはじめて患者に投与	主だった有害事象 至適な投与量	複雑、緻密 小規模
II	新治療の早期評価段階	用量-効果関係 有害事象の頻度、病態への影響	
III	新治療と標準治療の大規模比較	新治療の総合的有用性を評価 新治療は標準治療に代わりうるか	単純、明瞭 大規模
IV	実地臨床での使用をモニタリング	新治療の治療体系に与える影響 新治療の使用実態、有害事象の頻度	

サロゲイトエンドポイントとは

真の治療効果をみるためには、時間がかかる、お金がかかる、たくさんの症例を必要とする、などの理由で、別の指標をつかって短期間で、少ない症例で薬剤の効果がありそうかどうかを推測する必要がある。

この際に使用される指標をサロゲイトエンドポイントという。日本語では「代替指標」という。

疾患	代替指標	真の指標
がん	腫瘍縮小	生存期間の延長
AIDS	CD4カウント	〃
心筋梗塞	コレステロール	心筋梗塞の発症
糖尿病	血糖、HbA1c	合併症の発症
脳出血	高血圧	脳出血の発症

Objective Response to Chemotherapy As a Potential Surrogate End Point of Survival in Metastatic Breast Cancer Patients

Paula Bruzzi, David Cella, Anne P. Sargent, Carl Hudis, Maria Demich, Christian Hudis, George Petroski, Anne Reid, Steven Duggan, and Marc Overton

Purpose: To assess the validity of objective response to chemotherapy as a surrogate end point for survival in metastatic breast cancer.

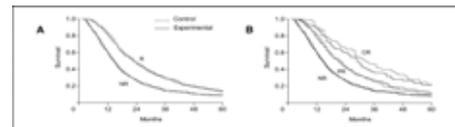
Patients and Methods: The current study is a retrospective analysis of 1,139 metastatic breast cancer patients who were enrolled onto 72 randomized trials comparing breast cancer adjuvant chemotherapy regimens.

Results: The observed chemotherapy was associated with a significantly higher tumor response rate compared with standard chemotherapy (based on the ratio of response rates, 0.80; 95% CI, 0.71 to 0.91). The chemotherapy regimens also led to better (although not significant) survival (median time, 3.94; 95% CI, 3.88 to 4.04; $P < .001$). When tumor response rate was included in the Cox model, the hazard ratio (hazard of death) changed from 0.84 to 1.00 (95% CI, 0.84 to 1.11; $P = .82$), indicating that no residual effect of the experimental treatment on survival was present once tumor response rate adjusted for. This suggests that the overall survival benefit of breast cancer patients was a result of the increase in response rate. The median survival time of patients with complete response and partial response was 20.8 months (95% CI, 20.4 to 21.2 months) and 21.2 months (95% CI, 19.2 to 23.4 months), respectively, whereas the median survival time of patients with no response was 13.6 months (95% CI, 13.1 to 14.1 months).

Conclusion: These results support the hypothesis that the achievement of an objective response to chemotherapy in metastatic breast cancer is associated with a true survival benefit. The predictive value of objective response as a surrogate end point for survival in chemotherapy trials of metastatic breast cancer warrants further investigation.

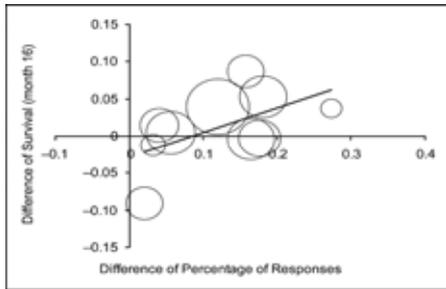
J Clin Oncol. 2005;23:5117-5125. © 2005 by American Society of Clinical Oncology

Fig 3. Survival curves overall and according to response



Bruzzi, P. et al. J Clin Oncol; 23:5117-5125 2005

Fig 4. Treatment effect on survival versus treatment effect on response (circles' area proportional to the patients number)



Bruzzi, P. et al. J Clin Oncol; 23:5117-5125 2005

Copyright © American Society of Clinical Oncology

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

固形がんの治療効果判定のための 新ガイドライン (RECIST ガイドライン) —日本語訳 JCOG 版—

SPECIAL ARTICLE

New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment
in Solid Tumors

Patrick Therasse, Susan G. Arbuck, Elizabeth A. Eisenhauer, Jantien Wanders,
Richard S. Kaplan, Larry Rubinstein, Jaap Verweij, Martine Van Glabbeke,
Allan T. van Oosterom, Michaela C. Christian, Steve G. Gwyther

Journal of the National Cancer Institute, 2000, Vol 92, No. 3, 205–216

ABSTRACT

細胞傷害性の抗がん剤は、当該薬剤による腫瘍縮小量に基づく抗腫瘍活性の評価プロセスを経て開発がなされてきた。1970年代後期に、国際対癌連合 (International Union Against Cancer; UICC) および世界保健機関 (World Health Organization; WHO) により、腫瘍縮小効果の評価体系として明確な規準が提唱された。1994年には、その後の経験や知見に基づいてこれらの規準の再評価に取り組むために、臨床研究を実施しているいくつかの組織によるグループが結成された。数年にわたる徹底的な議論を経たのち、旧規準に代わる新しいガイドラインができた。この活動と並行して、参加研究グループの1つにより、それまでの二次元的なアプローチに代わり腫瘍病変を一次的に測定することで裏効率が得られる1つのモデルが開発された。この新たなコンセプトは、Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) Groupにより大規模な検証が行われ、新しいガイドラインに統合された。本稿では、効果判定のさまざまな目的を明確にするために、多少哲学的な背景にも言及する。本稿で提案する効果判定法は、存在するすべての病変を、測定対象となる標的的病変と、測定対象とならない非標的的病変とに分け、その両者の効果を複合して治療の総合効果を決定するというものである。腫瘍病変の評価法はガイドライン中に簡潔にまとめ、詳細は付録1に記載した。効果判定に関するその他の要件はすべて必要に応じて議論され、再検討のうえ改正が施された。

RECIST はじめに (1)

抗がん剤に対する腫瘍の客観的な縮小効果を定義する試みが開始されたのは1960年代初期

1970年代の中期から後期にかけて客観的な腫瘍縮小効果 (objective tumor response) の定義が広く普及

がん治療の成績について一貫性のある報告を行うための共通言語

RECIST はじめに (2)

世界保健機関 (WHO) の規準
1979年にWHOハンドブックとして公表
1981年にCancer誌にも公表
世界中の研究者がもっともよく使用する規準

問題点

- 1) 測定可能病変、評価可能病変の大きさの変化を効果判定に組み入れる方法、対象とする病変の大きさの下限や病変数、PDの定義が不明確
- 2) 新技術 (CT, MRI) に対応できない

RECIST はじめに (3)

WHO規準の様々な変更、細則の作成

研究機関のあいだで効果判定規準に比較可能性がない

もはや規準とはいえない

WHO規準の改訂版策定作業

RECIST はじめに (4)

- (1) 完全奏効 (complete response; CR) ,
部分奏効 (partial response; PR) ,
安定 (stable disease; SD) ,
進行 (progressive disease; PD)
の4つのカテゴリーは踏襲
- (2) 新旧の規準間にPRの意味や概念上の大きな相違が生じないように配慮
- (3) 判定方法の標準化と単純化
- (4) 判定におけるアルファエラーを小さくする

抗がん剤治療における腫瘍縮小効果の評価

臨床第II試験

- 主たるエンドポイントとしての腫瘍縮小効果
- 新治療開発研究継続の根拠を提供
- まさにこのためにRECISTは作られた

臨床第III相試験

- 腫瘍縮小効果はサロゲイトエンドポイントとして使用

一般日常診療

- 施行中の治療継続の決定のため
- 本規準の主旨ではない

RECIST ベースライン (治療開始前) 評価 (1)

1. すべての腫瘍病変

測定可能 (measurable) ,
測定不能 (nonmeasurable) のいずれかに分類
2. 評価は治療開始前4週間以内
3. 評価可能な (evaluable) という用語は使用しない

RECIST ベースライン (治療開始前) 評価 (2)

測定可能病変

- 少なくとも一次元で正確に測定でき、最長径を記録
- 従来の検査法で 20 mm、ヘリカルCTで 10 mm

測定不能病変

- 上記以外のすべての病変
上記の規準を充たさない小病変
骨、軟膜、腹水、胸水/心膜液、炎症性乳がん、
皮膚リンパ管炎、肺リンパ管炎、
画像検査で確認されない腹部腫瘍、嚢胞性病変

RECIST ベースライン (治療開始前) 評価 (3)

体外計測 (診察による測定)
表在性 (皮膚小結節、触知可能なリンパ節など) の場合
皮膚病変: 定規を写し込んだカラー写真による記録が推奨

胸部X線写真
その輪郭が明確で肺野 (空気を含む肺) で囲まれていること
CTがより好ましい

CT, MRI
最も広く利用可能で、かつ最も再現性に優れる
従来型のCT, MRI: スライス厚10 mm以下の連続断面
ヘリカルCT: スライス厚5 mm

RECIST ベースライン (治療開始前) 評価 (4)

超音波

臨床第II相試験では:
深部病変の測定に超音波は用いない
表在性病変 (触知可能リンパ節、皮下病変、甲状腺腫瘍)
には使用可能

内視鏡、腹腔鏡

効果判定には使用できないが、生検材料採取によるCRの
確認には有用

RECIST
ベースライン（治療開始前）評価
(5)

腫瘍マーカー

- 単独では効果判定に使用しない
- ベースラインで腫瘍マーカーが正常上限を超えていた患者で全病変が消失した場合CR 判定のためにはマーカーの正常化が必要

細胞診, 組織診

- 特殊な場合にPR とCR の区別に用いられる
例: 胚細胞腫瘍
治療後の遺残病変の良悪性の鑑別
- 治療中に出現あるいは増悪した体腔液（胸水、腹水）の細胞診

RECIST
ベースライン（治療開始前）評価
(6)

「標的病変」および「非標的病変」の設定

標的病変 (target lesions)
すべての測定可能病変のうち臓器の代表として1 臓器につき最大5 カ所、合計10 病変までを標的病変として選択

すべての標的病変の最長径の和を算出し、ベースライン最長径和（baseline sum of longest diameter）として記録

非標的病変(non target lesions)
標的病変以外のすべての病変を非標的病変としベースラインにおいて記録

RECIST
ベースライン（治療開始前）評価
(7)

RECIST
ベースライン（治療開始前）評価 (8)

臓器	評価方法	長径 mm	測定可能性	標的・非標的	
肺	Helical CT-SCAN	(1) 32	可能	標的	
		(2) 36	可能	標的	
		(3) 15	可能	標的	
胸水	XP		不能	非標的	細胞診陽性
肝臓	CT-SCAN	(1) 26	可能	標的	
		(2) 35	可能	標的	
皮膚	視診		不能	非標的	地図状浸潤
リンパ節	超音波	(1) 24	可能	標的	
		(2) 8	不能	非標的	
		(3) 12	不能	非標的	
骨	シンチ、XP		不能	非標的	溶骨性

標的病変の最長総和 $32 + 36 + 15 + 26 + 35 + 24 = 168 \text{ mm}$

RECIST
標的病変における客観的腫瘍縮小効果の判定規準の定義

完全奏効 (complete response; CR) すべての標的病変の消失

部分奏効 (partial response; PR)
ベースライン最長径和と比較し標的病変の最長径の和が30% 以上減少

安定 (stable disease; SD)
PR とするには腫瘍の縮小が不十分で、かつPD とするには治療開始以降の最小の最長径の和に比して腫瘍の増大が不十分

進行 (progressive disease; PD)
治療開始以降に記録された最小の最長径の和と比較し標的病変の最長径の和が20% 以上増加

RECIST
非標的病変における客観的な腫瘍縮小効果の判定に使用する規準の定義

完全奏効 (complete response; CR)
すべての非標的病変の消失かつ腫瘍マーカー値の正常化

不完全奏効 / 安定 (incomplete response / stable disease; IR / SD)
1 つ以上の非標的病変の残存かつ / または腫瘍マーカーが正常上限値を超える

進行 (progressive disease; PD)
既存の非標的病変の明らかな増悪

RECIST

新病変出現の有無を含む標的病変と非標的病変の腫瘍縮小効果の組み合わせによる総合効果

標的病変の効果	非標的病変の効果	新病変出現の有無	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	IR/SD	なし	PR
PR	PD以外	なし	PR
SD	PD以外	なし	SD
PD	問わない	問わない	PD
問わない	PD	問わない	PD
問わない	問わない	あり	PD

RECIST 効果判定

臓器	評価方法		長径mm	測定可能性	標的・非標的	
					標的	非標的
肺	Helical CT-SCAN	(1) A	22	可能	標的	
		(2) B	24	可能	標的	
		(3) C	8	可能	標的	
胸水	XP			不能	非標的	減少・残存
肝臓	CT-SCAN	(1) A	20	可能	標的	
		(2) B	25	可能	標的	
皮膚	視診			不能	非標的	消失
リンパ節	超音波	(1) A	8	可能	標的	
		(2) B	0	不能	非標的	
		(3) C	0	不能	非標的	
骨	XP			不能	非標的	不変

標的病変の長径総和

22	24	8	20	25	8	107
----	----	---	----	----	---	-----

標的病変の効果 (168-107) / 168 = 0.36 PR 非標的病変の効果 IR/SD
新病変の出現 なし 総合効果 PR

抗腫瘍薬の目的

分類	目的
術前療法	治癒、延命、手術範囲縮小
術後療法	治癒、延命
再発後治療	延命、症状緩和、QOL改善

タイムイベント(Time Event)の考え方

観察開始	観察終了
手術日	再発日
手術日	死亡日
再発日	死亡日
抗がん剤初日	効果発現日
効果発現日	進行を確認した日
治験登録日	進行を確認した日

タイムイベント

観察開始	観察終了
登録	イベント発生
登録	観察打ち切り (月 日現在)
	・ 追跡中
	・ 追跡不能

タイムイベント(Time Event)の考え方





BCIRG 001 - Design

F 5-FU 500 mg/m²

A Doxorubicin 50 mg/m²

C Cyclophosphamide 500 mg/m²

Every 3 weeks x 6 cycles

T Docetaxel 75 mg/m²

A Doxorubicin 50 mg/m²

C Cyclophosphamide 500 mg/m²

Dexamethasone premedication, 8 mg bid, 3 days
Prophylactic Cipro 500 mg bid, day 5-14

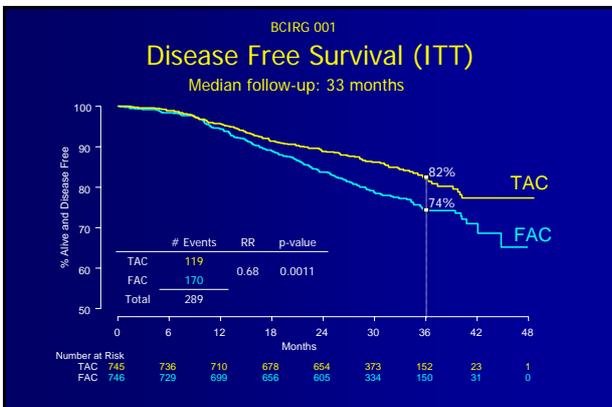
Stratification:

- Nodes: 1-3, 4+
- Center

N = 1491

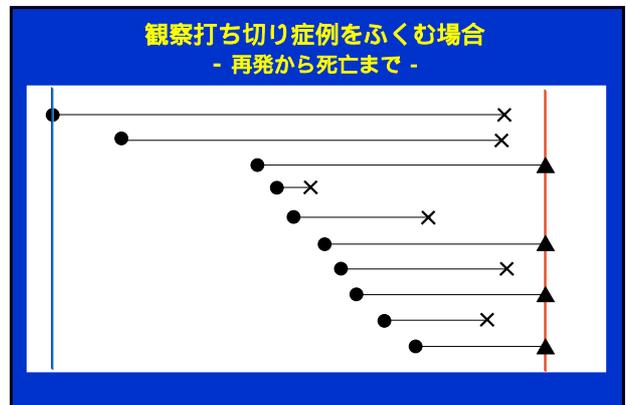
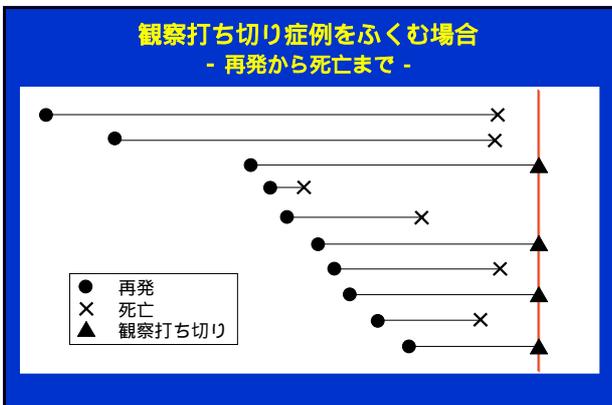
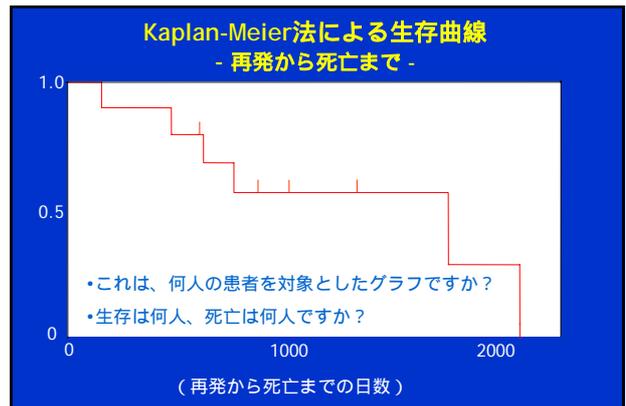
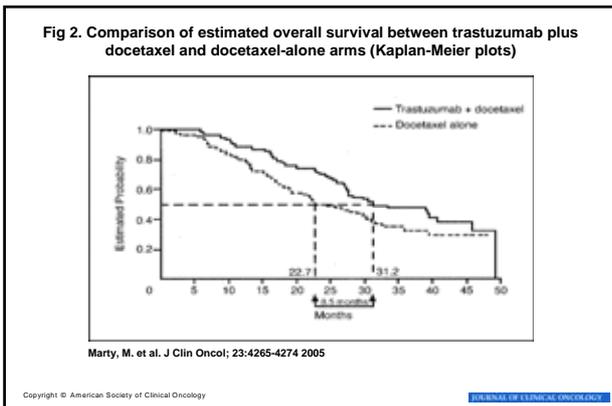
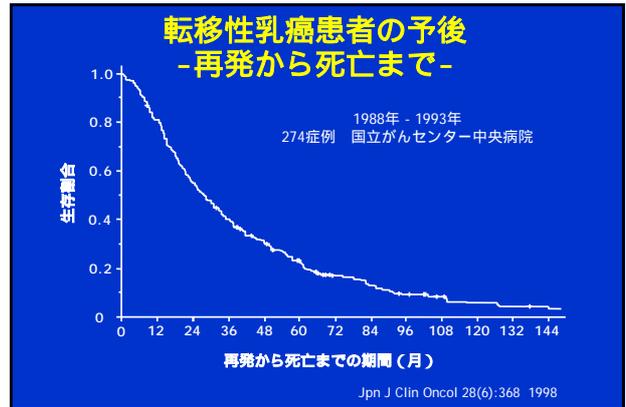
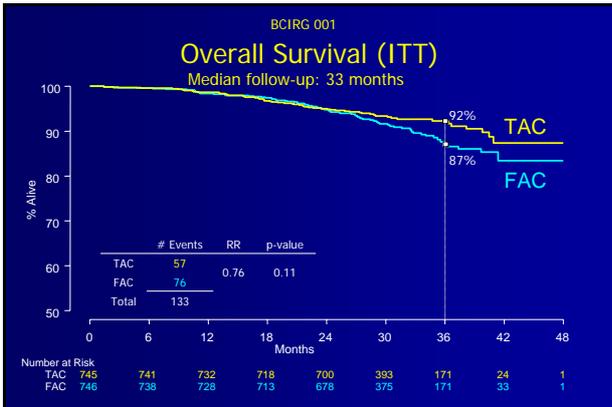
BCIRG 001 - Exposure to Treatment

	TAC n= 744	FAC n= 736
Treated (n=1,480)		
Completed 6 cycles	679 (91%)	711 (97%)
Relative dose intensity		
Median	0.98	0.97
>0.90	89%	84%
Median total dose mg/m ²		
Docetaxel	446	-
Doxorubicin	297	298
Cyclophosphamide	2978	2985
5FU	-	2985

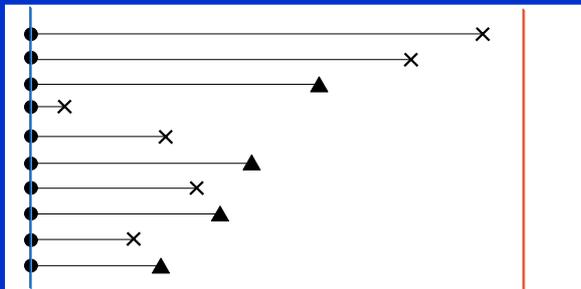


BCIRG 001 Sites of First Events

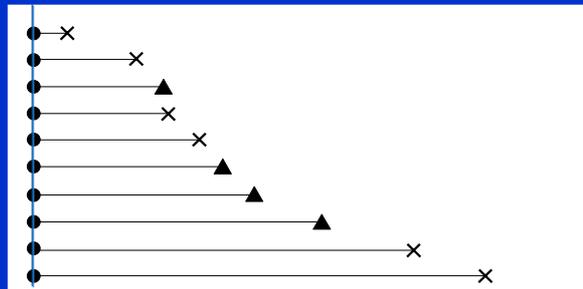
	TAC n= 745	FAC n= 746
	number of events	
Metastatic	80	119
Local/Regional	23	31
Contralateral	3	6
Other 2 nd Primary	6	10
Death NED	7	4
	119	170



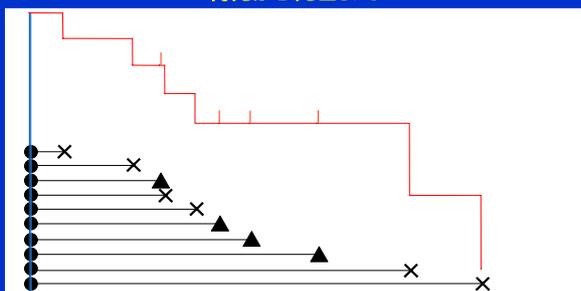
観察打ち切り症例をふくむ場合
- 再発から死亡まで -



観察打ち切り症例をふくむ場合
- 再発から死亡まで -



観察打ち切り症例をふくむ場合
- 再発から死亡まで -



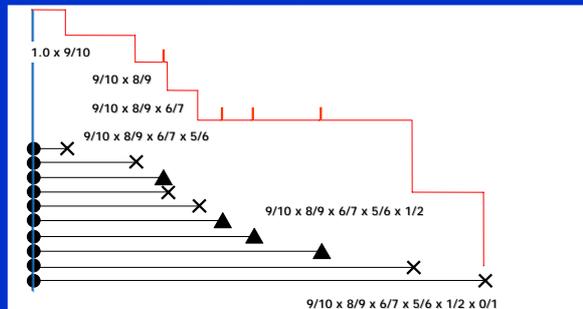
Patient at riskの考え方

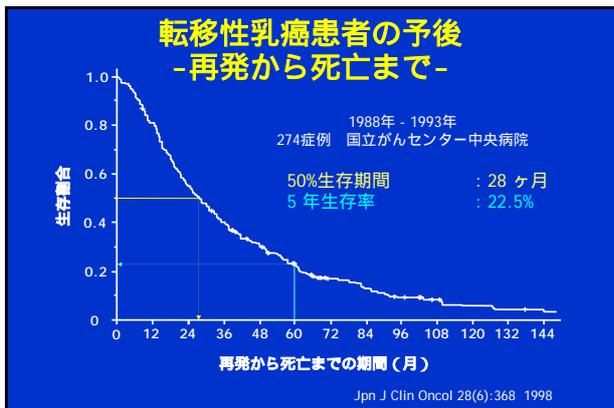
ある時点でイベントがおきていない患者をPatient at riskという。
Patient at riskの中には将来イベントがおきる患者もいればおきない患者もいる。
イベントのおきるリスクが高いという意味ではない。

Kaplan-Meier法の計算のしかた

	観察期間 (日)	Patient at risk	転帰	扱い	生存率
1	150	10	死亡	非打ち切り	$9/10 \times 1.0 = 0.9000$
2	480	9	死亡	非打ち切り	$0.9 \times 8/9 = 0.7999$
3	600	8	生存	打ち切り	0.7999
4	630	7	死亡	非打ち切り	$0.7999 \times 6/7 = 0.6856$
5	770	6	死亡	非打ち切り	$0.6856 \times 5/6 = 0.5714$
6	880	5	生存	打ち切り	0.5714
7	1020	4	生存	打ち切り	0.5714
8	1350	3	生存	打ち切り	0.5714
9	1760	2	死亡	非打ち切り	$0.5714 \times 1/2 = 0.2857$
10	2100	1	死亡	非打ち切り	$0.2857 \times 0/1 = 0$

観察打ち切り症例をふくむ場合
- 再発から死亡まで -





余命 ヶ月は正確か ?

よくテレビドラマなどで、「余命 ヶ月です」と宣告される場面がある。また、生命保険でも、余命6ヶ月と宣告された人が加入できる保険というのがあります。

余命 ヶ月とは、どのような根拠に基づいているのでしょうか？ また、その判断は正確なのでしょうか？

考えてみてください。

次回の講義 8月30日(火曜日)

第9回
がん臨床試験の評価項目
- 有害事象 -