

見て理解する 臨床試験データ

がん治療は腫瘍を直接標的とした治療、免疫系を活用する治療等
さまざまであり、異なるアプローチをとっているといえます¹⁾。

そのため、臨床試験を評価するためには、疾患や治療法の特徴を反映した上でエンドポイントを評価する必要があります²⁾。
本資料では、近年のがん領域での臨床試験で用いられるさまざまなエンドポイントに注目し、
それぞれの特性について解説いたします。

1) Scagliotti GV, et al. *Cancer Treat Rev.* 2015 ; 41 (6) : 465-475.
2) Wilson MK, et al. *Lancet Oncol.* 2015 ; 16 (1) : e32-e42.



がん領域の 臨床試験における エンドポイントの考え方

監修：東京大学医科学研究所附属病院 腫瘍・総合内科 教授 朴 成和先生

1. OS と ORR



理解のポイント

エンドポイントとは、治療法の評価に用いられる臨床的・生物学的な指標のことです³⁾。臨床的な指標の例としては、全生存期間 (OS) や無増悪生存期間 (PFS)、奏効期間 (DOR) などが挙げられます³⁾。OS は無作為割付された日などあらかじめ規定された時点から全死因による死亡までの期間と定義され、多くの第II相無作為比較試験では、intent-to-treat集団で評価されます⁴⁾。OSは評価者による違いがなく、信頼性の高いエンドポイントとみなされてきました⁴⁾。

このように、OS はがん領域の臨床試験においてゴールドスタンダードです。しかし一方で、例えば予後の良い腫瘍の場合ではOSの観察期間が長期にわたり、臨床試験のコストが増加する可能性があり、また臨床試験後に他の治療を受けることができるため臨床試験の治療がどの程度 OS に影響しているのか解釈が難しくなるケースもあります³⁾。

そのため、比較的短期間で評価でき、かつその治療法の効果をよりダイレクトに測定できる奏効率 (ORR) や PFS などをエンドポイントとして設定する場合があります³⁾。

Point



OSは信頼性の高いエンドポイント (図1)

エンドポイントとは、治療法の評価に用いられる臨床的・生物学的な指標のことです。OSはがん領域の臨床試験においてゴールドスタンダードです³⁾。

OSは長期観察が必要。さらに後治療の影響を受ける

しかし、乳癌や大腸癌などの比較的予後の良い癌の場合では、OSの観察期間が長期にわたり、臨床試験のコストが増加したり、後治療の影響を受ける可能性があるため、OSでは治療群間の差が表れにくい場合があります³⁾。

Point



ORRによる評価は後治療の影響を受けにくい

腫瘍縮小効果は、完全奏効、部分奏効、安定、進行に分類されます。完全奏効または部分奏効した患者さんの割合を奏効率 (ORR) といいます (図2)。ORRは薬剤の腫瘍縮小効果をみる評価方法であり、後治療の影響を受けずに評価することが可能です。

用語解説

全生存期間 (Overall Survival : OS)⁴⁾

無作為割付された日などあらかじめ規定された時点から全死因による死亡までの期間

RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)⁵⁾

2000年2月に、欧州癌研究治療機構、米国国立癌研究所などによる国際的な協力によって発表された腫瘍縮小効果を評価する基準

奏効率 (Overall Response Rate : ORR)⁴⁾

完全奏効または部分奏効が得られた患者の割合

intent-to-treat 集団⁴⁾

臨床試験に登録された全ての患者集団

3) Fiteni F, et al. *J Visc Surg*. 2014 ; 151 : 17-22.

4) 西川昭子 他. 臨床評価. 2007 ; 35 (1) : 107-127.

5) 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) - 改訂版 version 1.1 - 日本語訳 JCOG 版 ver.1.0. 2010 年. (http://www.jcog.jp/doctor/tool/RECISTv11J_20100810.pdf)

図 1 OSは信頼度の高いエンドポイント イメージ図

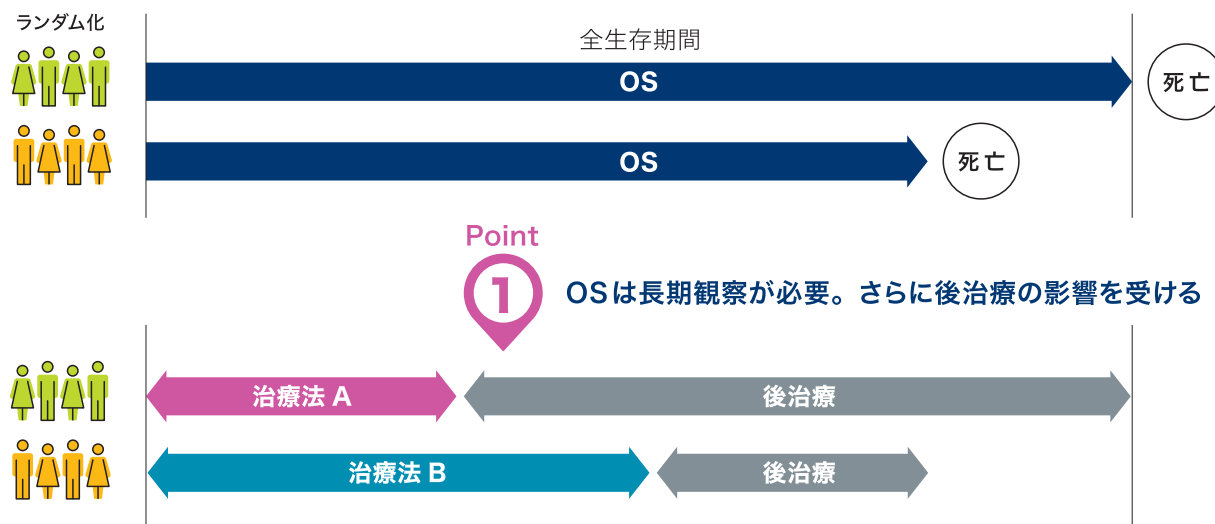
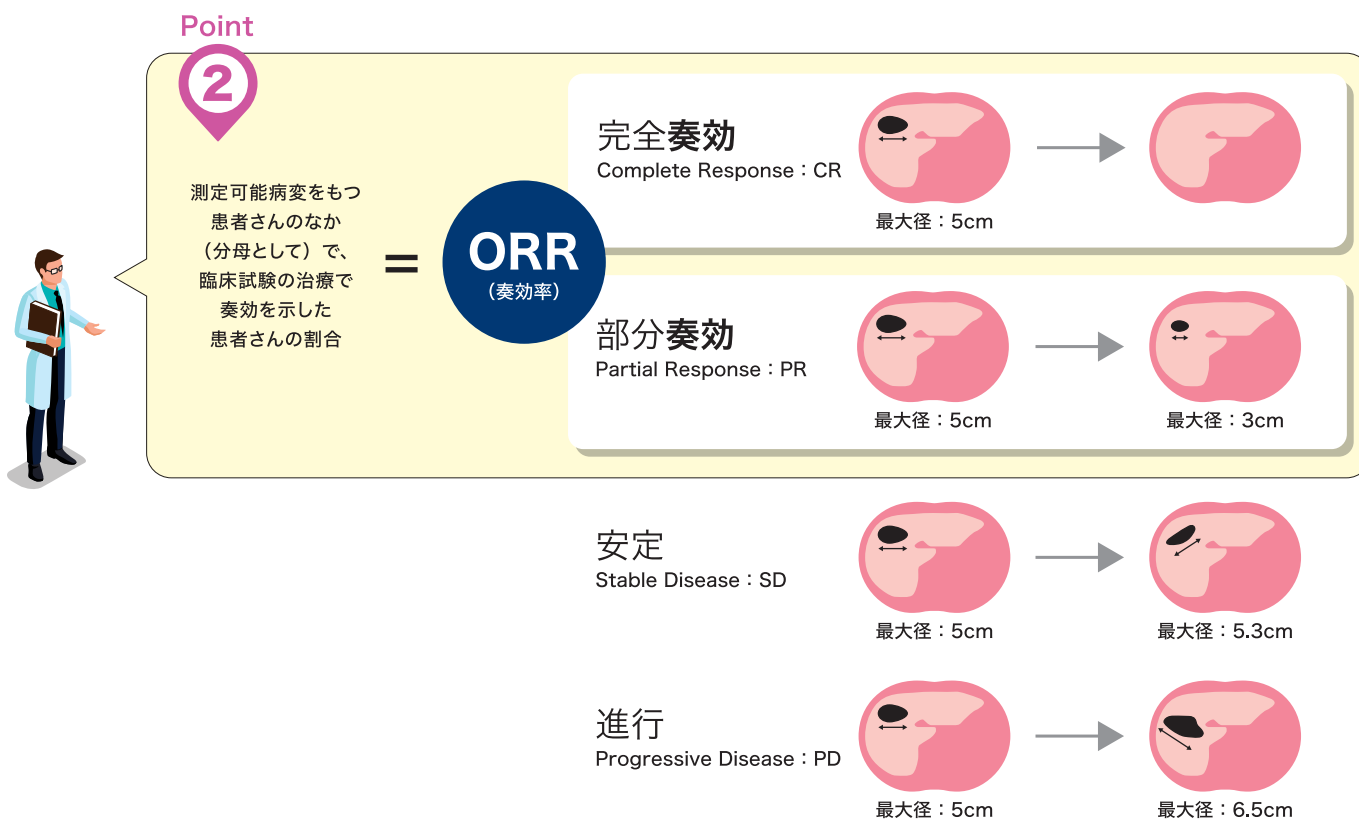


図 2 RECIST 基準による ORR イメージ図



参考：RECIST ver.1.1 Response Criteria (標的病変*の評価) ⁵⁾

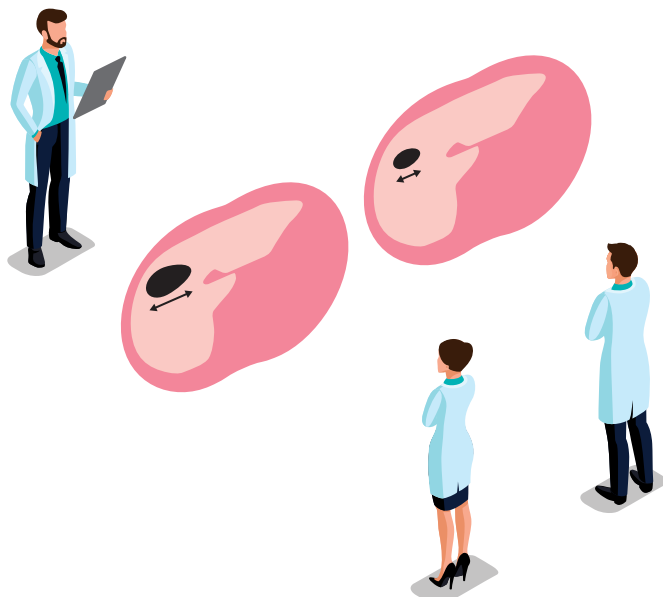
完全奏効** Complete Response : CR	全ての標的病変の消失。 「正常リンパ節」の短径が 10 mm 未満と定義されていることから、径和が 0 ではないことがある。
部分奏効** Partial Response : PR	ベースライン径和に比して、標的病変の径和が 30% 以上減少。
安定 Stable Disease : SD	経過中の最小の径和に比して、PR に相当する縮小がなく PD に相当する増大がない。
進行 Progressive Disease : PD	経過中の最小の径和(ベースライン径和が経過中の最小値である場合、これを最小の径和とする)に比して、標的病変の径和が 20% 以上増加、かつ、径和が絶対値でも 5mm 以上増加。

※：臨床的病変(皮膚の小結節など)は、表在性で、かつ測径器により測定した長径が 10 mm 以上の場合にのみ測定可能とする。

※※：腫瘍縮小効果が primary endpoint である非ランダム化試験においては、判定された効果が測定誤差による結果ではないことを保証するために、PR および CR の事前に定めた一定期間後の確定 (confirmation) が必要である。

5) 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) - 改訂版 version 1.1 - 日本語訳 JCOG 版 ver.1.0. 2010 年。
(http://www.jcoog.jp/doctor/tool/RECISTv11J_20100810.pdf) を参考に作成

2. 腫瘍縮小効果 と PFS



理解のポイント

がん領域の臨床試験では代替エンドポイントとして腫瘍評価に基づくエンドポイントが採用されることがあり、ORR、PFS等が含まれます³⁾。

奏効期間は通常、最初に奏効が得られたと判断された時点から増悪時までとされ、ORR は完全奏効または部分奏効が得られた患者の割合です⁴⁾。OS は単に生死を評価しており、予後良好な場合には打ち切り (censoring) が多くなる特徴があるのに対し、ORR は前述のように腫瘍サイズに基づく評価であり、PFS は腫瘍の進行または死亡までの期間を評価していることから、治療効果がよりダイレクトに反映されます。その一方で、頻繁な放射線学的評価または他の評価が必要であり、判定者間での評価の差や評価時期によるぶれなどのバイアスが入る可能性があるため、客観性と比較可能性をできるだけ担保することが重要となります⁴⁾。

Point



PFSは後治療の影響を受けない (図 3)

PFS は、無作為割付された日などあらかじめ規定された時点からがんの増悪、またはあらゆる原因による死亡のいずれかが発生するまでの期間とされ、予後良好のがんの場合でも薬剤の治療効果が反映されやすく、また、後治療の影響を受けないことから、がんの臨床試験において代表的な代替エンドポイントとされています⁴⁾。

Point



PFSは治療効果をよりダイレクトに反映 (図 3、図 4)

PFS をエンドポイントとした臨床試験では、定期的に画像診断を行い薬剤の治療効果を評価します⁴⁾。PFS では、がんの増悪がない状態での生存を評価しているため、薬剤の治療効果を OS より早期かつダイレクトに評価することが可能になります⁴⁾。

用語解説

無増悪生存期間 (Progression-Free Survival duration : PFS)⁴⁾
無作為化から腫瘍の増悪、またはあらゆる原因による死亡のいずれかが発生するまでの期間

3) Fiteni F, et al. *J Visc Surg*. 2014 ; 151 : 17-22.

4) 西川昭子 他. 臨床評価. 2007 ; 35 (1) : 107-127.

図 3 OSに治療効果が反映されない例 イメージ図

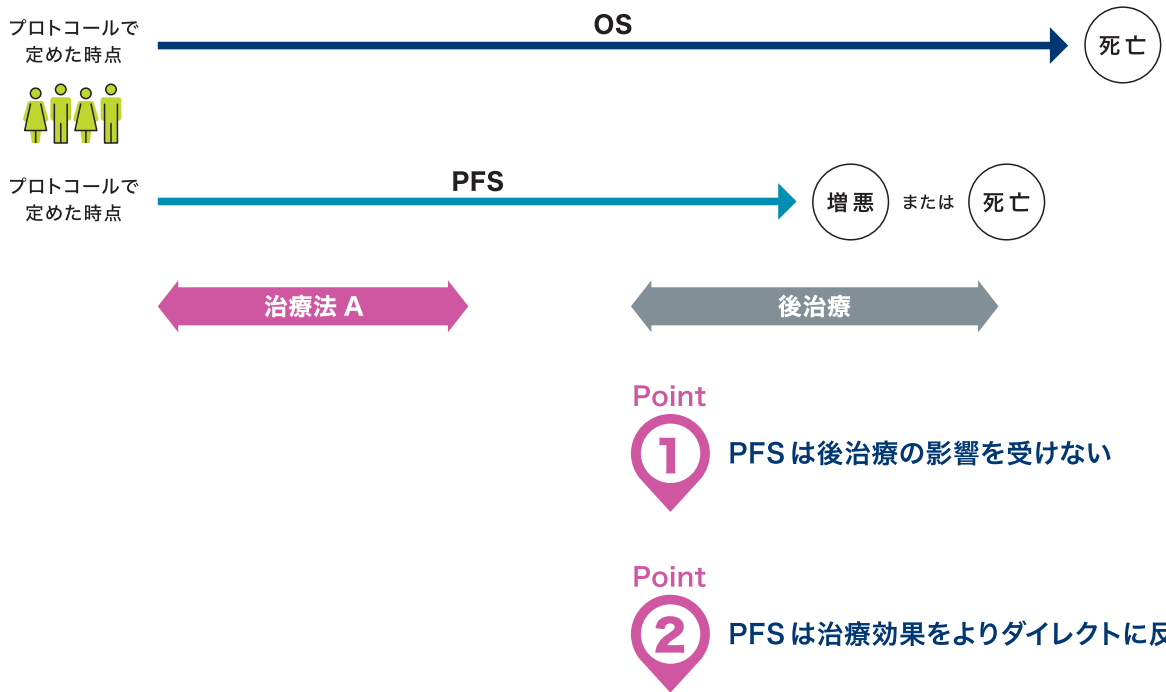
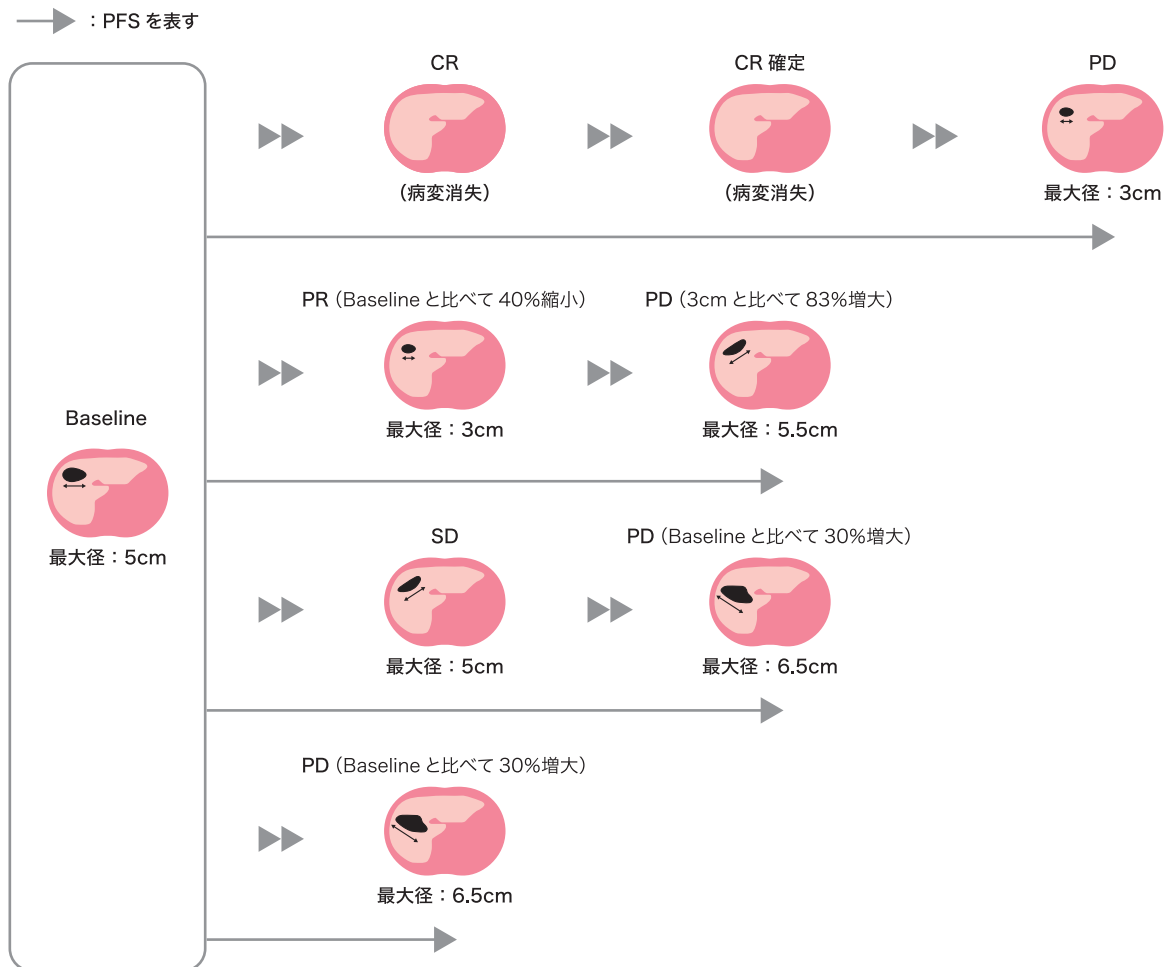


図 4 腫瘍縮小効果と PFS イメージ図



3. さまざまなエンドポイント



理解のポイント

臨床試験のプライマリーエンドポイントとして OS や PFS が使用されていますが、近年、新規メカニズムを有する治療薬の開発において、OS や PFS の延長効果の有無の評価だけでは十分に対応できない場合があります、後治療を考慮したセカンダリーエンドポイントや探索的エンドポイントを用いた複合的な評価が行われています⁶⁾。

Point

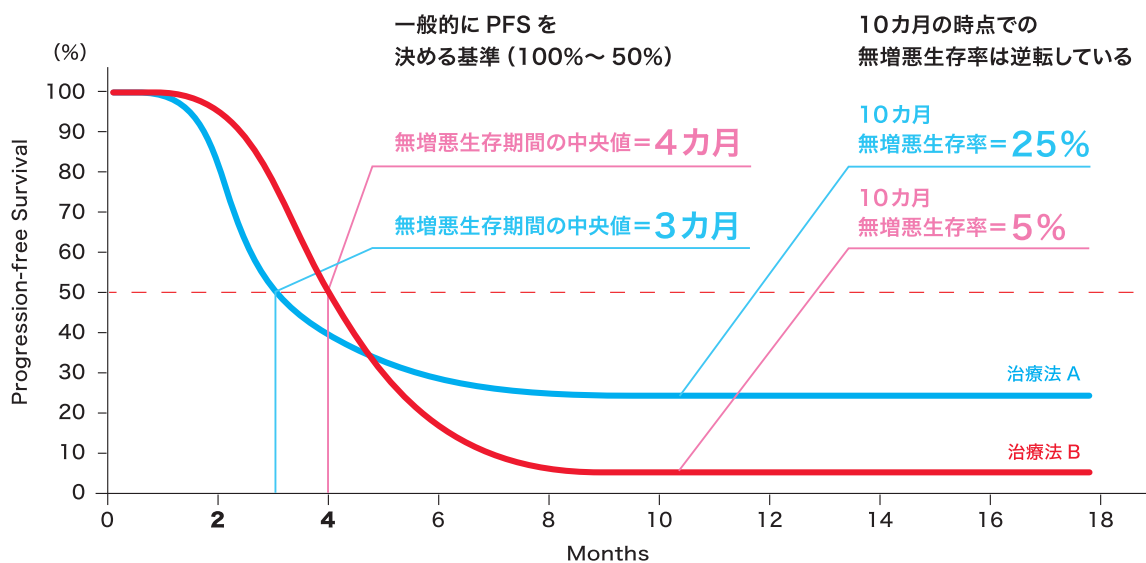


評価時点により群間差が一定ではない生存曲線 (図 5)

効果の得られる症例が限定されているために、効果のない症例は無治療と同じになるが、効果のある症例では長期間の効果が得られるなど、評価時点により治療群間の差が一定ではない場合があります (図5)。たとえば図5の例では、無増悪生存期間の中央値は治療法 B が長いですが、時間の経過とともに治療法 A の無増悪生存率が高くなります。このような場合、複合的なエンドポイントを用いて効果を評価することが重要になってきます⁶⁾。

図 5 群間差が一定ではない生存曲線 イメージ図

青：治療法 A 群 / 赤：治療法 B 群



6) 森田智視, 腫瘍内科, 2019; 23 (4): 405-409.

7) Hu C, et al. JAMA Network Open. 2021; e218175.

奏効期間 (Duration Of Response : DOR) ⁷⁾

CR または PR (最初に記録された方) の測定規準が最初に満たされた時点から、再発または増悪が確認された最初の日までの期間

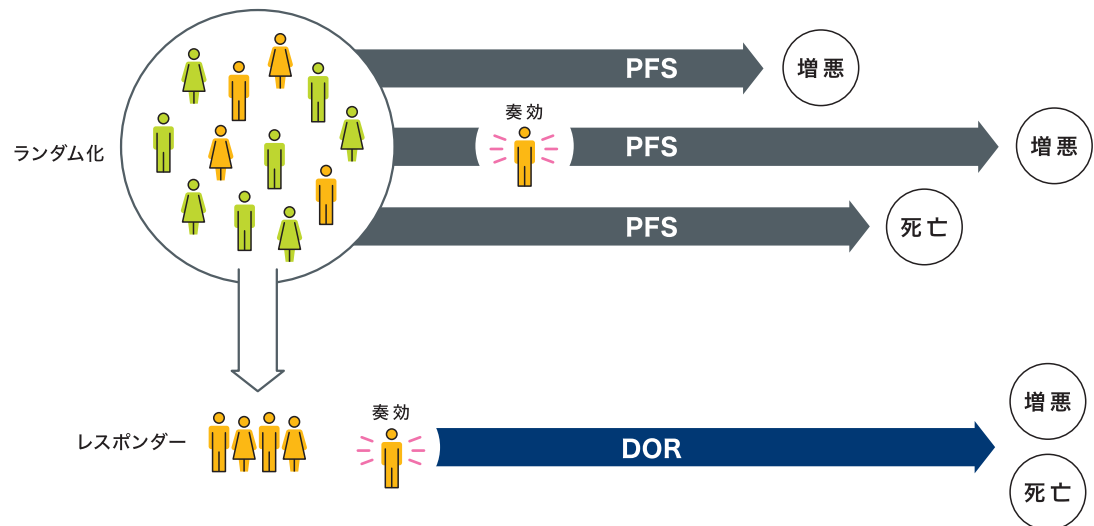
参考： **PFSとの違いとDORの表し方 ⁷⁾**

第II相試験までは、このDORをエンドポイントとする場合もあります。

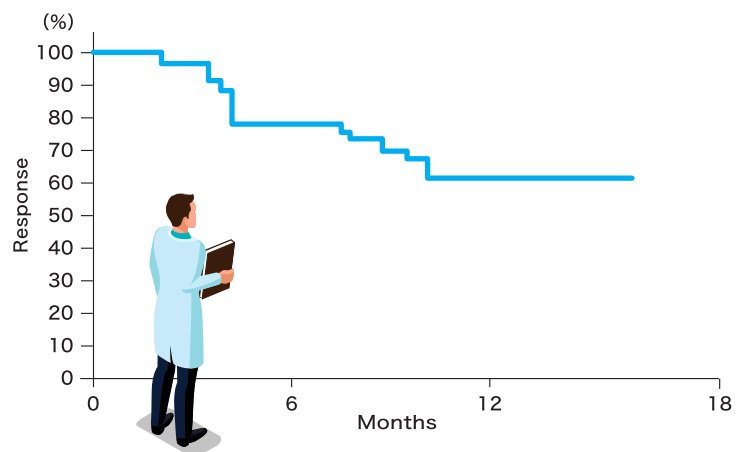
DORはOSやPFSと同様にKaplan-Meier曲線で表す場合もあります。

また、個々の患者さんにおける奏効の期間を、奏効を確認した時点、治療の継続状況などとともに示すスマーズプロットという表し方もあります。

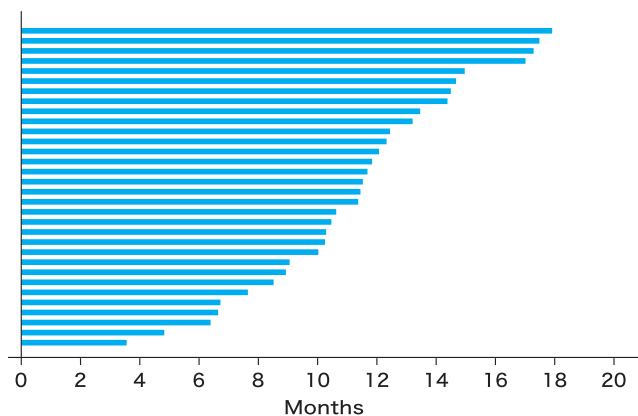
PFSとDORの違い イメージ図



DORのKaplan-Meier 曲線



DORのスマーズプロット



がん領域の臨床試験における エンドポイントの考え方

理解のポイント

臨床試験によって治療効果を評価する際に、OS だけでなく PFS や ORR など、さまざまなエンドポイントが採用されていますが、それぞれに違う意義をもっています。そのため、OS、PFS、ORR を包括して解釈することにより、がん領域の薬剤の有効性評価が可能となると考えられています²⁾。

2) Wilson MK, et al. *Lancet Oncol.* 2015 ; 16 (1) : e32-e42.

