

# がん臨床試験

早期・探索臨床研究センター  
国立がん研究センター中央病院  
先端医療科  
藤原 豊



Exploratory Oncology Research & Clinical Trial Center



# 本日の内容

---

- 薬物療法とは？
  - 薬物療法の歴史
- 薬物療法を評価する
  - 効果
  - 副作用、有害事象
- 臨床試験、治験とは
- 薬物血中濃度

# Chemotherapy?



Paul Ehrlich  
(3/14/1854 – 8/20/1915)

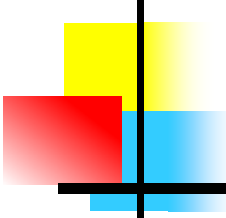


- ドイツの科学者 Paul Ehrlichにより命名
  - 1908 Nobel Prize in Physiology or Medicine
  - ドイツ紙幣200マルクのデザイン
  - 梅毒の治療薬Salvarsan® を門下生の秦 佐八郎と開発
  - 生涯は *The Magic Bullet* という映画で紹介
- 当初は微生物に対する化学物質を用いた治療法がChemotherapy

# 薬物療法の歴史①

- 抗がん薬の起源は毒ガス
  - 1917年、第一次世界大戦中にドイツ軍が用いたサルフアマスタードガス
  - 暴露された人々に遅発性に造血器（骨髄球系。リンパ球系）障害
  - 1943年12月 ジョン・ハーヴェイ事件





# 薬物療法の歴史②

- Louis S GoodmanとAlfred Gilmanがナイトロジェンマスタード(NM)を開発
- 1942年胸部外科医Gustaf E. Lindskogとともに、48歳の非ホジキンリンパ腫患者にNMを治療的使用(Yale大学、1942年12月)
- 1943年からYale大学で初の臨床試験
- 当時は軍事機密だったため、公表されたのは1946年のJAMA

## NITROGEN MUSTARD THERAPY

Use of Methyl-Bis(2-Chloroethyl)amine Hydrochloride and Triethyl-Dibromethylamine Hydrochloride for Hodgkin's Disease, Lymphosarcoma, Leukemia and Certain Allied and Miscellaneous Disorders

LOUIS S. GOODMAN, M.D., 400 Yale City  
MARGARET T. MCGILVER, M.D., Yale City  
WILLIAM DANNEBERG, M.D., Yale  
ALFRED J. GILMAN, M.D., Portland, Ore.  
GUSTAF E. LINDSKOG, M.D., Yale  
Medical Corps, Army of the United States  
and  
MARGARET T. MCGILVER, M.D., 400 Yale City

In a recent report the biochemical aspects of the use of  $\beta$ -chloroethyl amines (halogenated alkyl amines, nitrogen mustards) in the treatment of certain diseases of the blood-forming organs were presented and the chemical, pharmacologic, toxicologic and animal experimental aspects of these compounds reviewed.<sup>1</sup> The interested reader is referred to that report for orientation.

The present preliminary communication concerns the clinical use of halogenated alkyl amines in the treatment of lymphosarcoma, Hodgkin's disease, leukemia, and a limited number of allied and miscellaneous disorders. In all, 47 patients have been studied. These include 7 patients treated by L. S. Goodman and Alfred Gilman at the New Haven Hospital; 14 patients treated by M. T. McGilver and Margaret T. McGilver at the Salt Lake County General Hospital; 16 patients treated by William Danneberg, Boston; and 10 patients treated by M. J. Goodman, Portland, Ore. The types of disease treated are shown in the accompanying table. The youngest patient was 3 years of age and the oldest 76. The sexes were approximately equally represented in the series. Twenty-six of the 47 patients are still alive and under observation or therapy.

No attempt will be made at this time to compare statistically the results obtained or to compare them with those observed after roentgen irradiation. The reasons for this are (1) the small number of patients in the series, (2) the prior use of radiation treatment for most patients, (3) the unusual nature and radiation refractory character of the disease in the majority of cases and (4) the small number of patients in the early stage of their disease. Rather, our purpose in this report are mainly to summarize briefly the clinical experience obtained and to present the considered opinions of the various investigators concerned as to the status and the potential value of the dihaloethylamines in the syndromes enumerated. In subsequent more complete communications, comparison with the results of radiation therapy will be made and detailed hematologic and pathologic data will be presented.

JAMA 1946;132:126-

# 薬物療法の歴史③

- Sydney Farberが1948年に葉酸代謝拮抗薬を、急性リンパ球性白血病の子供に投与

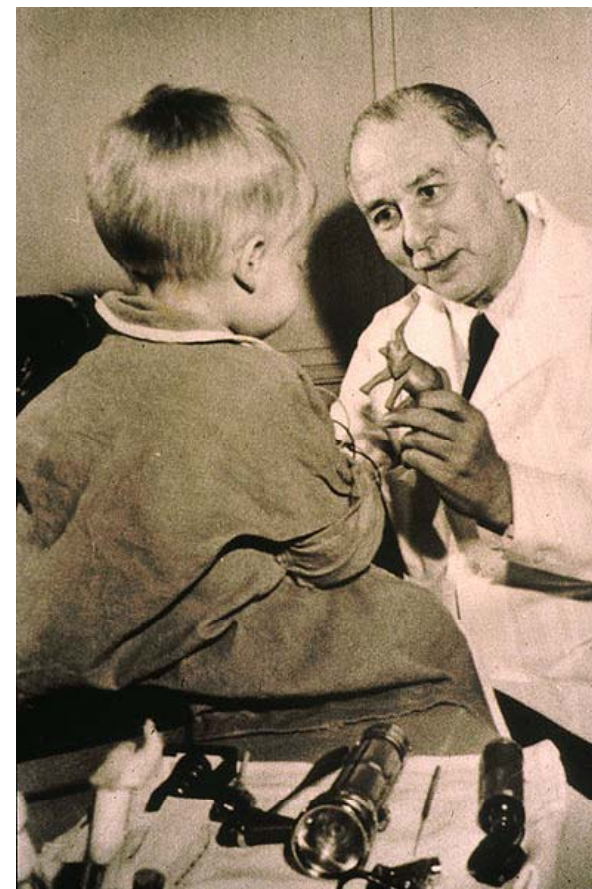
1960年代 シクロホスファミド、イホスファミド

1970年代 ビンカルカロイド  
ドキシソルビシン、5-FU

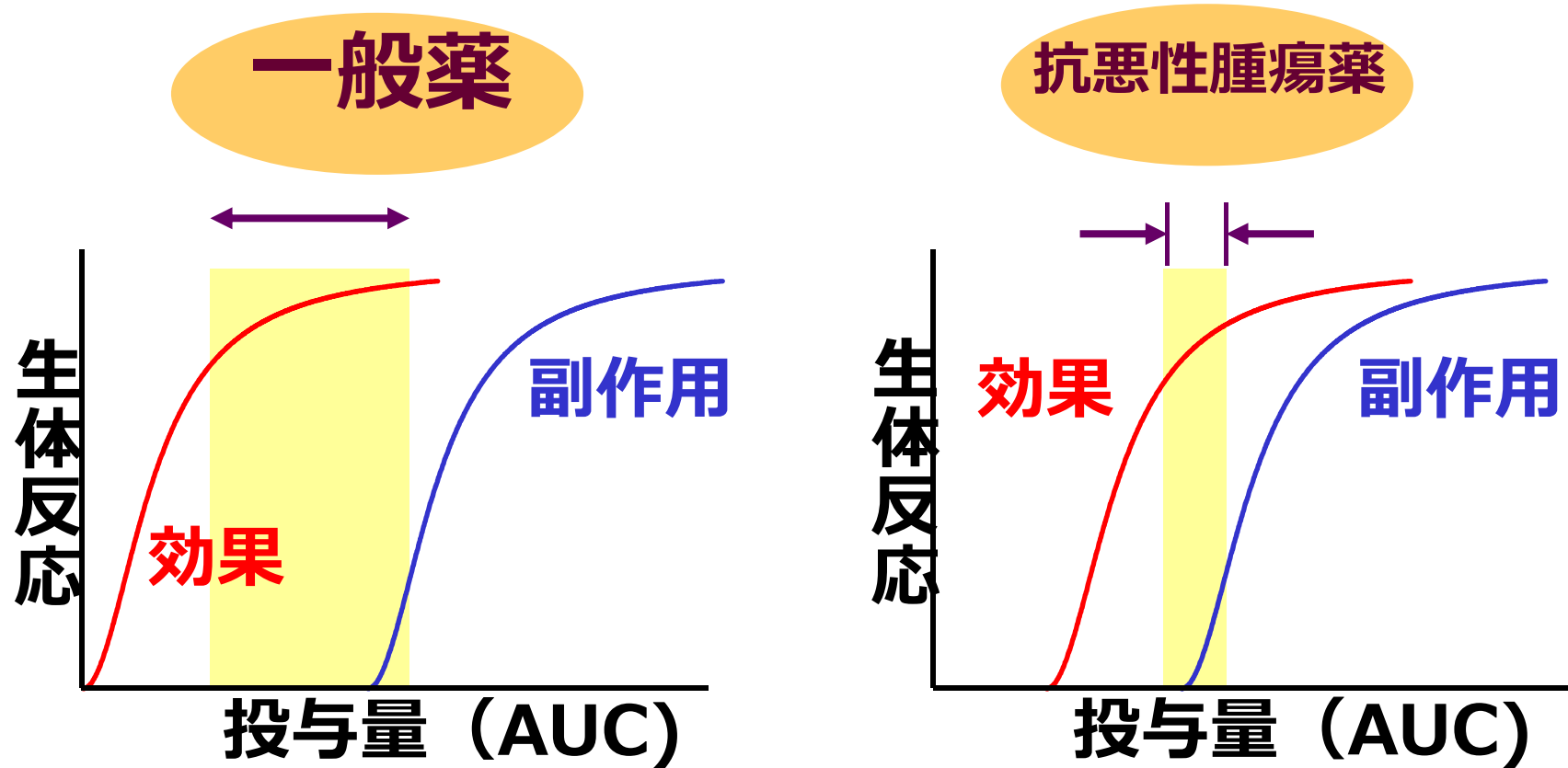
1980年代 シスプラチン、エトポシド

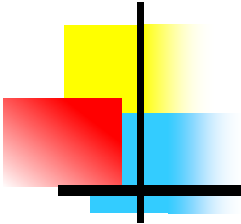
1990年代 カルボプラチン

2000年代 イリノテカン、パクリタキセル  
ドセタキセル、オキザリプラチン



# 治療域 (Therapeutic Windows)





# 薬には名前が二つ以上ある

|        |                              |                             |
|--------|------------------------------|-----------------------------|
| ■ 一般名  | エトポシド                        | イリノテカン                      |
| ■ 商品名  | ペプシド (ブリストル)<br>ラストット (日本化薬) | トポテシン (第一三共)<br>カンプト (ヤクルト) |
| ■ 開発番号 | VP-16                        | CPT-11                      |

普段は、一般名と商品名を覚えればいいが、  
開発番号が使われることも



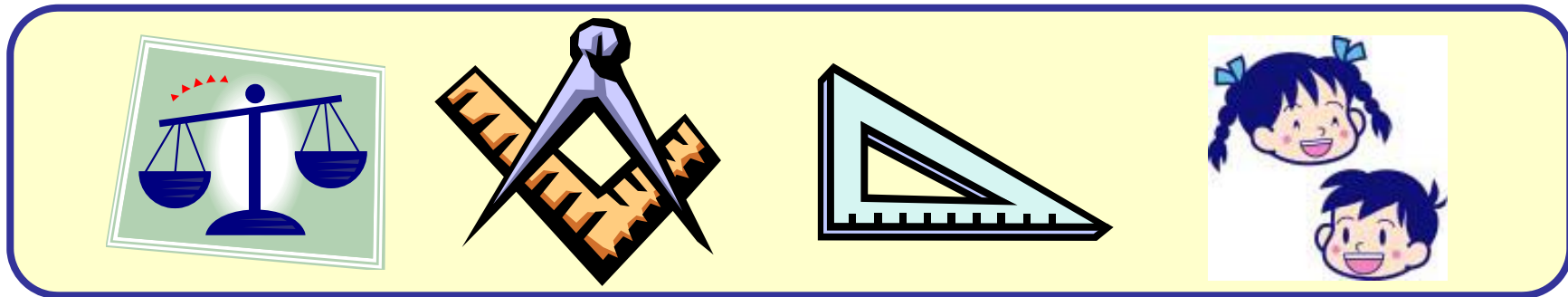
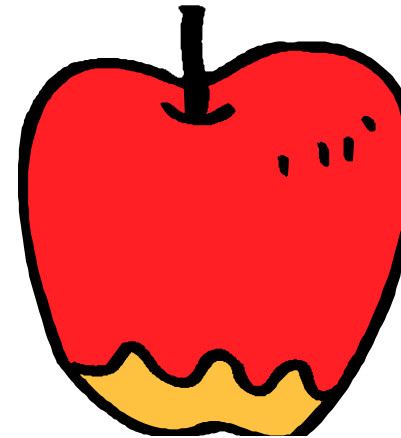
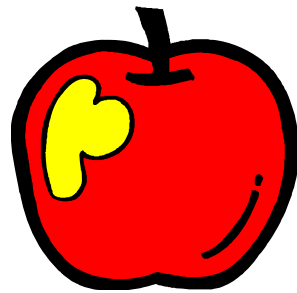


# 本日の内容

---

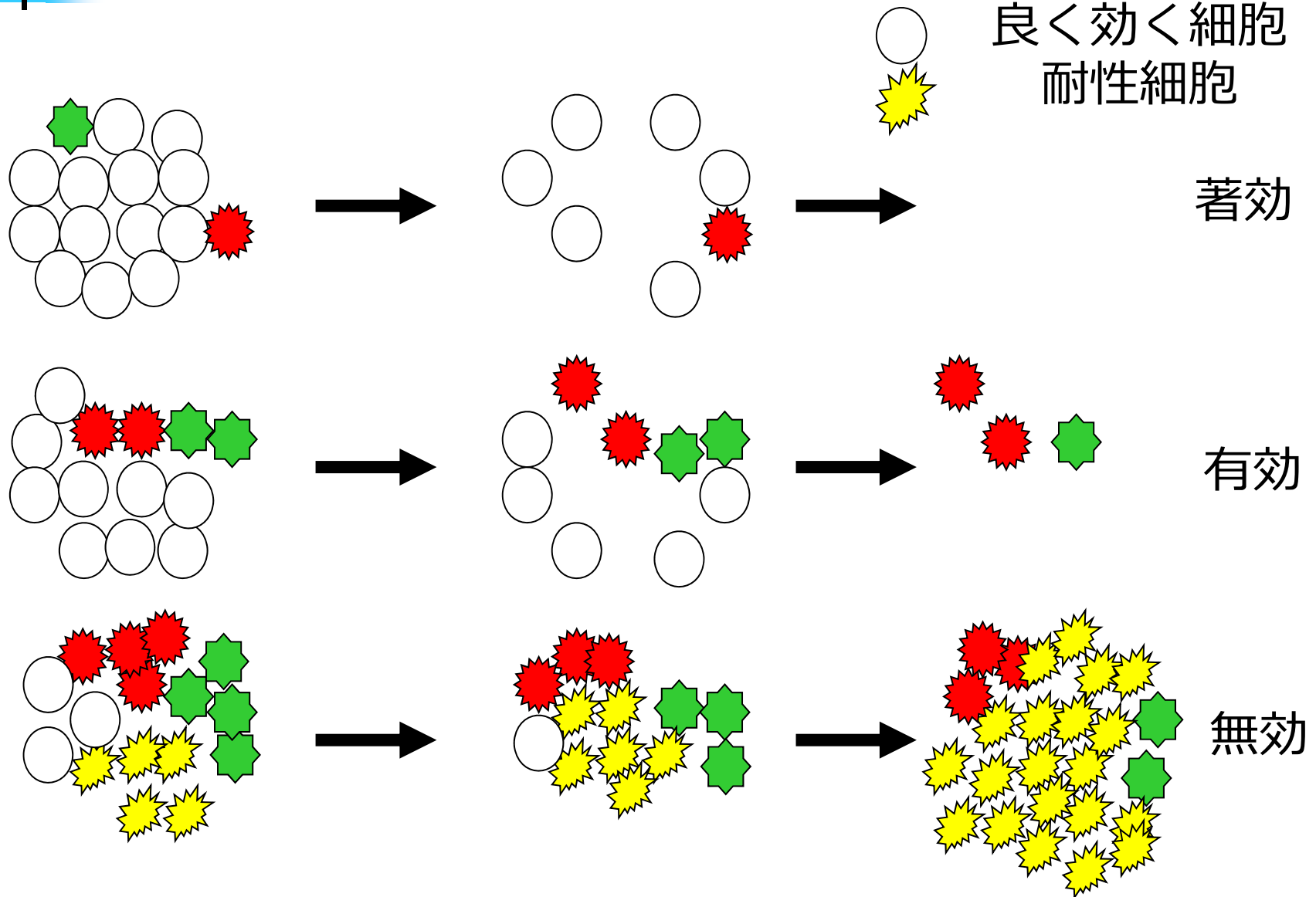
- 薬物療法とは？
  - 薬物療法の歴史
- 薬物療法を評価する
  - 効果
  - 副作用、有害事象
- 臨床試験、治験とは
- 薬物血中濃度

# 薬物療法の効果を評価する



測り方、道具が同じでなかったら？

# 抗悪性腫瘍薬の効き方



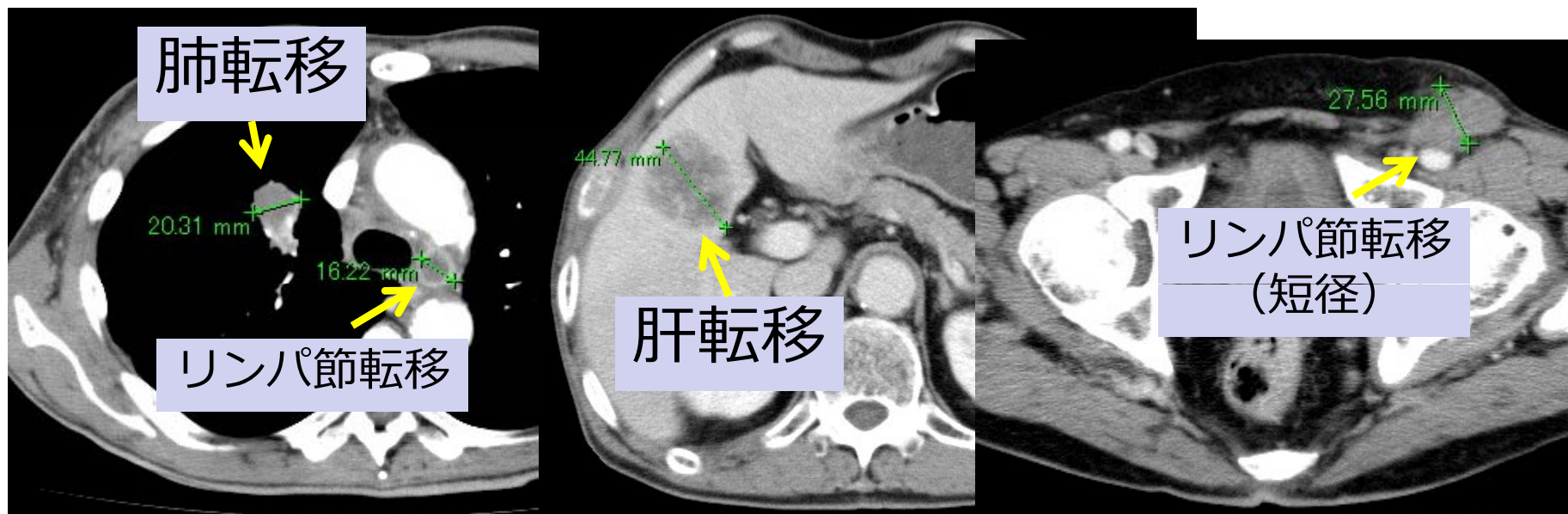


# 効果判定の基準 – RECIST –

- 固形がんにおける、がん薬物療法の効果判定には、**RECIST** (response evaluation criteria in solid tumors)が用いられる
- 本来は、早期臨床試験（特に第Ⅱ相試験）において「新薬/新治療の開発研究を続けるかどうか」の指標として奏効率のデータを比較可能とするため
- 癌腫によっては個々で定義した判定基準を用いることも
- 一般臨床においては、**厳密に適応はせずにRECISTを感覚的に利用している。個々の患者の治療継続の是非を決定するのは医師の判断。**

# RECIST ver. 1.1

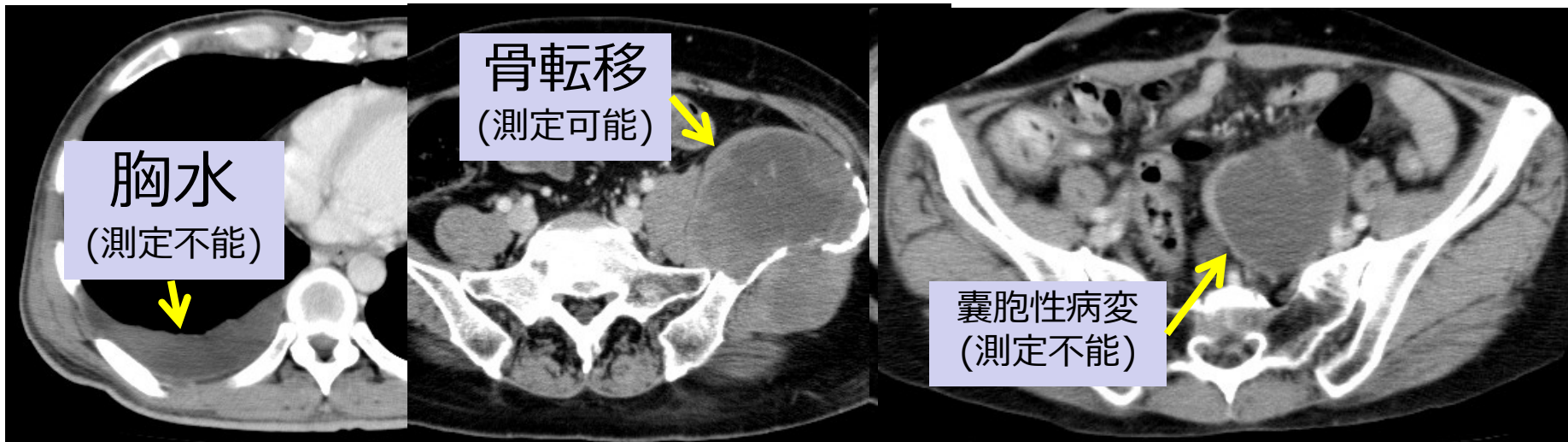
- 測定可能病変
  - 腫瘍病変：最大径（長径）を測定。CTで10mm以上など
  - リンパ節病変：病的腫大リンパ節。短径を測定。15mm以上



# RECIST ver. 1.1

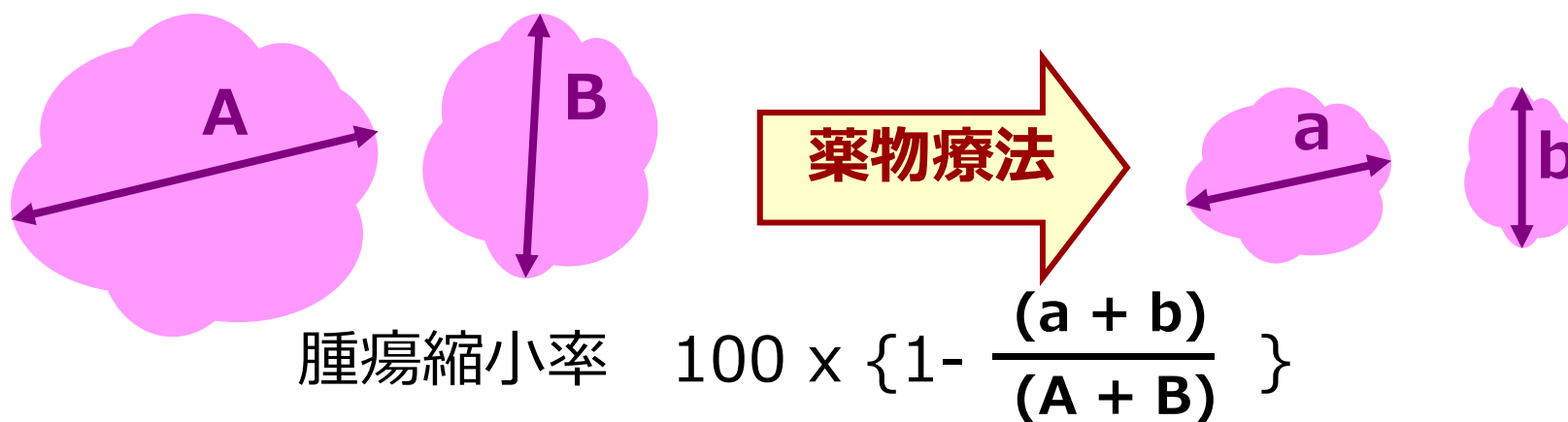
## ■ 測定不能病変

- 小病変：上記測定可能病変より小さい腫瘍病変、リンパ節病変
- 真の測定不能病変
  - 軟膜髄膜病変。悪性胸水、腹水、心嚢水。
  - 炎症性乳がん、癌性リンパ管症など
- 骨病変：軟部組織成分を含みCT/MRIなどで評価できる場合は測定可能
- 嚢胞性病変：単純嚢胞は測定可能、測定不能いずれでもなく、充実成分を有する時に



# 効果判定の基準 – RECIST –

- 標的病変：測定可能病変のうち代表する合計が最大5個（各臓器につき最大2病変）
- 非標的病変：標的病変以外のすべての病変
- 全標的病変の径の和を算出し、評価する



- |      |                                    |                      |
|------|------------------------------------|----------------------|
| 完全奏効 | (complete response : <b>CR</b> )   | がんの消失、100%           |
| 部分奏効 | (partial response : <b>PR</b> )    | 30%以上の腫瘍縮小           |
| 安定   | (stable disease : <b>SD</b> )      | PR、PDの基準に該当しない       |
| 進行   | (progressive disease : <b>PD</b> ) | 20%以上の腫瘍増大<br>新病変の出現 |

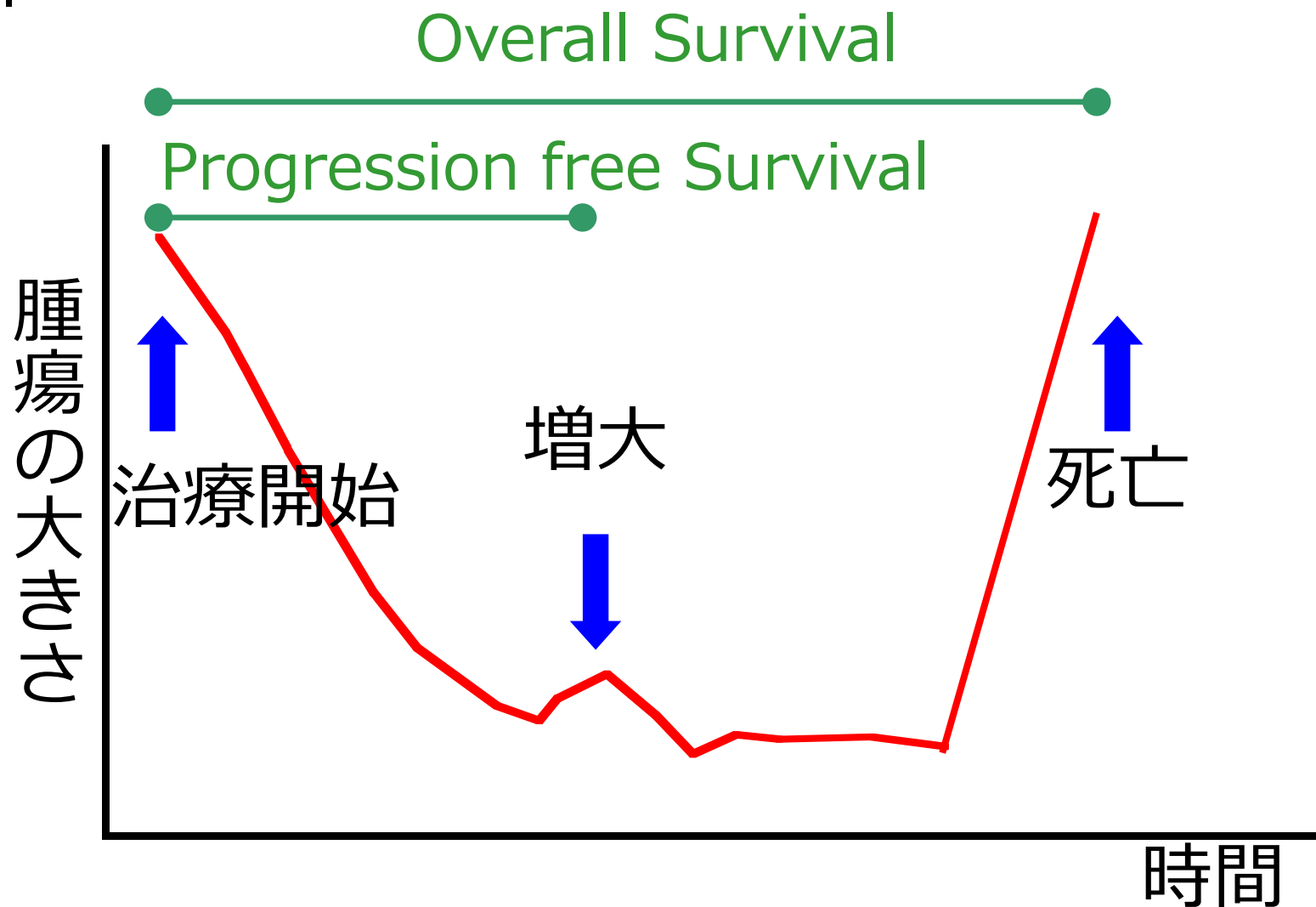
# 効果判定の基準 – 生存期間 –

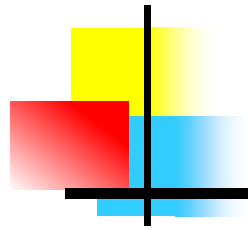
- がんの治療は患者さんの命をのばすため  
(小さくするのは本当の目的ではない。あくまで目安)
- がん領域で用いられる主な「生存期間」

|                                      | 対象                | 起算日                 | イベント             |
|--------------------------------------|-------------------|---------------------|------------------|
| 生存期間<br>Overall Survival             | 全例                | 登録日<br>(治療開始日)      | 全死亡<br>(死因を問わない) |
| 無増悪生存期間<br>Progression-free Survival | 全例                | 登録日<br>(治療開始日)      | 増悪/全死亡           |
| 治療成功期間<br>Time to Treatment Failure  | 全例                | 登録日<br>(治療開始日)      | 治療中止/<br>増悪/全死亡  |
| 無病生存期間<br>Disease-free Survival      | 術後：全例<br>進行例：CR症例 | 術後：手術日<br>進行例：CR判定日 | 再発/<br>全死亡       |
| 奏効期間<br>Resonse Duration             | 奏効例<br>(CR/PR)    | 奏効判定日<br>/登録日       | 増悪/<br>全死亡       |



# 効果判定の基準 – 生存期間 –



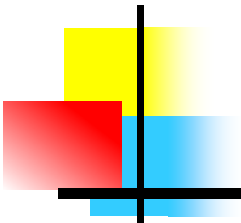


# Performance Status (PS)

## ■ ECOG-PS

|          |   |
|----------|---|
| <b>0</b> | 無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等にふるまえる                         |
| <b>1</b> | 軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や坐業はできる（例えば軽い家事、事務など）           |
| <b>2</b> | 歩行や身の廻りのことはできるが、時に少し介助がいることもある<br>軽労働はできないが、日中の50%以上は起居している |
| <b>3</b> | 身の廻りのある程度のことではできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している                |
| <b>4</b> | 身の廻りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている                            |

他に、Karnofsky Performance Scale



# 薬物療法の有害事象を評価する

---

- **有害事象**：薬物投与後に発生したよくない事象。**薬物との因果関係を問わない**
- **副作用**：薬物投与後に発生した、その**薬物との因果関係を有する**よくない事象
- 治療薬との**関連性の有無**を判断する
- **CTC – AE**(Common Terminology Criteria for Adverse Events)を用いて**共通の評価**を行う

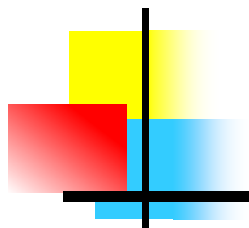


# 薬物療法の有害事象を評価する

- CTCAE 現在はver.4.0
- 血液毒性(白血球減少、貧血、好中球減少性発熱など)
- 非血液毒性(血液毒性以外すべて)

| 有害事象    | 1                         | 2                           | 3                            | 4                      | 5  |
|---------|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------|----|
| 白血球減少   | LLN-3,000 mm <sup>3</sup> | 3,000-2,000 mm <sup>3</sup> | 2,000-1,000 mm <sup>3</sup>  | <1,000 mm <sup>3</sup> | 死亡 |
| 嘔吐      | 24時間に1回                   | 24時間に2-5回<br>24時間以内の輸液      | 24時間に6回以上<br>24時間以上の輸液またはTPN | 生命を脅かす                 | 死亡 |
| AST,ALT | ULN-2.5 × ULN             | 2.5-5.0 × ULN               | 5.0-20.0 × ULN               | >20.0 × ULN            | 死亡 |
| 感覚性神経障害 | 知覚異常はあるが機能障害はなし           | 機能障害はあるが日常生活に支障がない          | 日常生活に支障がある                   | 活動不能/動作不能              | 死亡 |

LLN: lower limit of normal, ULN: upper limit of normal



がん治療の効果、有害事象は  
共通の基準で評価を行なうこ  
とが必要である





# 本日の内容

---

- 薬物療法とは？
  - 薬物療法の歴史
- 薬物療法を評価する
  - 効果
  - 副作用、有害事象
- 臨床試験、治験とは
- 薬物血中濃度



# 標準治療Standard Therapy

---

- 現時点で、患者さんに最も効果が期待でき、安全性も確認された、推奨される最善の治療
- ただ、標準治療で満足のできる治療効果が達成できていない場合には、新治療を探索、検証する必要がある



# 新しい治療法を試してみたい

---

- 新しい抗がん剤が生み出され、開発され、患者さんへの有効な治療薬として確立されるためには、安全性（副作用）と有効性（効果）の評価が必要
- 最初の疑問は「どの位の量が適切か？」
  - 第Ⅰ相試験
- 次の疑問は「その量で効くか？」
  - 第Ⅱ相試験
- 最後に「今までの治療法より良いか？」
  - 第Ⅲ相試験





# 臨床試験とは

---

- ある特定の医学的条件に合致する患者を対象に最適な治療法を明らかにすべく前向きに計画された研究

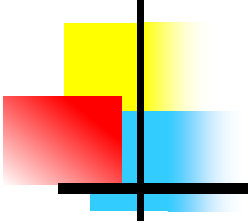


# 治験とは

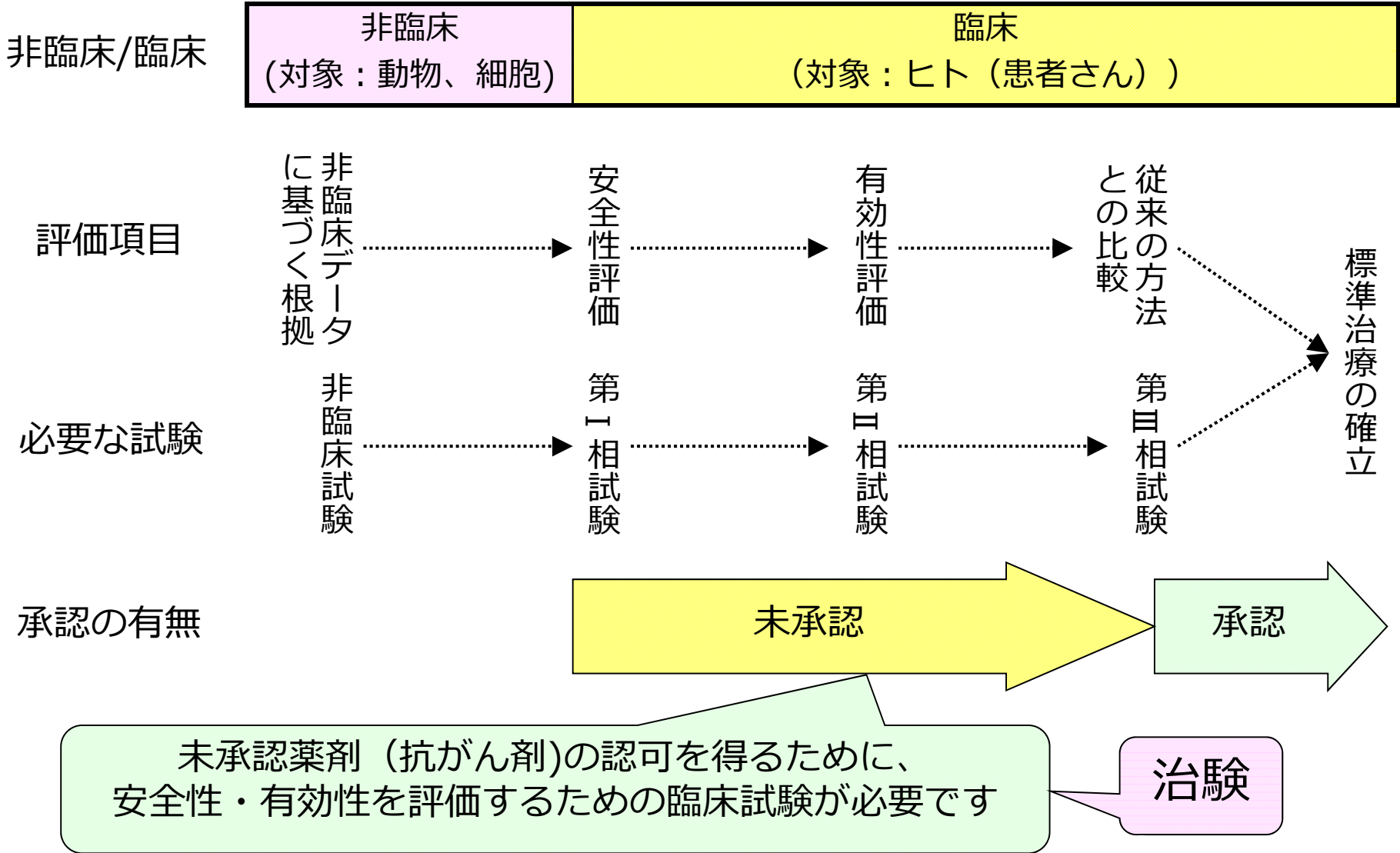
---

- **治療試験**の通称
- 医薬品の製造（輸入）承認または承認事項の一部変更の申請を目的として、製薬企業などが実施する臨床試験
  - 未承認薬の製造・輸入の承認申請
  - 未承認薬の適応拡大
- 医師主導治験
- 製造販売後臨床試験





# 抗がん剤の開発と臨床試験

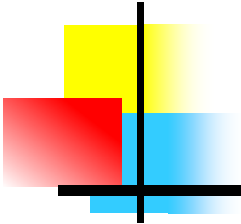




# 抗がん剤の開発治験の特徴

---

- 抗がん剤の治験に参加する人は、すべて「がん患者」です
  - 一般薬の場合は、健常人がボランティアで参加する場合があります（制吐剤、鎮痛剤など）
- なぜ、すべて「がん患者」が対象となるか？
  - 抗がん剤は副作用がでる可能性が高く、治療を目的とした患者以外に試すことが難しい
  - 「抗がん剤」 = 「副作用があることが前提」



# 治験における配慮

---

- 倫理的配慮
  - ヘルシンキ宣言に基づく
  - 倫理審査委員会の承認
  - インフォームド・コンセント
- 科学的配慮
- 安全性の配慮
  - 副作用対策、中止基準



# 信頼性の確保

---

- 薬事法
- GCP (Good Clinical Practice)
- 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン
- 日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) のガイドライン
  
- 第三者による監査
- プライバシーの確保

# 治験の活性化・国際化のために

- 有効な新薬をはやく承認する
- ドラッグ・ラグの解消
- 臨床試験のスピードアップ化
  - 多施設、海外共同での早期臨床開発
- 承認審査のスピードアップ化



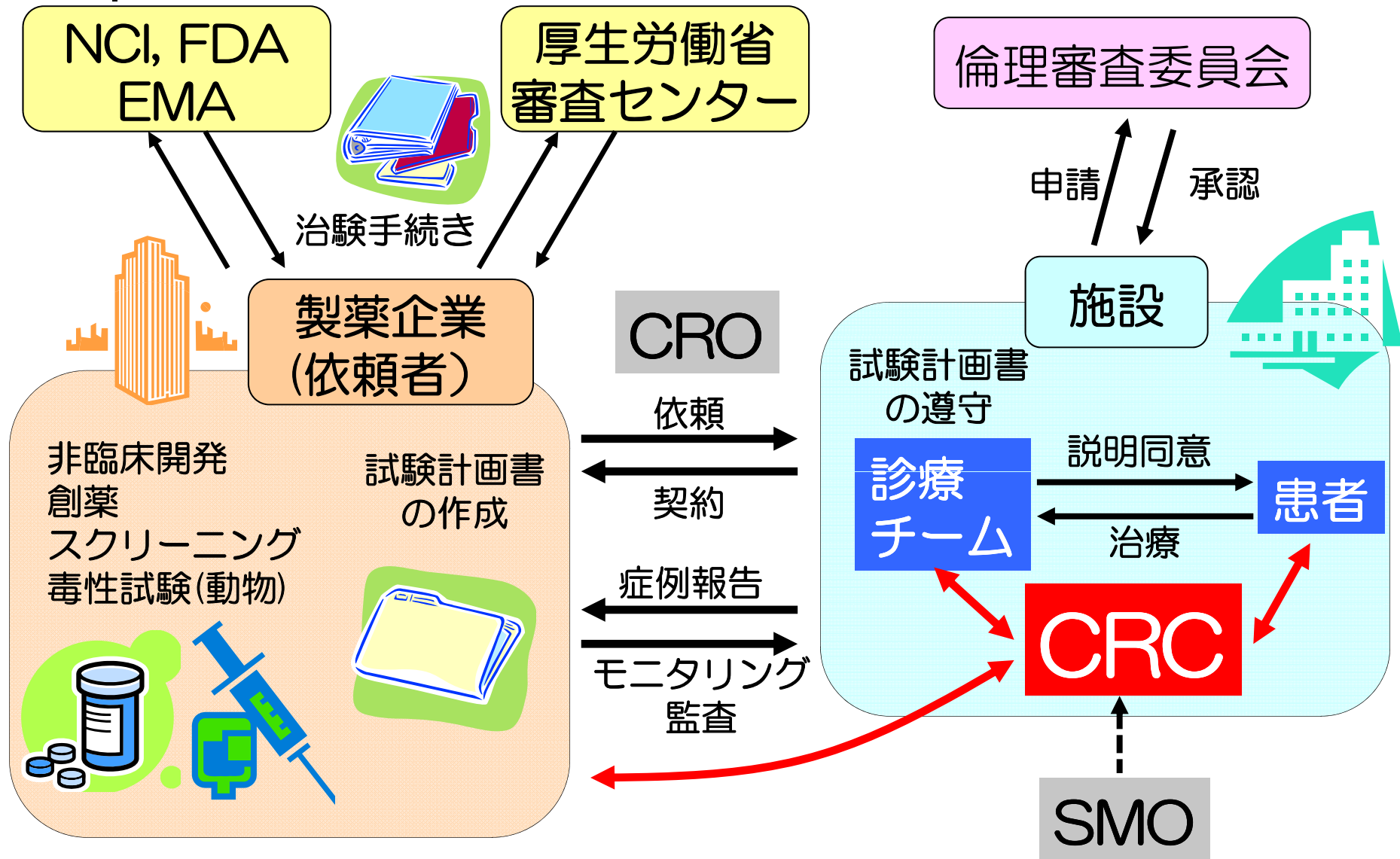


# 治験の活性化・国際化のために

- 日本の医療が世界最高水準であり続けるために
- 施設（インフラ、人材）の整備
- 国内研究開発のさらなる活性化につながる
- 国際共同治験への参画
  - 第Ⅲ相試験
  - 早期臨床試験



# 治験の実施体制



# 医療に携わる者に求められる能力

コミュニケーション能力

パートナーシップ

他職種に対する深い理解

包括的な問題解決能力





# 治験の重要性とCRCに求めること

---

## ■ 治験の重要性

- よりよい医療をがん患者に提供する
- 最先端の医療水準を保ち続けるため
- 新規抗がん薬を適切かつ迅速に評価することが必要



# 本日の内容

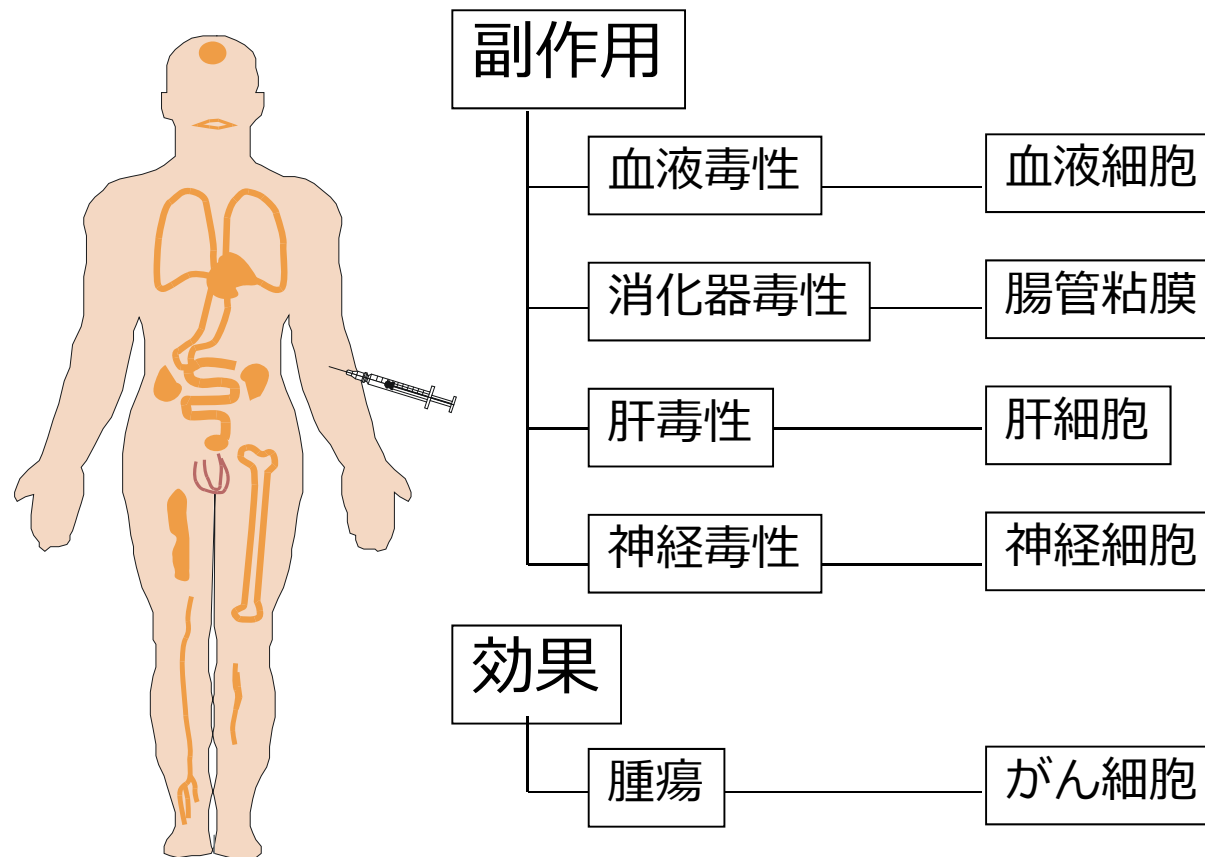
---

- 薬物療法とは？
  - 薬物療法の歴史
- 薬物療法を評価する
  - 効果
  - 副作用、有害事象
- 臨床試験、治験とは
- 薬物血中濃度（おまけ）

# 薬物血中濃度



## ■ 薬物動態とは



各々の部位における薬物の動き(経時的な濃度変化)を調べることができれば理想的

実際には不可能

各々の作用部位の代わりとなるもの

- ・ 血液(血中濃度)
- ・ 尿(尿中排泄量)



# 第 I 相試験 薬物動態

---

## ■ 薬物動態解析

- ヒトではじめての血中濃度測定
- 少数例ではあるがフルサンプリング
  - 10~13ポイント/1症例
- 薬物動態パラメータと毒性・効果との関係の検討（PK/PD解析）
- 線形性/非線形性の検討

## ■ 重要？

- ヒトにおける薬物動態が前臨床（動物）データと同じとは限らない
- 人種差もありうる（日本人 vs. 欧米人）
- 低用量からの用量反応をみる唯一の機会
  - 線形性の有無を確認する上で重要
  - 以後の併用療法や臨床応用を考える際に重要

# 第 I 相試験における薬物動態の重要性(1)

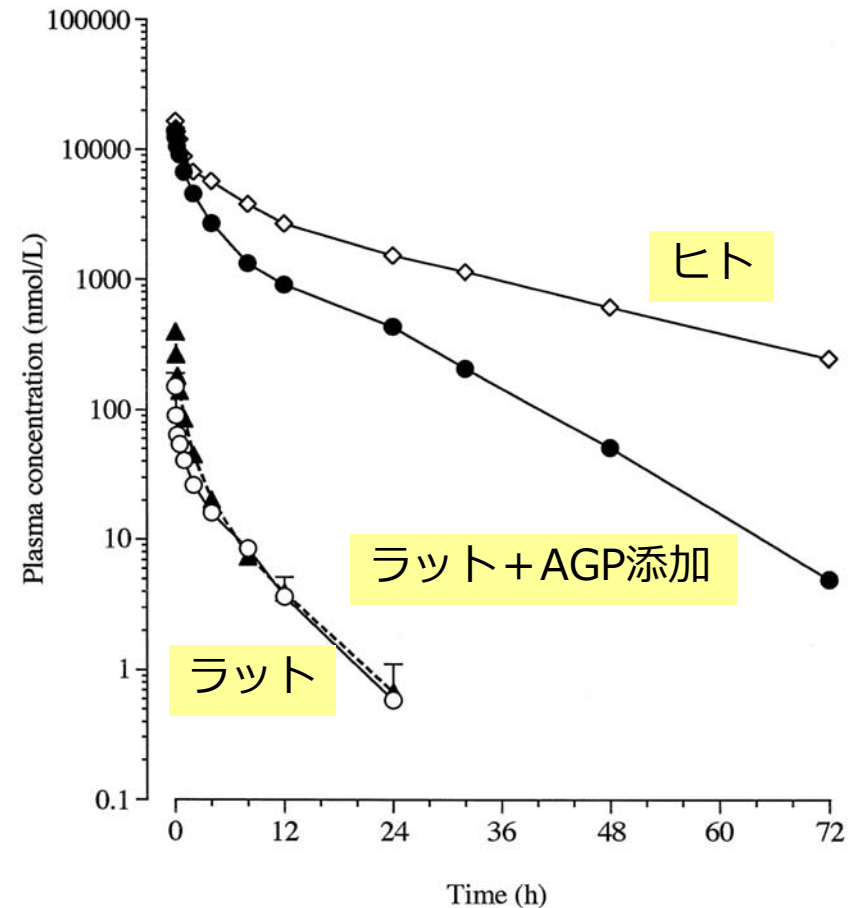
ヒトではじめての血中濃度測定

初めてヒトに投与するためその時点の情報が、以後の薬剤開発に多くの情報をもたらす

- ・ヒトと動物で薬物動態が異なることがある
- ・前臨床が役に立たないことがある

例：UCN-01の薬物動態

ヒトにはAGP( $\alpha$ 1酸性糖蛋白)が存在し、UCN-01とAGPが結合するため、ラットの血中濃度推移とは違う結果が出た  
ラットにヒトAGPを加えると、ヒトに近い血中濃度推移が得られた

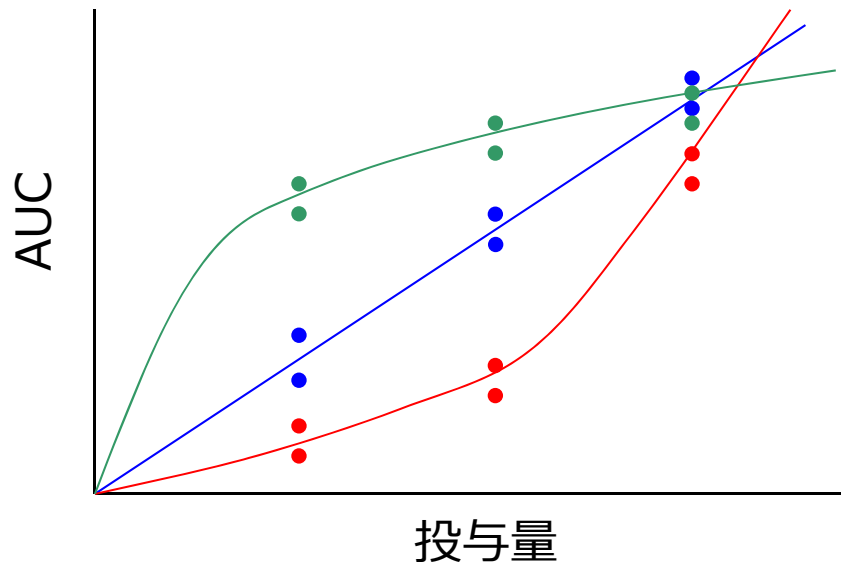


Fuse, E. Cancer Res 1999;59:1054-1060



## 第 I 相試験における薬物動態の重要性(2)

- 低用量（すなわち低いレベル）での薬物動態が評価できる最初で最後の機会
  - 低用量での薬物動態は、その後の薬剤開発に重要な意味を持つ
  - 承認後の実際の治療において、低用量投与を行なうことは非倫理的



- 低用量からプラトーに達した場合、必要以上に投与量を増やさなくてもよい
- 増量によってAUCが急速に増加すると、高用量で毒性が急増する可能性がある
- 代謝排泄能力が飽和している可能性



## 第 I 相試験における薬物動態の重要性(3)

---

- 薬剤が承認されて実地医療で用いられると頻回に採血を行い、詳細な検討を加える機会は非常に少なくなる
  - 実地医療では薬物動態の検討よりも患者の治療のほうが優先される
  - 採血のために入院することは難しい
  - 頻回採血が実務的に困難
  - 抗がん剤の血中濃度測定は高価である  
(企業が負担)

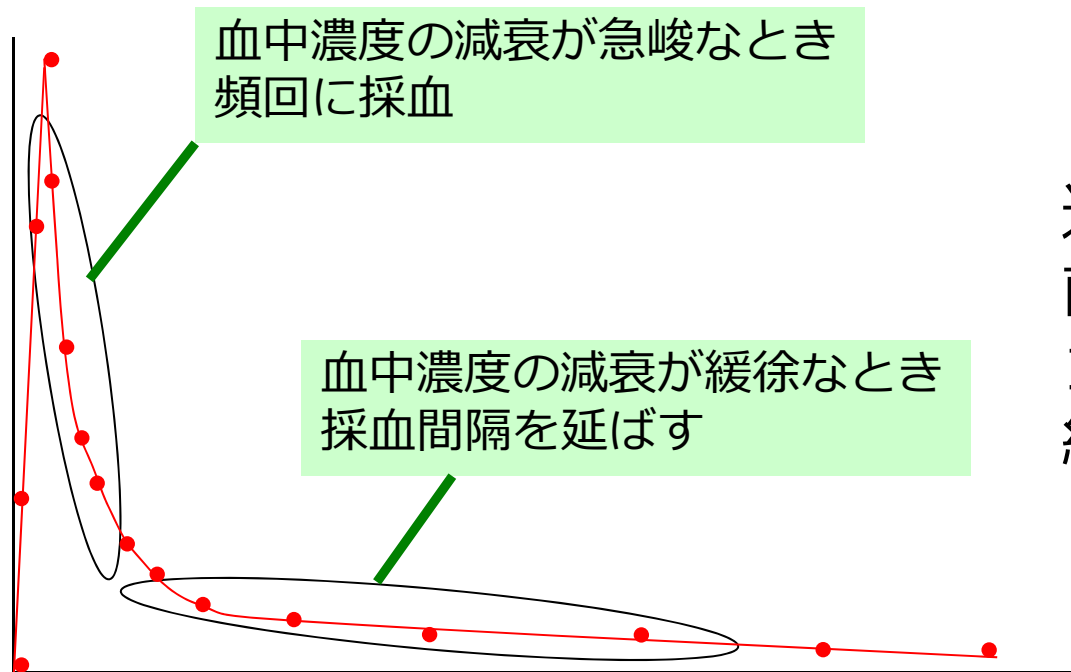
# 血中濃度採血の注意事項(1)

- 薬剤投与中(点滴の場合)の投与速度
  - 変更は行なわない
  - 止めてはならない
- 薬剤投与と反対側から採血する
- 採血前に留置針内のヘパリン生食を十分に抜き取る
- 採血はシリンジを用いる
  - 真空採血管は避ける(溶血のリスクを避ける)
- 採血後のヘパリン生食フラッシュを忘れない



# 血中濃度採血の注意事項(2)

薬物血中濃度はどのような  
グラフになるか

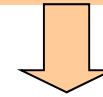


採血ポイントは  
・多いほうが理想的  
（実施可能性）  
・少ないと真の血中濃度  
推移が分からない

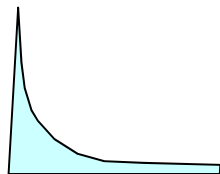
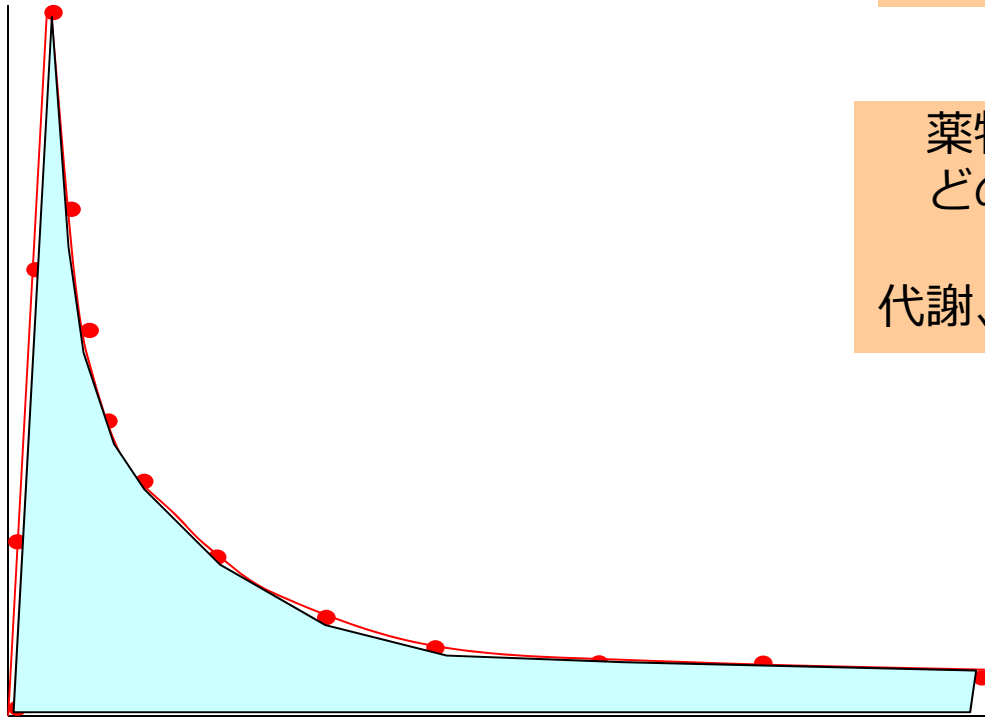
通常は10ポイント  
前後が一般的  
1回4～6ml  
総採血量40～60ml

# 血中濃度曲線下面積(AUC)の重要性

血中濃度曲線の下下面積を計算する

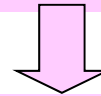


薬物動態の各種パラメータを算出  
どのくらいの速度で消失するか？  
体内での分布容積は？  
代謝、排泄されるのに必要な時間は？

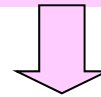


この面積がAUC

AUCが高値



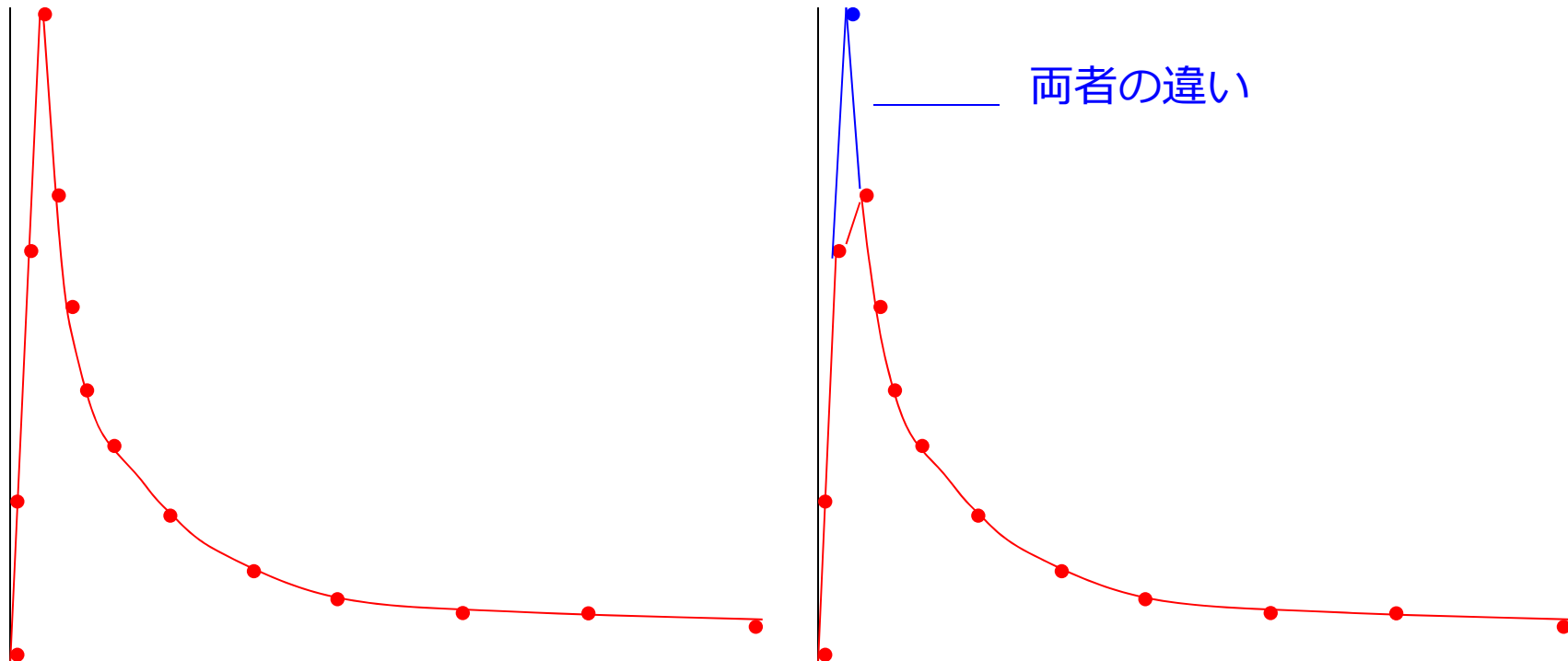
薬剤暴露が大きい  
効果、副作用との相関



AUCを正確に把握  
することは重要

# 最高血中濃度(Cmax)採血の重要性

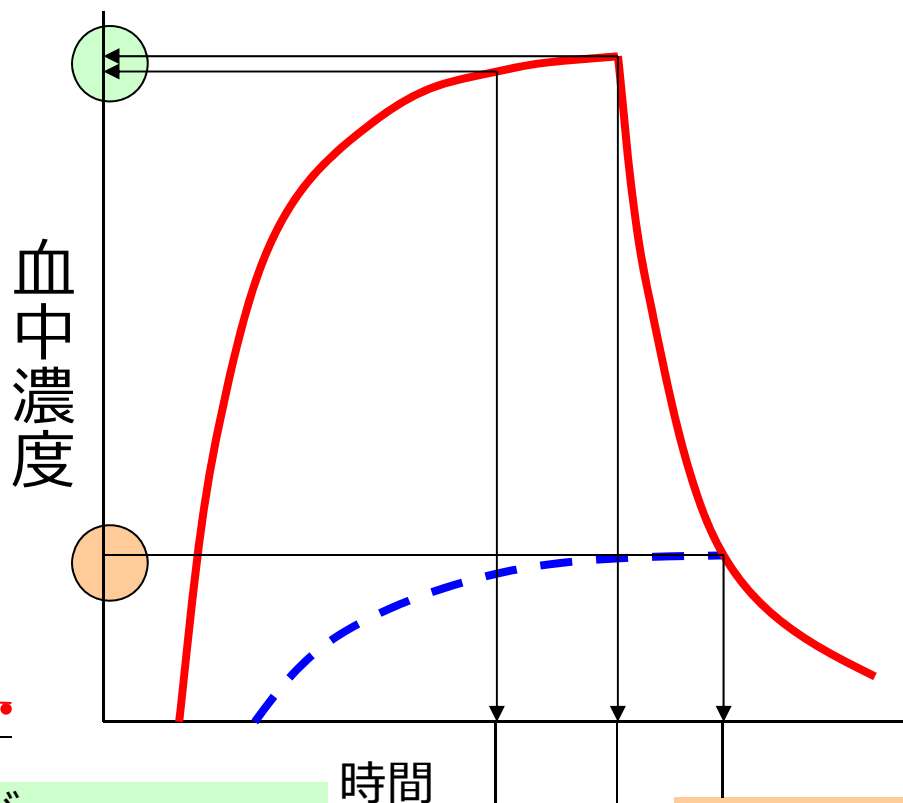
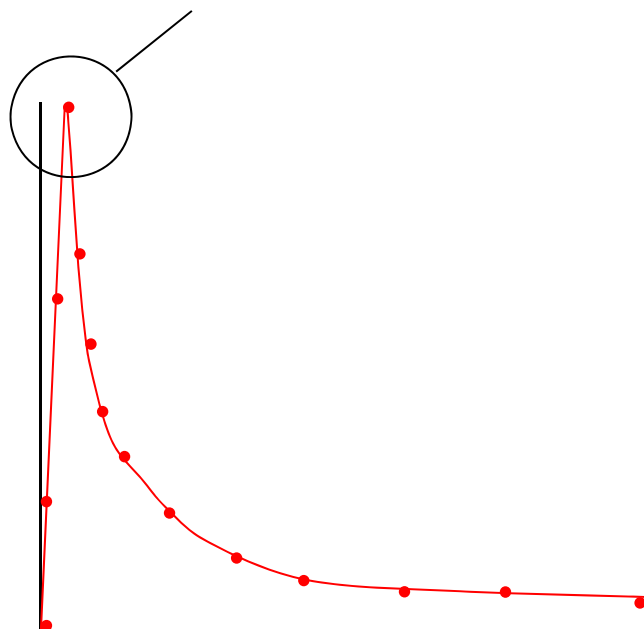
Cmaxの採血が遅れると



Cmaxの採血が遅れると、AUC算出に大きく影響し、  
本来の評価ができなくなる

# Cmaxは投与終了直前に採血する

この部分を拡大すると

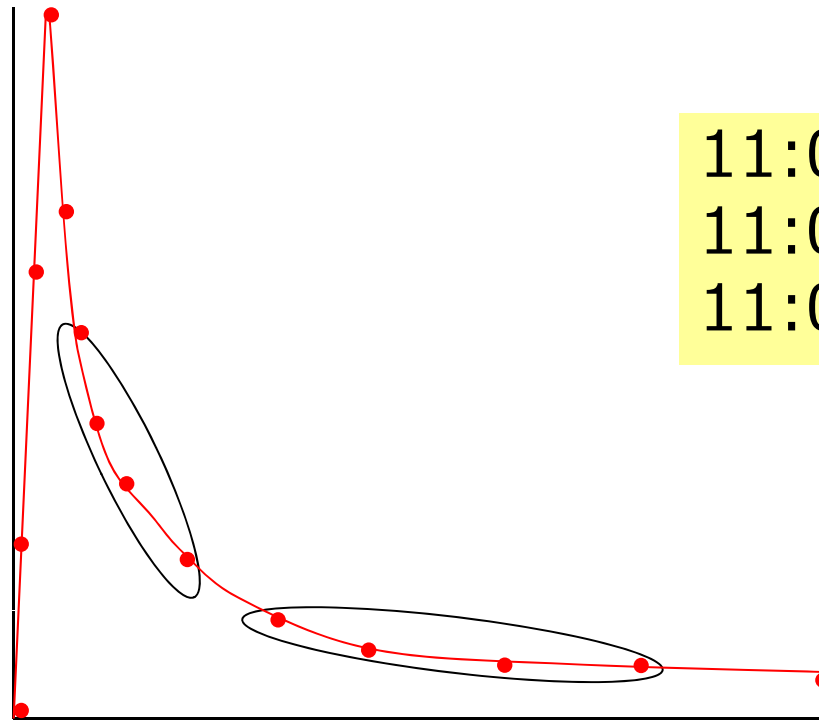


厳密には採血時刻が異なるが、  
実際の血中濃度はほとんど違いがない  
このため「点滴終了」≒「点滴終了直前」

点滴終了時を過ぎると  
血中濃度は急速に低下

点滴終了後に採血  
点滴終了時に採血  
点滴終了直前に採血

# 採血時間を正確に記録する



11:00の採血を  
11:03にとったら  
11:03と記載する

C<sub>max</sub>以外のポイントでは、採血時間が多少ずれても  
薬物動態の解析、評価は可能  
ただし**正確な時間が記録**されていないと何もできない





# 最後に

---

- 抗がん剤開発の臨床試験がなぜ大切か？
  - 将来の治療成績の改善のため
  - このためには有効性、安全性を適切に評価する必要があります
  - たとえ試験的でも参加された患者自身の大切な治療
- 臨床試験を適切に遂行するためには、CRCの仕事にSpeedとQualityが求められます