

特別講演

主催 埼玉医科大学 医学教育センター 卒後教育委員会,

後援 埼玉医科大学 国際医療センター 臨床試験支援センター

平成22年2月19日 於 埼玉医科大学 国際医療センター C棟2階 会議室(テレビ会議システム),
第四講堂, 総合医療センター 第3会議室

がん臨床試験入門

福田 治彦

(国立がん研究センター がん対策情報センター)

抗がん剤の臨床試験は、標準治療のない少数の被験者において安全性を検討する第Ⅰ相試験、がん腫を特定して安全性と有効性を検討する第Ⅱ相試験、がん腫を特定して対照群と試験群の有効性について検討する第Ⅲ相試験に大別される。このような性質の異なる臨床試験の各相で有効性および安全性を確認し、問題がない場合は薬として認可される。しかし、これらの段階で有効性および安全性に重要な問題がある場合は、開発は中止される。このように、臨床試験は無効な薬の候補を上市前に除外するスクリーニングのプロセスであるといえる。

がんの治験薬が薬として認可される確率は約5%である。また、がんの医薬品薬効大分類別生産金額は16位である。このように、抗がん剤が、薬として認可されるのはきわめて困難であり、上市されても市場は小さい。そのため、抗がん剤の臨床開発は他剤と比較するとリスクが高く、ベネフィットは低いと言える。しかし、がんは致死的な疾患であること、効果的な標準治療が少ないことから、抗がん剤の治験は重要であると言える。また、がん治療の多くは複数の薬剤、手術等と組み合わせる集学的治療が主であることから、研究者主導の臨床試験も同様に重要である。

臨床試験を計画する上で、最も重要なのは適切なエンドポイントを設定することである。第Ⅰ相試験のエンドポイントは最大耐用量(Maximum tolerated dose: MTD)であり、推奨用量(Recommended dose: RD)を決定することが目的である。抗悪性腫瘍薬は、治療域が狭いこと、有効性が毒性と相関することから、一般的にMTDから一段階少ない用量をRDとする。しかし、近年、開発が進んでいる分子標的抗がん

剤の治療域は広く、有効性は必ずしも毒性と相関しない。そのため、分子標的抗がん剤における第Ⅰ相試験のRDは用量を漸増しながら、効果がプラトーになる用量を参考に決定している。第Ⅱ相試験のエンドポイントは、腫瘍縮小効果などのサロゲートエンドポイントを用いる。この相では、過去のデータから期待する有効性の範囲を決定し、得られた結果と比較することで、有効性および安全性を検討する。また、第Ⅱ相試験の計画段階ではまだ有効性のデータが乏しいため、被験者の不利益を最小限に留める目的で、試験の途中で有効性を評価する、いわゆる2段階デザインを採用することが多い。次に、第Ⅲ相試験のプライマリーエンドポイントは、原則として全生存期間である。この相では、現在の最も有効な治療法(標準治療)を施行する対照群と第Ⅱ相試験で最も有望な治療法を施行する試験群とにランダム割付けを行い、試験群が新しい標準治療になり得るか否かを検証する。また、第Ⅲ相試験は優越性試験と非劣性試験に大別される。前者は、試験群の毒性が強いと見込まれる治療法であるため、対照群を上回る有効性が求められる。一方、後者は、試験群の毒性が弱いと見込まれるため、対照群の有効性に、劣っていないことを検証する。

抗がん剤の恩恵を享受できる患者は未だ十分とはいえない。安全で有効な治療を早期に患者へ届けるためには、どんな患者に対する、どんな治療を、どうやって評価するか、という3つの基本要素、および実施計画に合致した有効性の判断規準を基に適切な試験デザインを計画することが必要とされる。

(文責 佐々木哲哉)