

特別講演

主催 埼玉医科大学消化器・一般外科(I) ・ 後援 埼玉医科大学卒後教育委員会

平成16年11月15日 於 埼玉医科大学第五講堂

腫瘍性疾患第一相臨床試験の研究
ー抗癌剤そしてトランスレーショナルリサーチー

長村 文孝

(東京大学医科学研究所医療安全管理部特任講師)

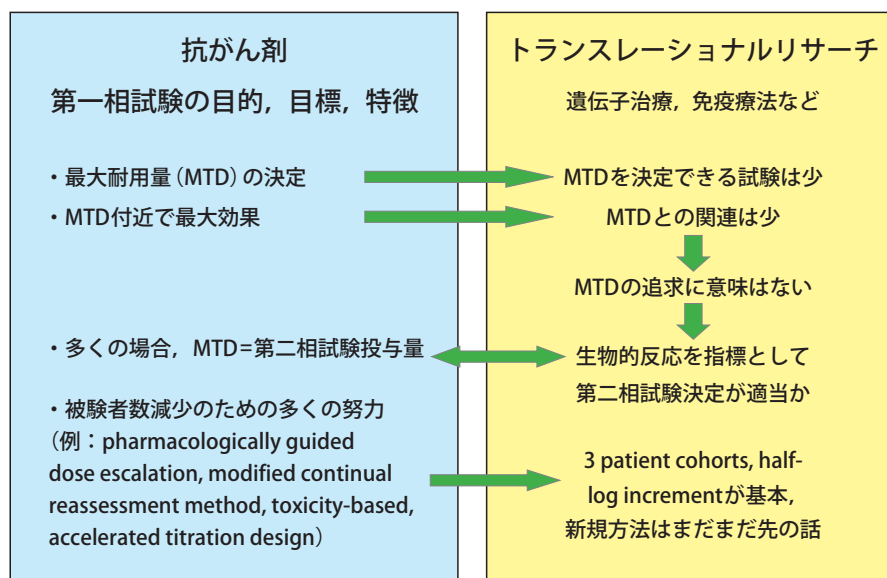
抗腫瘍療法の第一相試験には、多くの抗がん剤で奇性や二次発がんの危険性を有し強い毒性を有することから生存期間を延長する標準療法のない患者が被験者であること、初回投与量から最大投与量まで多数の投与段階を必要とするため生物学的反応が得られない低用量を投与される被験者の割合が多いこと、最大耐用量(maximum tolerated dose: MTD)を決定するためには毒性域で治療される被験者が存在してしまうこと、等の問題点が存在する。従来、経験則に基づき、three patient cohortsと共に用いる、100%, 66%, 50%, 40%, 33%, 33%の増加率であるmodified Fibonacci法が用量漸増方法として主流であったが、上記の問題点を改善すべく第一相試験の基本的要素である、初回投与量、各用量段階の被験者数、用量漸増方、漸増の停止基準、を改良すべく様々な試みが行われてきた。このようなものとしては、動物実験での薬理学的解析を用いたpharmacologically guided dose escalation (PGDE)や、数学的理論に基づいた(modified) Continual Reassessment Method (CRM)、グレード2の副作用(毒性)の出現等を指標とする副作用出現に基づく増加方法等の考案がなされ、現在ではR Simonらが提唱した副作用の出現を指標とするaccelerated titration designが注目されている。

米国食品医薬品局(U.S. FDA)に1986年から1997年の間に申請された新規抗がん剤82剤の第一相試験における解析では、PGDEは被験者数を減らすことのできる可能性が示唆されたが、臨床導入以前の動物実験での薬理学的解析の完遂や、投与量と薬物動態の直線的相関を必要とすること、被験者での逐次的薬理学的解析結果が要求されることなどの問題が存在し現在では用いられなくなっている。また、mCRMは低用量域の被験者を減少できるものの、過量(毒性域)域の被験者が増加しており、実際の試験では被験者数

を減少することに寄与していない可能性が示されている。mCRMは過去の実験の第一相試験の解析に基づいて考案され標準方法となりうるものとして提唱されたが、このような結果であり、accelerated titration designが実際にどのような有用性を示すかは今後の抗がん剤の第一相試験の標準方法を考える上で重要な問題である。

現在、トランスレーショナルリサーチ(TR)の呼称の下に遺伝子治療を始めとする様々な治療方法が試されている。TRはまさに新たな基礎研究の成果を臨床応用に橋渡しするためのリサーチであり、第一相試験が中心となる。抗がん剤では初回投与量の決定方法を始め、試験のデザイン決定に関するガイドラインが完備されている。しかし、TRは従来の治療方法と概念的に全く異なる場合も多く、どのように第一相試験を構築する要素をどのように決定するのかが経験に乏しいだけに困難である。また、ヒトHLA拘束性免疫療法の出現など動物実験での検証が非常に困難な状況に直面している。

遺伝子治療では我が国では、文科省・厚労省の最終審査を経て施行が承認され、米国においてはRAC(Recombinant DNA Advisory Committee)での討論とFDAでの承認を経て施行されるが、標準的な試験デザインがどのようなものであるのかの情報は極めて乏しい。筆者らの用量漸増法を用いた抗腫瘍遺伝子治療第一相試験の45論文の検討では、各試験用量における被験者数は3人である試験が77.3%、用量の増加率は10倍(1-log)、3.3倍(half-log)、10倍から3.3倍に途中で漸減する、の3方法で約2/3、を占めていた。用量規定毒性(dose limiting toxicity: DLT)の出現とMTDに達した試験(論文)はそれぞれ、11.1%と6.7%であった。特に免疫療法を治療概念とする遺伝子治療においてはDLT, MTDを認めた試験は皆無であった。また、



全試験で2名の完全寛解と8名の部分寛解を認めたが, 最大投与量+1段階下の投与量と, それ以下の投与量での奏効率を比較すると出現頻度はほぼ同じであった. これより, 遺伝子治療や免疫療法ではDLTによるMTDの決定は重要性が低いか, もしくは決定が困難であり, 試験のデザインとしては何らかの生物学的反応 (biologic response) を指標として至適量 (optimal

biologic response dose) あるいは第二相試験おける投与量を決定するデザインが適当であると考えられた. また各投与量での被験者数は3名, 増加率は3.3倍 (half-log) が当面は安全性を担保として施行する第一相試験としてはconservativeではあるが望ましいと考えられる.

(文責 消化器一般外科I 竹田明彦)