



一般社団法人 北関東婦人科がん臨床試験コンソーシアム

第15回GOTIC教育セミナーのご案内

GOTIC 正会員・賛助会員の皆様

秋冷の候、皆様方にはますますご健勝のこととお慶び申し上げます。

このたび、第15回GOTIC教育セミナーを開催いたします。

今回は、第51回日本癌治療学会学術集会にあわせて、京都で開催することになりました。セミナー内容は、最近の臨床試験関連の話題をピックアップして濱野鉄太郎先生と佐々木康綱先生にわかりやすく、楽しく解説していただきます。

GOTIC会員以外の方も受講可能ですので、学術集会に参加予定の先生方にお声かけをしていただき、多数ご参加くださいますようお願いいたします。

GOTIC 理事長 鈴木 光 明

GOTIC 運営委員会 委員長 藤 原 恵 一

記

開催日時：平成25年10月25日（金）19時00分より

場 所：ホテル法華クラブ京都
京都府京都市下京区京都駅烏丸中央口正面
TEL: 075-361-1251（代表）

参加費：無 料

（賛助会員には、1社あたり2名までの参加でお願いいたします）

参加を希望される方は、別紙参加申込書を10/18までにGOTIC事務局へFAX（049-292-9048）で送信してください。

プログラム

・開会の辞

・演題Ⅰ

「子宮頸癌に対する Z-100 の治療効果を考える：ベイズ流アプローチ」

北里大学臨床研究機構 臨床試験コーディネーティング部 統計担当

濱野鉄太郎先生

・演題Ⅱ

「分子標的薬の臨床試験を巡って」

昭和大学腫瘍分子生物学研究所 所長

昭和大学医学部内科学講座腫瘍内科学部門 教授

佐々木康綱先生

・閉会の辞

主催 一般社団法人 北関東婦人科がん臨床試験コンソーシアム (GOTIC)

第15回GOTIC教育セミナー 抄録

<演題Ⅰ>

「子宮頸癌に対するZ-100の治療効果を考える：ベイズ流アプローチ」

北里大学臨床研究機構 臨床試験コーディネーティング部 統計担当
濱野鉄太郎

ASCO2013において、JGOG-DT101試験の結果が報告され、2B-4A期の子宮頸癌患者に対するZ-100の放射線治療併用および維持療法の治療効果が示された。この試験では、主要評価項目である全生存期間で統計的有意差は厳密には認められなかったものの、ハザード比とその95%信頼区間はZ-100の有効性を強く示唆するものであった。

本講演では、上記の報告内容に基づき、統計的有意性と臨床的有意性の違いを明確にするとともに、仮説検定や信頼区間を解釈する際に陥りやすい問題点について考察する。加えて、医学領域で近年利用が進んでいるベイズ流アプローチを紹介するとともに、臨床医がEXCELを用いて簡単に実行できる、信頼区間をベイズ流に解釈するための解析方法を実演する。

<演題Ⅱ>

「分子標的薬の臨床試験を巡って」

昭和大学腫瘍分子生物学研究所 所長
昭和大学医学部内科学講座腫瘍内科学部門 教授
佐々木康綱

分子標的薬の登場によって、抗悪性腫瘍薬の臨床試験は、新たな展開を迎えている。この背景要因として、一部の分子標的薬では、臨床効果を予測するバイオマーカーが存在すること、また抗体薬のように従来の化学療法薬と異なり用量規制毒性が存在しない薬剤が出現したこと、さらに必ずしもすべての薬剤で、RECISTの基準に合致する有意な腫瘍縮小効果が見られないことなどがあげられる。とりわけバイオマーカーについては、あらかじめ特定癌腫の中でバイオマーカーの変化を有する症例に絞って第Ⅰ相試験や第Ⅱ相試験から症例を登録する場合や、第Ⅰ/Ⅱ相試験の結果に基づいて第Ⅲ相試験から症例の絞り込みを行う場合など様々である。また、バイオマーカーの変化を高率に発現している癌腫に絞り込んだり、バイオマーカーとは無関係にすべての固形がんを対象として、症例を集積したりした後に「後方視的に」バイオマーカーと臨床効果との解析を行うこと

(prospective-retrospective analysis) も一般的である。

(1) 第Ⅰ相試験の課題

これまでの化学療法薬では、ほとんどの薬剤で用量規制毒性が発現し、最大耐量が以後の臨床試験への推奨用量として決定された。またその際、毒性とともに腫瘍縮小を薬力学的マーカーとして評価してきた。最大耐量が存在する場合には、分子標的薬においても化学療法薬と同様に最大耐量を至適投与量に決定する。しかしながら、「用量-反応」関係が急峻ではなく比較的低用量でも抗腫瘍効果が認められる場合には、必ずしも最大耐量が至適用量として採用されなかったり、複数の用量で「用量-反応」試験を行ったりして推奨用量が決められることもある。一方、最大耐量が存在しない薬剤では、腫瘍縮小効果、無増悪生存期間、血中薬物濃度、(機能的)画像診断やバイオマーカーなどの動きを観て至適用量を決定することになる。分子標的薬の第Ⅰ相試験では、血中濃度の測定とともに、血中もしくは腫瘍中のバイオマーカーの情報を得ることも効果予測因子を明確化する上で重要になる。かつては、分子標的薬の薬物有害反応は、化学療法薬と比較して格段に軽く、とりわけ骨髄抑制、脱毛、悪心嘔吐がほとんど観察されなかったことより、健常者を対象として第Ⅰ相試験を推進する考え方もあった。しかしながら、多くの分子標的薬の経験を経た今日では、分子標的薬といえども骨髄抑制、脱毛、悪心嘔吐が観察される事例があること、また、時として健康被害を生じさせる非血液毒性が出現することより、健常者を対象とした第Ⅰ相試験の実施には慎重でなければならない。分子標的薬では、増量戦略や、至適用量の決定、対象症例などに関してゴールデンスタンダードが存在するわけではなく、薬剤特性に応じて柔軟かつ科学的な試験実施計画書を作成する必要がある。

(2) 第Ⅱ相試験の課題

これまで化学療法薬では、経験的に第Ⅱ相試験において単剤で15-20%以上の対象者に有意な腫瘍縮小を認めた場合には、次相へ進むことが判断された。分子標的薬でも一定の基準に従って腫瘍縮小を評価できる薬剤では、同様の基準で判断がなされる。とりわけ、当初設定したバイオマーカーにより対象症例の絞り込みが成功した場合には、顕著な腫瘍縮小が第Ⅱ相試験で観察され、そのまま承認の前倒しにつながることもある。一方、単剤での腫瘍縮小効果が認められない薬剤では、“disease control rate” や無増悪生存期間により抗腫瘍効果の推定を行ったり、化学療法薬との併用下で抗腫瘍効果を評価したりする。さらに、第Ⅱ/Ⅲ相試験を企画したり、第Ⅱ相試験を省略していきなり第Ⅲ相試験を開始したりする事例も散見される。近年分子標的薬の開発に際してバイオマーカーの同定の重要性が増すにつれて、第Ⅱ相試験においても新たな動きが見受けられる。すなわち、第Ⅱ相試験に参加するすべての被験者からあらかじめ生検で検体を採取し、被験者を分子生物学的特性により層別化し、複数の第Ⅱ相試験の候補薬剤をそれぞれの層別化された被験者群で評価する方法である。代表的なプロジェクトとして、非小細胞肺癌に対する“BATTLE trial” と乳がんに対する“T-SPY2” があげられる。このような戦略は、すでに米国と欧州で意欲的に展開されているものの、わが国では未だ開始されていない。

第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験の目的が、標準治療と比較して、新たな薬剤の延命効果を評価することに変わりは無い。そのため、全生存期間が第Ⅲ相試験のプライマリーエンドポイントとして設定されてきた。しかしながら、全生存期間を評価するためには、時間がかかりその費用も増大し、企業にとって開発のリスクも大きくなる。また、多くの癌腫で有効な二次/三次治療が開発されたこと、一次治療に耐性化した段階で相互にクロスオーバーすることも、抗腫瘍効果を全生存期間で評価する際にバイアスとなる。特にプラセボを用いた二重盲検試験を実施する場合には、人道的配慮により治療失敗が判明した段階でキーオープンし、プラセボ群に当たった被験者に実薬を投与することもある。このような背景から、全生存期間ではなく、無増悪生存期間をプライマリーエンドポイントに設定する第Ⅲ相試験も増加傾向にある。しかしながら、たとえば、プライマリーエンドポイントとしての無増悪生存期間の延長が検証されたとしてもセカンダリーエンドポイントとしての全生存期間に有意差を認めなかった場合には、必ずしも規制当局により製造承認の許可が下りるとは限らない。

最近では、欧米のメガファーマを中心として、大規模な国際共同試験により第Ⅲ相試験が立案されることもまれではない。この場合、民族差を構成する内的要因および外的要因いずれにおいても参加国間に大きな差が存在しないことが絶対条件である。とりわけ胃がんの治療体系や、治療成績には、世界各国で大きな差があり国際共同試験のあり方が問われている。

これまで化学療法薬では、第Ⅲ相試験終了時には大半の有害反応が報告され、実地医療へと順調に移行することが多かった。分子標的薬の場合には、多彩な有害反応を呈することもあり、試験の段階で有害反応の全貌が明らかではないことも多く、これまでも増して、製造販売後の情報収集の重要性が認識されつつある。

FAX 返信先 GOTIC 事務局 FAX : 049-292-9048

一般社団法人 北関東婦人科がん臨床試験コンソーシアム

第15回GOTIC教育セミナー参加申込書

平成25年10月25日(金) 19:00~ 於) ホテル法華クラブ京都

参加を希望される方は、10月18日(金)までに GOTIC 事務局へ FAX (049-292-9048) にてご返信くださいますようお願いいたします。

施設名	氏名	e-mail

[問い合わせ先]

GOTIC 事務局

〒350-0451 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷5 グランビルⅡ401

TEL : 049-292-9043

FAX : 049-292-9048

E-mail : gotic@gotic.jp