

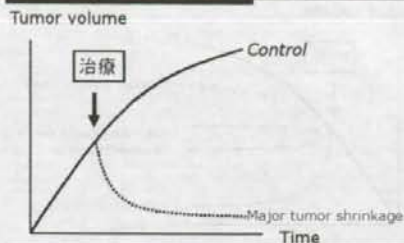
抗がん剤の誤投与死 主治医ら大筋認める

- 川越市の埼玉医大総合医療センターで一昨年10月、鴻巣市の高校2年〇〇〇〇さんが、抗がん剤を過剰投与され死亡した医療過誤で、業務上過失致死に問われた××××被告らの初公判がさいたま地裁で行われた。
- 滑膜肉腫に対するevidenceのない術後補助化学療法
 - 滑膜肉腫に対する誤ったregimenの選択
 - 誤ったregimenの誤った投与法

(読売新聞 2002年12月13日)

7

化学療法薬による腫瘍の縮小



8

腫瘍縮小効果

18歳男性:ホジキンリンパ腫



治療前



治療後

9

がん薬物療法

- 化学療法
- 狭義の抗がん剤
- 内分泌療法
- 分子標的療法



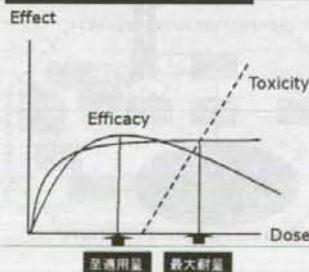
10

分子標的抗悪性腫瘍薬

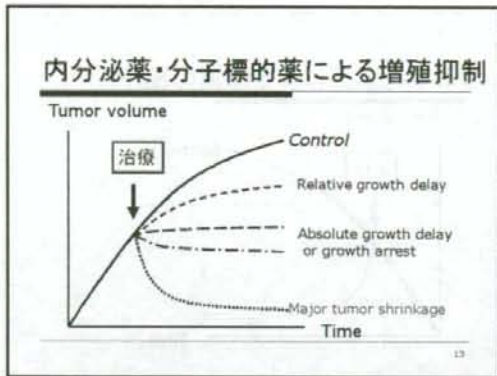
- がん細胞選択的に作用
- 薬剤の生物活性に基づいて、至適投与量を決定
- 異なる有害反応パターンと比較的軽い骨髄抑制/消化器毒性/脱毛
- 長期にわたる内服 (一部静脈内投与)
- 一部の症例に劇的な臨床効果
- これまで無効であった腫瘍系に対する新たな標準治療の構築
- 有効性が期待できる症例の絞り込み

11

内分泌薬・分子標的抗悪性腫瘍薬 生物学的至適用量による投与



12



抗がん剤治療の問題点

□ 腫瘍により一律の「標準治療」

- 時として重篤・致死的な副作用
 - 悪心・嘔吐
 - 骨髄抑制-感染症
 - 脱毛
- 効果の予測が困難
 - 副作用のみを経験して、全く治療効果が得られないことも稀ではない。

14

がん遺伝子とがん抑制遺伝子

□ がん遺伝子は、変異によってその機能が活性化されることにより細胞をがん化させる遺伝子の総称。

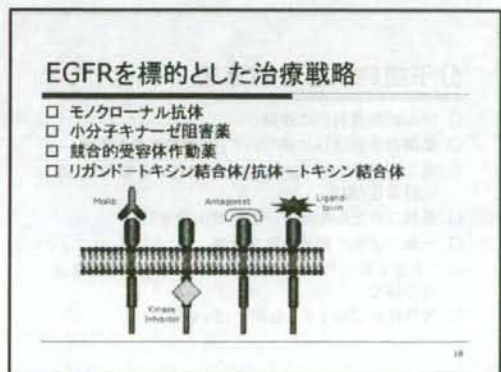
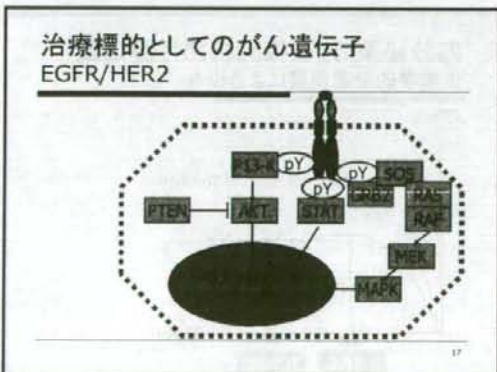
□ がん抑制遺伝子は、元来遺伝子腫瘍の原因遺伝子として定義されたもので、相同遺伝子の双方に変異、欠失などが、段階的に起こって遺伝子の機能が完全に失活し、細胞をがん化させる遺伝子の総称。

15

がん遺伝子と関連疾患

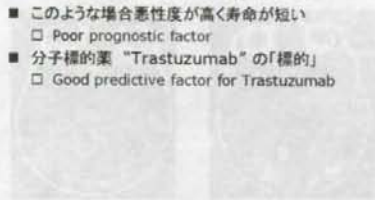
遺伝子	腫瘍系	遺伝子	腫瘍系
<i>NMYC</i>	Neuroblastoma, SCLC	<i>HRAS</i>	Thyroid, PC
<i>β-catenin</i>	Skin, CRC, Endomet.	<i>Cyclin D1</i>	BC, Esophagus
<i>EVII</i>	AML	<i>KRAS</i>	Panc., NSCLC, CRC
<i>Kit</i>	GIST	<i>CDK4</i>	Familial melanoma
<i>EGFR</i>	NSCLC, HNC	<i>MDM2</i>	Osteosarcoma
<i>Met</i>	Familial RCC	<i>ERBB2</i>	BC, Gastric, Ovarian
<i>SMO</i>	Basal cell carcinoma	<i>BCL2</i>	Lymphoma
<i>CMYC</i>	LC, Burkitt	<i>Cyclin E</i>	Gastric, CRC
<i>ABL</i>	CML	<i>Aurora-2</i>	CRC
<i>RET</i>	MEATA/IIB	<i>BCR</i>	CML

16



治療標的としてのがん遺伝子 Anti-EGFR2/ErbB2/HER2

- HER2 過剰発現は、乳がん全体の20%
 - このような場合悪性度が高く寿命が短い
 - Poor prognostic factor
 - 分子標的薬 "Trastuzumab" の「標的」
 - Good predictive factor for Trastuzumab



19

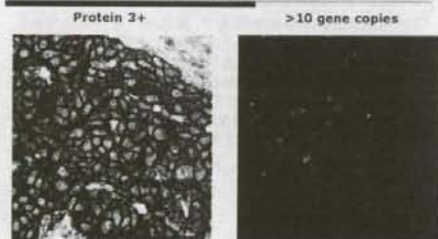
"Trastuzumab" Humanized Anti-her2 Monoclonal Antibody



- High affinity ($K_D=0.1\text{nM}$) and specificity
- 95% human, 5% murine
-decrease potential for immunogenicity

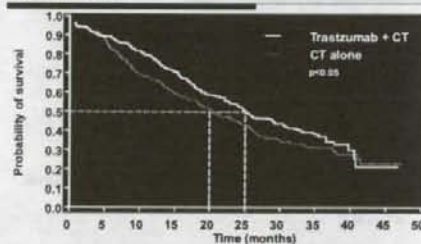
20

"Trastuzumab"が有効な乳がん



21

化学療法薬に対する"Trastuzumab"の追加効果



(Dennis J N Eng J Med 344: 783-792, 2001)

22

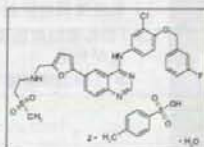
乳がんに対する個別化治療

- 閉経状態(年齢)
 - 閉経前-化学療法
 - 閉経後-内分泌療法
- ホルモンレセプター
 - 陽性-内分泌療法
 - 陰性-化学療法
- HER2
 - 陽性-Trastuzumabが有効
 - 陰性-Trastuzumabが無効

23

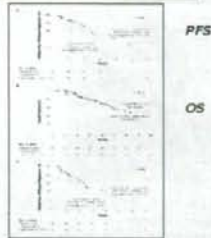
"Lapatinib" "Trastuzumab"が効かなくなっても効果

- EGFR2/Her2に対するTKI
- Trastuzumab耐性例、脳転移例にも有効



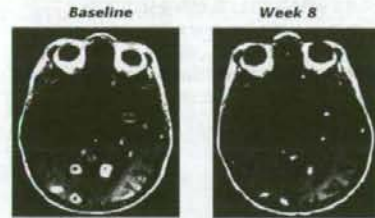
24

“Lapatinib”の臨床効果



(Geyer C et al. N Engl J Med 2006;355:2733-2743)

“Lapatinib”の臨床効果 Trastuzumab抵抗性乳がんの脳転移例



(Lin et al. ASCO 2007, #1012)

がん医療に用いる薬

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> □ 抗悪性腫瘍薬 <ul style="list-style-type: none"> ■ 化学療法薬 ■ 内分泌薬 ■ 分子標的薬 ■ サイトカイン □ 支持療法薬 <ul style="list-style-type: none"> ■ 制吐薬 ■ 止嘔薬/下剤 ■ 造血薬 ■ 抗菌薬 | <ul style="list-style-type: none"> □ 緩和医療薬 <ul style="list-style-type: none"> ■ 鎮痛・解熱薬 ■ 麻薬 ■ 鎮痛補助薬 ■ 鎮咳・去痰薬 ■ 抗うつ薬 □ その他 <ul style="list-style-type: none"> ■ 骨・カルシウム代謝薬 |
|--|---|

27

がん薬物療法の基本

- 「本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。」

28

腫瘍内科医とは



- 抗がん剤治療の専門家
- 多種類のがんに対する豊富な治療経験
- 新規薬剤の開発・治験
- 「がん薬物療法専門医」制度が発足
 - 日本臨床腫瘍学会

29

What is a Clinical Trial?

- A clinical trial is defined as a carefully designed, prospective medical study which attempt to answer a precisely defined set of questions with respect to the effects of a particular treatment.
(前向き介入試験)

30

ヒトを対象とした研究の倫理規定

- ヘルシンキ宣言
 - ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則

31

ヒトを対象とした研究の関連法令

- 国際人権自由権規約
- 死体解剖保存法
- 臓器の移植に関する法律
- ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律
- 個人情報の保護に関する法律
- 薬事法
 - 新GCP/省令GCP (Good Clinical Practice)

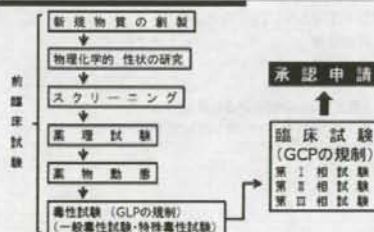
32

ヒトを対象とした研究の関連指針

- ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
- 遺伝子治療臨床研究に関する指針
- 疫学研究に関する倫理指針
- 臨床研究に関する倫理指針

33

医薬品の開発



(出典)ハンドブックを改定 厚生省医薬品安全院GCP研究開発部 エルゼビア・サイエンス

34

試験実施計画書の作成

- タイトルページ
- 背景と緒言
- 試験の目的
- 対象の選択基準
- 試験デザイン
- 治療レジメンと減量規定
- 必要な評価項目
- 評価基準
- 症例登録とrandomization
- データの集積方法
- 統計学的側面
- 試験組織
- 同意の取得と倫理事項
- 参考文献
- 付録

35

新GCP

- 定義
 - 法的的には改正薬事法および省令GCPで示される法体系
 - 運用に当たっては、局長・課長通知および答申GCPの内容を理解することが前提となる。

36

新GCP 関連する通知等

- ICH-GCP
 - 1996年5月: ICH(薬事規制のハーモナイゼーションに関する国際会議)において"ICH-GCP"が最終合意
- 答申GCP
 - 1997年3月: 「医薬品の臨床試験の実施の基準の内容」が中央薬事審議会より答申
- 省令GCP
 - 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(1997年3月27日官報告示、2003年7月30日及び2005年4月1日に一部改正。)

37

新GCP 関連する通知等

- 局長通知
 - 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について(薬発第430号、平成9年3月27日)
- 課長通知
 - 医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について(薬発第445号・薬安第68号、平成9年5月29日)
- 中薬審答申GCP
 - 中央薬事審議会答申「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)」(中薬審第40号、平成9年3月13日)

38

臨床試験の最終目標

- 「エンドポイント」(endpoint)
 - 評価指標
 - 評価項目
- 「患者のbenefitを測る物差し」
"Criterion by which patient benefit is measured"
by Richard Simon

(国立がんセンター 稲田治彦先生のスライドを改変)

39

臨床試験におけるエンドポイント

- True endpoint
 - 患者のbenefitを直接反映しているエンドポイント
- Surrogate endpoint
 - 真のエンドポイントの代わりに使われる
 - より簡便で早く結果が入手できる
 - 真のエンドポイントと評価の結果が一致することが条件
- Hard endpoint
 - 誰が見ても同じ結果
 - 何回見ても同じ結果
- Soft endpoint
 - 見る者によって異なる
 - 他の影響を受けやすい

(国立がんセンター 稲田治彦先生のスライドを改変)

40

臨床試験におけるエンドポイント

	真のエンドポイント	中間・二次的	代わりのエンドポイント
抗がん性腫瘍薬	延命効果 QOLの改善	再発抑制効果 (無再発生存期間・再発率)	腫瘍縮小効果 (薬効率) QOL score モルヒネの必要量
一般薬	死亡率 心筋梗塞発症率 不整脈発症率 糖尿病性網膜症 発症率など	自覚症状改善効果	平均拡張期圧低下割合 安静時の不整脈 頻度 HbA1c改善率

(国立がんセンター 稲田治彦先生のスライドを改変)

41

治験の段階

相	試験の性格	被験者 (一般薬)	被験者 (抗がん性腫瘍薬)
第Ⅰ相	臨床薬理試験	健康成人 主として安全性をみる	がん患者 転入患者・盲検投与量の決定
第Ⅱ相	探索的試験	少数の患者 有効性と安全性の探索	少数のがん患者 腫瘍縮小・TTPの評価
第Ⅲ相	検証的試験	より多数の患者 比較試験 有効性と安全性の評価	より多数のがん患者 標準治療との比較 生存期間の評価
第Ⅳ相	治療的使用	製造販売後試験	製造販売後試験

(治験ハンドブックを改変 厚生省医薬品安全局GCP研究委員会 エルゼビア・サイエンス)

42

第 I 相試験

健康成人を対象とする理由

- 特定の疾患を有する患者ではないために短期間で被験者を集められる。
- 疾病を持たないために他の薬剤を服用していない
- 薬物動態試験のための頻回の採血等に耐えられる
- がん領域では制吐薬等の支持療法薬や一部分子標的薬では健康成人を対象とした第 I 相試験が行われることがある

43

「抗がん剤が効いていること」の指標

- | | | |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> □ 腫瘍縮小 <ul style="list-style-type: none"> ■ WHOの基準 ■ RECIST ■ CR 完全奏効 ■ PR 部分奏効 ■ NC 不変 ■ PD 増悪 | ➔ | <ul style="list-style-type: none"> □ 全生存期間
Overall survival: OS □ 無増悪生存期間
Time to progression: TTP □ 症状緩和効果
QOL score |
|--|---|--|

Surrogate Endpoint

True Endpoint

44

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

- 臨床試験はヒトを対象とするため、平成9年10月から施行された厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成15年7月30日及び平成17年4月1日に一部改正が行われている。これらを含めて、以下「新GCP」という。)及び関係するその他のガイドラインに従い、治験実施計画書を立案する必要がある。

[厚生労働省平成17年11月]

45

抗悪性腫瘍薬治験の特殊性

- 対象者の多くは致死的状态にある
 - 切除不能悪性腫瘍に罹患
 - 例外的に術後補助化学療法の有用性を検討する臨床試験が存在
- 被験者全員ががん患者である
 - 第 I 相試験: 健康者の志願者を登録することは極めて稀
 - 第 I 相試験と一部第 II 相、第 III 相試験では標準治療がすべて失敗に終わった患者が被験者となる

46

抗悪性腫瘍薬治験の特殊性

- 対象者の多くにとって代替療法の治療効果が不確実
 - 抗生剤
 - 降圧剤
 - 抗高脂血症剤
- 患者に対する同情と科学性の追及
 - "Therapy with Science and Compassion"

47

抗悪性腫瘍薬治験の特殊性

- 多様な決め事
 - PS
 - NCI-CTCAE
 - RECIST
 - QOL score
- 複雑な用語の定義
 - Overall survival
 - Progression free survival
 - Time to progression
 - Relapse free survival

48

治験薬概要書の見方

- 非臨床試験
 - 毒性のプロファイル
 - 有効性の試験成績
 - 薬物特性
 - 作用機序
 - 薬物代謝酵素と代謝マップ
 - PKおよびPK/PD

49

治験薬概要書の見方

- 先行する臨床試験
 - 毒性のプロファイル
 - 種類と重篤性
 - 可逆性
 - 薬物特性
 - PKおよびPK/PD
 - 人種差の可能性
 - バイオマーカー
 - 有効性
 - 標的標識

50

抗悪性腫瘍薬の臨床評価

- 第Ⅰ相試験(治験)
 - 最大耐量、用量規制毒性、至適投与量の評価
 - 臨床薬理学的検討
 - バイオマーカーの検討
- 第Ⅱ相試験(治験)
 - 仮の治療効果判定 (surrogate endpoint)
 - 腫瘍縮小

51

抗悪性腫瘍薬の臨床評価

- 第Ⅲ相試験(製造販売後調査→治験): ランダム化比較試験
 - 真の治療効果判定
 - 治癒・延命
 - 症状緩和
 - 手術後の再発予防

52

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

- 第Ⅰ相試験
 - 第Ⅰ相試験は非臨床試験成績を基に治験薬を初めてヒトに投与する段階である。非臨床試験で観察された事象に基づき、用量に依存した治験薬の安全性を検討するのが主な目的
 - 通常用量(optimal dose)又は臨床に適切な用量、例えば最大耐量(MTD: maximum tolerated dose)、最大許容量(MAD: maximum accepted dose)の推定
 - 薬物動態学的検討
 - 第Ⅱ相試験で推奨される投与量の決定
 - 治療効果の観察
 - 治療効果を予測するマーカーの探索(分子標的薬等)

(厚生労働省平成17年11月)

53

第Ⅰ相試験 課題

- 第Ⅰ相試験の対象は、前治療に奏効しなかったがん患者、もしくは標準治療が存在しないがん患者を対象とする
 - 対象症例の選択
 - 最大耐量と用量規制毒性の定義
 - 薬物有害反応の評価法
 - 初回投与量と増量計画
 - 少量では薬効が期待し得ず、大量では致死性薬物有害反応の危険
 - 海外類似試験結果の活用増量試験
 - 対象者に対する正確な情報の開示と同意の取得
 - 少数の専門施設による試験の実施

54

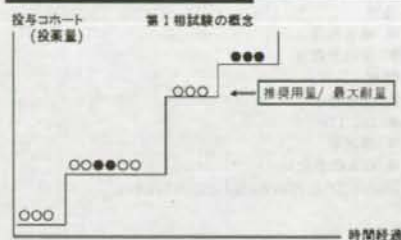
用量規制毒性 Dose Limiting Toxicity: DLT

□ CTCAE v3.0

- Common Terminology Criteria for Adverse Events: 日本語訳JCOG/JSCO版
 - Grade 3 非血液毒性
 - Grade 4 血液毒性
 - 2/6 or 3/6 ≥
 - 試験実施計画書に規定

55

第 I 相試験のデザイン 漸増試験



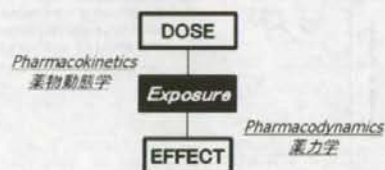
56

第 I 相試験のデザイン 漸増試験

- 通常の方法
 - Fibonacci or modified Fibonacci sequence
- 大胆な増量
 - Pharmacokinetically guided dose escalation (PGDE)
 - Continual reassessment method (CRM) or modified CRM
 - Model guided dose escalation
 - Accelerated titration design

57

臨床薬理学的解析



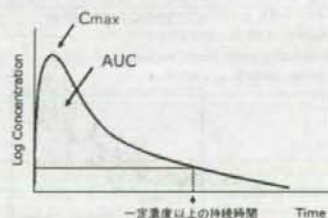
58

薬物動態パラメータ

- AUC
(Area under the concentration vs. time curve)
- C_{max}
- C_{ss}
- 一定濃度以上の持続時間

59

薬物動態パラメータ



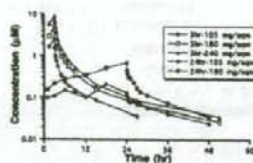
60

薬力パラメータ

- 毒性
 - 血液毒性
 - 非血液毒性
- 効果
 - 疼痛縮小
 - OS, TTP
 - 再発率
 - QOLの変化
- Surrogate markers/ Biomarkers

61

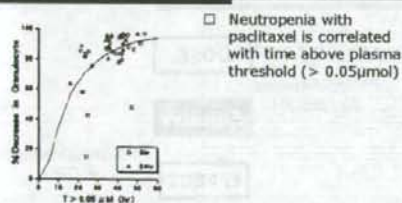
Paclitaxel PK/PD Analysis in Phase I Study



(Ohtsu T. Clin Cancer Res 1:599-606,1995)

62

Paclitaxel PK/PD Analysis in Phase I Study



- Neutropenia with paclitaxel is correlated with time above plasma threshold (> 0.05µmol)

(Ohtsu T. Clin Cancer Res 1:599-606,1995)

63

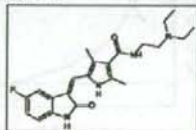
PK/PD Relationship



64

Sunitinib Malate

- A novel oral multi-targeting tyrosine kinase inhibitor with antiangiogenic properties
 - PDGFRs: PDGFRα, PDGFRβ
 - Fibroblast growth factor receptors
 - VEGFRs: VEGFR-1, VEGFR-2
 - FLT3
 - KIT



65

Sunitinib Malate

第 I 相試験

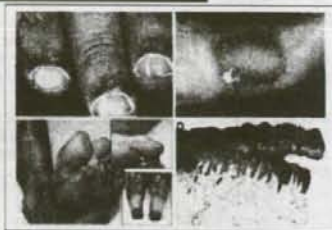
- 用量: 15-59 mg/m² (50 mg every other day-150 mg/d)
- 最大耐量: ≥75 mg/d
- 推奨用量: 50 mg/d
- 用量規制毒性:
 - 疲労
 - 高血圧
- 皮膚毒性
- 薬物動態: more than potentially active concentration > 50 ng/mL
- 3例に奏効

(Falvire, S. et al. J Clin Oncol; 24:25-35 2006)

66

Sunitinib Malate

皮膚毒性



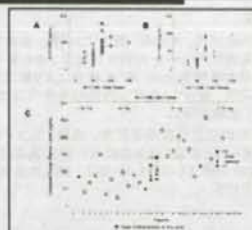
(Falvry, S. et al. J Clin Oncol; 24:25-35 2006)

Copyright © American Society of Clinical Oncology

67

Sunitinib Malate

薬物動態



(Falvry, S. et al. J Clin Oncol; 24:25-35 2006)

Copyright © American Society of Clinical Oncology

68

Sunitinib Malate

バイオマーカー



(Falvry, S. et al. J Clin Oncol; 24:25-35 2006)

Copyright © American Society of Clinical Oncology

69

Sunitinib Malate

血管障害作用



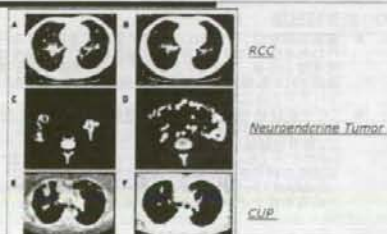
(Falvry, S. et al. J Clin Oncol; 24:25-35 2006)

Copyright © American Society of Clinical Oncology

70

Sunitinib Malate

腫瘍縮小



(Falvry, S. et al. J Clin Oncol; 24:25-35 2006)

Copyright © American Society of Clinical Oncology

71

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

□ 第Ⅱ相試験

- 第Ⅰ相試験より決定された用法・用量に従って、対象とする癌種における治療薬の臨床的意義のある治療効果、及び安全性を評価する。第Ⅱ相試験における臨床的意義のある治療効果とは、通常、一定の頻率で評価される腫瘍縮小効果を指す。
- 対象とする癌種に対して、治療薬を組み入れた新しい治療と既存の標準的治療との比較を行う第Ⅱ相試験等のさらなる評価を行うべきかについて判断する。

(厚生労働省平成17年11月)

72

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

□ 第Ⅱ相試験

- 乳癌、小細胞肺癌、大腸癌、悪性リンパ腫、白血病、精巣腫瘍、卵巣癌等では一定の効果が期待できる第一選択となる標準的な併用療法や、さらに場合により第二選択の併用療法も存在。従って、適当な時期の再発例又は不応例を対象として治療を行う。
- 有効な既存の抗悪性腫瘍薬が無い癌種、又はそれに相当すると考えられる癌種(既存の抗悪性腫瘍薬の有効率が低く、適切な併用療法もないもの)では、初回治療例を対象として治療を行う。

(厚生労働省平成17年11月)

73

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

□ 第Ⅱ相試験

- 治療薬が既承認の抗悪性腫瘍薬の誘導体の場合は、当該既承認薬等との比較試験により治療薬の臨床的有用性が高いことを示した臨床試験成績を承認申請時に提出しなければならない。
- 単独療法で評価することが困難な場合、治療薬を加えた併用療法による適切な比較試験で評価を行うことも可能である。その結果、治療薬を含んだ併用療法に何らかのすぐれた特長が認められなければならない。

(厚生労働省平成17年11月)

74

「腫瘍縮小」の効果判定基準 RECIST

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) — 日本翻訳 JCOG版 —

SPECIAL ARTICLE
New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors

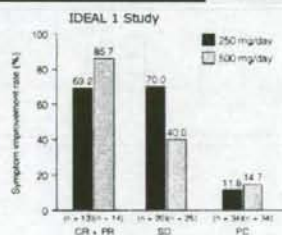
Patrick Therasse, Susan G. Arbuck, Elizabeth A. Eisenhauer, Jordan Hordvik, Richard D. Gelber, Larry Hunsberger, James Verweij, Marlene Van Oosterwijk, Alan J. van Oosterom, Malcolm G. Christian, Steve G. Deyhle

Journal of the National Cancer Institute, 2000, Vol 92, No. 3, 200-210

(国立がんセンターホームページ:JCOG)

75

臨床試験のデザイン 用量/反応試験



(Fukuoka, M. et al. J Clin Oncol; 21:2237-2246 2003)

76

Paclitaxel in MBC Paclitaxel Dose Escalation Trial:CALGB9342

- RA
D
D
S
E
- ▶ Paclitaxel 175mg/m² over 3h q3wks
 - ▶ Paclitaxel 210mg/m² over 3h q3wks
 - ▶ Paclitaxel 250mg/m² over 3h q3wks

Regimen	ORR (%)	TTP (m)	OS (m)	Neutropenia G4 (%)	Neuropathy G3 (%)
175mg/m ²	23	3.9	11	34	7
210mg/m ²	26	4.1	12	44	19
250mg/m ²	21	4.9	14	53	33
p	NS	NS	NS	0.0056	0.0001

(Winer EP, J Clin Oncol 22: 2061-2068, 2004)

77

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

□ 第Ⅲ相試験

- 第Ⅲ相試験は、より優れた標準的治療法を確立するために行われる臨床試験である。第Ⅱ相試験において安全性と腫瘍縮小効果、又は何らかのメリット(症状緩和効果等)が確認された新規抗悪性腫瘍薬の単独又は併用療法と適切な対照群との比較試験である。
- この比較試験では、新規抗悪性腫瘍薬の臨床的有用性が明確に検証できるよう試験を計画しなければならない。従って、第Ⅲ相試験では、生存率、生存期間等をプライマリーエンドポイントとし、他の適切なエンドポイントとして安全性、妥当性の評価された方法による症状緩和効果やQOL (Quality of Life) 等に関する評価を行い、これらに対し何らかの有用性が示される必要がある。

(厚生労働省平成17年11月)

78

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

□ 第Ⅲ相試験

- 患者数が多い癌種を対象とした抗悪性腫瘍薬では、延命効果等の明確な臨床的有用性の検証が必須と考えられる。このため、今回のガイドライン改訂では、非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、乳癌等で、取得を目的とする効能・効果の癌種のうち、その患者数が多い癌種では、それぞれの癌種について延命効果を中心に評価する第Ⅲ相試験の成績を承認申請時に提出することを必須とする。

(厚生労働省平成17年11月)

79

第Ⅲ相試験 無作為化比較試験

□ 無作為化比較例

- BSC vs. X
- A vs. AX
- AB vs. AX
- AB vs. AX vs. ABX
- その他

80

第Ⅲ相試験 主要評価項目に関する議論

- 全生存期間 overall survival
 - 試験の登録日から死因を問わない死亡日までの時間
- 無増悪生存期間 progression-free survival
 - 試験の登録日から疾患の増悪もしくは死因を問わない死亡のうち早いほうまでの時間
- 無増悪期間 time to progression
 - 他病死の場合に死亡日で打ちきりにする
- 治療成功期間 time to treatment failure
 - 登録日から疾患の増悪、死因を問わない死亡、死亡の早期中止のうち最も早いものまでの時間

81

臨床試験のデザイン 並行群間比較試験

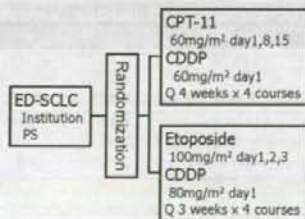
- Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer

	生存期間中央値(月)
Cisplatin + Cyclophosphamide	24
Cisplatin + Paclitaxel	38

(N Eng J Med 334:1, 1996)

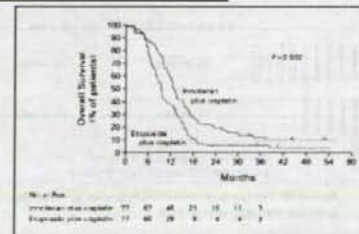
82

臨床試験のデザイン 並行群間比較試験



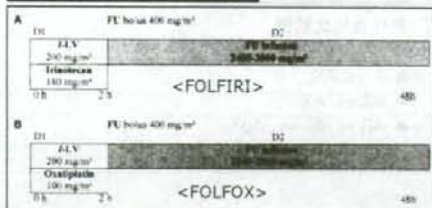
83

臨床試験のデザイン 並行群間比較試験



(Noda K et al. N Engl J Med 2002;346:85-91)

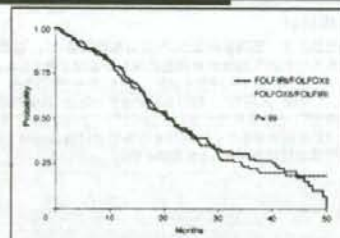
臨床試験のデザイン クロスオーバー比較試験



(Tournigand, C. et al. J Clin Oncol; 22:229-237 2004)

85

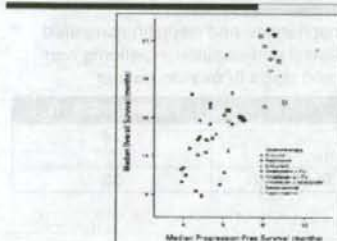
臨床試験のデザイン クロスオーバー比較試験



(Tournigand, C. et al. J Clin Oncol; 22:229-237 2004)

86

Correlation between Median PFS and Median OS in M-CRC



(Tang, P. A. et al. J Clin Oncol; 25:4562-4568 2007)

Copyright © American Society of Clinical Oncology

87

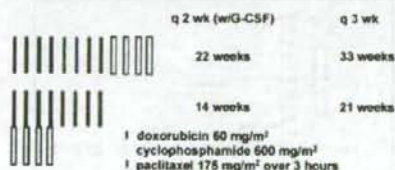
臨床試験のデザイン 要因試験 (Factorial Design)

- R**
- ▶ Arm 1: 3 weekly Ax4 → Px4 → Cx4 →
 - ▶ Arm 2: 2 weekly Ax4 → Px4 → Cx4 →
 - ▶ Arm 3: 3 weekly ACx4 → Px4
 - ▶ Arm 4: 2 weekly ACx4 → Px4

(Citron ML, J Clin Oncol 21: 1431-1439, 2003)

88

Taxanes in Adjuvant ChemoTx CALGB (INT) 9741

Radiation therapy and tamoxifen follow as appropriate
Accrued 9/97-3/99 with n=2005

(Citron ML, J Clin Oncol 21: 1431-1439, 2003)

89

Taxanes in Adjuvant ChemoTx INT 9741: Cox Model for Overall Survival

	Comparison for Risk Ratio	Risk Ratio	Variable p
# Positive nodes	1 vs 10	0.43	<.001
Tumor size	2 vs 5	0.67	.0019
ER status	(+) vs (-)	0.18	<.0001
Dose density	Q2w vs Q3w	0.69	.013
Sequence	Concurrent vs Sequential	0.89	.48

(Citron ML, J Clin Oncol 21: 1431-1439, 2003)

90

**抗悪性腫瘍薬の臨床試験
最近の話題**

- 第0相試験 (Phase 0 trial)
 - "Micro-dosing test"

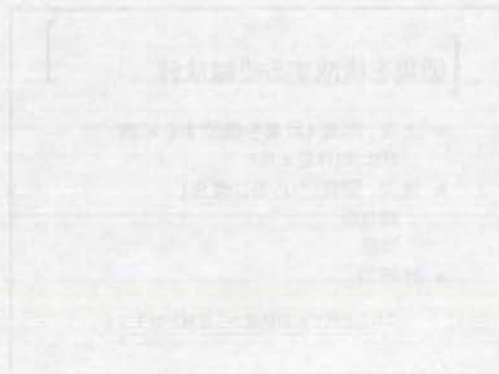
91

がん薬物療法の臨床研究

- The right drug
- The right dose
- To the right patients



92



セントラルDMに必要な婦人学入門 卵巣癌

埼玉医科大学国際医療センター
婦人科腫瘍科
藤原恵一

死亡数の年次推移 (死亡率人口10万対)

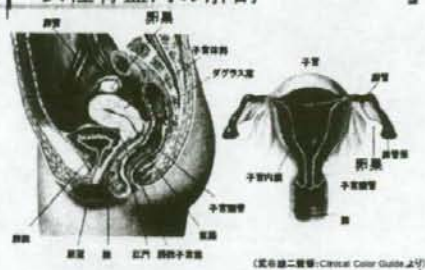
	1960	70'	80'	90'	95'	01'
卵巣	643	1129	2098	3279	3892	4154
	1.7	2.5	3.7	4.4	6.1	6.5
子宮	6708	6373	5465	4600	4865	5200
	21.3	15.1	9.5	7.4	7.7	8.1
乳房	1683	2486	4141	5848	7763	9654
	5.1	5.8	7.2	9.4	12.2	15.0

国民衛生の動向より

卵巣の解剖学的特徴

- 腹腔内臓器
- 骨盤底部にある
- 拇指頭大の小さな臓器

女性骨盤内の解剖



卵巣を構成する組織成分

- 上皮、間質 (卵巣を構築する組織)
 - 胚上皮 (体腔上皮)
- 性素、間質 (ホルモン産生)
 - 顆粒膜
 - 莢膜
- 胚細胞

これらそれぞれの組織から腫瘍が発生する

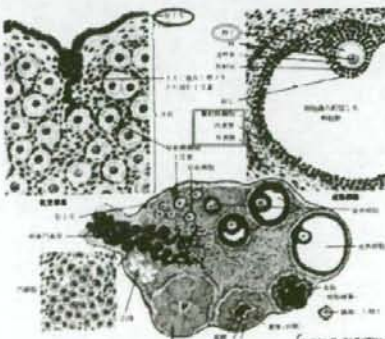


表1. 卵巣腫瘍の臨床病理学的分類

	良性腫瘍	交界性腫瘍	悪性腫瘍
上皮性・性索間質性腫瘍	漿液性嚢腫 嚢性嚢腫 卵巣嚢腫 卵巣嚢腫 (上皮の多層) 移行性嚢腫 フロンター腫瘍	移行性嚢腫性嚢腫 嚢性嚢腫 (上皮の多層) 嚢内嚢腫 (嚢上) 卵巣嚢腫 (上皮の多層) 移行性嚢腫性嚢腫 フロンター腫瘍 (嚢性)	嚢性嚢腫 (嚢性) 嚢腫 嚢性嚢腫 (嚢性) 嚢腫 嚢内嚢腫 嚢内嚢腫 嚢性嚢腫 (上皮の多層) 嚢性嚢腫 嚢性嚢腫性嚢腫 (A, S, T-早期卵巣癌) 嚢性嚢腫 (嚢性) 嚢性フロンター腫瘍 嚢性嚢腫 移行性嚢腫
性索間質性腫瘍	顆粒細胞嚢腫 顆粒細胞嚢腫 顆粒細胞嚢腫 (顆粒細胞嚢腫) 顆粒細胞嚢腫 (顆粒細胞嚢腫) 顆粒細胞嚢腫 (顆粒細胞嚢腫) 顆粒細胞嚢腫 (顆粒細胞嚢腫)	顆粒細胞嚢腫 顆粒細胞嚢腫 (顆粒細胞嚢腫) 顆粒細胞嚢腫 (顆粒細胞嚢腫) 顆粒細胞嚢腫 (顆粒細胞嚢腫) 顆粒細胞嚢腫 (顆粒細胞嚢腫)	顆粒細胞嚢腫 顆粒細胞嚢腫 (顆粒細胞嚢腫) 顆粒細胞嚢腫 (顆粒細胞嚢腫) 顆粒細胞嚢腫 (顆粒細胞嚢腫) 顆粒細胞嚢腫 (顆粒細胞嚢腫)
胚細胞性腫瘍	胚細胞性腫瘍 (胚細胞性腫瘍) 胚細胞性腫瘍 (胚細胞性腫瘍) 胚細胞性腫瘍 (胚細胞性腫瘍)	胚細胞性腫瘍 (胚細胞性腫瘍) 胚細胞性腫瘍 (胚細胞性腫瘍) 胚細胞性腫瘍 (胚細胞性腫瘍)	胚細胞性腫瘍 (胚細胞性腫瘍) 胚細胞性腫瘍 (胚細胞性腫瘍) 胚細胞性腫瘍 (胚細胞性腫瘍)
その他	その他 (その他)	その他 (その他)	その他 (その他)

【卵巣腫瘍】

- 上皮性腫瘍 (Epithelial Tumor)
 - 悪性化したものを癌という
- 性索間質性腫瘍 (Sex Cord Tumor)
- 胚細胞性腫瘍 (Germ Cell Tumor)

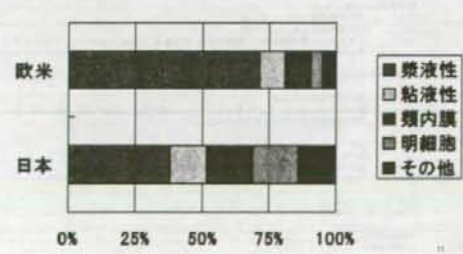
【頻度】
日本産科婦人科学会報告 229機関 合計 2203例

- 上皮性腫瘍 (Epithelial Tumor)
 - 2043例 (92%)
- 性索間質性腫瘍 (Sex Cord Tumor)
 - 7例 (0.3%)
- 胚細胞性腫瘍 (Germ Cell Tumor)
 - 130例 (5.9%)
- その他
 - 24例 (1%)

【卵巣癌とは】

- 卵巣癌: ミューラー管由来の組織の上皮に類似した形態をとる
 - 漿液性嚢腫 (卵管)
 - 粘液性嚢腫 (子宮頸管腺)
 - 嚢内嚢腫 (子宮内膜腺)
 - 明細胞嚢腫 (??????)
- 組織型によって化学療法に対する感受性が異なるが、現状では上皮性卵巣癌と総称して取り扱っている。

【上皮性卵巣癌 組織型別頻度】



【組織型とTC療法に対する奏効率】

組織型	症例数	CR	PR	SD	PD	奏効率
漿液性	75	32	29	9	5	81%
類内膜	18	8	8	1	1	89%
粘液性	8	0	1	2	5	13%
明細胞	11	1	1	1	8	18%
その他	8	4	2	0	2	75%
合計	120	45	41	13	21	72%

Enomoto et al. ASCO 2005

【 卵巣癌罹患の危険因子 】

- 年齢(高齢) 3倍
- 北アメリカ、北ヨーロッパ在住 2~5倍
- 高学歴、高収入 1.5~2倍
- 白人 1.5倍
- 産科的要因
 - 未産 2~3倍
 - 早発月経 1.5倍
 - 遅発閉経 1.5~2倍
 - 不妊治療 2~5倍
 - 経口避妊薬服用 0.3~0.5倍
 - 子宮全摘の既往 0.5~0.7倍
- 卵巣癌の家族歴 3~4倍

【 卵巣癌の症状 】

- 早期癌
 - 無症状
- 進行癌
 - 腹部膨満
 - 腫瘍増大のため
 - 腹水貯留のため
 - 圧迫感

【 卵巣癌の診断 】

- 触診、内診
- 画像診断
 - 経腹超音波
 - CT, MRI, PET
- 腫瘍マーカー
 - CA125 (漿液性など)
 - CA19-9 (粘液性など)
 - CEA (転移性癌など)
 - αFP (胚細胞性腫瘍)

【 卵巣癌取り扱い上の問題点 】

- 生物学的特徴
 - 進行するまでほとんど無症状である
 - そのため、ほとんどが進行癌である
 - 広範囲に腹腔内に播種を伴う
 - 早期癌と思われても腹腔内の播種を伴うことが多い
 - 残念ながら有効な早期発見の手段がない
 - 肉眼的早期癌でも、高率に後腹膜リンパ節転移を伴う
- 確定診断は開腹手術による所見と組織診断による

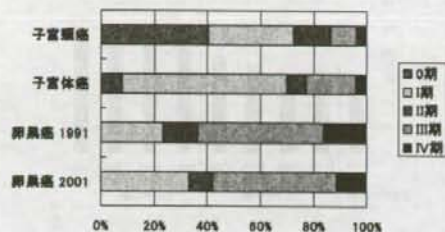
【 卵巣癌の進行期 】

I期	癌が卵巣にとどまっている
IA	癌が片側卵巣にとどまっている。
IB	癌が両側卵巣にとどまっている。
IC	卵巣表面への癌細胞の浸出、被膜の破綻、癌性腹水、洗浄細胞診陽性
II期	子宮内への浸染を認める
IIA	子宮および又は卵管への浸染および又は転移
IIB	他の子宮臓器への浸染
IIC	IIAまたはIIBの状態で、卵巣表面への癌細胞の浸出、被膜の破綻、癌性腹水、洗浄細胞診陽性
III期	腹腔内への浸染
IIIA	腹腔内臓器に臓器鏡学的な浸染病変を認める。
IIIB	腹腔内への浸染の病変を認めるがその最大径は2cmを超えない。
IIIC	2cm以上の浸染の腹腔内浸染および又は後腹膜又は腹腔リンパ節転移を認める。
IV期	遠隔転移を認める。転移診断性の臓器診察、計量寛解診断
	※ および/は 両者の併存
	腫瘍細胞 自然 (A) 手術後 (B)
	腫瘍細胞診・洗浄液 (1) 腹水 (2)

【 卵巣癌のTNM分類 】

T1	癌が卵巣にとどまっている
T1A	癌が片側卵巣にとどまっている。
T1B	癌が両側卵巣にとどまっている。
T1C	卵巣表面への癌細胞の浸出、被膜の破綻、癌性腹水、洗浄細胞診陽性のいずれかが認められる。
T2	骨盤内への浸染を認める
T2A	子宮および又は卵管への浸染および又は転移
T2B	他の子宮臓器への浸染
T2C	IIAまたはIIBの状態で、卵巣表面への癌細胞の浸出、被膜の破綻、癌性腹水、洗浄細胞診陽性のいずれかが認められる。
T3	腹腔内への浸染
T3A	腹腔内臓器に臓器鏡学的な浸染病変を認める。
T3B	腹腔内への浸染の病変を認めるがその最大径は2cmを超えない。
T3C	2cm以上の浸染の腹腔内浸染を認める。
N0	卵巣リンパ節に転移なし
N1	卵巣リンパ節に転移あり
M0	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり

婦人科がんの進行期分布

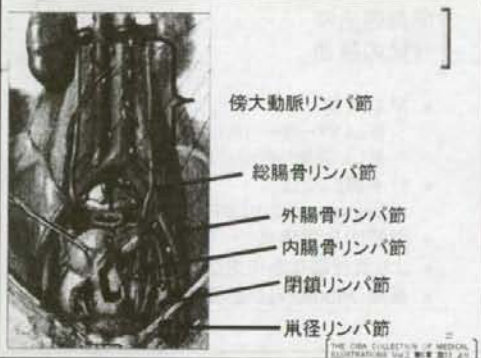


卵巣癌の治療

- 早期癌
 - 手術=進行期決定
 - 化学療法=High risk例に対する補助療法
- 進行癌
 - 手術
 - Primary Debulking Surgery
 - Interval (Secondary) Debulking
 - 化学療法
 - 寛解導入
 - 補助
 - Neoadjuvant

早期卵巣癌に対する基本術式

- 術式
 - 単純子宮全摘
 - 両側付属器切除
 - 大網切除 (Infracolic)
 - 骨盤リンパ節郭清
 - 傍大動脈リンパ節郭清
 - 虫垂切除?
 - 腹腔洗浄細胞診
 - 腹膜生検



進行卵巣癌に対する治療法

- 初回減量手術 (optimal) → 化学療法
- 初回減量手術 (suboptimal) → 化学療法 → 中間減量手術 → 化学療法
- 試験開腹 → 化学療法 → 中間減量手術 → 化学療法
- 試験開腹 → 化学療法 → 二次減量手術

卵巣癌に対する標準化学療法

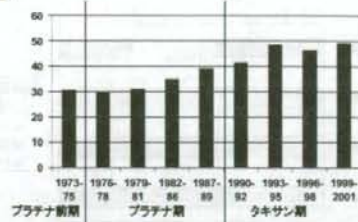
- Paclitaxel + Carboplatin
- Optimal 減量手術例に対しては腹腔内化学療法?

【 卵巣癌の予後 】

■ Ia	89.6%	■ IIIa	46.2%
■ Ib	86.1%	■ IIIb	41.5%
■ Ic	83.4%	■ IIIc	32.5%
■ IIa	70.7%	■ IV	18.6%
■ IIb	65.5%	■ 全体	49.7%
■ IIc	71.4%		

2006年 FIGO Annual Reportより

【 卵巣癌の5年生存率の推移 】



25th Annual Report. UGO. 2007

【 卵巣癌治療 今後の課題 】

- 早期発見
 - 新しいマーカー (Proteomics?)
 - 新しい画像診断法 (PET?)
- 分子標的療法
 - Bevacizumab, VEGF-TRAP
- 腹腔内化学療法
- より低侵襲な手術方法の開発
- 高度Debulkingが必要な症例の選択

【 セントラルDMのための ワンポイント 】

- 卵巣癌の進行期は詳細な手術所見を基に決定される
 - 手術所見と進行期の齟齬に注意
- 進行卵巣癌の手術と化学療法のタイミングはバラエティーに富んでいる
 - プロトコルによっては中間期・二次的減量手術を禁止しているものもあるので、要注意