

OPINION

生物製剤を含む non-cytotoxic drug の位置づけと臨床評価

国立がんセンター 西條長宏



がんの分子生物学的研究の進歩によりがんの増殖・転移・アポトーシス・血管新生などに関与する分子を標的とした治療が導入されてきた。これらの治療法はがん細胞の特性を利用し、がん細胞特異的増殖の抑制を目指している。非臨床の研究は爆発的に増加するとともに臨床導入もはじまっている。これらの薬剤は作用機序の観点から non-cytotoxic drug (cytostatic drug) と考えられている。しかし cytostatic drug と従来の cytotoxic drug をどのように線引するかについては統一した見解が得られていない。cytostatic drug の場合「腫瘍縮小を認めない」という考え方は神話にすぎない。すなわち、cytostatic drug がどのようにし抗腫瘍活性を示すかを考えてみると、大半の場合最終的にはアポトーシスによると思われる。従来の cytotoxic drug の場合、さらには放射線治療の場合もアポトーシスによって腫瘍が退縮すると考えられている。すなわち、両者による細胞死の過程は同一であり区別は困難である。実際 cytostatic drug の非臨床、臨床の成績をみると腫瘍縮小がみられている。また、臨床試験では必ず腫瘍縮小を問題にしている。したがって従来の抗がん剤との線引は簡単ではない。

ところで製薬メーカーも cytostatic drug に注目し勢力的にその開発に参加している。その理由として、① これらの薬剤は分子生物学の研究に基づききわめて理論的に開発されてきたため誰もが受け入れやすい。② がんに対する特異性、選択性が高い(本当か否かは不明)、③ 毒性が抗がん剤と比べ低い(臨床試験の成績では必ずしもそうとはいえない)、④ 理論的に長期投与となり、もし成功すればばく大な利益を得ることができる、などをあげることができる。また情緒的に患者さんの QOL(よくわからない言葉であるしデータもほとんどないが)の向上のためというフラッグのもとに臨床試験の難しさを理解しない医師が宣伝に一役買っていることも事実である。

一方、この薬剤の臨床評価は困難を極める。患者の選択にさいし考慮する点として、薬剤特異的に抑制しうる標的分子が存在すると仮定するため、特別の標的分子を有する

腫瘍を対象にすることになるが、そのようなことは臨床の現場で必ずしも feasible でない。

第I相試験では最大耐容量 (MTD) が求まるかどうか不明である。現在行われている“cytostatic drug”の第I相試験では大半 MTD に求めようとしている。MTD 以外に至適投与量 (OBD) を決定する必要があると考えられている。問題は何を指標とし OBD を決定するかである。理論的には薬剤の標的分子をもつ生物活性をどの程度抑制するか直接測定し腫瘍増殖抑制、生存期間の延長との相関を検討することである。しかし、① 標的分子に access することが困難な場合も多い、② 感度の高い測定法が存在しない、③ 標的分子が不適切なものである場合もある。過去の免疫賦活剤の臨床評価をふりかえてみると、当初は種々な“免疫パラメーター”が測定された。研究が進むにつれ抗腫瘍免疫能の測定が必要との見解から CTL 活性、マクロファージの殺細胞能、NK 活性などがさかんに検討された。しかしいずれも抗腫瘍効果を予測しうるものでないことが明らかにされ、結局は腫瘍縮小効果やそれを示唆するデータが必要との見解に至ったことは記憶に新しい。腫瘍マーカーの推移に関しても感度が低く役に立たないことが多い。マリマスタットの臨床試験では腫瘍マーカー増加率の減少で評価していたが、基本的には PD の範囲での議論であり、賛成できない。

第II相試験で何をエンドポイントとするかについては統一した見解がえられていない。腫瘍縮小をもたらす薬剤はそれで評価すればよい。ハーセプチン (HER-2/Neu のレセプターに対する抗体) の場合、腫瘍縮小効果で承認されている。一方腫瘍縮小の効果をもたない薬剤の場合、増悪 (PD) 率の低下、増殖速度の抑制などのパラメーターで評価することをプロポーズされているが、現場の医師の立場でそのようなパラメーターでもって効いたか効かなかったかを判断できるという感覚は得られないと思われる。全く腫瘍縮小を認めない薬剤で延命効果の有無を検討する第III相試験を行う場合どの程度の survival benefit を考慮すればよいか判断が難しい。第III相試験のエンドポイントは生存期間、再発までの期間 (TTP) など通常の方法で評価されるが、第II相でどの程度の抗腫瘍効果がえられているかによって対照群との治療成績の差およびサンプルサイズが異なってくる。もし第II相で腫瘍縮小効果を認めない場合、治療効果はわずかしくなく、有意差を出すためには天文学的数字の症例数が必要となりなお study を行うことの feasibility がなくなると思われる。TTP で評価する問題として再発や増悪の判断は担当医ごとに異なると思われ、① 画像診断により最初に再発の所見がえられた日 (のちの臨床経過により再発日と判断)、② 画像診断上の確診日、③ 腫瘍マーカーなどの上昇による疑診日 (のちの臨床経過により再発日と判断)、④ 画像診断によらない総合臨床診断によ

る再発判定日などまちまちであり、複数の異なる再発日が記載される場合もある。したがって検査回数（頻度）や評価法、データの信頼性などきわめて高度の臨床試験を必要とする。わが国の臨床試験の歴史をふりかえると、信頼性のある TTP のデータを得ることはほとんど不可能といえる。

このようなさまざまな問題点のため、抗がん剤の臨床試験にかかわってきた製薬メーカーはかなり reluctant である。また規制当局も国内での第 III 相試験は困難と考えているようである。米国ではどのような成績ができれば薬剤として承認するという基準が明確である。一方わが国では抗悪性腫瘍薬の臨床評価をどのように行えばよいかのガイドラインは存在するものの、薬として承認する基準は示されていない。米国ではこの基準を達成可能と考えれば臨床試験を開始するがわが国では第 I 相試験の終了後どのような study が展開されるか規制当局がどのような指導をするか見ものである。

思いつくままに non-cytotoxic drug の臨床評価をするにあたっての現実的問題点を述べてみた。出口のあるトンネルをつくるにはどうすればよいか議論の必要な時期である。