

論文の内容の要旨

論文題目 固形腫瘍に対する第 I 相臨床試験の世界的な趨勢

氏名 板橋耕太

がんの第 I 相試験の伝統的な目的は、新規薬剤・治療法の安全性や毒性の評価と、新規薬剤・治療法の最適な用量や用法の決定である。近年のがん治療の進歩に伴い、第 I 相試験での薬剤開発の中心は殺細胞性抗腫瘍薬から分子標的薬や免疫療法にシフトしており、クリニカルシーケンスの導入に伴う個別化医療の実現化も加わって、第 I 相試験の目的やデザイン、がん治療における位置付けに変化が生じている。

腫瘍の分子プロファイルに基づく個別化医療の有用性は乳がんや肺がんなどで広く証明されているが、がん全体の治療戦略としてどこまで妥当であるかの評価は現在精力的に進められている状況である。第 I 相試験でも、enrichment design の試験に限らず、腫瘍の分子プロファイルに一致した試験薬を投与しようとする努力が広く行われ始めている。第 I 相試験の段階でも、分子プロファイルに対応した試験薬を投与した患者の方が、プロファイルに対応しない試験薬を投与された患者より予後が良いという後方視的な研究の報告もでてきている。腫瘍の分子プロファイルに基づく個別化医療の開発は発展途上の段階ではあるものの、有望な治療戦略の一つであり、患者にとって第 I 相試験を含めた早期臨床試験は、そのような治療体系を最も先んじて享受できる場になりつつある。また多くの分子標的薬や免疫療法が臨床試験や基礎研究の段階にある現在、臨床家にとっても第 I 相試験を含めた早期臨床試験は、一定の患者に有望な治療を提示できる重要な治療の選択肢になってきている。一方、このような第 I 相試験の変化の中で、現状の第 I 相試験の問題点も浮かび上がってきている。従来 of 組織型で分類されていたがんは、更に遺伝子変異や増幅、融合遺伝子といった遺伝子異常や、免疫組織学的染色における programmed death ligand 1 や human epidermal growth factor receptor 2 の陽性割合、マイクロサテライト不安定性などさまざまな因子により細分化され始めており、組織学的分類の枠組みから外れた新たな患者集団が増えてきた。近年、第 I 相試験の段階から薬剤の開発対象とするがん種や対象とする分子がある程度想定されることも増えてきており、更に開発の対象にするがんが比較的稀少なことが増えてきているにも関わらず、そもそも第 I 相試験にどのようながん種の患者が登録されているかの患者背景についての報告は乏しい。このため、第 I 相試験の段階で特定の組織型や特定の分子プロファイルの腫瘍を有するがん患者に対してどの程度開発を進めることが可能なのか、あるいは一連の早期試験でどのような開発戦略を組んでいくことが妥当なのかの見当がつかない。proof of concept の早期確保や意義のある translational

research の実施のためには、第 I 相試験に登録されやすいがん種（あるいは登録されにくいがん種）や登録患者のがん種の世界傾向を明らかにして、第 I 相試験の段階での薬剤開発の可能性と限界を明らかにすることが、開発戦略を洗練化させるために重要であると考えた。

また、一般的に第 I 相試験の適格規準には「標準治療が終わっていること」という規準が定められていることが殆どである。がん治療の進歩により、がん種によっては標準治療のラインが伸び、使用できる承認薬も急増してきた。この傾向は特に患者数が多く、薬剤開発が盛んな common cancer で顕著である。近年の第 I 相試験の抱える別の問題として、このような標準治療のラインが長くなったがん種の患者が、標準治療が終了する頃にはすでに全身状態が悪化しており、第 I 相試験を含めた臨床試験に参加しづらくなっている可能性があることが挙げられる。

本研究では、第 I 相試験の登録患者のがん種の分布と分布の地域差を明らかにすることで、第 I 相試験における薬剤開発の最適化に寄与することを第一の目的とした。また第 I 相試験に登録されるがん種の分布の経時変化を明らかにすることで、登録が減少してきているがん種を同定し、患者により良いがん治療を提供するために、がん治療の中で第 I 相試験に登録する適切な時期を再考することを第二の目的とした。

まず、国立がん研究センター中央病院の第 I 相試験のデータベースより、1996 年から 2015 年の期間に固形腫瘍に対する単剤の抗腫瘍薬を評価した第 I 相試験に登録された患者を抽出し、1,055 人の該当する患者を同定した。登録された患者は、肺がん患者が最も多く、大腸がん、肉腫、膵がん、食道がんと続いた。1996 年から 2015 年を 5 年毎に分類し、それぞれの期間で登録患者全体に占める各がん種の割合の経時的な変化を解析したところ、肺がん患者と大腸がん患者の割合の著しい減少が認められた。

次に、PubMed データベースより、1991 年から 2015 年に発行された、固形腫瘍に対する単剤の抗腫瘍薬を評価した、がん種を問わずに登録できる all-comers の第 I 相試験を 866 本抽出し、試験に登録された計 29,112 人の患者の解析を行った。大腸がん患者が最も多く、肺がん、肉腫、乳がん、腎がん、卵巣がん、悪性黒色腫、膵臓がん、頭頸部がん、前立腺がんと続いた。第 I 相試験に登録されやすいがん種の分布と、罹患率が高いがん種や死亡率が高いがん種の分布は大きく異なっていた。第 I 相試験に登録されやすいか否かには、がんの罹患率に加えて、そのがん種の予後、標準治療を含めて治療薬が充実しているかどうか、第 I 相試験を行うがん専門病院に集まりやすいがん種かなどの因子が複合的に影響しているものと考えられた。次に、1991 年から 2015 年の期間を 5 年毎に分類して、各々のがん種の占める割合の経時的な変化を解析したところ、大腸がんの患者と肺がんの患者の割合の有意な減少を認めた。登録患者の過半数が大腸がんあるいは肺がんで占められる、登録患者の背景が偏った試験の割合も著しい減少を認めた。一方で、従来は第 I 相試験への登録が少なかったがん種の登録が増加してきており、第 I 相

試験の登録患者の多様化が認められた。北米、ヨーロッパ、アジアの各地域の第 I 相試験の登録患者のがん種の違いを比較したところ、北米とヨーロッパの登録患者に同様の傾向が認められる一方で、アジアの登録患者は異なっており、第 I 相試験に参加する患者背景の地域差が示された。

本研究では第 I 相試験登録患者のがん種の世界的な分布と分布の経時的な変化を報告した。第 I 相試験に参加する患者のがん種の分布に関しては施設毎の限定的な報告や限定的なレビューは散見されるものの、包括的な報告は本研究が初めてである。今回報告した第 I 相試験の登録患者のがん種の分布の情報は、最適な薬剤開発を進める上での合理的な第 I 相試験を計画するための一助になると考える。また、従来第 I 相試験の登録患者の多数を占めていた大腸がんと肺がんの割合が経時的に減少してきており、common cancer を代表とする標準治療のラインが増えてきたがん種の患者は、第 I 相試験に参加しづらくなってきている可能性が示唆された。治療ラインの増えたがん種に関しては、第 I 相試験の選択肢を提示する適切な時期について個々の患者でそれぞれ慎重に検討し、有望な治験薬を受ける機会を逸しないようにすることが重要であると考えられた。