

「患者に優しい癌薬物療法の展開」

プロジェクト X 企画書

(財)がん集学的治療研究財団

理事長	佐治重豊						
常任理事	折田薫三	北島政樹					
	曾和融生	富永祐民					
	武藤徹一郎						
理事	阿部力哉	磯野可一					
	高後裕	小山博記					
	佐々木常雄	峠哲哉					
	中里博昭	野澤志朗					
	平田公一	山岸久一					
	山光進	吉野肇一					
監事	宮崎保						

趣旨説明書

はじめに

(財)がん集学的治療研究財団(以下、当財団と略)では、新たな臨床試験(新薬治験及び臨床研究を含む)の目標を「患者に優しい癌薬物療法の展開」に定め、これをプロジェクト X と命名した。この基本的な考え方は、ヒト癌の多様性から単剤での治療完結は困難で多剤併用が基本であること、ヒト癌は慢性疾患的に経過するため長期間に亘る治療の継続が必要であること、治療継続のためには個々の患者に適した治療を薬剤投与法の工夫を含めた有害反応軽減策を重視して行うこと等で、これが患者に優しい癌薬物療法の展開を意味し、その研究開発目標を 5 年に設定した。以下に、プロジェクト X を立案するに至った背景と研究テーマ及び予測される臨床試験の成果等を紹介する。

なお、プロジェクト X の企画・立案に当たっては従来の臨床試験の実施に至るフロー・ステップを見直して、これを新たな方式に全面的に改めた。即ち、European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) に準じて組織を編成し、新たな組織の下でメンバーの入れ替え(p.12)を行った。また、臨床試験(特定研究)の名称を従来の「特定研究 XX」から Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment of Cancer (JFMC) XX-03-01 に変更し、国際的にも通用する呼称とした。この場合、XX は特定研究の通し番号を、03 は 2003 年度の計画を、01 はその年度の最初の臨床試験であることを示す。

また、これら臨床試験の迅速な遂行と精度の向上を図るために、当財団は日本癌治療学会臨床試験委員会に対し、プロジェクトコーディネーティングシステム(PCS)の導入を提言し、「日本癌治療学会臨床試験ガイドライン」(第 1 版)で承認された。このガイドラインの趣旨をうけて、治験における CRC(臨床試験コーディネーター)とは別に、臨床試験施設データマネージャー(以下、施設 DM と略 p.24)の養成に努力してきた。施設 DM(local data manager)とは、治験及び臨床試験を実施するにあたりプロトコールに沿った研究実施のためのスケジュール管理や担当医が経過報告書を作成する際の補佐役を努めるものである。幸いにも、特定研究 23 以降の研究に施設 DM を登場させたことにより、研究データの質に著しい精度の向上がみられている(癌と化学療法、29:815-824, 2002)ので、これらの研究における取り組み方と施設 DM の重要性等についての実例を末尾に紹介する。

なお、プロジェクト X の実際の臨床試験を実施するに当たっては ISO 14001 に準拠して、企画(PPLAN)・実行(DO)し、適時点検・評価(CHECK)したうえで、最適の臨床試験を施行(ACTION)する、PDCA 方式を採用する。また、臨床試験の「妥当性」、「有

効性)、「適切性」を常に厳守しながら見直しを行い、アウトカムを適切に評価する方法を採用する。それゆえ、試験の経過中に有効性が示唆されない場合や、社会的情勢に合わないことが判明した場合には、即座に試験の中止を決断する方策を採用する。

患者に優しい癌薬物療法の必要性

1. 医療と社会・経済構造の変化

医療を含めた日本の社会保障制度は1950年代を基準に設定されたままである。当時は終戦後間もない頃で、社会・経済状況は極めて不良で、医療制度の根幹は最低限度の医療保障を行うことを目標として設定された。その後約50年を経て、社会構造と経済事情は大きく変化した。即ち、人口構成では1950年当時15歳未満が35.4%、75歳以上の高齢者が1.3%で、平均寿命が男は59.57歳、女は62.97歳であったが、50年を経過した2000年度の統計では、15歳未満が14.7%と激減し、75歳以上が7.6%と4倍以上に増加し、平均寿命も男が77.72歳、女が84.60歳と著しい延長をみている(厚生白書、平成12年度版)。このような超高齢化現象が現れた要因は、勿論、日本の医療制度がもたらした成果ではあるが、その反面、少子化が予想以上に進んだことによるものであって、このことは深刻な経済不況とも重なって医療経済に大きなインパクトを与えている。この傾向は2025年頃にピークを迎え、平均寿命は90歳を超え、大学生の数は半減すると推察されている。このような人口構造の急激な変化は、定年後における社会保障の運用面において大きな問題を提起している。即ち、1950年当時における定年(55歳)後の社会保障期間は平均で5年弱であったが、現在は定年が5年延長されても、予想以上の平均寿命の伸びを反映して20年弱にまで延長される結果を招いた。問題は、この現象に伴って派生する膨大な社会保障に要する経費を支える若年層が少子化現象の影響により激減していることで、この現象は近い将来においても改善の見込みが薄く、右上がりの経済成長は最早期待困難な状況にあると推察される。この時代的变化を反映して、経済界や企業は早急な対応策を講じているが、医療界では医療制度そのものも旧態然として存在し1950年代のままであり、時代の変化に全く対応できていないのが現状である。

2. 患者の価値観、人生観及び死生観の変化

この社会構造の変化と人的資源の不足は、現実の医療の場では疾患構造の変化とそれへの対応が間に合わず後手に回るという形で現れ、これに対応するために診療体制の改革を余儀なくされる等、色々な面で大きな波紋を投げかけている。即ち、高齢化に伴い疾病構造は、慢性疾患と多臓器にわたる併存疾患の比率の増加と、急性疾患の減少傾向を誘起した。前者に対してはcureよりcareが望まれ、後者に対しては高度・先進医療を駆使した完璧な治療が求められている。一方、癌罹患年齢も次第に高齢化し、外科的に全治可能な場合は別として、完治困難な進行癌に対しては根治性よりもquality of life (QOL)を損ねない安全な治療が望まれてい

る。即ち、現状の癌薬物療法では癌の完全治癒が期待困難である以上、国民の大多数の希望は、進行癌の場合は残された余命を通常の生活が可能な治療法で、医師から宣告された余命よりも数か月間、高いQOLのもとで長生きできれば本望と考える価値観と、癌なら死ねると考える死生観の変化で、この様な傾向が増え始めている。この変化は、癌患者の多くが強力化学療法ではなく、医薬よりも健康食品にその活路を求めると言う主客転倒的な治療法を選んでいる事実からも、その一端が伺えると推察している。この背景には、医療の現場では、患者の希望よりも学問的追究が優先され、短期・大量投与(欧米型)による過酷な強力化学療法を押しつけてきたという経緯もあり、識者の間で大きな反省点として浮上している。

3. 遺伝子の病気としてのヒト癌と正常細胞との関連

従来、癌薬物療法は DNA 合成阻害を目的とした C-max 重視の考えで、短期・大量投与が基本であった。その後、癌関連遺伝子の解析からアポトーシス関連遺伝子群が発見され、これを介した細胞死の重要性が認識され、遺伝子治療や免疫遺伝子治療として臨床試験が試みられている。一方、癌が自己の正常細胞より発生した遺伝子の病気である以上、両者の間に本質的な差異はないかも知れない。それゆえ、抗癌剤感受性試験は癌細胞のみならず、自己の正常細胞に対しても試みられるべきで、これが薬剤有害事象との関連で再検討する必要があると思われる。また、細胞死にはネクローシス(壊死)とアポトーシス(枯死)が存在するが、前者は tissue injury として生体反応を惹起するが、後者はマクロファージにより貪食処理されるため生体反応は少ない。それゆえ、抗癌剤著効例でまれに治療関連死が報告されているが、この中には、一度に大量のネクローシスが生じたため、炎症性サイトカインが過剰産生され、腫瘍局所に生じた出血や感染が second attack となって、臓器障害を誘起した可能性が推察される。この観点から、低用量の抗癌剤はアポトーシスを効率的に誘導でき(Liu J, et al: Int J Mol Med 11: 389-394, 2003)、血管新生阻害作用等も期待できる(Folkman J: Semin Cancer Biol 13: 159-167, 2003)ので、正常細胞に対する障害も軽度で患者に優しい癌薬物療法として市民権を獲得するであろうと期待される。以下に、財団が新たに企画した「患者に優しい癌薬物療法」の概要を紹介する。なお、「患者に優しい」とは腫瘍縮小効果、QOL の改善、no change 期間の延長、等の何らかの抗腫瘍効果が期待できる薬剤投与量での治療法の改善を意味し、単なる低用量での無効な治療の継続を意味する訳ではない。

「患者に優しい癌薬物療法」の展開

1. 低用量の抗癌剤を用いた臨床試験

低用量の抗癌剤にはアポトーシス誘導以外に、免疫賦活や血管新生抑制等の作用が知られている。この観点から、当財団では low dose CDDP, 5-FU 療法に注目し、1996年からCDDPを従来の1/10量に、5-FUを1/3量に減量した臨床試験(特

定研究 23)を自主的臨床試験として企画し、その有用性を評価してきた。まもなく(2004年10月)、全症例が5年を経過するが、治療群の予後は中間解析でも良好で(癌と化学療法、29:2499-2507, 2002、資料1)、この差はさらに増大する傾向にある。この臨床試験は、特定研究 20(高度進行胃がんに対する CDDP、5-FU 併用による強化療法に関する研究、癌と化学療法、27:395-403, 2000)で高用量群と標準的治療群間で差がみられなかった経緯から企画された。しかし、CDDP の投与量が厚生省認可の用法および用量と大きく異なるが、各施設とも保険請求に対する査定で却下されることを覚悟で症例登録をして頂いた。結果的には症例集積に多くの時間を要したが、患者中心の癌薬物療法を願う多くの臨床医の熱意がこの臨床試験を支えてくれた。なお、長期投与が可能となった分、総投与量は CDDP、5-FU とも従来法に比べ数倍多く、これが治療効果の上乗せに有益であったと推察している。今後の展開として、外来通院でも同じ治療効果が得られる方策を種々検討し、生活環境からも患者に優しい癌薬物療法を企画する必要性が示唆された。

ところが、在院日数の短縮と医療制度の改革という社会構造の急激な変化から、外来通院で治療可能な薬剤投与法の開発が急務となった。即ち、当財団で有用性が確認された低用量の CDDP 連日 5 日間投与と 5-FU の持続点滴投与による治療は入院を要するため、現況の社会・経済構造の変化に対応できず、一般臨床での採用が減少傾向にある。そこで、外来通院で同じ治療効果を得るため、5-FU を TS-1 に変更することで、外来での経口投与法に、CDDP の 5mg/m² 週 5 日間投与法を、10mg/m² の週 2 回投与法に変更、さらに、TS-1 80mg(40mg 朝夕 2 回投与)の連日投与を隔日投与に変更可能か等について、現在新たな臨床試験を企画、検討中で、まもなく Phase I として開始する予定である。さらに、Phase I の結果を経て、低用量 CDDP、TS-1 療法の有効性を Phase II として実証し、世界に発信できる癌薬物療法の地位を獲得したい。また、このような投与法の変更は、外来通院で行える患者に優しい癌薬物療法(隔日経口投与、週 2 回外来での注射、等)として、さらなる展開が期待される。

2. 薬剤有害事象を投与量設定の基準とした tailored chemotherapy

進行癌に対する抗癌剤治療で total cell killing が期待できない以上、抗癌剤投与の最終目標は如何に長期間副作用なく継続できるかにある。一方、癌薬物療法の maximum tolerated dose(MTD)は Grade 4 以上の有害事象発現の有無で定められ、同様に同じ手法で recommended dose(RD)が決定されている。しかし、長期間の投与を目標にした場合の MTD や RD で、薬剤有害事象の Grade を 2 や 3 に下げることには論理性があると推察される。この場合、設定条件として何らかの治療効果の発現が必要であるが、これも腫瘍縮小効果のみではなく、no change(NC)期間の延長、QOL の改善、生存期間の延長などの項目による評価の方が、正当性が高いと考えている。そこで、当財団では患者に優しい癌薬物療法として個々の患者の薬剤有害事象を目安に基準投与量を設定しようとする tailored chemotherapy を JFMC31-0301 として企画し、平成 15 年 8 月より症例の登録を開始した(資料 2)。この方法は日常臨床では主治医の匙加減として屢々試みられて

いる方策であるが、低用量から投薬を開始し、有害事象の grade 2 を上限と定め、一定の基準で投与量を増減することで、tailored chemotherapy の有用性を学際的に立証しようとするものである。これにより、complete response(CR)率が低くとも median survival day(MSD)と survival period が延長し、結果的には良好な QOL のもとで、長期間の延命が可能になると考えている。

3 . 免疫化学療法の見直し

OK-432、PSK、lentinan 等を用いた免疫化学療法は、基本的な宿主免疫能を有する患者に有効で、強力化学療法等で骨髄機能が荒廃してしまった症例には無効と推察される。しかし、過去の臨床試験では強力化学療法による免疫抑制部分の軽減・改善目的や末期進行癌患者を対象として計画されたため、当初に期待された程の治療効果はみられていない。その中で、purified protein derivative of tuberculin (PPD)皮膚反応陽性の漿膜浸潤陽性胃がんの治療切除例を対象とした 5-FU と PSK の交替療法(SIP)が evidence based medicine(EBM)として評価され、The Lancet 343:1122-1126, 1994 に掲載された。

一方、いわゆる健康食品(immuno-nutrition)が近年密かなブームを迎え、癌患者の多くが医師から処方された抗癌剤以外に、独自の判断でこれを併用している事例を多数経験する。これは、薬理的には免疫化学療法の範疇に類似した治療と推察される。当財団では、免疫化学療法の有用性を臨床試験で検証してきたが(JFMC 1,5,8,11,15)、改めて適応症例を規定した上でこの療法の有用性を再度検証し、国民の疑問に答えるべく新たな臨床試験を企画・施行する予定である。

ところで、癌特異的免疫療法としてワクチン療法、ペプチド・ワクチン療法、樹状細胞ワクチン療法、腫瘍抗原やペプチド・パルス CTL 療法、樹状細胞腫瘍内局注療法、免疫遺伝子治療、等が行われているが、宿主の基本的免疫活性の賦活や免疫抑制機序に対する対策は未解決のままである。この方策として OK-432 が宿主免疫活性の向上と樹状細胞の成熟化に、PSK が免疫抑制機序の解除に有用である可能性が指摘されている。しかし、これらに関する臨床試験やその EBM は見当たらないので、当財団ではこの方面を含めた新しい臨床試験の可能性を模索・検討中である。この場合、可能性のある方策として、医師(研究者)主導型臨床試験がまもなく開始され、各大学でトランスレーショナル・リサーチとして学際的な臨床研究が展開される。そこで、当財団としては、成果の検証として行われる phase Ⅰ 的臨床試験を企画・運用する面で公益財団の使命を果たすべきと考えている。

4 . 術後補助療法と Neoadjuvant therapy としての癌薬物療法の見直し

当財団は胃癌手術の補助化学療法研究会(胃手化)の臨床試験の実施を目的として設立された公益法人である。それゆえ、多くの臨床試験がこの有用性の検証のため企画・施行されてきた。残念ながら世界に発信できるエビデンスレベルの高い研究には至らなかったが、その有用性は示唆されたものと理解している。一方、分子生物学的手法の導入により、客観的な治療効果評価法が登場し、組織学的評価が可能となった。そこで当財団としては、術前補助化学療法による組織学的エビデ

ンスと適応症例選択基準を検索した上で、術後補助療法の有用性を再検討する予定である。我が国は、手術方法と手技、施設間レベルがほぼ一定している国であるが故に、術後補助療法の是非を検証できる世界で唯一の国と自覚し、その検証義務があると理解している。また、Neoadjuvant therapyによりdown stagingが期待されるので、神経温存・臓器温存手術が可能となり患者に優しい癌治療が展開できると考えている。

5．分子標的治療に対する臨床効果の検討

癌細胞に親和性(特異性)と標的性を示す新規抗癌剤に対し、積極的に臨床試験を開始し、副作用の少ない癌薬物療法の完成を目指したい。即ち、癌薬物療法のゴールは、分子標的による組織内薬剤濃度の増加と有害事象の軽減にあると推察されるが、ヒト癌の多様性からは分子標的治療でも単剤での治療完結は不可能で、多剤併用が基本になる。この観点から、現在、分子標的治療剤と抗癌剤との併用、或いはX線照射や免疫療法との併用等の多彩な選択肢が模索・試行されている。当財団でも、これらの組み合わせについて検証し、患者に優しい癌薬物療法を展開する。すなわち、現在発売されているc-erbB-2陽性乳がんに対するHer2療法、血管新生抑制に対する抗vascular endothelial growth factor(VEGF)抗体療法、等がmolecular targeting therapyとして注目され、それなりの抗腫瘍効果が報告されている。そこで、当財団では、これらの分子標的治療と低用量の抗癌剤や放射線照射或いは免疫賦活剤の併用による効果増大を期待した新しい臨床試験を企画中である。

6．癌予防対策とその方向性の模索

癌の診断、特に新しい診断機器の開発により早期診断が可能となった。また、手術療法、化学療法、放射線療法、免疫療法などの進歩により治療法が長足の進歩を遂げた。しかし、癌の死亡数と粗死亡率は、数十年間で僅かに向上したのみで、将来とも更なる向上は期待困難である。この乖離現象は癌治療の限界と癌予防の重要性を示唆する結果と推察される。そこで、当財団は免疫化学療法に関する多くの経験から、癌化学予防の面でコホート研究を検討中である。即ち、PSK、OK-432、Lentinan等の何らかの免疫賦活剤を服用した患者の追跡調査である。何れも長期間を要する臨床試験で、公益法人のみが実施可能な分野かも知れないと推察している。

一方、トランスレーショナル・リサーチとして各大学で発癌予防の研究が進み、Phase I、IIが施行されている。この中で必要があれば財団の組織を利用頂く方策が推察される。

7．その他、未承認及び適応外治療に対する取り組み

現在注目されている治療抵抗性多発性骨髄腫に対するサリドマイドの有用性の評価、大腸癌の適応が認可されていないCDDPやTS-1等に対する臨床試験を、財団の自主的研究として財源が許す範囲内で企画・実施の予定である。

「新しい癌治療法の開発」 - トランスレーショナル・リサーチの展開 -

1. 一般研究助成の拡大

当財団では、公益法人としての主要な事業である一般研究助成を行ってきた。財団設立以来 21 年間にわたり、既に 1,644 件の応募に対し 361 件、5 億 2 千万円の助成を行ってきた。その中から新しい臨床試験に発展した課題もあるが、その件数は極めて少ない。そこで、研究助成対象課題を「患者に優しい癌薬物療法」に主軸を移し、将来、素晴らしい臨床研究に発展するトランスレーショナル・リサーチに対し積極的な助成を行い、日本から世界に発信できる治療法の開発を目指したい。

2. 臨床試験グループ間相互の提携強化と全国規模の臨床試験を求めて

最近、我が国で問題視されている治験の空洞化に伴って必然的に臨床試験数の低下を招き、それと相俟ってエビデンスとして高い評価(精度が高く症例数の多い臨床試験)を得た論文が少ないため、各癌腫に対する治療のガイドラインは外国の臨床試験の成績に基づいて作成せざるを得ず、残念ながら本邦では外国論文の焼き直しによって作成されているのが現状である。

これらの反省を糧として、現在、各臨床試験グループやNPOグループ等により多くの臨床試験が鋭意進められつつある。しかしながら、これらの臨床試験グループの活動は規模も小さく、世界に発信できるような治療法や臨床試験の開発に結びつけるには力不足である。この不足を補って理想的な姿に仕立て上げるには、より大規模な臨床試験を組むことが必要であることは言うまでもない。そこで、大規模な医師主導型臨床試験(治験などの企業主導型臨床試験に対応する意味)を実施するには、横断的な立場にある日本癌治療学会の指導の下に当財団などが中心となり、個々の小規模試験グループ間の提携、統合を図り、大規模な試験研究体制へと結集させることが必要である。こうした組織化を図ることによって、個々の臨床試験グループの研究で得られた優秀なプロトコルを大規模臨床試験へ導入、移行させることが可能となり、全グループが提携した大規模な臨床試験を展開することが出来るようになるが、これは極めて望ましい理想的な姿であると考えている。

以上に述べた観点から公益法人の立場にある当財団の使命は大きいと自覚し、大規模臨床試験研究体制の結集に向けた活動を積極的に展開する努力を惜しまない覚悟である。

臨床試験の迅速な遂行と精度向上を目指した「施設 DM」の養成

当財団では 1998 年より施設 DM の養成のため「臨床試験施設データマネージャー養成講座」を、1997 年より「ワークショップ」をそれぞれ毎年開催している。現在、養成講座の履修者が 184 名、認定者が 16 名となった。施設 DM を配置した施設からの登録件数は次第に増加しており、PCS 調査票に裏づけられた迅速で正確なデータに基づいて作成された報告書はその内容が充実し、研究データの精度向上に貢献してい

ることを認めている。将来、施設 DM を配置した試験参加施設の輪が広がれば、当財団が企画する臨床試験の迅速性と精度はますます向上し、臨床試験の結果を正確により早く癌患者に還元できると確信している。その一端として、第 26 回の日本医学会総会、シンポジウム4「医学・医療の進歩を世界に向けて」のセッションで、「癌化学療法における臨床試験データマネージャー(DM)の役割」が取り上げられた。シンポジウムでは 5 名の講師から発表がなされたが、この内容が業界誌、「日刊薬業」で取り上げられ、市販後臨床試験での施設 DM の業務の重要性が紹介された(p.29)。

かくて、当財団が提唱する抗癌療法は「患者に優しい癌薬物療法、プロジェクト X」として実地臨床医の間で信頼を獲得し、その成績は世界に誇れる臨床試験として公表でき、本邦のレベルアップに貢献できると確信している。此处に当財団の存在意義があるものと確信している。

おわりに

癌薬物療法の現場では、治療効果を DNA 合成阻害に求め、C-max 重視の考えで短期・大量投与が行われているが、当財団ではこの方法を否定するものではない。他の多くの施設で、RCT に基づき短期・大量投与の有用性が臨床試験として検討されているので、当財団では別の立場から「患者に優しい癌薬物療法の展開、プロジェクト X」として、今後 5 年間でその有用性を実証したい。結果的にネガティブデータとなる可能性は否定できないが、ネガティブとなった段階で方向転換を図ることとする。しかし、特定研究 23 の経験から考えて、低用量を含めた「患者に優しい癌薬物療法」は、抗癌療法の分野で新しい市民権を獲得できるものと確信している。

なお、この件に関するご質問、ご意見は e-mail: jfmtc@mb.infoweb.ne.jp あるいは FAX(03-3239-2553)にてお知らせ下さい。

参考資料(最後の部)

1. 特定研究 23 中間解析、癌と化学療法
2. J F M C 31-0301: 胃がんに対する CPT-11 + TS-1 併用テーラード療法、実施要項