

Clinical Trials & New Treatments

臨床試験と新規治療



Robert L. Coleman, MD

Professor and Executive Director, Cancer Network Research
University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center

Translated by Daisuke Shintani and Yukio Suzuki

Eriko Aotani Patient-Caregiver Symposium – Kyoto, Japan -- September 13, 2018

Motto & Take Home Message...

私のモットーと伝えたいこと

Basic Science

基礎科学

Translational Medicine

トランスレーショナル医療



研究の積み重ねが
がんを治します！

検診と予防

Screening & Prevention

治療

Therapeutics

Outline

- Clinical trial anatomy 臨床試験の構造
- Share some interesting clinical trial results
臨床試験結果の例
- New drug development 新薬の開発
- Good resources: 参考

- Foundationforwomenscancer.org
- www.clinicaltrials.gov
- <http://mdanderson.org/gynonctrials>



“Umm...What’s a Clinical Study?”

臨床研究とは？

A clinical trial is defined as a “carefully and ethically designed experiment in humans with the aim of answering some ***precisely*** framed question”

臨床試験とは正確に枠組みされた質問に対して回答するために、安全かつ倫理的にデザインされた、人を対象とした実験である

- Sir Bradford Hill, 1962

Father of the modern clinical trial – conducting the first phase III study linking smoking and lung cancer

Eriko Aotani Patient-Caregiver Symposium – Kyoto, Japan -- September 13, 2018



“Umm...What’s a Clinical Study?”

- Research study that directly involves patients
患者に直接かかわる調査研究である
- Focus is improvement in health care – screening, prevention, outcome
目的は病気のスクリーニング、予防、治療効果などの医療の改善である
- Despite being “new” trialis at the tail end of a long investigative process
 - Paclitaxel: パクリタキセル
 - Discovered 1967 1967年に発見された
 - Clinical trials late 80’s 臨床試験は80年代後半
 - Standard care mid 90’s 実用化は90年代半ば



Good Video:

婦人科腫瘍の臨床試験についてのビデオ

<https://www.youtube.com/watch?v=UFGb8nQkE8c>

Understanding Gynecologic Cancer Clinical Trials



Society of Gynecologic Oncology

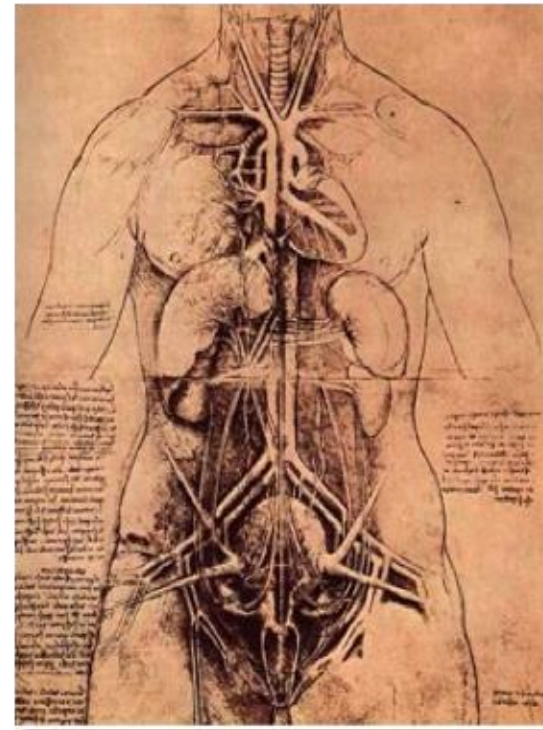


Foundation
for Women's Cancer

Clinical Study Anatomy: “PROTOCOL”

臨床研究の解剖(構造):「プロトコール」

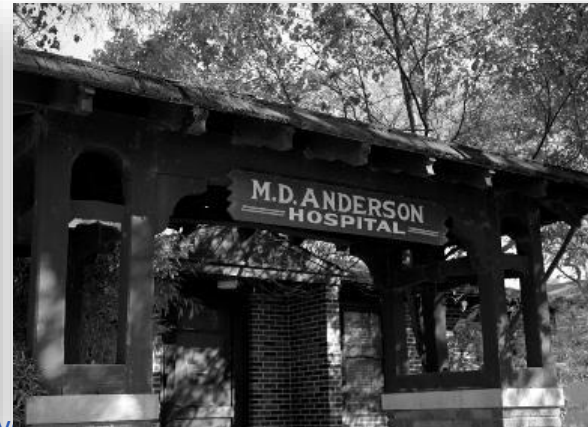
- Title タイトル
- Investigators and Study Team
研究者と研究チーム
- Objectives 目的
- Endpoints エンドポイント(有効性の指標)
- Rationale 根拠
- Eligibility criteria 適格基準
- Study design 研究デザイン
- Toxicity Modifications 毒性の修正
- Statistics 統計



Clinical Study Anatomy: Where?

臨床研究の解剖(構造):どこで行う?

- Large cancer center がんセンター
- University hospital 大学病院
- Local medical center or physician's office
地域の総合病院や診療所



Clinical Study Anatomy: Sponsors

臨床研究の解剖(構造):スポンサー

- Pharmaceutical Industry 製薬会社
- Government: NCI/CTEP 政府
 - Cooperative groups – NRG-GOG
 - Competitive Grant: SPORes, PPG, R01, R21
 - DOD
- Professional Societies 専門家協会
 - American Cancer Society
 - ASCO
- Foundations 財団
 - FWC
 - OCRFA
 - GOG-Foundation
- Local institution 地方の機関



Clinical Studies – WHY?

臨床研究 — どうして行うのか？

- Because...until curative therapy is identified, no one should be satisfied with the standard of care
なぜなら、根治を目指せる治療が見つかるまで、標準治療に満足するべきではない
- Yet...the standard of care was defined by a series of clinical studies and given point #1, we need unambiguous data to develop new "standards of care"

治療の標準化は一連の臨床研究からなり、ポイントを与えられる、私たちは新しい治療のスタンダード化に発展させるため、正確なデータが必要である

- Trials have profoundly improved life expectancy
臨床試験により平均余命は大幅に改善されている

Clinical Studies – How?

臨床研究 — どのように行うのか？

	<i>Phase I</i>	<i>Phase II</i>	<i>Phase III</i>
Goal	Toxicity 毒性	Efficacy 効果	“Standard of Care” 治療の標準化
Size 規模	+	++	++++
Process	Cohorts コホート	Staged	Randomized ランダム化
Eligibility 適格性	Open	Limited 限定的	Restricted 制限付
# of Trials 試験の数	+++	++++	+

Clinical Studies - a Primer

	<i>Phase I</i>	• First study after preclinical evaluation 臨床使用前の評価終了後の最初の研究 • 1° Objective – establish dosing and side effects 適正投与量の確立と毒性の評価 • Often open to several cancer types 複数の癌種に適応となる場合が多い • 3-6 patients/cohort 1コホートにつき3-6人 • Pharmacokinetics/dynamics 薬物動態と薬力学
Goal	Toxicity	
Size	+	
Process	Cohorts	
Eligibility	Open	
# of Trials	+++	

Clinical Studies - a Primer

	Phase I	Phase II	Phase III
Goal	Toxicity	Efficacy	1° Objective – Efficacy 第一目的:効果判定 - Patient eligibility 患者の適正基準が more restricted さらに厳格化 - Two stage recruitment of 40-60 patients 40-60人程度の2段階の募集 - May be “randomized” ランダム化 - Much larger trials 非常に多くの試験あり - Not Phase III’s 第3相試験ではない
Size	+	++	
Process	Cohorts	Staged	
Eligibility	Open	Limited	
# of Trials	+++	++++	+

Clinical Studies - a Primer

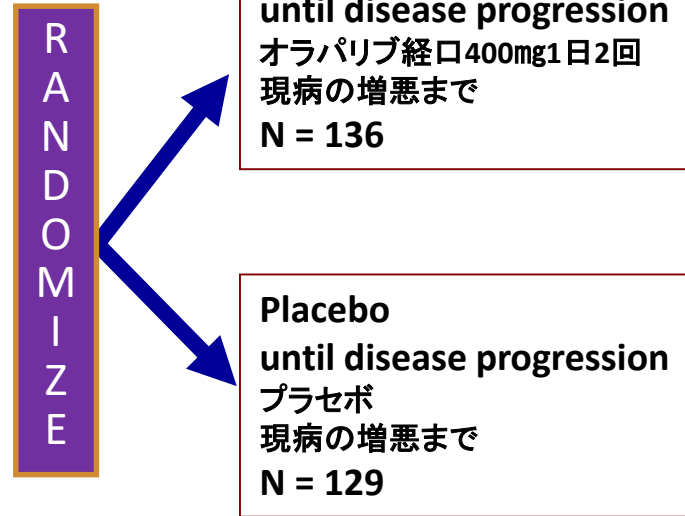
	• Randomizes between “new” vs. standard therapy 新規治療と従来治療のランダム化 • Usually 200-1500 pts 200～1500人規模 • Randomized after agreeing to participate 参加同意の後ランダム化 • Used for FDA approval FDAの承認に使用	Phase III
Goal		“Standard of Care” 治療の標準化
Size		++++
Process		Randomized
Eligibility 適格性		Restricted制限付き
# of Trials		+

Phase III: Olaparib Maintenance Trial

第3相試験: オラパリブ メインテナンス療法

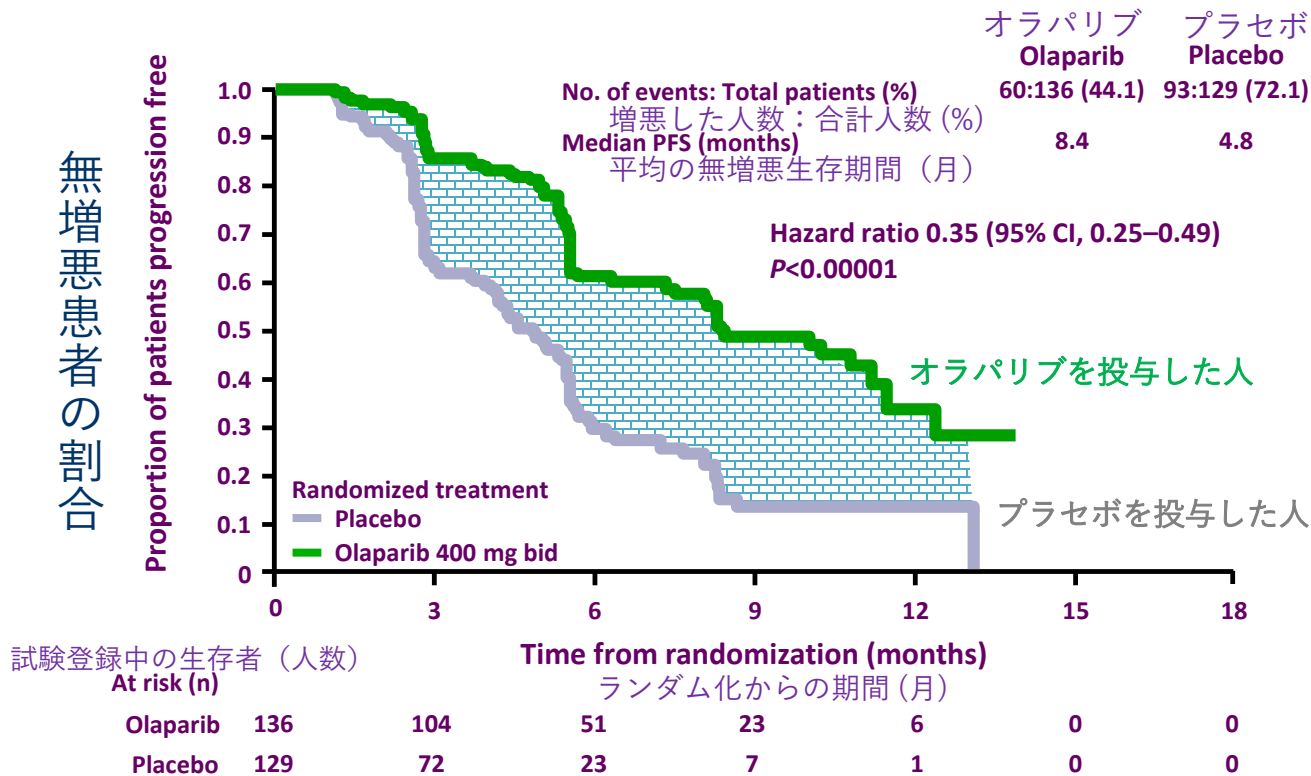
- Histologically or cytologically confirmed serous epithelial ovarian cancer
組織学的もしくは細胞学的に診断された上皮性漿液性癌
- CR/PR to 2nd or 3rd line platinum based chemotherapy (penultimate treatment-free interval > 6 months)
プラチナベースのセカンドラインもしくはサードラインの化学療法で完全奏功/部分奏功したもの(プラチナ製剤を使用していない期間が6ヶ月以上)
- BRCA mutation not required**
BRCA変異の有無は関係なく

Primary end point = PFS (RECIST)
プライマリエンドポイントは無増悪生存期間
N = 265



Ledermann, N Engl J Med 2012

第3相試験：無増悪生存期間が平均で3.6か月延長した Phase III: Progression-Free Survival

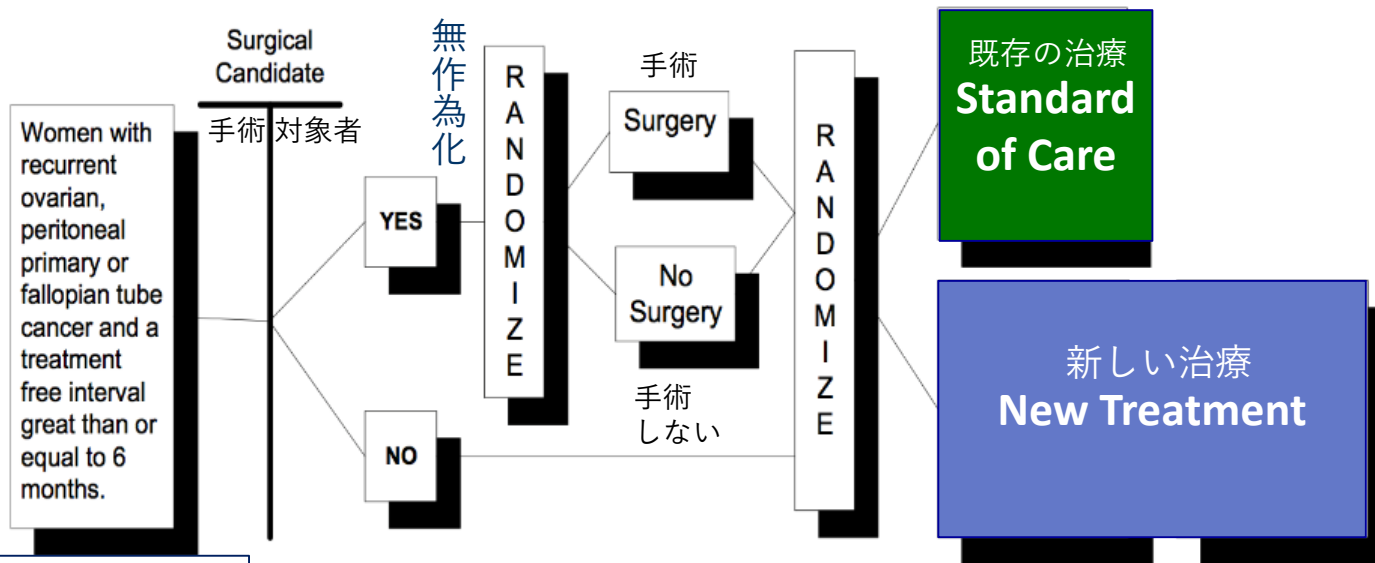


第3相試験：試験名 GOG213

Phase III: GOG 213

試験期間：2007/12/6 – 2011/8/28

Schema: 12/6/07-8/28/11



試験の対象者

- ・再発卵巣・腹膜・卵管癌
- ・前回治療から6ヶ月以上治療していない

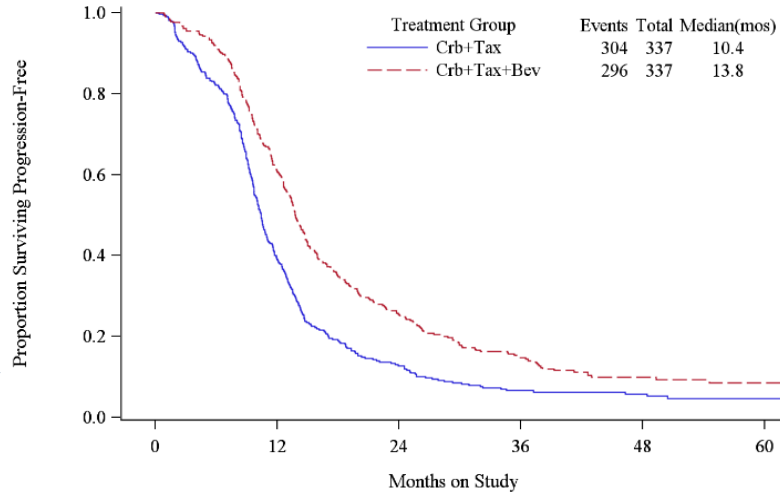
主要評価項目：全生存期間
Primary Endpoint: Overall Survival

GOG 213: Treatment Outcomes

— カルボプラチン+パクリタキセル

----カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ

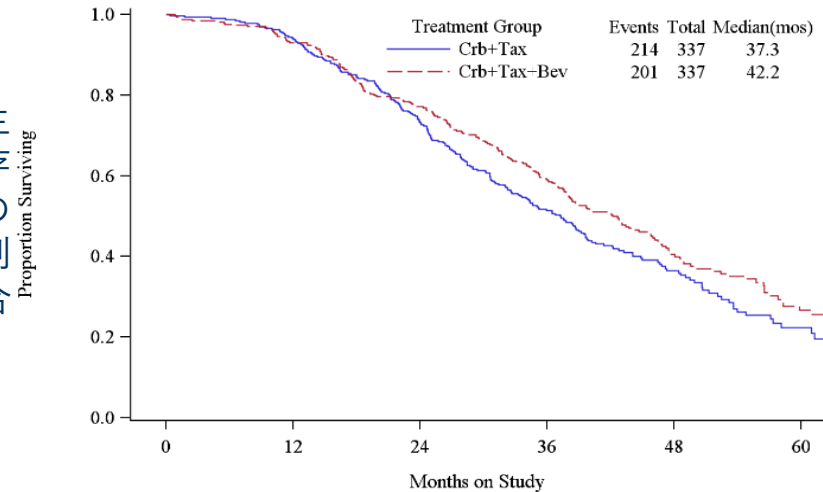
無増悪生存割合



Crb+Tax	337	125	40	20	12	5
Crb+Tax+Bev	337	201	84	46	16	9

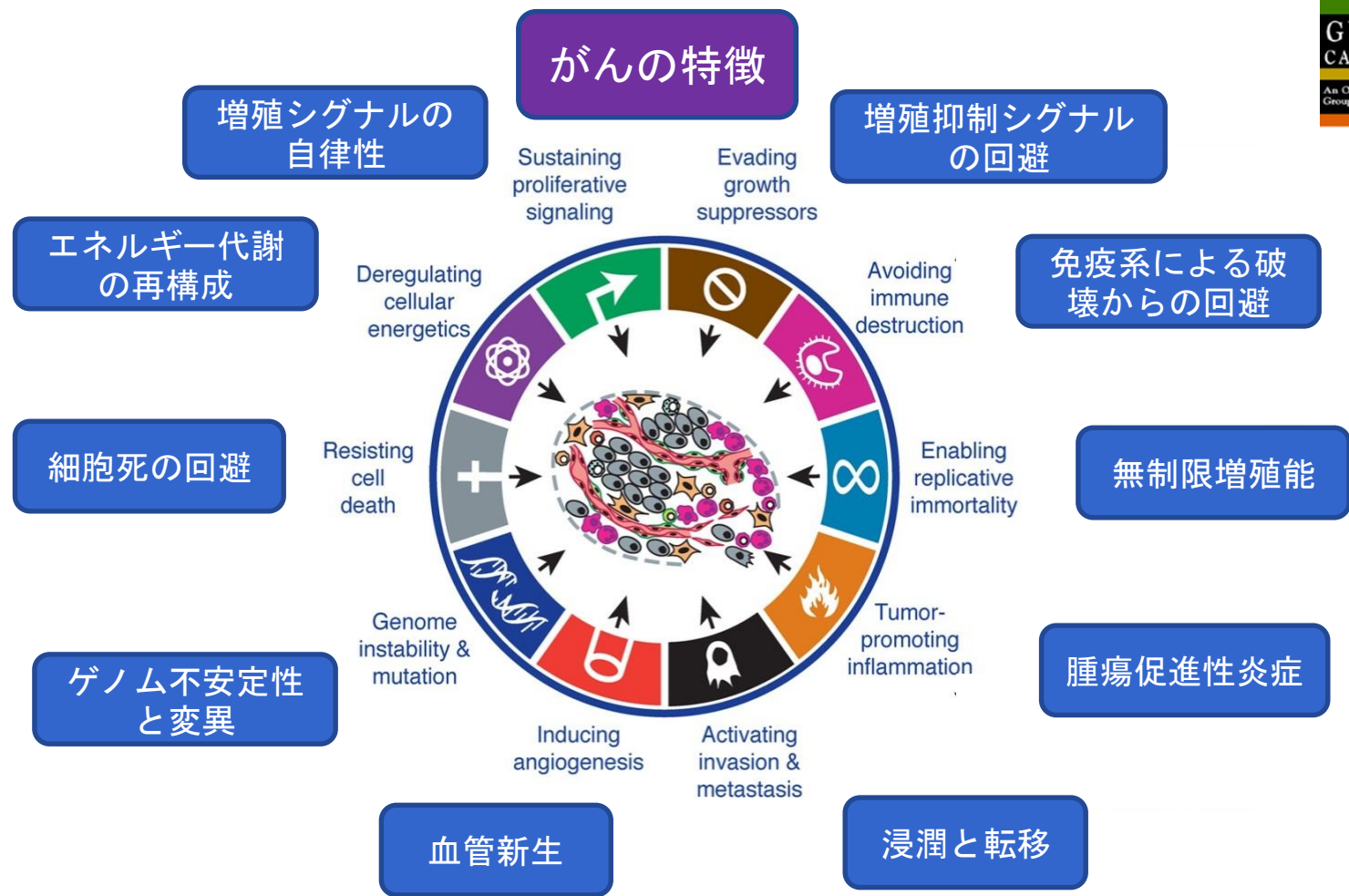
HR_{adj}:0.61 (0.52 – 0.72), P<0.0001

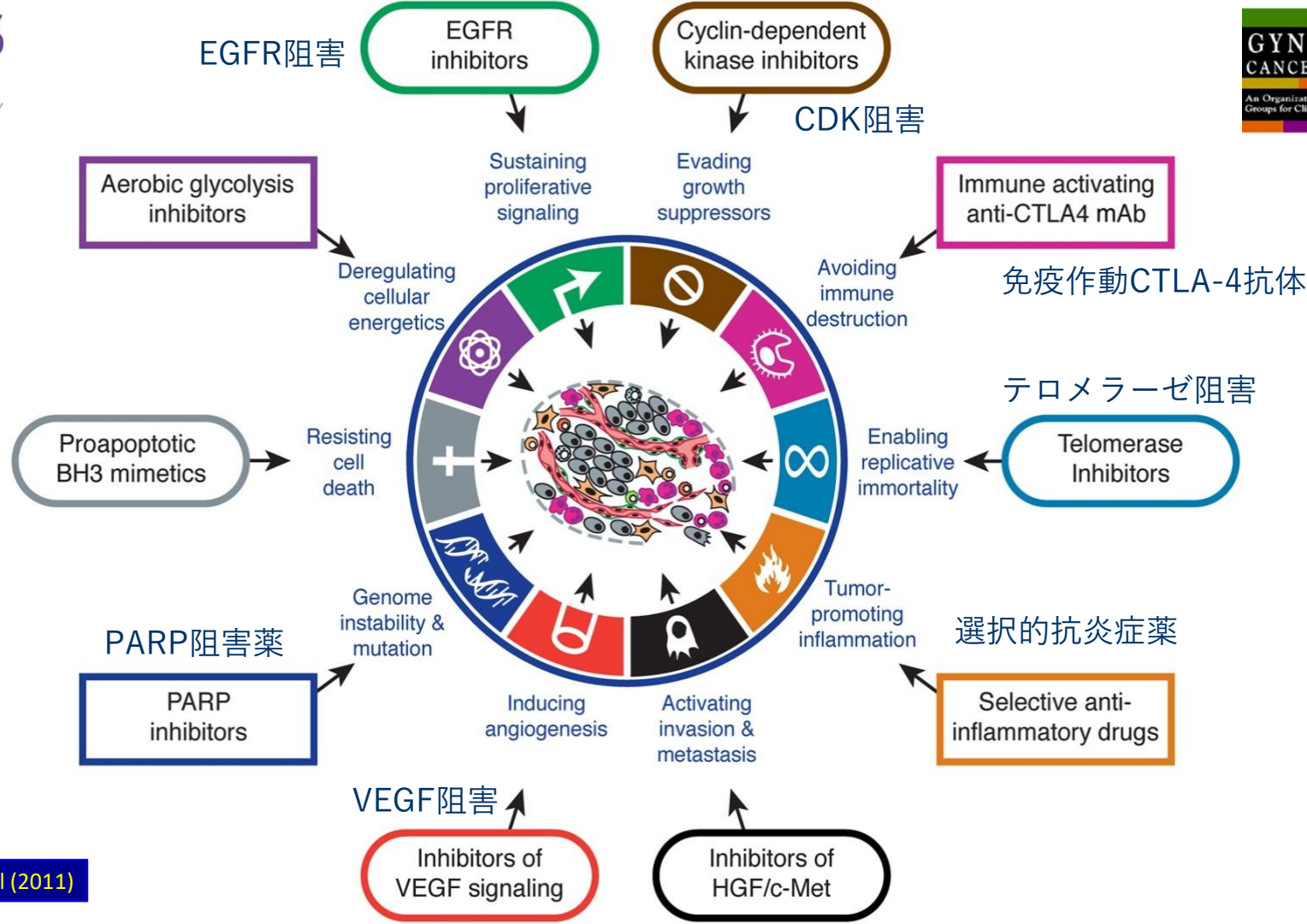
生存割合



Crb+Tax	337	303	234	152	69	18
Crb+Tax+Bev	337	306	253	183	75	28

HR_{adj}:0.823 (0.68 – 0.996), P=0.0447





What to Know About Clinical Trials...

- Participation **voluntary** 自発的な参加
- Clinical trial 臨床試験に必要なもの
 - Sponsor, funding source スポンサーや資金源
 - Purpose 目的
 - Experimental and non-experimental interventions, duration of participation 試験的治療と標準治療参加までの期間
 - Terms of withdrawal (including voluntary) 脱落の条件（任意を含む）
- Potential benefits (societal and direct), risks and alternatives メリット（社会的、直接的な）リスクと代替治療
- Costs and compensation 費用と報酬
- Measures to preserve privacy and confidentiality プライバシーや秘密保持の方法
- Disclosure of new information 新たな情報の開示
- Continuous monitoring of safety/efficacy 安全性と効果に関する継続的なモニタリング

<http://www.hhs.gov/ohrp/>

Comments and Questions I get from Patients about Clinical Trials

臨床試験について、患者さんから聞かれた質問や意見

- “I’m not sick enough for a clinical trial...”
「わたしは、臨床試験を受けるほどの病状ではない…」

Comments and Questions I get from Patients about Clinical Trials

臨床試験について、患者さんから聞かれた質問や意見

- “I’m not sick enough for a clinical trial...”

「わたしは、臨床試験を受けるほどの病状ではない…」

- Actually, if you are sick, you probably won’t qualify for a trial due to restrictions in the eligibility

実際にあなたが元気でなかったとすれば、臨床試験の適格基準のために参加できないだろう

- Performance status, laboratory studies, pre-existing toxicity may impair your ability to tolerate the intended treatment

パフォーマンスステータス、血液検査、すでに生じた副作用などは、目的とする治療に耐えるための体力を損ね兼ねません。

- Clinical trials should be considered while healthy and at every decision point in care

臨床試験は元気な時だけでなく、治療のすべての節目で考慮されるべきである。

Comments and Questions I get from Patients about Clinical Trials

臨床試験について、患者さんから聞かれた質問や意見

- “Which trial is the best?”

「私にとって、どの試験がベストでしょうか？」

Comments and Questions I get from Patients about Clinical Trials

臨床試験について、患者さんから聞かれた質問や意見

- “Which trial is the best?” 「私にとって、どの試験がベストでしょうか？」
 - Since the data are being generated, there is no answer to this question データはありますが、この疑問に対する答えはありません。
 - Often it is decided by availability or what is desired by the patient 治療のしやすさや患者さんからの希望によって決めることが多いです
 - Physicians can provide guidance as to the study calendar, schedule of events, potential toxicities, expectations, etc
担当医は治療日程、起こり得る副作用、治療効果の期待などについて説明してくれます。

Comments and Questions I get from Patients about Clinical Trials

臨床試験について、患者さんから聞かれた質問や意見

- “How are the patients responding on this trial?”

この試験を受けた患者さんの治療は効いていますか？

Comments and Questions I get from Patients about Clinical Trials

臨床試験について、患者さんから聞かれた質問や意見

- “How are the patients responding on this trial?”

この試験を受けた患者さんの治療は効いていますか？

- Since the trial is ongoing and has pre-specified statistics as to what is considered a significant finding, the doctor can't provide accurate information – particularly if the study is being done in more than one setting

- Remember Response Rate = responses/number of patients

試験は進行中であり、統計学的にあらかじめ有意な効果の割合を決めています。
そのため、医師は途中で正確な情報を与えることができません。多くの施設で行われている場合は特にそうです。

思い出してください。 奏効率 = 奏功した人 / 治療を受けた患者数

Comments and Questions I get from Patients about Clinical Trials

臨床試験について、患者さんから聞かれた質問や意見

- “I know the trial is randomized but can I pick the experimental treatment?”

「治療はランダムに選ばれると分かっていますが、試験治療に選んでもらうことはできますか？」

Comments and Questions I get from Patients about Clinical Trials

臨床試験について、患者さんから聞かれた質問や意見

- “I know the trial is randomized but can I pick the experimental treatment?” 「治療はランダムに選ばれると分かっていますが、試験治療に選んでもらうことはできますか？」
 - Short answer is: **NO** できません
 - Remember: the study is being done to determine the safety, tolerance, efficacy of the new drug, either alone or in combination with other [usually] standard of care agents
 - It could be worse, the same or better than existing treatment 忘れないでください。
研究は、新しい治療の安全性・耐容性・効果を確認めているのです
既存の治療よりも悪いのか、同じ程度なのか、またはもっと良いのかは分かりません。

Comments and Questions I get from Patients about Clinical Trials

臨床試験について、患者さんから聞かれた質問や意見

- “If I was your wife, what would you do?”
「もし私があなたの妻なら、どうしますか？」

Comments and Questions I get from Patients about Clinical Trials

臨床試験について、患者さんから聞かれた質問や意見

• “If I was your wife, what would you do?”

「もし私があなたの妻なら、どうしますか？」

– I usually answer...”it would depend if I loved her...”

私はたいていこのように答えます…「私が彼女を愛しているかどうかにかかっています」

– Most investigators will share their bias to clinical

investigation – usually, they believe the study under

consideration is at least as good as what would be offered

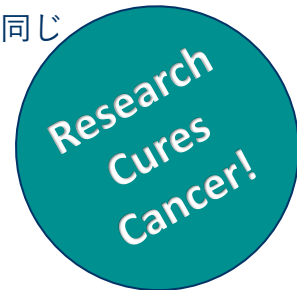
without a trial

多くの研究者は臨床研究に対する考えを伝えます。

たいてい研究者たちは研究治療について少なくとも既存の治療と同じくらい良いものと信じています。

– Many believe in the motto I opened with...

多くの人が私が持つモットーを信じてくれます。



ご清聴ありがとうございました！

Thank You!

rcoleman@mdanderson.org

