

特集 わが国の臨床試験・臨床研究 この10年の進歩

WJOG における 10 年の変化

武田 晃司 (認定特定非営利活動法人西日本がん研究機構)

多施設共同臨床試験グループ

特定非営利活動法人西日本がん研究機構(WJOG: West Japan Oncology Group)は、がんの多施設共同研究を計画および実施する中央機構として設立され、今年で20年目を迎える。設立当初は医師主導臨床研究そのもの、あるいは研究支援体制の構築に賛同した製薬企業の寄付により、おもにデータセンター機能の拡充を図った。臨床研究基盤の確立のための公的資金が投入された時期もあった。

WJOG の活動の大きな節目として、WJTOG3605 の成功は大きな出来事であった。WJOG は、2005 年当時、まだ西日本胸部腫瘍臨床研究機構(WJTOG: West Japan Thoracic Oncology Group)と称していた。大鵬薬品工業株式会社がWJOGに委託、WJOGが実施した医師主導臨床研究である。進行非小細胞肺癌の標準治療のひとつとされていたカルボプラチン+パクリタキセル併用療法に対して、カルボプラチン+TS-1 併用療法の全生存期間における非劣性が証明された¹⁾。

以後、WJOG では製薬会社がWJOGに委託し、WJOGが実施する医師主導臨床研究が主流となる。臨床研究のデザインそのものはWJOGの研究者が責任を持っていること、製薬会社は研究成果を自由に活用できることが資金提供に対する見返りであった。

研究資金の確保

財務状況の変化をみることでWJOGのこの10年の変化を概観したいと思う。図1に示すように、WJOGの活動資金は、おもに製薬企業からの一般寄付と事業収益(臨床研究の受託)となる。2007年から2010年にかけては、前項で説明したWJTOG3605が実施されており、すでに設立当初の製薬企業の寄付のみに依存する体質からは脱していた。2010年は、進行非小細胞肺癌を対象に910名の患者を登録した第Ⅲ相比較試験が開始されて

おり、事業収入が大きくなった²⁾。また、2011年にはWJOGとして初めての医師主導治験であるWJOG6410L(IMPACT)を開始している(表1)。

2011年ごろからは、高血圧の治療薬であるディオバン(一般名 バルサルタン)の医師主導臨床研究にノバルティス日本法人のノバルティスファーマ社の社員が統計解析者として関与した利益相反問題(COI: conflict of interest)、および臨床研究の結果を発表した論文のデータに問題があったとして一連の論文が撤回されたディオバン事件をはじめ、臨床研究における不正行為が大きな問題となった。

日本製薬工業協会は、2011年3月2日に、「企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドラインについて」を早々に提示し、自主規制を強固なものとした³⁾。日本学術会議は、2013年12月20日に、「臨床研究にかかる利益相反(COI)マネジメントの意義と透明性確保について」の提言を公表した⁴⁾。そして、製薬企業の資金提供を受けて実施する医薬品の臨床研究などを「特定臨床研究」と位置付け、モニタリング・監査などを義務付ける「臨床研究法」が、2018年4月1日より施行されるに至っている。

図1に戻るが、製薬企業とWJOGの関係においても透明性ガイドラインが適応され、2011年度以降は4~5年で製薬企業からの一般寄付はほぼなくなってしまった。一方で、臨床研究を医学・薬学の研究、実用化および適正使用の普及に不可欠な産学連携活動であると規程し、製薬企業は医療機関・医療関係者との契約等などに基づき臨床研究を実施するというコンセンサスができあがった。2015年度まで安定して契約に基づいた医師主導臨床研究を実施することが可能であった。2016年度以降は次項で述べる医師主導治験をWJOGは積極的に導入したため、収益は倍増しているが、これはわが国の高額な治験運営費用という問題を含んでいる。

The Last Decade of Challenge in WJOG

Koji Takeda: Authorized non-profit organization West Japan Oncology Group

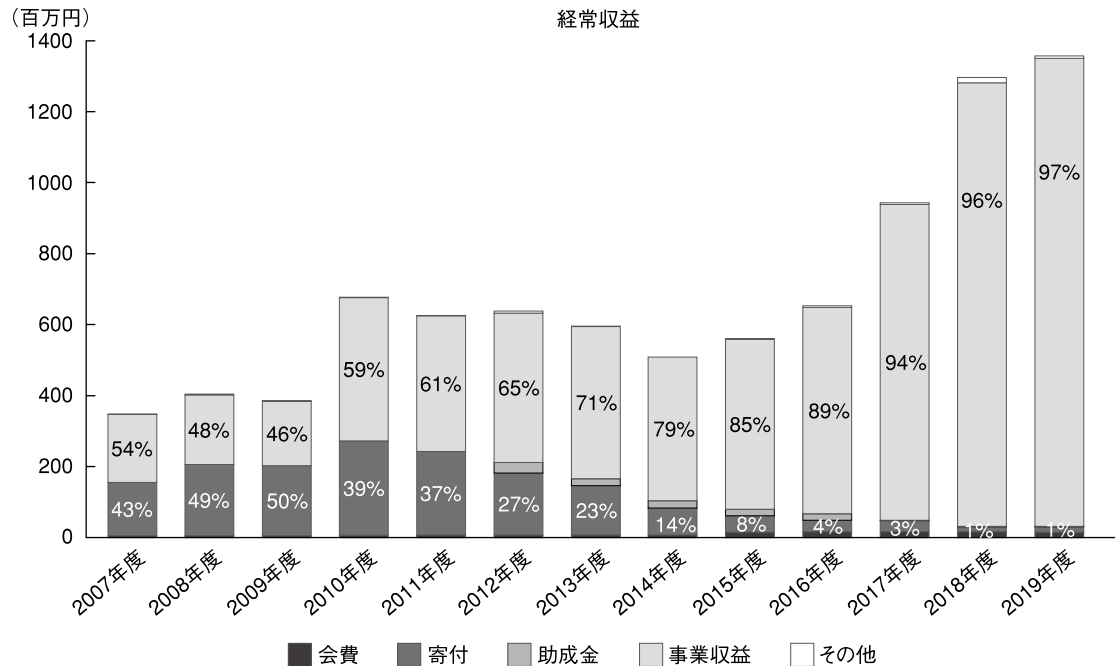


図 1 最近 13 年間 WJOG の経常収益

医師主導治験

2003 年に薬事法が改正され、製薬企業などと同様に医師自ら治験を企画・立案し、治験計画届を提出して治験を実施できるようになった。この治験の準備から管理を医師自ら行うことを医師主導治験というが、多忙な日常臨床の傍らで医師自らが治験管理業務を行うことは不可能である。しかし、開発業務受託機関（CRO）などへの業務委託により、多施設共同医師主導治験の実施も現実的となった。WJOG は、承認薬を用いた医師主導臨床研究を行う多施設共同試験グループであったが、2011 年から治験実施計画書などの作成、プロジェクト管理および経理を担い、複数の CRO へ治験計画届の提出、治験の実施、モニタリングや監査の管理、試験結果を取りまとめた総括報告書の作成などの多種多様の業務を委託して、医師主導治験を実施している（図 2）。

表 1 に示したように、WJOG は 2011 年以降、10 件の医師主導治験を実施している。しかし、2016 年度に 1 件、2017 年度と 2018 年度は 2 件ずつ、そして、2019 年度は 4 件の医師主導治験を立ち上げている。50 例未満の比較的小規模な第 II 相試験が中心であるが、ランダム化を伴う比較第 II 相試験や第 III 相試験も実施している。また、手術療法や放射線治療との集学的治療に関するものもある。WJOG は従来より薬剤開発の late phase に貢献することが特色であったが、医師主導治験においてもそれは引き継がれている。さらに、2020 年度も新たな医師主導治験が 3 件ほど計画されている。

ここ 5 年間は WJOG で実施する臨床研究のなかでも医師主導試験の占める割合が急速に増大している。理由はいくつかあげられるが、最も大きいものは有望な新規抗がん薬が開発されたということである。具体的には分子標的薬（EGFR 阻害薬、CDK4/6 阻害薬）と免疫チェックポイント阻害薬である。研究者はそれらの新規薬剤と既存薬剤との併用療法を模索することになる。多くの場合、新規薬剤は適応外ということで医師主導治験か先進医療制度を用いた臨床研究を考えるが、高額の研究資金に目途がつけば、医師主導治験の実施を選択する。

一方、製薬企業はこれらの有望な新規抗がん薬の適応拡大を目指し、また、より有効な併用療法の開発は喫緊の課題である。自社のみでの開発には資金やリソースの限界があり、研究の委託は最も現実的な選択肢となる。臨床現場のニーズから出た医師主導治験の試験デザインは製薬企業にとっても魅力的であると思われる。治験薬の提供と医師主導治験に係る運営費用を研究者と契約を結ぶことで透明性ガイドラインに沿った資金提供が可能である。医師主導治験の成果は、適応拡大は言うまでもないが、臨床現場へのエビデンス提供についてもその価値は非常に高い。

研究者と製薬企業双方の思惑を結びつけたのが WJOG である。WJOG はもともと既承認薬を用いた医師主導臨床研究を受託研究で行っていたので、医師主導治験は応用問題として対応できた。治験届や安全性情報の管理など法律に基づいた当局報告の業務が膨大にある。治験全

表 1 WJOG で実施している医師主導治験

試験番号	臨床試験登録番号	試験名	治験調整医師	症例数	施設数	治験期間	Status
WJOG6410L	UMIN000006252	非小細胞肺癌完全切除後Ⅱ-Ⅲ期のEGFR変異陽性例に対するシスプラチン+ビノレルビン併用療法を対照としたゲフィチニブの術後補助化学療法のランダム化比較第Ⅲ相試験 (IMPACT)	多田弘人	234	26	2011年9月～2020年12月 (登録: 2015年12月終了)	追跡中
WJOG8815L	UMIN000022076	血漿中 cell free DNA を用いて EGFR T790M 遺伝子変異が確認された EGFR-TKI 既治療非小細胞肺癌患者に対する AZD9291 を用いた非盲検第Ⅱ相試験	中川和彦 高濱隆幸	53	10	2016年9月～2018年12月 (登録: 2017年12月終了)	終了
WJOG9717L	UMIN000030206	EGFR 遺伝子変異陽性非扁平上皮非小細胞肺癌に対する、初回化学療法として Osimertinib+Bevacizumab と Osimertinib のランダム化第Ⅱ相試験	高橋利明 鉦持広知 和久田一茂	120	21	2018年1月～2021年1月 (登録: 2019年7月終了)	追跡中
WJOG9917B	UMIN000030242	HER2 陰性転移性乳癌に対するニボルマブ+ペバシズマブ+バクリタキセル併用療法の第Ⅱ相試験 (NEWBEAT)	高野利実 尾崎由記範	51	8	2018年2月～2020年10月 (登録: 2018年10月終了)	追跡中
WJOG10718L	JapicCTI-184038	PD-L1 高発現非扁平上皮非小細胞肺癌に対するアテゾリズマブ・ペバシズマブ併用臨床第Ⅱ相試験	瀬戸貴司	38	15	2018年8月～2022年1月 (登録: 2019年7月終了)	追跡中
WJOG11218L	JapicCTI-194565	進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+ペメトレキセド+アテゾリズマブ療法とカルボプラチン+ペメトレキセド+アテゾリズマブ+ペバシズマブ療法の多施設共同オープンラベル無作為化第Ⅲ相比較試験	岡本勇 白石祥理	350	35	2019年1月～2024年1月 (登録: 2022年1月終了予定)	登録中
WJOG11418B	JapicCTI-194782	ホルモン受容体陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌に対するニボルマブ+アベマシクリブ+内分泌療法併用の第Ⅱ相試験 (NEWFRAME)	高野利実 増田淳 鶴谷純司	53	11	2019年6月～2021年10月 (登録: 2020年3月早期中止)	追跡中
WJOG11619L	JapicCTI-194840	切除不能根治照射可能未治療Ⅲ期非小細胞肺癌に対するデュルバルマブ (MED14736) と根治的放射線治療併用療法の多施設共同単群第Ⅱ相試験	立原素子	35	12	2019年8月～2022年2月 (登録: 2020年9月終了予定)	登録中
WJOG11719L	JapicCTI-194849	完全切除、病理病期Ⅱ-ⅢA期のEGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対するプラチナ併用療法+アテゾリズマブ術後補助化学療法の有効性および安全性を探索する多施設共同第Ⅱ相試験 (医師主導治験 WJOG11719L)	山本信之 柴木亮太	18	6	2019年8月～2024年1月 (登録: 2022年1月終了予定)	登録中
WJOG12119L	JapicCTI-195069	切除可能 discreteN2 Ⅲ A-B 期非小細胞肺癌に対する導入化学放射線療法に術前術後の免疫療法を加えた Quadruple-modality 治療の有効性と安全性に関する第Ⅱ相試験	光富徹哉 濱田顕 宗淳一	31	10	2020年1月～2024年1月 (登録: 2022年7月終了予定)	登録中

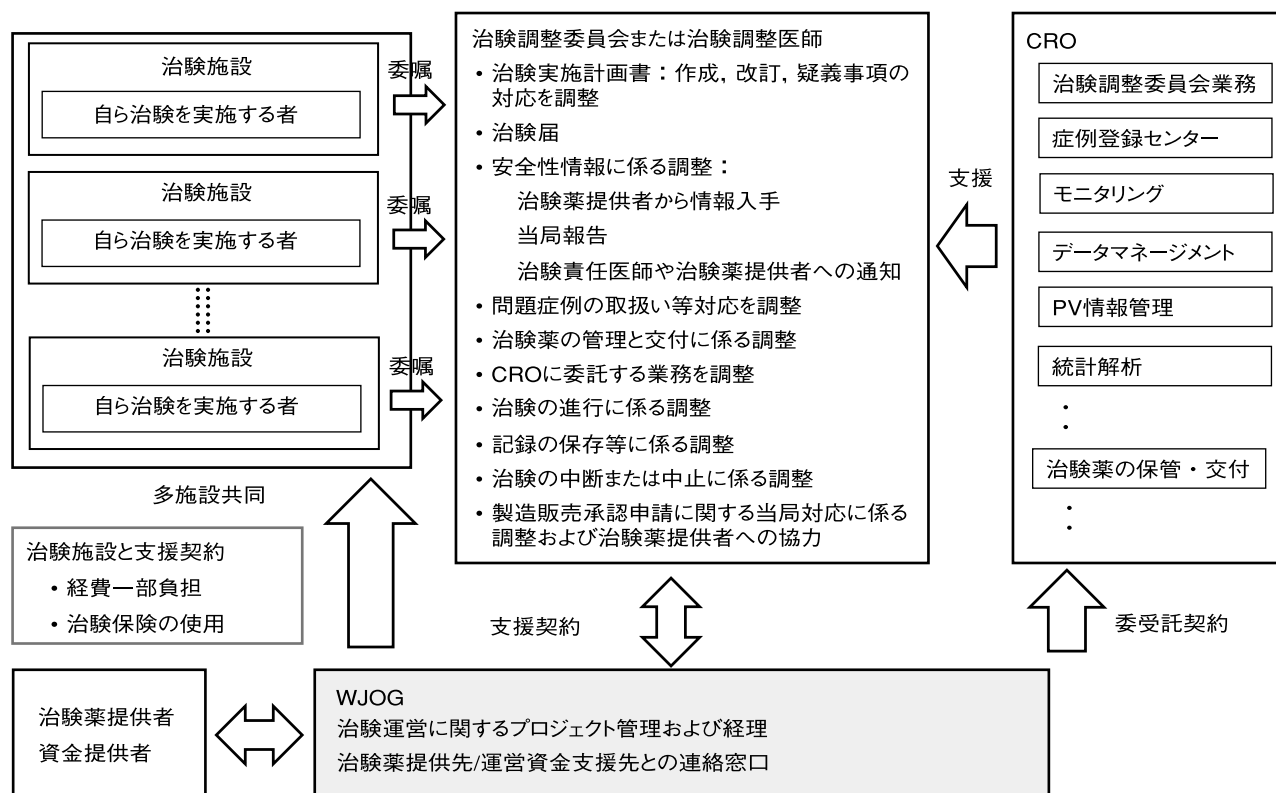


図 2 WJOG 医師主導治験における実施体制

体を見渡せるプロジェクトマネージャーには、治験に関する知識と経験が必要である。WJOG は、現在、製薬企業や CRO で開発業務を経験している 2 名が実際にマネジメントを仕切っている。WJOG はデータセンターを持っているが、オンサイトのモニタリング業務などを実施するには人材が不足している。現状では CRO に業務委託するのが最も合理的であると考えている。図 2 に示した WJOG 医師主導治験の体制であるが、これで固定されているわけではなく、治験の内容や予算などによって柔軟に構築されている。最近では、CRO に委託していた治験調整委員会業務は、プロジェクトマネジメントを行う WJOG が同時にマネジメントするようになっている。

ま と め

WJOG のこの 10 年の変化は、質の高いがんの多施設共同研究を計画および実施する目的に向かって、製薬企業から医師主導治験として臨床研究を受託するというビジネスモデルへの移行であった。研究不正に端を発した規制強化という外圧もあったが、この変化は WJOG の存

在意義そのものをより広く世界にアピールするために必然性があつたのではないかと思う。人類共通の財産であるがん治療のエビデンスを築くために、WJOG は優れた研究アイデアを提案し、研究資金を集め、そして、質の高いデータ収集と解析を行うことが求められる。

文 献

- 1) Okamoto I, Yoshioka H, Morita S, et al. Phase III trial comparing oral S-1 plus carboplatin with paclitaxel plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a West Japan Oncology Group study. J Clin Oncol 2010; 28: 5240-6.
- 2) Seto T, Azuma K, Yamanaka T, et al. Randomized phase III study of continuation maintenance bevacizumab with or without pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: COMPASS (WJOG5610L). J Clin Oncol 2020; 38: 793-803.
- 3) 日本製薬工業協会. 企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドラインについて. <http://www.jpma.or.jp/tomeisei/>
- 4) 日本学術会議. 臨床研究にかかる利益相反 (COI) マネージメントの意義と透明性確保について. <http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-22-t183-1.pdf>