

シンポジウム1 ● がん領域における国際共同試験の進め方

## 抗がん剤の国際共同治験の現状と課題 ——外資系製薬企業の経験より

ノバルティス ファーマ株式会社 オンコロジー臨床開発部

齋藤 裕子 春日 彰朗 藤田 芳江

近年ドラッグラグの解消を目指して、わが国でも国際共同治験に参画する例が増えている。特にがん領域では、2005年11月の「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂により、それ以前は第Ⅱ相試験までの成績で承認申請が可能であったところ、患者数の多い癌腫については承認申請時に第Ⅲ相試験成績の提出が必須となった。これにより、他の疾患領域以上に国際共同治験に参加する例が急増した。

本稿では、われわれが国際共同治験に参加した際にどのような問題点があり、それをどのように乗り越えてきたか、現在、国際共同治験への参加が当然のこととなった状況で、今後わが国が目指すべき方向性はどのようなものかについて、エベロリムス (RAD001) の国際共同開発における経験をもとに述べたい。

### 1 国際共同治験参加を検討した際の議論

エベロリムスは、mTORを標的とするシグナル伝達阻害薬である。海外で第Ⅰ相試験が終わるころ、国内で固形癌を対象とした第Ⅰ相試験を開始した。この国内第Ⅰ相試験により、海外の推奨投与量における安全性および耐容性が確認された。ちょうどそのころ、海外では同治験薬について、腎細胞癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 [RAD001 (Everolimus) Plus Best Supportive Care (BSC) vs BSC Plus Pla-

cebo in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC), After Progression on VEGFr-TKI Therapy; RECORD-1] が開始されようとしていた。対象患者はスニチニブまたはソラフェニブに無効となった腎細胞癌患者であり、エベロリムス vs プラセボの比較試験として実施された [いずれのグループも Best Supportive Care (BSC) を併用] (図1)<sup>1)</sup>。当時、欧米では既承認であったスニチニブ、ソラフェニブいずれの薬剤もわが国では未承認であったが、両薬剤ともに国内でも腎細胞癌に対する開発が進行しており、近い将来必ずわが国でも両剤が承認され広く使用されるようになることが予測された。その際に、これらの薬剤で効果の得られない、もしくは一度効果が得られてもその後無効となってしまった腎細胞癌患者に対する治療薬は存在しないため、わが国も RECORD-1 に参加しなければ、諸外国でエベロリムスが承認された際にまた日本では同薬剤が承認されない状況となり、ドラッグラグが生じてしまう。そのため、本治験に参加することは、日本の腎細胞癌に対する治療薬を諸外国に遅れることなく使用可能とするためには不可欠と判断した。

それではスニチニブまたはソラフェニブによる治療後、疾患の進行 (腫瘍増悪) が認められ、本治験の適格基準を満たす患者は日本にどのくらいいるのか。スニチニブ、ソラフェニブともにわが国では未承認であったため、いずれかの薬剤の使用歴のある

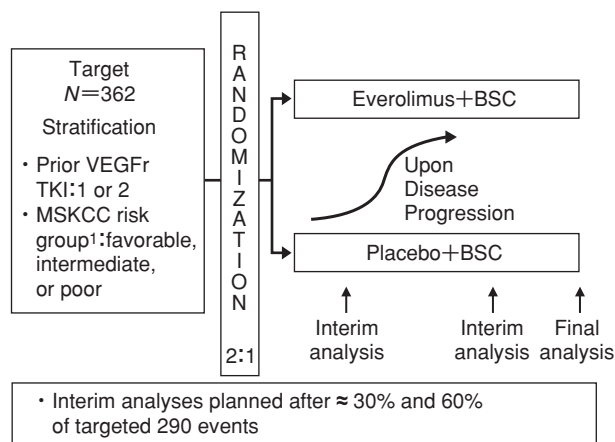


図 1 RECORD-1 の試験デザイン

患者のほとんどは、両薬剤の治験に参加した患者である。このような状況のなか、日本からは何施設で何名の登録が可能か。また、何名の日本人データを集めれば承認が得られるのか。こういったことがわからないところから、手探りで準備を始めることとなった。

日本が RECORD-1 に参加するにあたり、もうひとつ問題点があった。この治験はすでに開始しており、日本は途中から参加することになるため、日本の研究者の意見について、試験実施計画書への反映ができないという状況であったのである。そのため、医療機関の医師や CRC (clinical research coordinator) の方々には、治験に参加するうえで納得のいかないことがあっても、受け入れてもらわざるをえない状況であった。しかし、他剤に無効となった腎細胞癌患者に対して治験治療という選択肢を提供できるという機会だったこともあり、治験参加医療機関の理解・協力が得られたことで、日本からの参加が可能となった。

## 2 治験参加時の問題点

本治験はノバルティスの日本法人が初めて参加する国際共同治験であり、次にあげることはすべて会社（日本法人）として初めての経験であった。

- 音声自動応答システム (IVRS) を用いたランダム割付および薬剤交付
- 臨床検査における海外の中央検査機関 (Central Lab) の利用 (その結果により減量・休薬の判断への影響あり)

- 臨床検査キットの輸入
- 画像検査の中央判定 (医療機関から海外への画像データの直送)
- 疾患進行の判定時にキーオープンし、プラセボ内服患者に対して RAD001 を提供

当時、これらの多くは医療機関にとっても初めてのことが多く、また負担をかけるものであった。しかし、上記したとおり、医療機関の医師や CRC が協力してくれたことにより、治験が実施可能となった。

一方、並行して、国内第 I 相試験で胃癌患者に有効例が認められたことがきっかけとなり、日本国内で胃癌患者を対象とした Proof of Concept 試験 (第 II 相試験) が計画、実行された。そして、この試験の結果を受けて、国際共同第 III 相試験計画が立案され、現在進行中である。これを機に、わが国からもさまざまな癌腫を対象とした国際共同治験への参加が可能となっただけではなく、日本の専門家に国際共同開発におけるポジションを提供することができ、日本からのインプットが可能な状況とすることができた。

また、RECORD-1 試験への参加、実施がうまくいったため、その後グローバル治験への参加がルーチン化し、日米 EU の同時申請、同時承認が可能となった。具体的には、アフィニートール® (エベロリムス) の申請に関しては、RECORD-1 の結果 (図 2)<sup>2)</sup> が良好であったことから、腎細胞癌 (承認申請) では米国より 7 カ月遅れで、また、その後に実施した腓神経内分泌腫瘍 (追加効能申請) に対しては、米国より 1 カ月遅れで申請し、日米 EU が同年に承認を取得することができた。また、タングナ® (ニロチニブ) の de novo CML (追加効能申請) に対しては、米国より 1 カ月遅れで申請し、EU よりも早い時期に承認を取得することができた。

なお、日米 EU 同時申請、同時承認を実現するためにキーポイントとしては、Global submission チームへの日本からの参画および試験結果の Key Message の共有、そして日本とグローバル相互の信頼関係の醸成があげられる。また、日本における承認取得については、PMDA との初回面談などにグローバル責任者が同席することや、審査対応 (照会事項への回答など) については、日本の submission チームにすべてが委ねられ対応時間の短縮を図る (すべて

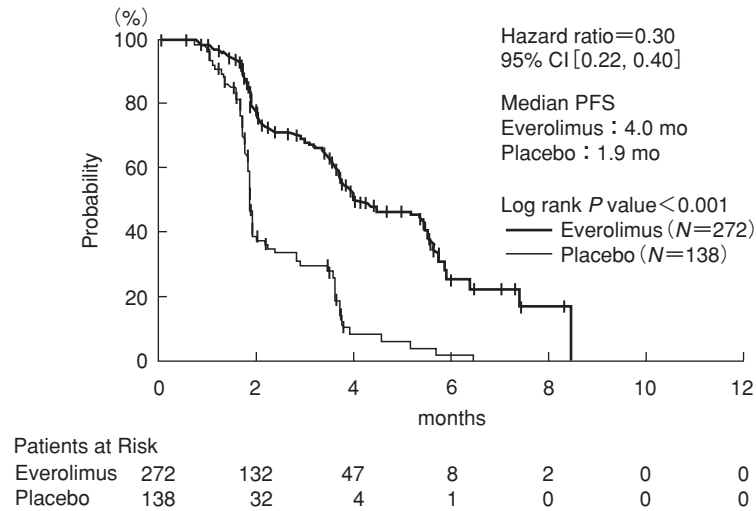


図 2 RECORD-1 試験の結果

Progression-Free Survival by Treatment Central Radiology Review

のドキュメントが英訳されグローバルの了解を得るのではなく、要点のみで了解を得る) ことなどがあげられる。

域でグローバル開発をリードすることがあげられる。

## 文 献

### ま と め

今後グローバル開発において日本が進むべき次のステージは、グローバル開発のパートナーとして、日米 EU 3 極の一員としての対等な責務を果たすことであり、具体的には、社内外にグローバルをリードできる人材を育成することが求められる。また、今後さらに日本が果たすべき役割として、アジア試験をリードすることや胃癌、肝癌など日本の得意領

- 1) Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 454-63.
- 2) Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma : a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008 ; 372 : 449-56.