

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

## 胃癌 + $\alpha$

国立がん研究センター東病院 臨床開発センター  
大津 敦

### はじめに

新薬承認申請を目指した臨床試験（治験）環境は近年大きく変化し、国際共同治験が一般化している。この領域で遅れをとっていたわが国も、規制面での2006年の「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改定や、2007年の文部科学省、厚生労働省、経済産業省の3省合同での「革新的医薬品・医療機器創出のための5ヵ年戦略」策定などにより施設の基盤整備も進み、新薬開発治験環境は大きく改善した。特に、欧米先進国に比べて罹患頻度が高い胃癌や肝細胞癌などで、わが国が中心的立場となりつつある。さらに、第Ⅰ相試験の分野においても海外との時差が消失しつつあり、いわゆるfirst-in-human試験も多数経験しつつある。次のステップとして、第Ⅰ相試験が終了した薬剤を用いた未承認薬の研究者主導試験も計画されるなど、新たな局面を迎えている。

### 1 国際共同治験での実績とそれによる変化

#### 1) 第Ⅲ相試験における実績と変化

上記規制ガイドラインの改定後、消化器癌領域では約30の国際共同治験を経験した。そのなかで登録スピードや試験実施の質において、わが国の実績を十分示している。すなわち、「高い、遅い、質が悪い」と揶揄されたわが国の治験に対する評価は、ほぼ払拭されており、最新の試験では登録スピードや質において欧米を上回っている。この実績をもとに、特に胃癌の第Ⅲ相試験では試験全体で数名が選出さ

れるコアメンバーに4つの試験で選ばれ、試験計画段階から参画している（表1）。すなわち、わが国の意見を大きく反映させることが可能となりつつある。切除不能進行胃癌においては、初回治療の標準が2剤併用（フルオロウラシル＋プラチナ）である日韓などのアジアと3剤併用（フルオロウラシル＋プラチナ＋タキサン）とする欧米での主張のずれがあったが、開発治験でのコントロールアームは2剤併用となり、さらにわが国で二次治療として最も汎用されているパクリタキセル weekly 投与が国際試験の標準として拡がりつつある。

#### 2) 第Ⅰ相試験での変化

われわれの国際治験への参加は第Ⅲ相試験から開始されたが、その中心となるためには早期試験段階からの関与の必要性が痛感されたことから、第Ⅰ相試験へも積極的に取り組んできた。院内の基盤整備を積極的に推進し、海外の研究者ネットワークとの情報交換も進めながら、海外との時差を埋めてきた。表2に示すように、365日24時間グローバル対応ができるような高いレベルの施設整備を行っている。企業側も徐々に当院での実績を評価し、より早い段階でのわが国の第Ⅰ相試験開始を進め、すでにfirst-in-human試験も多数経験している（表3）。すなわち、早期開発試験においての海外との時差は明らかに改善しつつあり、わが国が今後第Ⅲ相試験をリードするうえで大きなアドバンテージになる。また、韓国ソウル大学などとの国際共同第Ⅰ相試験も複数実施し、一部の試験では先行して開始された米

表 1 切除不能進行胃癌に対する第III相国際共同治験

| Line         | Study    | Control arm    | Agent tested | Primary endpoint | 日本からの参加 |
|--------------|----------|----------------|--------------|------------------|---------|
| First        | ToGA     | cape (FU)/cis  | trastuzumab  | OS               | ○       |
|              | LOGiC    | cape/oxa       | lapatinib    | OS               | ×       |
|              | AVAGAST  | cape (FU)/cis  | bevacizumab  | OS               | ◎       |
|              | EXPAND   | cape/cis       | cetuximab    | PFS              | ○       |
|              | REAL-3   | epiru/cape/oxa | panitumumab  | OS               | ×       |
| Second       | TyTAN    | paclitaxel     | lapatinib    | OS               | ◎       |
|              | RAINBOW  | paclitaxel     | ramucirumab  | OS               | ◎       |
|              |          | placebo        | ramucirumab  | OS               | ×       |
| Second/third | GRANITE1 | placebo        | everolimus   | OS               | ◎       |

Cape : カベシタビン, FU : 5-FU, cis : cisplatin, epiru : epirubicin, oxa : oxaliplatin, OS : overall survival, PFS : progression-free survival, ◎コアメンバーとして参加, ○ : 参加, × : 不参加

表 2 世界トップ施設と国内臨床研究施設の違い

| 未承認薬での<br>早期開発 (治験)<br>First in Man 試験                                                                                                                                                                                                                                                                  | 未承認薬での<br>後期開発 (治験)<br>Global P II ~ III                                                                                                                                                    | 既承認薬での<br>早期開発 (治験)<br>国内 P I ~ III                                                                           | 既承認薬での<br>後期開発 (臨床研究)<br>JCOG その他                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Global P I 治験実績</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Global P II ~ III 治験実績</b>                                                                                                                                                               | <b>国内治験実績</b>                                                                                                 | <b>臨床試験実績</b>                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Global GCP に従った治験の実施</li> <li>英文 CRF・EDC 対応</li> <li>Global と直接クエリ対応</li> <li>CRC 完全英語対応</li> <li>PK/PD 実施体制 (MT 配置, 夜間対応など)</li> <li>症例集積速度</li> <li>FDA 監査受け入れ</li> <li>休日・夜間診療体制確保</li> <li>検体採取・保管体制整備</li> <li>治験審査の迅速化</li> <li>IIT の PI 試験実施体制</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Global GCP に従った治験の実施</li> <li>英文 CRF・EDC 対応</li> <li>(日本支社を通じて) Global とのクエリ対応</li> <li>CRC 英語対応 (一部)</li> <li>症例集積速度</li> <li>FDA 監査受け入れ</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>J-GCP に従った治験の実施</li> <li>治験管理室整備・CRC の確保</li> <li>治験審査委員会設置</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>倫理指針に従った臨床研究の実施</li> <li>レジデント・研究補助員などの確保</li> <li>倫理審査委員会設置</li> </ul> |
| <b>Investigator の能力</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Investigator の能力</b>                                                                                                                                                                     | <b>Investigator の能力</b>                                                                                       | <b>Investigator の能力</b>                                                                                        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Global 開発戦略への関与</li> <li>国際学会などでの Key Opinion Leader の実績</li> </ul>                                                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Global ミーティングへの参加</li> <li>国際学会での知名度</li> </ul>                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>国内治験会議などへの参加</li> <li>国内学会での知名度</li> </ul>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>JCOG などへの参加</li> <li>臨床研究への熱意</li> </ul>                                |

国の第 I 相試験を上回るスピードで登録が終了した試験も経験している。当院においては、消化器癌のみならず他領域のがんを中心とした早期開発試験でも、より早い段階の試験に対応できるような院内の協力体制および基盤整備をさらに推進し、国の新薬開発拠点となることを目指している。

## 2 わが国からの開発を目指した取り組み

2006 年の規制ガイドラインの改定以降われわれが目指してきたものは、わが国での第 I 相試験から

開発を行い、わが国がリードしたグローバルな第III相比較試験によって新しいエビデンスを創出することである (図 1)。すでに 2 つの事例で達成しつつある。胃癌に対する mTOR 阻害薬である everolimus および大腸癌に対する新規代謝拮抗剤である TAS102 の開発である。

2002~2005 年にかけて、われわれは EGFR に対するチロシンキナーゼ阻害薬ゲフィチニブおよび抗体薬 EMD72000 などの早期開発試験を行ってきたが、胃癌への効果はみられず、その際のバイオマー

表 3 国立がん研究センター東病院消化内科での第 I 相試験 (2009-2010) : 海外との時相比較

| 海外での時相           |          |           |    |
|------------------|----------|-----------|----|
| 第 I 相試験 (FIM 試験) | 第 II 相試験 | 第 III 相試験 | 合計 |
| 7 (5)            | 15       | 1         | 23 |

FIM : first-in man 試験

カーの検討からシグナル伝達における PI3K-Akt-mTOR 経路の阻害が治療効果の鍵となることが示唆されていた<sup>1)</sup>。その後 2006 年に当院で実施した mTOR 阻害薬の everolimus の第 I 相試験において胃癌症例で PR を得たことから、企業側との話し合いにより胃癌に対する開発に進み、国内での既治療例を対象とした単剤第 II 相試験が実施された<sup>2)</sup>。本試験はその後のグローバル第 III 相試験へ進めるかどうかの客観的な評価が必要であったため、画像判定はすべて海外の専門会社において行っている。その結果、PR 例は得られなかったものの病勢コントロール率 55%、無増悪生存期間 2.7 カ月と第 III 相試験への移行基準を上回ったことから、わが国が中心となって企画し欧米を巻き込んだ第 III 相試験へと展開した。本試験 (GRANITE-1) は、1-2 レジメンが無効となった切除不能進行胃癌を対象としてプラセボをコントロールとし、主要評価項目は全生存期間 (OS) としたデザインで設定され、欧米を含む約 20 カ国が参加して 2009 年に登録が開始され、計画を上回り約 1.5 年で 643 例の登録が終了。まもなく中間解析予定である。

一方、TAS102 は、5-FU と異なる機序を持ち、S-1 などの経口 FU 剤耐性例を想定して国内企業が開発した薬剤である。本剤の第 I 相試験は 1999 年から米国で実施され、5 つの第 I 相試験と胃癌に対する早期第 II 相試験が行われたが、十分な有効性を示せず開発が断念され、その後 2006 年からわが国での再開発が開始されている。国内第 I 相試験は当院を含む 3 施設で行われ、米国での推奨用量が 50 mg/m<sup>2</sup>であったのに対し、わが国では 70 mg/m<sup>2</sup>とより高い用量となっている。さらに登録例の大半を占めた大腸癌症例において高い病勢コントロール率と良好な無増悪生存期間が得られ、特に 60 と 70 mg/m<sup>2</sup>投与例で良好であったこと、毒性も骨髄抑制以外は

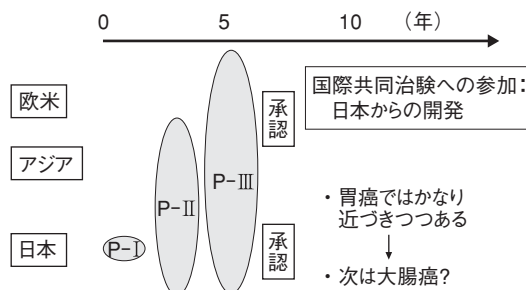


図 1 ガイドライン改正後のシナリオ：われわれが目指している開発

軽微であることなどから、その後大腸癌での国内比較第 II 相試験に進んでいる。本試験は、既存治療がすべて無効となった症例を対象にプラセボとの比較試験で行われ、主要評価項目は OS と設定した。登録は 2009 年から開始され、約 7 カ月で 170 例と異例のスピードで登録が終了。

先日最終解析が行われ、TAS102 群で有意な OS の延長が証明され、2011 年 7 月の日本臨床腫瘍学会 (JSMO) で詳細が発表される予定である。本試験結果は大腸癌薬物療法において世界的に大きなインパクトを与える可能性が高い。現在欧米を巻き込んだ第 III 相比較試験実施に向けて、まず日本での推奨用量である 70 mg/m<sup>2</sup>での feasibility をみるやり直しの第 I 相試験が米国でまもなく開始予定である。また、欧米を巻き込んだ第 III 相試験実施体制も同時に構築中で、2012 年のグローバル第 III 相試験開始を目指している。わが国で開発された薬剤でありながら早期開発試験に失敗し、欧米で臨床のエビデンスが創出されたカペシタビンやオキサリプラチンと逆の形態になるが、推奨用量の日米間差が薬剤反応の人種間差によるものか否か、慎重な見極めも必要となる。

### 3 未承認薬医師主導治験体制を含む新しい早期開発試験体制の構築

従来の国内第 I 相試験の大部分が海外での第 III 相試験実施中あるいは後に開始されていたのに対し、ここ 1~2 年での当院での第 I 相試験では first-in-human など海外との時差はほとんど消失してきている。このような状況の変化により、第 I 相試験終了後の新規抗癌剤を用いた研究者主導臨床試験がわが国でも行える環境が整いつつある。基本的にかん

種別となる第Ⅱ相試験やいわゆる POC 試験をすべて企業主導で進めるのはコストやマンパワーの点で限りがあり、米国では NCI などのサポートを得たりサーチ IND 制度に基づいた試験が多数行われ、新薬開発促進の大きな源泉となっている。前述の TAS102 の開発治験は企業主導治験として行われているが、研究者としては当然胃癌など他のがん種での開発にも興味があるところである。現在、われわれは TAS102 の胃癌に対する第Ⅱ相試験を医師主導治験として行う計画を立て、当局側との調整を行っている。同時に、がん研究開発費による新しい早期開発に関する公費研究班を 2011 年度から組織し、米国でのリサーチ IND 制度を参考にしたわが国での未承認薬研究者主導試験体制の構築を目指している。この体制が構築できれば、新しい革新的な試験が多数実現できる可能性があり、わが国の研究者主導臨床試験を大きく変貌させる可能性がある。さらに、本研究班は非臨床試験やバイオマーカー研究の専門家を交え、将来的にはわが国のアカデミア発の新薬開発体制の構築も目指している。乗り越えなければならない壁はまだ多数あるが、この領域はわが国の体制整備が遅れており、わが国発の新薬開発を進めるうえで必須の分野である。各方面の協力を得て体制整備も積極的に推進していきたい。

## おわりに

すでにわが国の消化器癌領域での国際治験環境は大きく変貌し、次のステップに向けた新しい体制構築に入っている。早期研究者主導臨床試験体制は欧米や韓国などではすでに主要施設で構築されており、わが国での体制整備ができればこの分野も今後国際試験が一般化していくものと推測される。現在の国際化、スピード化の環境下においてもはや一国だけでの新薬開発はありえない。たとえ、わが国の企業やアカデミア発の新薬であっても開発当初から国際的視野に立った開発計画を立案すべきであり、実施に向けた体制の整備は徐々に整いつつある。

## 文 献

- 1) Rojo F, Tabernero J, Ohtsu A, et al. Pharmacodynamic studies of gefitinib in tumor biopsy specimens from patients with advanced gastric carcinoma. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 4309-16.
- 2) Doi T, Muro K, Ohtsu A, et al. Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer. J Clin Oncol 2010 ; 28 : 1904-10.