

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

乳 癌

愛知県がんセンター中央病院 乳腺科

岩田 広 治

1 乳癌における国際共同試験の歴史

日本に新薬が承認されるまでのプロセスは、海外で創薬された薬だけでなく、日本で創薬された薬も、海外での臨床第Ⅲ相試験の結果を踏まえて、国内で再度臨床第Ⅱ相試験を行い、効果と安全性の面で海外第Ⅲ相試験の結果と遜色ない結果を持って承認申請を行っていた。しかし、このような仕組みだと日本の医師にとっては、すでに結果のわかっている薬を日本人特殊論がないかを検証するために第Ⅱ相試験を行うわけで、学問的興味はわからない。このような閉塞感のなかで、約10年前から国際共同試験という新たな戦略が生まれてきた。

乳癌の分野は30年以上前から臨床第Ⅲ相試験によって、多くのエビデンスを作り標準治療を確立してきた。既存の薬剤の有効性も高く、もともと腺癌などと比較して予後が良好な乳癌では、新薬の有効性を示すためには、現在では大規模な臨床試験を計画する必要がある。そのために世界中が協力して国際共同試験を進めていく方向性が明確になってきた。このような日本および世界の潮流のなかで、2002年にはHER2陽性乳癌を対象として、術後trastuzumab投与の有効性を検証するHERA studyが国際共同試験として始まった。日本が参加した癌治療分野での初めての国際共同試験と言える(実は、1999年6月にfulvestrantの国際共同試験が開始されていたが、negative dataで注目されなかった)。

試験結果はすでに多くの方がご存じのように、trastuzumabの1年投与により無再発生存期間を有

意に延長させることが証明され、現在世界中でHER2陽性乳癌の標準治療は抗癌剤+trastuzumabと位置付けられている。日本から138名の登録(愛知県がんセンター中央病院から53名)を行い、日本人のみのデータが全体のデータと同じ傾向にあり、pharmacokinetics(薬理動態:PK)の違いもなく、本試験の結果をそのまま日本人にも適応可能と判断して、大きなドラッグラグなくtrastuzumabは乳癌の術後治療にも適応拡大された。開始前には決して低くなかったハードルを越えて試験が成功した理由は、私の熱い思い(この試験で日本が満足のいく症例数が登録できなかつたら、またドラッグラグの問題で苦しむ)、それを支えた愛知県がんセンター中央病院で根付いていたチーム医療(すべての職種が横断的に繋がる)、参加いただいたすべての患者さんのご協力のおかげであると、今さらながら実感している。

2 現在の治験における国際共同試験

HERA study成功の後、日本には多くの国際共同試験の話が持ち込まれた。PMDAも国際共同試験(第Ⅲ相試験)に日本がある程度の症例数を登録して、その結果で新薬の承認につなげようとする動きを推奨している。しかし、簡単に国際共同試験に参加するといっても、企業としてはさまざまなリスクを伴う場合も多い。そこで、企業側からみた国際共同試験への戦略の3つを示す(表1)。

①日本不参加の国際共同試験(registration study)+

表 1 国際共同試験（企業治験）3つの戦略

	メリット	デメリット
日本不参加の国際共同試験（registration study）+日本独自の第Ⅱ相試験	企業として、大きなリスクを負わなくて済む。	世界との新薬承認にタイムラグが生じる。日本独自の第Ⅱ相試験に科学的興味が少ない。
日本での第Ⅰ相試験（PKと安全性確認試験のみ）→国際共同第Ⅲ相試験への参加	新薬承認のずれが少ない。 新たな試験を計画しなくても良い（コスト面でのメリット）。	計画と登録を極めて迅速に行う必要がある。 第Ⅲ相試験がネガティブデータに終わる危険性。
世界同時並行での第Ⅰ相試験開発→国際共同第Ⅲ相試験への早期参加	国際共同試験への日本人医師の重要な関与を生み出す可能性。	第Ⅰ相試験段階での開発中止。 開発コストの増大。

表 2 日本の大規模臨床試験グループと国際共同試験

グループ名	国際共同試験名	試験治療	対象患者	試験期間
JCOG	なし			
WJOG	なし			
CSPOR	TEAM (N-SAS BC-04)	TAM vs EXE	ER 陽性、閉経後、術後患者	2003～2008
JBCRG	ALLTO	trastuzumab and/or lapatinib	HER2 陽性、術後患者	2007～
JBCRG	SOLE	LET	ER 陽性、閉経後、ホルモン療法を5年間終了した患者	2010～
JBCRG	SUPREMO	胸壁照射	リンパ節転移 1-3 個の患者、あるいは、リンパ節転移が 0 で悪性度の高い患者、または腫瘍径の大きな患者	2007～

TAM：タモキシフェン、EXE：エグセメスタン、LET：レトロゾール

日本独自の第Ⅱ相試験

以前から多く行われてきた戦略であるが、最近では少なくなってきた。最近では lapatinib, eribulin などが、この戦略で承認申請に至っている。

②日本で PK と安全性を確認する第Ⅰ相試験をやって、国際共同試験（第Ⅲ相試験）に参加

この第Ⅰ相試験は本来の第Ⅰ相試験でないのが問題である。その後の国際共同試験に参加することが前提であり、国際共同試験で使用されている用量に決定される必然がある。また、すでに国際共同試験は始まっていることが多く、第Ⅰ相試験を完結されるための時間的な制約も大きい。このようないくつかのハードルはあるが、現在の新薬開発戦略の主流である。denosumab, T-DM1, RAD001 などが、この枠組みで一部承認申請をすでに行い、また他は申請の準備中である。

③新規薬剤に対して世界同時開発で第Ⅰ相試験をやって、国際共同試験に計画段階から参加

第Ⅰ相試験すべての薬剤が、第Ⅲ相に移行するわけではなく、このような開発戦略は企業としてはリスクを伴う。しかし、参加する医師側として、早期開発品に触れ、臨床試験のプロトコル作成の早期

の段階から参画できることは、学問的見地から大変有意義であり、日本のアイデンティティを示すことも可能である。

3 医師主導国際共同試験（表 2）

治験での新薬開発と並行して、医師主導型の国際共同試験も乳癌の分野では多く行われるようになった。現在日本には第Ⅲ相試験を運営できる乳癌の臨床試験グループが4つある。JCOG が最も古く 1990 年ごろから再発乳癌を中心にして試験を行ってきたが、国際共同試験の経験はない。WJOG の乳癌グループは最近立ち上がったばかりであり、まだ実績もない。CSPOR は 2000 年ころから主に術後全身療法を中心にして第Ⅲ相試験を行ってきた。特に N-SASBC-04 study では国際共同試験（TEAM study）に参画して、症例を登録した。医師主導試験としては初めての試みでもあった。また、JBCRG では、Big Group との friendly ship 構築のもと、多くの医師主導国際共同試験への参加の打診があり、すでにいくつかの試験（ALLTO study, SOLE study, SUPREMO）で実際に登録が進んでいる。

4 今後の課題

今後、国際共同試験に積極的な参加をするうえで、最も大きな課題は、登録スピードと登録数である。すでに登録数では東アジア諸国（中国、韓国など）にまったく太刀打ちできない状況になっている。これは、日本の癌医療が均てん化の方向に向かったのに対して、中国・韓国などは集約化の選択をしたからである。均てん化のなかでもネットワークを構築して登録を推進することは可能だと思うが、江戸時代の〇〇藩や、〇〇流といった根底に流れる閉鎖的文化の中ではかなりハードルは高い。

次に、症例数で貢献が難しければ頭脳で貢献を考えることが必要であるが、グローバル会議へ出席した時の日本人の発言は極めて少なく、英語教育の遅れとともに、これからの若手医師の育成が急務であると考えられる。同時に、日本人の得意分野である基礎研究をベースにした translational research (TR) を前面に主張して貢献する道はあると考える。

このような人材育成、オールジャパンでの取り組みができるようになれば、乳癌の国際共同試験においても日本人が主導権をとって、開発を進めていくことも将来は可能になると期待している。