

シンポジウム 2 ● 医師主導治験の実例——承認申請に至った成功例から学ぶ

## 2 卵巣がんに対するベバシズマブ医師主導治験

日本医科大学武蔵小杉病院腫瘍内科

勝 俣 範 之

### 1 卵巣がんに対するベバシズマブ開発の経緯

#### (表 1)

卵巣がんに対するベバシズマブは、臨床第Ⅱ相試験にて、効果が期待され、第Ⅲ相試験が海外で開始されることになった。日本では企業治験として計画されなかったため、わが国初の医師主導国際共同治験として米国 GOG (Gynecologic Oncology Group : 婦人科がん研究グループ) のプロトコール (GOG218) へ参加した。日本からは、44 例を登録。プライマリーエンドポイントである無増悪生存期間 (PFS) で、ベバシズマブ群で、PFS 中央値を 3.8 か月延長した<sup>1)</sup>。この結果をもとに、2012 年 10 月 5 日承認申請され、2013 年 11 月 22 日卵巣がんに対して、ベバシズマブの効能・効果の追加承認がなされた。

GOG218 試験のデザインは、プラセボコントロールの二重盲検ランダム化比較試験である (図 1)。対象は、化学療法歴のないステージⅢまたはⅣの卵巣がんである。arm 1 は標準治療の TC (パクリタキセル+カルボプラチン) 療法 3 週ごとを 6 サイクルを行い、TC 療法の 2 コース目からプラセボを開始し、22 コース目 (15 か月) まで投与した。arm 2 は TC 療法を 3 週ごと 6 コース行い、TC 療法の 2 コース目からベバシズマブ 15 mg/kg を開始し 6 コース目まで投与し、7 コース目から 22 コース目 (15 か月) まではプラセボを投与した。arm 3 は、TC 療法を 6 コース行い、ベバシズマブを 2 コース目から 22 コース目 (15 か月) まで投与した。主要評価項目は

もともとは OS であったが、卵巣がんの臨床試験の主要評価項目で PFS が許容されるようになったのを受けて、途中から PFS に変更になった。副次的評価項目は OS、安全性、QOL であった。2005 年 10 月から 2009 年 6 月まで、1873 人が参加した。PFS は、17.4 か月の時点で arm 1 が 10.3 か月、arm 2 が 11.2 か月 (死亡または進行の HR 0.908,  $P$  値 = 0.16), arm 3 が 14.1 か月 (HR 0.717,  $P$  値 < 0.001) と、ベバシズマブ併用および維持療法で有意に良好であった。OS は、arm 1 で 39.3 か月、arm 2 で 38.7 か月、arm 3 で 39.7 か月と有意差はなかった。

### 2 米国 GOG への参加への経緯

わが国でも JGOG (婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構) や JCOG (Japan Clinical Oncology Group) が婦人科がんの臨床試験を行ってきたが、国際共同試験を行おうという機運がしだいに高まり、2001 年、米国 GOG より国際メンバーとして参加の打診を受け、当時川崎医科大学 (埼玉医科大学国際医療センター) 婦人科の藤原恵一先生を中心にして米国への申請手続きの準備を開始した。参加各施設は、10 施設を選定し、GOG Japan として組織した。GOG Japan は JGOG の付属委員会として組織された。

米国の臨床試験に参加するためには、米国規制当局への諸手続きをまずは行わなければならなかった。すなわち、各参加施設の IRB (倫理審査委員会) を米国規制当局 (OHRP : Office for Human Research Protections) へ登録、FWA (Federalwide

表 1 国内における卵巣がんに対するペバシズマブ開発の経緯

|            |                                                                                                       |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2005       | 米国で GOG-0218 試験の開始                                                                                    |
| 2007.11    | GOG-Japan は医師主導治験として GOG-0218 試験に参加することを決定し、厚生労働省科学研究助成金による公的援助を受けて日本で医師主導治験開始                        |
| 2010.6     | 米国腫瘍学会 (ASCO) にて、GOG-0218 試験の結果公表                                                                     |
| 2010.10    | 「卵巣がん体験者の会 スマイリー」より提出されていたアバスチンの卵巣がん効能追加について、「第 5 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」により、医療上の必要性の基準に該当すると判断される |
| 2010.12    | 厚生労働省から中外製薬に対して開発要請が発出される                                                                             |
| 2011       | 中外製薬と GOG-Japan が医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との申請前相談を実施                                                        |
| 2011.12    | (欧州 (EMA) で初発卵巣がんの効能・効果追加が承認)                                                                         |
| 2012.10    | 中外製薬により効能・効果追加の承認申請<br>(欧州 (EMA) で白金製剤感受性初回再発卵巣がんの効能・効果追加が承認)                                         |
| 2013       | PMDA による GCP 適合性調査 (GOG, NCI, GOG-Japan, 中外製薬で対応)                                                     |
| 2013.11.22 | 「卵巣がん」に対する効能・効果追加の製造販売承認を取得                                                                           |

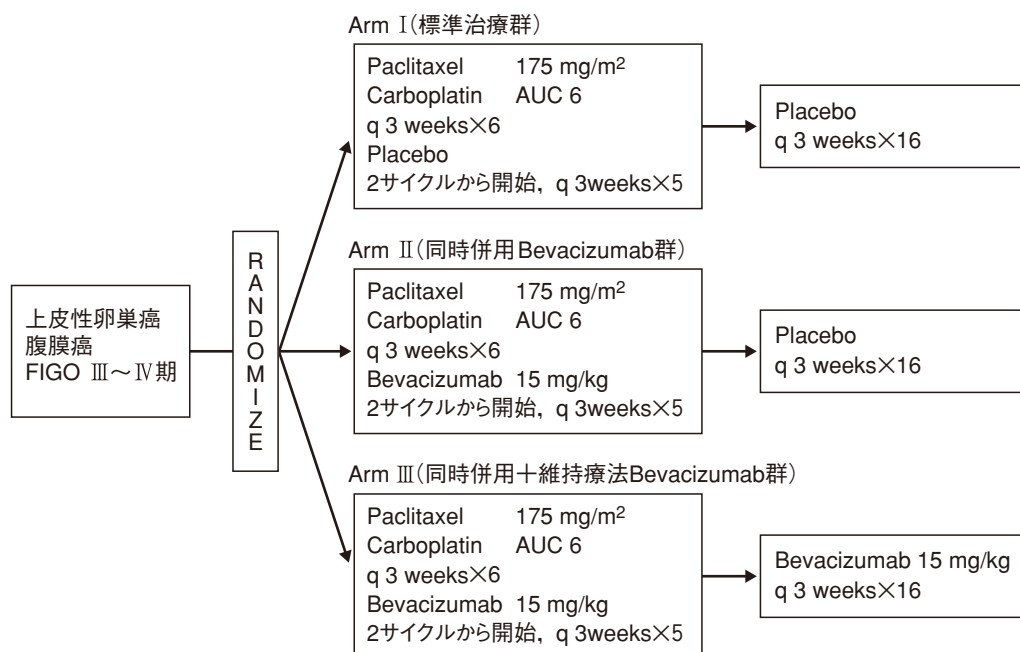


図 1 GOG218 試験デザイン

Assurance) 取得 (施設登録), 各参加施設医師 NCI investigator number の取得, investigator の被験者保護に関する教育記録の提出 (米国 NIH が規定する一定の倫理教育プログラムを受講・承認されなければならない。OHRP ホームページから受講可能である。http://ohrp-ed.od.nih.gov/CBTs/Assurance/login.asp)・conflict of interest 宣誓書の提出を行った。また、米国 GOG へ、がん診療専門医の配置確認証明書、施設長および各科長の承諾書、年間症例数および癌患者登録に関する調査書などの提出を行い、米国 2002 年 1 月に provisional member として

承認された。さらに、GOG の臨床試験へ登録するに際し、プロトコルの日本語版作成、同意説明文書の日本語訳作成を行い、施設 IRB に提出、2003 年 3 月より症例登録を開始した。

### 3 国際共同医師主導治験の開始

進行卵巣がんの治療成績は依然として不良であり、さらなる治療成績向上が望まれている。現在開発中の新しい薬剤のなかで、血管新生阻害薬であるペバシズマブは卵巣がんにも最も期待がされている。ペバシズマブは、大腸がん、非小細胞性肺がんにつ

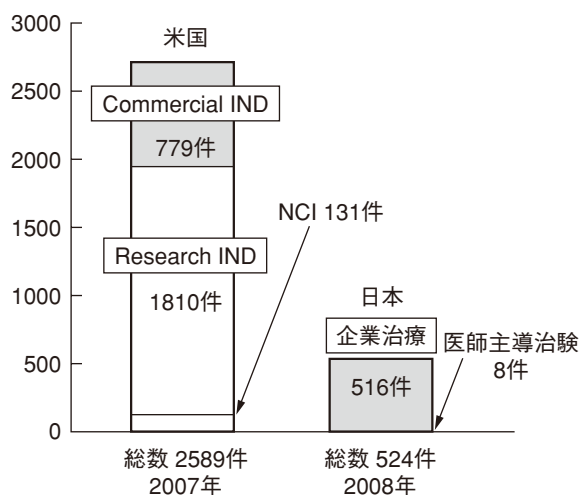


図 2 米国 IND と日本の治験

いては米国等、世界各国で承認されているが、卵巣がんについては患者数が少なく経営的な判断から企業主導の臨床試験は世界いずれにおいても実施されておらず、承認のある国はない現状である。しかし、既治療の治療抵抗性卵巣がんに対しベバシズマブ単剤投与でも高い奏効率が得られていることから、その臨床導入は世界中から求められている。

これまで再発・難治性卵巣がんに対して行われたベバシズマブ単剤投与の第Ⅱ相試験は米国から2つ報告<sup>2,3)</sup>があり、奏効率18% (11/62人)、16% (7/44人)と、ベバシズマブ単剤による奏効率は固形がんのなかで最も高かった。卵巣がんに対するベバシズマブ投与のランダム化第Ⅲ相比較試験として、2005年9月26日より米国GOGにより患者登録が開始されている(図2)。しかし、予定症例集積期間3年である目標症例数2000例にもかかわらず、2006年12月の時点で、221例の登録しか進んでおらず、試験参加がNCIより求められた。日本からも、企業治験で行うことを当初企業に打診したが、企業としては、日本でベバシズマブの卵巣がんに対する治験を行う予定が全くないということであった。今後、GOG218 また、ヨーロッパでも計画されている卵巣がんに対するベバシズマブのランダム化比較試験によって、ベバシズマブの有用性が証明された場合、試験が終了してから、改めて企業治験を開始した場合、他の薬剤と同様5~10年の日本での承認の遅れが予想されるため、医師主導治験として

手続きを行い、GOG218へ参加することとした。

2007年から準備を開始、NCI-CTEPとの治験薬輸入に関する協議、厚生労働省担当部署と治験薬搬送手続きについての協議、米国GOGミーティングに参加し、米国の研究者と国際共同臨床試験をどのように進めていくかについて協議を行った。また、医師主導治験開始に際して、治験審査委員会に提出する書類作成として、GOG218プロトコル(英文)の和訳、説明同意文書(対訳版、意識版)、標準業務手順書(医師主導治験取り扱い規定、治験審査委員会、自ら治験を実施する者、モニタリング、監査、被験者補償、治験薬取扱い、安全性情報取扱い、治験調整医師、効果・安全性評価委員会、治験薬概要書の作成、治験実施計画書の作成、説明同意文書)の作成を行った。その後、企業からの治験薬概要書の提供、企業への監査業務の委託契約、効果安全性評価委員会の設置・依頼、各施設での米国臨床試験に参加するための用件取得・書類提出(治験責任医師、治験分担医師のNCI investigator numberの取得、施設倫理審査委員長・倫理担当官・患者相談担当窓口・CRC・安全性業務担当者の倫理セミナーの受講)、効果安全性評価委員会の業務委託契約、などの作業を9月までに終了、9~10月の期間で、各施設にて、プロトコルの治験審査委員会への提出・承認を得た。平成19(2007)年11月6日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ治験届提出。現在、参加施設システム監査および各施設Kick-off meeting 開始している。今後は、平成19年度12月初旬までに、NCIからの治験薬の搬送テストを実施し、安全に搬送可能であることを確認、各施設のシステム監査・Kick-off meeting 終了、2008年1月5日第1例目登録。2009年8月10日に登録終了した。治験全体として日本から44症例を登録、米国、韓国と合わせて計1873例が登録された。

#### 4 国際共同医師主導治験の問題点と課題

GOG218試験は進行性卵巣がんの初回化学療法におけるベバシズマブの併用療法および維持療法としての有用性を評価するランダム化比較試験として計画したものであり、良い結果が得られれば、日米での公的臨床試験に基づく卵巣がん効能に対する同時期の承認申請・取得が得られることになる。その結

果、卵巣がんに対する治療成績向上への国際貢献に結びつくことになり、また海外とのドラッグラグ解消の糸口となる可能性があり、今後、国際共同臨床試験（治験）を推進させるための基盤整備の充実に貢献できることとなるが、現段階での問題点と今後の課題は多くある。

わが国では平成 15 年（2003 年）の薬事法改正により医師主導治験が可能となったが、煩雑な事務手続き、巨額な費用がかかることが問題となっている。米国の医師主導治験は IND（investigational new drug）とよばれる新薬の承認を得るための臨床試験を、cooperative group の場合は、NCI が行っている（図 1）。米国の IND は commercial IND と research IND とがあり、それぞれ、わが国の企業治験、医師主導治験に相当する。図を見てわかるとおり、米国の IND は、research IND のほうが申請数は多く、研究者（医師）が積極的に新薬治験に関わっているといえる。一方わが国では、企業治験が圧倒的多数を占めている。わが国の研究者（医師）主導治験を活性化するためにも、医師主導治験業務の手続きを効率化、治験業務の迅速化が臨まれるところである。2012 年 GCP 症例の改正<sup>4)</sup>により、これまでは、自ら治験を実施する者として、個人が個別に治験届けを行っていたのが、「治験調整医師代表して治験届けを提出する」ことができるようになり、治験契約書に目標とする症例数の記載は不要とする、治験契約を一元的に行うことを可能とするなど、一部効率化できるようになった。しかし、有害事象報告に関しては、国内外で発症した重篤な有害事象報告を当該治験のみならず、同じ治験薬を使った他の治験で発症した有害事象までも、当局に報告するシステムはまだ効率化されていない。この有害事象報告の煩雑さは、わが国の医師主導治験を遂行するうえで最も非効率で、医師や治験事務局に負担がかかる作業と言える。

GOG218 試験に関しては、NCI が企業（Genentech 社）から薬剤の提供を受け、治験届け、治験薬の管理、SOP 作成などの事務作業はすべて NCI が行っている。プロトコール作成も NCI-FDA が関与しており、研究者のみで立案されているわけではなく、peer review がかかるシステムになっている。また、SAE（重篤有害事象）報告に際しては、施設からの SAE 報告は、WEB 上で行われるようになっており、一度に同時に GOG, NCI, FDA に報告されるシステムになっており、タイムラグが生じないようにしている。データマネージメントは、NCI が認定したデータセンターにて管理される。わが国でも国際共同医師主導治験をより活性化させるためには、こうした米国 cooperative group の効率的な良いシステムを積極的に取り入れることによって、医師主導治験を活性化することができるのではないかとと思われる。

## 文 献

- 1) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 2473-83.
- 2) Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer : a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 5165-71.
- 3) Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 5180-6.
- 4) 薬事法施行規則等の一部を改正する省令（第二条 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部改正）厚生労働省令第 161 号 [http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/symposium/pdf/20130227/20130227\\_point.pdf](http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/symposium/pdf/20130227/20130227_point.pdf)（平成 24 年 12 月 28 日）