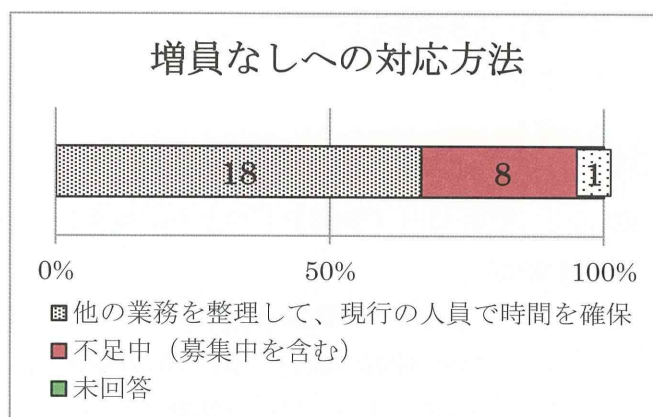


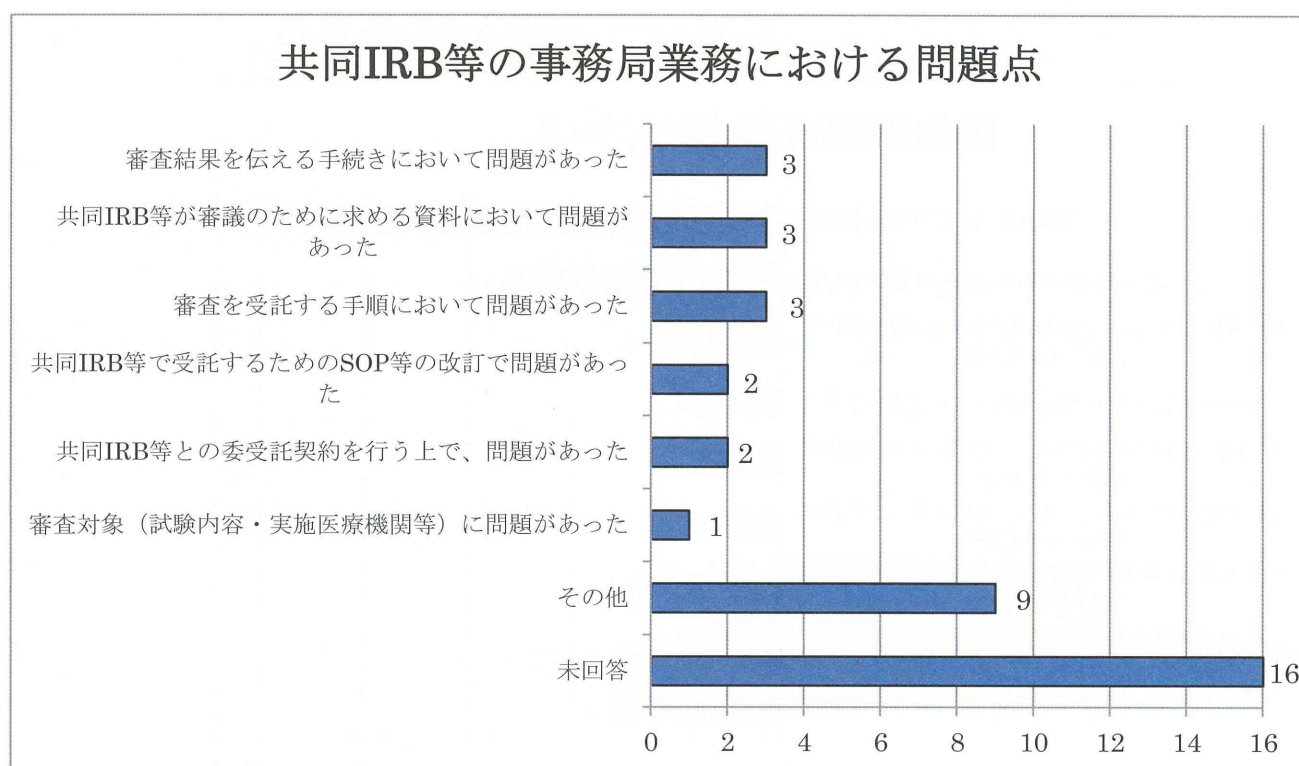
「いいえ」⇒どのように対処しましたか?

n ; 設問 15 で「いいえ」と回答した 27 件



設問 15-4 共同 IRB 等の IRB 事務局業務を行う上での問題点

n ; 設問 3 で「はい」と回答した 35 件



(その他の回答)

- ・ 受託経験が少ないが、上記課題は SOP 対応や事務対応が必要であったものの、現時点で問題とはなっていない。
- ・ SOP の改訂を行った
- ・ 同一母体の施設のため、IRB 事務局業務を行う上では大きな問題はない。
- ・ 同じ審査資料であっても医療機関からの依頼タイミングが異なることで一括審査ができない

(別日の IRB で審査する) ことがある。

- ・ 共同 IRB の利用はほとんどないので現在は問題なし
- ・ 実際に共同 IRB を受託した経験がないため記載できません
- ・ まだ実施例がない
- ・ 特になし
- ・ なし

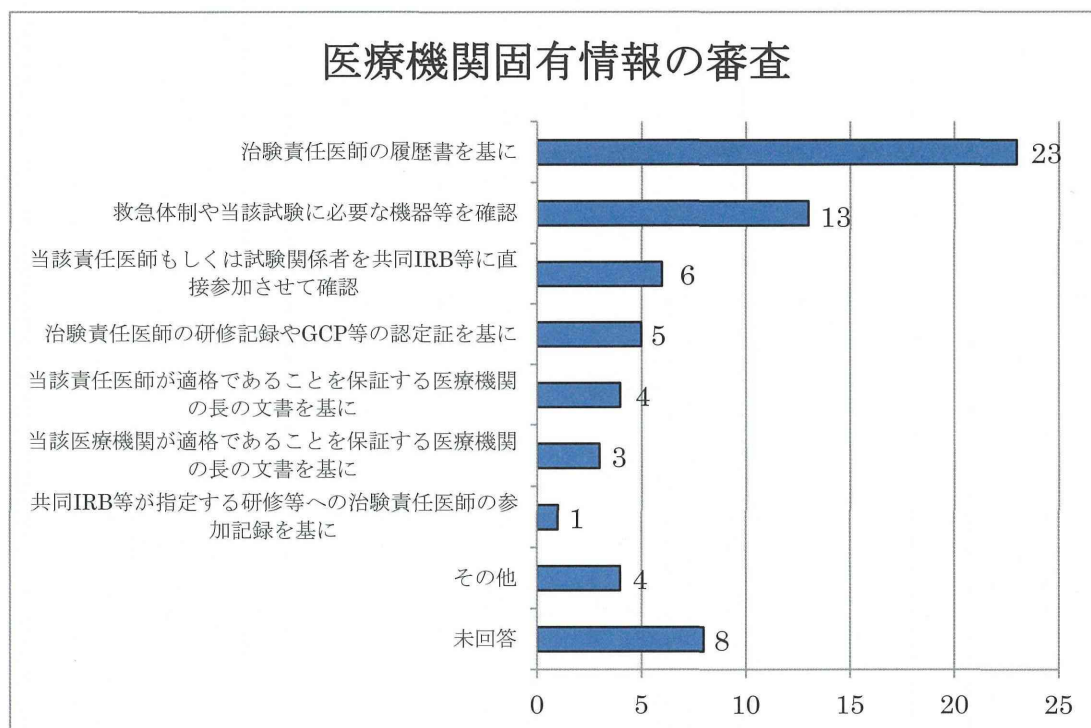
設問 15-5 設問 15-4 の問題をどのように解決したか/解決する予定か

(問題解決)

- ・ 当院と他施設の治験書類提出のスケジュールに違いがあり、ある程度統一させる必要があった。安全性情報の審査、書式 16 を提出する場合、当院では院内書式、医師の見解を添付して提出しているがネットワーク治験においては「見解」を提出してもらうことは基本的に困難。ネットワーク治験に関しては医師の見解は IRB への提出は行わないこととした。
- ・ 未解決 (まだ設置して、実際、動いていない。)

設問 16-1 他の医療機関固有情報をどのように審査したか

n ; 設問 3 で「はい」と回答した 35 件



(その他の回答)

- ・ 当該医療機関の施設概要 (共同 IRB 指定書式)
- ・ ネットワークを構築し、同じ意識で治験を行う医療機関のみで行う
- ・ まだ設置して、実際、動いていない。
- ・ まだ実施例がない

設問 16-2 共同 IRB 等で医療機関固有情報も含め審査をおこなうためには、どのような方法で審査をするのが良いと思うか？

(意見)

- ・ 医療機関の適格性は、当該治験における被験者保護が可能な条件を満たしているか（治験責任医師の要件、設備・体制、救急体制）と共に、責任医師が実施中の SAE 報告や逸脱事項の措置に対する理解が充分であるかも要件になると考えられる。前者については書類及び治験責任医師による治験概要説明時に確認が可能であるが、後者については当院 IRB でも未対応である。今後は IRB での治験概要説明時に治験責任医師へ実施中の被験者保護体制についての質問等を行うこと等の措置が必要と考える。

※現在、院内申請については COI 委員会結果を委員長が確認し、報告する対応を取っているが、他院の場合 COI 委員会が設置されている施設は少なく、また当院でも個人情報の関係等から受託していない。そのためその部分については審査対象外となっている。

- ・ 責任医師の履歴書及び研修記録を基に、当該試験に必要な医薬品・医療機器等を含む実施体制を確認できる IRB 申請資料に基づき、IRB 会議に責任医師を出席させて直接、意見交換を行い、責任医師退席後に IRB 委員の意見交換を踏まえ、全会一致による審査結果を導くこと。
 - ・ 当該責任医師もしくは試験関係者を共同 IRB 等に直接参加させて確認（テレビ電話等も含む）。
 - ・ 責任医師及び事務局担当者の共同 IRB への直接参加
 - ・ 医療機関の長及び依頼者による妥当性の説明文書
 - ・ 医療機関及び責任医師に関する標準的なチェックリストでの評価
 - ・ 医療機関及び責任医師に関するプロトコル特有のチェックリストでの評価
- 以上をもとに審査を行う。
- ・ 患者パネルの提出を求めている。
 - ・ 各施設の関係者に出席を求めることは困難であるため必要事項はすべて書面で確認できるようにしている。
 - ・ IRB への適格な情報提供が必要であるが、その内容については十分検討していかなければならないと思います。

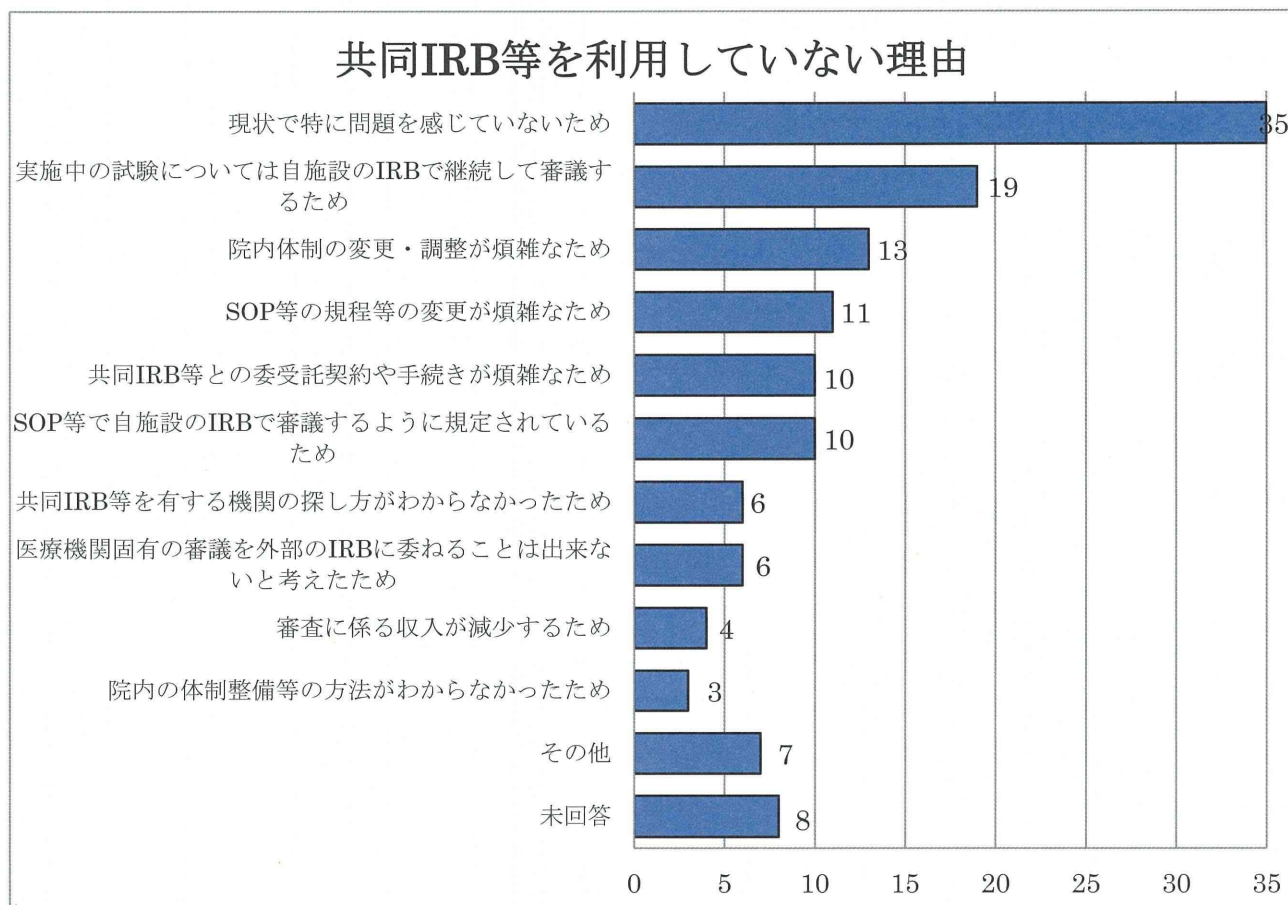
少なくとも実施医療機関の関係者がオブザーバーとしてなんらかの形で出席していることが必要と考えます。

- ・ 特に意見はありません。

共同 IRB 等を利用していない機関への調査

設問 17 利用していない理由

n ; 設問 4 で「いいえ」と回答した 53 件〔複数回答〕



(その他の回答)

- 共同 IRB を利用したほうがよいと判断される場合は利用する
- 受託件数が多く、迅速審査対応等の不安もあるため
- 治験実施内容が把握できなくなるため
- 施設実施治験の内容が把握できないことの懸念
- 手順書の準備はできたが、実績がない
- 組織移行により治験に関する対応が未定のため
- チャンスがあれば利用したいと考えております。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
岡本渉、大津敦	消化器癌の個別化医療 に向けての遺伝子・オ ミックス解析】消化器 がんの遺伝子解析とそ の個別化医療とはどこ までつながってきたか	分子消化器病	10巻4号	P323-327	2013
大津敦	早期探索研究とCRCの 役割 日の丸印のシー ズ開発を目指して 早 期探索臨床試験整備事 業での取り組み わが 国からの新規抗がん剤 開発を目指して	薬理と治療	41巻7号	P628-633	2013

消化器がんの遺伝子解析とその個別化医療とはどこまでつながってきたか

岡本 渉¹⁾²⁾ 大津 敦³⁾⁴⁾

KEY WORDS

遺伝子解析, 個別化治療, 次世代シーケンサー, biomarker-based drug selection

SUMMARY

消化器がん領域においても、ゲノムバイオマーカーの解析が着々と進められており、患者の治療選択に応用されはじめています。次世代シーケンサーは、探索的なゲノム解析への貢献のみならず、biomarker-based drug selectionの実現に向けたクリニカルシーケンスの普及のためにも重要なツールとなることが期待され、基盤整備に向けた取り組みもはじまっています。しかし、遺伝子解析の結果が患者の治療に応用されている事例は、いまだ少ないのが現状であり、真の個別化治療の実現に向け、更なる治療標的の同定とその標的に対応した薬剤の開発、薬剤の治療効果や有害事象を予測するマーカーの確立が求められる。

はじめに

開発される新規抗がん剤の多くが殺細胞性抗がん剤から分子標的薬にシフトするのに伴い、新規治療標的や抗がん剤効果予測マーカーの発見をめざした遺伝子解析に対する重要性の認識が高まり、注目されてきた。さらに、次世代シーケンサーの登場は各種がんゲノム解析に大きく貢献し、がん種別のゲノムのシグネチャー解析や治療標的の探索、治療薬剤の感受性や有害事象の発現を特徴づけるゲノムバイオマーカーの解析などが、着々と進められてきている。本稿では、消化器がん領域において遺伝子解析が患者の治療選択に応用されてきている現状について概説する。

消化器がんにおいても次世代シーケンサーを用いたゲノム解析が進められている

次世代シーケンサーの実用機の登場から5年以上が経過し、がん研究の領域でもゲノムワイドの高精度変異解

1) OKAMOTO Wataru/国立がん研究センター早期・探索臨床研究センタートランスレーショナルリサーチ分野, 2) 国立がん研究センター東病院消化管内科, 3) OHTSU Atsushi/国立がん研究センター早期・探索臨床研究センターセンター長, 4) 国立がん研究センター東病院臨床開発センターセンター長

析が一般的になった。国際がんゲノムコンソーシアム (ICGC) を中心とした各種がんゲノムのカタログづくりも順調に進捗し、新たながん関連遺伝子を探索する取り組みなどが進められている。

胃がん、大腸がん、食道がんにおいては、他がん種にくらべて 1Mb あたりの遺伝子変異の頻度が高く、とくに CpG アイランド領域に非常に高い頻度で遺伝子変異がみられることがわかってきたものの、現時点で見出された遺伝子変異は、現時点で治療開発の対象となりにくい loss of function や unknown function のものが多いのが現状である。そのなかでも、*ERBB3* 遺伝子変異 (胃: 12%, 大腸: 11%)¹¹ や Wnt シグナルの活性化に關与する R-spondin の fusion gene (大腸: 10%)¹² などは治療標的となることが期待され、治療薬開発が待たれる。

胃がんにおいては開発治験段階で IHC や FISH をもとに対象症例が区分されている

胃がんにおいては、古くから human epidermal growth factor receptor 2 (*HER2*) 遺伝子の増幅がみられることが知られており³¹⁻³³、乳がんにおいて *HER2* を標的とした抗 *HER2* ヒト化モノクローナル抗体のトラスツズマブの有効性が示されたことを受け⁶、胃がんにおいても *HER2* 遺伝子増幅または *HER2* 過剰発現が確認された (*HER2* 陽性) 症例に対するトラスツズマブの有効性が検証された (ToGA 試験)⁷。その結果、トラスツズマブは *HER2* 陽性の切除不能進行再発胃がんに対する標準薬剤となり、胃がんに対する分子標的薬開発は加速することが期待されたが、上皮成長因子受容体 (EGFR) を標的とした抗 EGFR 抗体薬のセツキシマブ (Cmab)、パニツムマブ (Pmab) の上乗せ効果を検討した試験^{34,35} や mTOR 阻害薬のエベロリムスの効果を検証した試験¹⁰ は、いずれも negative の結果となってしまった。これらの試験では、バイオマーカーによる患者選択をおこなっていなかったことが問題点としてあげられ、現在の胃がん治療開発においては、IHC や FISH をベースに標的分子のスクリーニングをおこない、対象症例を区分けしておこなわれている。

大腸がんに対する抗 EGFR 抗体療法において *RAS* 遺伝子変異は負の効果予測因子である

切除不能進行大腸がんでは、抗 EGFR 抗体薬が単剤および化学療法との併用で臨床導入されている。当初、腫瘍組織における EGFR の発現量は正の効果予測因子と想定されてきたが、その後の検討で EGFR 陰性の大腸がんでも Cmab の効果が認められる症例が存在するという報告がなされ¹¹、さらに Pmab の上乗せ効果を検証した 2 試験の後解析でも、EGFR の発現と有効性に関連を認めないことが示され^{12,13}。現在では、切除不能進行大腸がんにおける抗 EGFR 抗体薬の効果予測に EGFR 発現は重要ではないと考えられている。

しかし、患者選択をおこなわない場合の抗 EGFR 抗体薬の効果はわずかであり、効果予測マーカーの検討が進められてきた結果、EGFR の下流に位置する *KRAS* 蛋白をコードする遺伝子の変異が抗 EGFR 抗体薬の負の効果予測因子となることが報告された。*KRAS* は、細胞膜の内側に局在する分子量 21 kDa の低分子 GTP 結合蛋白であり、上流シグナルによりグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) が *RAS* と結合した GDP を GTP に交換することで活性化し、GTPase 活性化蛋白 (GAP) と結合し GTP が GDP に加水分解されると不活性型となる。変異型 *RAS* は GAP による GTPase 活性の加速に対して抵抗性をもつため、活性型の GTP 結合型にとどまり、抗 EGFR 抗体薬の効果がみられないことが想定され、実際に進行再発大腸がんの約 40% にみられる *KRAS* codon 12, 13 変異症例では、抗 EGFR 抗体薬に耐性であることが複数の臨床試験の後解析で証明された^{14,15}。一方、進行再発大腸がんにおける *KRAS* 遺伝子変異は、exon 2 の codon 12, 13 以外にも、exon 3 の codon 59, 61, exon 4 の codon 117, 146 にそれぞれ約 5% の頻度で変異がみられる。また、*NRAS* 遺伝子変異も約 3~6% に認められ、*KRAS* 遺伝子変異とは相互排他的で、予後不良因子であることが報告されている¹⁶。近年、切除不能進行大腸がんの 1 次治療に対する FOLFOX + Pmab 療法の効果を検証した 2 つの試験の後解析において、*KRAS* exon2 変異のみを除外した解析より

も、*KRAS* exon 2 に加え *KRAS* exon 3, 4, *NRAS* exon 2, 3, 4 に遺伝子変異を有する患者も除外して解析をおこなうことで、overall survival (OS) の延長効果がより顕著になることがわかり¹⁷⁾、これらの変異も抗 EGFR 抗体薬の負の効果予測因子であることが示された。大腸がんにおいては、今後さらに治療標的や効果予測のために検証しなければならないバイオマーカーが増加することが想定されることから、今後はマルチプレックスに対応したアッセイ系の構築が求められる。

大腸がんでは BRAF を標的とした治療開発が進められている

BRAF は Ras-Raf-MAPK 経路を構成するセリンスレオニンキナーゼである。BRAF 変異は大腸がんの 5~15% に認められるが、散発性 MSI-H 大腸がんにおいては約 40% と高率である。大腸がんにおける BRAF 変異は、90% 以上が codon 600 のバリンからグルタミン酸への変異 (V600E) であり、RAS 変異とは相互排他的関係にあることが知られている。BRAF は EGFR の下流に位置することから、抗 EGFR 抗体薬の負の効果予測因子であることが想定され、それを支持する臨床試験の結果がある一方、抗 EGFR 抗体薬の上乗せ効果が認められるとの結果もあり、一定の見解が得られていないのが現状である。ただし、いずれの試験においても、BRAF 変異症例はきわめて予後不良であることは一貫しており、現在では、BRAF 変異は切除不能大腸がんにおける強い予後不良因子であると認識され¹⁸⁾、個別の治療戦略の開発が重要と考えられている。

BRAFV600E 変異を有する悪性黒色腫に対しては、BRAF 阻害薬単剤で高い奏効率を示し、劇的に予後を改善することが報告されて衝撃を与えた¹⁹⁾。この結果から、同じ変異を有する大腸がんに対しても期待されたが、21 人中 1 人にしか奏効がみられないという予想に反する結果となった²⁰⁾。その後の基礎研究の結果から、BRAFV600E 変異を有する大腸がんにおいては、BRAF 阻害薬の曝露により、EGFR を介して PI3K-AKT 経路が活性化されてしまうことが原因であることが示唆された²¹⁾。この結果をもとに、現在、BRAF 阻害薬+抗

EGFR 抗体薬併用療法、および、BRAF 阻害薬+PI3K 阻害薬併用療法の臨床試験が進行中である。また、大腸がんに対する化学療法としては 3 剤併用療法が一般的であるが、予後不良な BRAF 変異症例に対しては、4 剤併用療法である FOLFOXIRI (5-フルオロウラシル (5-FU) + オキサリプラチン (L-OHP) + イリノテカン塩酸塩 (CPT-11)) + ベバシズマブ療法で良好な成績が報告されている²²⁾。

GIST では c-KIT 遺伝子変異部位により薬剤感受性が異なる

1998 年に、消化管間葉系腫瘍として一括されていた腫瘍のうち、カハール介在細胞 (ICC) を起源とする消化管間質腫瘍 (GIST) では、c-KIT 遺伝子変異を 75~80% に²³⁾、platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRα) 遺伝子変異を 5~10% にもつことが明らかになった²⁴⁾。さらに、もともと Bcr-Abl 融合遺伝子を有する慢性骨髄性白血病に対して治療開発がおこなわれていたイマチニブが c-KIT に対するキナーゼ阻害効果も有することが明らかとなり、転移性 GIST の予後は劇的に改善した。c-KIT 遺伝子変異は、胃原発に多いとされる exon 11 変異 (約 70%) と、小腸原発に多いとされる exon 9 変異 (約 10%) が知られているが、イマチニブにおいては、exon 11 変異の症例で、とくに有効性が高いとされている。現在では、イマチニブのほかに、スニチニブ、レゴラフェニブの有効性が示され、イマチニブ耐性 GIST に対する治療薬として臨床応用されている。イマチニブの耐性として、exon 13, 14, 17, 18 の点突然変異が知られているが、このうち、exon 13, 14 の二次変異に対してはスニチニブの効果が期待できることが報告されており²⁵⁾、耐性後の治療において遺伝子検索をおこなうことにより、治療の個別化が期待される。

Biomarker-based drug selection のためのクリニカルシーケンス導入が試みられている

分子標的治療の進展とともにゲノムバイオマーカーが

増加の一途をたどるなか、他がん種で治療開発が進んでいる標的分子の遺伝子異常が低頻度で見つかるケースがある。こうした症例を対象にした臨床試験の実施や、適応外使用のチャンスを想定し、臓器の枠をこえたゲノムバイオマーカー診断の体制整備が必要である。当院（国立がん研究センター東病院）では、biomarker-based drug selection の実施可能性を検証するため、ABC study（切除不能・進行・再発固形がんに対するがん関連遺伝子変異のプロファイリングと分子標的薬耐性機構の解明のための網羅的体細胞変異検索）を実施している。ABC study は二段階構成になっており、第一段階のクリニカルシーケンスステージ（target sequencing stage：T stage）には、2012年7月の研究開始以来、約1年で170例以上の症例が集積された。T stage では、進行再発固形がん患者の治療前生検検体からゲノムDNAを抽出し、マルチプレックスPCRで増幅した約50遺伝子のHot Spot変異を、次世代シーケンサーで検出する。46遺伝子739変異をカバーする初期型Cancer Panelを用いた93例の解析では、HER2、EGFRやphosphoinositide-3-kinase-catalytic-subunit-alpha（PIK3CA）、BRAFなど既存の分子標的治療の効果と関連が想定される変異が約40%の症例で見出されている。実際、切除不能進行大腸がん患者にHER2遺伝子変異が検出され、標準治療終了後に施設治験審査委員会（IRB）の承認および患者の同意を得たうえで、HER2標的薬を投与した症例も経験した。

次世代シーケンサーを利用したがん遺伝子検査による個別化治療の普及には、検査機関の整備や手法の標準化など課題は多いが、少しずつ現実のものとなってきている。

おわりに

消化器がん領域においては、大腸がんにおけるadenomatous polyposis coli（APC）、KRAS、tumor protein p53（TP53）遺伝子変異や肺がんにおけるKRAS遺伝子変異など、特徴的な遺伝子異常は古くから明らかになっていたものの、これらを標的とする薬剤開発が進んでいない状況にあり、遺伝子解析の結果が患者の治療に

応用されている事例はまだまだ少ないのが現状である。真の個別化治療を達成するためには、更なる治療標的の同定とその標的に対応した薬剤の開発に加え、薬剤の治療効果や有害事象を予測するマーカーを個別に組み合わせた対応が求められるが、その試みははじまったばかりである。



文 献

- 1) Jaiswal BS, Kljavin NM, Stawiski EW *et al* : Oncogenic *ERBB3* mutations in human cancers. *Cancer Cell* **23** : 603-617, 2013
- 2) Seshagiri S, Stawiski EW, Durinck S *et al* : Recurrent R-spondin fusions in colon cancer. *Nature* **488** : 660-664, 2012
- 3) Fukushige S, Matsubara K, Yoshida M *et al* : Localization of a novel v-erbB-related gene, c-erbB-2, on human chromosome 17 and its amplification in a gastric cancer cell line. *Mol Cell Biol* **6** : 955-958, 1986
- 4) Yokota J, Yamamoto T, Miyajima N *et al* : Genetic alterations of the c-erbB-2 oncogene occur frequently in tubular adenocarcinoma of the stomach and are often accompanied by amplification of the v-erbA homologue. *Oncogene* **2** : 283-287, 1988
- 5) Ishikawa T, Kobayashi M, Mai M *et al* : Amplification of the c-erbB-2 (HER-2/neu) gene in gastric cancer cells. Detection by fluorescence in situ hybridization. *Am J Pathol* **151** : 761-768, 1997
- 6) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S *et al* : Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* **344** : 783-792, 2001
- 7) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A *et al* : Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA) : a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* **376** : 687-697, 2010
- 8) Waddell T, Chau I, Cunningham D *et al* : Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3) : a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* **14** : 481-489, 2013
- 9) Lordick F, Kang YK, Chung HC *et al* : Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND) : a

- randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* **14** : 490-499, 2013
- 10) Doi T, Muro K, Boku N *et al* : Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* **28** : 1904-1910, 2010
 - 11) Chung KY, Shia J, Kemeny NE *et al* : Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* **23** : 1803-1810, 2005
 - 12) Peeters M, Cervantes-Ruiperez A, Strickland A *et al* : Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFIRI versus FOLFIRI alone as second-line treatment (tx) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) : Analysis by tumor epidermal growth factor receptor (EGFR) staining. 2010 ASCO Annual Meeting : Abstract #3565, 2010
 - 13) Siena S, Tabernero J, Cunningham D *et al* : Randomized Phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC) : PRIME trial analysis by epidermal growth factor receptor (EGFR) tumor staining. ASCO Annual Meeting : Abstract #3566, 2010
 - 14) Amado RG, Wolf M, Peeters M *et al* : Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **26** : 1626-1634, 2008
 - 15) Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ *et al* : K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* **359** : 1757-1765, 2008
 - 16) Maughan TS, Adams RA, Smith CG *et al* : Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer : results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* **377** : 2103-2114, 2011
 - 17) Douillard JY, Oliner KS, Siena S *et al* : Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* **369** : 1023-1034, 2013
 - 18) Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ : BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* **361** : 98-99, 2009
 - 19) Chapman PB, Hauschild A, Robert C *et al* : Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* **364** : 2507-2516, 2011
 - 20) Kopetz S, Desai J, Chan E *et al* : PLX4032 in metastatic colon cancer patients with mutant BRAF tumors. *J Clin Oncol* **28** (suppl) : 2010 ASCO Annual Meeting Abstract 3534, 2010
 - 21) Prahallad A, Sun C, Huang S *et al* : Unresponsiveness of colon cancer to BRAF (V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature* **483** : 100-103, 2012
 - 22) Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L *et al* : FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*, 2013 [Epub ahead of print]
 - 23) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y *et al* : Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* **279** : 577-580, 1998
 - 24) Hirota S, Ohashi A, Nishida T *et al* : Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* **125** : 660-667, 2003
 - 25) Heinrich MC, Maki RG, Corless CL *et al* : Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* **26** : 5352-5359, 2008

おかもと・わたる

岡本 渉 国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター
トランスレーショナルリサーチ分野 医員, 国立がん
研究センター東病院消化管内科 医員

東京都生まれ。
専門はトランスレーショナルリサーチ, 消化器がん薬物療法。
研究テーマはゲノムバイオマーカー探索・実用化, 消化器がん
治療・新薬開発。

●セッション2 / 早期探索研究とCRCの役割—日の丸印のシーズ開発を目指して

早期探索臨床試験整備事業での取り組み

—わが国からの新規抗がん剤開発を目指して

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

わが国の新薬承認の遅れは社会問題にまでなってきた。抗がん剤の大幅な輸入超過、ドラッグラグ、臨床研究レベルの国際的地位の大幅下落など、ネガティブな言葉も各所で報じられてきた。消化器がん薬物療法を専門とする筆者にとっても、2000年前後からの多数の新規抗がん剤承認の遅れは、眼前の日本人がん患者さんへ有効新薬を提供できないもどかしさと、日本での臨床研究の地盤沈下を大いに反省し、2005年前後から解決へ向けた方向転換を試みてきた。創薬技術の大幅な進歩と、グローバル開発試験の一般化による迅速化・大規模化に対応するために、臨床試験基盤整備や国内研究者の意識改革に努めてきた。その後、2011年に厚労省から打ち出された「早期探索的臨床試験整備事業」に当センターが選定され事業費を得たことから、わが国からの新薬開発を目指して早期開発試験の基盤整備を急ピッチで進めている。

ドラッグラグ解消への取り組み

わが国でのドラッグラグ発生原因はすでに多くの論述があるが、最大の原因は日本での開発治験着手の遅れであることは論を待たない。2006年の規制ガイドライン改正により、抗がん剤領域でも第Ⅲ相比較試験結果が要求され、国際治験への積極的な参加が厚労省・文科省の施策として打ち出されたことから、われわれも積極的に国際治験への参加を進めてきた。初期の段階では第Ⅲ相試験に途中から参加する形式が多かったが、徐々にわが国で高頻度である胃がんなどを中心に、国際治験のコアメンバーとして参加できるようになってきた。すでにわが国で

も国際治験は一般化し、登録スピードや試験実施の質も世界でトップクラスであり、第Ⅲ相試験ではグローバル開発の一翼を担えるレベルとなっている。このような取り組みで近年の消化器がん領域での新薬承認の遅れはほぼ消失しつつある。しかし、一方でグローバル開発を日本がリードしていくには、より早期の段階から開発試験に関与する必要性を痛感し、また、わが国のがん医療中心施設として当院の果たすべき使命もあり、より早期の開発試験に積極的に取り組んできた。その結果、当院での開発治験・第Ⅰ相試験登録数は近年飛躍的に増加している(図1)。さらに、真の意味での第Ⅰ相試験であるfirst-in-human(FIH)試験を目指し、CRC、DMなどを含めた支援部門の強化とともに、事務部門、検査、画像診断、病理などの施設内全部門の協力体制を構築した(表1)。

このようななかで、当院を中心とした第Ⅰ相試験から、大腸癌に対する国内比較第Ⅱ相試験で有意な生存延長を証明し、日本が主導となって欧米を巻き込んだ第Ⅲ相試験へ進んでいるTAS102のような事例も経験している¹⁾。すなわち、第Ⅰ相試験での開発着手が遅れなければ、わが国主導での国際治験を展開する道筋はほぼ完成されつつある。しかし、本剤は最初に米国でFIH試験や早期開発試験が行われながら成功せず、わが国で再開発が行われた経緯があり、FIH試験からの開発ではない点に問題がある。

わが国での早期開発試験体制整備の必要性

米国FDAで過去10年に承認された、科学的に新規な医薬品の源は、大手製薬企業よりも、アカデミアやいわゆるベンチャー企業の方が多数を占める状

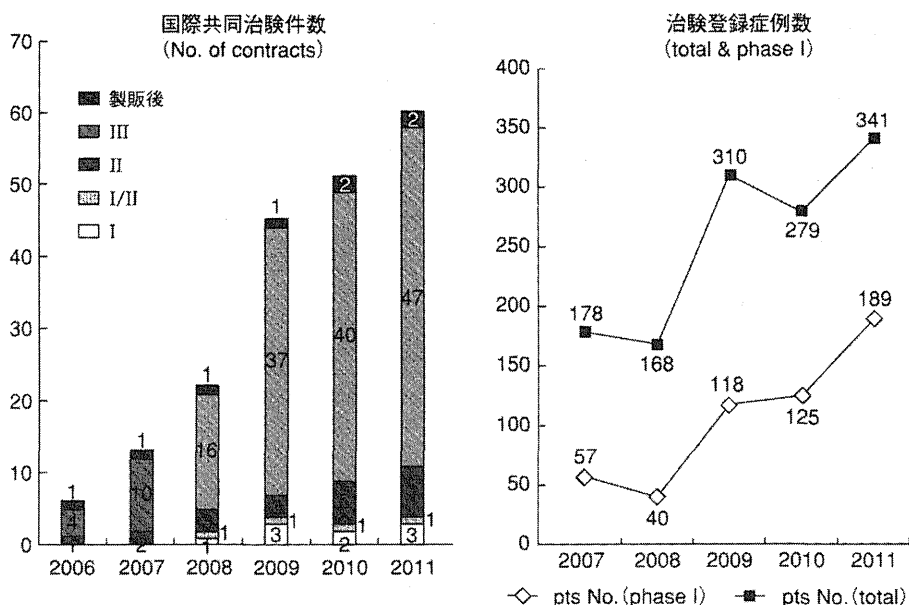


図1 国立がん研究センター東病院での治験実績

表1 First-in-human 試験への施設内整備

	未承認薬での 早期開発(治験) First in Man 試験	未承認薬での 後期開発(治験) Global P II~III	既承認薬での 早期開発(治験) 国内P I~III	既承認薬での 後期開発(臨床研究) 臨床試験グループ
施設	世界TOP施設	Global 治験施設	国内治験施設	臨床研究施設
施設に求められる実績・能力	Global P I 治験実績 ・ Global GCP に従った治験の実施 ・ 英文 CRF・EDC 対応 ・ Global と直接クエリ対応 ・ CRC 完全英語対応 ・ PK/PD 実施体制 (MT 配置, 夜間対応など) ・ 症例集積速度 ・ FDA 監査受け入れ ・ 休日・夜間診療体制確保 ・ 検体採取・保管体制整備 ・ 治験審査の迅速化 ・ IIT の P I 試験実施体制	Global P II~III 治験実績 ・ Global GCP に従った治験の実施 ・ 英文 CRF・EDC 対応 ・ (日本支社を通じて) Global とのクエリ対応 ・ CRC 英語対応(一部) ・ 症例集積速度 ・ FDA 監査受け入れ	国内治験実績 ・ J-GCP に従った治験の実施 ・ 治験管理室整備・CRC の確保 ・ 治験審査委員会設置	臨床試験実績 ・ 倫理指針に従った臨床研究の実施 ・ レジデント・研究補助員などの確保 ・ 倫理審査委員会設置
	Investigator の能力 ・ Global 開発戦略への関与 ・ 国際学会などでの Key Opinion Leader の実績	Investigator の能力 ・ Global ミーティングへの参加 ・ 国際学会での知名度	Investigator の能力 ・ 国内治験会議などへの参加 ・ 国内学会での知名度	Investigator の能力 ・ JCOG などへの参加 ・ 臨床研究への熱意

況に変化している²⁾。わが国の基礎研究レベルは高く、最近でも ALK や RET など新たな標的分子を発見し、mogalitinumab や trametinib など、国内アカデミア研究者が大きく貢献した成功事例も散見される。すなわち、アカデミア基礎研究から実用化に進

む径路の確立が重要であり、そのためには産官学連携の推進とともに、国内の非臨床試験から早期臨床試験に至る、いわゆる「死の谷」を克服するための公的な支援が重要である。米国では National Cancer Institute (NCI) がその役割を果たしており、多くの

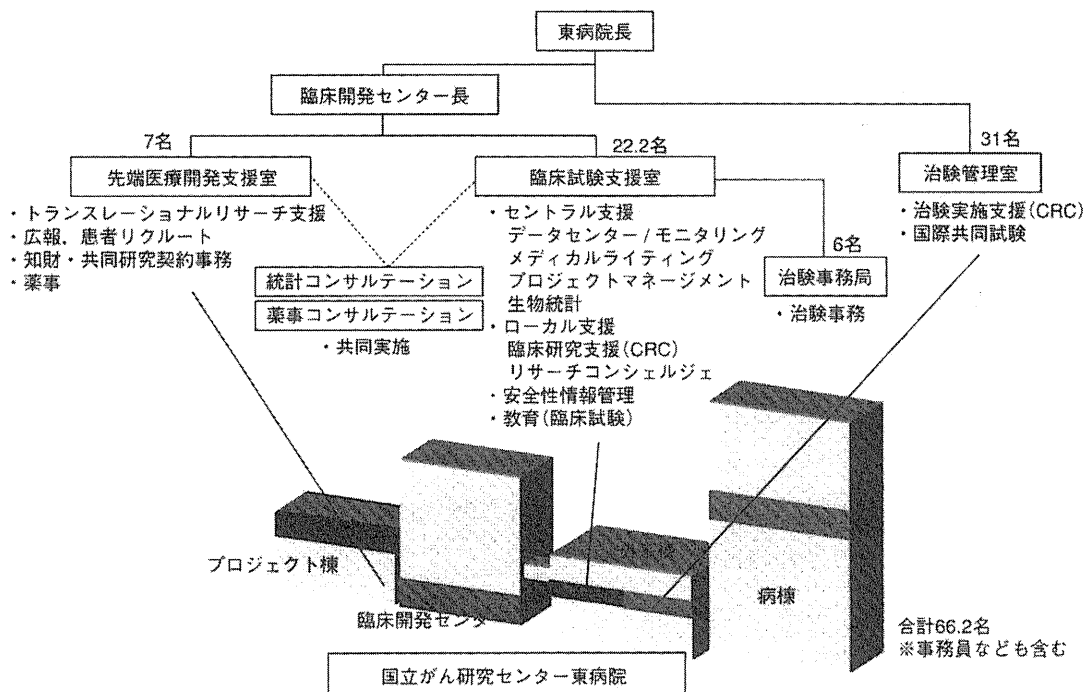


図2 国立がん研究センター東病院の臨床研究支援体制 (2012)

開発試験の経済的・薬事的部分のサポートを行っている。わが国では文科省の「橋渡し研究整備事業」が2006年に開始され、さらに2011年に厚労省から「早期探索的臨床試験拠点整備事業」が打ち出され、わが国からの新薬開発に向けた積極的な拠点整備が進みつつある。当センターは本整備事業のがん領域で選定され、事業費・研究費の支援を受け、世界の新薬開発拠点を目指して国立がん研究センター全部門の協力を得ながら体制整備を進めている。

早期探索臨床試験拠点整備事業での取り組み

本整備事業の目的は、主に日本発の革新的な医薬品・医療機器を創出するために、わが国の基礎研究成果（シーズ）による薬物・機器について、世界に先駆けてヒトに初めて投与・使用する臨床試験の実施体制を構築し、日本が世界初の承認国または開発段階が、世界でもっとも進んでいる状況をより多く創出することである。そのための方策としてわれわれは、①First-in-human (FIH) 試験の実施、②未承認薬医師主導治験 (IIT) の実施、③バイオマーカー確立などのTR研究推進の三つのミッションを掲げ、国立がん研究センター全体および関連施設の協力の下でその体制基盤を構築してきた。具体的には、薬

事、知財、生物統計、臨床薬理専門家、プロジェクトマネージャー、データマネージャー、CRA、CRC、TR研究者、広報・監査担当者などの人材を柏・築地両キャンパスで計25名の常勤職員と若干名の非常勤職員を採用し、先進的なFIH試験のサポートおよびIITのセントラル機能構築およびTR研究の基盤整備を行った。柏キャンパスでのサポート体制を図2に示す。

2011年12月より東病院・臨床開発センター、中央病院、研究所の主要メンバーによる運営会議を定期開催し、すでに両病院で内科全科の協力でphase Iチームを形成。臨床試験に携わる全職員を対象とした臨床試験方法論やGCPに関する教育プログラムや世界標準の薬事承認を目指した開発を進めるためTRプロジェクトカンファレンスを開始 (表2)。本年9月に「早期探索臨床研究センター」として国立がん研究センター内の正式部門として発足。また、英文名称をExploratory Oncology Research & Clinical Trial Center (NCC-EPOC) と決定している。以下、それぞれのミッションごとに現状を記載する。

1) FIH試験の取り組み

新しい開発シーズから医薬品として臨床試験に至る経路はさまざまである。すなわち、FIH試験の段

表2 施設内の開発体制構築

開発試験支援体制整備 ・臨床試験支援室 (DC 機能)、先端医療開発支援室の設置 ・TR 研究分野の設置 医師向けの教育体制整備 ・GCP 勉強会 ・がん臨床試験セミナー、研究倫理セミナー etc 早期探索臨床研究運営会議 ・院内関連部署担当者による調整 TR プロジェクトカンファレンスの実施 ・臨床・基礎研究者、支援担当者の参加 ターゲットシーケンス解析による個別化治療体制の構築 検査科での ISO, CAPS 取得準備 病院・臨床開発センター一体となって開発試験へ取り組む意識改革
--

階では、大手・ベンチャー企業による治験、医師主導治験などさまざまな形態が混在する。また、大手企業の FIH 試験では人種間差や対象疾患などへの考慮から、欧米とアジア地域で同時期に複数試験を開始する事例も多い。

本整備事業の最大の主旨は、国内企業であっても海外で FIH 試験を行う事態を是正し、わが国でも多数の FIH 試験を行うための環境を整備することにある。現在のグローバルな治験環境においてそれを実現するには、世界基準での FIH 試験実施のための基盤整備が必須である。われわれは、多数の国内外製薬企業の第 I 相試験の経験や、外資系大手製薬企業による施設監査、海外先端施設の視察などを通してそのための基盤整備を構築してきた。世界基準での FIH 試験を行うには、365 日 24 時間グローバル対応を行えるよう研究者や CRC などの英語対応を含めた個々の高い能力とともに、事務部門や検査、画像診断、病理など施設全体としての協力体制が必須である。幸い国立がん研究センターでは国内でもっとも第 I 相試験の経験値が高く、phase I チーム形成や施設全体での運営委員会の設置などにより、すでに両病院で年間 5~6 本の FIH 試験が実施され、一部は海外施設との国際共同治験として行われている (表 3)。しかし、海外トップ施設と比べ、いわゆる first-in-class の薬剤での実施は少なく、その実施を目指すには後述する IIT 実施体制や非臨床試験・コンパニオン診断薬開発など、TR 研究レベルをもう一段階レベルアップする必要がある。

2) IIT への取り組み

NCC-EPOC では薬事、生物統計、CRA、DM、監査などの医師主導治験実施のためのセントラル機能を構築し、IIT を開始している。現時点までの進捗は、1 試験開始し、さらに 2012 年度内に 6 試験の開始が予定され現在 IRB 審査中である (表 4)。

最初に開始した TAS102 の第 II 相試験は、大腸がんでグローバル第 III 相試験が展開中である本剤の胃がんへの有効性を探る試験である。本試験は 2012 年 3 月に登録を開始し、同年 12 月で目標症例 28 例の登録を終了しているが、当院を含む国内 6 施設で実施し、本試験を通して IIT の多施設共同試験体制を形成し、いわゆる Academic Research Organization (ARO) の構築を目指している。また、2012 年 2 月に築地キャンパスの研究所で発見された肺がん RET 融合遺伝子³⁾ に対する IIT を計画し、研究所と臨床開発センターの共同で、コンパニオン診断法を開発し企業への受け渡しを完了。PMDA 相談も終了して、まもなく RET 阻害剤の第 II 相試験を 5 施設共同で行う予定である。RET 融合遺伝子の発現は、肺がん全体の 1% に過ぎず、大規模なスクリーニングが必要であることから、国内約 100 施設のネットワーク体制を構築し、陽性例を IIT 参加施設へ紹介いただくシステムを構築し、2013 年 1 月からスクリーニングを開始する予定である。これらの試験を通してアカデミアからのシーズ・コンパニオン診断薬開発と、企業への受け渡しの諸問題を解決するとともに、PMDA とも個別化治療時代の薬事

表3 国立がん研究センターでのfirst-in-human試験

薬剤	First in Man試験の詳細	治験開始	ステータス
抗Integrin抗体(企業：外資)	日・独のParallel phase I試験	2011	登録終了
C-MET阻害剤(企業：国内)	日本単独のPhase I(治験)	2011	登録終了
GBS-01(東病院)	東病院主導の単施設での臨床試験	2011	登録終了
ヒト化抗CD20抗体製剤(企業：国内)	日本単独のPhase I(治験)	2011	治験終了
がんペプチドワクチン(企業：外資)	日本単独のPhase I(治験)	2011	登録中
がんペプチドワクチン(企業：国内)	日本単独のPhase I(治験)	2011	登録中
抗HB-EGF抗体(企業・国内)	日・米のParallel phase I(治験) First-in-class	2012	登録中
FU modulator(企業・国内)	日本単独のPhase I(治験) First-in-class	2012	登録中
PIMキナーゼ阻害剤(企業：外資)	日・英のParallel phase I(治験)	2012	登録中
がんペプチドワクチン(企業：国内)	日本単独のPhase I(治験)	2012	登録中

表4 実施・計画中の未承認薬を用いた医師主導治験・研究者主導試験

EPOC No	薬剤	対象	Phase	IRB承認	治験届け	登録開始 登録終了	経費
1201	TAS102	胃癌	II	2012/01	2012/02	2012/03 2013/01	厚生科研費
1202	olaparib + eriblin	乳癌	Ib	2012/11	2012/12	2013/01	厚生科研費
1203	GBS-01	膵癌	II	2012/12	2013/01	2013/03	厚生科研費
1204	ペプチドワクチン	小児	I	2012/12	2013/01	2013/03	厚生科研費
1301	Vandetanib	肺癌(RET)	II	2013/01	2013/02	2013/04	厚生科研費
1205	sulfasarazine	胃癌	I	2013/02	—	2013/04	がん研究開発費
1302	regorafenib	GIST	EAP	2013/05	2013/05	2013/06	がん研究開発費
1303	BKM102	食道癌	II	2013/05	2013/05	2013/06	企業研究費
1304	HSP105ワクチン	食道・大腸癌	I	2013/06	—	2013/07	共同研究(企業)
1305	GC33	胃癌	II	?			企業研究費
1306	TDM-1 + S-1	胃癌(adj)	Ib	?			企業研究費

太字はすでに登録開始した試験

規制に関する協議を開始している。さらに他の試験では海外のIITグループとの共同試験体制を構築し、開発試験の国際化・迅速化を図る予定である。

3) TR研究の取り組み

ポストゲノム時代を迎え、多くのdriver geneや治療標的分子の発見に伴い分子標的薬を中心とした個別化治療体制が現実的なものとなりつつある。ま

た、膨大な開発治験データの集積から、開発成功の鍵は早期開発段階までのバイオマーカーの確立と proof of concept の確立であることは明白である。海外先進施設と競争して世界の早期開発拠点を目指すためには、早期臨床試験と同時並行で行われる TR 研究基盤を整備し付加価値をつける必要がある。NCC-EPOC では前述の RET コンパニオン診断薬開発とともに肺、胃・大腸がんでの大規模なゲノム解析をすでに開始。柏キャンパスでは、ターゲットシーケンス解析に基づいた個別化治療体制 (ABC-study) も開始した。これらの TR 研究支援のため、先端医療開発支援室を設置し、知財、各種契約担当者、リサーチコンシェルジェなどを配置して研究促進を図っている。

今後の取り組み予定

来年度からは本格的に国内の開発拠点として、アカデミア・ベンチャー企業からの開発支援体制を構築する予定で、そのための HP 作成やシンポジウム

開催など広報活動を拡張する。米国 NCI への人材派遣も開始し、NCI との共同研究開発体制構築にも着手。同時に 5 年間の整備事業期限終了後の自立に向けて、企業からの資金供出による IIT 体制やデータセンターの NPO 化なども検討開始する予定である。世界トップレベルの新薬開発拠点構築に向けての取り組みは、CRC, CRA, DM などのハイレベルでのサポートなしには達成できない。今後も多方面からのご支援を広くお願いする次第である。

文 献

- 1) Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, Nishina T, Komatsu Y, Baba H, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(10): 993-1001.
- 2) Kneller R. The importance of new companies for drug discovery: origins of a decade of new drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9(11): 867-82.
- 3) Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T, et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med* 2012; 18(3): 375-7.

IV. 資 料

資 料

1. 医師主導治験の運営・実施に関する課題
－最近の話題提供を中心に－
株式会社CTD 代表取締役社長 小林史明
(H25年9月30日 第2回渡邊班 班会議での講演より)
2. 早期医師主導治験の現状について
健常成人を対象とした臨床第1相試験を経験して
浜松医科大学医学部薬理学講座教授 梅村和夫
(H25年12月6日 第3回渡邊班 班会議での講演より)
3. 臨床研究・治験に関する教育の実態と e-learning
東京大学大学院医学系研究科臨床研究システム学講座特任准教授 小出大介
(H26年2月21日 第4回渡邊班 班会議での講演より)

医師主導治験の運営・実施に関する課題

—最近の話題提供を中心に—

株式会社CTD 小林 史明

【研究費・契約】

- 研究採択時の研究費の減額。特に悩ましいのは継続年度の減額
 - 既に治験が開始されている中で実施方法、体制の見直しを余儀なくされることもあり。CROモニターを減員して、医療機関からモニターを出す対応をとった治験もある。
- 医療機関への研究費(科研費)の配分方法
 - 実施医療機関への研究費の配分方法に関して、研究計画時以降に施設追加された場合、研究分担者とするか、あるいは委託費として支払う場合も出てきた。ただし、後者の場合、初年度のみ対応とし、継続年度は研究分担者に追加する場合もある。
- 治験保険の複数年契約の可否
 - 某社が厚労省経由で会計検査院に確認した結果、
 - 補償保険の保険金について、長期契約の場合には、補助金適正化法の観点から、単年度毎の保険料分割払とすることが望ましい。但し、研究費助成金の給付が想定される期間(3年間など)の保険料全額を初年度経費とすることも否定しない。
 - 上記扱いは、補償保険の特性に鑑みて認めるものであり、物品一般について適用されるものではない。
 - との回答を得ており、複数年契約、保険料一括払いも許容されていますが、厚労省に現在確認すると「1年契約、1年ごと支払い」との回答が出てくるようです。確認先にもよるのかもしれませんが、治験の実施には影響ありませんが。
- CROの選定、
選定、契約締結を急ぎたいが、
 - 契約時期が遅れると資料、SOPの作成が遅れることがある。
 - 医療機関の規定によっては、入札が必要になる場合もある。

1

【副作用報告義務期間と対応者】

自ら治験を実施した者による治験副作用等報告について(薬食審査発 0515 第9号、平成25年5月15日)

ウ 報告義務期間の取扱い

(ア) 自ら治験を実施した者が行う治験副作用等報告の報告義務期間は、原則、治験計画届書の初回提出日から、終了届書又は中止届書あるいは開発中止届書を提出するまでの期間とする。ただし、以下の場合を適用する。

- ① 自ら治験を実施した者が行う治験がすべて終了し、終了届書又は中止届書を提出した後、当該成分における承認申請が引き続き行われる場合は、薬剤提供者(承認申請者を含む)が承認を取得するまであるいは開発中止届書を提出するまで、薬剤提供者(承認申請者を含む)が当該成分の治験副作用等報告を行うこととする。
- ② 自ら治験を実施した者が行う治験がすべて終了し、終了届書又は中止届書を提出した後、同一成分による治験を引き続き行う場合は、次に提出する治験計画届書を届出するまでの期間は、緊急報告の報告を留保することができる。この場合において、留保期間中に収集した副作用・感染症症例等の報告は、緊急報告の対象とはしない。
ただし、次に提出する治験計画届書の治験実施計画書や治験薬概要書等に留保期間中に収集した情報を反映させること。

PhaseIを実施する場合で、研究代表者(公的研究費獲得者)とPhaseIの自ら治験を実施する者が異なる場合がある。PhaseIの報告義務者は自らさん。

PhaseIIは、研究代表者が治験調整医師となり多施設共同治験を実施する。この場合、PhaseIとPhaseIIで自らさんが変更になる場合がある(PhaseIの自らさんがPhaseIIに参加しない場合)。

上記②の留保期間中の副作用等情報の収集・管理をどのように行うのかも考えておかなければならない。

↓

研究代表者は、PhaseI時点から情報管理を行っているはずですが、この留保期間の存在を認識する必要がある。

2