

第10回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム

「次のステップへ：日本及びアジアからのグローバル開発：イントロダクション」

過去5年のサマリー：  
グローバル試験に参加するだけの時代は終わったか？

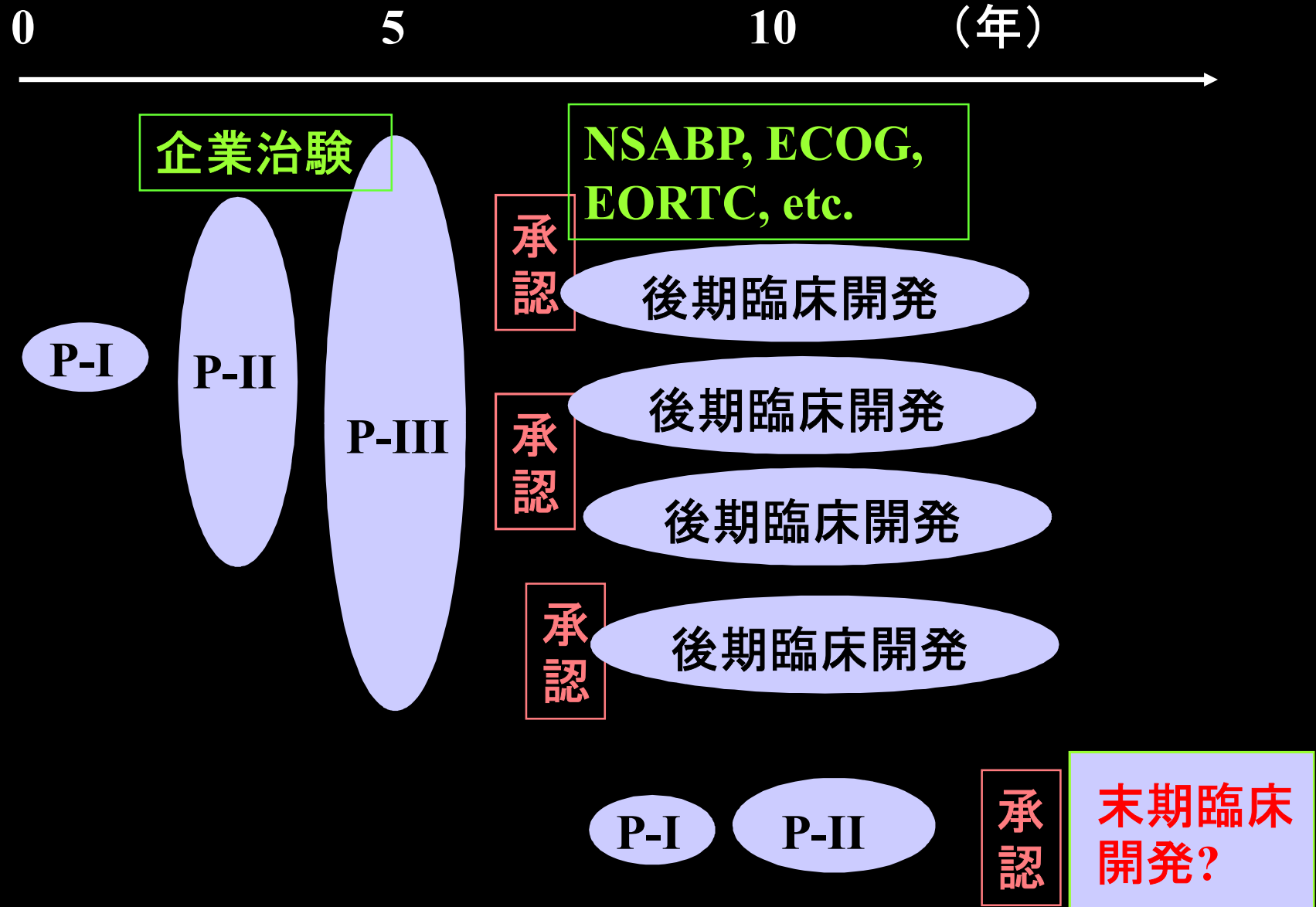


国立がん研究センター東病院  
臨床開発センター/消化管内科

大津 敦

11/02/19 東京

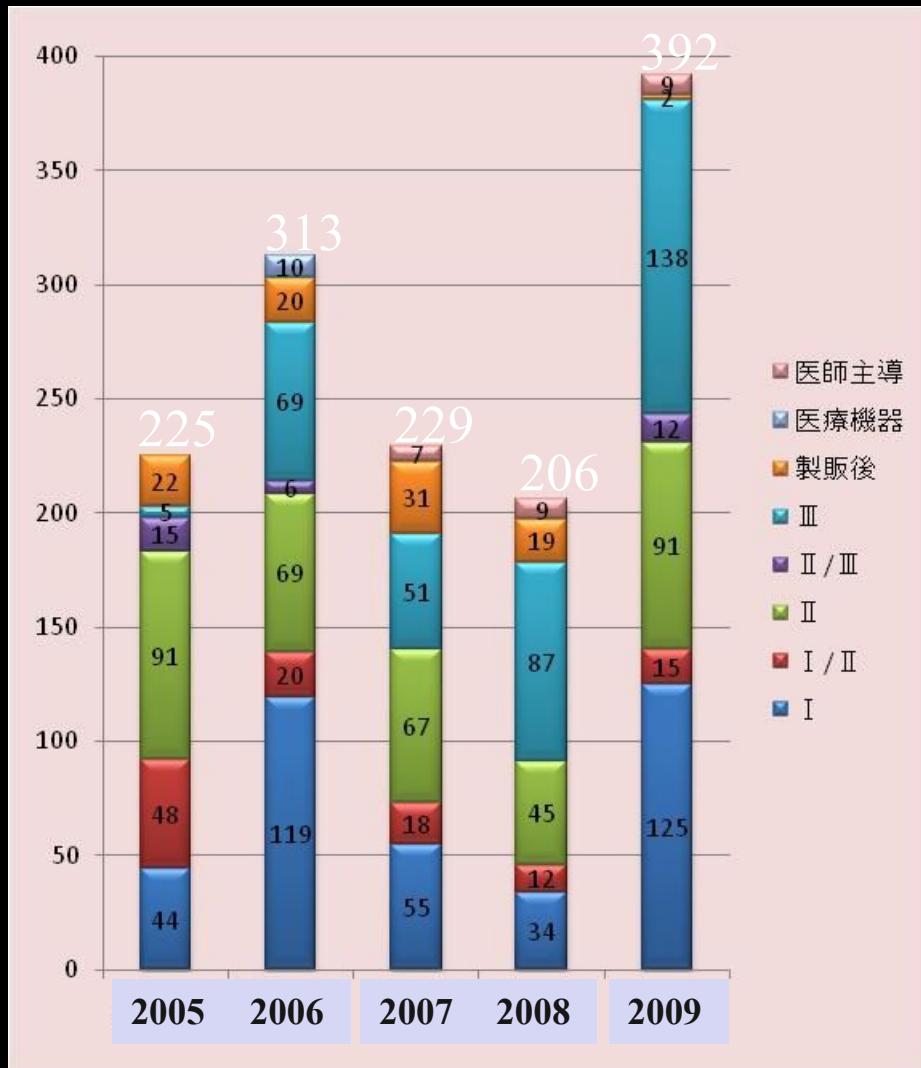
# 取り残されていた日本の新薬開発状況: 2005年前後大腸癌(OHP, BV, Cmab)



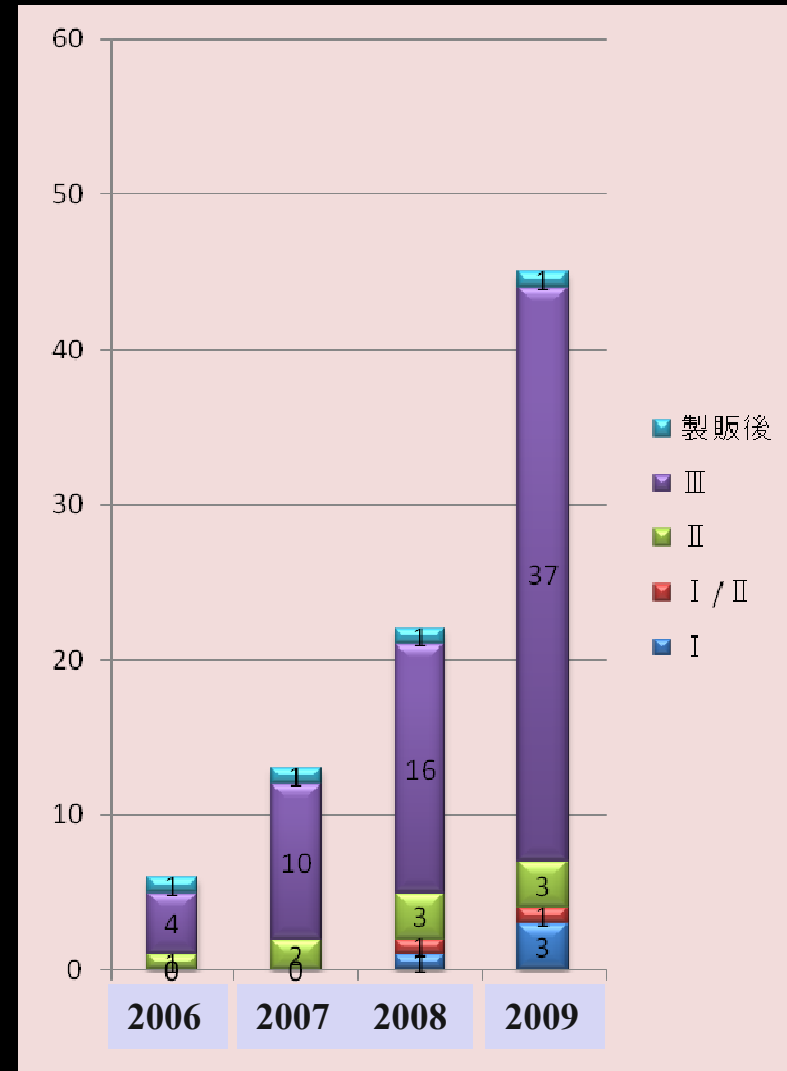
大津敦: 第1回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム(2006)

# 治験実績 (NCCHE)

## 治験契約症例数 (Phase 別)

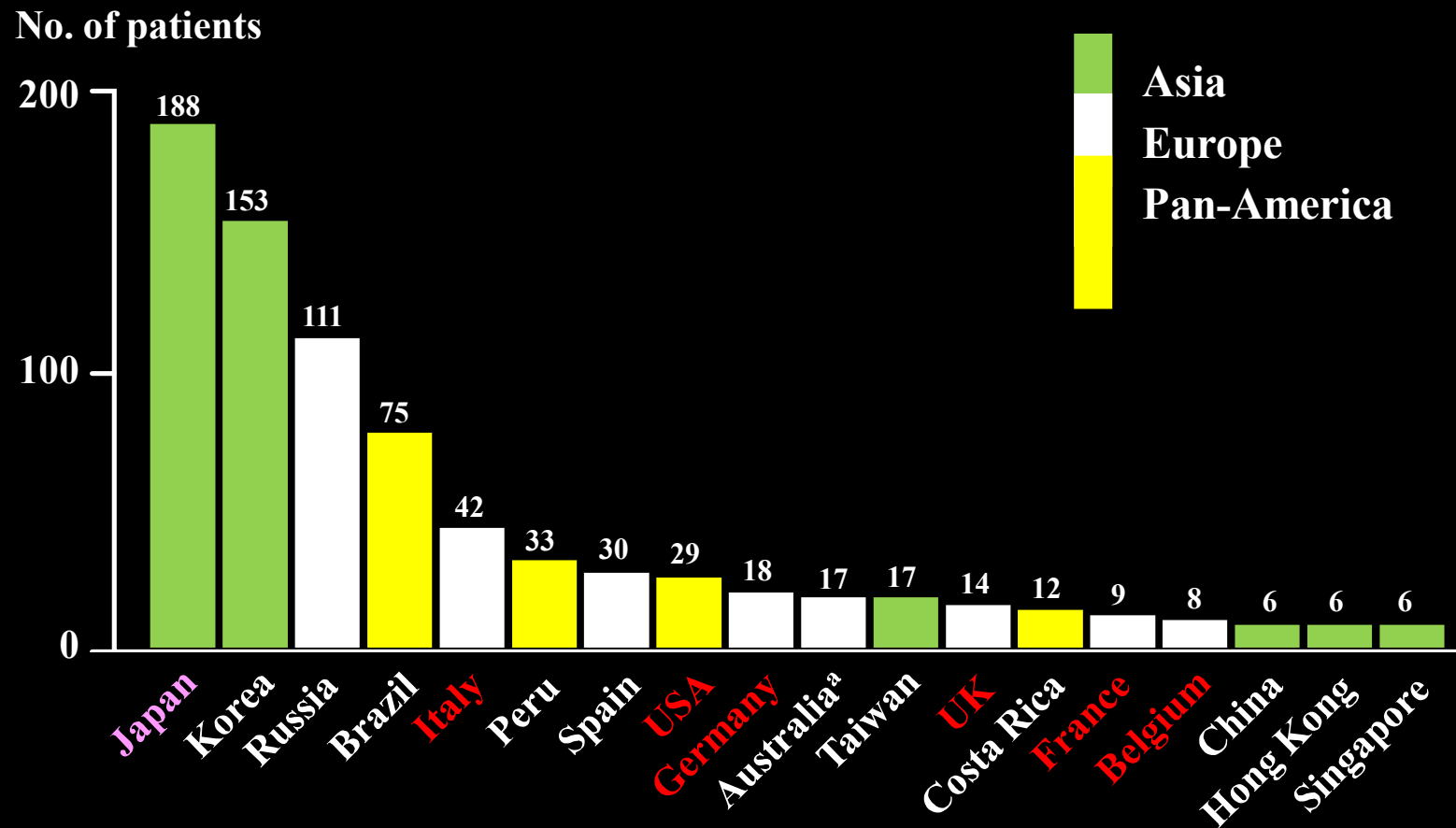


## 国際共同治験数



Global Phase I (FIM)試験の実績

# Patient accrual: AVAGAST trial



*Ohtsu A et al. WCGIC, 2010*

<sup>a</sup>Allocated to Europe for analysis

## 胃癌での新薬開発における日本のアドバンテージ

- 欧米より高い疾患頻度
- 手術や内視鏡治療などの治療成績が欧米よりも良好
- 圧倒的多数の基礎研究成果
- 消化器内科医の多くが内視鏡検査・治療にも関与(いわゆるproof of concept studyが行いやすい)

## 過去5年のサマリー: 消化器がん

- 多数の国際共同治験を経験
- 胃がんでは世界の開発治験の中心となりつつある
- 大腸がんでも実績を積んで徐々に中心メンバーへ
- 早期開発治験では海外との時差がなくなりつつある  
(多くの企業から胃がんとHCCの開発拠点として  
東アジアが期待されている)
- first-in-human studyも複数経験しつつある

## われわれが国際共同治験への参加をお断りした2つの事例

試験デザイン	日本の参加	背景
XELOX +/- Lapatinib (初回)	<b>不参加</b>	日本ではトラスツズマブが保険償還されるため(韓国とは異なる)
PTX +/- Lapatinib (二次)	参加(中心)	日本ではPTXが二次治療で最も汎用されている
PTX +/- ramucirumab (二次)	参加(中心)	日本ではPTXが二次治療で最も汎用されている
ramucirumab vs placebo (二次)	<b>不参加</b>	日本では二次治療が80%程度の症例で実施されており、placeboをコントロールにするのは困難

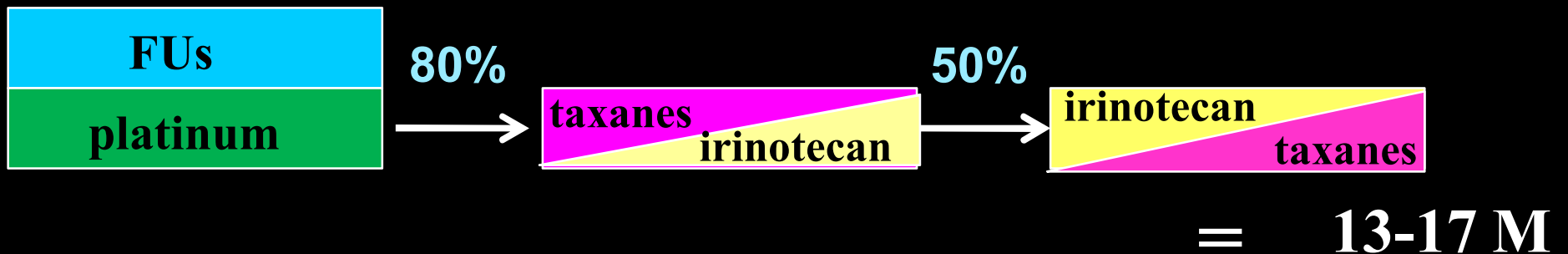
日本の実地臨床に合致するかどうかのポイント  
(=胃癌では日本がキャスティングボードを握れる?)

# Which should be the starter: doublet or triplet in mGC? (= simultaneous or sequential combination?)

## Western practice



## Japan/Korea medical practice





## Control arm and primary endpoint in international mGC RCTs

Line	Study	Control arm	Agent tested	Primary endpoint	Japan participate
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	◎

# 国際共同治験の課題：医療環境の差

## 有効性の地域間差：AVAGAST試験

	Region	XP + Placebo Median, mo	XP + Bev Median, mo	Delta, mo	Hazard Ratio	95% CI
OS	Asia	12.1	13.9	1.8	0.97	0.75–1.25
	Europe	8.6	11.1	2.5	0.85	0.63–1.14
	America	6.8	11.5	4.7	0.63	0.43–0.94
PFS	Asia	5.6	6.7	1.1	0.92	0.74–1.14
	Europe	4.4	6.9	2.5	0.71	0.54–0.93
	America	4.4	5.9	1.5	0.65	0.46–0.93
RR	Asia	45.5%	47.9%	2.4%	1.10	0.69–1.77
	Europe	28.2%	41.3%	13.1%	1.79	1.02–3.15
	America	36.4%	50.0%	13.6%	1.75	0.83–3.69

## 初回治療増悪後の生存期間(SPP)の地域間差

	Study	Region	mPFS (M)	MST (M)	% second-line	SPP (M)
<b>Japan</b>						
<b>S-1</b>	JCOG9912	Japan	4.2	11.4	74%	<b>7.2</b>
<b>Iri+cisplatin</b>	JCOG9912	Japan	4.8	12.3	78%	<b>7.5</b>
<b>S-1+cisplatin</b>	SPIRITS	Japan	6.0	13.0	73%	<b>7.0</b>
<b>Cape + cisplatin</b>	AVAGAST	Japan	5.7	14.2	-(66%<)	<b>8.5</b>
<b>Ex-Japan</b>						
<b>S-1 + cisplatin</b>	FLAGS	Non-Asia	4.8	8.6	31%	<b>3.8</b>
<b>Cape + cisplatin</b>	ML17032	Asia	5.6	10.5	-	<b>5.1</b>
<b>Cape + cisplatin</b>	AVAGAST	Non-Asia	4.4	7.7	21-31%	<b>3.3</b>

**SPP=survival post-progression**

## **Dilemma in conducting GC multi-regional clinical trials**

➤ *Regional (ethnic) differences?*

**Asia vs non-Asia (or Japan vs others?)**

➤ *Differences in medical practice / insurance system?*

**Developed vs. Developing countries**

➤ *Primary endpoint*

**OS vs. PFS**

# 国際共同治験の計画・実施での経験から得たもの

コアメンバー(PI)として参加させていただいて

- 国際共同治験の立案から開始までの仕組み
- 各国の規制面での違い(FDA、EMAへの対応)
- 各国の保険医療体制や新薬承認状況、標準治療の違い
- 各国の臨床試験基盤整備状況の格差
- 圧倒的な新薬に関する情報量
- 世界の主な開発研究者、企業開発担当者とのネットワーク
- 早期開発治験への参入の必要性

# NCCHEにおける第 I 相試験(2010): 海外との時相比較

On going phase1 trial in NCCE (except Phase1B-2A)

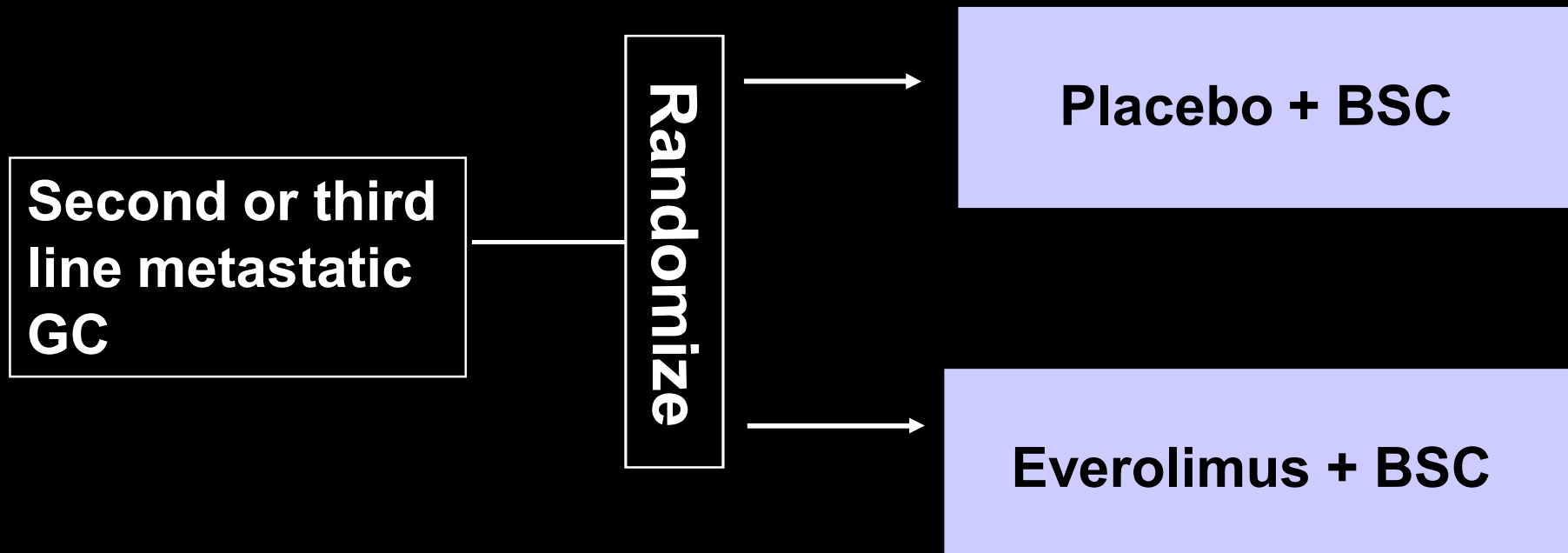
Status of trial phase in US/EU at 1 <sup>st</sup> pt in JPN			
Agent	Phase I	Phase II	Phase III
TAS####/TAS####	PRECLINICAL STAGE	PRECLINICAL STAGE	
EMD525797	AHEAD OF US	} 1 <sup>st</sup> in man trial or Simultaneous international phase 1	
TAK285	AHEAD OF EU		
E7050	AHEAD OF US		
MK1496	ONLY JPN		
MK2451		} Simultaneous international phase 1	
AUY922			
BKM120			
NK105		} 1 <sup>st</sup> trial in JAPAN	
GC33			
MK1775			
MK2206			
HSP990			
AMG655			
AMG386			
AMG479			
BAY73-4506			
IMC-3G3			
BAY86-9766			
MLN8237			
LY2584702			
MK-0646			
IMC-A12			
Abiraterone			

海外との時差はほぼ消失しつつある

# 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 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PI~III	既承認薬での 後期開発(臨研究) JCOGその他
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	<b>Global P I治験実績</b> ・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PI試験実施体制	<b>Global PII-III治験実績</b> ・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	<b>国内治験実績</b> ・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	<b>臨床試験実績</b> ・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
	<b>Investigatorの能力</b> ・Global開発戦略への関与 ・国際学会などでのKey Opinion Leaderの実績	<b>Investigatorの能力</b> ・Global ミーティングへの参加 ・国際学会での知名度	<b>Investigatorの能力</b> ・国内治験会議などへの参加 ・国内学会での知名度	<b>Investigatorの能力</b> ・JCOGなどへの参加 ・臨床研究への熱意

# 胃癌everolimus グローバルRCT: GRANITE-1



Primary endpoint; OS

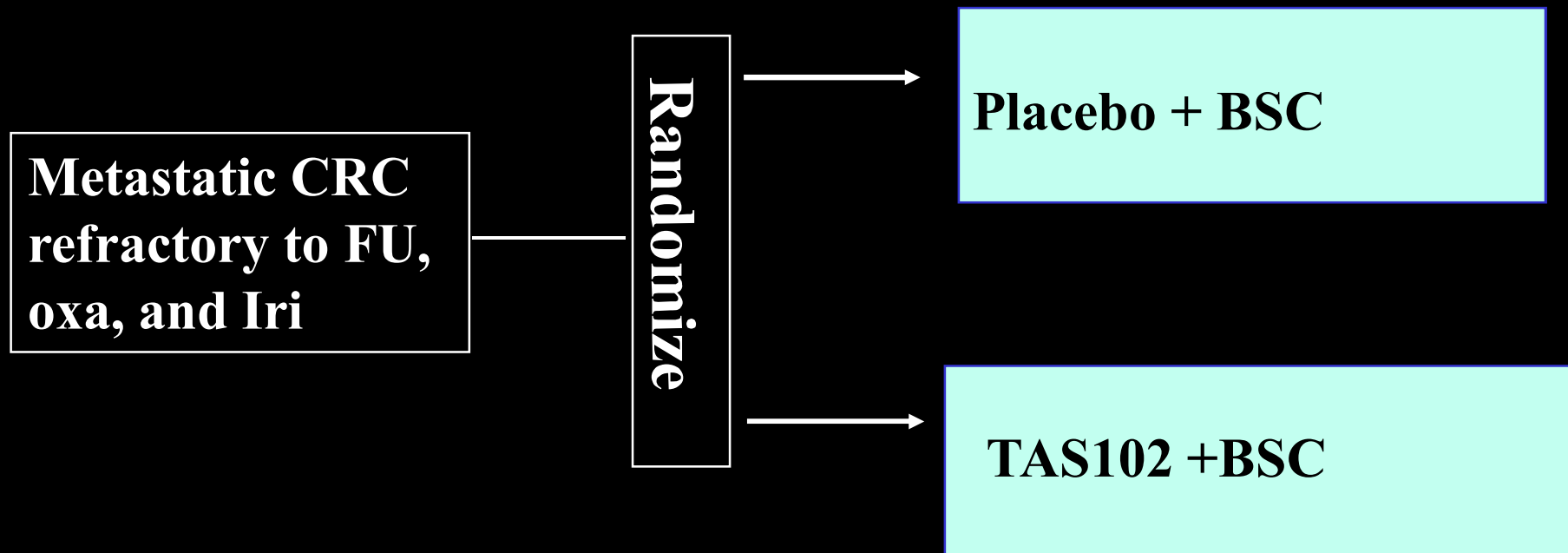
Required sample size = 633 (2:1 randomization)

Participants: Asia, EU, US

日本で早期開発し国際共同治験に展開する初めてのケース  
=>計画より早く約1.5年で登録終了



## TAS102大腸がん: 日本での randomized phase II



Primary endpoint; OS

Required sample size = 162 (2:1 randomization) → 約6ヶ月で登録終了

USで開発失敗した薬剤を日本で再開発--→ 欧米を巻き込んだRCT計画中  
= オキサリプラチンの逆バージョンを目指す

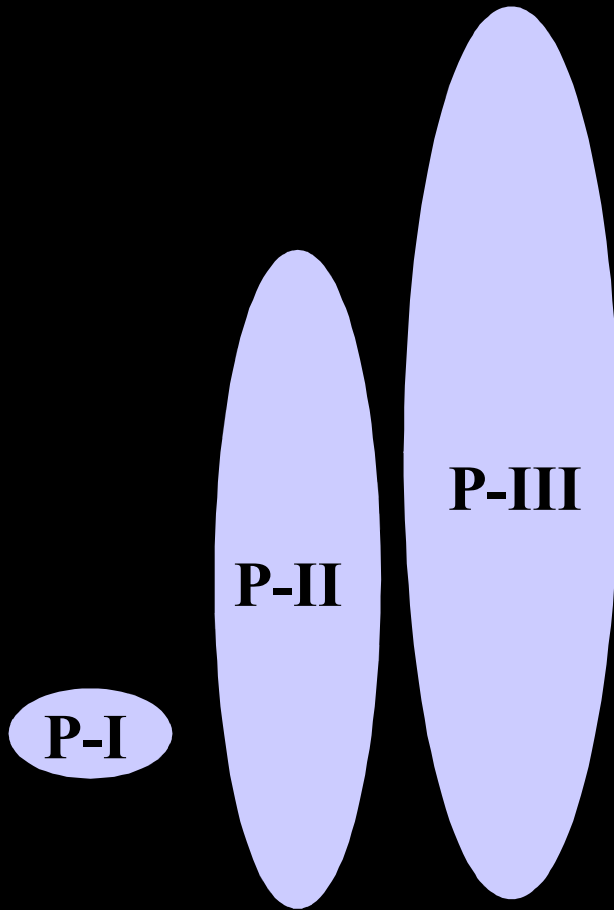
# ガイドライン改正後のシナリオ: われわれが目指しているもの

0 5 10 (年)

欧米

アジア

日本



承認

承認

国際共同治験への参加:  
日本からの開発

・胃がんではかなり近づきつつある



・次は大腸がん?

# 次の課題: Phase1終了後の臨床開発 (海外の仕組み)

企業治験(20-30%)

研究者主導臨床研究(70-80%)

Investigational New Drug;IND(<pre-IND)  
/ Clinical Trial Application;CTA

commercial IND

Non-commercial IND (Research IND)

nonIND  
/nonCTA

Company sponsored

research grants(PUBLIC)

Non-public research funding/donation

- すべての臨床研究は、**ICH-GCPに仕上がっておこなわれる**
- 薬剤を製造工場の管轄区域から移動させるためにはIND/CTAが必要
  - 一度IND/CTAをとれば、簡単な審査でシリーズで番号がとれる
  - この試験におけるIND申請の意味：おもにconsultation
  - 民間保険会社の補填利用にINDが要求される場合が多い

# TAS102の胃癌への展開

未承認薬の胃癌であたりをみる研究者主導臨床試験

~~高度医療評価および臨床研究~~

医師主導治験

グローバル展開を念頭にした  
企業主導治験

## 高度医療評価制度の問題点： 未承認薬研究者主導臨床試験において

- 試験の質の保証が不明瞭  
(=企業への薬剤供給依頼説明が困難)
- 研究者が審査を行っている  
(=研究者間のCOIを生じる可能性)
- 世界基準をクリアできるのか？  
(=申請データには全く使えない？)

ベースは日本人研究者が発見したが.....

---

**HER2**

**Trastuzumab**

**C-KIT (GIST)**

**Imatinib**

**PARP**

**PARP inhibitor**

**ALK**

**ALK inhibitor**

- ・日本人患者への利益還元の遅れ
- ・国家利益の損失？
- ・オキサリプラチンの二の舞？

## 新規薬剤開発が行われたのはどこか？

Agent	開発企業	販売企業
Trastuzumab	Genentech	Roche
Bevacizumab	Genentech	Roche
Cetuximab	Imclone	Merck Serono, BMS
Panitumumab	Amgen	Amgen
Sunitinib	Sugen	Pfizer
Sorafenib	Onyx	Bayer

大手企業の自社開発ではなくアカデミア発ベンチャー企業が多い

# 東病院・臨床開発センターの目指すもの： デスバレー（死の谷）の克服 → イノベーション創出



基礎研究  
薬効薬理試験



前臨床試験 (GLP)



早期臨床試験  
(FIM、PI)



後期臨床試験  
(PII, PIII)



承認申請  
製造販売承認

研究  
件  
数

わが国発のイノベーション創出  
にはこの部分がキーになる

成功確率

1/30,000

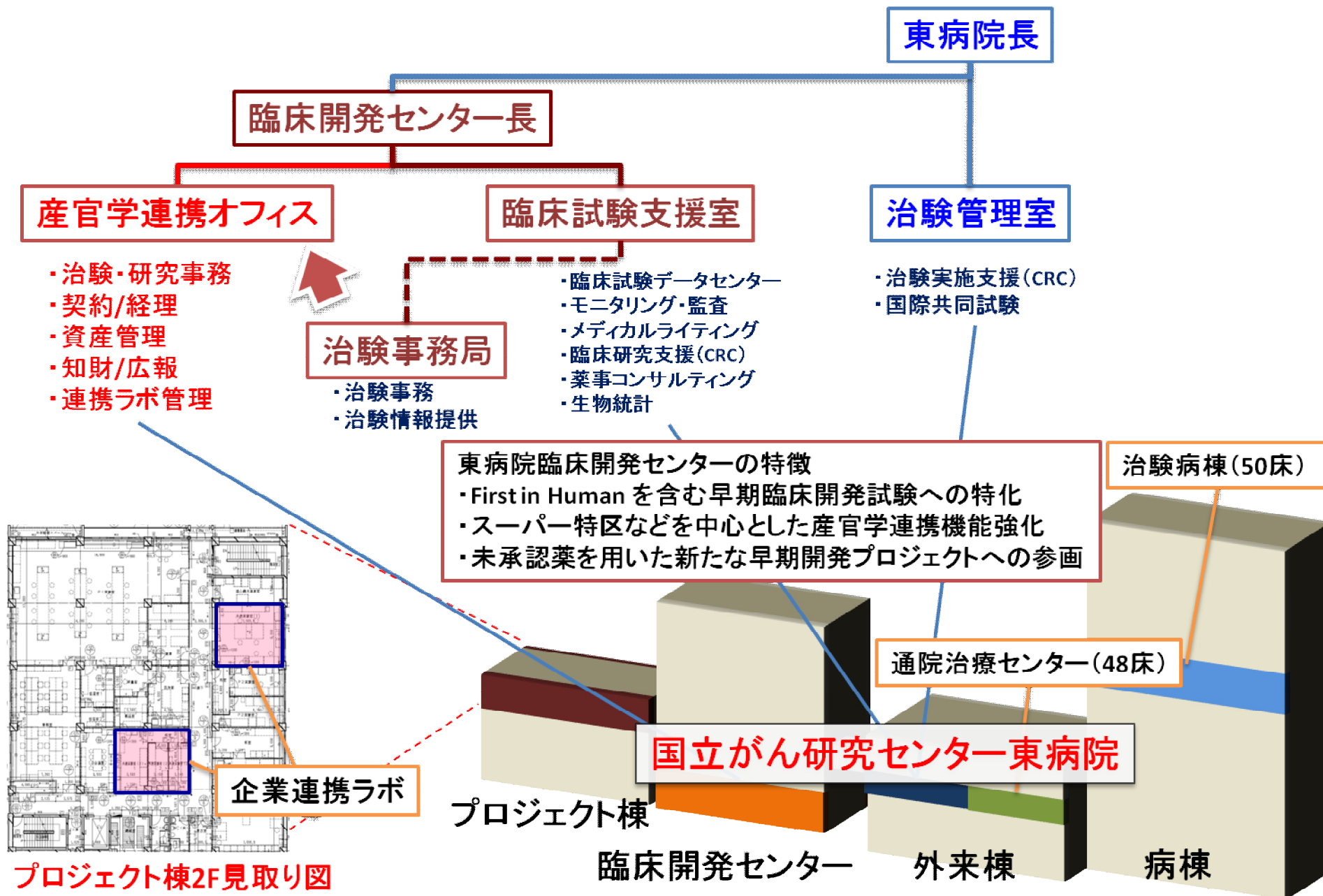
1/6,000

1/10

早期開発を目指した新しい研究グループの創設



# 国立がん研究センター東病院の治験/臨床試験支援体制



# 国際治験で日本がイニシアチブを取るために必要なもの

## ➤ 世界に通用する研究者リーダーの育成

- ・臨床能力、研究実績(論文・学会)、基礎研究・規制事項の知識
- ・語学力、異文化に対する包容力、交渉・調整(政治)力
- ・世界を相手にしたチャレンジ精神(内向き志向や自己満足の排除)  
(国際会議で発言できなければ相手にされない、次に呼ばれない)

## ➤ 企業開発担当者の人材育成・能力向上

- ・ vs グローバル開発担当者、マーケット担当者

## ➤ 国策としてのイノベーション推進

- ・標準化・均てん化 → イノベーションの推進を目指す施策、規制面での整備
- ・国内企業の活性化、外資系企業の投資呼び込み

## 次のステップへ：日本およびアジアからのグローバル開発

- First-in human試験への積極的取り組み  
(=前臨床段階からの関与・collaboration)
- 未承認薬医師主導治験体制の枠組みおよび支援体制の確立(リサーチIND制度の構築)
- バイオマーカー確立のための研究体制構築
- 国際共同治験(P-IからP-III)を仕切るリーダーの育成

# 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会 (2011年7月21-23日) 横浜



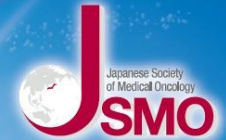
## 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会

The 9th Annual Meeting of Japanese Society of Medical Oncology

会期 平成23年(2011年) 7月21日(木)~23日(土)

会場 パシフィコ横浜 〒220-0012  
横浜市西区みなとみらい1-1-1

会長 大津 敦  
国立がんセンター東病院 臨床開発センター



日本のがん医療の向上  
世界の最先端を目指して

学術集会事務局 国立がんセンター東病院 臨床開発センター内  
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6-6-1

運営事務局 日本コンベンションサービス(株)内  
〒100-0013 東京都千代田区舞が間1-4-2 大同生命舞が間ビル18階  
TEL:03-3508-1214 FAX:03-3508-1302  
E-mail: 9jsmo@convention.co.jp

<http://www2.convention.co.jp/9jsmo/>

ご静聴ありがとうございました

