

第I相試験実施例の日米比較とグ ローバル展開への展望 【大腸癌 TAS-102】

2011年2月19日第10回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム
国立がん研究センター東病院 消化管内科 吉野孝之

tyoshino@east.ncc.go.jp

【背景】

新規医薬品の臨床試験：国際共同治験が増加



治験のグローバル化

数年前：日本を除いた欧米での国際共同治験実施が増加
国際共同治験に参加できないため、欧米で承認後に日本で別途実施



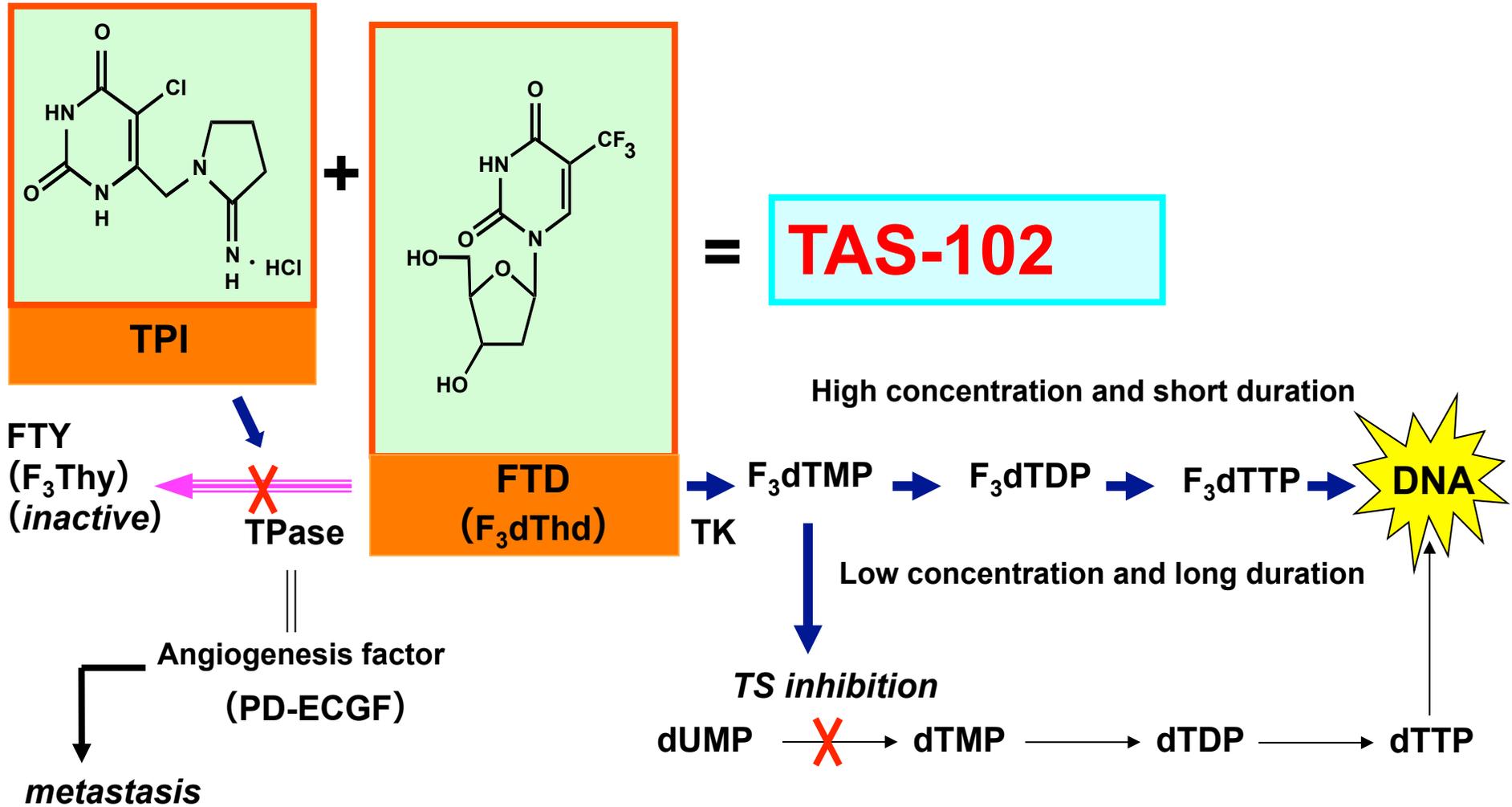
ドラッグラグの発生

日本が参加できない理由 ① コストが高い
② 時間を要する
③ ドラッグラグにより治験実施方法が異なる etc

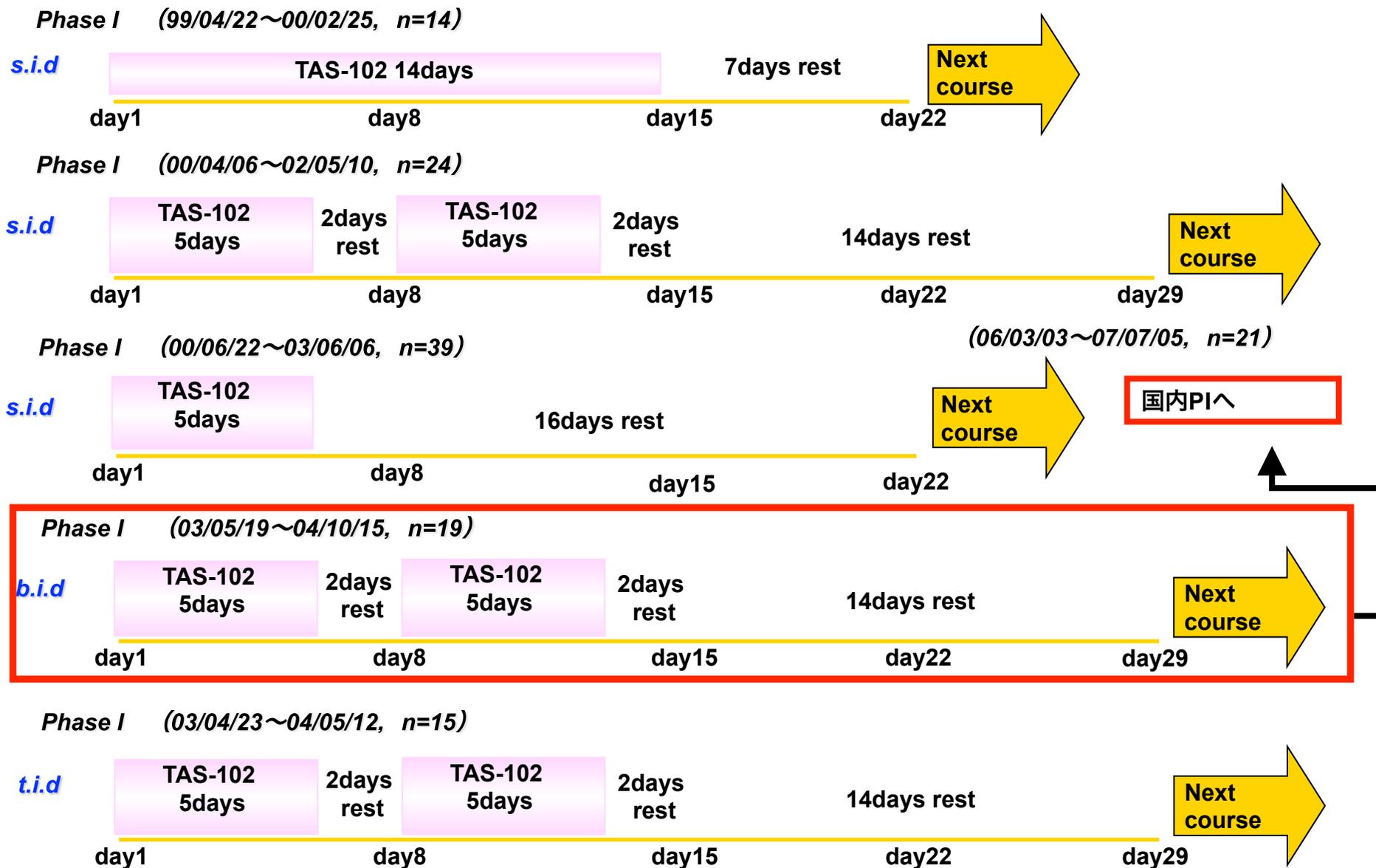


日本・米国で実施された新規医薬品（TAS-102）のPhase I試験を
比較し、日米における治験実施状況の違いを検討

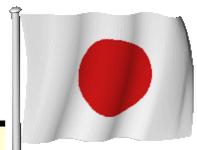
【TAS-102】



【海外PhaseIから国内PhaseIの流れ】



- **【実施体制】**
- **【スピード】**
 - システム：申請～First Patient In
 - オペレーション：First Patient In～各LEVEL移行
～Last Patient In
- **【クオリティー等】**
 - Serious Adverse Events の頻度
 - Dose Limited Toxicity の発生状況
 - 逸脱の頻度
- **【コスト】**
 - 治験実施の背景



【実施体制】



	日本（3施設） （2006年）			米国（1施設） （2003年）
	A	B	C	D
担当医師数	16人	■	■	23人
担当CRC数	5人	■	■	・ Research Nurse のみで8-10人 ・ DM数は不明

【スピード】 システム：申請～First Patient In



	日本（3施設） （2006年）			米国（1施設） （2003年）
	A	B	C	D
申請～FPI	119 days	■	■	136 days

【患者背景】

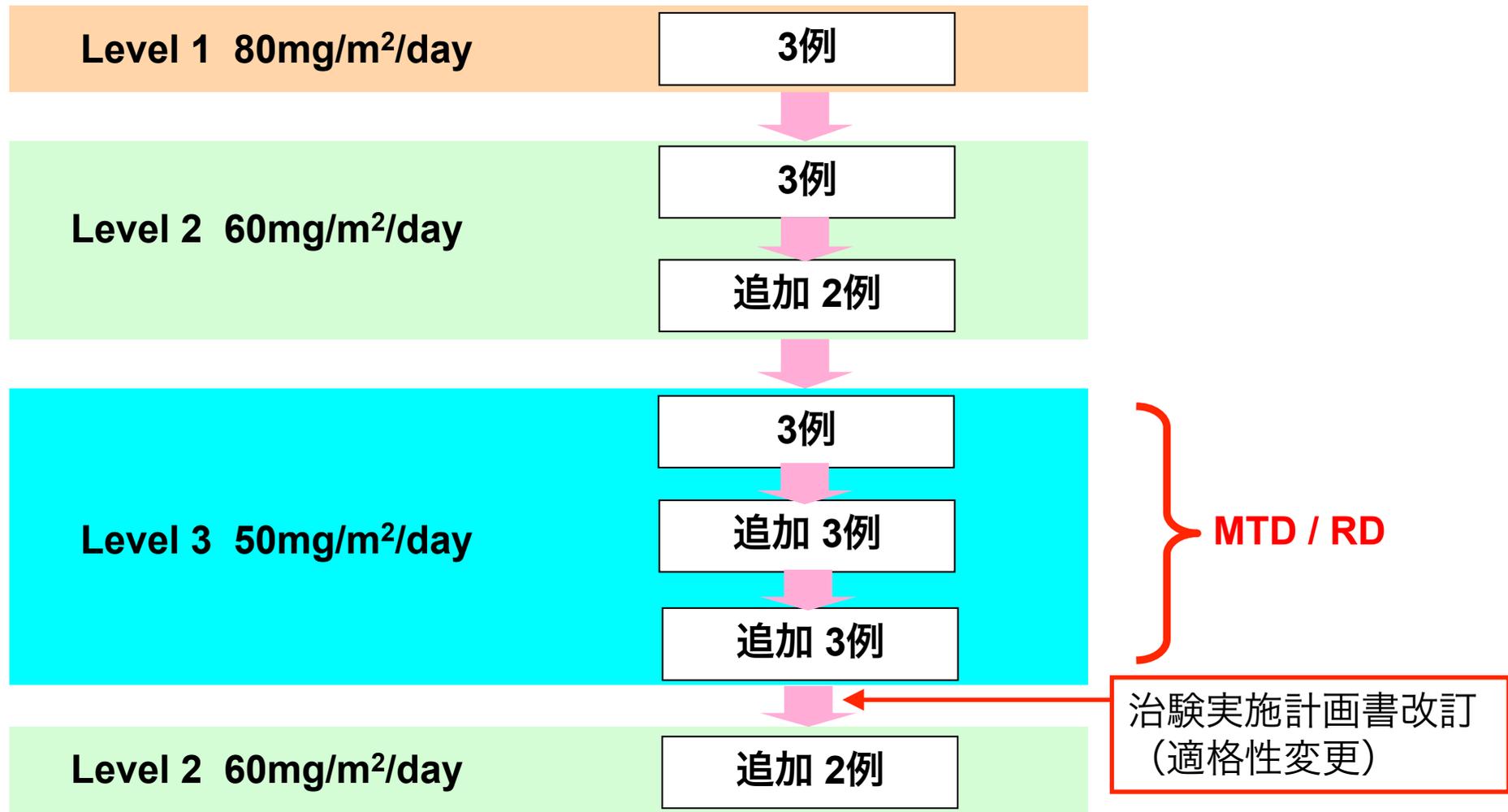


	日本 (n=21)	美国 (n=19)
年齢	38-68 歳 Ave. : 59.0 歳	32-73 歳 Ave. : 53.8 歳
P.S.	0 : 16 1 : 4 2 : 1	0 : 0 1 : 18 2 : 1
前治療	2-6 regimen Ave. : 3.3 regimen Median : 3 regimen	2-9 regimen Ave. : 5.6 regimen Median : 5 regimen
癌腫	Colorectal : 85.7%	Breast : 100%

【海外Phase1の概要】

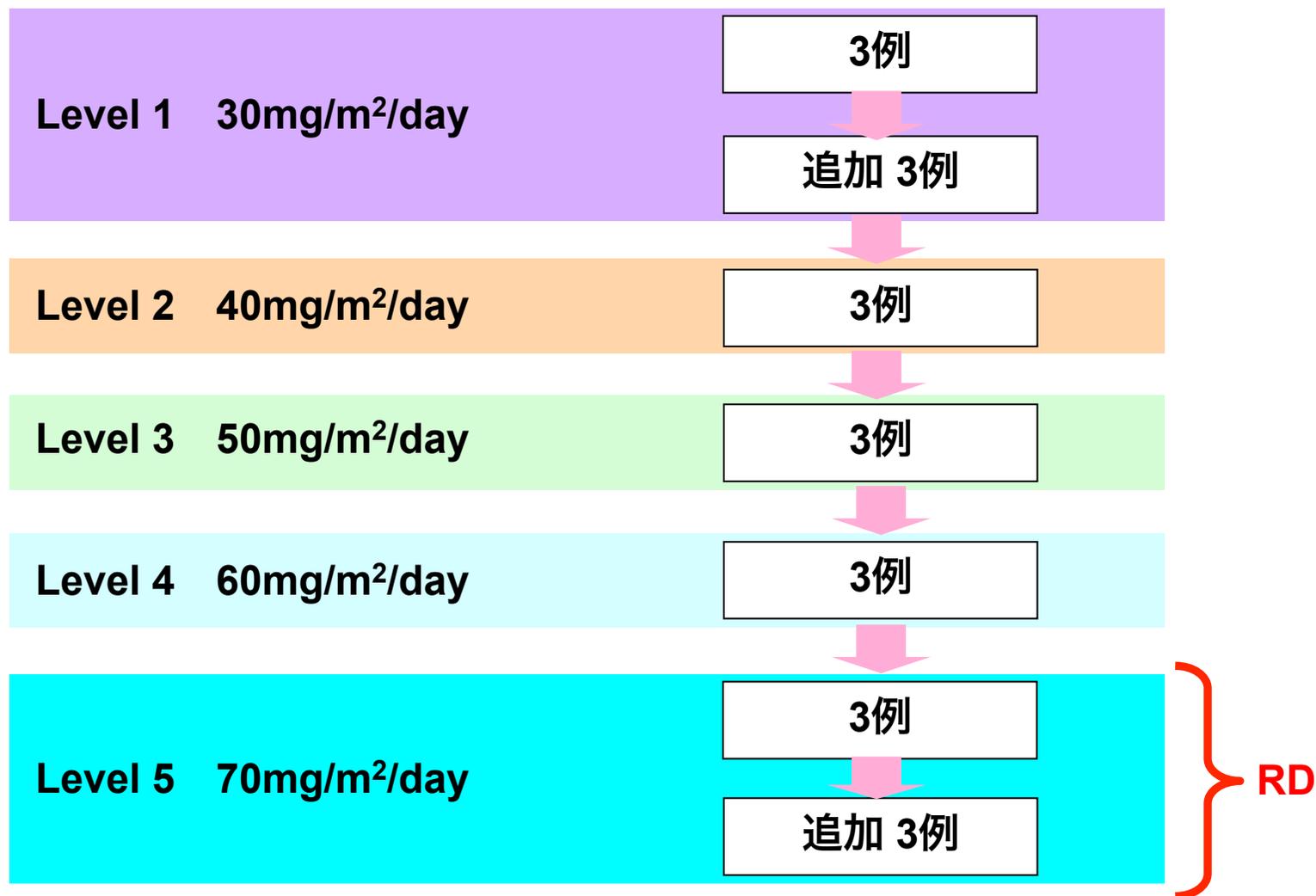


Level 3の最後の3例において、DLTが発現せずに投与終了したため、**Level 3が最大耐用量 (MTD)**。Level 3の7例 / 9例に良好な忍容性が認められたことから、**推奨用量 (RD)** は50mg/m²/dayに決定。



【国内PhaseIの概要】

Level 5の安全性の結果から、Level 6ではMTDが認められる可能性が高いことが示唆。そのため、Level 6への移行は行わず、**MTDは未到達**、**RDは70mg/m²/dayに決定**。（効果安全性評価委員会：Level 6への移行は被験者の安全性から好ましくない）





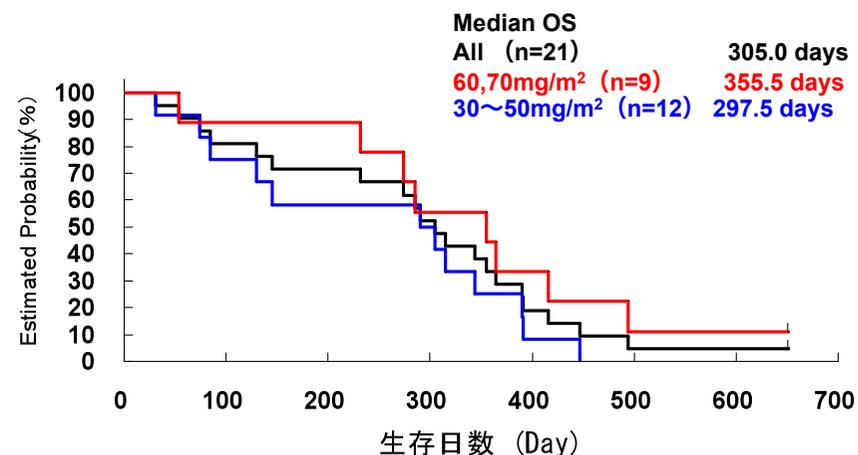
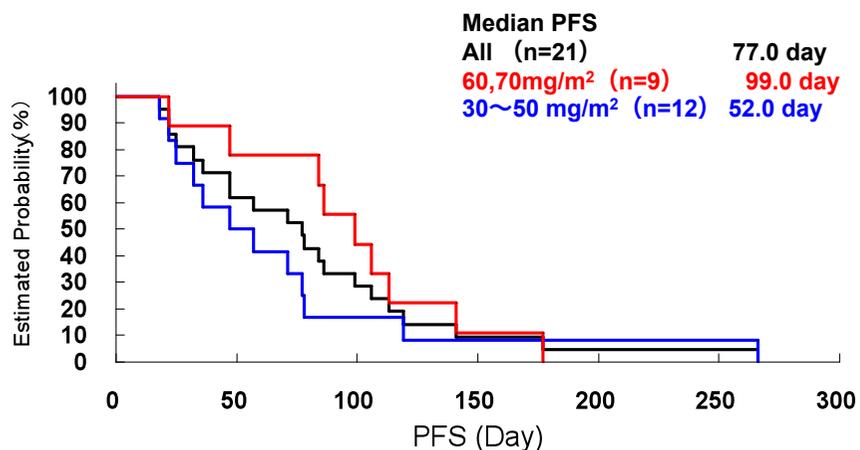
【有効性及び継続性】

Response	Level 1 n=6	Level 2 n=3	Level 3 n=3	Level 4 n=3	Level 5 n=6	Total n=21
CR+PR	0	0	0	0	0	0
SD	2*	1	1	3	4	11
PD	4	2	2	0	2	10
Disease Control Rate (CR+PR+SD)	33.3 %	33.3 %	33.3 %	100.0 %	66.7 %	52.3 %

*Level 1の1例においてPR in (32%縮小) が認められた。

RECIST Ver.1.0

	Level 1 n=6	Level 2 n=3	Level 3 n=3	Level 4 n=3	Level 5 n=6	Total n=21
12週以上継続	0	0	1	3	4	8



【スピード】 オペレーション :

First Patient In ~各LEVEL移行

~ Last Patient In



日本 (n=21) Level1~5	FPI	LPI	FPI→LPI/Level	FPI→LPI
	2006/3/3	2007/7/5	97.8 days / Level	489 days



米国 (n=19) Level1~3	FPI	LPI	FPI→LPI/Level	FPI→LPI
	2003/5/19	2004/10/15	171.7 days / Level	515 days

Serious Adverse Event (SAE) の頻度



	日本 (n=21)						米国 (n=19)	
	例数	4例の内訳				最高Grade	例数	最高Grade
		a	b	c	d			
全身障害および 投与局所様態	2例 (9.5%)	○	○	-	-	Grade5 Grade5	-	-
筋骨格系および 結合組織障害	-	-	-	-	-	-	1例 (5.3%)	Grade3
腎および 尿路障害	1例 (4.8%)	-	-	○	-	Grade3	-	-
呼吸器, 胸郭 および縦隔障害	1例 (4.8%)	-	-	-	○	Grade3	-	-
血管障害	-	-	-	-	-	-	1例 (5.3%)	Grade4
感染症および 寄生虫症	2例 (9.5%)	○	○	-	-	Grade3 Grade3	-	-
臨床検査	1例 (4.8%)	○	-	-	-	Grade4	-	-
代謝および 栄養障害	1例 (4.8%)	○	-	-	-	Grade4	-	-
total	4例 (19.0%)	-	-	-	-	-	2例 (10.5%)	-

Dose Limited Toxicityの発生状況



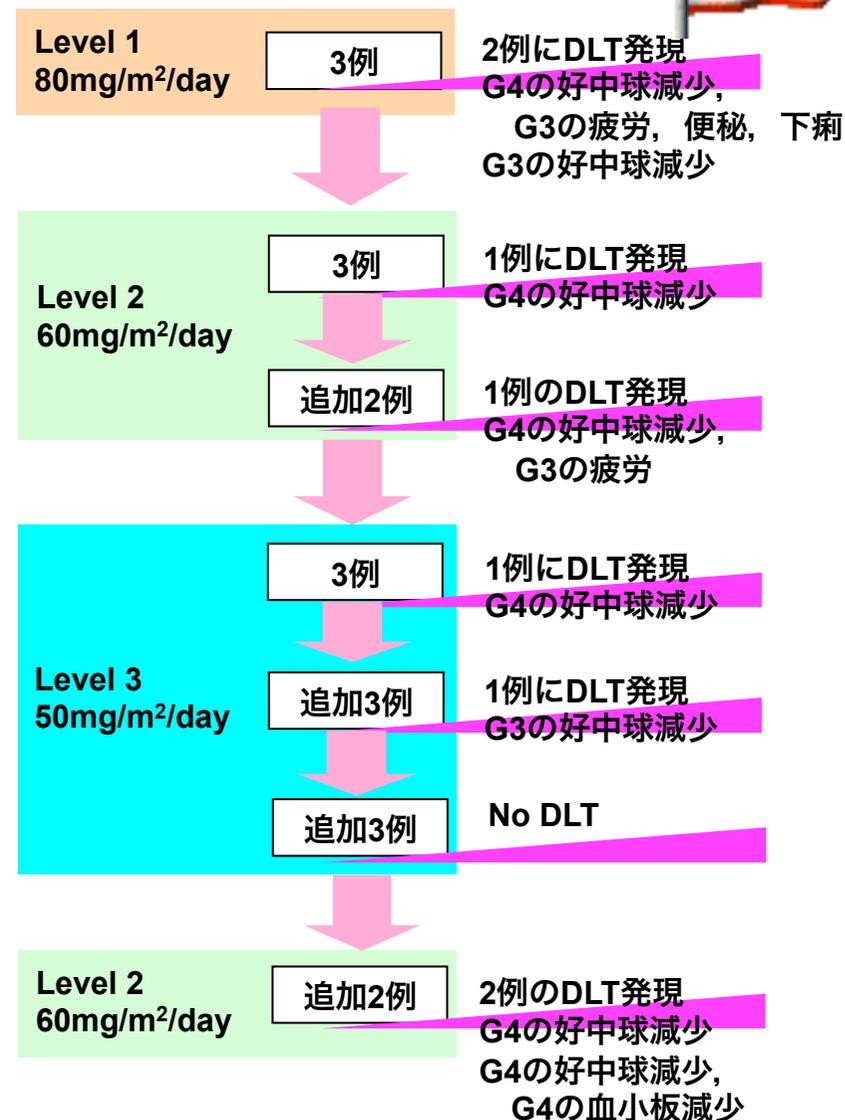
国内Phase I



50~60mg/m²/day : 0例 / 6例



海外Phase I



50~60mg/m²/day : 6例 / 16例

Dose Limited Toxicityの頻度

	日本  (n=21)	米国  (n=19)
G3以上の非血液毒性 (悪心、嘔吐除く)	-	2例 (10.5%)
改善が認められない G3以上の悪心/嘔吐	-	-
5日以上持続するG4の 顆粒球減少、もしくは 38.5°C以上の発熱を伴う G3以上の顆粒球減少	2例 (9.5%)	8例 (42.1%)
G4の血小板減少	1例 (4.8%)	2例 (10.5%)
total	2例 (9.5%)	8例 (42.1%)

【コスト】 治験実施の背景



日本



米国

	日本	米国
費用の支払先	実施医療機関	治験責任医師 (20～30%が医療機関)
医療費	自己負担（保険） + 必要分メーカー負担	全額メーカー負担 (無保険者)
		自己負担（保険） (Medicare/Medicaid) + 必要分メーカー負担
賠償/補償制度	賠償/補償制度	賠償制度のみ

【コスト】



日本

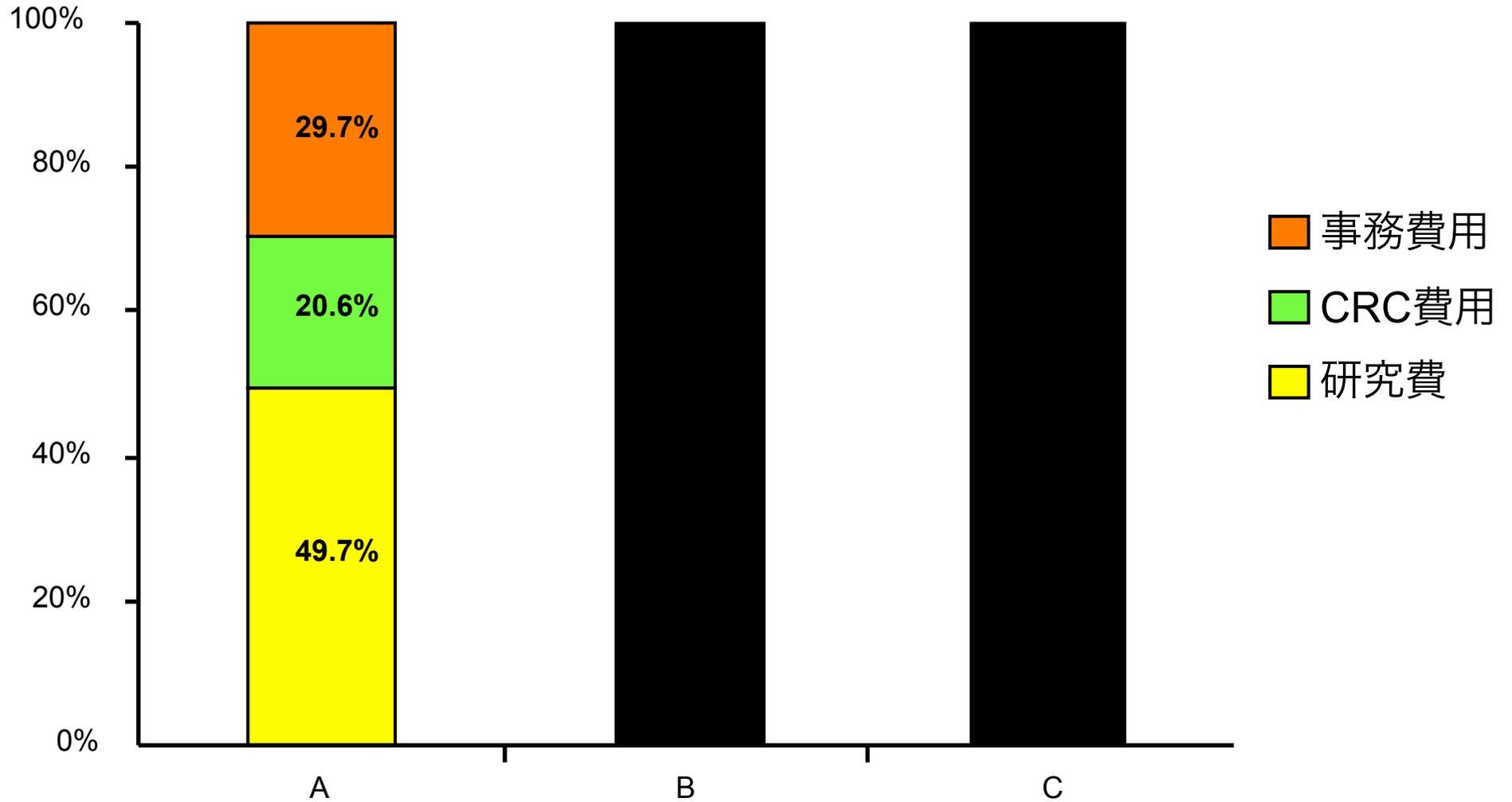


米国

	日本	米国
被験者一人あたりの 費用の比率 (現在の相場に換算)	1.5~2.0	1
費用内訳	研究費 + CRC費用 + 事務費用	治験責任医師への 研究費として一括払い

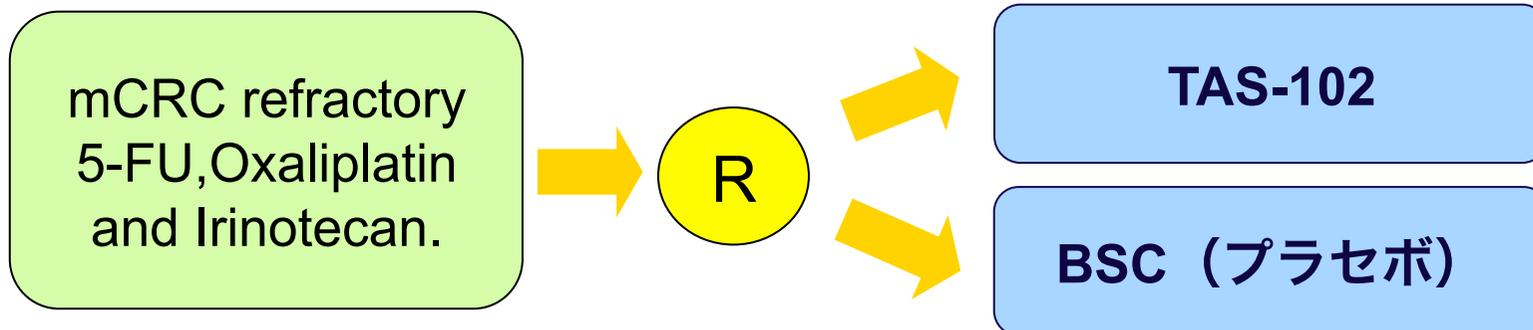


【コスト】 日本におけるコストの比率



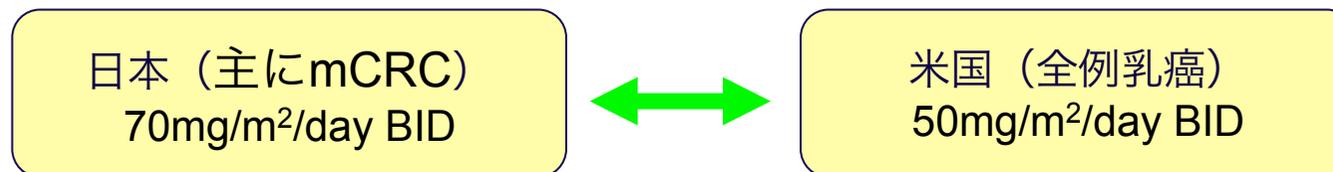


【国内PII試験概要】



主目的 全生存期間
治験期間 2009年8月～2011年12月（現在実施中）
目標症例数 162例

～* ～* ～* ～* ～*～*～ 今後のグローバル展開 ～* ～* ～* ～*～*～*～
日本と米国でのRDが異なる場合. . .
(例)

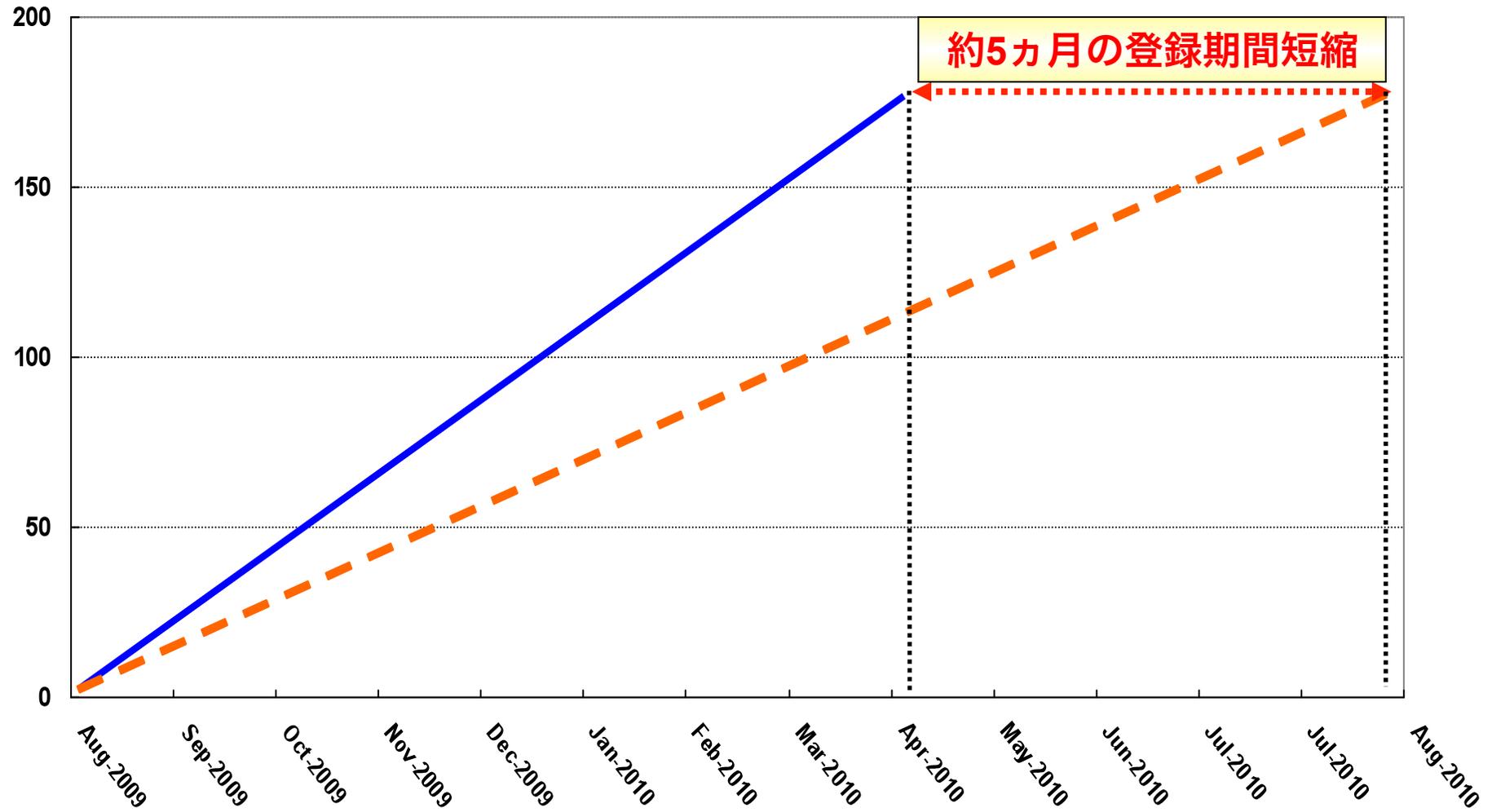


第III相試験でのGlobal doseは？



【国内PII試験:登録スピード】

計画より早く登録終了：約5カ月の登録期間短縮



【総括】

【実施体制】 担当医師数／CRC数は米国が多い(?)

【スピード】 同等

【クオリティー等】 同等

【コスト】 日本が高い

【結語】

事務費用, CRC費用, および研究費のコストを削減し, 治験実施体制をさらに整備する必要がある.

御静聴ありがとうございました