

治験デザイン、および治験運用におけるフレキシビリティ についての期待

近畿大学医学部腫瘍内科 中川和彦

第11回抗悪性腫瘍開発フォーラム

2011年6月18日、癌研有明病院

抗がん剤開発に関わる人

- 医師・研究者
- 製薬企業
- 規制当局
- 患者
- 一般市民・マスコミ

抗がん剤開発に関わる人の動機

- 医師・研究者
 - ✓ 新薬開発による社会的貢献
 - ✓ 経済的利益、名声
 - ✓ 新しい発見
- 製薬企業
 - ✓ 新薬開発による社会的貢献
 - ✓ 経済的利益
- 規制当局
 - ✓ 新薬開発による社会的貢献
 - ✓ 新薬の有効性と安全性の評価
- 患者
 - ✓ 自らの治療
 - ✓ 被験者としてボランティア活動
- 一般市民・マスコミ
 - ✓ 民意の政治・行政への反映

抗がん剤開発への取り組み姿勢

- 医師・研究者：あきらめ
 - ✓ 製薬企業依存
 - ✓ 医師主導治験（研究資金、支援体制がない）
- 製薬企業：国内承認に特化
 - ✓ 開発期間とコストの削減、ドラッグラグ解消、営業利益
 - ✓ 新薬開発拠点としての位置付けは求めている
- 規制当局：フレキシビリティの縮小化
 - ✓ ドラッグラグの解消：グローバル試験の推進
 - ✓ 安全性対策の強化
- 患者：無力
 - ✓ 海外臨床第Ⅰ相試験への参加
- 一般市民・マスコミ
 - ✓ 新薬の早期承認の訴え
 - ✓ 薬害批判

フレキシビリティへの期待は
新しい仕組みへのチャレンジから
生まれる

現在、日本で行われている治験の
フレキシビリティは適切か？

現行の治験実施における
フレキシビリティは低い

フレキシビリティへの期待

- プロトコール変更
- 患者登録
- 早期臨床試験への許容度の拡大
- グローバル第III相試験

臨床第 I 相試験：DLT基準

- 例えば、DOC+MTDのPhase Ib study
 - ✓ ドセタキセル(75mg/m²)3週毎投与
 - ✓ 通常のDLT基準でプロトコール作成
 - ✓ DLT基準
 - 8日以上続く好中球減少
 - 発熱性好中球減少
 - ✓ 必然的にUnfeasible
 - ✓ 国際共同試験に参加できず

臨床第 I 相試験：DLT基準

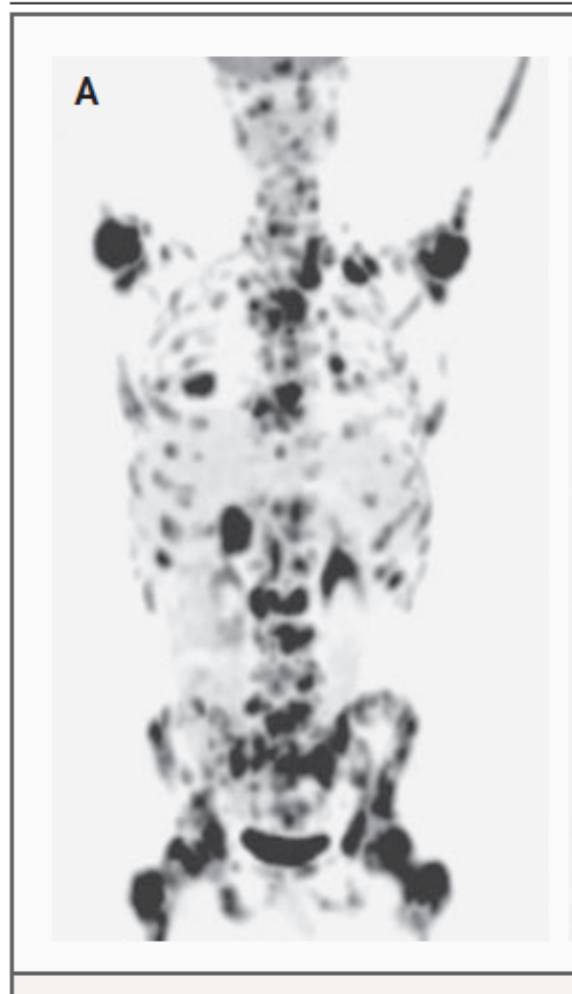
- 例えば、DOC+MTDのPhase Ib study
 - ✓ ドセタキセル(75mg/m²)3週毎投与
 - ✓ 通常のDLT基準でプロトコール作成
 - ✓ DLT基準
 - 8日以上続く好中球減少
 - **Grade 4の発熱性好中球減少（生命の危険性）**
 - ✓ 少なくとも発熱性好中球減少のDLTはない
 - ✓ 長期投与にて重症感染は見られず
 - ✓ **国際共同試験に参加できていただろう**

臨床第Ⅰ相試験：登録患者数

- 例えば、Gene Xの遺伝子変異を有する患者を対象とした単剤の臨床第Ⅰ相試験
 - ✓ Gene Xの遺伝子変異
 - ✓ Gene Xを標的にした選択的阻害剤
 - Grade 2の因果関係のある副作用が出現するまでは1コホート1例の登録
 - Gene Xの遺伝子変異は頻度が少なく候補症例が少ないという前提
 - 実際には順番待ち多数
 - 有効症例も経験
 - ✓ 順番待ちの患者は3例までは登録可能としたら？

海外における柔軟な治験の運用例

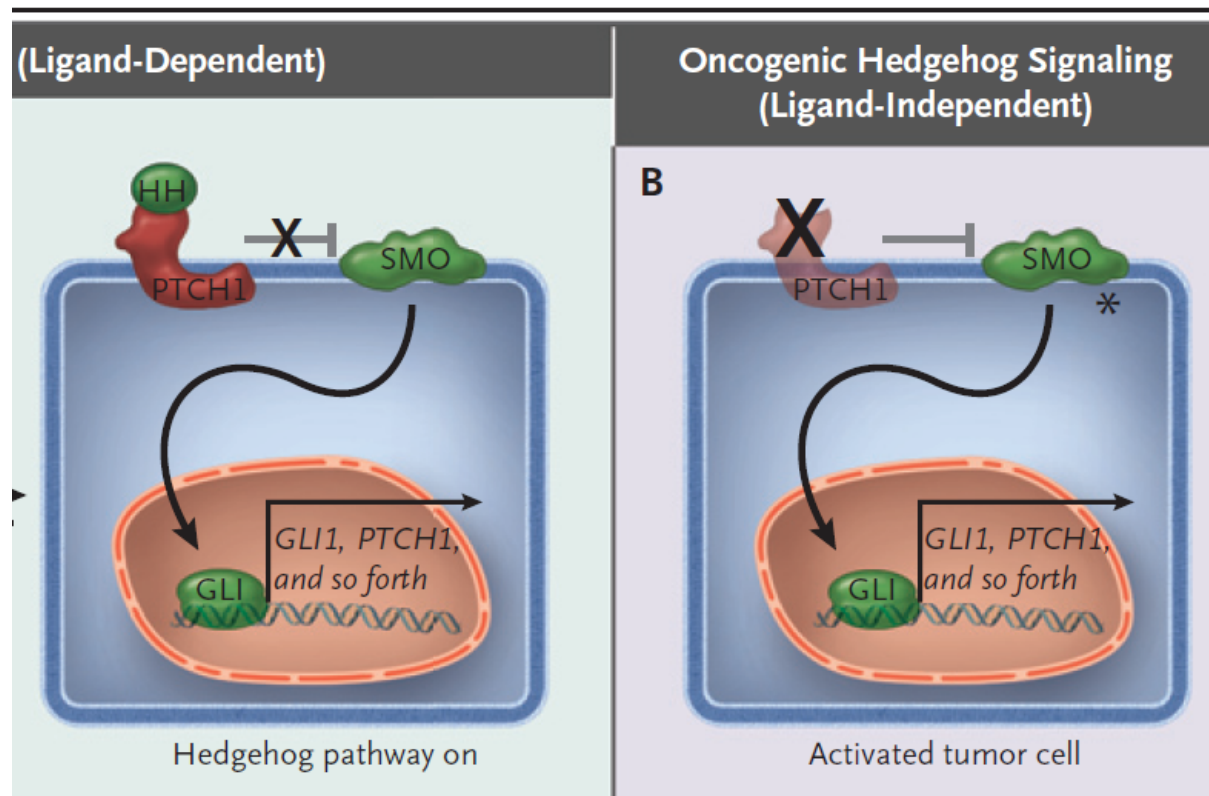
Rudin C.M., et al. N Engl J Med 2009; 361:1173 - 1178



- ✓ 26 才、男性、 medulloblastoma
- ✓ 2004 (22 才時)に確定診断
- ✓ 患者は数種類の全身化学療法を受けた後、骨髄移植、2回外科手術、2回のradiosurgical procedureを受けた。
- ✓ 患者は、広範な全身骨転移を有し、640mg/dayのオキシコドンを内服していた。
- ✓ Pancytopenia
WBC 1750/ μ l, Plt 14000 / μ l,
Hb 9.7g/dl

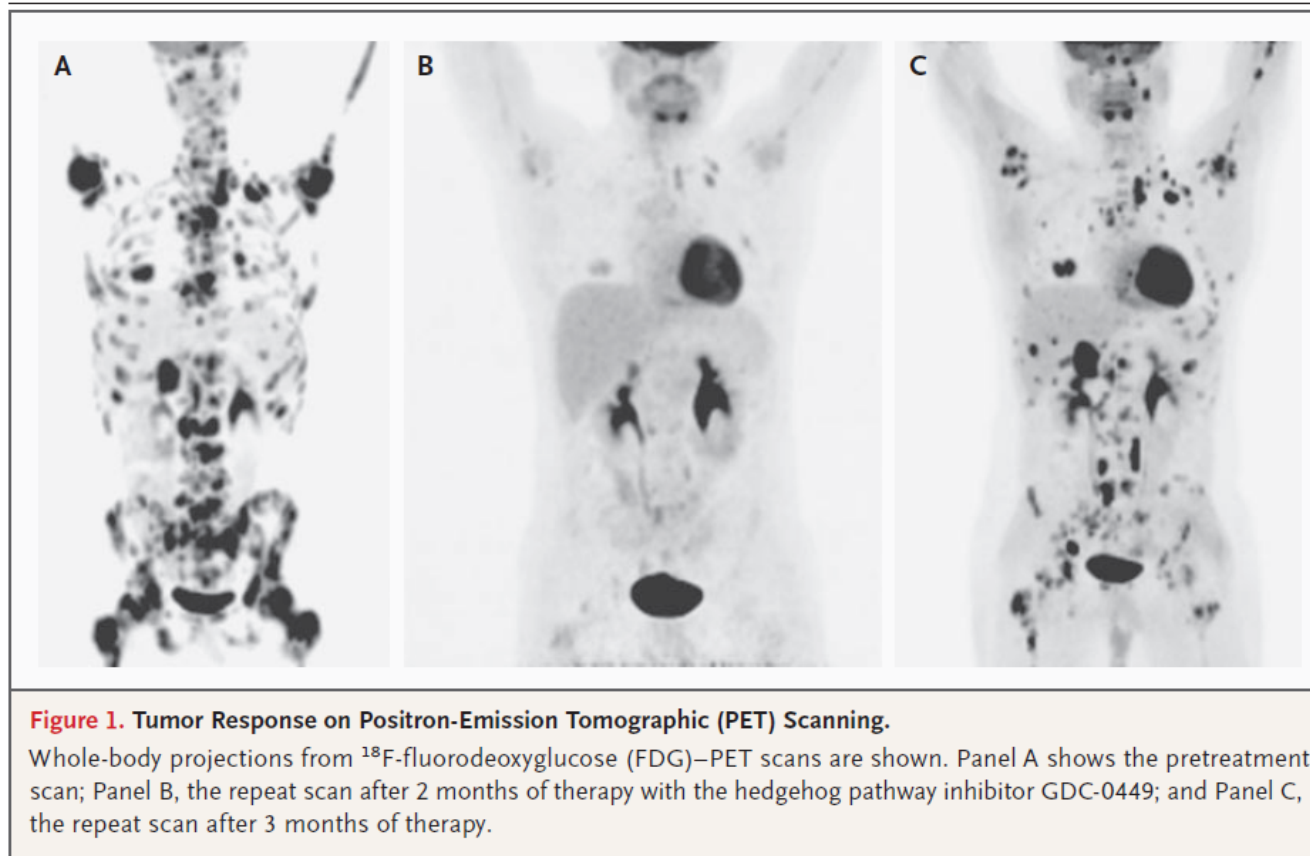
Ligand-independent Oncogenic Hedgehog Signaling in Basal-cell Carcinoma and Medulloblastoma Cells is Caused by Mutations Leading to The Loss(x) Of PTCH1 or Activation (*) of Smo

Dlugosz A.A. and Talpaz M., N Engl J Med 2009; 361:1202 - 1205



GDC-0449 (経口SMO 阻害剤) の 臨床第 I 相試験

Protocol deviation was proposed to allow this patient to be treated with GDC-0449. (Institutional review board at Johns Hopkins University on April 18, 2008)



IRBの判断力

● 医師・研究者

- ✓ 患者は標準治療はなく治験薬投与を望んでいる
- ✓ 患者の状態はよいが、選択基準に合致しない
- ✓ 患者は薬剤のコンセプトにマッチしている
- ✓ 効果が認められれば新しい発見

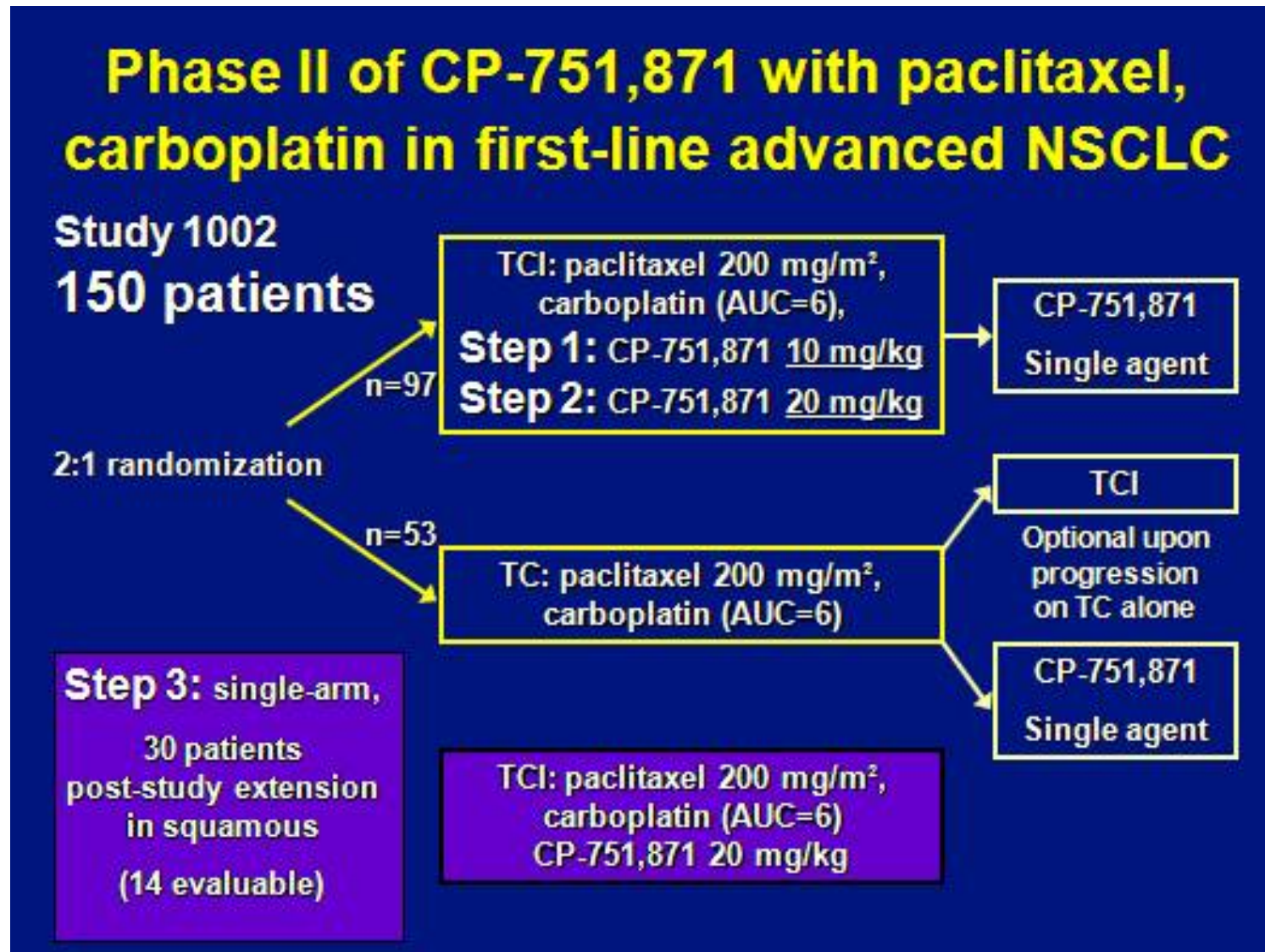
● 患者

- ✓ 他に有効な治療がないのだから試してほしい

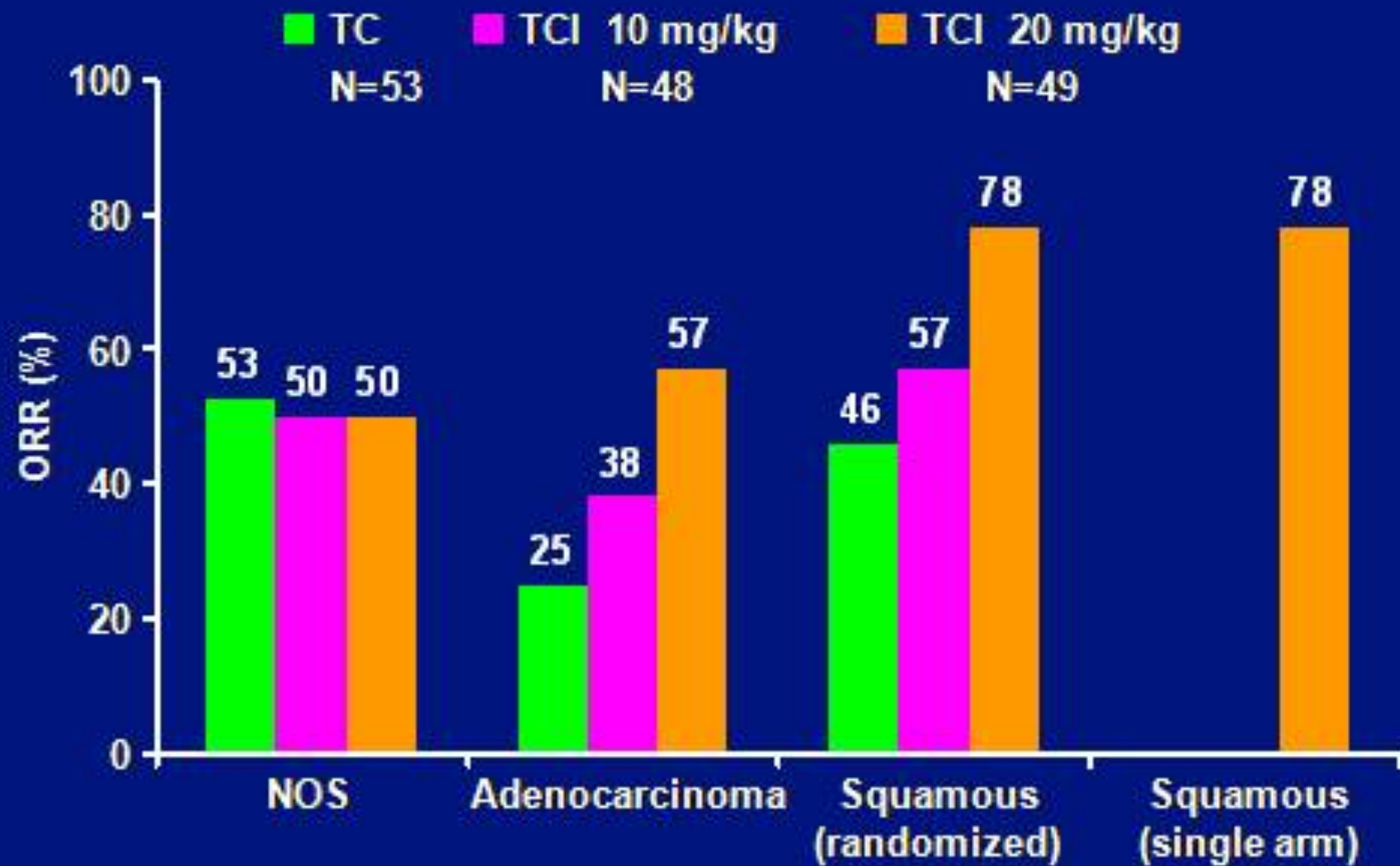
● 製薬企業

- ✓ 効果があれば開発コンセプトが証明される
- ✓ 毒性評価ができない場合が生じる

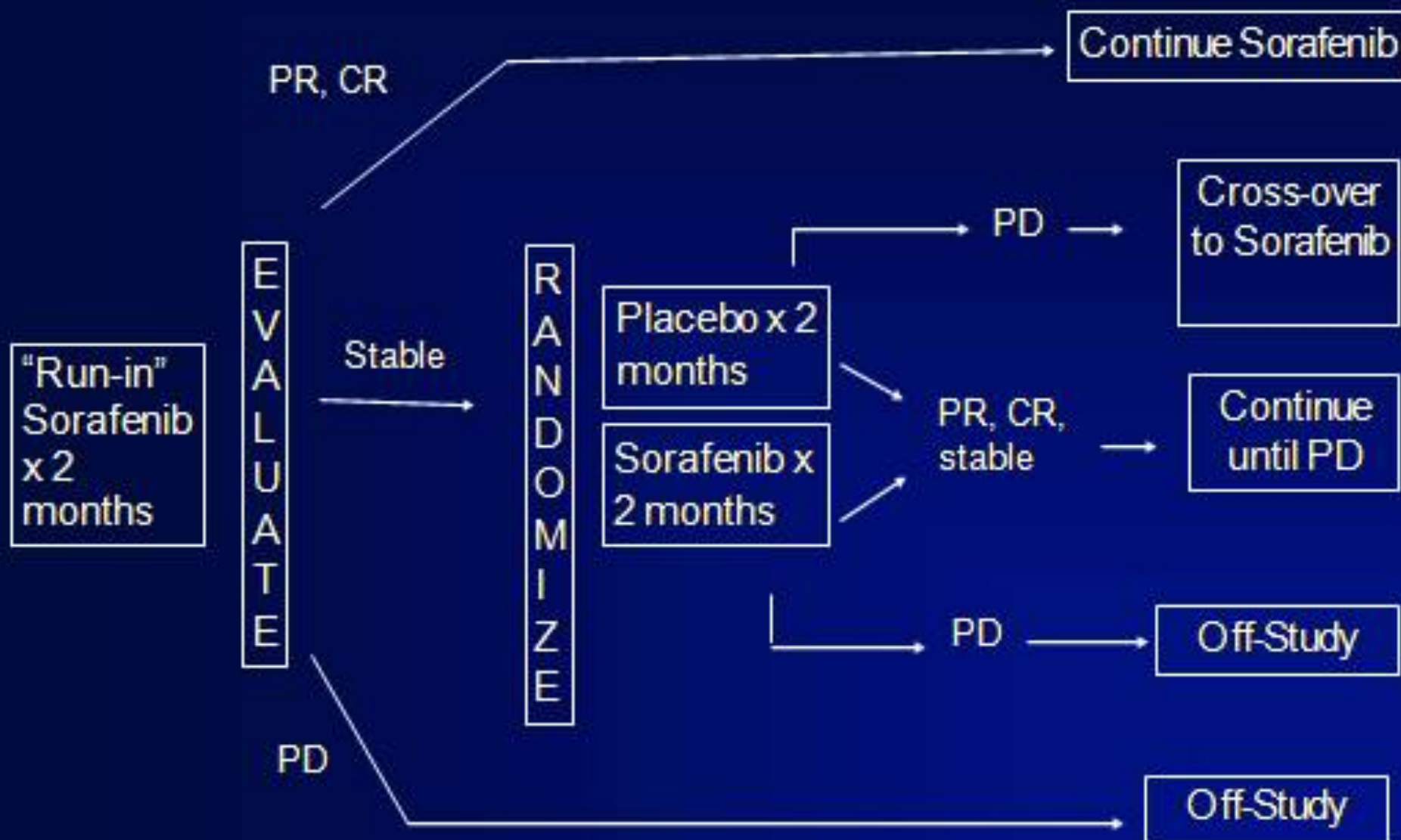
早期臨床試験への許容度の拡大



Possible dose response with CP-751,871

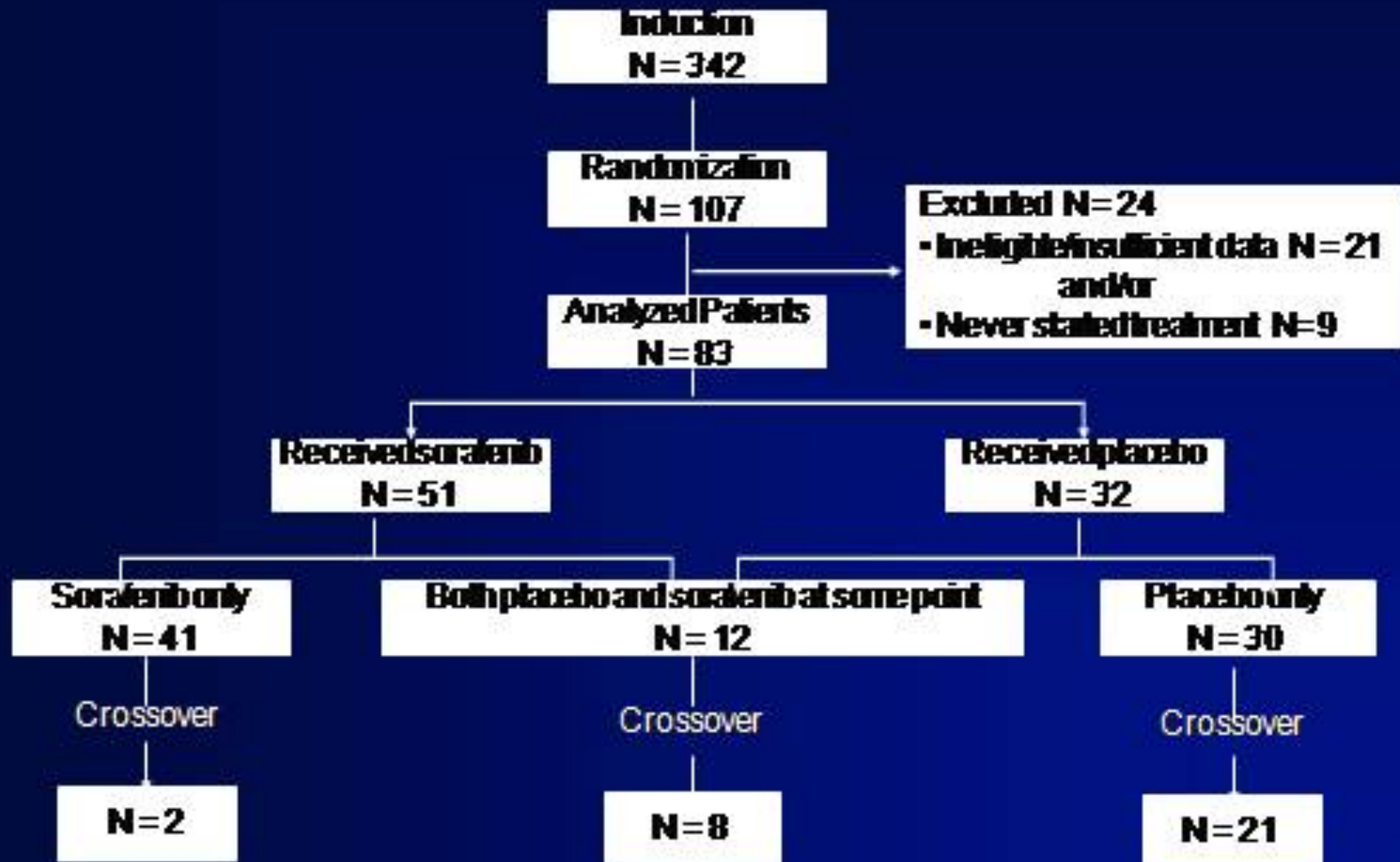


E2501



E2501: Consort Diagram Based on Treatment Received

(5/15/2008)



2501

Primary Endpoint

	Overall	Placebo	Sorafenib	p
Number evaluable	83	32	51	
Stable or responding disease 2 mo after randomization	-	6 (19%)	24 (47%)	0.01

2501

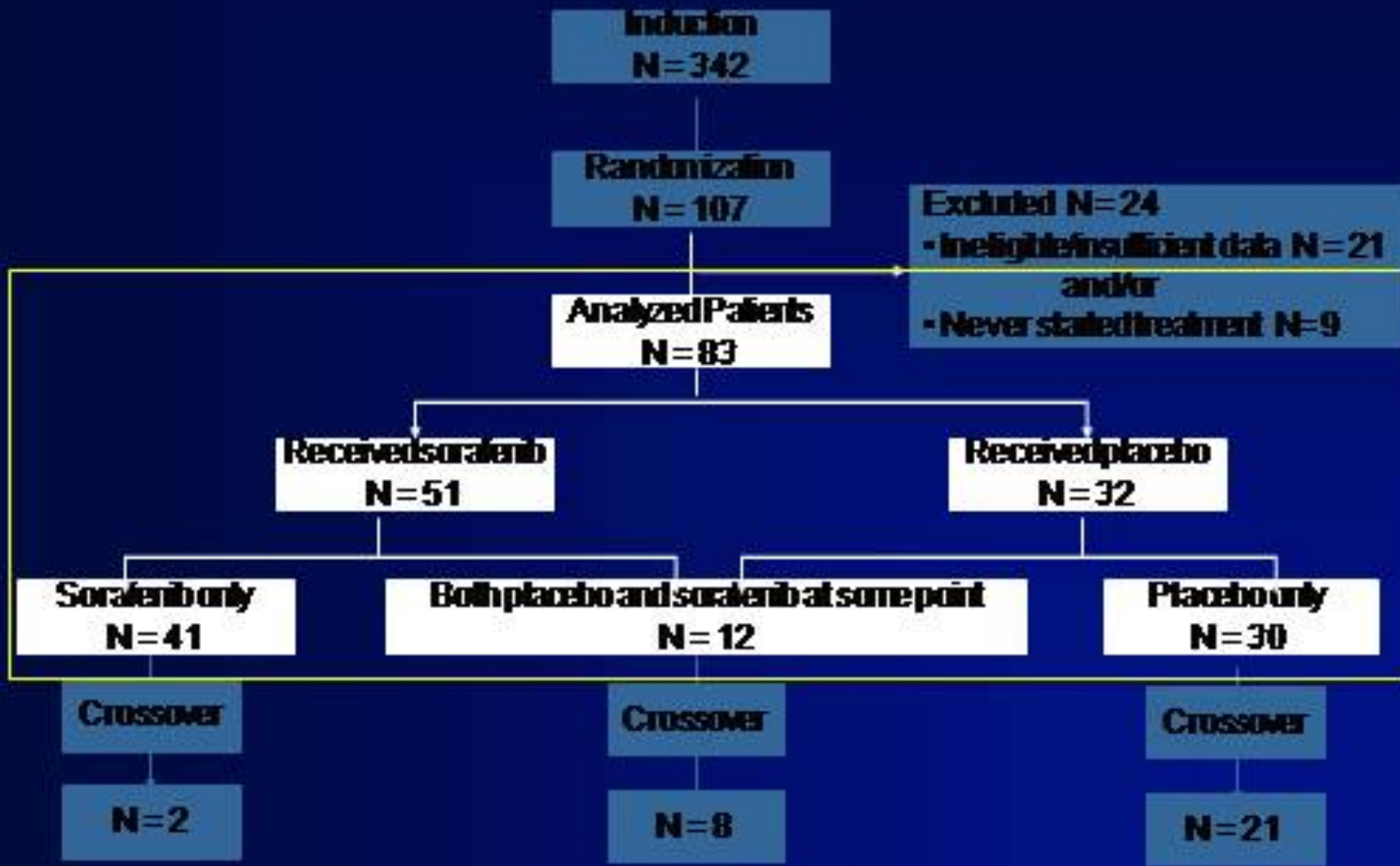
Outcomes: Step 2

	Overall	Placebo	Sorafenib	p
Number evaluable	83	32	51	
Median PFS* (95%CI)	2.3 mo (2.0 - 3.7)	2.0 mo (1.8 - 2.3)	3.6 mo (2.3 - 4.7)	0.009
Median Survival** (95% CI)	10.6 mo (7.5-13.4)	9.0 mo (7.0 - 11.7)	11.9 mo (7.9 - 16.2)	0.18

* PFS measured from randomization, with 12 pts censored at time of treatment switch

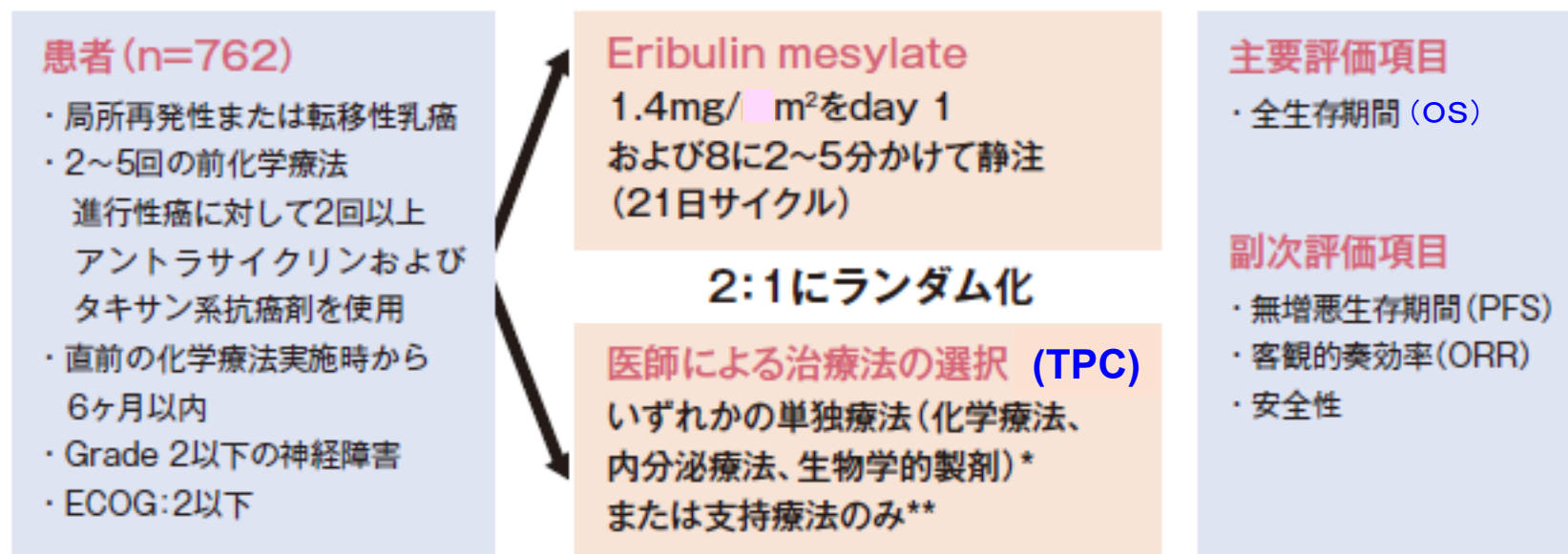
** Survival measured from randomization; no censoring at time of treatment switch

E2501: Consort Diagram Based on Treatment Received (5/15/2008)



EMBRACE試験のデザイン

● 多国籍、オープンラベル、ランダム化第III相試験(305試験)



● 層別化因子

地域、カペシタピン投与歴、HER2/neu発現

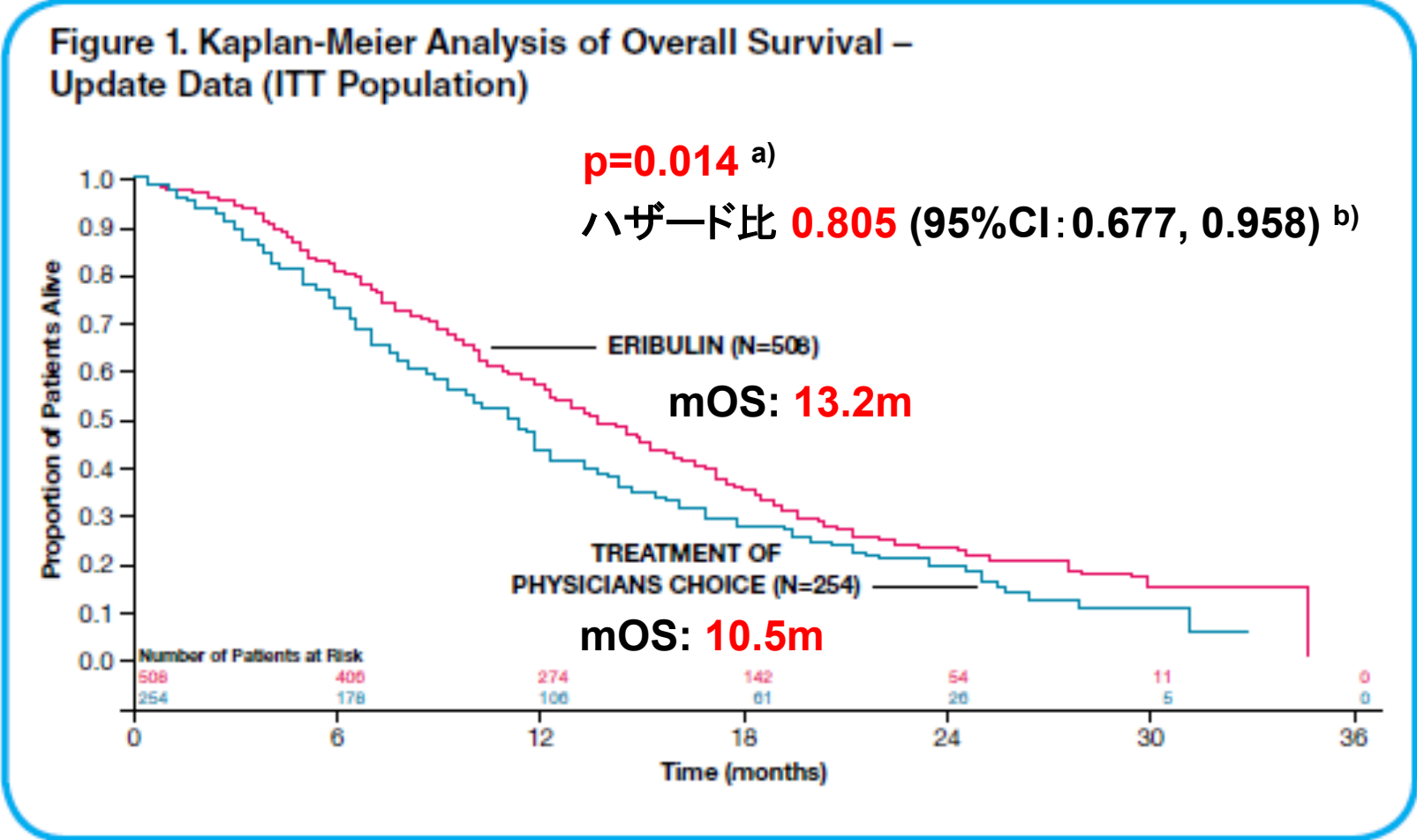
* : 抗癌剤として承認されているもの

** : あるいは緩和ケア、放射線療法を実施 (地域の規定に該当する場合)

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

HER2/neu : ヒト上皮成長因子受容体2

Kaplan-Meier Analysis of Overall Survival - ITT population -



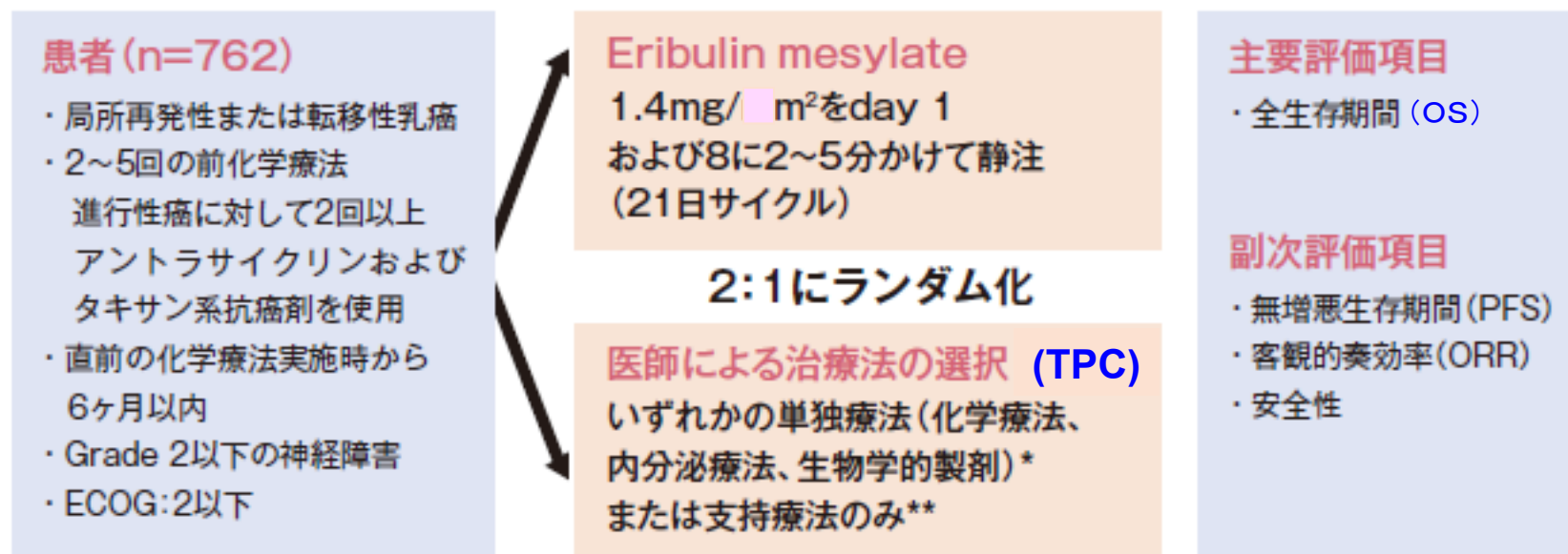
イベント(死亡)数【カットオフ日_03 Mar. 2010】: エリブリン(386例, 76.0%), TPC(203例, 79.9%)

a) HER2/neu, カペシタビン前治療歴及び地域を層とした層別log-rank検定

b) 本剤 / 主治医選択治療【HER2/neu, カペシタビン前治療歴及び地域を層とした層別log-rank検定】

EMBRACE試験のデザイン

● 多国籍、オープンラベル、ランダム化第III相試験(305試験)



● 層別化因子

地域、カペシタピン投与歴、HER2/neu発現

* : 抗癌剤として承認されているもの

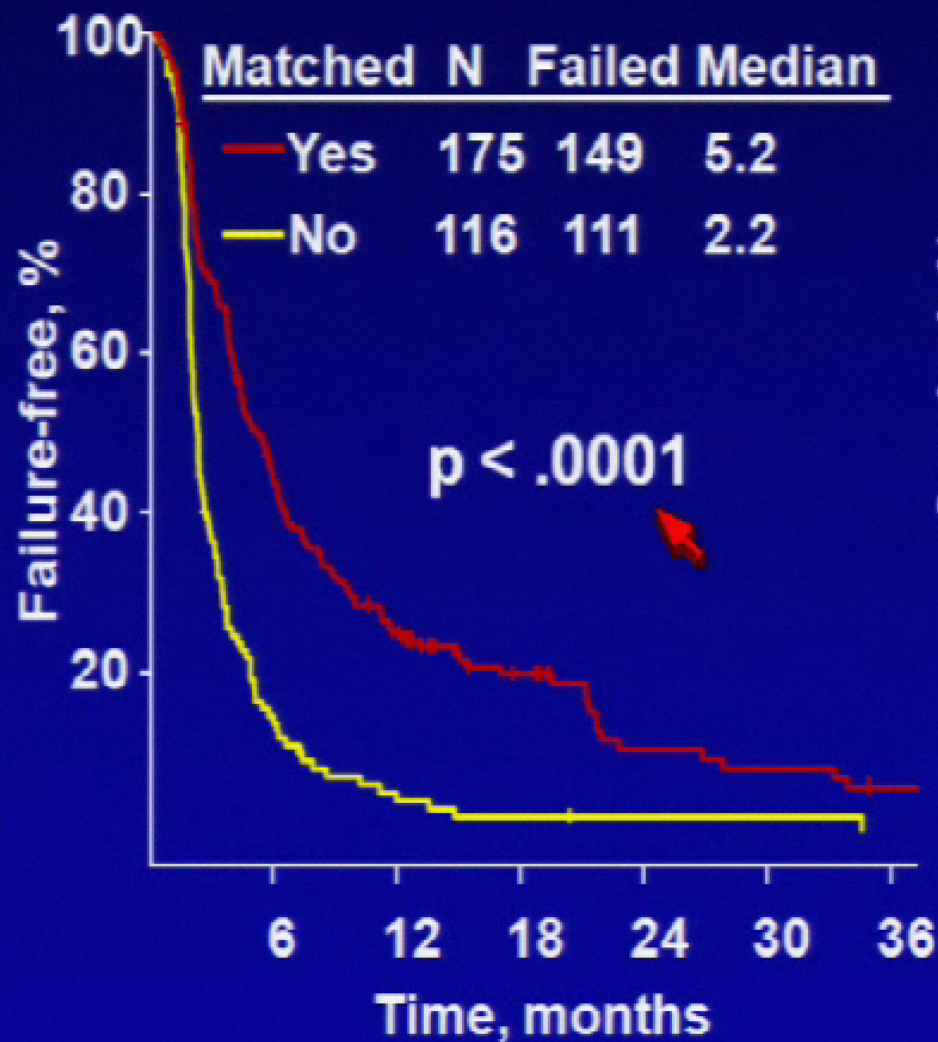
** : あるいは緩和ケア、放射線療法を実施 (地域の規定に該当する場合)

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

HER2/neu : ヒト上皮成長因子受容体2

TTF and Survival by Therapy. Patients with 1 Molecular Aberration

TTF



Survival

