

拡大治験：企業の立場から

ファイザー株式会社

クリニカルリサーチ統括部

オンコロジー領域部長 廣橋 朋子

クリニカルリーダー 長澤 崇



DEVELOPMENT JAPAN

Global Product Development

本日の講演内容

- 弊社が実施した拡大治験の実例
 - ROS1陽性非小細胞肺癌（NSCLC）を対象としたクリゾチニブの拡大治験
- 拡大治験実施に至るまでに検討したDiscussion Points
- まとめ

いま一度

日本版CU制度の在り方を考える
機会としたい

弊社が実施した拡大治験の実例

ROS1陽性非小細胞肺癌（NSCLC）を
対象としたクリゾチニブの拡大治験

背景：クリゾチニブとROS1肺がん

• クリゾチニブとは

- ALK, c-Met/HGFR, ROS1およびRONに対するTKI
- ALK融合遺伝子陽性NSCLCの治療薬として承認（2012年3月30日）
- 現在ROS1融合遺伝子陽性NSCLCの追加適応の開発中

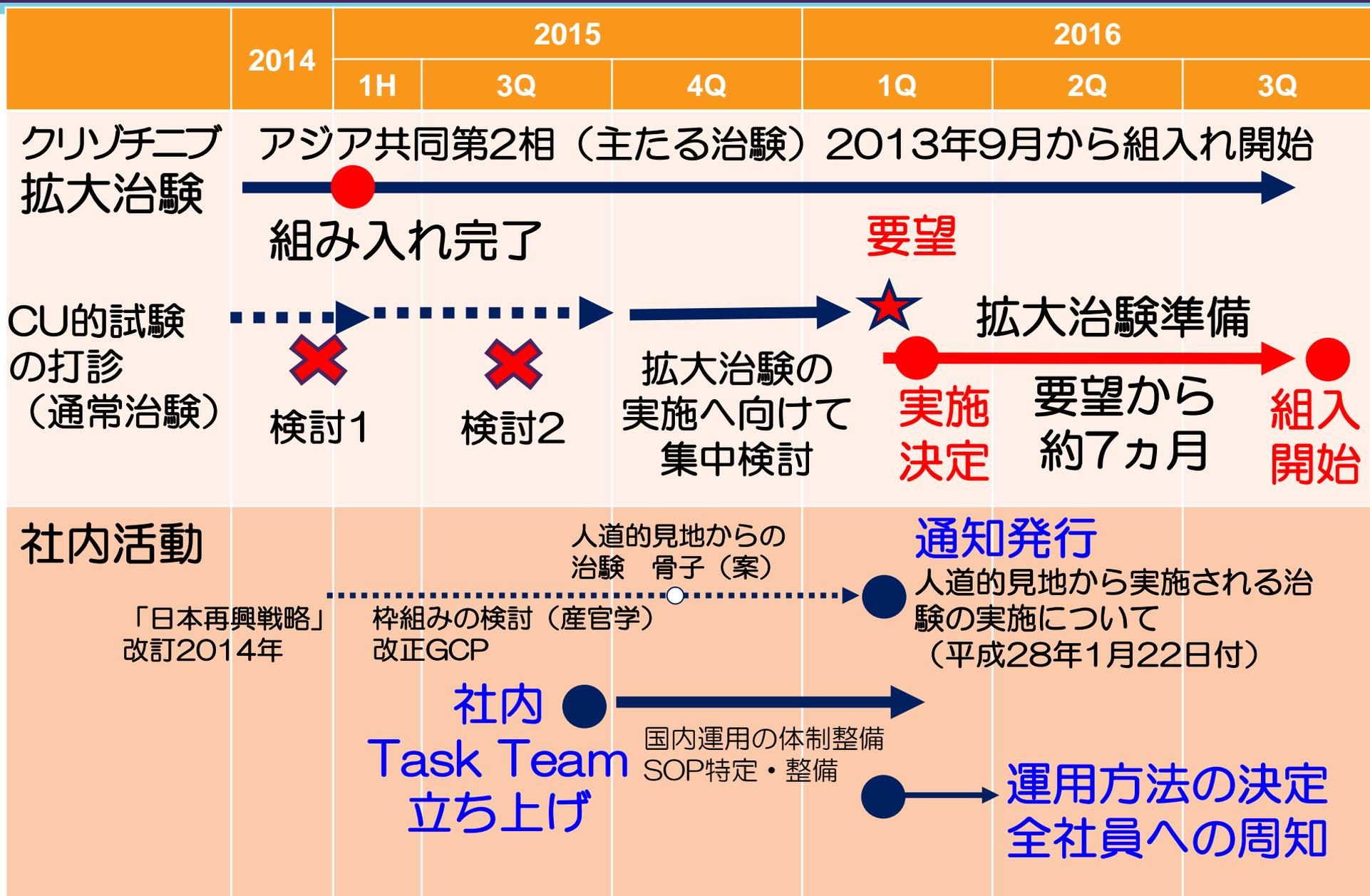
• ROS1融合遺伝子

- ROS1遺伝子の染色体再構成はNSCLC患者の約1%~2%
- NSCLCを誘発するドライバー遺伝子の一つ
- ROS1陽性NSCLCに対する分子標的治療薬はない(化学療法剤を使用)

• ROS1陽性NSCLCの開発計画

- 外国第1相試験（A8081001試験）の1コホートとして実施（50例）
 - 米国では2015年4月にBreakthrough Therapyに指定,
2016年3月11日に承認取得
 - 欧州でも2016年8月25日に承認取得
- アジア共同第2相試験（0012-01）が東アジア地域（日本含む）で進行中（計127例）（Oxford Oncology社がSponsor）
- 現在国内拡大治験を実施中（Pfizer社がSponsor）

拡大治験実施までの経緯と社内活動



拡大治験デザイン

- 国内・単群・非盲検試験 (NCT02824094)
- 選択基準, 除外基準は以下を基に設定
 - 薬生審査発0122第7号
 - 主たる治験 (アジア共同第2相試験)
 - 米国で実施中の別のEAP (NCT02473497)
 - 適正使用ガイド

ただし, Later Lineの組入れを可とした (詳細は後述)

- 目的
 - ROS1陽性進行NSCLC日本人患者にクリゾチニブを使用する機会を提供し, 安全性を評価する。
- 症例数: ROS1陽性進行NSCLC患者 (約30例見込み)
- 治験期間: 2016年8月~承認 (もしくは開発中止) まで
- 費用: 医療機関の皆様には通常治験よりも減額をお願いした

拡大治験実施に至るまでに検討した Discussion Points

適応拡大でもCU制度の対応となるのか？

<米国の状況>

- 適応拡大（市場に薬剤がある場合）はEAPの対象外であった
- コンペンディアシステムがあり，すでにAccess可能な状況

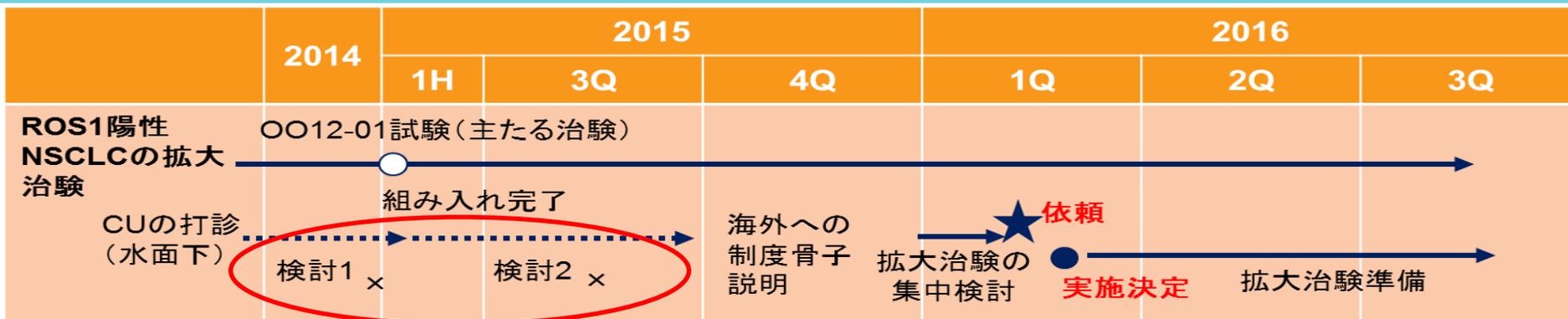
<日本からの説明>

- 保険を含む制度の違いを説明
 - Individual INDの枠組みがなく，追加適応が取れるまでは原則臨床使用できない。

（薬剤費の問題は別として）すでに薬剤は市場に出ているため，一番早く患者さんに薬剤を届けるためには，何がBestな方法であるかを考えるきっかけとなった

（今後実績を積んだ後に検討すべき課題）

Discussion Point 2: 対象範囲



Later Lineの患者さんの組入れは妥当か？

- 外国第1試験が論文化 (Shaw et al. N Engl J Med. 2014)
- 主たる治験が単群非盲検試験であるため有効性を実感
- ALK陽性肺がんの豊富な安全性データ



<先生方のご意見>

- 多くの患者様に薬剤を提供したい
 - 選択基準に合致しない患者さん (Later lineの患者さん)の組入れ要望

Later Lineの患者さんの組入れは妥当か？

<企業の意見>

- Pivotal試験のデザインを変更すべきでない
(承認申請, 他国へも影響)
- 当時有効性の主要評価項目 (ORR) はmatureではなかった
- 副次評価項目 (例: PFS) の結果に影響しうる

→承認申請に対する影響は否定できない

企業見解: 「通常治験」としての対象を広げることにはできない。
「拡大治験」としては広げられるのかは別問題であるが, 現状の「拡大治験」もLineの拡大は難しい場合がある (安全性等が確保できるかは不明)。

Discussion Point 4: 拡大治験タイプの選定

1. 国際共同Expanded Access Program (EAP) への参加
2. 既存のPivotal試験（検証的試験）の拡大
 - 国際共同試験の場合
 - 国内試験の場合
3. 新たな国内拡大治験の立ち上げ
4. （医師主導治験）

拡大治験のタイプ

青字：メリット
赤字：デメリット

拡大治験のタイプ	弊社でのアセスメント結果（メリット、デメリット）
①国際共同 EAPへの参加	<ul style="list-style-type: none">・ リソース，試験開始までの期間の観点では最もFeasible・ USではEAP専門のCROを利用していたり，特殊な選択基準などを含む場合があり，日本のシステムや，日本の拡大治験の考え方に合致しない場合があり，参加が困難なこともある
②既存の治験拡大 （国際共同）	<ul style="list-style-type: none">・ リソースの観点ではFeasible・ データベースはできるだけ拡大治験とは別にしたい（本社の合意を得るのに時間がかかる）・ 国際共同の場合，他の国への影響も大きい
②既存の治験拡大 （国内試験）	
③国内拡大治験	<ul style="list-style-type: none">・ 予算，リソースの観点で最も厳しい・ 一番Flexibleに対応できる

ROS1肺がんを対象とした国際共同EAPは走っておらず，既存の治験拡大は難しいと判断し（交渉やCROとの契約に時間を要する），最終的に国内拡大治験を新規に立ち上げることが，「一番早くStartできる」と判断した。

Discussion Point 5: 対応の限界

拡大治験でアクセス可能となる患者さんは限りがある

- 拡大治験新規立上げの場合，要望～組入開始まで7～8ヵ月
- 場合によっては，拡大治験の組入れ期間が2～3ヵ月程度
- 最初に要望を受けた時の患者さんは救えない場合がある
- 拡大治験に必ず患者さんが参加できるわけではない。

• 承認を早めることのほうがはるかに多くの患者さんを救えるのではないか？

要望件数が多いのであれば，優先審査や迅速審査の対応とするなど，「**早期承認**」を目指すのがよりいいのではないか？とも考えらえる。

• **USのIndividual IND制度**に類似した制度の導入

Discussion Point 6: 新薬の開発への影響



新規ROS1阻害剤の治験

(希少疾患なため) 他の新薬開発への影響はないか？

- 患者さんにとっては有効性が示された薬剤を選択するのは自然のこと
- とはいえ、拡大治験が(他社を含め)他の新薬開発の大きな阻害になってはいけないのではないか？

(もちろん、拡大治験をMarketing活動の一環として活用すべきでない)

実際には新規ROS1阻害剤の治験への影響は少なかった

Discussion Point 7: GCPの緩和はどの程度可能か？

通知にある「拡大治験における規制緩和」，負担軽減措置，GCP既定の緩和措置は，弊社の拡大治験実施に際し，殆ど「軽減」対策にはならなかった

通知にある「拡大治験における規制緩和」

- 治験薬の表示の義務の減免
- 治験薬の販売名などの記載の被覆等の措置の減免
- 既承認医薬品の市場流通品の治験薬としての転用の特例
- 被験者負担軽減費の対応

Discussion Point 7: GCPの緩和はどの程度可能か？

- 企業も医療機関も通常治験と同等の**リソース（人数）**が必要
- PfizerだからこそChallengeしたらどうかとの意見もあった
 - 最初だからこそ失敗できない（他社へ迷惑かける）
 - 議論する時間もリソースもない
 - 議論している時間の分、拡大治験開始が遅れ、患者さんへのAccessが遅くなる

以上の理由から、通常の治験と同様の「実施体制」で拡大治験の実施を決定した。

今後のChallenge：「通常治験」とは異なる実施体制を検討すべき？

例：データ収集はEDCしない

例：モニタリングはSAEのみなど

今後拡大治験を進めていくにあたって

日本の拡大治験に適した体制づくり

- 海外のようなEAPに特化したCRO/SMOの設立と育成
- GCP緩和（当局が指針を示す）
 - 拡大治験を経験した医療機関からの意見集約が重要
- 拡大治験実施に適した体制づくり（企業側）
- individual INDの組み込み
 - individual INDからEAPに移行できるような仕組み

一番多くの患者さんを救えるのは、いち早く「承認」を得ること。その承認申請のProcessに十分に適切な社内体制を確保しながら、拡大治験が実施できるような仕組みを考えたい

まとめ

- 日本としては、拡大治験の制度化は、CU制度の導入の大きな第一歩となった。
- その一方で解決すべき課題も明らかになりつつある。
- より早く患者さんが薬剤にAccessできるよう、日本の現状に即した、より良いCU制度に発展できるよう皆さんと議論を深めていきたい。