

# 環境変化への業界側取組

## ～CU制度に係るパイロット試験での経験から～

中外製薬株式会社  
オンコロジーライフサイクルマネジメント部  
水井 啓広  
2015.6.20



# 本日の内容

- ベムラフェニブについて
- CU制度に係るパイロット試験（Expand Access Program : EAP）
  - EAP概略
  - EAP実施における製薬会社側の課題
- 今後に向けて
  - 製薬会社への影響
  - 当局やアカデミアとの連携の重要性



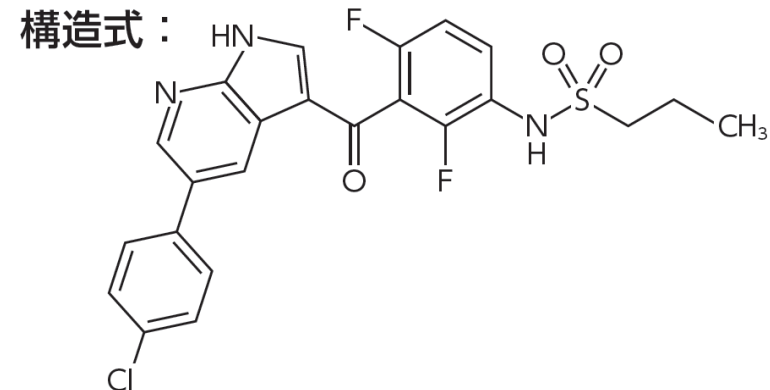
# ベムラフェニブとは

**F. Hoffmann-La Roche社およびPlexxikon Inc.が共同開発したBRAF V600キナーゼを選択的に阻害することにより抗腫瘍効果を発揮する低分子の分子標的薬**

一般名：ベムラフェニブ (Vemurafenib) (JAN)

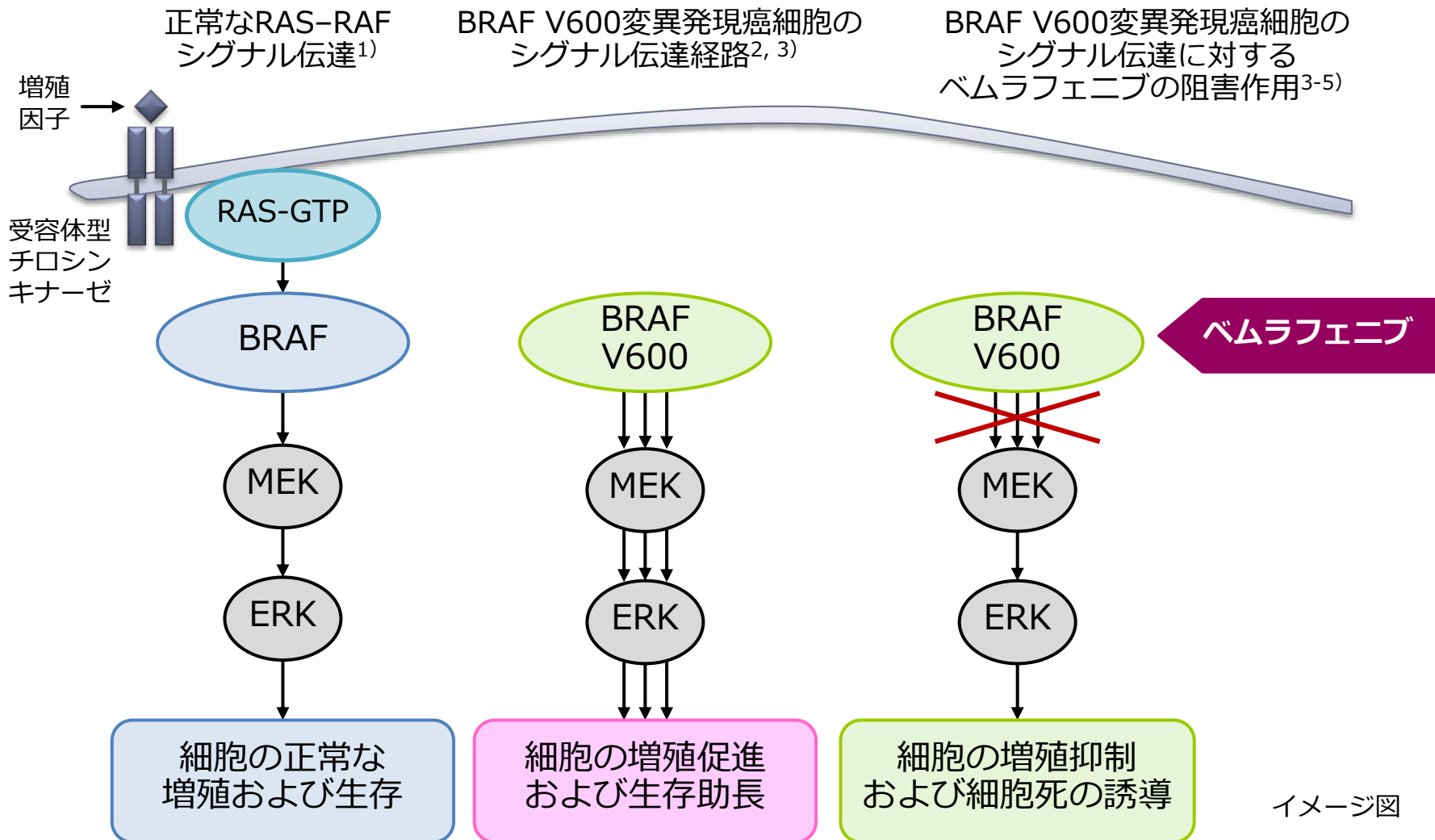
分子量：489.92

化学名：N-{3-[5-(4-Chlorophenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-2,4-difluorophenyl}propane-1-sulfonamide





# BRAF V600変異発現癌細胞における作用機序



イメージ図

1) Garnett MJ, et al. Cancer Cell 2004, 6: 313-319

2) Wan PTC, et al. Cell 2004, 116: 855-867

3) Poulikakos PI, et al. Nature 2010, 464: 427-430

4) Bollag G, et al. Nature 2010, 467: 596-599

5) Yang H, et al. Cancer Res 2010, 70: 5518-5527



# ベムラフェニブ開発の経緯

年月	海外	国内
2006年11月	● Roche社およびPlexxikon社 第 I 相臨床試験 (PLX06-02 [BRIM1] 試験) 開始	
2009年9月	● 第 II 相臨床試験 (NP22657 [BRIM2] 試験) 開始	
2010年1月	● 第 III 相臨床試験 (NO25026 [BRIM3] 試験) 開始	
2011年8月	● 米国で「BRAF V600E変異を有する治癒切除不能 又は再発悪性黒色腫」に対する承認取得	
2012年2月	● 欧州で「BRAF V600変異を有する治癒切除不能又 は再発悪性黒色腫」に対する承認取得	
2012年9月		● 中外製薬 第 I / II 相臨床試験 (JO28178試験) 開始 ● 希少疾病用医薬品に指定
2014年4月		● 承認申請
2014年12月		● <b>製造販売承認取得</b> <b>「BRAF 遺伝子変異を有する 根治切除不能な悪性黒色腫」</b>

BRAF V600変異の有無の検出は、コバス® BRAF V600変異検出キットを用いて行う。

米国では本剤のコンパニオン診断薬として（2011年8月）、EUでは *in vitro* での診断薬として（2011年8月）承認されている。



# ベムラフェニブとCoDx

## ベムラフェニブ 添付文書



＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*BRAF* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、**承認された体外診断薬を用いること。**

## コバス® BRAF V600変異検出キット 添付文書\*



【使用目的】

癌組織から抽出したゲノムDNA 中の*BRAF* 遺伝子変異 (V600E) の検出 (**ベムラフェニブの悪性黒色腫患者への適応を判定するための補助に用いる**)

\* ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社より発売



# 本日の内容

- ベムラフェニブについて
- CU制度に係るパイロット試験（Expand Access Program : EAP）
  - EAP概略
  - EAP実施における製薬会社側の課題
- 今後に向けて
  - 製薬会社への影響
  - 当局やアカデミアとの連携の重要性

## 【事業名】医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬のアクセス充実対策等業務

### アクセス制度の概要

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬について、患者のアクセスを充実するため、次の事項を要件に、医師主導治験の一類型として、その手続きの簡素化等を図った上で、アクセス制度を創設する。

- 1 対象薬剤：重篤な疾患であって、代替治療が存在しない等の医療上の必要性の高い未承認薬など
- 2 対象患者：開発企業が治験中（第Ⅲ相試験）であって、企業治験の選択基準外患者等
- 3 医療機関：臨床研究中核病院等の高度の治験機能・医療機能を有する医療機関

平成24年度

平成25年度

平成26年度以降～

アクセス制度創設の検討・施行準備

制度施行

本事業の成果を踏まえつつ、  
アクセス制度を創設

アクセス充実対策始業（複数年を想定）

本事業実施中核機関を1か所選定し、当該機関を中心に製薬業界、患者団体とも連携しつつ、整理すべき課題を洗い出し、適宜、対策を講じる。



アクセス制度  
本格稼働

平成27年度以降



1機関で実施

パイロット事業 1年目  
（整理すべき課題を検討）

平成25年度予算

省令改正、通知発出等の必要な対応を行いつつ、実際にアクセス制度を実施する。

企画競争により  
国立がん研究センター  
を選定

整理すべき課題例

- ① アクセス制度における申請資料のまとめ方
- ② アクセス制度における手順書等の作成文書の検討
- ③ アクセス制度におけるGCP等への対応のあり方





# ベムラフェニブ Expand Access Programの概略

NCC  
**EPoC** | Exploratory Oncology Research & Clinical Trial Center  
 先端医療開発センター

試験番号 : EPOC1403

医師主導治験 (Expand Access Program)

薬剤 : vemurafenib    対象 : メラノーマ    フェーズ : -    進捗状況 : 登録終了

**vemurafenibのBRAFv600遺伝子変異を有する  
 治癒切除不能・再発メラノーマ患者を対象とした安全性確認試験**

登録開始日	2014年 11月 4日
研究費	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬のアクセス充実対策事業
責任研究者	山崎 直也 (中央病院 皮膚腫瘍科)
事務局	研究支援センター 企画支援室
提携先	中外製薬株式会社

**目的** : 十分な治療選択肢がないBRAF V600遺伝子変異を有する治癒切除不能・再発メラノーマ患者に対してvemurafenibを提供する

**予定症例数** : 10例

**試験実施施設** : 国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院  
 国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院

「本試験の治験薬は、中外製薬株式会社から無償提供される。本治験は、厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬のアクセス充実対策等事業」に採択され、そのパイロット事業として実施する。」



# 当時の状況





# EAP実施における製薬会社側の課題

● タイムラインが厳しい！



● 治験薬の提供方法は？

● *BRAF*遺伝子変異の診断方法は？

● 選択基準／除外基準は？

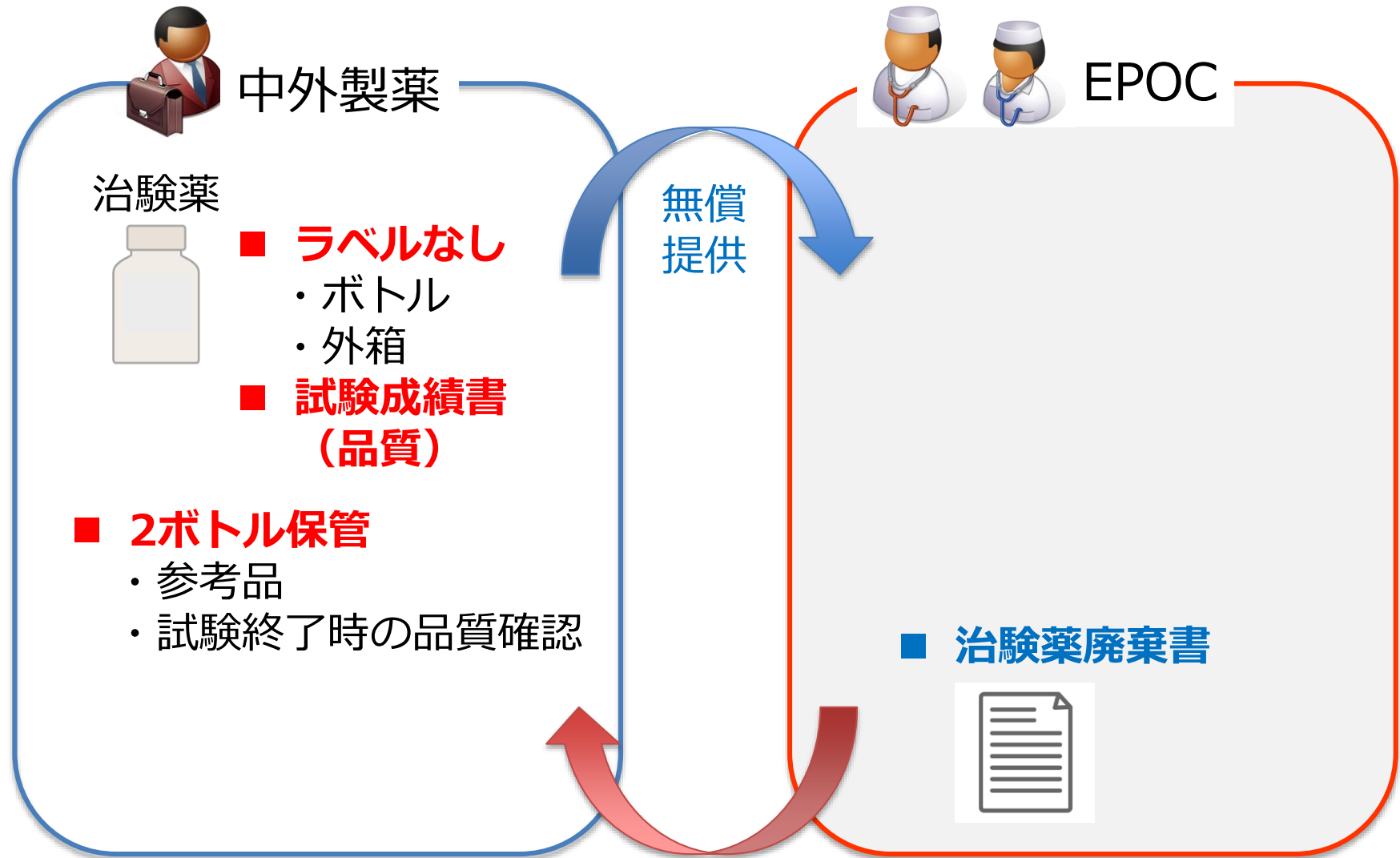
□ 国内第I/II相臨床試験とほぼ同様



● 承認審査への影響は？



# 治験薬の提供方法は？





# BRAF遺伝子変異の診断方法は？

- 当時のCoDx状況（ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社）
  - コバス® BRAF V600変異検出キットの審査中（申請：2015/3/14）
  - 国内の検査会社でコバス検査を実施できる体制なし
- EAPにおける対応方法

方策	対応方法	課題
①	医療機関に診断機器を設置（購入又はリース）し、コバス検査	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 診断機器のバリデーション</li> <li>● 医療機関におけるリソース</li> <li>● コスト（購入又はリース）</li> <li>● インフラ整備までの期間</li> </ul>
②	海外検査会社に検査検体を送付し、コバス検査	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 診断結果入手までのタイムラグ（送付～結果入手まで2～3週）</li> <li>● コスト</li> </ul>
③	コバス検査以外の診断方法によるBRAF遺伝子変異診断を許容	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ベムラフェニブの有効性・安全性はコバス検査によりBRAF変異確認された患者さんで確認</li> </ul>



**ベムラフェニブ発売後、市販薬に切り替える前に、コバス® BRAF V600変異検出キットによるBRAF遺伝子検査が必要**



# パイロット試験を経験してみても…

## ● 非常に良かった

- アンメットメディカルニーズの高い、悪性黒色腫患者さんに、発売前からベムラフェニブを使用いただくことができた
- 初めての経験
- EPOCの先生方／事務局との協力

## ● もっとうまく実施できたかも

- より早い段階からの検討開始
- CoDxによる遺伝子検査



# 本日の内容

- ベムラフェニブについて
- CU制度に係るパイロット試験（Expand Access Program : EAP）
  - EAP概略
  - EAP実施における製薬会社側の課題
- 今後に向けて
  - 製薬会社への影響
  - 当局やアカデミアとの連携の重要性



# 緊急アンケート調査

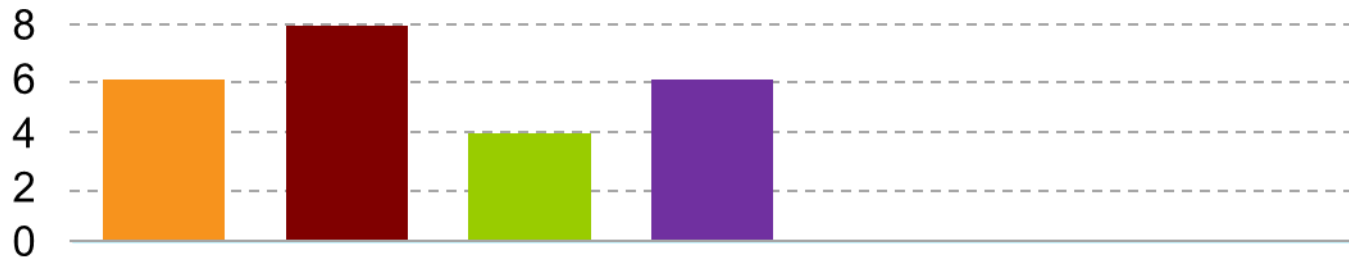
- アンケート調査会社数： 8社  
(EFPIA技術委員会 抗がん剤開発タスクフォース)
- 調査項目 (抜粋)
  - Q1：人道的見地からの治験を実施する場合に，企業主導治験や，医師主導治験それぞれでの実施上の主要なハードルは何か？
  - Q2：人道的見地からの治験実施では，医師主導治験と企業主導治験の何れでの実施が望ましいか？



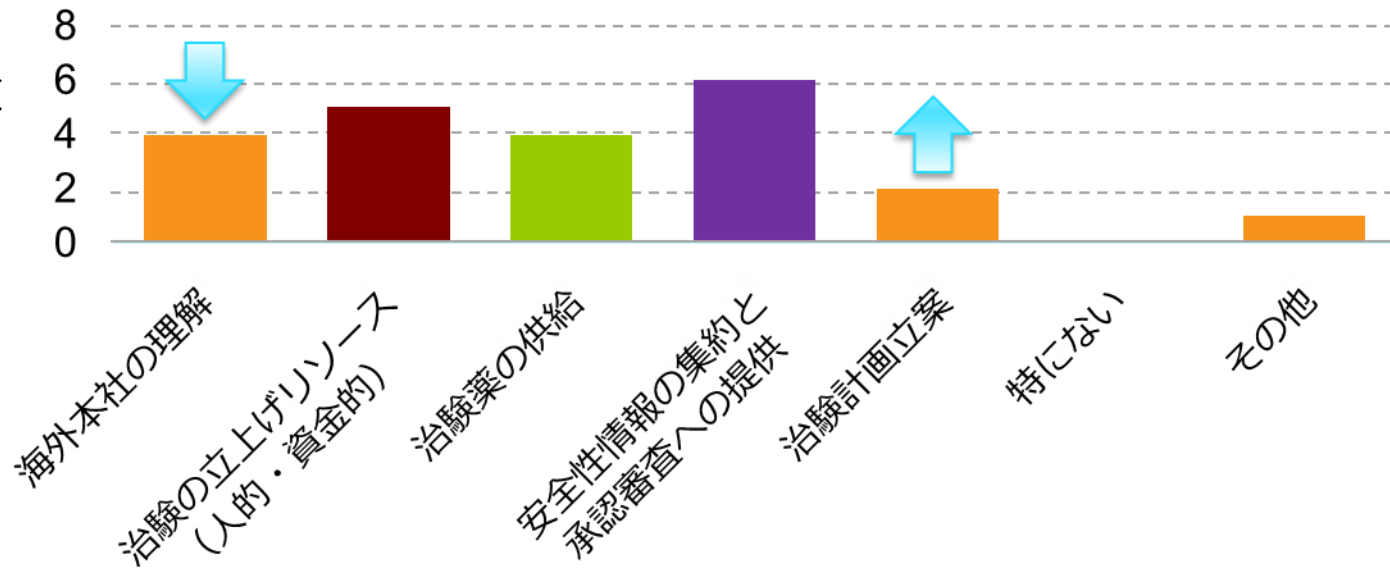


# Q1：人道的見地からの治験を実施する場合に，企業主導治験や，医師主導治験それぞれでの実施上の主要なハードルは何か？

**企業主導治験**  
として実施



**医師主導治験**  
として実施





## Q2：人道的見地からの治験実施では、医師主導治験と企業主導治験の何れでの実施が望ましいか？

医師主導治験 : 4社

企業主導治験 : 0社

どちらでもよい : 4社



# 製薬会社への影響

メリット	<p>市販後の使用実態により近い安全性情報の収集</p> <hr/> <p>早期アクセスによるUMNの解消</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 市販後早期から、使用実態により近い安全性情報の提供が可能</li> <li>● 特に、治験での症例数が限られる希少疾病で有用</li> <li>● 患者さん／医療従事者のニーズへの貢献</li> </ul>
デメリット	<p>社内リソースへの負荷増大</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 患者さん／医療従事者からの問い合わせ増加と意思決定機会の増加</li> <li>● 新規に治験を立ち上げる必要性（企業主導）</li> <li>● CoDxにおいては、診断薬会社との連携が必須</li> <li>● 承認申請・審査において、CU制度等からの安全性情報の取り扱いについて、短期間での対応が必要となる可能性</li> </ul>
デメリット	<p>薬剤評価の複雑化</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 開発治験とは異なる患者集団における、予測不能な副作用発現リスク／期待した有効性が得られないリスク</li> <li>● CU制度等からの安全性情報のRMPへの影響</li> </ul>
	<p>開発中の治験への影響</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● CU制度等への症例登録による、開発治験における症例登録に与える影響</li> </ul>



# 当局やアカデミアとの連携の重要性

- 承認審査時の負担軽減
  - 申請者／審査側双方の負担軽減
- CU制度の対象を、代替治療の存在しない、重篤又は致死的な疾患に限定することは可能か
- 海外における日本版CU制度に対する理解の浸透
- 医師主導治験によるCU実施の推進
  - AMEDを中心とした支援体制の充実
  - 実施医療機関における実施体制の充実
- CU制度の経験を基に、将来的な「治験」以外の枠組みによる新たなCU制度の検討



# ご清聴ありがとうございました

【緊急アンケート調査にご協力頂いた方々】

**EFPIA技術委員会**  
**抗がん剤開発タスクフォース**



メンバー（敬称略）

- アストラゼネカ株式会社
- サノフィ株式会社、
- 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
- ノバルティスファーマ株式会社
- バイエル薬品株式会社
- メルクセローノ株式会社
- ヤンセンファーマ株式会社
- 中外製薬株式会社