

合同シンポジウム

「わが国における新規抗がん剤開発の諸問題」 ～産官学連携をどう進めるか～

III. 研究者主導未承認薬臨床試験

3) 研究者主導未承認薬臨床試験に対する企業の考え方

1. 現状

2. 企業のIISに対する一つの考え方

2011年11月18日

エーザイ株式会社

中村 富雄

医薬品の輸出入額

輸入額(千円)	輸出額 (千円)
2,108,431,029	153,462,486

約14倍の輸入過多

腫瘍用薬の輸出入額

輸入額(千円)	輸出額 (千円)
430,515,014	10,678,567

約43倍の輸入過多

出展: 厚生労働省 平成21年薬事工業生産動態統計年報統計表

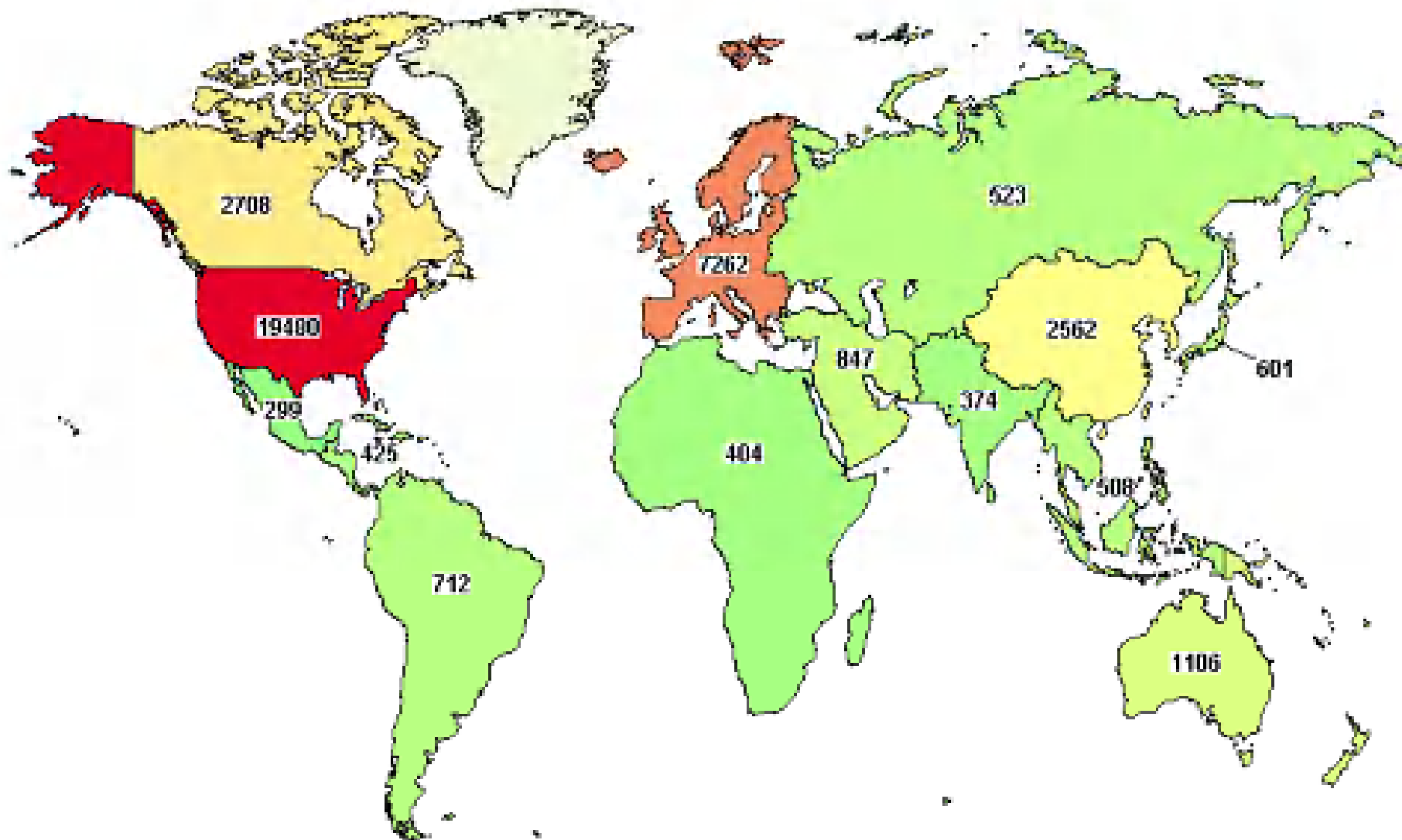
がんの臨床試験数

日本	米国	欧州
601	19,480	7,262

欧米の臨床試験数は、日本の約44倍

出展: ClinicalTrial.gov 2011.Oct現在

ClinicalTrials.gov; Map of 31704 studies found by search of: Cancer

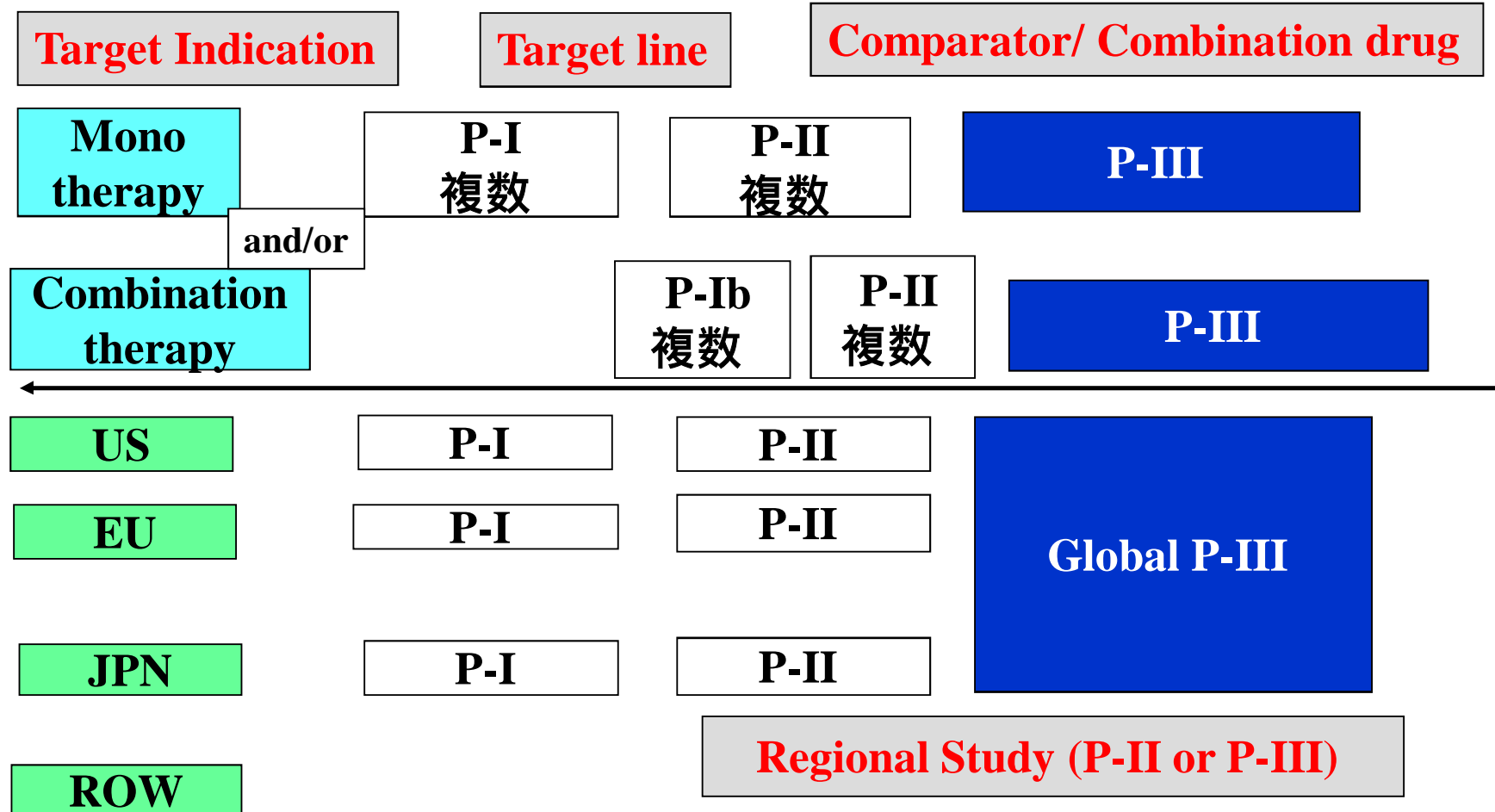


全試験に占める米国の比率:61%
日本:米国 = 3:100

出展: ClinicalTrial.gov 2011.Oct現在

グローバル企業の基本的な臨床開発プラン

Global/Regionalの重要性: 多数の臨床試験が申請までに必要となる。
地域による特異性を生かす・治験数増大に伴う迅速性とリスク分散



JPNがROWと同じ扱いとなる場合もある。

過去の事例検証：

NCI発の抗がん剤がグローバル薬へ

NCI保有のP薬の場合

- 1) NCIがP薬の特許を有す。
 - 2) 第I相試験をNCIが実施。
 - 3) 臨床試験実施中に企業へ開発権を譲渡した(膨大な治験費用・販売)。
- 当該企業は治験のやり直しをすることなく、グローバル開発及び販売を行った。

約20年前の米国での事例

日本とどこが違う

- 1) 制度が異なる(NCIの存在, 医療制度) ?
- 2) 治験の実態(手法)が異なる(Over-quality・治験体制の充実度) ?
- 3) 的確な専門医師の関与(企業・審査部門での実務者として) ?

現時点でも多くのIIS成績が、FDA申請資料に用いられている。

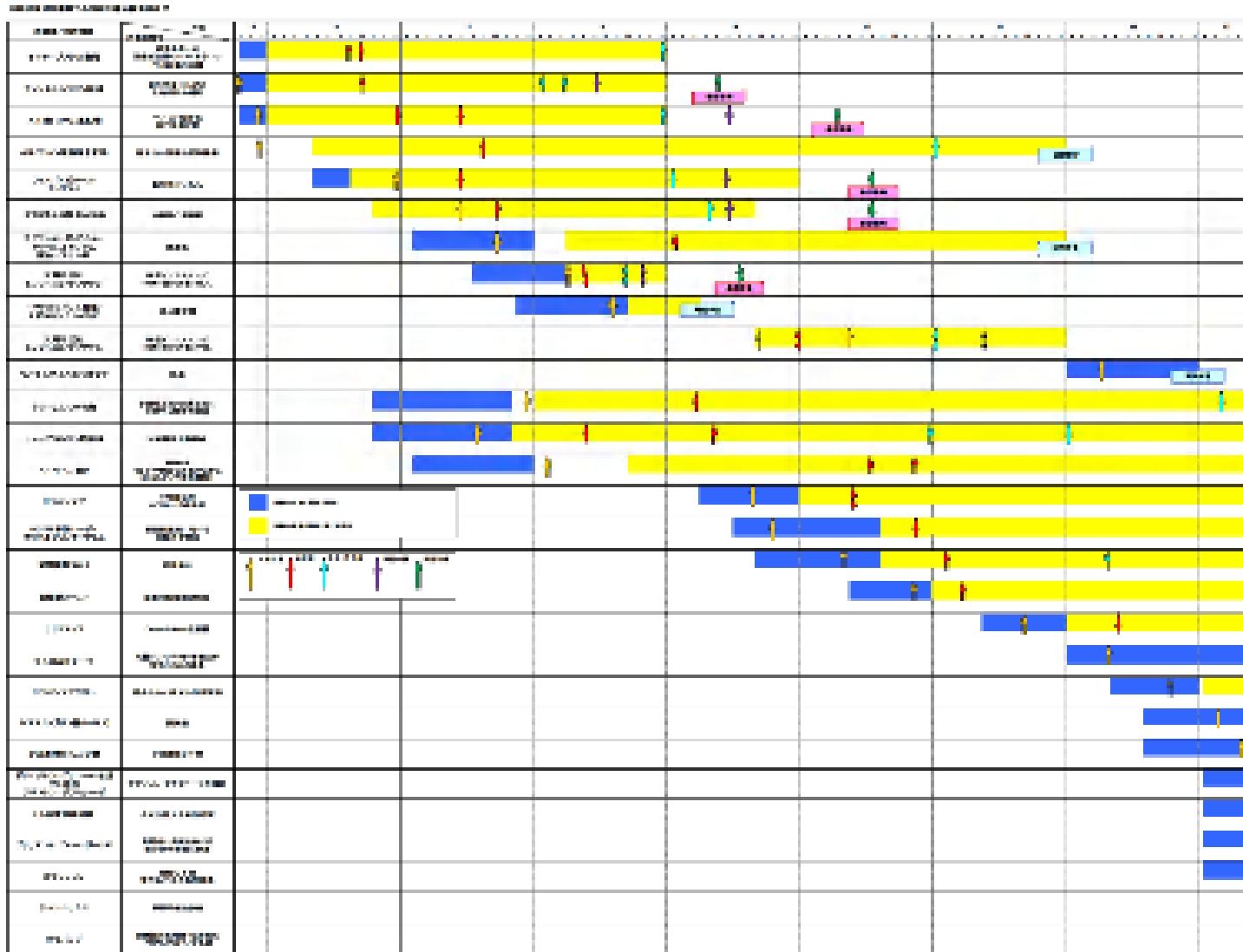
事例検証：

なぜ米国のベンチャー企業がグローバル第III相試験を実施できるのか？

- 1) 欧米を中心にグローバル治験を全て委託(開発立案から申請まで)できるCROの存在。
- 2) 電子媒体での対応が可能なシステムの構築。
(eCRF, SAE report等々：モニターの頻繁な訪問を不要とするシステム)
- 3) 原資料としての治験用診療録の受け入れ(SDVの迅速化且つ正確性)。
- 4) CRCの充実。
- 5) サンプルングSDV等の採用。 等々

- 1) Lab certification
- 2) Investigator training report
- 3) IVRS/IWRS system
- 4) Financial Disclosure (FDA)
- 5) Delegation log, etc.

日本医師会 治験促進センター：医師主導治験進捗状況



治験届数；2004年 - 2010年で17試験

研究者主導未承認薬臨床試験に対する一つの考え方

未承認薬であることより、「**治験**」である。

(リスクを考慮すると承認薬の研究者主導治験(適応症/用法・用量追加)又は小規模な未承認薬治験が、受け入れ易い。)

1.薬事的側面

申請資料になり得るか否か

- ・質の保証は？ ・評価の位置づけ？
- ・グローバル申請に利用可能か？

2.企業戦略的側面

- 1)企業戦略に合致しているか、企業側の意見の反映の可能性
- 2)当該治験に関するリスク・ベネフィット
- 3) IISか企業治験か

1.申請資料になり得るか

- ・GCPリスト(以下に一部を示す)の全てを必須とするか？

大項目	中項目
治験情報	実施経過
実施体制	各種委員・委員会
会合	症例検討会・効果安全性評価委員会等
健康被害補償	保障措置・説明文書等
IB/Protocol/CRF/ICF	作成・改訂の経緯、各版、DQF
治験届	初回・変更
モニタリング	医療機関契約、IRB、報告書、安全性情報対応
直接閲覧・FSR	手順・報告書

- ・集積情報のプロトコル等での適切な定義(併用薬、安全性情報)

例1(臨床検査値):ベースラインに比し、Grade2以上の変化のあった臨床検査値変動

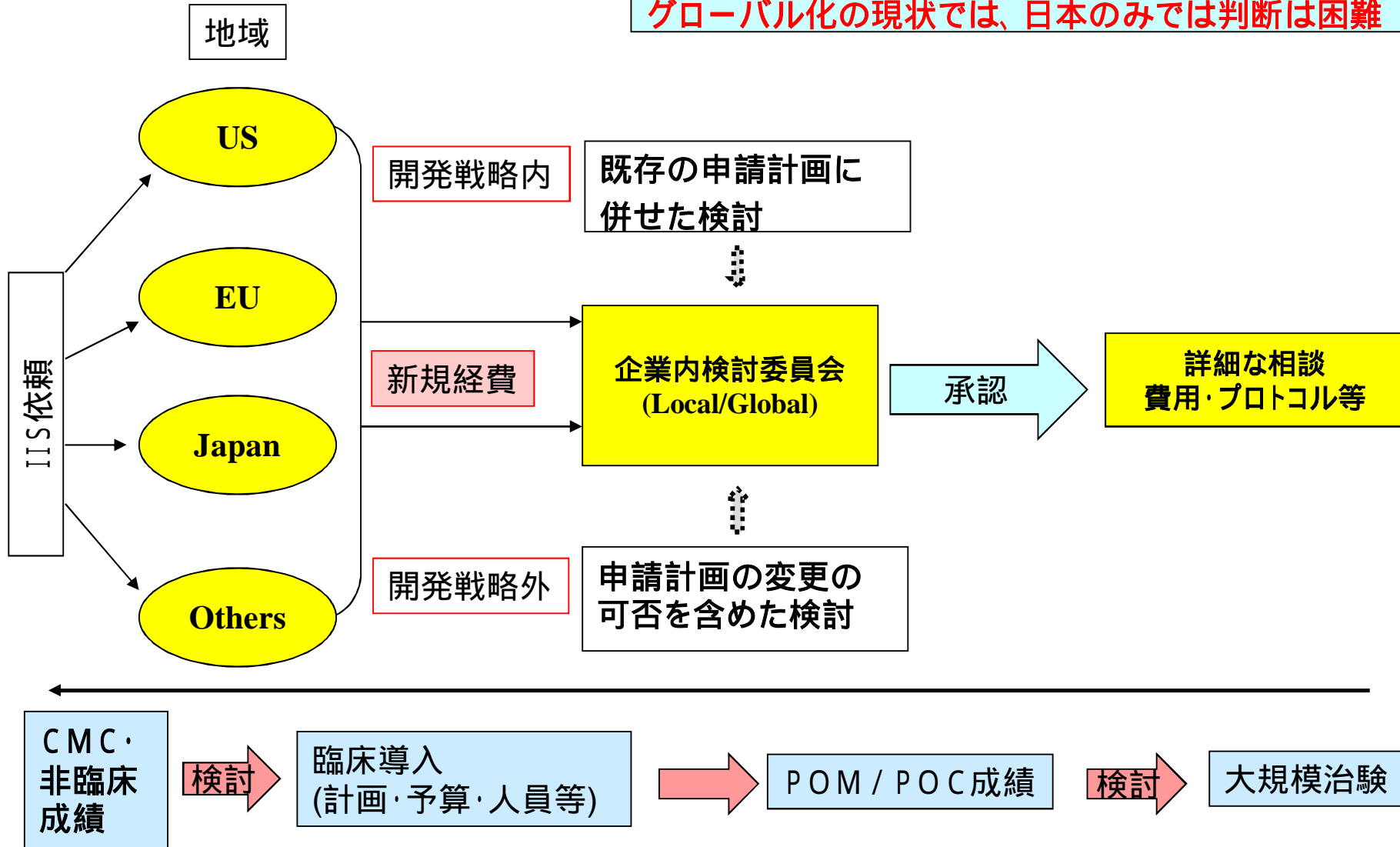
例2(有害事象):サイクル内最異常値のみ集積、事象のRandomized sampling法

例3(併用薬):薬剤成分コードにて管理し、集積すべき併用薬範囲の規定

- ・人種差,用法・用量(含む併用薬)等は妥当(規制当局の受け入れ)か？

2-1) 企業戦略: 基本的な方向

グローバル化の現状では、日本のみでは判断は困難



2-2)リスクとベネフィット;a) 第I相試験では？

単剤

101試験(欧州)

固形癌患者/限定疾患
投与法 A

IISの可能性？

102試験(日本)

固形癌患者・限定疾患
投与法 B

RD決定

RD決定

DLT, DI, Preliminary Efficacy, Safety profile , PK

POM; ターゲットとなる遺伝子 and/or タンパクと薬効/薬物濃度の相関関係
ターゲットとなる受容体発現状況と薬効の相関関係

次相への推奨用法・用量及び候補疾患を選定

第I相試験時でのIISの可能性について

可能性のある全ての用法・用量(併用も含めて)の検討

企業治験でカバーは困難である。

適切なターゲットの選択

施設側のアーカイブ等の協力

- 1)学会発表資料等を申請時に受け入れ可能とすることで、
第I相試験を完了できないか？
- 2)人種差及びRDの妥当性を他の第I相成績と比較検討
- 3)次相Run-in Phase対応

<リスクは小さいと考えられるので、メリットとのバランス>

b) 第II相試験では？

単剤 and/or 併用

201試験 (欧米)

疾患A

IISの可能性？

202試験 (日本)

疾患B

適切なPOCの設定 (ORR, TTE, バイオマーカー)

疾患Aに対し、**有効性**と**安全性**が確認された。

301試験 (Global)

疾患A

第II相試験時でのIISの可能性について

可能性のある全ての適応症の検討

企業治験でカバーは困難である。

適切な腫瘍評価項目の設定とGo/No-Go決定の選択

研究者側のヒストリカルデータ協力。迅速性

- 1)学会発表資料等を申請時に受け入れ可能とすることで、症例数設定根拠等に利用し、第II相試験を完了できないか？
- 2)国内外での治療環境の相違への対応
- 3)次相Early Stopping Rule対応

<リスクは小さいと考えられるので、メリットとのバランス>

c) 第III相試験では？

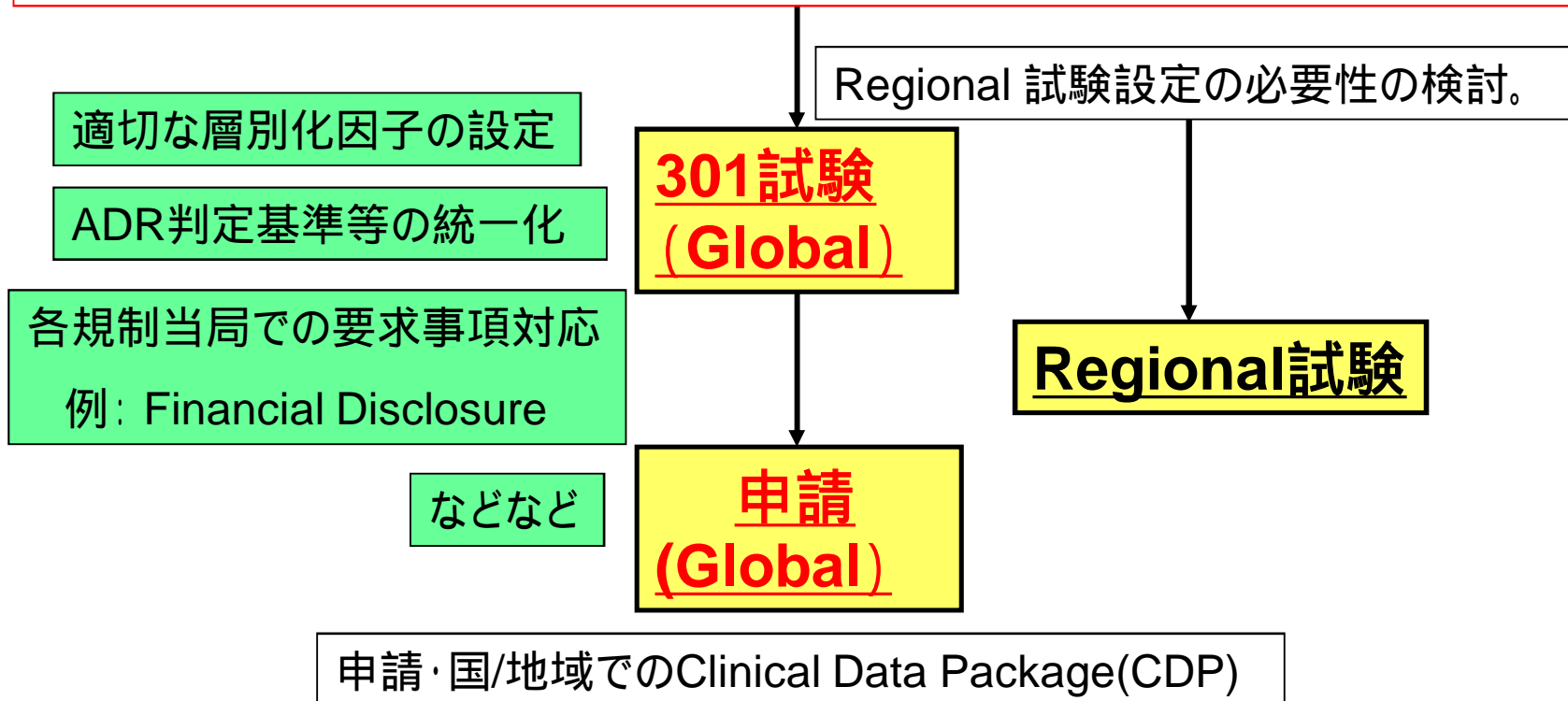
主要国のOLs 意見収集によるプロトコル作成

各極規制当局との確認

Global IISの可能性？

(当局間のすり合わせ;PMDA,FDA,EMA,SFDA,KFDA.....)

適切な単一のグローバルCRO選定



第III相試験時でのIISの可能性について

癌腫・ライン(含む併用薬)毎に全てのEvidence構築
企業治験(人的・資金的等)でカバーするには限界がある。

- 1)多額の運営資金の透明性と企業関与の明確性の確立
- 2)申請資料の可能性
- 3) 症例数集積等の観点より、グローバルでの実施の模索

<事前に問題点を精査する必要がある。>

2 - 3.) IISか企業治験か

CTEPS日本版

項目	IIS	企業治験
開発戦略 (申請を踏まえて)	/	
費用/研究費		
期間(立案開始 - LPO)		
企業側人員*		

Global study group

*:薬事、非臨床、臨床(プランニング, モニタリング, QC/QA, DM/Stat等)

- ・企業戦略との整合性
- ・グローバルとの兼ね合い
- ・申請資料への位置づけ
- ・資金の透明性と治験の継続性
- ・データの質 等々

がんばろう日本！

- 1) 企業治験の限界
- 2) 欧米中心の治験の現実

- 1) 医師主導治験の活発化
- 2) 日本企業のがんばり

- 1) 治験の活発化
- 2) Drug Lagの解消

- 1) 企業側：P-I/II治験でのIISの期待が大きい
- 2) Regulation：申請資料への積極的受け入れ
- 3) 実務作業：電子媒体の積極的利用、サンプリングSDV等によるモニター訪問回数等の削減による改善

ご清聴ありがとうございました。