

臨床研究セミナー(基礎編)

2022年5月9日

がん臨床試験総論

国立研究開発法人

国立がん研究センター中央病院

呼吸器内科 堀之内 秀仁

Conflict of Interest

受託研究費

MSD、メルクセローノ株式会社、中外製薬、Genomic Health社、
小野薬品工業、ブリストルマイヤーズスクイブ株式会社、
第一三共株式会社、アストラゼネカ社、アッヴィ合同会社

講演料

イーライリリー株式会社、アストラゼネカ社、大鵬薬品工業、中外製薬
MSD、ノバルティスファーマ株式会社、アッヴィ合同会社
協和キリン株式会社、ブリストルマイヤーズスクイブ株式会社

Disclaimers

本講演内容は、発表者本人の意見に基づくものです。

本講演内容の一部に、本邦で未承認・適応外の情報が含まれております。

※ 薬剤の使用にあたっては、各薬剤の添付文書を参照してください。

胸部悪性腫瘍を専門とした演者によるまとめのため、若干内容が偏っています

がん臨床試験総論

- 臨床試験の歴史と必要とされる理由
- 臨床試験の基本的な仕組み
 - 第I相試験
 - 第II相試験
 - 第III相試験
- バイオマーカーがもたらした臨床試験の変革
- 治療開発の加速化と臨床試験の変革
- ランダム化試験を補完する臨床試験の変革
- 臨床試験を適切に行うための取り組み
- 本日のまとめ

がん臨床試験総論

□ 臨床試験の歴史と必要とされる理由

□ 臨床試験の基本的な仕組み

- 第I相試験
- 第II相試験
- 第III相試験

□ バイオマーカーがもたらした臨床試験の変革

□ 治療開発の加速化と臨床試験の変革

□ ランダム化試験を補完する臨床試験の変革

□ 臨床試験を適切に行うための取り組み

□ 本日のまとめ

臨床試験の歴史

- 1750年以前:「臨床試験は存在しなかった」
- 1806年:E. Duvillardが統計解析に基づき天然痘ワクチンの死亡率低減作用について指摘。
- 1946年-48年:初のランダム化試験。Austin Bradford Hill卿により実施された結核患者に対するStreptomycinの試験。
「Streptomycin＋安静」が「安静のみ」よりも優れていた。
- 1950年代:米国でCALGB、ECOG、SWOG等の臨床試験グループ発足
- 1978年:日本で国立がん研究センターにがん臨床試験グループ設置
- 1987年:JALSG発足
- 1990年:JCOG、WJTOG発足

臨床試験が必要とされる理由

- 1750年以前:「臨床試験は存在しなかった」
- 臨床試験が存在しない時代の医学
 - ヒポクラテスの時代から17世紀までの医学における基本はギリシャのGalenが提唱した「体液説」。「体液説」では、病気は血液、粘液、黒胆汁、黄胆汁のバランスの崩れにより起こり、瀉血をはじめとして誤った治療が長らく行われた
 - 18世紀に入り、乳がんの術後の成績に関して、60人中4人が治癒したとする報告と、88人中76人が治癒したと報告が、ケースシリーズとして弟子と師匠から行われ、何が正しいのか明らかにはできなかった
 - 後にランダム化試験によりStreptomycinが有効とされた結核に対しても、長らく金治療等非対照試験による無効な治療が行われていた
- 臨床試験、特にランダム化試験がなければ、「良かれと思って行っていること」が本当に「良い」のか判断できないことは歴史が証明している

がん臨床試験総論

□ 臨床試験の歴史と必要とされる理由

□ 臨床試験の基本的な仕組み

- 第I相試験
- 第II相試験
- 第III相試験

□ バイオマーカーがもたらした臨床試験の変革

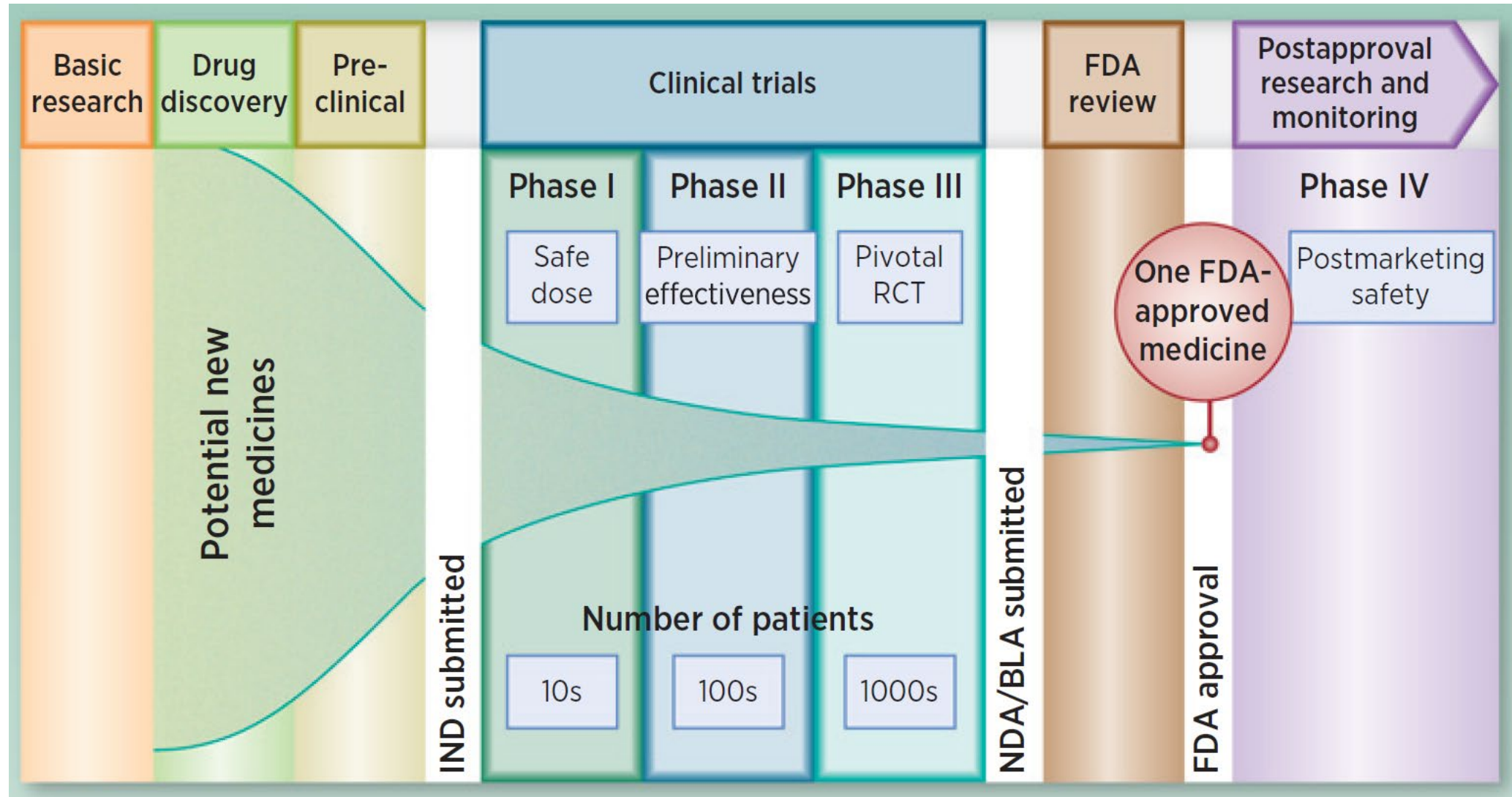
□ 治療開発の加速化と臨床試験の変革

□ ランダム化試験を補完する臨床試験の変革

□ 臨床試験を適切に行うための取り組み

□ 本日のまとめ

治療開発の全体像



がん臨床試験総論

□ 臨床試験の歴史と必要とされる理由

□ 臨床試験の基本的な仕組み

– 第I相試験

– 第II相試験

– 第III相試験

□ バイオマーカーがもたらした臨床試験の変革

□ 治療開発の加速化と臨床試験の変革

□ ランダム化試験を補完する臨床試験の変革

□ 臨床試験を適切に行うための取り組み

□ 本日のまとめ

第I相試験

□ ポイント

- 新規薬剤(併用の場合も)を初めてヒトに投与する臨床試験
- 至適投与量、投与方法を見つける

□ 目的

- 用量制限毒性(DLT、dose limiting toxicity)の決定
- 初回サイクルで安全性を評価する
- 最大耐量(MTD、maximum tolerated dose)の決定
- 推奨用量(RD、recommended dose)の決定

営利目的でのご利用はご遠慮ください

□ 対象

- 原則として有効な治療法、標準治療終了後のがん患者が対象
 - 一般薬の場合は、健常人男性が対象
- 原疾患以外は「体調の良い」患者さん

□ 方法

- 用量を増加(3+3等)し、PK/PDを観察し、DLTの出現状況を確認する
- DLTは一般にはNCI-CTCAE Grade 4血液毒性、Grade 3非血液毒性
- 総合的にMTDならびに推奨用量を決定する

第I相試験

□ ポイント

- 新規薬剤(併用の場合も)を初めてヒトに投与する臨床試験
- 至適投与量、投与方法を見つける

□ 目的

- 用量制限毒性(DLT、dose limiting toxicity)の決定
- 初回サイクルで安全性を評価する
- 最大耐量(MTD、maximum tolerated dose)の決定
- 推奨用量(RD、recommended dose)の決定

営利目的でのご利用はご遠慮ください

□ 対象

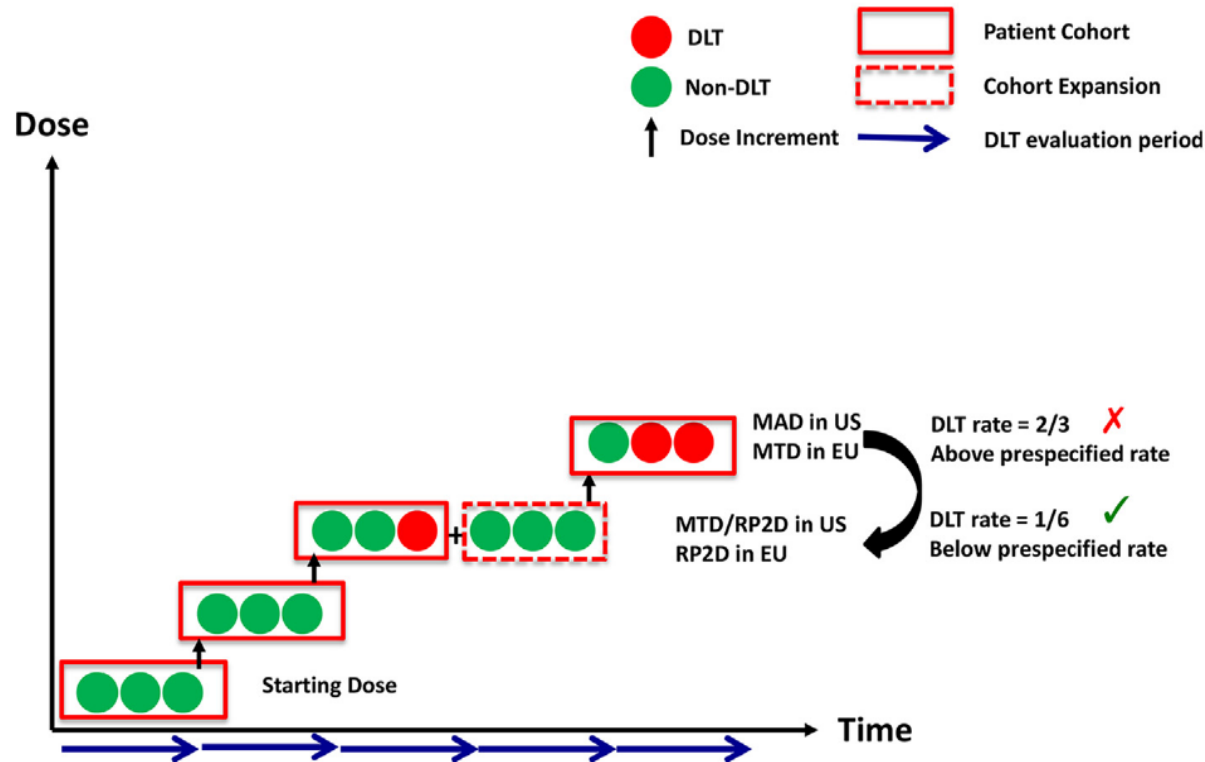
- 原則として有効な治療法、標準治療終了後のがん患者が対象
 - 一般薬の場合は、健常人男性が対象
- 原疾患以外は「体調の良い」患者さん

□ 方法

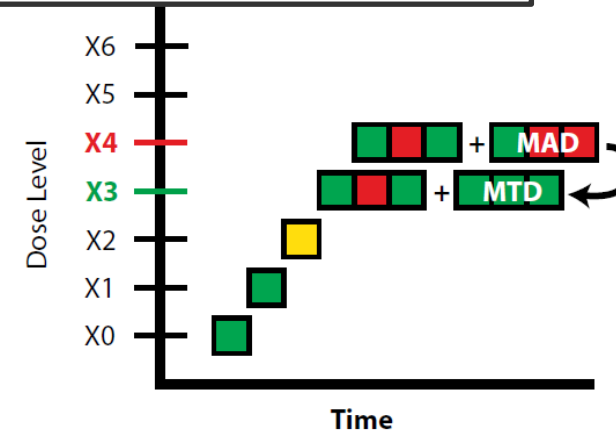
- 用量を増加(3+3等)し、PK/PDを観察し、DLTの出現状況を確認する
- DLTは一般にはNCI-CTCAE Grade 4血液毒性、Grade 3非血液毒性
- 総合的にMTDならびに推奨用量を決定する

用量漸増試験のデザイン

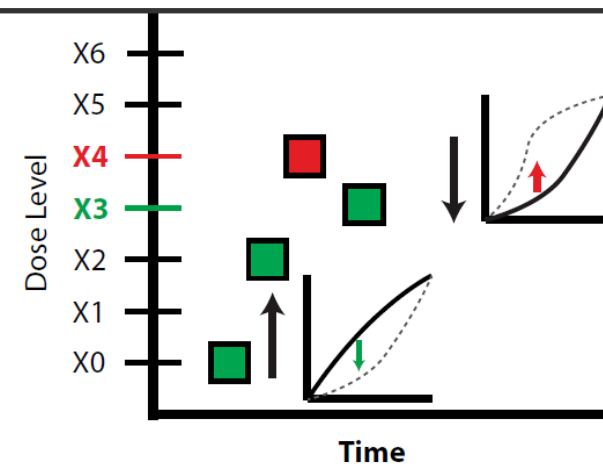
3+3 design



Accelerated titration



Continuous Reassessment Method



第I相試験

□ ポイント

- 新規薬剤(併用の場合も)を初めてヒトに投与する臨床試験
- 至適投与量、投与方法を見つける

□ 目的

- 用量制限毒性(DLT、dose limiting toxicity)の決定
- 初回サイクルで安全性を評価する
- 最大耐量(MTD、maximum tolerated dose)の決定
- 推奨用量(RD、recommended dose)の決定

営利目的でのご利用はご遠慮ください

□ 対象

- 原則として有効な治療法、標準治療終了後のがん患者が対象
 - 一般薬の場合は、健常人男性が対象
- 原疾患以外は「体調の良い」患者さん

□ 方法

- 用量を増加(3+3等)し、**PK/PD**を観察し、DLTの出現状況を確認する
- DLTは一般にはNCI-CTCAE Grade 4血液毒性、Grade 3非血液毒性
- 総合的にMTDならびに推奨用量を決定する

PK、PD、PGx



□ Pharmacokinetics, PK, 薬物動態

- 薬剤が体に入り、排泄されるまでの動きを検討
※「生体が薬物にどのように作用するか」

□ Pharmacodynamics, PD, 薬力学

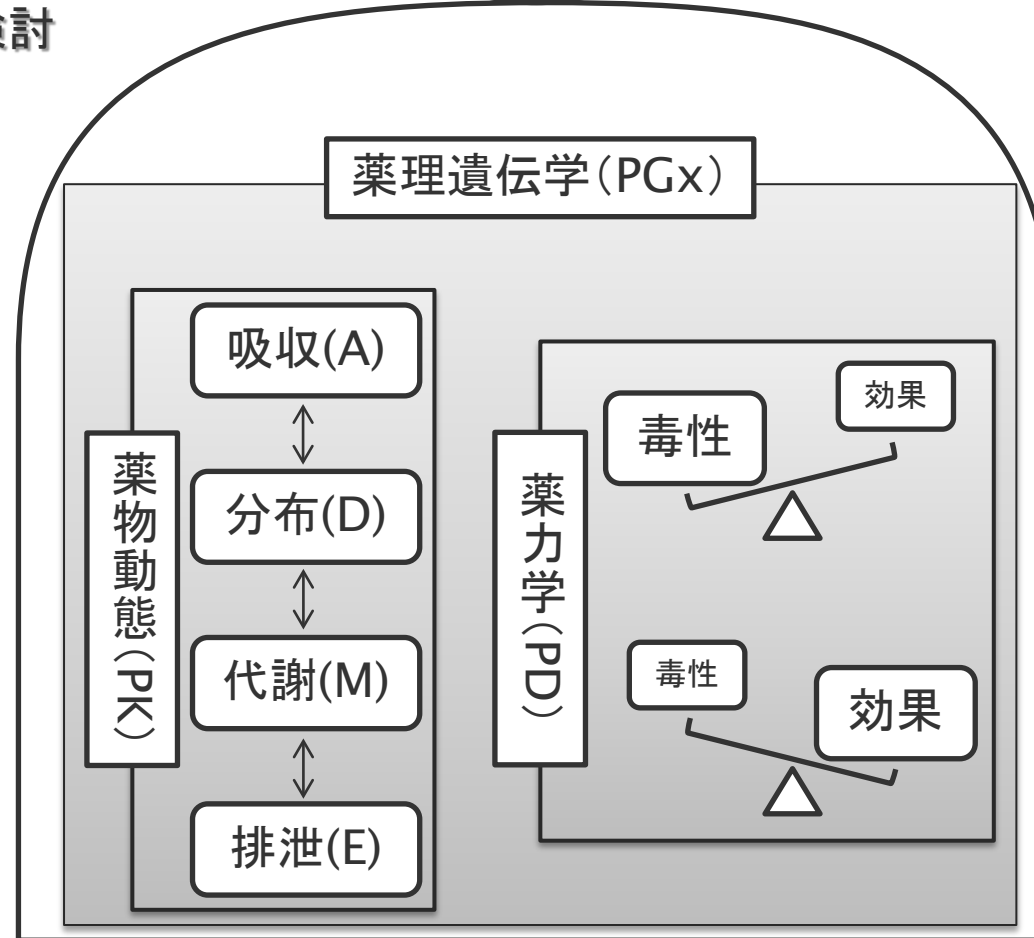
- 体に入った薬剤により起こる作用を検討
※「薬物が生体にどのように作用するか」

□ Pharmacogenetics, PGx, 薬理遺伝学

- 薬物動態、薬力学にかかわる背景を検討
※「薬物と生体、腫瘍の相互作用を紐解く」

PKの指標

- 血中濃度
AUC
CL
Cmax
Css
Vdss
t1/2



PGxの指標

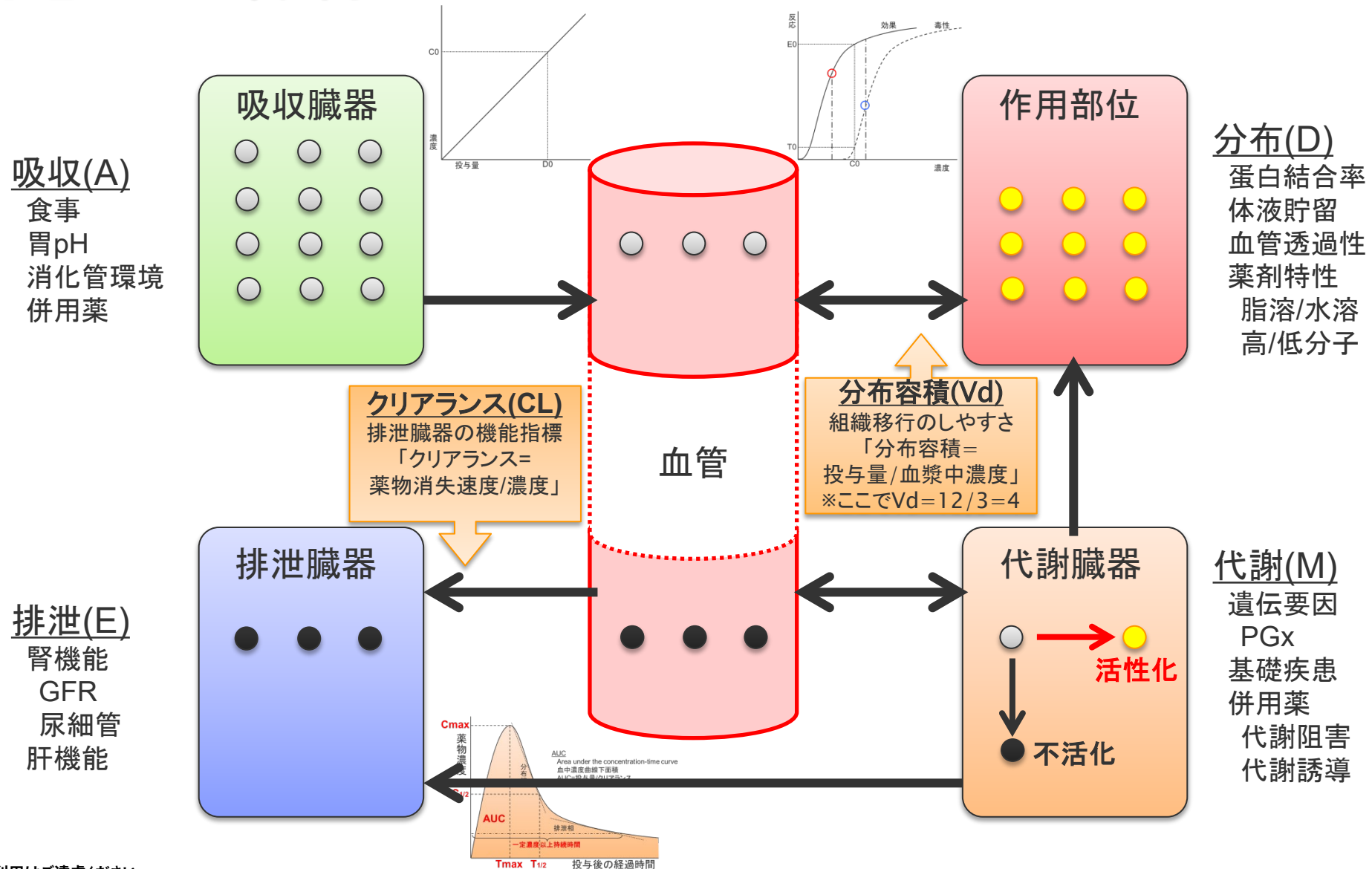
- 代謝活性
活性化
不活化
- SNPs
代謝活性
効果
毒性
- がん組織
遺伝子変異

PDの指標

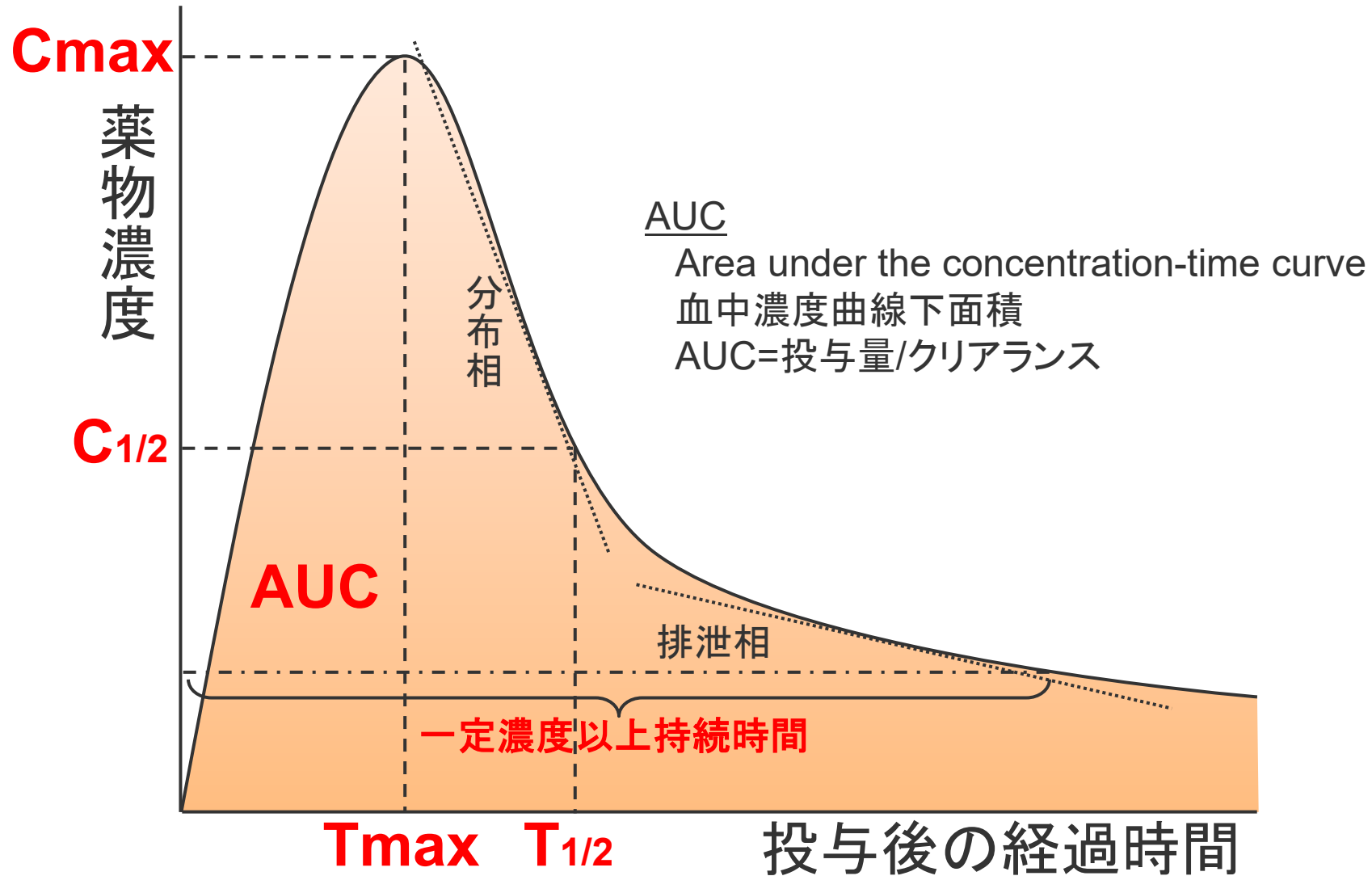
- 毒性
血液/非血液
- 効果
腫瘍縮小
生存
QOL
- その他

Biomarker

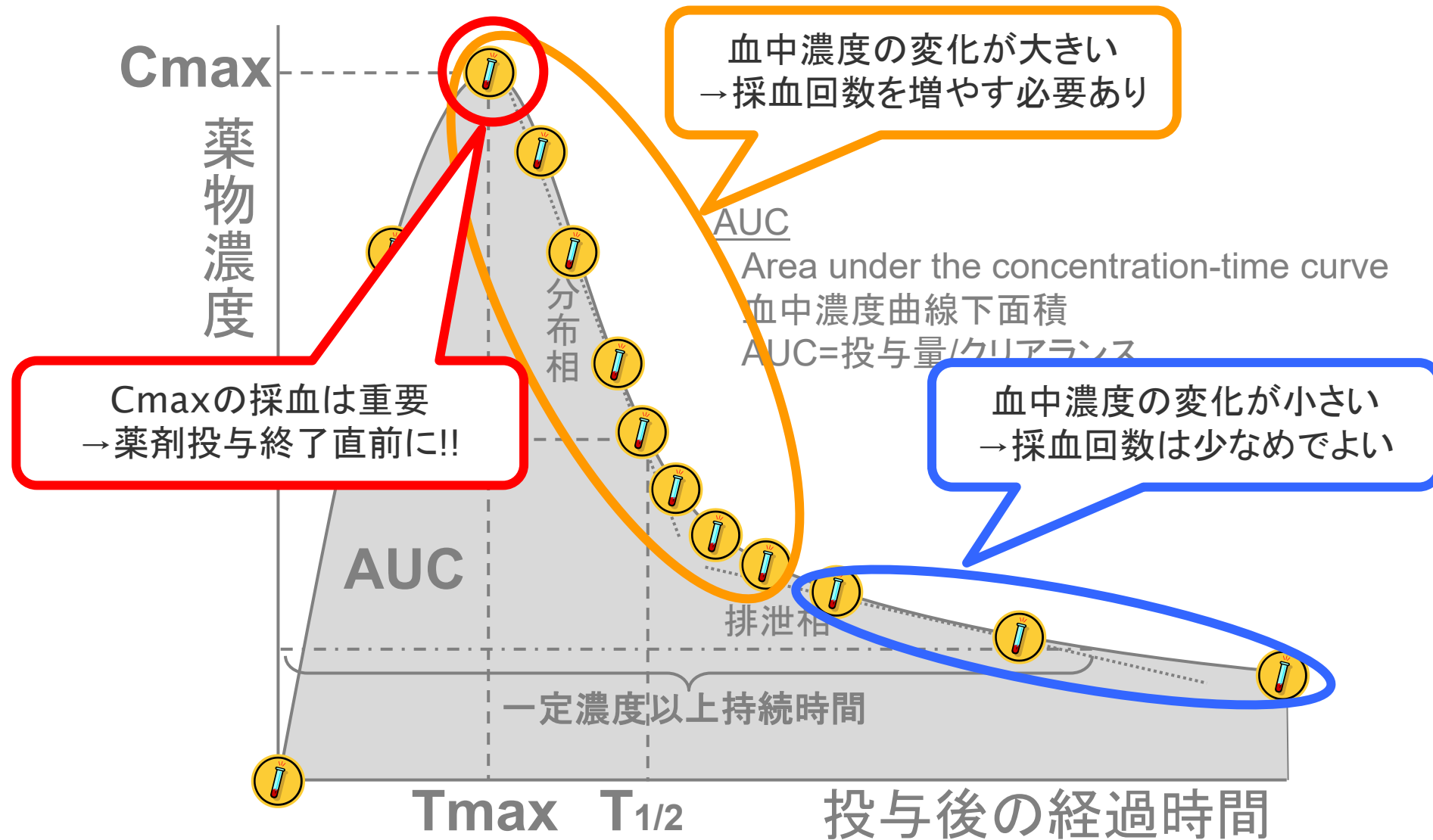
薬物動態の全体像



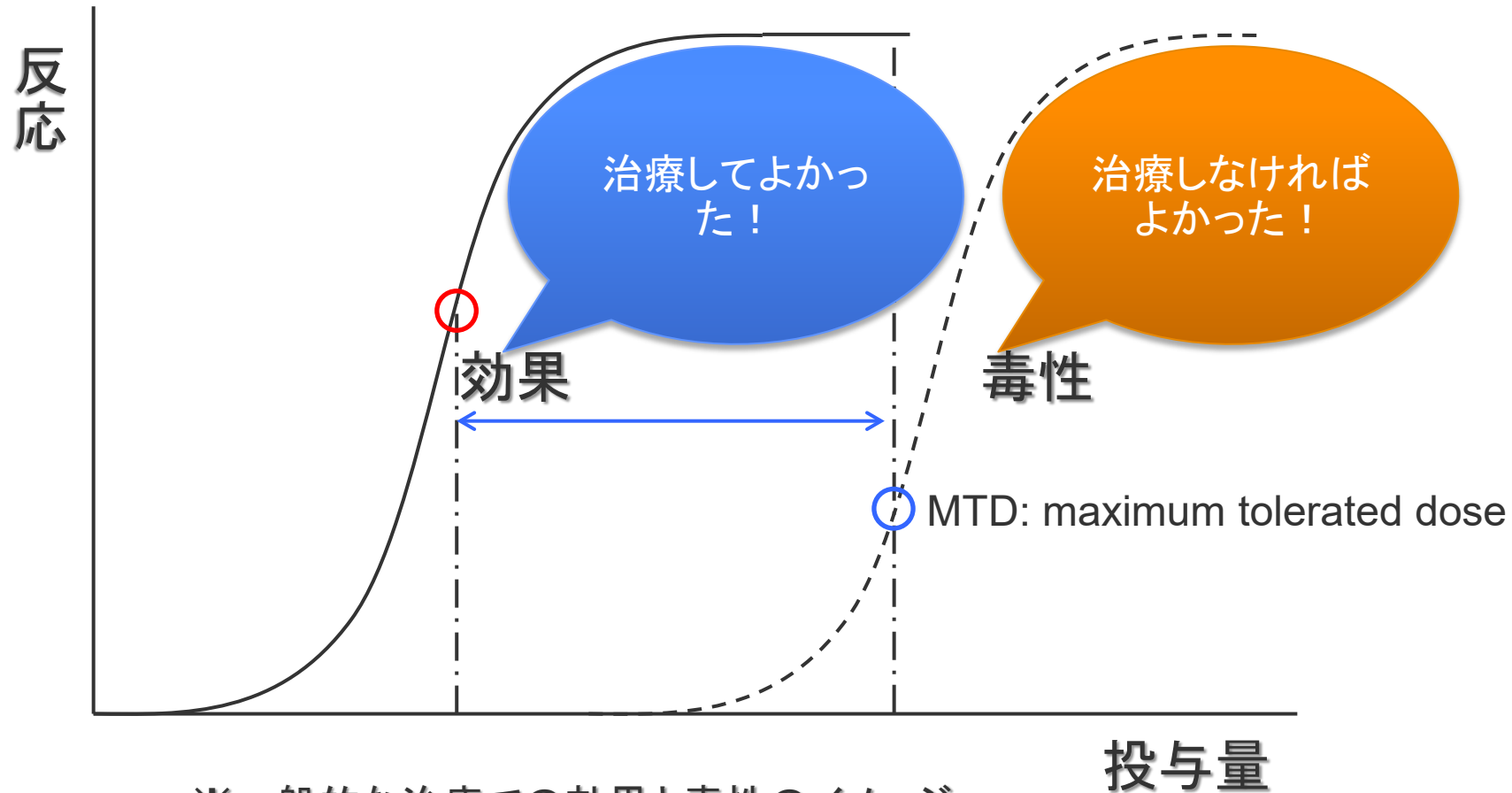
薬物動態の指標



薬物血中濃度の測定

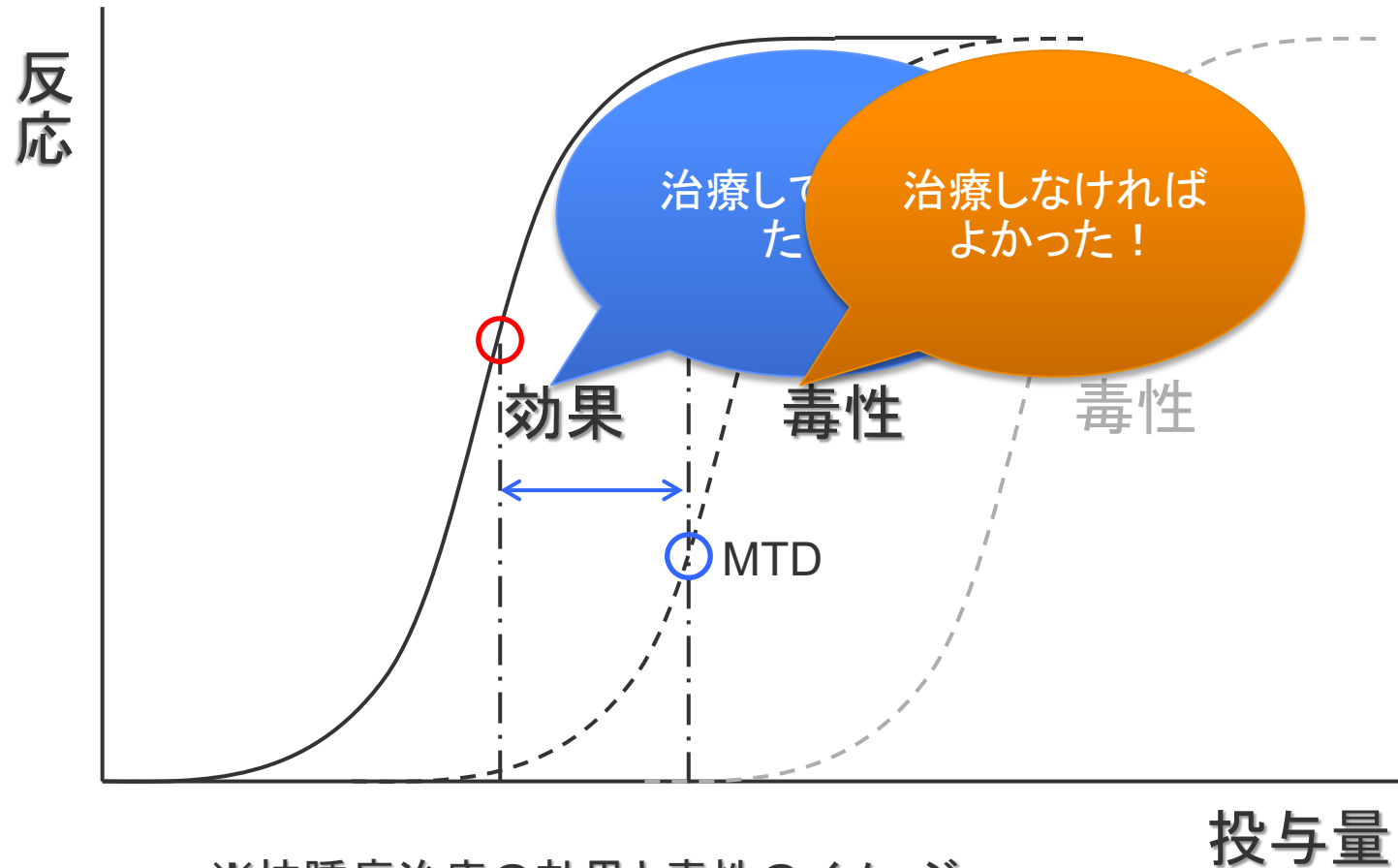


一般薬の用量反応関係



※一般的な治療での効果と毒性のイメージ
治療域(効果が得られて、副作用が許容できる範囲)が広い

抗悪性腫瘍薬の用量反応関係



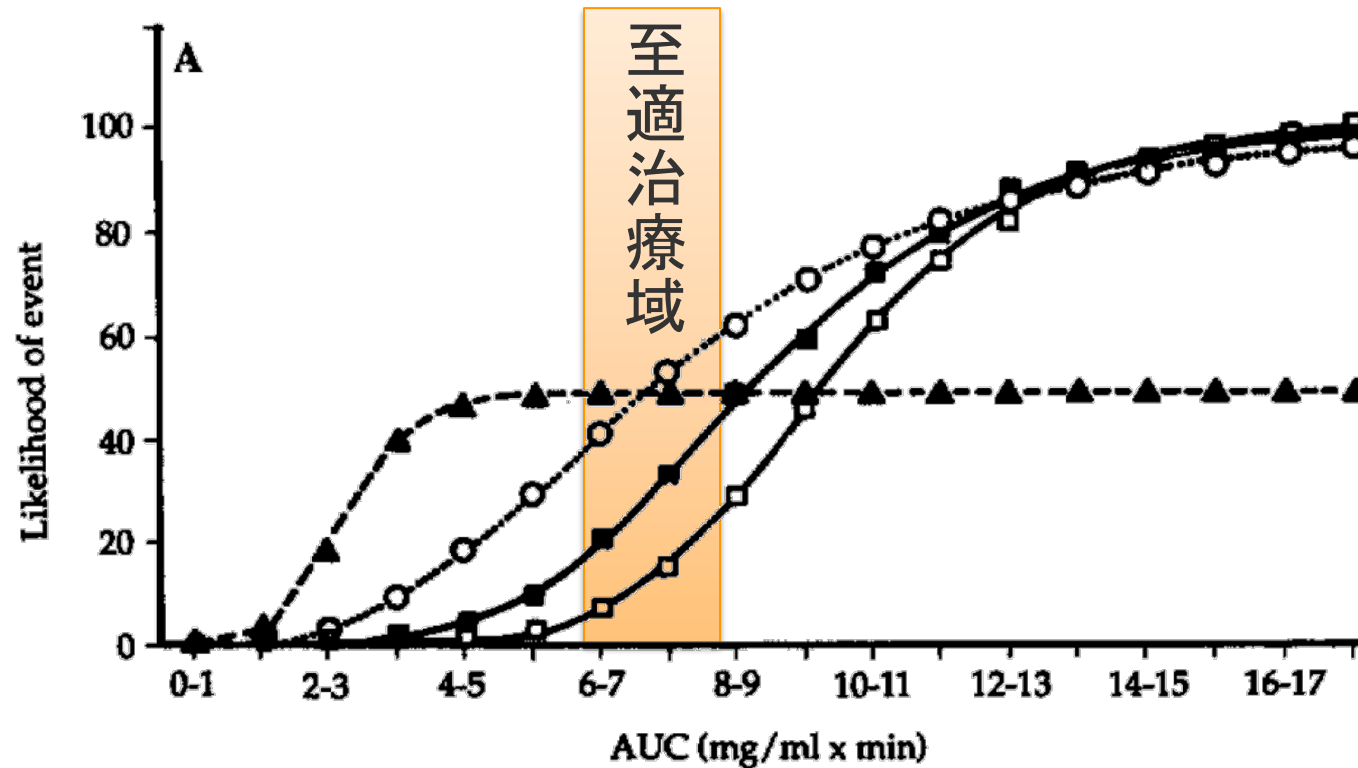
※抗腫瘍治療の効果と毒性のイメージ

治療域(効果が得られて、副作用が許容できる範囲)が狭い

※PS不良例

一般に、毒性が出現しやすくなり、効果も得られにくくなる

Carboplatinの薬物動態と推奨用量



Carboplatin (CBDCA) の投与量設計

※Grade 1血小板減少(○)、Grade 3血小板減少(■)、Grade 3好中球減少(□)

※効果(▲)

※毒性と効果に基づき、投与量が設定された。

Jodrell et al. J Clin Oncol. 1992 Apr;10(4):520-8

がん臨床試験総論

□ 臨床試験の歴史と必要とされる理由

□ 臨床試験の基本的な仕組み

- 第I相試験
- **第II相試験**
- 第III相試験

□ バイオマーカーがもたらした臨床試験の変革

□ 治療開発の加速化と臨床試験の変革

□ ランダム化試験を補完する臨床試験の変革

□ 臨床試験を適切に行うための取り組み

□ 本日のまとめ

第II相試験

□ ポイント

- 短期的な指標で有効性のスクリーニングを行う
- 第III相試験に進めるか判断する

□ 目的

- 推奨用量での有効性と安全性の評価
- バイオマーカーの探索

□ 対象

- 特定のがん種、フラクションを対象
- 通常は測定可能病変を有する患者
- 原疾患以外は「体調の良い」患者さん

□ 方法

- RECISTによる効果判定
- 蓄積毒性も含め、治療全コースの毒性をNCI-CTCAEを用いて評価する
- 一般的には二項分布に基づき症例数を設定する
- 無効な薬剤は少ない患者数で開発中止とするために、2段階法(Fleming、Simon、SWOG等)が一般的

がん臨床試験総論

□ 臨床試験の歴史と必要とされる理由

□ 臨床試験の基本的な仕組み

- 第I相試験
- 第II相試験
- 第III相試験

□ バイオマーカーがもたらした臨床試験の変革

□ 治療開発の加速化と臨床試験の変革

□ ランダム化試験を補完する臨床試験の変革

□ 臨床試験を適切に行うための取り組み

□ 本日のまとめ

第III相試験

□ ポイント

- 標準治療を決定する試験
- 標準治療と試験治療をランダム割付
- 結論の出し方に基づき、優越性、非劣性に分類される

□ 目的

- 標準治療と試験治療の客観的比較

□ 対象

- 特定のがん種、フラクションを対象
- 適格規準を定めながらも、より実臨床に近い患者さんを対象とする

□ 方法

- 事前にエンドポイントを設定して実施
- 全生存期間(OS、overall survival)が最も手堅いエンドポイントだが、がん種、患者像により他のエンドポイントも採択可能
- 治療効果を評価するうえでバイアスとなる既知、未知の因子を調整するため、原則としてランダム化試験を推奨
- 盲検化、独立評価委員会の設置などによりバイアスをさらに縮減可能

第III相試験

□ ポイント

- 標準治療を決定する試験
- 標準治療と試験治療をランダム割付
- 結論の出し方に基づき、優越性、非劣性に分類される

□ 目的

- 標準治療と試験治療の客観的比較

□ 対象

- 特定のがん種、フラクションを対象
- 適格規準を定めながらも、より実臨床に近い患者さんを対象とする

□ 方法

- 事前にエンドポイントを設定して実施
- **全生存期間(OS、overall survival)**が最も手堅いエンドポイントだが、がん種、患者像により他のエンドポイントも採択可能
- 治療効果を評価するうえでバイアスとなる既知、未知の因子を調整するため、原則としてランダム化試験を推奨
- 盲検化、独立評価委員会の設置などによりバイアスをさらに縮減可能

各国の規制当局による抗悪性腫瘍薬臨床試験のルール

薬生薬審発 0331 第 1 号
令和 3 年 3 月 31 日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について

抗悪性腫瘍薬の承認申請の目的で実施される臨床試験の評価については、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について(平成 17 年 11 月 1 日付け薬食審査発第 1101001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知。以下「旧通知」という。)により取り扱ってきたところです。

今般、近年の抗悪性腫瘍薬の開発・審査を巡る状況の変化に対応するため、新たに、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(以下「新ガイドライン」という。)を別添のとおり定めしましたので、下記事項を御了知の上、貴管内関係者に対し周知方御配慮願います。

また、新ガイドラインは、現時点における科学的知見に基づく基本的考え方をまとめたものであり、学問上の進歩等を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもここに示した方法を固守するよう求めるものではないことを申し添えます。

なお、本通知の適用に伴い、旧通知は廃止します。

記

1. 背景

近年、免疫チェックポイント阻害薬や、がん遺伝子検査に基づいた希少なサブタイプを対象とした分子標的薬が開発されるようになり、開発早期の臨床試

Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Oncology Center of Excellence
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

December 2018
Clinical/Medical

Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non- Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

April 2015
Clinical/Medical

がん臨床試験総論

- 臨床試験の歴史と必要とされる理由
- 臨床試験の基本的な仕組み
 - 第I相試験
 - 第II相試験
 - 第III相試験
- **バイオマーカーがもたらした臨床試験の変革**
- 治療開発の加速化と臨床試験の変革
- ランダム化試験を補完する臨床試験の変革
- 臨床試験を適切に行うための取り組み
- 本日のまとめ

第II相試験

□ ポイント

- 短期的な指標で有効性のスクリーニングを行う
- 第III相試験に進めるか判断する

□ 目的

- 推奨用量での有効性と安全性の評価
- バイオマーカーの探索

□ 対象

- 特定のがん種、フラクションを対象
- 通常は測定可能病変を有する患者
- 原疾患以外は「体調の良い」患者さん

□ 方法

- RECISTによる効果判定
- 蓄積毒性も含め、治療全コースの毒性をNCI-CTCAEを用いて評価する
- 一般的には二項分布に基づき症例数を設定する
- 無効な薬剤は少ない患者数で開発中止とするために、2段階法(Fleming、Simon、SWOG等)が一般的

バイオマーカー

□ バイオマーカーとは(NIHの定義)

- 正常な生物学的過程、発病の過程、もしくは治療介入による薬理学的反応を反映する、測定および評価可能な特性

□ バイオマーカーの分類と事例

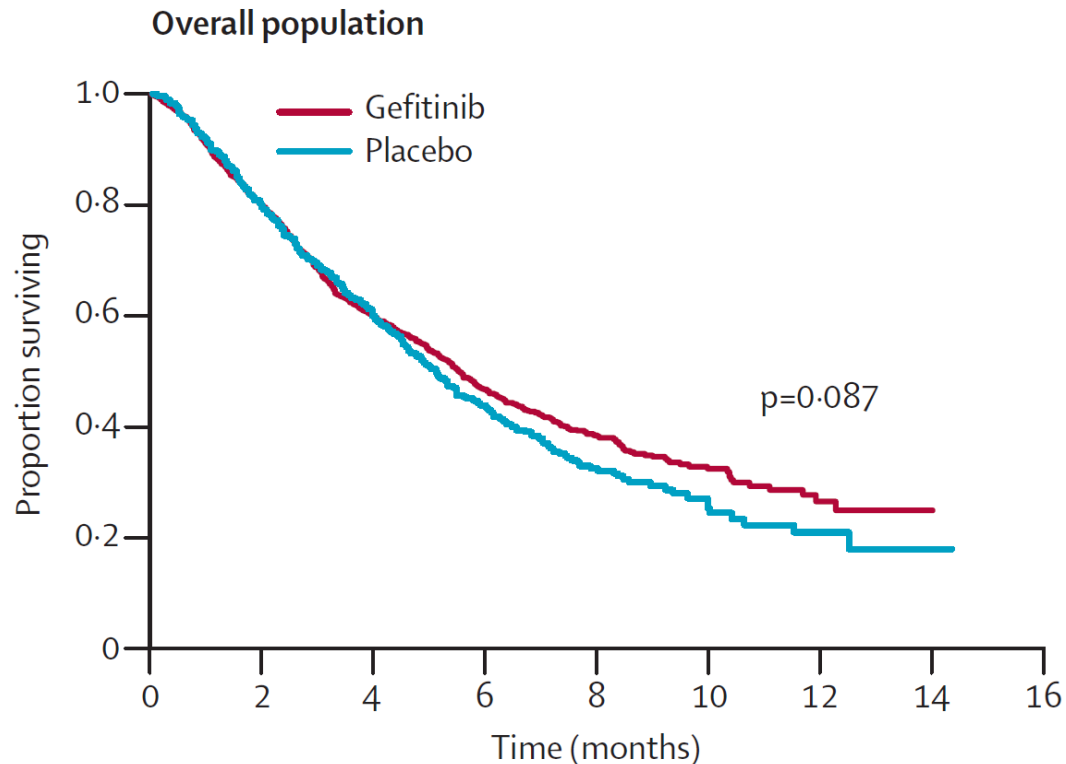
- 薬物動態マーカー(Pharmacodynamic)
- 予後予測マーカー(Prognostic): PS、Oncotype Dx、MRD
- 効果予測マーカー(Predictive): PD-L1発現、各種ドライバー遺伝子変異

□ バイオマーカーを用いた検査の分類

- 研究用試薬(RUO、research use only)
- 体外診断薬(IVD、in vitro diagnostics)
- コンパニオン診断(CDx、companion diagnostics)

Gefitinibの歩んだ苦難の道

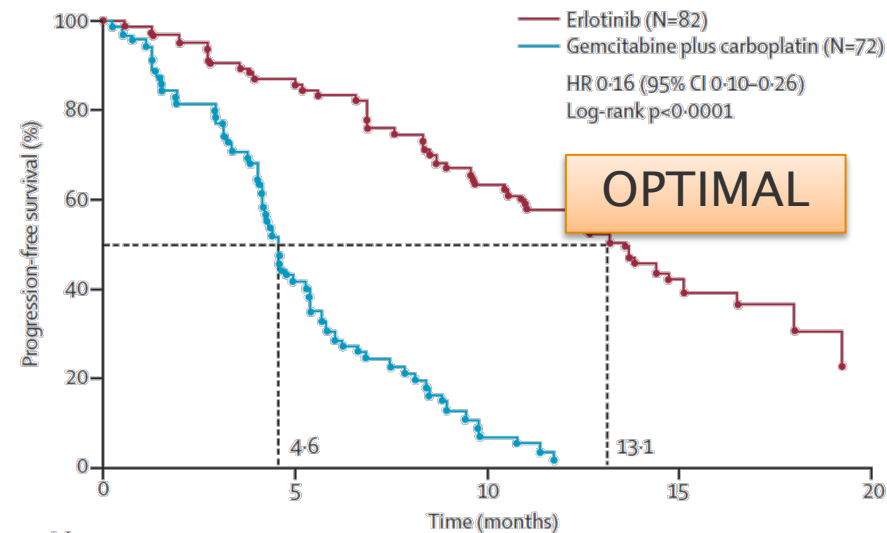
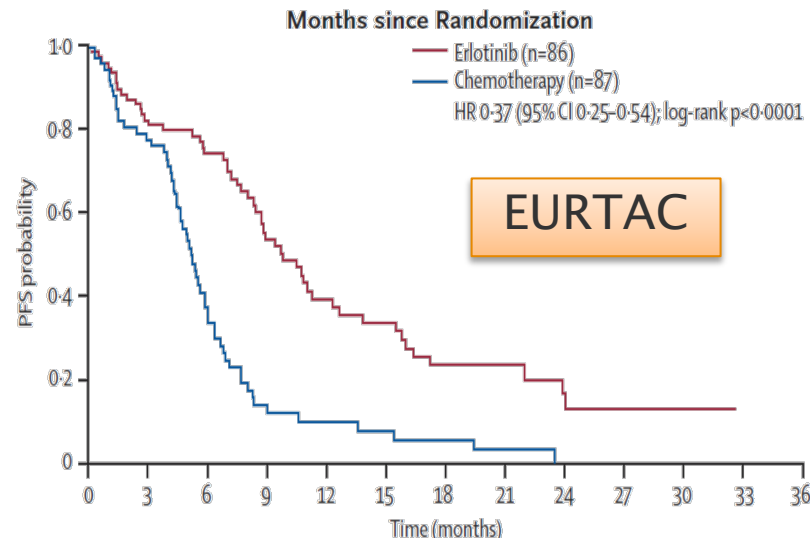
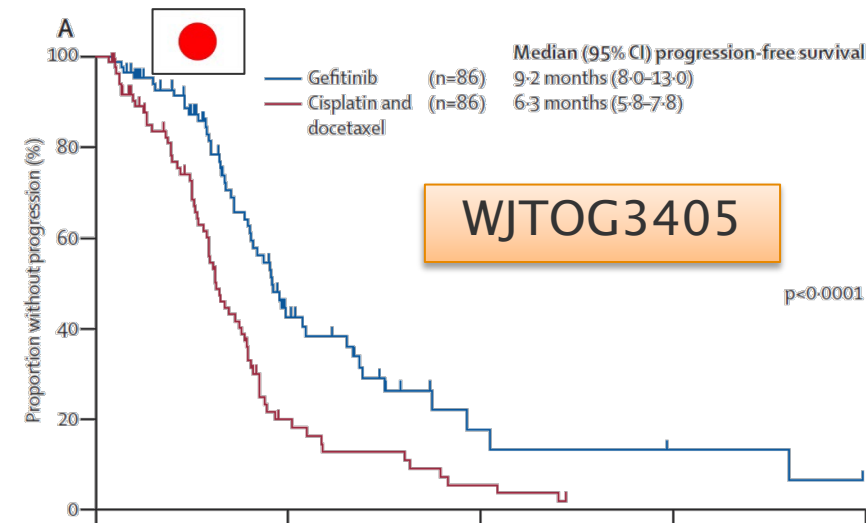
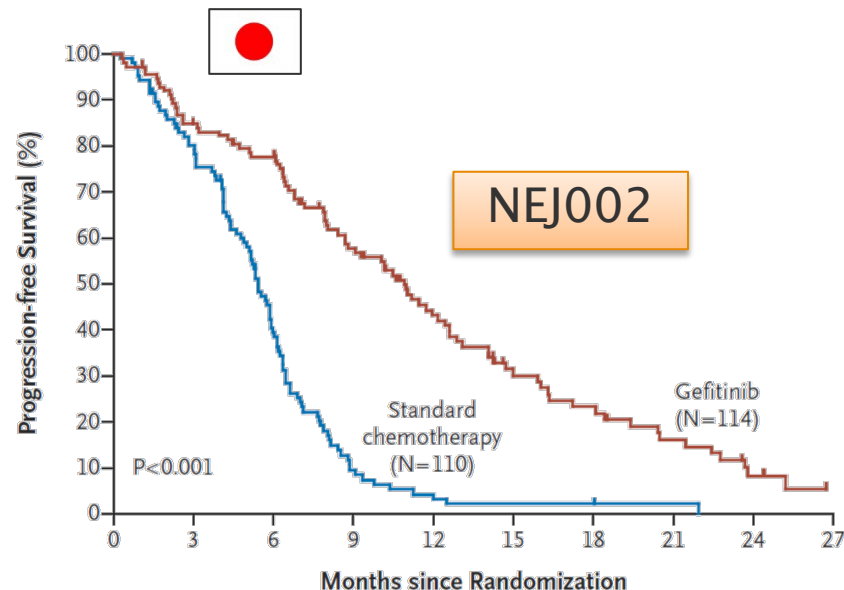
- Gefitinibのプラセボに対する優越性示されず
- 1692人、Gefitinib 1129人、Placebo563人



	Number of patients	
	Gefitinib (n=959)	Placebo (n=480)
Objective response	77 (8%)	6 (1%)
Complete response	1	0
Partial response	76 (8%)	6 (1%)
Stable disease	304 (32%)	148 (31%)
Progressive disease	360 (37%)	232 (48%)
Non-evaluable	218 (23%)	94 (20%)
Unmeasurable disease	9 (1%)	3
No follow-up scans	180 (19%)	81 (17%)
Other	26 (3%)	8 (2%)
Unknown	3	2

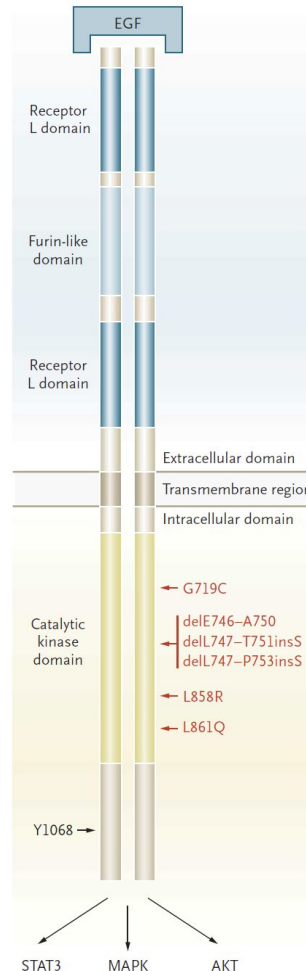
In each group, about 10% of patients had unmeasurable disease and about 4% had protocol deviations.

日本承認後苦節7年:分子標的薬らしい結果



効果予測バイオマーカーが承認後に判明

□ 初期の臨床試験では選択規準に含まれず



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 20, 2004

VOL. 350 NO. 21

Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib

Thomas J. Lynch, M.D., Daphne W. Bell, Ph.D., Raffaella Sordella, Ph.D., Sarada Gurubhagavatula, M.D., Ross A. Okimoto, B.S., Brian W. Brannigan, B.A., Patricia L. Harris, M.S., Sara M. Haserlat, B.A., Jeffrey G. Supko, Ph.D., Frank G. Haluska, M.D., Ph.D., David N. Louis, M.D., David C. Christiani, M.D., Jeff Settleman, Ph.D., and Daniel A. Haber, M.D., Ph.D.

Crizotinib: Met阻害剤として誕生

□ 2005年 c-Met阻害剤としてのPhase I開始

Compound: PF-02341066
US IND Number: 73,544
Protocol: A8081001

PHASE 1 SAFETY, PHARMACOKINETIC AND PHARMACODYNAMIC STUDY OF
PF-02341066, A C-MET/HGFR SELECTIVE TYROSINE KINASE INHIBITOR,
ADMINISTERED ORALLY TO PATIENTS WITH ADVANCED CANCER

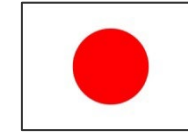
□ 2007年 c-Met阻害剤として報告

**An Orally Available Small-Molecule Inhibitor of c-Met, PF-2341066,
Exhibits Cytoreductive Antitumor Efficacy through Antiproliferative
and Antiangiogenic Mechanisms**

Helen Y. Zou,¹ Qiuhua Li,¹ Joseph H. Lee,¹ Maria E. Arango,¹ Scott R. McDonnell,¹ Shinji Yamazaki,²
Tatiana B. Koudriakova,² Gordon Alton,³ Jingrong J. Cui,⁴ Pei-Pei Kung,⁴ Mitchell D. Nambu,⁴
Gerrit Los,¹ Steven L. Bender,⁵ Barbara Mroczkowski,⁶ and James G. Christensen¹

Kinase	IC50(nM)
<u>MET</u>	<u>8</u>
ALK	20
RON	298
Axl	294
Tie-2	448
Trk A	580
Trk B	399
Abl	1159
IRK	2887
Lck	2741
Sky	>10000
VEGFR2	>10000
PDGFRβ	>10000

Crizotinib: ALK阻害剤へ



□ 2007年8月 ALK陽性肺がんの日本からの報告

Identification of the transforming *EML4-ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer

Manabu Soda^{1,2}, Young Lim Choi¹, Munehiro Enomoto^{1,2}, Shuji Takada¹, Yoshihiro Yamashita¹, Shunpei Ishikawa⁵, Shin-ichiro Fujiwara¹, Hideki Watanabe¹, Kentaro Kurashina¹, Hisashi Hatanaka¹, Masashi Bando², Shoji Ohno², Yuichi Ishikawa⁶, Hiroyuki Aburatani^{5,7}, Toshiro Niki³, Yasunori Sohara⁴, Yukihiro Sugiyama² & Hiroyuki Mano^{1,3,7}

Kinase	IC50(nM)
MET	8
ALK	20
RON	298
Axl	294
Tie-2	448

□ 2007年12月 ALK(+)NSCLC 2人でPR

- Pfizer製薬と米国研究グループは進行中の試験計画を改訂
- 数ヶ月中に検査法の確立、2-3%の頻度の患者選定を完了

Original Version Date:

05 December 2005

Amendment 1 Date:

19 January 2006

Amendment 2 Date:

30 August 2006

Amendment 3 Date:

27 April 2007

Amendment 4 Date:

29 October 2007

Amendment 5 Date:

23 January 2008

Amendment 6 Date:

4 March 2008

Amendment 7 Date:

23 June 2008

Amendment 8: Date

18 August 2008

Amendment 9: Date

5 March 2009

Amendment 10: Date

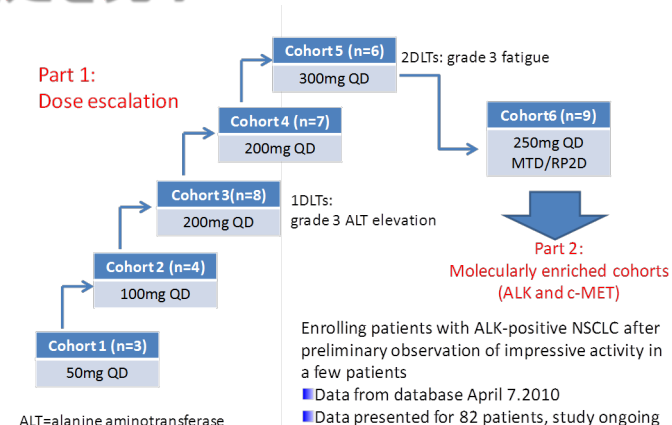
14 May 2009

Amendment 11: Date

30 June 2009

Amendment 12: Date

9 November 2009



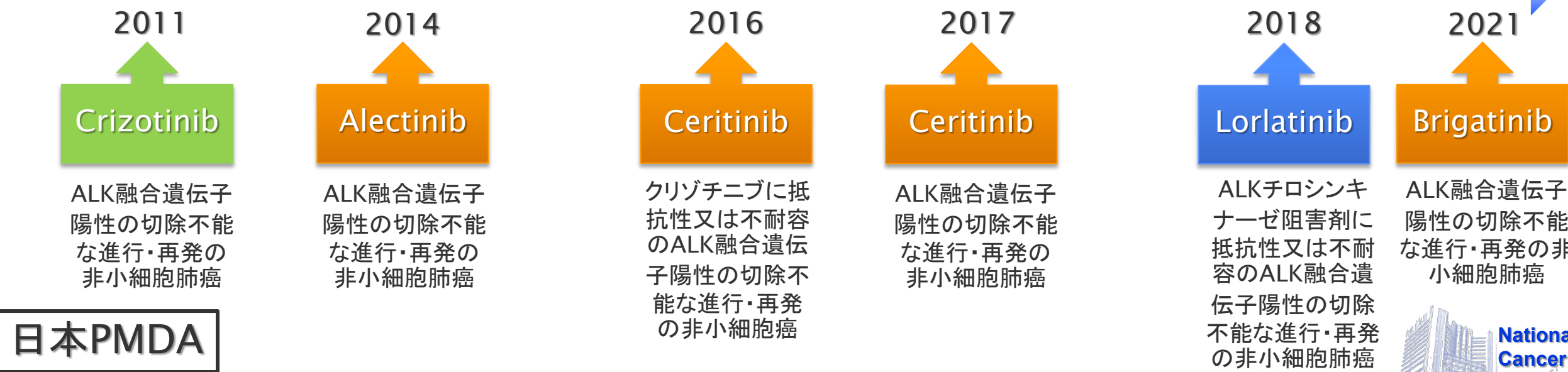
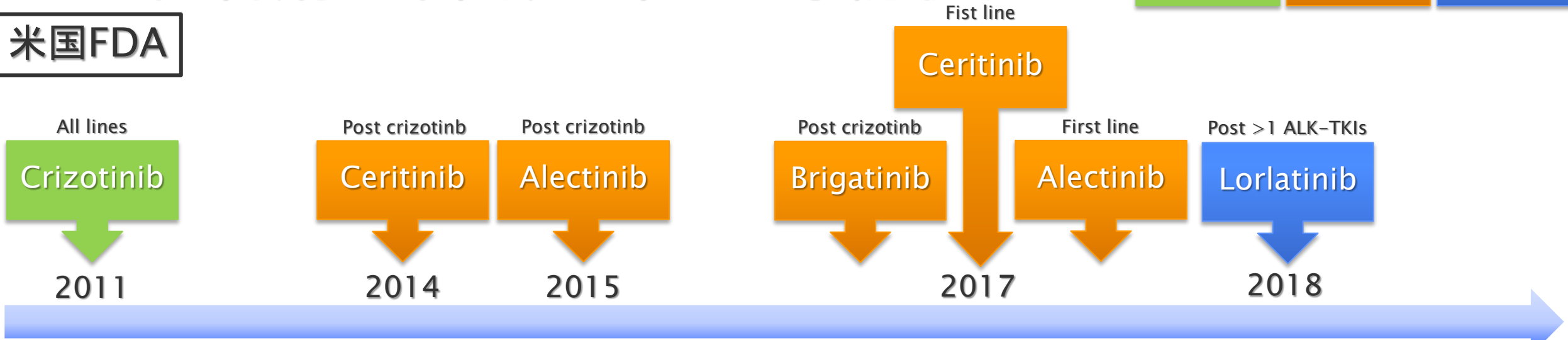
ALK阻害剤の米国、日本での承認状況

第1世代

第2世代

第3世代

米国FDA



日本PMDA

同じ分子標的薬でここまで違ったGefitinibとCrizotinib

□ Gefitinib

- 承認後、“分子標的薬らしい”Phase IIIまで**8年**
- その間、欧米では承認取り消しの経過もあり
※EGFR変異というバイオマーカーで患者選択できなかったことによる失敗

□ Crizotinib

- “**生まれながらの分子標的薬**”
- 承認後、“分子標的薬らしい”Phase IIIまで**3年**

□ 両者の違いをもたらしたものの、その後への影響

- 「バイオマーカー(Driver oncogene変異)→分子標的薬」か否か
- バイオマーカー(Driver oncogene変異)あれば希少でも治療開発対象に

コンパニオン診断薬＋治療薬の「発明」

がん診断、治療パラダイムシフトを2002年に予言

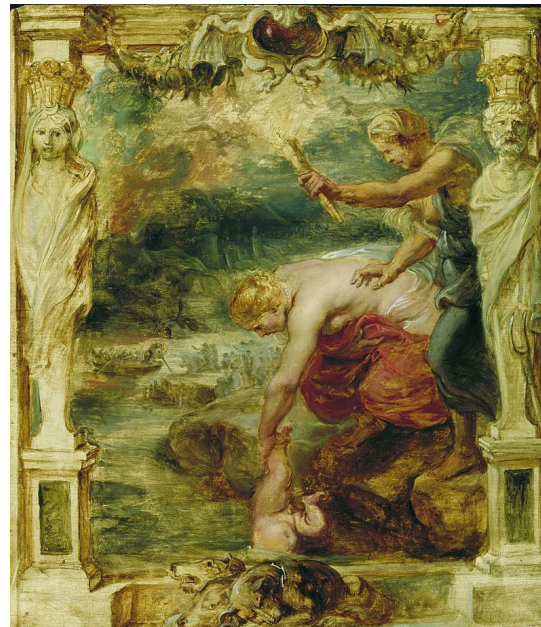
PERSPECTIVES: CANCER

“Driver”

Addiction to Oncogenes—the Achilles Heal of Cancer

I. Bernard Weinstein

Science, 2002



営利目的でのご利用はご遠慮ください

ギリシア神話「イーリアス」、Wikipedia “Achilles’ heel”

コンパニオン診断の限界



ノバルティス ファーマ株式会社
広報統括部
〒105-6333
東京都港区虎ノ門1丁目23番1号
虎ノ門ヒルズ森タワー
<https://www.novartis.co.jp>

MEDIA RELEASE • COMMUNIQUE AUX MEDIAS • MEDIENMITTEILUNG

2020年6月29日

報道関係各位

ノバルティス ファーマ株式会社

**ノバルティス、MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除
不能な進行・再発の非小細胞肺癌の治療薬として、「タブレクタ®錠
150mg、同錠 200mg」の製造販売承認を取得**

ノバルティス ファーマ株式会社（代表取締役社長：網場 一成）は、本日、MET遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（以下、NSCLC）治療薬として、タブレクタ®錠 150mg及び同錠200mg（一般名：カプマチニブ塩酸塩水和物、以下「タブレクタ」）に対する製造販売承認を取得したことをお知らせいたします。



営利目的でのご利用はご遠慮ください



プレスリリース

2020年3月25日

**テプミトコ®錠 250mg が「MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング
変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に対する
製造販売承認を取得**

サイエンスとテクノロジーの企業であるメルク(Merck)の日本法人、メルクバイオフーマ株式会社（本社：東京、代表取締役社長：アレキサンダー・デ・モラルト）は、MET 遺伝子エクソン 14 (METex14)スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（以下、NSCLC）の治療薬「テプミトコ®錠 250mg」（一般名：テポチニブ塩酸塩水和物。以下、テポチニブ）について、厚生労働省から製造販売承認を取得したことをお知らせいたします。テポチニブは、世界に先駆けて日本で初めて、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC の治療薬として承認を受けました。



2019/12/20:コンパニオン診断薬等の規制のあり方WS



コンパニオン診断薬等（CDx）に対する 新たな規制上の取扱い案について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
新薬審査第五部 柳原玲子



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

現状の規制上の取扱いのメリット・デメリット

□メリット

- 品質及び性能が確保された診断システムが医療現場に提供されること

□デメリット

- 同一分子マーカーを標的とした医薬品であっても、個別にCDxの開発が必要
- 分子標的薬ごとに異なるCDxが開発されていた場合、薬剤の切替え時に、個別の分子標的薬に対応したCDxによる再検査が必要

2019/12/20:コンパニオン診断薬等の規制のあり方WS



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

1. CDxの互換使用に向けた薬事手続きと開発の考え方

① 互換使用可能と考えられる既承認CDxのグループ化

- 以下のいずれかを根拠として、同一の効能・効果を有する医薬品の適応判定を同等に行うことが可能と考えられるCDxを検討、グループ化
 - ・ 既承認品目間の判定一致割合
 - ・ 公表論文
 - ・ 関連学会による医薬品の適応判定に係るアルゴリズム
- グループ化CDxとして承認された品目については、上記のいずれの関連医薬品の適応判定にも使用可能とする
- 本検討は、アカデミアからの要望等に基づき行うものとする

15

CDx	gefitinib イレッサ	erlotinib タルセバ	afatinib ジオトリフ	osimertinib タグリッソ	dacomitinib ビジンプロ
Therascreen	✓	✓	✓		✓
cobas	✓	✓	✓	✓	✓
FO	✓	✓	✓	✓	
Oncomine	✓	✓	✓	✓*T790M 以外	

<使用目的>

癌組織から抽出したゲノムDNA中のEGFR遺伝子変異の検出（**ゲフィチニブ**、**エルロチニブ塩酸塩**、・・・の非小細胞肺癌患者への適応判定の補助）



製品間の分析学的同等性等に基づき互換使用の妥当性を検討

CDx	gefitinib イレッサ	erlotinib タルセバ	afatinib ジオトリフ	osimertinib タグリッソ	dacomitinib ビジンプロ
Therascreen	✓	✓	✓	✓	✓
cobas	✓	✓	✓	✓	✓
FO	✓	✓	✓	✓	✓
Oncomine	✓	✓	✓	✓	✓

EGFR-TKIの適応判定に、いずれのCDxを用いることも可

<使用目的>

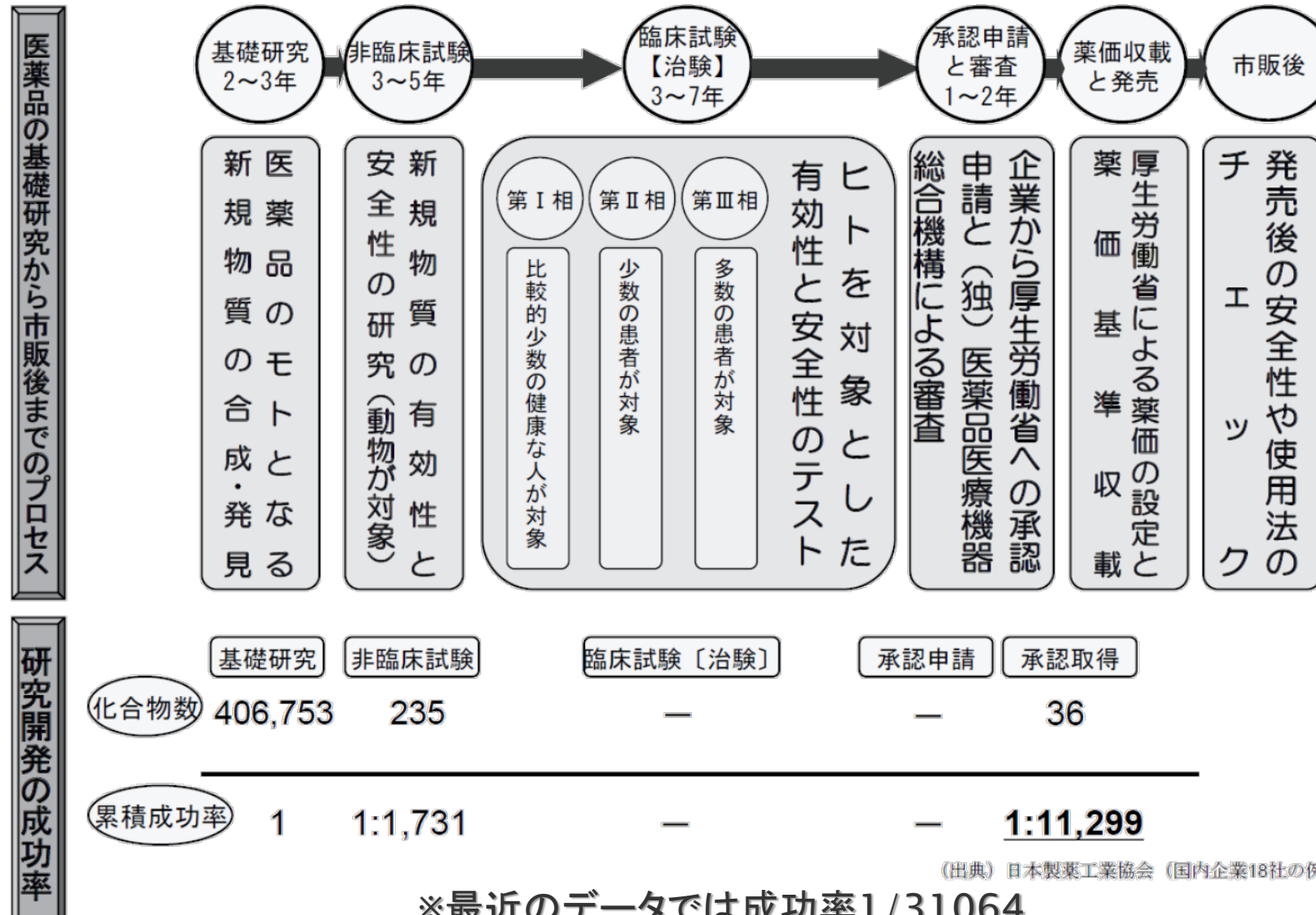
癌組織から抽出したゲノムDNA中のEGFR遺伝子変異の検出（**EGFRチロシンキナーゼ阻害剤**の非小細胞肺癌患者への適応判定の補助）

18

がん臨床試験総論

- 臨床試験の歴史と必要とされる理由
- 臨床試験の基本的な仕組み
 - 第I相試験
 - 第II相試験
 - 第III相試験
- バイオマーカーがもたらした臨床試験の変革
- 治療開発の加速化と臨床試験の変革**
- ランダム化試験を補完する臨床試験の変革
- 臨床試験を適切に行うための取り組み
- 本日のまとめ

“新薬”が患者さんに届くまで

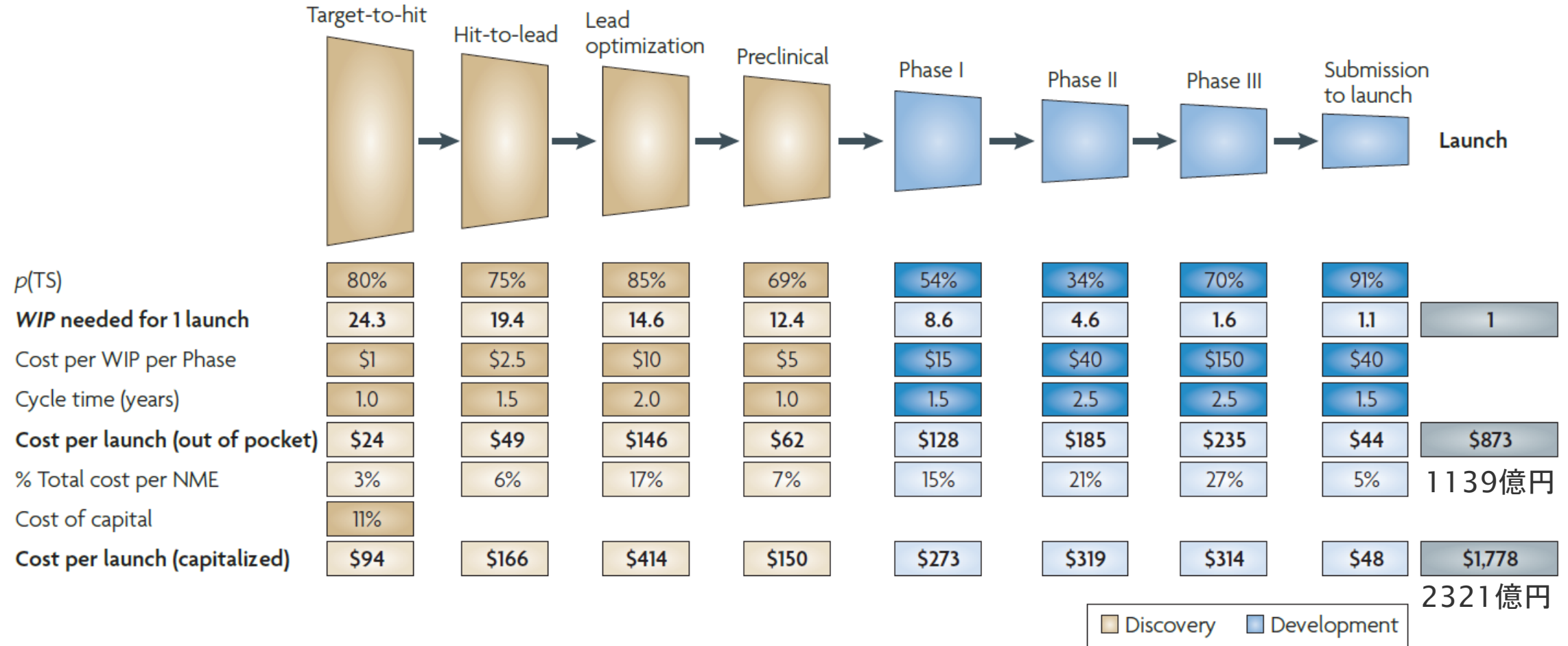


営利目的でのご利用はご遠慮ください

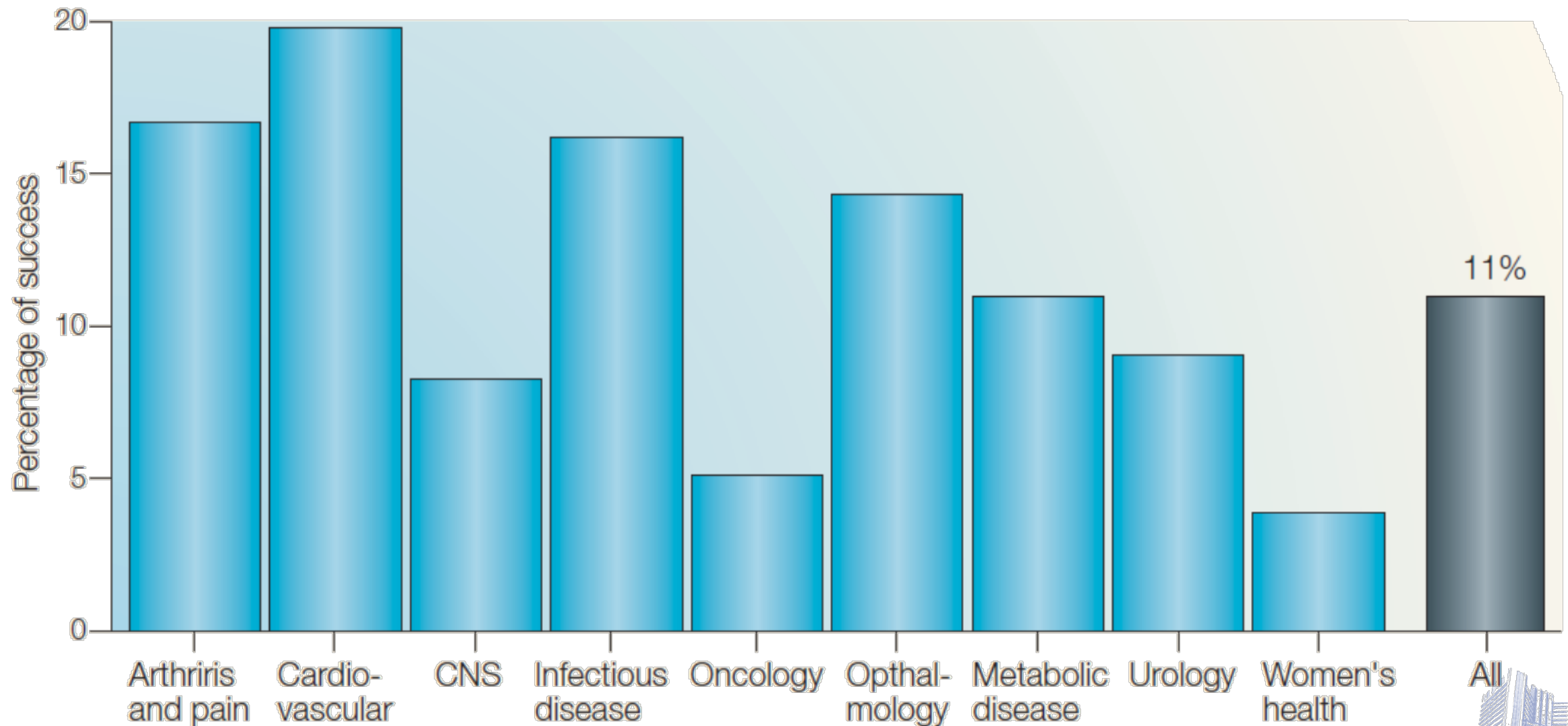
※最近のデータでは成功率1/31064
※開発費は500億円、1000億円...

(出典) 日本製薬工業協会 (国内企業18社の例: 1995~1999年)

治療開発のために必要なパイプラインとお金



他疾患と比べがんは厳しい



KEYNOTE-001 試験: Phase I 試験がNEJMに

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

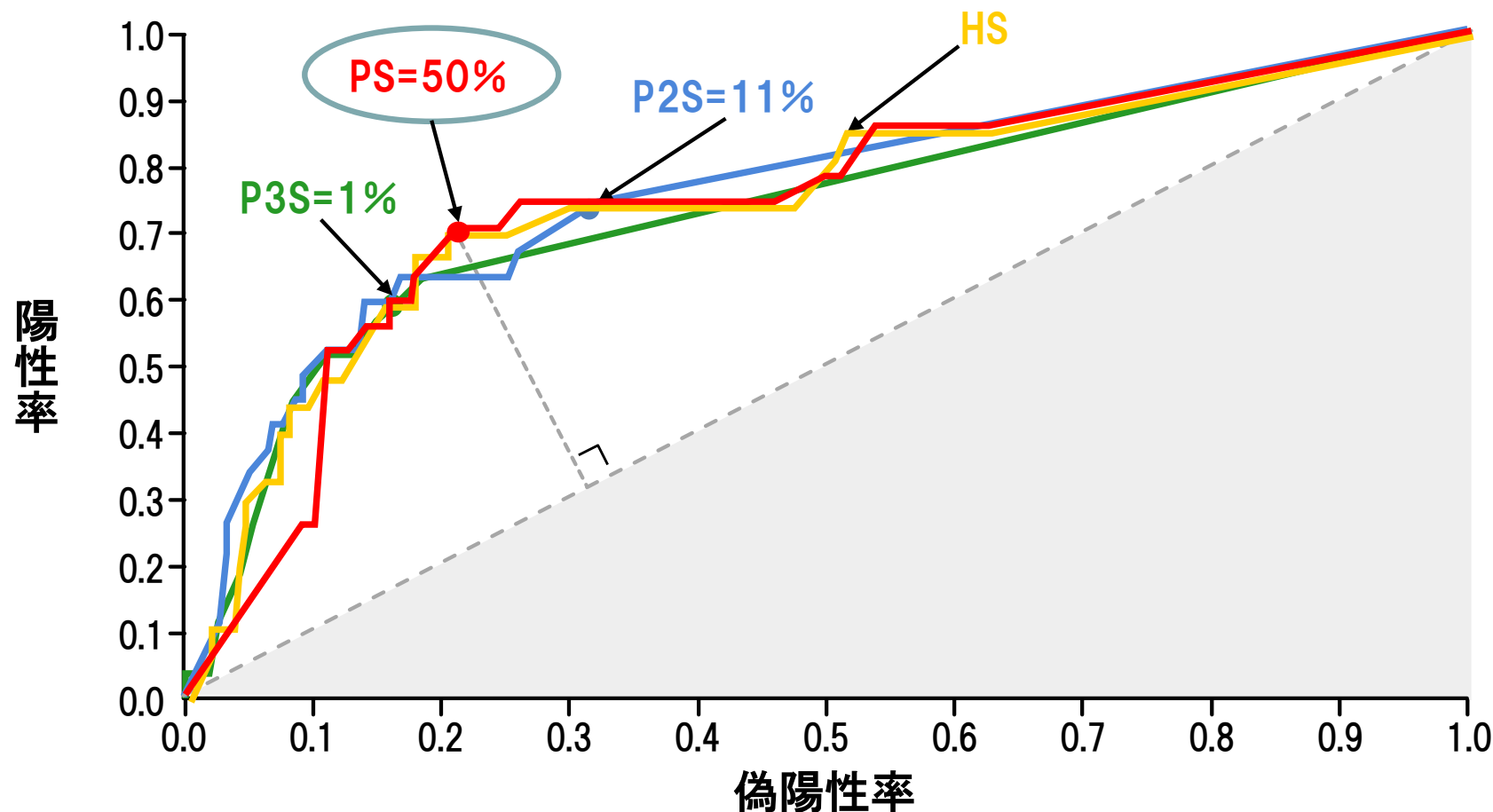
Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer

Edward B. Garon, M.D., Naiyer A. Rizvi, M.D., Rina Hui, M.B., B.S.,
Natasha Leighl, M.D., Ani S. Balmanoukian, M.D., Joseph Paul Eder, M.D.,
Amita Patnaik, M.D., Charu Aggarwal, M.D., Matthew Gubens, M.D.,
Leora Horn, M.D., Enric Carcereny, M.D., Myung-Ju Ahn, M.D.,
Enriqueta Felip, M.D., Jong-Seok Lee, M.D., Matthew D. Hellmann, M.D.,
Omid Hamid, M.D., Jonathan W. Goldman, M.D., Jean-Charles Soria, M.D.,
Marisa Dolled-Filhart, Ph.D., Ruth Z. Rutledge, M.B.A., Jin Zhang, Ph.D.,
Jared K. Lunceford, Ph.D., Reshma Rangwala, M.D., Gregory M. Lubiniecki, M.D.,
Charlotte Roach, B.S., Kenneth Emancipator, M.D.,
and Leena Gandhi, M.D., for the KEYNOTE-001 Investigators*

KEYNOTE-001 試験: 1235人のPhase I(Expansion)

All patients
N = 1235

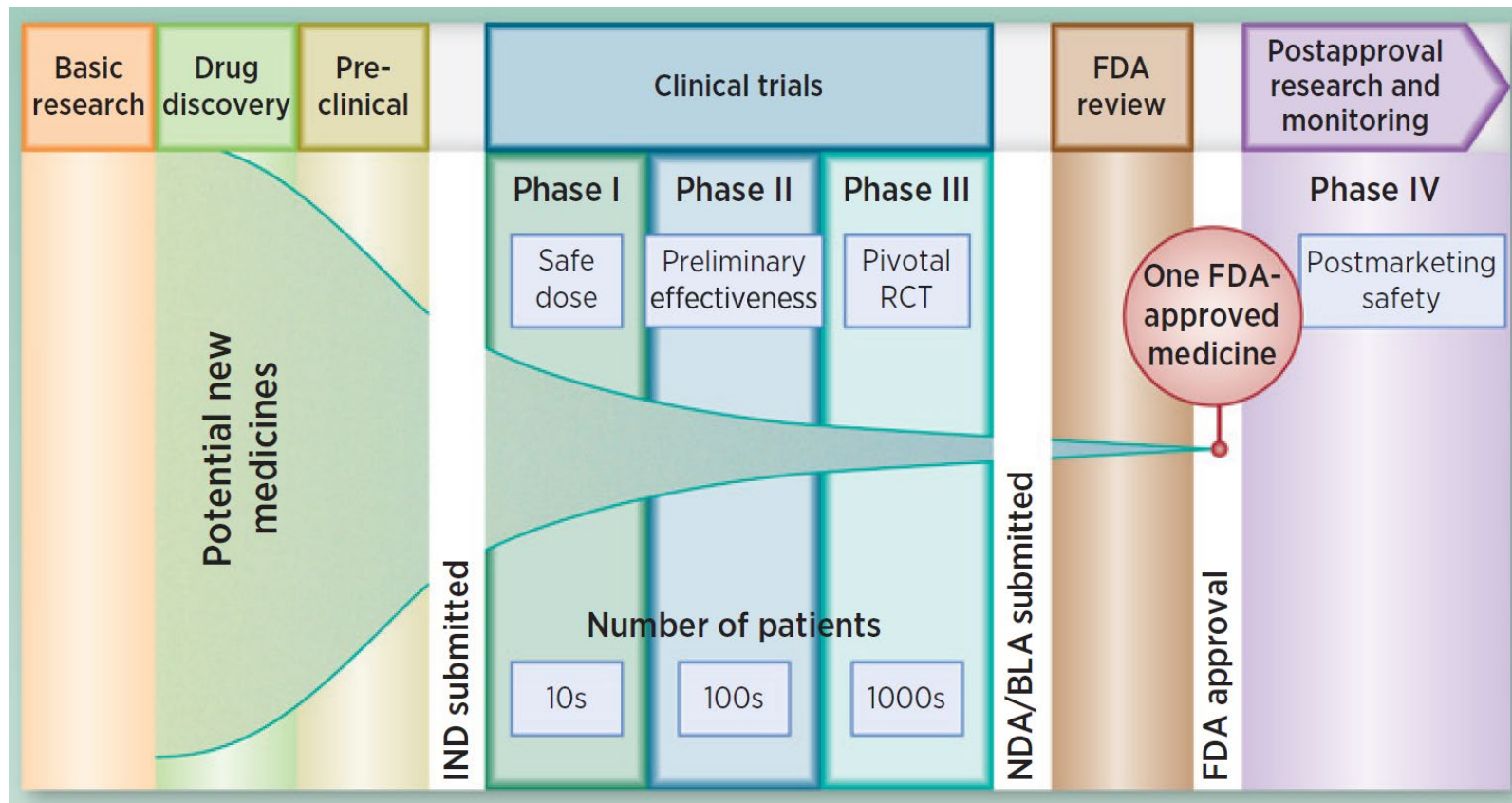
KEYNOTE-001 試験: 奏効とPD-L1 発現



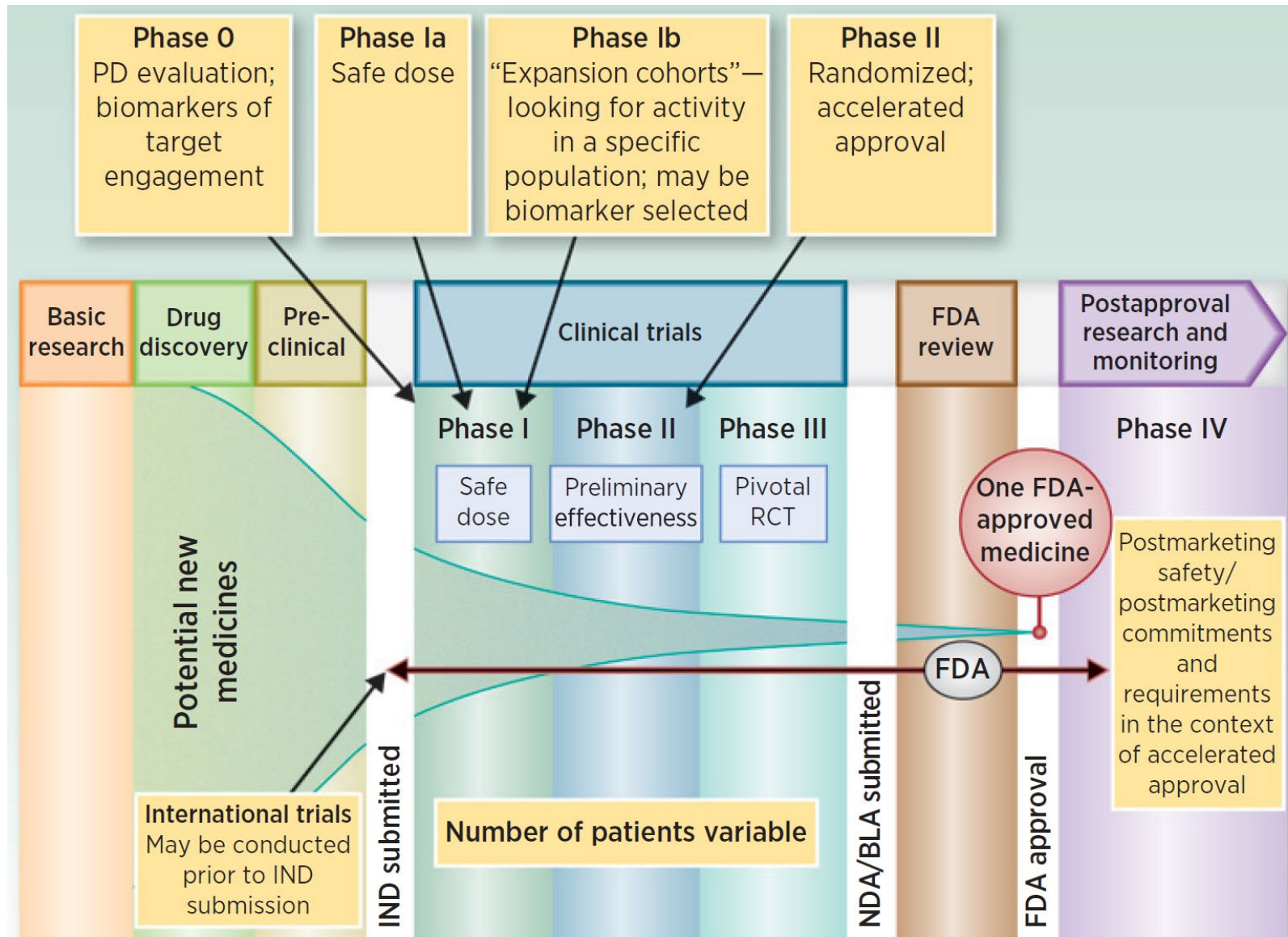
- HS(A modified H-score): 染色強度ごとに重み付けをし、PD-L1発現細胞の割合を数値化した指標
- P3S(Proportion Score 3+): 染色強度が3+に染色された腫瘍細胞の割合
- P2S(Proportion Score 2+ or 3+): 染色強度が2+又は3+に染色された腫瘍細胞の割合
- PS(Proportion Score): 染色強度にかかわらず、染色されたすべての腫瘍細胞の割合

治療開発の全体像

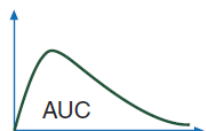
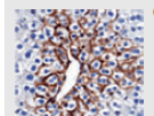
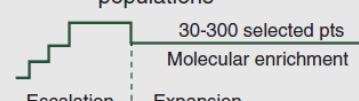
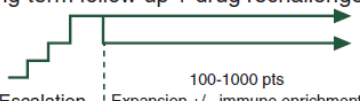
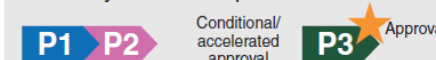
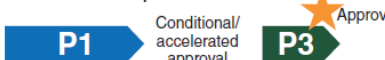
- 治療開発の高速化、効率化を図る努力が行われている
- 分子標的薬、免疫チェックポイント阻害剤など、薬剤側の要因も影響



治療開発の全体像



治療開発の加速、治療薬の変化とともに進歩する臨床試験

	Cytotoxic chemotherapy	Molecularly targeted agents	Immuno-stimulatory antibodies
Patients number	 30-50 unselected patients → Target enrichment →	 30-200 molecularly selected patients → Immune enrichment →	 100-1000 immunologically selected patients (Unselected patients are shown in a separate column on the right)
Route of administration	IV > Oral	Oral > IV	Novel routes of administration (intra-tumoral)
Toxicity	MTD quasi-systematically reached	MTD unconstantly reached	MTD rarely reached → MAD
PK/PD - biomarkers	Traditional PK limited PD  → OIB →	Traditional PK with potential for PK - based dose recommendation Biomarker-driven PD for target assay validation and molecular enrichment 	PK and pD-based dose recommendation? repeated PD for dynamic biomarkers and immunological monitoring 
Design	Traditional 3 + 3 dose-escalation design  Escalation Expansion (20-30 pts)	3 + 3 dose-escalation design with large expansion cohorts in selected populations  Escalation Expansion (30-300 selected pts, Molecular enrichment)	Accelerated titration/adaptive design multiple parallel expansion cohorts long-term follow-up + drug rechallenge  Escalation Expansion +/- immune enrichment (100-1000 pts)
Drug approval	Based on later phase 2 or 3 trials 	Conditional of accelerated approval based on large molecularly selected expansion cohorts 	Conditional of accelerated approval based on histology and immune-biomarker selected expansion cohorts 
Drug development timeframe	10 years	5-8 years	<5 years

がん臨床試験総論

- 臨床試験の歴史と必要とされる理由
- 臨床試験の基本的な仕組み
 - 第I相試験
 - 第II相試験
 - 第III相試験
- バイオマーカーがもたらした臨床試験の変革
- 治療開発の加速化と臨床試験の変革
- ランダム化試験を補完する臨床試験の変革**
- 臨床試験を適切に行うための取り組み
- 本日のまとめ

第III相試験

□ ポイント

- 標準治療を決定する試験
- 標準治療と試験治療を**ランダム割付**
- 結論の出し方に基づき、優越性、非劣性に分類される

□ 目的

- 標準治療と試験治療の客観的比較

□ 対象

- 特定のがん種、フラクションを対象
- 適格規準を定めながらも、より実臨床に近い患者さんを対象とする

□ 方法

- 事前にエンドポイントを設定して実施
- 全生存期間(OS、overall survival)が最も手堅いエンドポイントだが、がん種、患者像により他のエンドポイントも採択可能
- 治療効果を評価するうえでバイアスとなる既知、未知の因子を調整するため、原則としてランダム化試験を推奨
- 盲検化、独立評価委員会の設置などによりバイアスをさらに縮減可能

ランダム化試験に関連する様々な議論

□ Randomized Phase III Trialの位置づけ

– Vemurafenib

- B-Raf V600E変異陽性転移性悪性黒色腫患者
- 中間解析でDTIC群のVemurafenib群へのCrossover推奨
- 奏効割合: DTIC 5%、Vemurafenib 48%
- 全生存期間: HR 0.37(95% CI 0.26–0.55)

□ New York Times紙がRCTについての記事

- 試験治療群、標準治療群にそれぞれ割り付けられた従兄弟を紹介
- Biomarkerに基づき高い効果が期待される薬剤におけるランダム化試験についての議論



New York Times 2010/9/18

Real world data、レジストリの利活用

[トップページ](#) > [広報活動](#) > [プレスリリース](#) > HER2陽性大腸がんに対する抗HER2抗体併用療法の有効性を確認

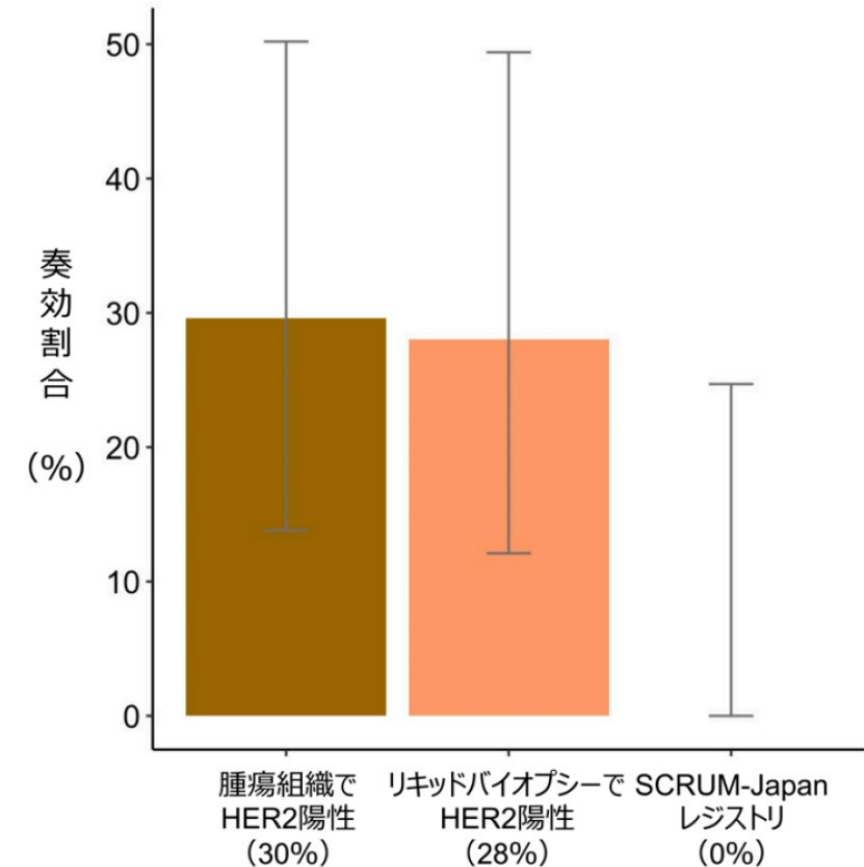
HER2陽性大腸がんに対する抗HER2抗体併用療法の有効性を確認

～GI-SCREEN-Japan/GOZILA Studyの研究成果に基づいて世界初の有効な治療法誕生に繋がる可能性～

2021年11月12日
国立研究開発法人国立がん研究センター
国立研究開発法人日本医療研究開発機構
[in English](#)

発表のポイント

- HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発大腸がんに対して、ペルツズマブとトラスツズマブの抗HER2抗体併用療法の有効性・安全性を評価する医師主導治験（TRIUMPH試験）を実施しました。



がん臨床試験総論

- 臨床試験の歴史と必要とされる理由
- 臨床試験の基本的な仕組み
 - 第I相試験
 - 第II相試験
 - 第III相試験
- バイオマーカーがもたらした臨床試験の変革
- 治療開発の加速化と臨床試験の変革
- ランダム化試験を補完する臨床試験の変革
- 臨床試験を適切に行うための取り組み**
- 本日のまとめ

“Believer” 「私は信じている」

「The researcher admonishes:

“It may be helpful – not a cure.”

...A possibility sits magnified in my brain.

I’m a believer. ... I also believe in the spirit that moves the pulse in my temples and the **unguarded imagination** that can make right what matters most to me.

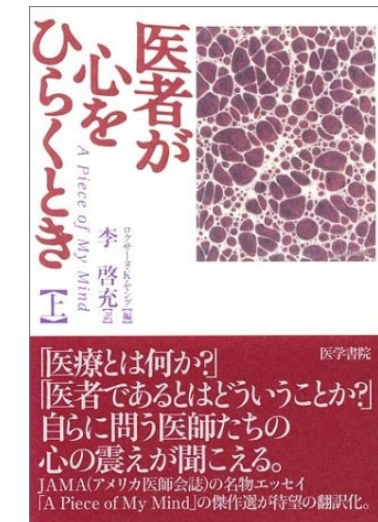
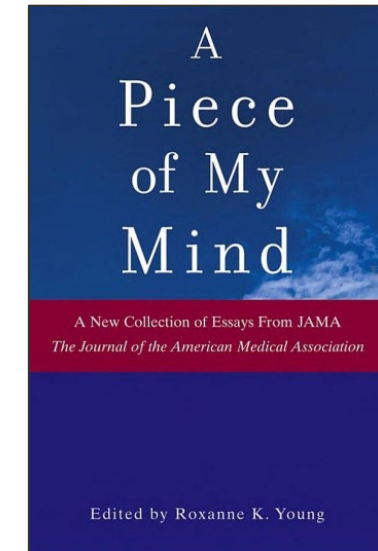
I believe my son can get well. I’m a believer.]

「研究者が忠告した、

『症状を軽くする可能性はありますが、治癒ではありません』

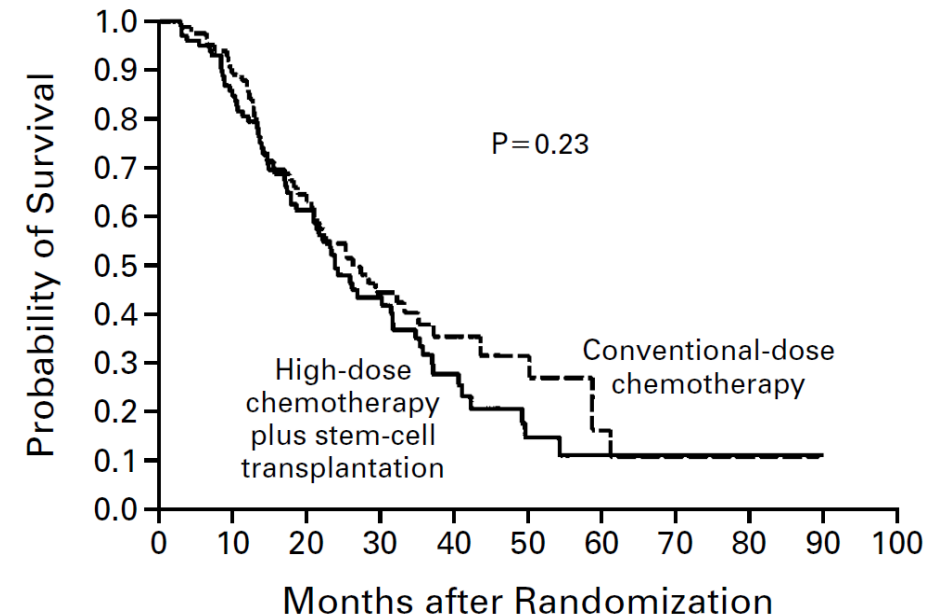
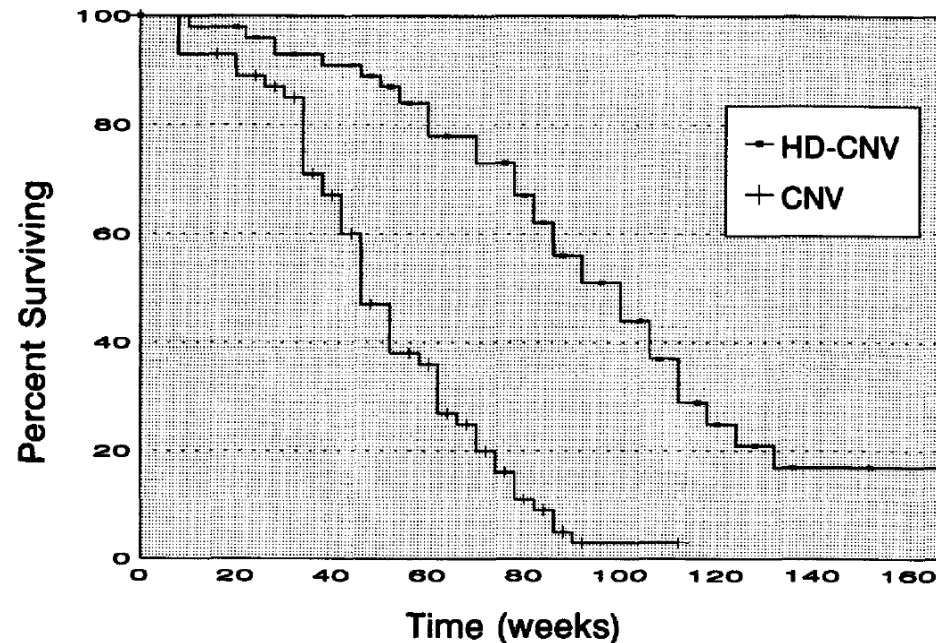
(中略)・・・可能性という言葉が私の頭のなかで鳴り響いていた。

私は信じている。・・・(中略)・・・私は、自分を駆り立てる精神の力とともに、自分にとって一番大切な息子を治癒させうる**科学者たちの自由な想像力の力を信じている**。私は自分の息子がよくなると信じている。私は信じることをやめたりはしない。」



乳癌に対する高容量抗癌剤を検証した試験での研究不正

- 高容量抗癌剤治療により乳癌の生存が延長することが小規模なランダム化試験で示された(NEJM 1995年、のちに捏造が判明しRetraction)
- 2000年にOS延長の効果がないかむしろ有害であることが判明するまで、4万人以上の患者さんが治療され、2-5%が治療関連死した可能性がある



「効果あり」で不正

結論、データ操作に相関

【八田浩輔、河内敏康】

どの試験も、バルサルタンと他の降圧剤との比較が目的だった。全ての試験に販売元、バルティスファーマの同社員（5月に退職）が関与していたが、元社員が存在する「A」操作との関係は解明されなかった。

「A」操作が判明した京都府医師会と東京慈恵会医科大学の試験は、「他の降圧剤と比べて、脳卒中や狭心症のリスクを大幅に減らす」と結論付けていた。これらの結果は、他の試験と比べて際立って多く広告に使われた。だが両大学の調査、バ

 ノバルティスファ
ルタンに血圧を下げ
どの効果もあるかを5大学
ノ社は各論文を大々的に宣
入って、社員が全試験に参
に奨学寄付金を出していた
慈善会医大などの試験では
分かった。ノ社は謝罪に迫
の関与は否定している。パ
0億円を売り上げてきた

バルサルタンの臨床試験と大学の調査結果

発表年	論文 大学	文の内容		社との関係		大学の調査	
		(人) 患者数	主な結果	使った PR 資料数	使った 文 (金 俵 巴)	操作 データ	社員 の関 与の 度
2007	東京 大学 医科 歯科 大学	3081	脳卒中などの 予防効果	419	1.87	あり	統計解析の すべてを実施
07	滋賀 大学	150	腎臓の 保護効果	126	0.65	あり	計画立案段階 で助言、別 の社員も関与
09	国立 立山 大学	3031	脳卒中など の予防効果	285	3.81	あり	統計解析を 実施したと推測
10	千葉 大学	1021	他の薬と 差なし	118	2.46	なし	統計解析で 助言
12	名古屋 大学	1150	他の薬と 差なし	109	2.52	なし	統計解析を大 学院生と実施

社員の身分明かさず

製薬大手、論文に不適切関与

[illegible]

療養所「イオバ」(2般名)バルサルゲン[®]の効果を開示する臨床研究が、同所
主任「ハルツ」博士の指導の下で、同所主任「ハルツ」博士の指導の下で、
与えられた。論文には社員の特長を明示しなかった。その社内調査報告
告をまとめた。データ解析にかかわっていた。「不適切な」
として、22日に日本医学会に報告した。中立主張求められた。報告
が企業秘密ではないかと疑いの目で見られかねば、事態となった。

たのは京都府立医大、東京慈恵会医大、滋賀医大、千葉大、名古屋大がそれぞれ中心となりディオバンを他の薬と比較した五つの医師主導臨床研究の論文。2007〜12年に発表された。

■「バルディス社員(当時)が関わった5論文」

実施機関	掲載媒体	掲載年
慈恵医科大学	英医学誌ランセット	2001
滋賀医科大学	米糖尿病学会誌	2001
京都府立医科大学	欧州心臓病学会誌のちに撤回	2002
千葉大学	日本高血圧学会誌	2002
名古屋大学	米心臓病学会誌	2003

の研究をめぐる構図(イメージ)

```
graph TD
    U[大学] --> IC[調査チーム]
    IC --> S[調査]
    S --> R[研究者<br/>(医師)の<br/>臨床研究]
    SC[奨学金<br/>寄付金など] --> R
    N[ノバルティス<br/>スイス] --> S
    N --> O[開示]
    O --> S
    J[日本法] --> S
    J --> O
    A[学義、論文] --> R
```

[illegible][illegible]

2013年(平成25年)
5月23日
木曜日

経済8.9面
国際10.11面
金融情報14.15面
科学17面
小説17面
スポーツ20.21.22.23面
囲碁・将棋21面／生活25面
教育28面／地域30.31面
TV・ラジオ26.36面

朝日新聞大阪本社
発行所 〒530-8211 大阪市北区中之島2-3-11
電話 06-6231-0131 www.asahi.com

くすりのあしたを考へ

 **東和薬**

www.towayaku.co.jp

オビニオン・社説・書

■ 社説 憎悪の言葉や
■ 安倍改憲 「

憲法は
いま

うめきた 課題は？



JR大
ができて新
影響や見え
回に分けて
回は作家の

長 報 息子の相違

反抗期の息子に遠ざけ
らのメールに焼きもち。
のに……ああ、まるで失
息子の関係はより緊密に
たちの声を紹介する。

名人聯 森内名人力

第71期将
局は、森内
善治三冠と
1敗。防衛
は30、31日

増税対応 I C運賃 JR

デジタル版 スカイツリ

朝日新聞
DIGITAL

www.asahi.com 専用窓口

【222】 晴水曜日に6~24時、気減は最も

大阪 0 28

神戸	0	27
----	---	----

京都 0 28 15

天津 0 26 14 20

所提 案 查 查 查 查 0 32

1433

日新聞 20

日新聞 20

朝日新聞 2013.5.23



ディオバン事件以前の日本と諸外国の臨床試験規制

規制の対象	米国	英国	フランス	日本	
				治験	臨床研究
1. 規制の対象範囲 (規制当局がカバーする範囲)	薬事申請目的及び 薬事申請目的はない場合も一部含む	薬事申請目的に関わらずすべての臨床試験	薬事申請目的に関わらずすべての臨床試験	薬事申請目的	治験以外の臨床研究
根拠法令	FD&C法及び21CFR 45CFR46(コモンルール; 公的研究費の助成のもとに行われる臨床試験の倫理要綱) など	薬事法、 EU臨床試験指令など	データ保護法、 人間を対象とする研究規制法(ジャルデ法)、 生命倫理法、 EU臨床試験指令など	薬事法	臨床研究に関する倫理指針(告示)
対処法・法規制等に定められている事項	○計画審査(規制当局) ○有害事象報告 (serious unexpected) ○倫理審査(IRB)	○計画審査(規制当局) ○有害事象報告(SUSAR) ○倫理審査(EC)	○計画審査(規制当局) ○有害事象報告(SUSAR) ○倫理審査(EC) ○補償	○計画審査(医薬品医療機器総合機構(PMDA)) ○有害事象報告 ○治験審査(IRB)	○計画審査(EC) ○有害事象報告(EC)、重篤な有害事象、不具合については厚生労働大臣に報告 ○倫理審査(EC)
規制当局 (研究計画の申請&許可)	FDA (IND) *がん領域だとIND exemptionの制度あり	MHRA (CTN) *届ではなく、通知のみで良い場合がある	ANSM (CTN)	PMDA 厚生労働省(MHLW)	厚生労働省(MHLW)
臨床試験データの品質管理 (モニタリング)・品質保証 (監査)	求められている	求められている	求められている	求められている	求められていない
臨床試験データの保存期間	薬事承認後2年 不承認の場合には、試験薬の輸送が終わって2年 (21CFR 312.57)	最低5年(EU臨床試験指令)	最低5年(EU臨床試験指令)	薬事承認を受けた日又は治験の終了・中止後3年を経過した日のうち遅い日まで	求められていない (医師法ではカルテ保存は5年等の規定あり)
医療者向け広告の規制	あり 事前審査あり	あり	あり 事前審査あり	あり(薬事法)ただし事前審査はない	なし
利益相反管理	21CFR54, 42CFR50, 45CFR94 など厳しく求められている	EU臨床試験指令の中には規定なし	EU臨床試験指令の中には規定なし	治験についての規定はないが、治験審査委員会において利益相反管理を実施	プロトコール及び同意説明文書での記載を求められている
罰則	OFDAによるブラックリスト管理 ○医療機関に対するFWA差し止め (→各省庁が補助金支給を停止)	研究者に対する法的罰則 (罰金や拘禁)	研究者に対する法的罰則 (罰金や拘禁)	あり(薬事法)	なし

ディオバン事件をふまえた臨床研究に関する変化

□ 倫理指針改正への影響

- 利益相反に関する規定の明確化
- 結果の信頼性に関する項目の追加
 - 侵襲のある介入研究では、終了後5年間のデータ保存を義務化
 - 侵襲ある介入研究ではモニタリングと監査(必要に応じ)を義務化

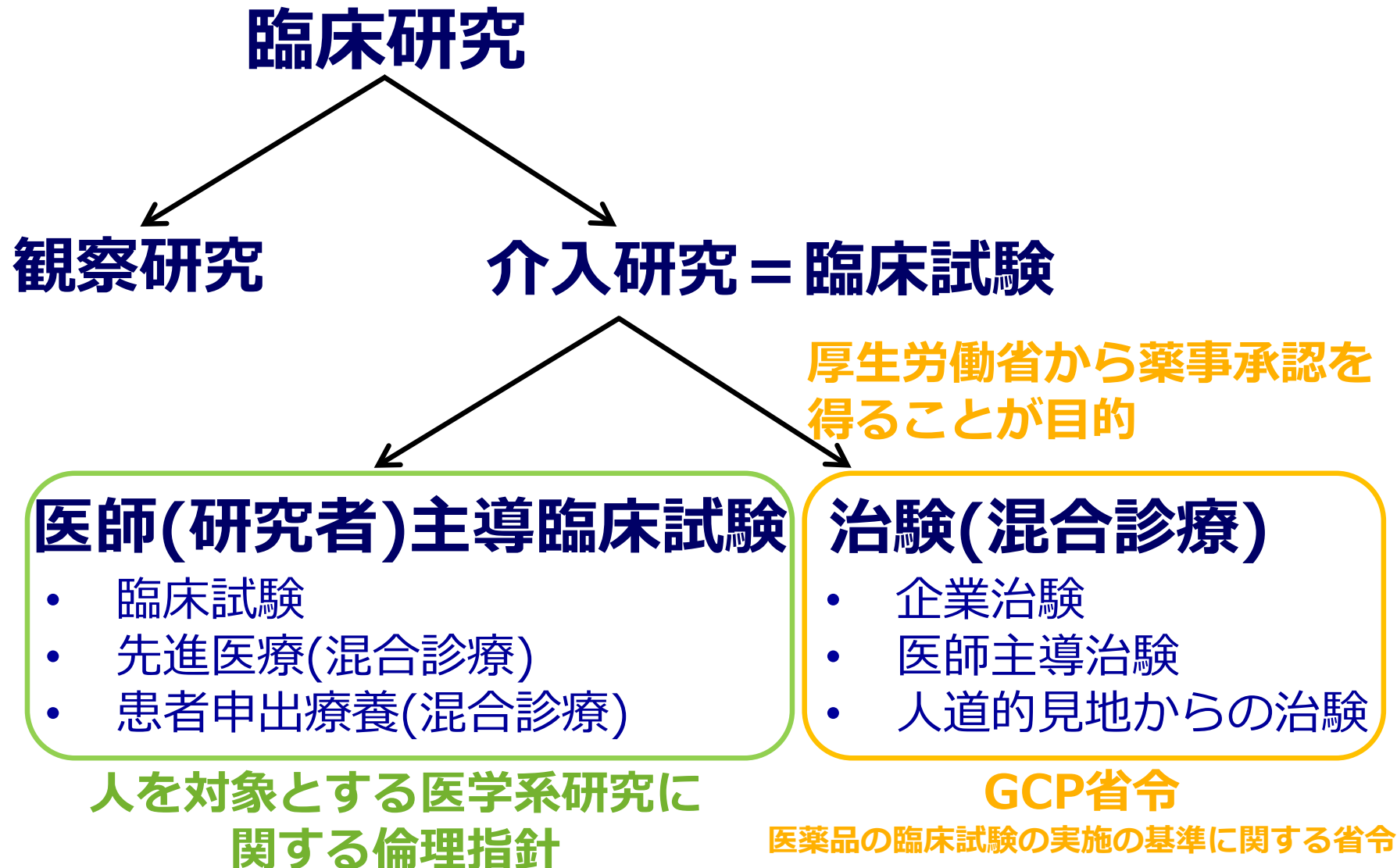
□ 製薬協通知(2014年4月22日)

- 自社製品を用いた臨床研究への寄付は禁止(委受託研究に)
- 研究の中立性に影響する労務(統計解析等)の提供の禁止

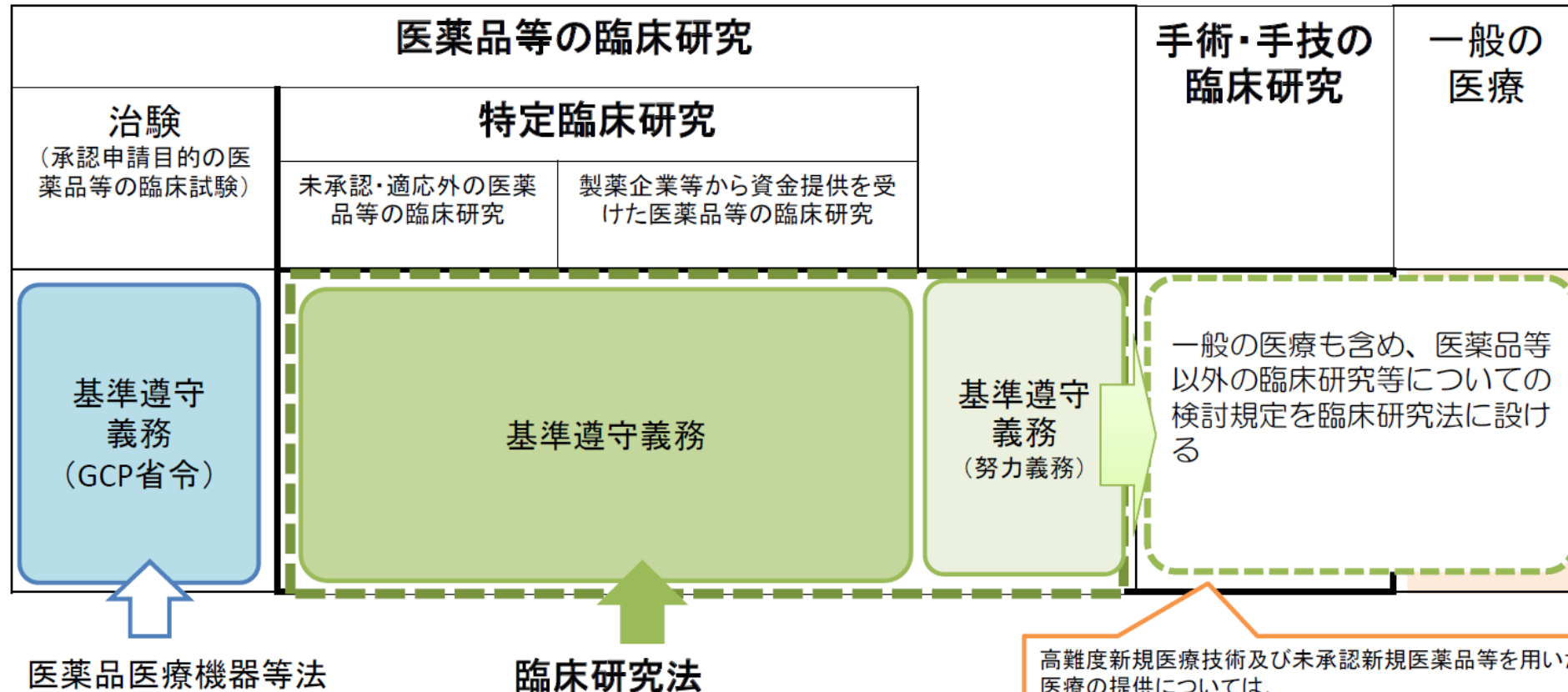
□ 臨床研究の法制化

- 「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」報告書で法制化を提言
 - 臨床試験のうち未承認・適用外の医薬品・医療機器等を用いるもの
 - 結果が医薬品・医療機器等の広告に使用される研究

従来からの臨床研究の分類



臨床研究法施行後の臨床研究の概要



高難度新規医療技術及び未承認新規医薬品等を用いた医療の提供については、

- ①各病院ごとに提供の適否等を判断する部門の設置
- ②当該部門を中心とした審査プロセスの遵守等を、
 - ・特定機能病院については承認要件として義務付け
 - ・その他の病院については努力義務とする。

(平成28年6月10日省令公布)
※平成29年4月以降適用

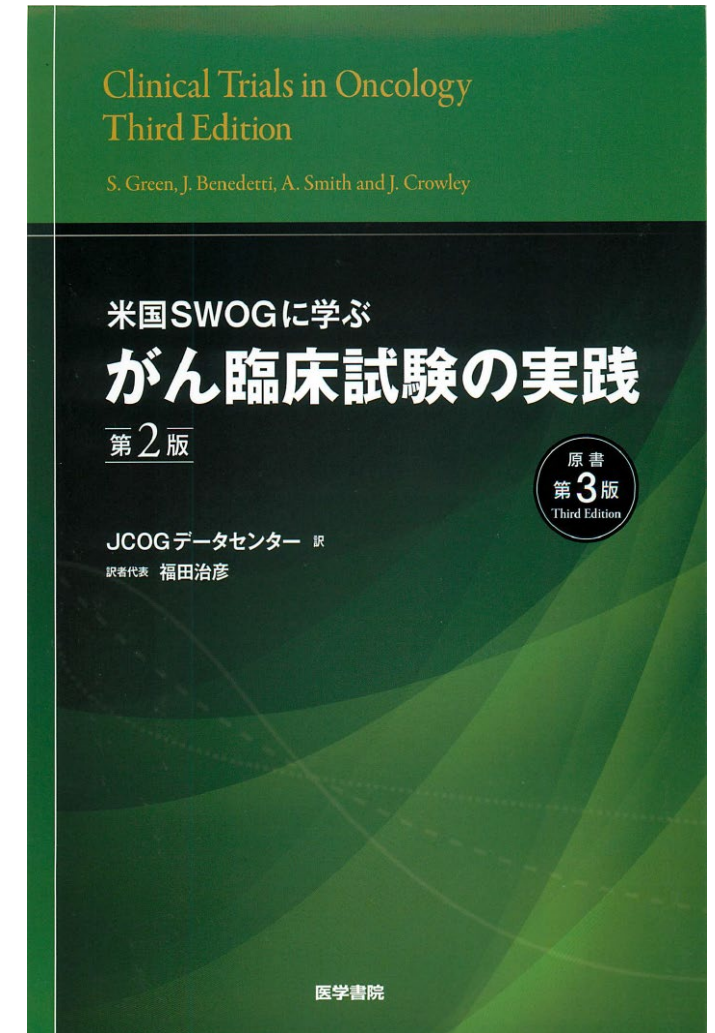
がん臨床試験総論

- 臨床試験の歴史と必要とされる理由
- 臨床試験の基本的な仕組み
 - 第I相試験
 - 第II相試験
 - 第III相試験
- バイオマーカーがもたらした臨床試験の変革
- 治療開発の加速化と臨床試験の変革
- ランダム化試験を補完する臨床試験の変革
- 臨床試験を適切に行うための取り組み
- 本日のまとめ



本日のまとめ

- 患者さんに、可能な限り「有効で」「安全な」治療薬を「できるだけ速やかに」提供するために、臨床試験は必須のツールです
- 優れた道具でも使い方を間違えると、目的とは異なり有害な結果をもたらすため、日本でも臨床研究法が制定されました
- 臨床試験自体、そして治療開発に関する考え方は常に進歩しています
- 本日は古典的な考え方をふまえつつ、近年の治療開発の現状にあわせて変革する臨床試験の概要を説明しました



Thank you for your attention!

Hidehito Horinouchi, MD., PhD.

hhorinou@ncc.go.jp



国立がん研究センター 中央病院
National Cancer Center Hospital

We are the leading thoracic oncology team in JAPAN!



Yuichiro OHE

Department of Thoracic Oncology

Yuichiro OHE
Noboru YAMAMOTO
Hidehito HORINOCHI
Yasushi GOTO
Tatsuya YOSHIDA
Yusuke OKUMA
Yuki SHINNO
Yuji MATSUMOTO
Masahiro IWASAKU

Medical Oncology



Shun-ichi WATANABE

Department of Thoracic Surgery

Shun-ichi WATANABE
Kazuo NAKAGAWA
Hiroyuki YOSHIDA
Masaya YOTSUKURA

Surgical Oncology

営利目的でのご利用はご遠慮ください



Yuko NAKAYAMA

Department of Radiation Oncology

Yuko NAKAYAMA
Kae OKUMA

Radiation Oncology



Yasushi YATABE

Department of Diagnostic Pathology

Yasushi YATABE
Noriko MOTOI

Department of Clinical Laboratories

Hiromichi MATSUSHITA
Kuniko SUNAMI

Pathology & TR



Masahiko KUSUMOTO

Department of Diagnostic Radiology

Masahiko KUSUMOTO
Hirokazu WATANABE

Department of Endoscopy,

Respiratory Endoscopy Division

Takaaki TSUCHIDA
Yuji MATSUMOTO
Midori TANAKA
Shinji SASADA

Diagnosis

Merits of our team

- ✓No.1 Thoracic Surgical Center in JAPAN
- ✓The hospital hosting Japan Clinical Oncology Group
- ✓Tight collaboration with NCC research institute for basic and translational research
- ✓Tight collaboration with C-CAT (Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics)
- ✓Capable for first-in-human, combination, multimodal, perioperative development therapeutics.

Websites and SNS

Hospital: <https://www.ncc.go.jp/jp/ncch/>

Facebook: <https://www.facebook.com/nccgojp/>

Department: <https://thorac-oncol.ncc.go.jp/>



www.icrweb.jp