

がん臨床試験 ～開発開始から承認申請まで～ 治験依頼者の立場から

ファイザー株式会社
クリニカル・スタディ・マネジメント部
三浦 秀憲
2012年1月14日



Agenda

- 新薬開発の現状について
- 日本のパフォーマンス/海外との比較
- 最近のグローバル試験での経験
- がん領域のCRCに期待すること



新薬開発の現状について



新薬上市への確率は非常に低いです

段階	化合物数	移行確率	累積成功率
合成(抽出)化合物	652,366		
前臨床試験開始決定	203	1:3,213	1:3,213
臨床試験開始	75	1:2.71	1:8,698
承認申請(自社)	26	1:2.88	1:25,090
承認取得(自社)	21	1:1.24	1:31,064

出所: 日本製薬工業協会 DATA BOOK 2011

成功確率は年々低下傾向にある
(参考)

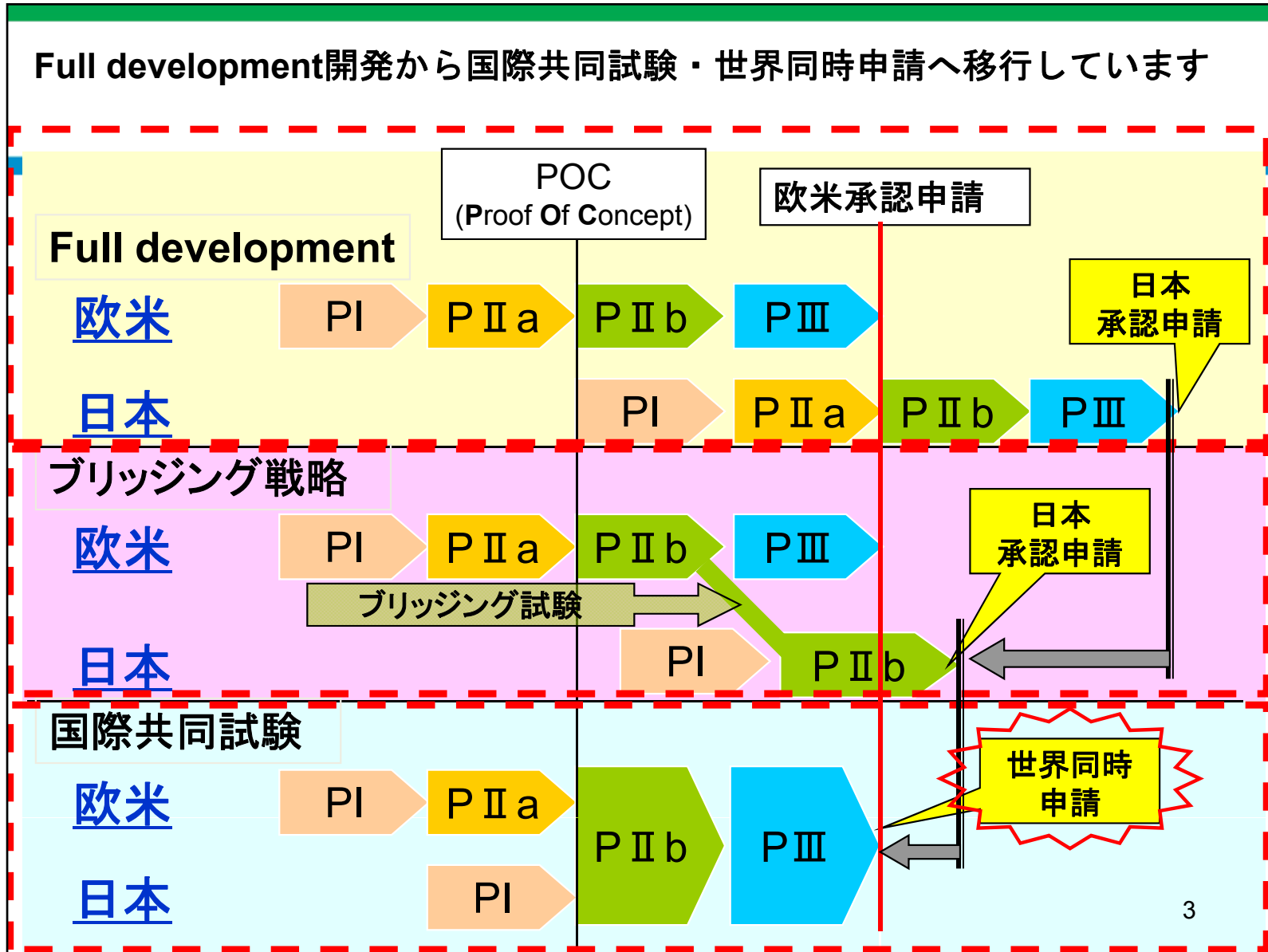
前臨床から販売までの累積成功率: 約14% (1995-2000年) → 約8% (2000-2002年)



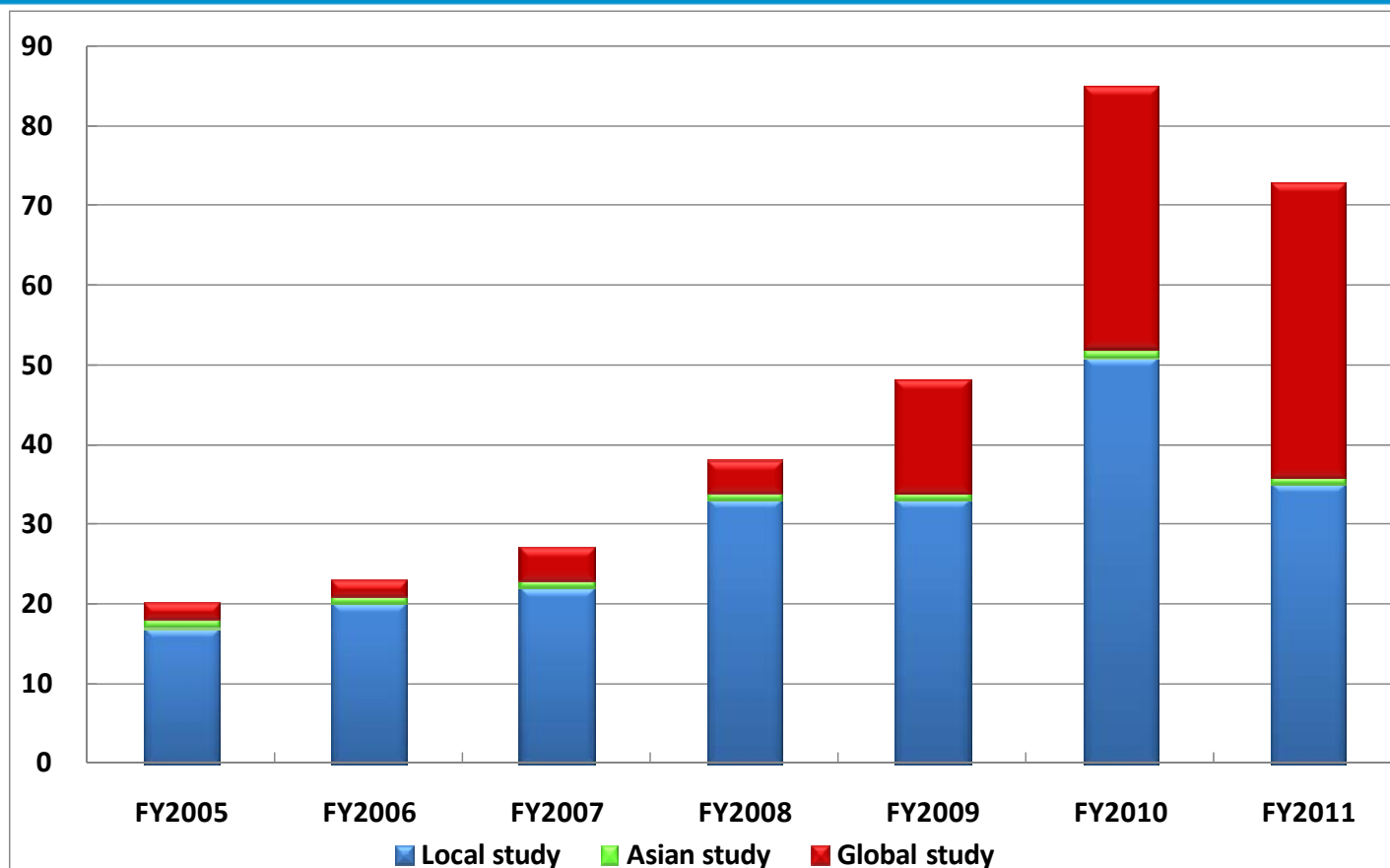
出所: In Vivo: The Business & Medicine Report, Brain drug economics model, 2003

第4回, CRCのためのがん臨床試験セミナー

4



国際共同試験は増加しています!!



Pfizer Oncology

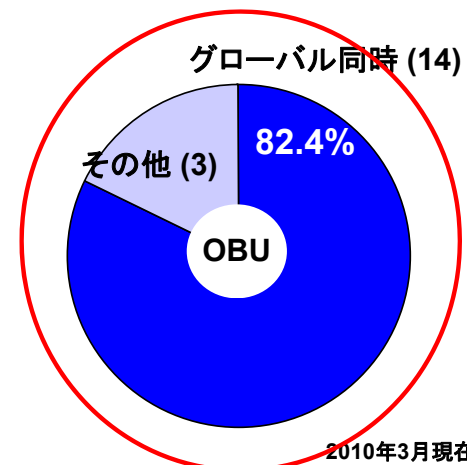
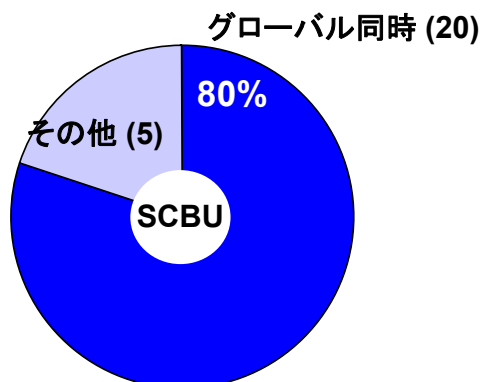
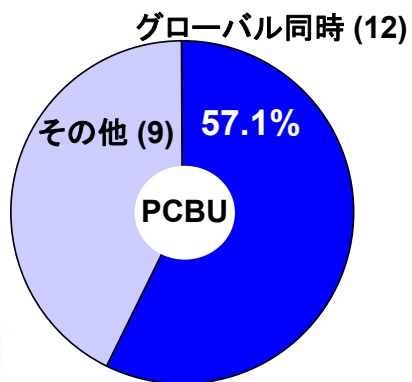
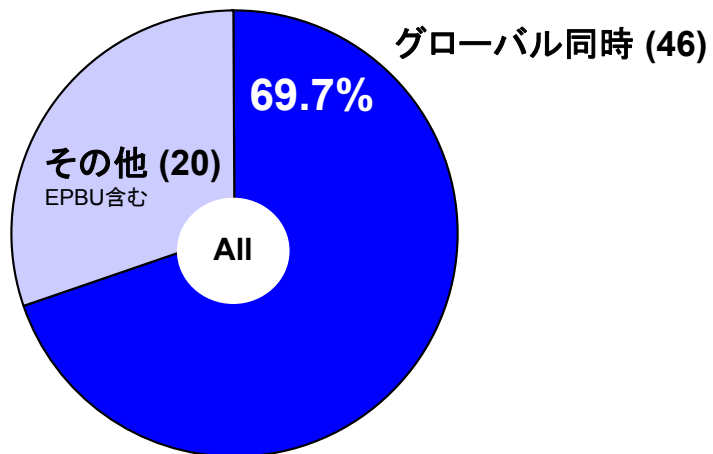
Source: Pfizer Japan data 6

第4回, CRCのためのがん臨床試験セミナー

多くのプロジェクトでグローバルとの協業（グローバル同時申請*）が進んでいます

(*グローバル申請から6ヶ月以内に申請/新薬承認申請後の製品を除く)

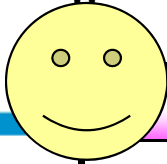

()内は予定されているものも含めた実施中のプロジェクト数



Source: Pfizer Japan data 第4回、CRCのためのがん臨床試験セミナー


2010年3月現在

国際共同試験・世界同時申請には、メリット・デメリットがあります

メリット	デメリット
 <p>世界で同時申請するため同時承認が望める(ドラッグラグの解消)</p>	 <p>試験の成績や安全性の結果によっては試験を途中で中止することもある(リスクも世界と共有)。</p>
<p>日本単独での症例数が削減できる(治験資源の共有)</p>	<p>世界基準のため、試験の言語・システム・プロトコル等は英語を使用、日本の環境にそぐわない部分も許容しなくてはならない</p>

課題としては・・・

- ◆ 日本での治験開始時にヒトでの十分な安全性情報がない
- ◆ 発売時まで、これまでのように日本人での臨床データが十分ではない



第4回, CRCのためのがん臨床試験セミナー

8

開発戦略の変化に伴って の変化

■ 安全性データの定期的な評価

- 平均年4回データカットが行われ、安全性評価委員会などでデータの確認・評価がなされています。

■ アダプティブ・デザイン (Adaptive Design) への対応



- ✓ 各群への被験者の割付割合の変更、
- ✓ 特定の群の中止、
- ✓ 目標症例数の見直しなど

アダプティブ・デザインには必ず中間解析が伴う

進行中の臨床試験のデザインに変更を加える多段階試験の総称

日本のパフォーマンス/海外との比較



日本のパフォーマンス/海外との比較

ファイザーにおける治験実績の数値化の紹介

■ 抗がん剤の試験

➤ 症例登録

- 地域別症例登録スピード
- 国別症例登録数および施設あたりの症例数

➤ EDCの入力

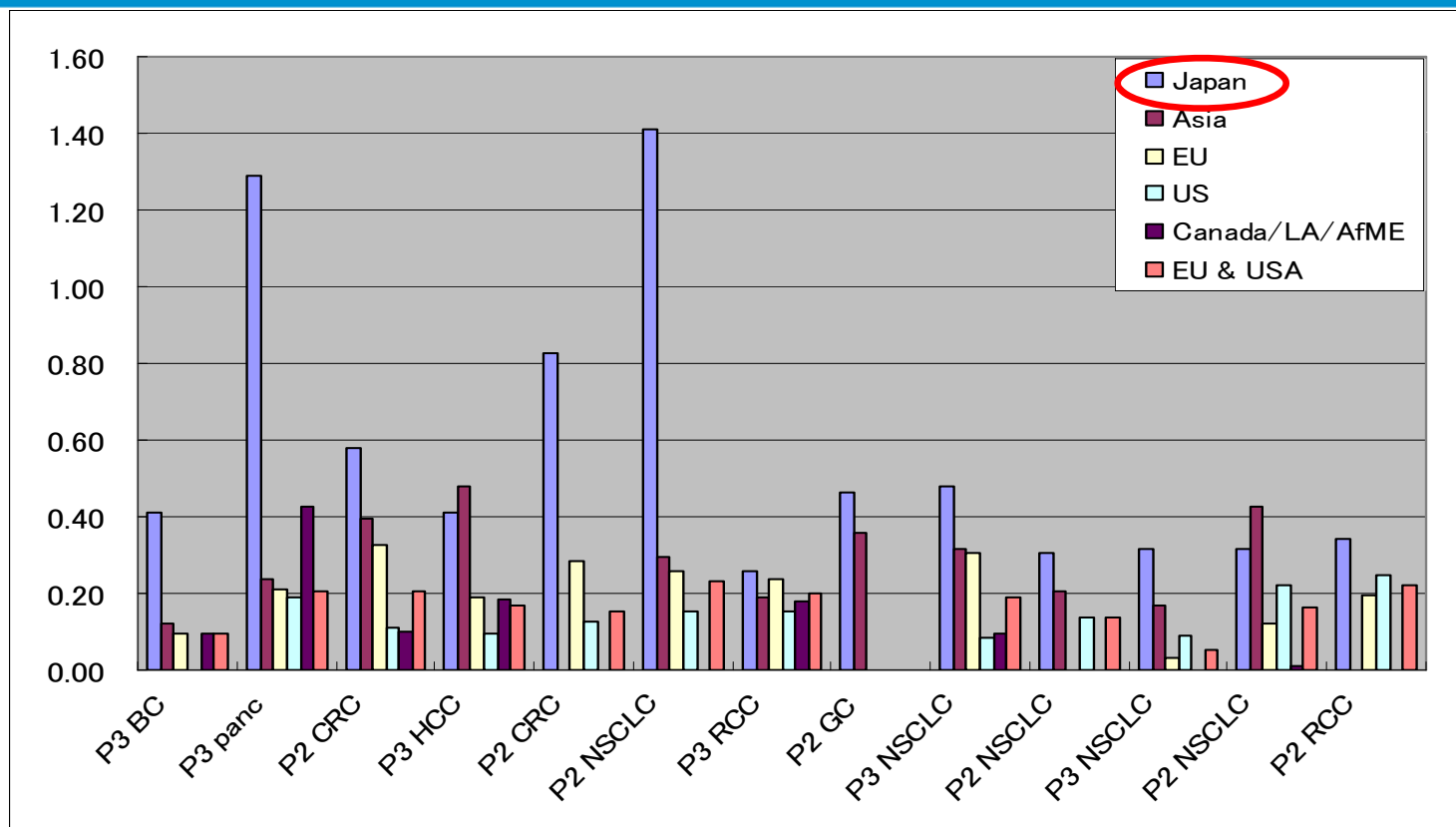
- EDC データ入カスピード
- 国別クエリー数

➤ 逸脱

- 逸脱の数
- 逸脱の分析



地域別症例登録スピード



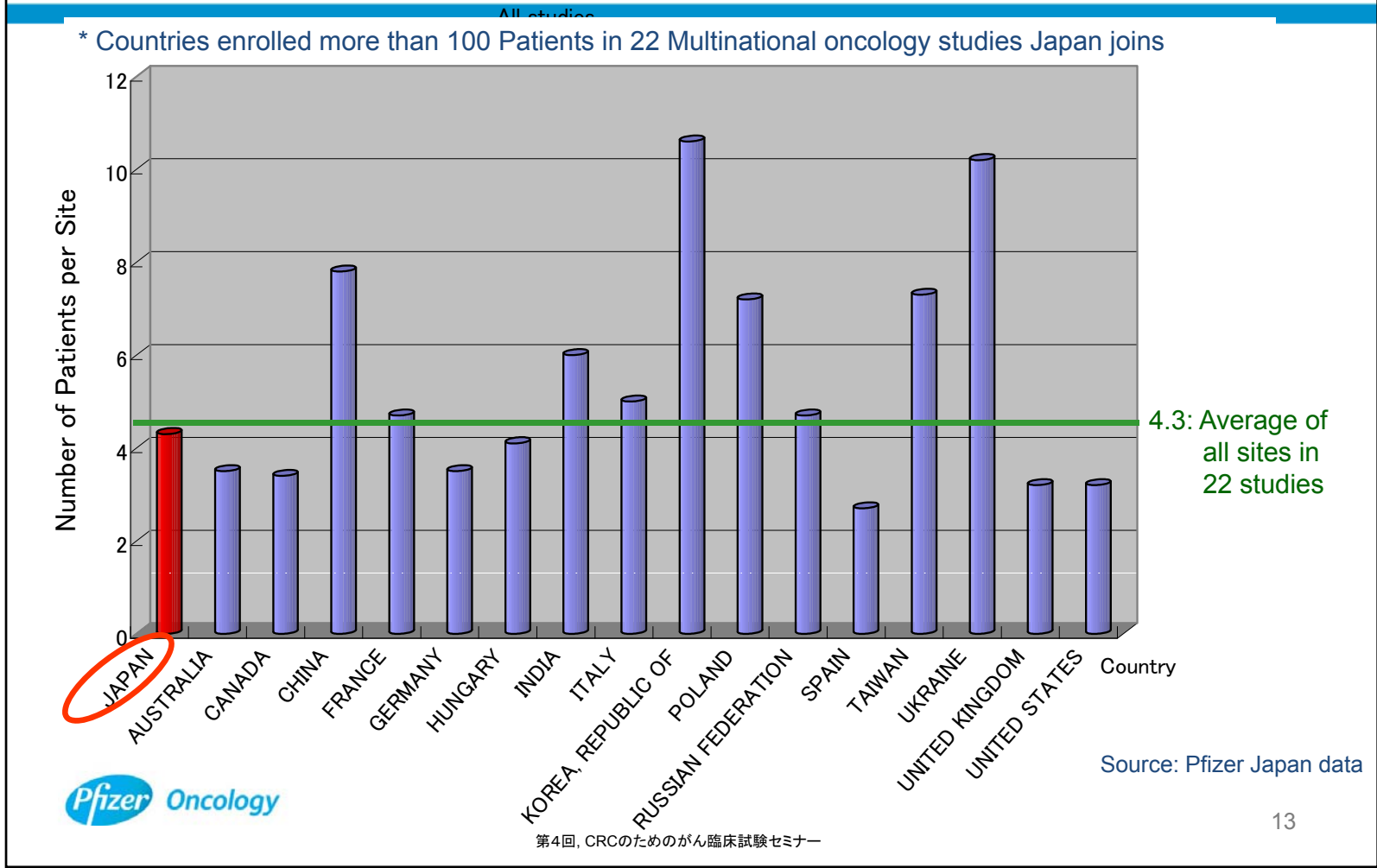
Randomized/Site/Month



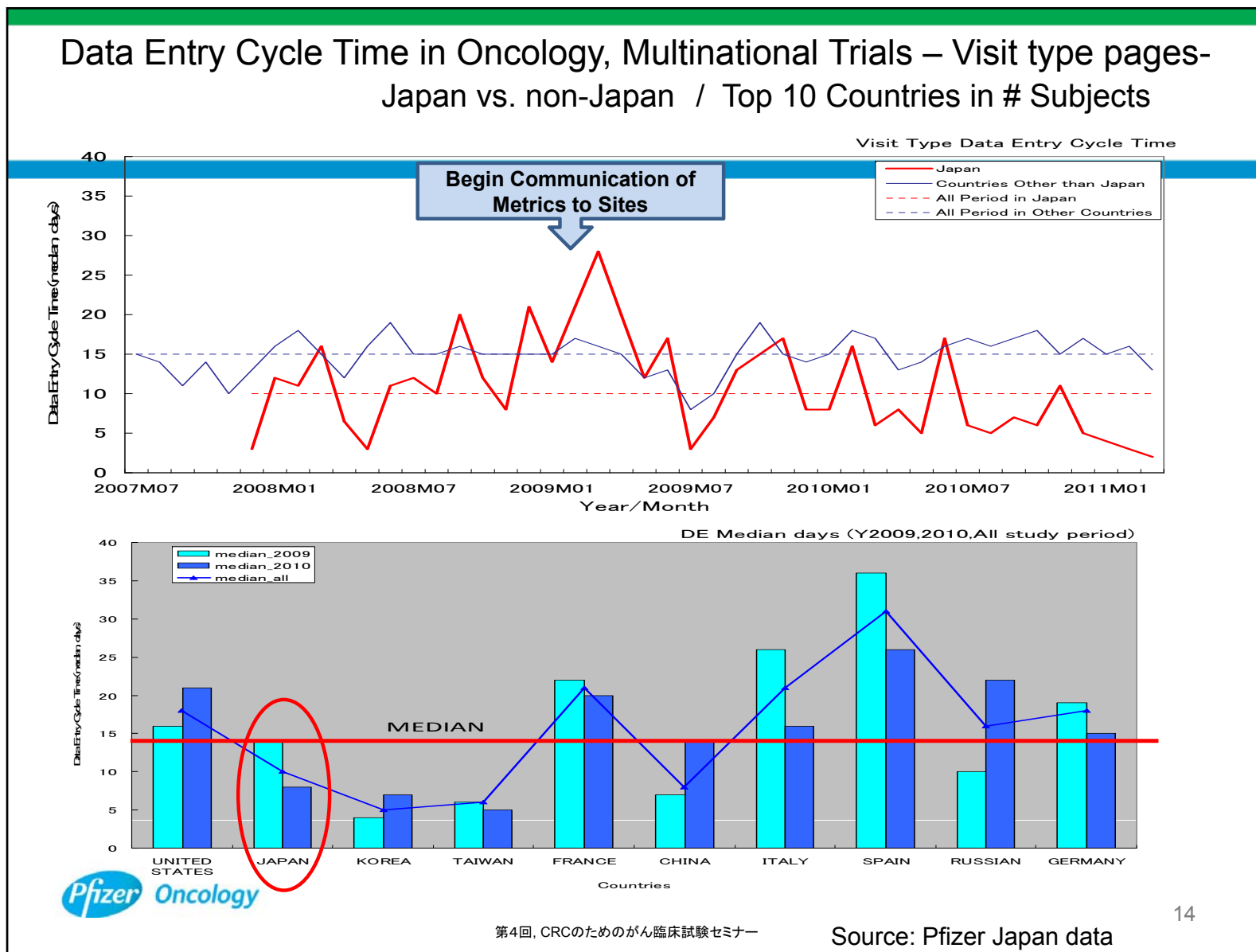
抗癌剤13試験の集計 Source: Pfizer Japan data

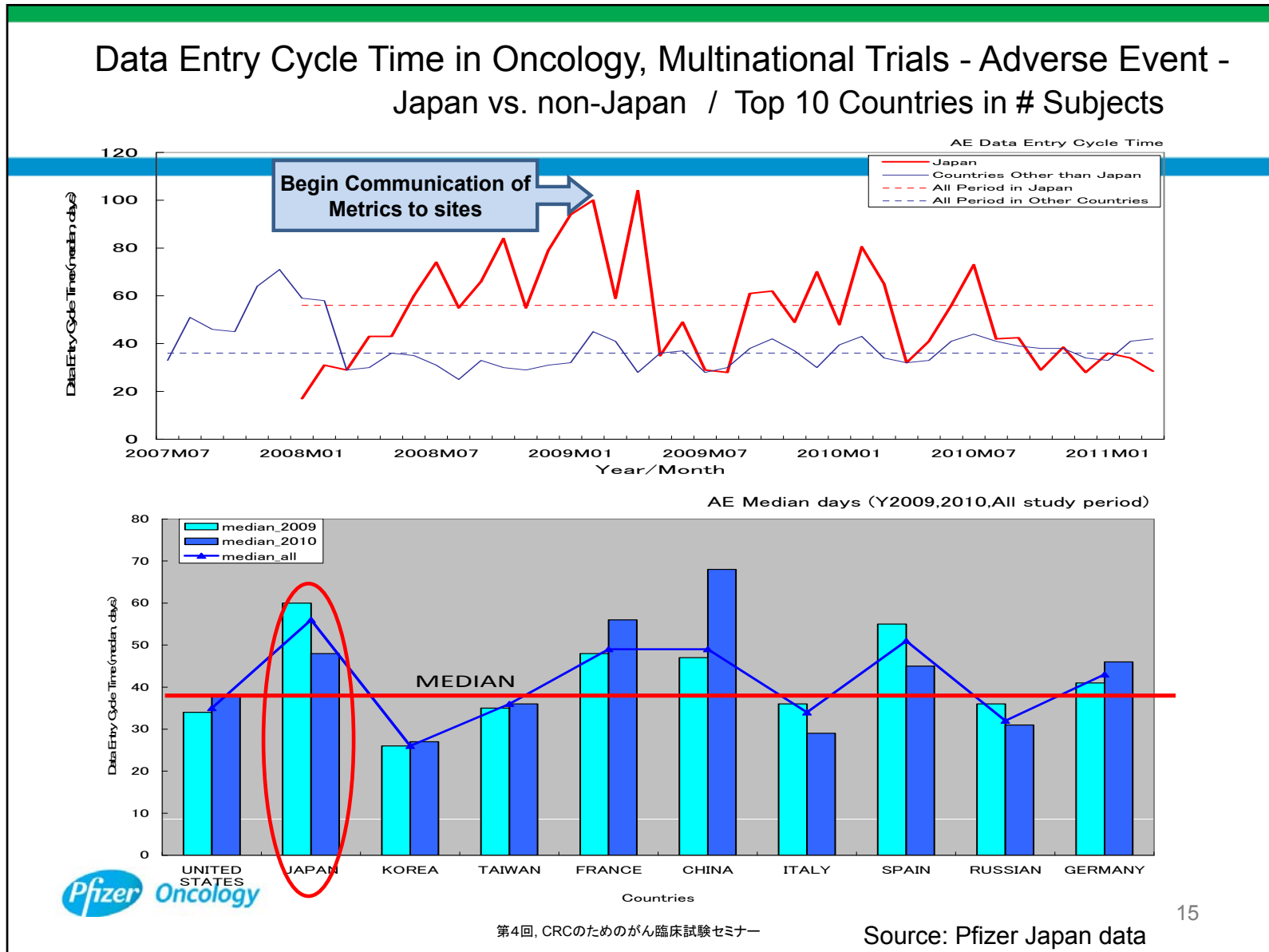
第4回, CRCのためのがん臨床試験セミナー

国別登録症例数 -施設あたりの症例数-

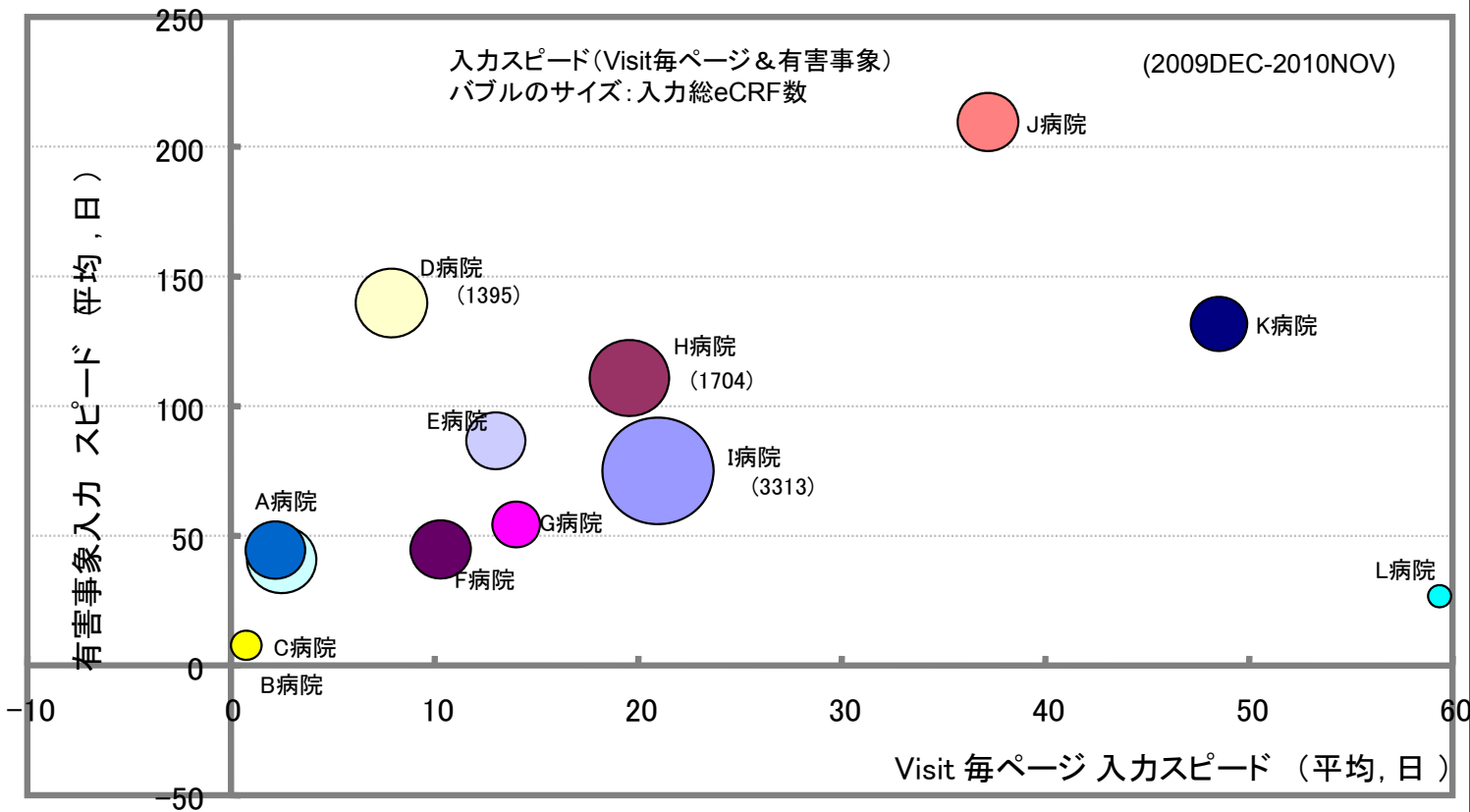


第4回, CRCのためのがん臨床試験セミナー





ページ種別別データ入カスピード - 参加医療機関のデータ -

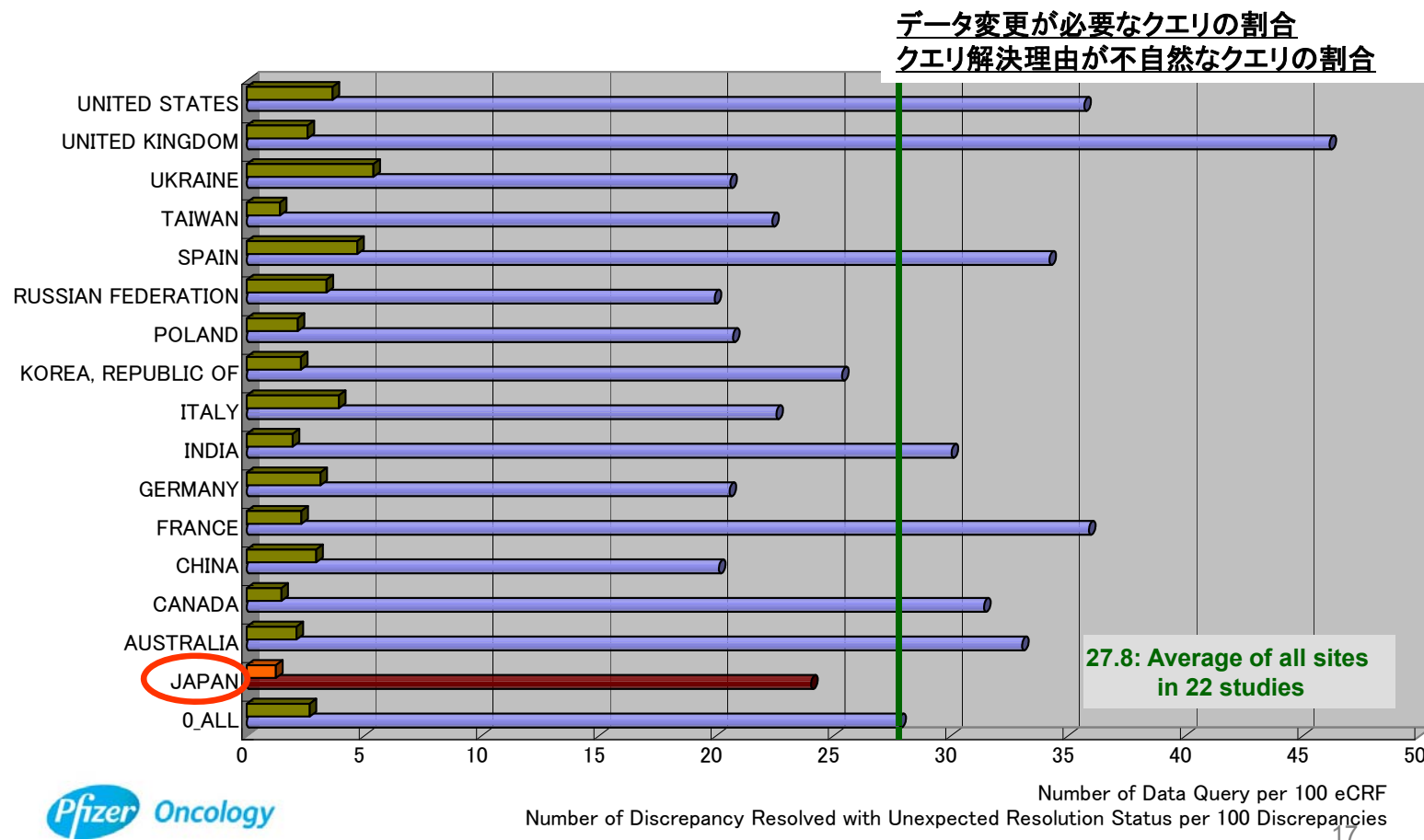


Pfizer社の全EDC試験から: Source: Pfizer Japan data

第4回, CRCのためのがん臨床試験セミナー

入力データの品質 & クエリー処理の正確さ

* Countries enrolled more than 100 Patients in 16 Multinational oncology studies Japan joins



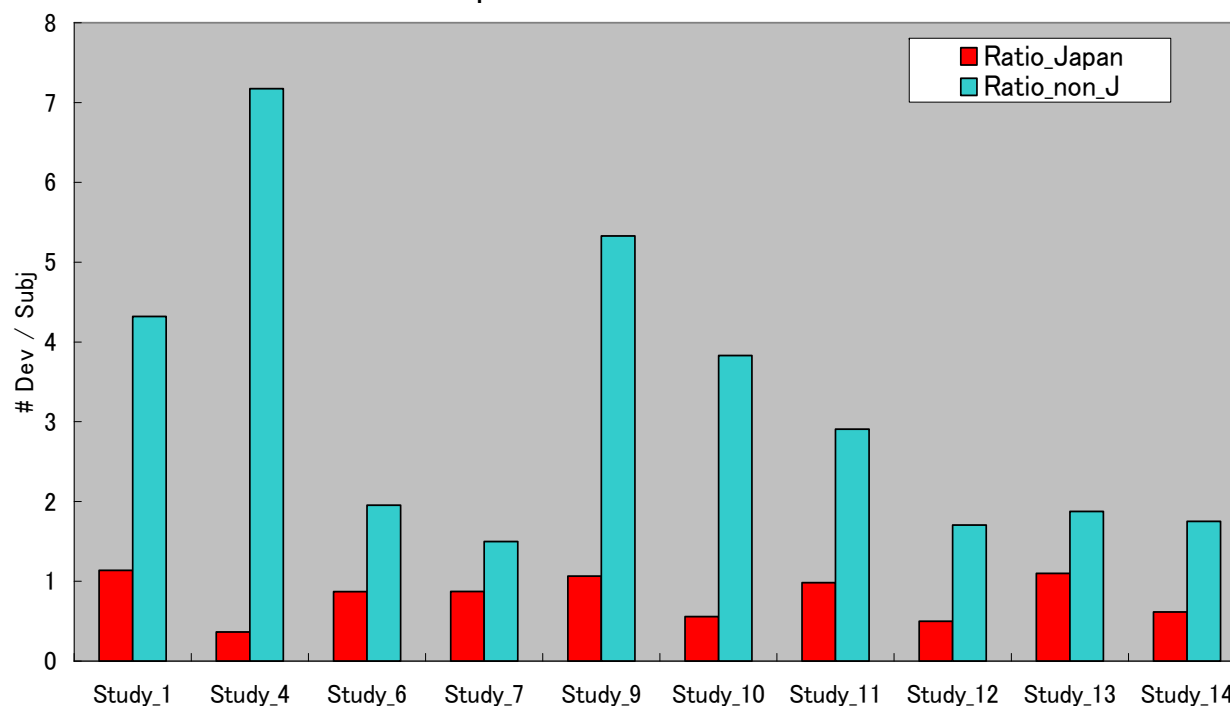
Source: Pfizer Japan data

第4回, CRCのためのがん臨床試験セミナー

抗がん剤の試験における逸脱（国際共同試験）

Data from 10 studies

Deviation Ratio per Subject (Number of Deviation / Subject)
- Japan vs Other countries -



Source: Pfizer Japan data

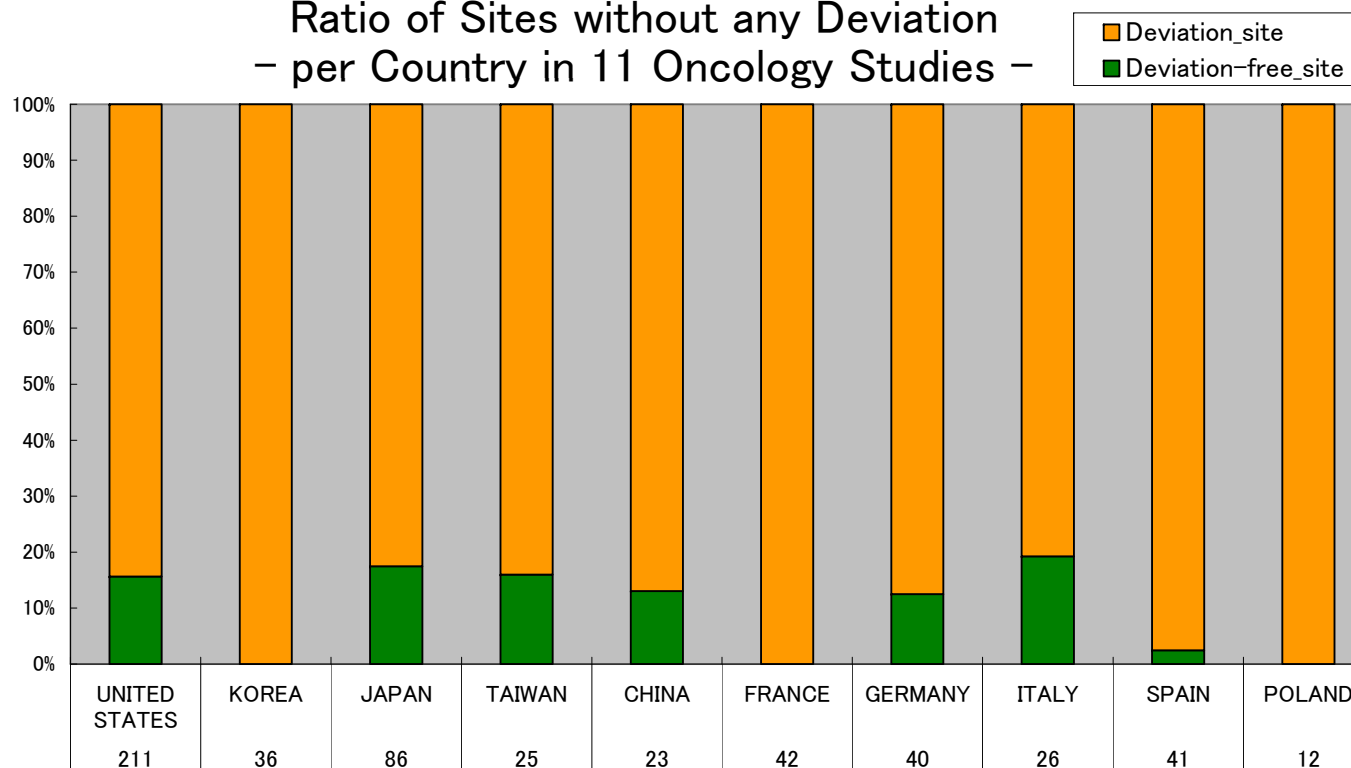
第4回, CRCのためのがん臨床試験セミナー

Note: Numerical values are the total number of study sites in each country

抗がん剤の試験における逸脱（国際共同試験）

Data from 10 studies

Ratio of Sites without any Deviation
– per Country in 11 Oncology Studies –



Source: Pfizer Japan data

第4回, CRCのためのがん臨床試験セミナー

Note: Numerical values are the total number of study sites in each country

逸脱の分類

- 36の試験で認められた逸脱を、以下の10項目で分類し、考察してみると。

1; 選択/除外基準

2; 治験薬

3; 併用薬

4; ラボ

5; 来院スケジュール

6; 手順

7; 登録

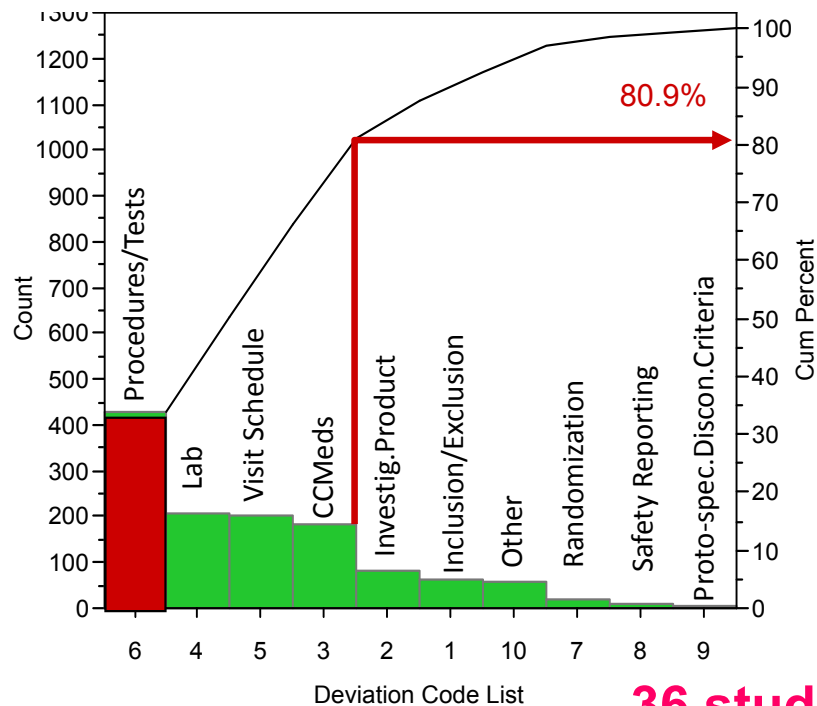
8; 安全性報告

9; 中止基準

10; その他



逸脱の分析



36 studies

Deviation Code List	# records	Cum. %
6	428	33.8
4	209	50.4
5	203	66.4
3	184	80.9
2	83	87.5
1	61	92.3
10	60	97.1
7	21	98.7
8	9	99.4
9	7	100.0
Total	1265	



逸脱の項目は、偏っています。

日本のパフォーマンスの考察

➤ 症例登録

- 1施設あたりの症例登録数は平均以下。
- 登録スピードは、海外よりも速い。
- 日本においては、1施設あたりの症例数が少ないため、他の国と同数の症例を登録する場合は、多くの施設で実施する必要がある。

Cost : 高、モニター : 多  **生産性 : 低**

➤ EDCの入力

(VS other country) **Visit page : 早** **AE page : 遅** **Quality : 高**

(VS Korea) **Visit page : 同** **AE page : 遅** **Quality : 同**

- AE Pageのデータ入力は改善の余地はあるが、スピード、Qualityとも高いパフォーマンスを示している。
- データ入力のパフォーマンスは、韓国にまだ追いついていない。



日本のパフォーマンスの考察

➤ 逸脱

- 逸脱件数は非常に少ない。
- 認められる逸脱は、偏っている。
- 特に手順に関する逸脱は、依頼者にも原因があると思われます。
- 治験開始前に、手順についてしっかり打ち合わせをする。
- 逸脱は、起こすことより、繰り返して起こすことのほうが問題。

**いつも早期症例登録、データ入力の改善および
クオリティの向上にご協力いただき、
ありがとうございます**

**症例登録・データ入力・逸脱について更なる
パフォーマンスの向上が必要です
今後ともご協力をお願いいたします**

23

最近のグローバル試験での経験



Global試験の傾向

- 血液学的検査、生化学的検査、PKはCentral labで
- 画像評価は、海外Venderで評価
- ECGなど海外より機器を搬入
- スクリーニングの遺伝子検査が、普通に??
 - 対象を絞った薬剤開発が増えてきています。
 - 例) イレッサ、タルセバ、イマチニブ、ハーセプチン

CRC業務は増大傾向

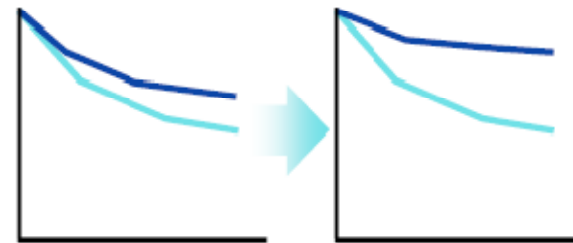
開発の最近の話題

“Precision Medicine”（個の医療）

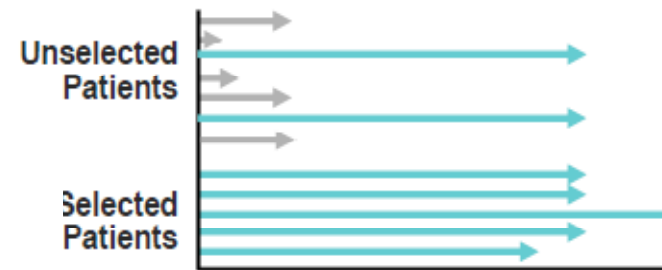
特定の患者セグメントに対し、高い効果を示す治療薬



治療効果が最大限に
引き出せる
特定のポピュレーションを
対象にする



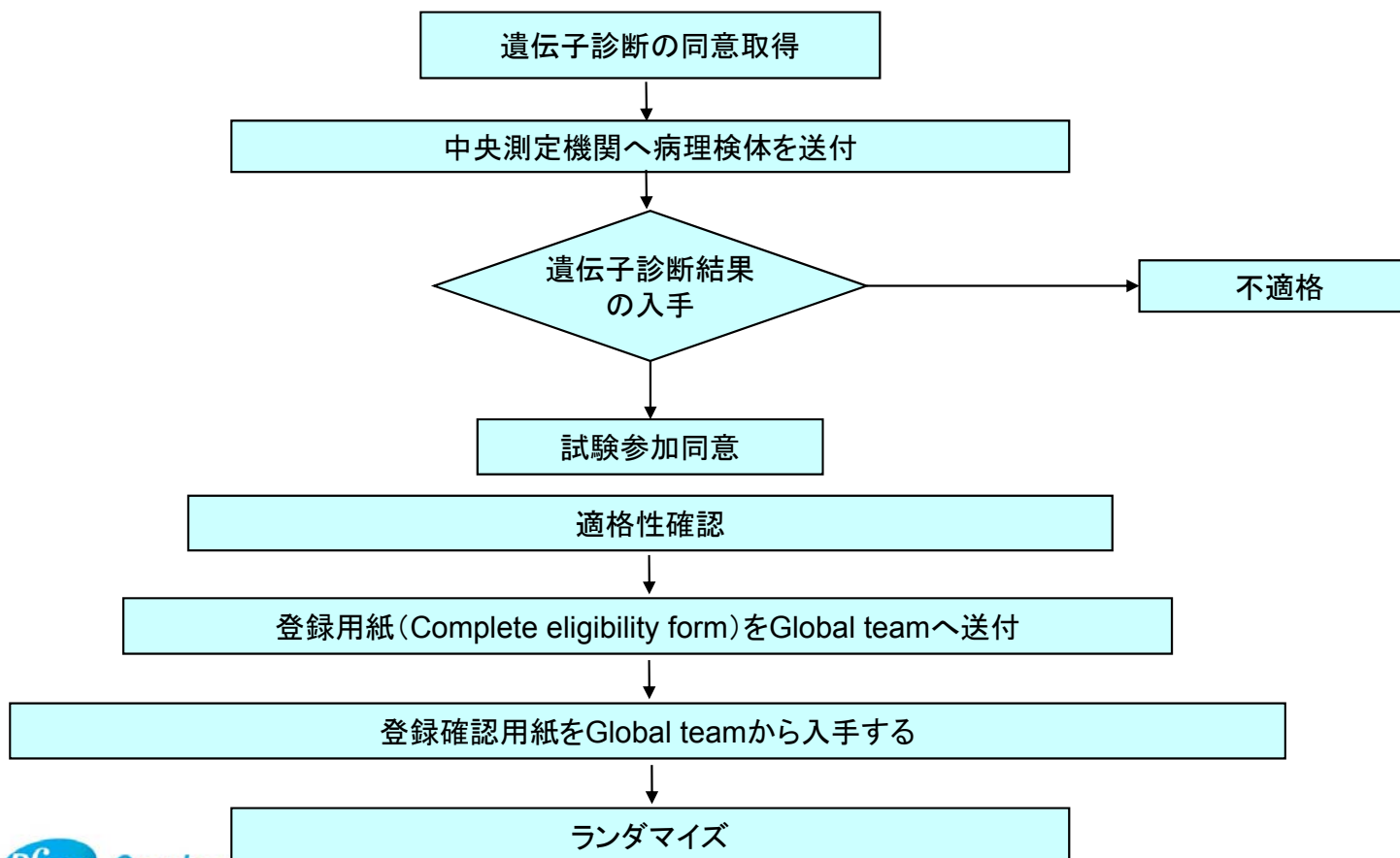
より大きな治療効果



より長期の投与



投薬前までのスケジュール



最近の試験で多く見られる手順

■ 遺伝子診断検査

- 遺伝子検査用の同意取得
- 病理部門にて、腫瘍サンプル（スライド）を作成を依頼
- スライドを中央測定機関（海外）に送付するための準備および送付
- クエリーが出た場合の対応（メール/FAX）

- 血液検体を中央測定機関（海外）に送付するための準備/送付
- PK検体を中央測定機関（海外）に送付するための準備/送付
- CT画像の保存および独立判定機関測定に送付するための準備/送付
- 試験専用のECGを使用し測定。データを海外へ送信。

■ 登録用紙を記入し、海外へ送付（メール/FAX）

- クエリーが出た場合の対応（メール/FAX）

スクリーニングだけでなく、通常のVisitも発生



がん領域のCRCに期待すること



開発戦略の変化に伴って

安全性の適切な評価

アダプティブ・デザインへの対応

データを漏れなく、
速やかに収集する
ことが大切です!!

がん領域のCRCに期待すること

ALCOACCEAに基づいた原資料の整備

Accurate

正確性

Legible

判読可能性

Contemporaneous

同時性

Original

原本性

Attributable

帰属性(監査証跡)

Complete

完全性

Consistent

一貫性・一貫性

Enduring

永続性・耐久性

Available when needed

必要な時アクセス可能



accurate (正確性)

- データを測定し忘れたところは、そのまま記録することが必要です
- 他の場所に書かれたデータと矛盾することはありませんか

legible (判読可能性)

- 何が書かれているか判らない、ということのを避ける必要があります
- 特殊な医学用語の使用は避けることが必要です

contemporaneous (同時性)

- 測定時に、そのデータが記録されていますか
- 修正した場合には、いつ、誰によって何故修正されたか明らかになっていますか
- もし、記録されたデータと、収集したデータとの間に重大なギャップがあったならば、その理由が明らかになっていますか
- 決して、バックデートしてはいけません



original (原本性)

- そのデータが書かれた最初の場所が特定できる必要があります
- 書き写したデータは決してオリジナルではありません
- CRFのデータは、原則オリジナルにはなりません

attributable (帰属性)

- 誰が書いたか、いつ書いたか、明確になっていますか。
- データを記載する人は、治験責任医師によって治験の一部を分担することが保証されており、また資格をもった人でしょうか？
- たとえば、10年後に誰が記録したか、確認したか判る必要があります。



Complete (完全性)

- たとえば、有害事象は、発現日から回復日が記録に残され、記録上で完結していることがわかる必要があります。

Consistent (一貫性/一貫性)

- 原資料内に矛盾がある場合は、矛盾を明確にする必要があります、その理由や経緯をわかるようしておく必要があります。

Enduring (永続性/耐久性)

- 原資料(カルテやCT画像など)は、長期間の保管が必要であり、また長期間の保管に耐えるようにすることが必要です。

Available when needed (必要な時アクセス可能)

- いつでも原資料にアクセスできる必要があります



がん領域のInvestigatorに期待すること

有害事象の評価を速やかに確定、原資料に記録
(事象名、Grade、転帰、因果関係)

腫瘍評価も同様に早期実施と原資料への記録



がん領域のCRCに期待すること

- **Investigatorの記憶が薄れる前に確認を**
 - 診療時に記録できなかった医学的な判断
 - 誰が判断したのかも、記録に残す
- **CRFの記載の手引きなどに、定めてあるデータ入力の期間を遵守ください。**
- **十分なリソースの確保をお願いします。**
 - CRCの業務量が増えてきています。
 - 業務の分業化の検討：DMの導入など
- **モニターと適切なコミュニケーションをとり、事前に手順の確認を行ってください。**



こんなケースも!!

- **モニターが、SDVを実施したところ、EDCにはデータが入力されているが、原資料の記録が不十分である。**
→状況を確認したところ、診療時に確認した内容を、CRCがすぐにデータ入力し、その後、記録を作成する手順であった。
- **AEを取り上げるか否かは、SDV時にすべてモニターがInvestigatorに確認する。**
→SDVは、原資料とCRFのデータの確認することです。SDVの前には、適切な原資料が必要です。原則、モニターは、AEのピックアップ漏れなどの疑義事項があった場合、Drへの確認を行います。
- **SDV時にモニターがInvestigatorにアポイントをとり、腫瘍評価を行う。**



上記状況でSDVは、実施できません。

Summary

- 開発戦略の変化に伴い、国際共同治験が増え、今後同時申請が増えてきます。
- 他の国と比較して、日本は、症例登録スピード、データの入力速度/品質 および逸脱の頻度について高いパフォーマンスを示しています。
- 有害事象ページのデータ入力については、更なる改善が必要です。
- 安全性評価の信頼性を高めるために、ALCOACCEAの原則は重要です。
- CRCの業務が増えてきていますので、リソース配分について再検討が必要です。
- SDVの実施方法について再度検討ください。

外資系製薬企業が、日本の医療機関・製薬会社に求めていること

現状：Globalにおける日本の価値が脅かされている。
 中国の市場を見込んだ投資が盛んに行われている。
 韓国、台湾、香港などは、日本以上にGlobal試験を実施している。

海外での臨床試験・開発が先行し、日本の患者がその恩恵を受けるのが海外より遅れる

- **日本の価値を高めていく必要がある。**
 - 早期研究段階にある薬剤のG-P1を日本で実施できるようにする。
 - 韓国は多くのG-P1に参加
 - Global試験に積極的に参加
 - High performanceを示していくことが必要
 - データ入力スピード
 - データの質
 - 症例登録
 - 費用

継続して示していくことが重要

日本のパフォーマンスを世界に示していくことが必要!!

今後もお協力をお願いします

High Quality

High Speed

Low Cost

依頼者

モニター

医療機関

Investigator

CRC

