

がんゲノム等のバイオマーカー情報 に基づく臨床試験

広島大学病院 がん治療センター
岡本 渉

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 はじめに

- 本講義は、以下をもとに作成いたしました。

「ゲノム等のバイオマーカー情報をもとに行う治験の共通指針」第1.3版

日本医療研究開発機構平成29年度 革新的がん医療実用化研究事業

研究課題名：ゲノム等のバイオマーカー情報に基づく難治性または希少がん

・希少フラクション領域の臨床開発を促進するための基盤整備研究

開発代表者：佐藤 暁洋

- 本項でお話しする内容は個別の事案で大きく異なります。
特に、薬事承認に関する内容はPMDAの相談制度等を活用して、
適切な対応をとってください。

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 検査系

- 薬事承認された検査を用いることは必須ではないが、品質保証された検査を用いることが推奨される。

アッセイ系によらず検査の際には、

- 検査試料の選択や保存・輸送条件
 - ・ 組織：FFPE/Fresh Frozen等
 - ・ 血液：全血/血漿/血清、常温/凍結等
- 検査材料の抽出・処理
 - ・ 核酸の抽出・処理
- 解析データの処理・判定結果のための解釈
 - ・ 塩基配列の決定、遺伝子変化の検出

等、各工程（プロセス）が正しく動作していることの**品質保証**
が必要

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 検査系

【米国】

CLIA法により認証された臨床検査ラボで、LDTとして構築された独自の遺伝子パネル検査が稼働し、検査結果の報告や保険償還が可能。

- ・ CLIA : Clinical Laboratory Improvement Amendments (臨床検査室改善法)
- ・ LDT : Laboratory Developed Test (自家調製検査)

【日本】

✓ CLIAのような臨床検査ラボの認証のシステムがなく、米国のようにLDTについて、薬事承認なしに保険償還を得るシステムは存在しない。

✓ 保険診療の枠組みでバイオマーカー検査を導入するためには、コンパニオン診断薬を開発するのが、現状では一般的な戦略である。

→ 個々のアッセイが、PMDAによる審査を経て、厚生労働省による薬事承認・保険収載を受ける必要がある。

→ 早期臨床試験と並行して医療機器の改良や臨床性能試験を進めなければならない。

まずは、PMDA医療機器・体外診断用医薬品 全般相談の活用

4

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 診断法

- バイオマーカーが適格基準に含まれる臨床試験では、適格基準の判定に用いられた診断基準を明確にしておく必要がある。
 - ✓ 使用した検査試薬、検査や判定の手順、診断基準を記した資料を準備。
 - ✓ IHC等、マニュアルでの判定が必要な場合には中央診断システムを用いることが肝要。
 - ✓ 事後の検証に備え、残余検体を保管しておくことが望ましい。
 - ✓ 遺伝子パネル検査においてAnnotation/Curationを実施した後の結果を用いる場合等では、判定及び解釈の手順や診断基準について、あらかじめ明らかにしておくことが求められる。

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 試験デザイン・統計解析手法

- 臨床試験を立案する段階で、各バイオマーカーの「効果予測因子としての確信度」は様々
 - ✓ 早期臨床試験や第Ⅲ相試験の後解析から、治療効果の予測に役立つ可能性が示唆されるもの（大腸がんにおけるRAS遺伝子変異等）
 - ✓ 臨床試験実施前の基礎実験の段階で治療効果の予測に役立つことが強く示唆されるもの（肺がんにおけるALK融合遺伝子のようなドライバー変異等）

バイオマーカー情報を活用する臨床試験を計画するにあたっては、「効果予測因子としての確信度」に応じて適切なデザイン・統計解析手法を検討する必要がある。

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 試験デザイン・統計解析手法

● 早期臨床試験（第Ⅰ相、第Ⅱ相試験）

- ✓ 推奨用量の決定が目的
- ✓ 幅広いがん種を対象にバイオマーカーによる絞り込みを行わずに実施

近年では、

- ✓ 最初の数例で効果のあるがん種やバイオマーカーを見極める。
- ✓ 興味のある部分集団に限定して評価を継続する（expansion cohort）

- 予測因子としての確信度が高いバイオマーカーが存在する場合、初めからバイオマーカーで規定される部分集団に限定して試験を開始し、最初の数例で推奨用量を決定した後、第Ⅱ相部分で proof of conceptを確認する第Ⅰ / Ⅱ相試験を実施しても良い。

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 試験デザイン・統計解析手法

● 早期臨床試験（第Ⅰ相、第Ⅱ相試験）

また、早期試験では以下の点も重要な課題である。

- ✓ バイオマーカーの測定系の確立
- ✓ 部分集団の定義づけ（cut-off値探索等）

→ 検証的な臨床試験を実施するまでに以下を保証する必要がある。

- ✓ 分析感度
（analytic validity：検査が正しい測定結果を反映すること）
- ✓ 臨床的妥当性
（clinical validity：一定以上の再現性をもって治療の効果予測因子としての性能が示されること）

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 試験デザイン・統計解析手法

● 検証試験（第III相試験）

- ✓ バイオマーカー検査を導入することで治療戦略が変更できるか（臨床的有用性：medical utility）を検証
- ✓ バイオマーカーの予測因子としての確信度が高ければ、以下のデザインが一般的
 - enrichment design：バイオマーカーで規定される部分集団だけに限定
 - OSやPFSをprimary endpointに設定したランダム化比較試験

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 試験デザイン・統計解析手法

● 検証試験（第III相試験）

- ✓ 予測因子としての確信度が低い状況では、バイオマーカーで規定される部分集団以外でも試験治療の効果が認められる可能性に配慮しなければならないため、以下のアプローチが一般的
- all comers design：全体集団を登録したうえでバイオマーカーと治療の交互作用を評価し、全体集団・部分集団・部分集団以外の集団で治療効果を評価する。
- デザイン・統計解析上では、複数の解析対象集団で検定を実施することによる多重性の調整が主たる課題である。

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 試験デザイン・統計解析手法

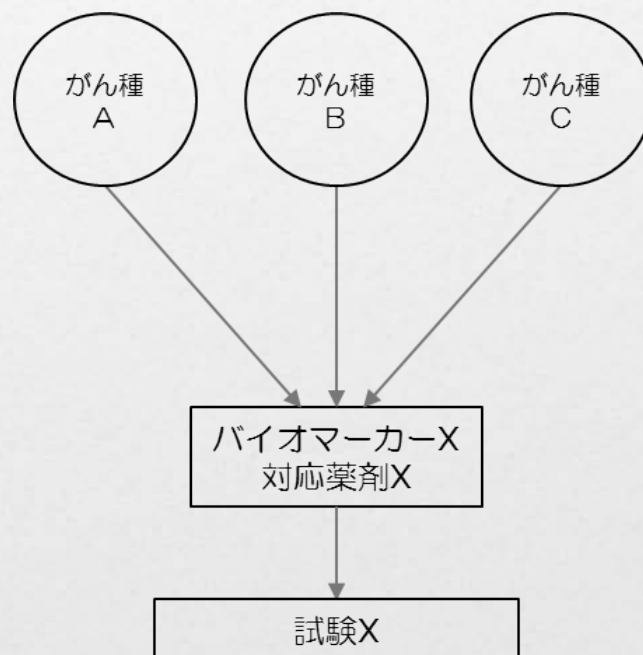
● 検証試験（第III相試験）

- ✓ 予測因子としての確信度が高くない状況では、バイオマーカーで規定される部分集団以外でも試験治療の効果が認められる可能性に配慮しなければならないため、以下のアプローチが一般的
- 近年では確信度の高いバイオマーカーが第Ⅲ相試験の実施中や実施後に判明する場面も多く、事前にバイオマーカーを考慮した種々の解析計画を立案しておき、アーカイブした検体を事後的に検査することでバイオマーカーの有用性を評価するprospective-retrospective研究を実施する場合もある。

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 試験デザイン・統計解析手法

● バスケット試験

- ✓ がん種を1つに規定せず、特定薬剤の有効性・安全性をがん種横断的に評価するデザイン



バイオマーカー情報に基づく臨床試験 試験デザイン・統計解析手法

● バスケット試験

- ✓ がん種を1つに規定せず、特定薬剤の有効性・安全性をがん種横断的に評価するデザイン
 - 通常対照は置かず、単群のPhase II試験として実施される。
 - 標的とするバイオマーカーを認めるがん種に対して、ある薬剤が一定の治療効果を示すのであれば、個々のがん種に対して独立に臨床試験を進めるよりも多くのサンプルサイズで治療効果が評価できる点で効率的（個々のがん種において登録患者が少数であっても、がん種横断的に多くの症例数で治療効果が評価できる。）
- 一方、がん種、組織型、によってバイオマーカーの確からしさ（credential）が大きく異なる場合には上手く機能しない。

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 試験デザイン・統計解析手法

● バスケット試験

- ✓ がん種を1つに規定せず、特定薬剤の有効性・安全性をがん種横断的に評価するデザイン
- バスケット試験に登録される患者は、がん種、組織型、背景因子等が異なることから予後が不均一であり、時間イベント型の評価項目（PFSやOSなど）をprimary endpointとすることは多くの場合に適切ではない。そのため、予後に比べて選択バイアスを比較的受けにくい奏効割合や6か月時点無増悪生存割合など時間イベント型以外の項目をprimary endpointとすることが多い。

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 試験デザイン・統計解析手法

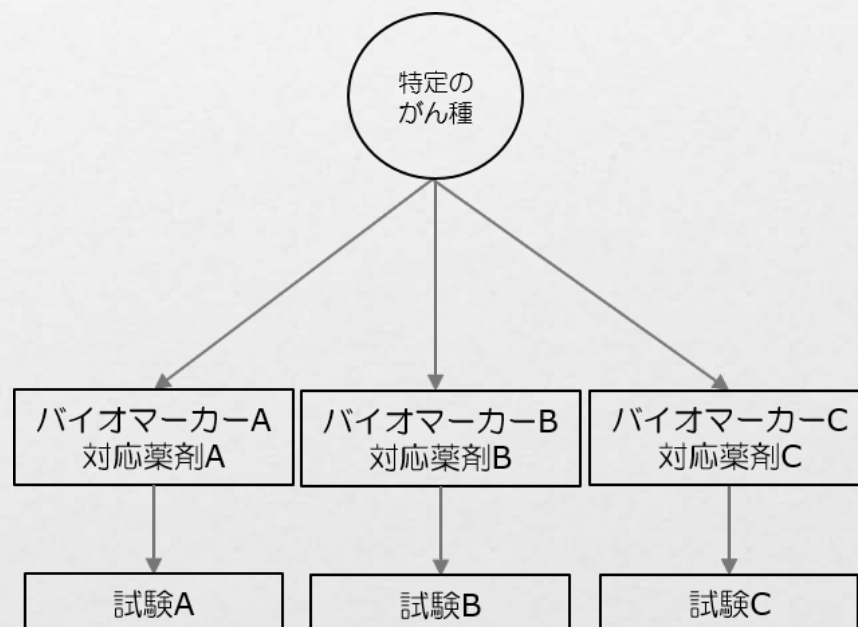
● バスケット試験

- ✓ 複数のがん種を対象として奏効割合を評価する場合、がん種によって奏効割合が異なるか否かが結果を解釈するうえで大きな問題となる。
- 一般には、サブグループ解析でがん種別に奏効割合を推定し、比較することになるが、希少集団のバスケット試験ではがん種ごとの登録数が少ないことが多く、単純にがん種別に奏効割合を推定すると、精度の低いものにならざるをえない。
- そこで、同じ遺伝子異常を有するのであれば、他のがん種の奏効割合と類似した傾向を示すという仮定を置いて、あるがん種の奏効割合の推定精度を、他のがん種の奏効割合の情報を利用することで上げる手法（階層ベイズ法）が提案されている。

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 試験デザイン・統計解析手法

● アンブレラ試験

- ✓ 特定のがん種において、バイオマーカーのスクリーニングを行い、スクリーニングの結果得られたバイオマーカー情報に基づいて対応する薬剤を投与する試験デザイン



バイオマーカー情報に基づく臨床試験 試験デザイン・統計解析手法

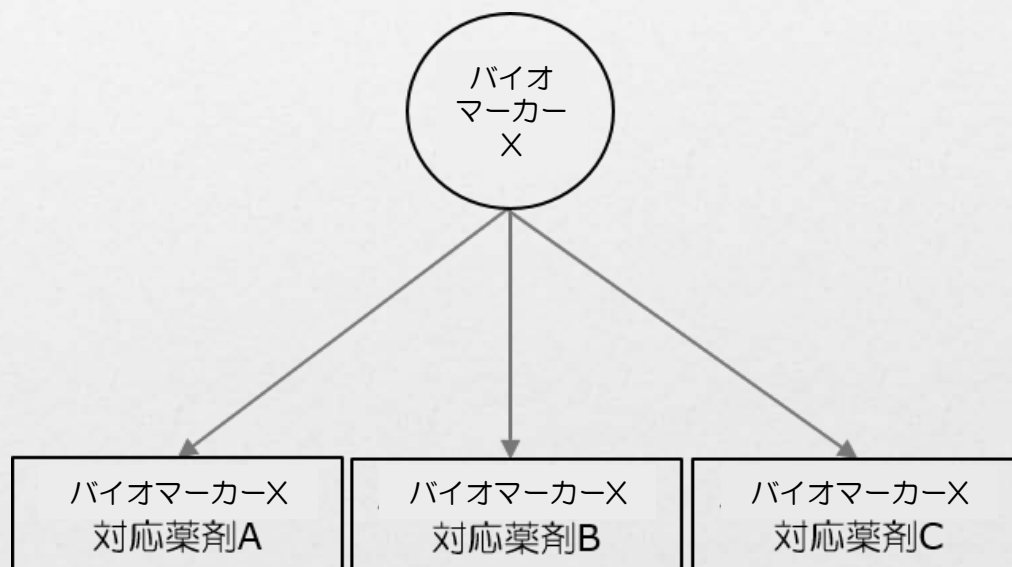
● アンブレラ試験

- スクリーニングにマルチプレックスアッセイが導入できれば、複数治験の候補集団を効率よく同定し、試験を効率よく進めることができる。
- アンブレラ試験はスクリーニング研究と複数のサブ試験から構成される。サブ試験は各々で適切なデザイン・統計解析手法を採用すれば良く、アンブレラ試験特有の方法論上の課題として特筆すべきものはない。
- 課題は、複数の試験を抱えることによる運営の難しさにある。
(関連する複数企業との契約、有害事象報告、プロトコル改訂の手続き、EDCの管理、独立データモニタリング委員会の実施など)

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 試験デザイン・統計解析手法

● プラットフォーム試験

- ✓ ひとつのバイオマーカーにより規定される部分集団に対して、複数の薬剤を同一試験内で一度に評価するデザイン



バイオマーカー情報に基づく臨床試験 試験デザイン・統計解析手法

● プラットフォーム試験

- ✓ ひとつのバイオマーカーにより規定される部分集団に対して、複数の薬剤を同一試験内で一度に評価するデザイン
- あるバイオマーカーXを標的とする複数の阻害剤を一つの（多群）試験で標準治療と比較することで、必要サンプルサイズの削減など、効率改善が見込める。
- 複数の阻害剤同士の優劣に関する情報が手に入る点でもメリットがある。
- アンブレラ試験と同様、試験運営の面で多くの負担が強いられる点が課題である。

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 試験デザイン・統計解析手法

● バスケット試験・アンブレラ試験・プラットフォーム試験

- ✓ これらの試験は相互排他な概念ではなく、各々を組み合わせた試験デザインを採用しても良い。
- アンブレラ試験の遺伝子変異Xに対するサブ試験で他がん種を含めたバスケット試験を採用する
(例：SCRUM-Japanプロジェクト傘下の臨床試験)
- アンブレラ試験の各サブ試験をプラットフォーム試験として実施する
(例：I-SPY2試験)

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 希少集団に対する医薬品開発

● 希少がん

- ✓ 欧州では「年間発生数が人口10万人あたり6例未満の悪性腫瘍」

(<http://www.rarecare.eu/>)

- ✓ 米国では「年間発生数が人口10万人あたり15例未満の悪性腫瘍」

(Greenlee RT, et al. The occurrence of rare cancers in U.S. adults, 1995-2004. Public Health Rep. 2010; 125(1): 28-43.)

- ✓ 本邦では

① 概ね罹患率（発生率）人口10万人当たり6例未満*

② 数が少ないため診療・受療上の課題が他のがん種に比べて大きいがん種

(2015年3月厚生労働省「希少がん医療・支援のあり方についての検討会」)

* 音声の「100万人当たり6例未満」は誤りです。お詫びして訂正いたします。

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 希少集団に対する医薬品開発

● 希少フラクション

- ✓ 希少フラクションの明確な定義は定まっていない。
- がん種自体は希少がんの定義を満たさなくとも、ゲノム異常等の特定のバイオマーカーによるスクリーニングの結果、希少がんに準じて希少な集団に分類されたがんを希少フラクションと考える

希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器・ 希少疾病用再生医療等製品の指定基準（抜粋）

1. 対象者数

当該医薬品、医療機器又は再生医療等製品の用途に係る対象者の数が、本邦において5万人未満であること。

- 当該医薬品等の用途が指定難病以外の場合は、厚生労働科学研究事業や信頼すべき学会の調査結果等を利用して患者数を推定する必要があります。しかし、患者数にかかる調査が十分ではなく、確実な人数を示すことができない場合が多くあります。そこで、数種類の統計データ等を用いて推計して、その結果をもって推定患者数が5万人未満であることを示すことが一般的です。複数の手法による推計結果が提出されることが望ましいものです。
- 特定の患者数に関して、医薬薬学上の明確な理由なしに、「重篤な」等の接頭語あるいは、ただし書きを追加することによって、患者数を5万人未満として計算するいわゆる「輪切り申請」については、原則として認められません。

希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器・ 希少疾病用再生医療等製品の指定基準（抜粋）

2. 医療上の必要性

重篤な疾病を対象とするとともに、次のいずれかに該当するなど、特に医療上の必要性が高いものであること。

- 代替する適切な医薬品・医療機器・再生医療等製品又は治療法がないこと。
- 既存の医薬品・医療機器・再生医療等製品と比較して著しく高い有効性又は安全性が期待されること。

3. 開発の可能性

対象疾病に対して当該医薬品、医療機器又は再生医療等製品を使用する理論的根拠があるとともに、その開発に係る計画が妥当であると認められること。

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 希少集団に対する医薬品開発

● 希少疾病用医薬品等の指定

✓ 希少疾病用医薬品・医療機器の研究開発促進制度に指定されると、以下の支援措置が得られる。

- 1) 試験計画に対する指導・助言
- 2) 助成金の交付
- 3) 税制措置
- 4) 優先審査
- 5) 再審査期間の延長

開発の難しい希少がんの治療開発を行う際には、これらの支援は非常に有用であり、利用が推奨される

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 希少集団に対する医薬品の薬事承認

● 希少疾病用医薬品

- ✓ Common cancerと異なり、希少がんでは薬事申請に際して特別な配慮が行われる傾向にある。
- 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成17年11月1日、薬食審査発第1101001号）では、「非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、乳癌等で、取得を目的とする効能・効果の癌腫のうち、その患者数が多い癌腫では、それぞれの癌腫について延命効果を中心に評価する第Ⅲ相試験の成績を承認申請時に提出することを必須とする。」とされているが、「希少疾病用医薬品に該当する疾患の場合は、収集可能な症例数を用いて臨床試験を行うことが可能である。」とされている。

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 希少集団に対する医薬品の薬事承認

希少疾病用医薬品に指定された上で薬事承認を得た医薬品の例
モガムリズマブ（CCR4陽性 成人T細胞性白血病（ATL）に対する治療薬）

- 承認申請時点において国内で実施された第I相試験16例、第II相試験28例の合わせて44例のデータをもとに承認申請がされた。
- 第II相試験で評価可能であった患者は26例で、奏効割合は50%であった。
- 少数例の検討ではあるが、高い奏効割合が認められたことが薬事承認につながった。

このように希少がんに対しては、医療上の必要性を鑑みて、承認申請も比較的柔軟に行われる事例も存在する。

■希少疾病用医薬品の指定を受けた医薬品の予定される効能効果、対象患者数、申請された主要な臨床試験のPhase

医薬品名	予定される効能効果	対象患者数	申請
アレクチニブ塩酸塩	ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	肺がんの罹患者数は約97,000人であり、そのうち80%が非小細胞肺癌、さらにその2～5%がALK陽性と報告されているため、ALK陽性の非小細胞肺癌患者数は約1,600～3,900人程度と推計される。	P2
ボスチニブ水和物	前治療薬に抵抗性または不耐容の慢性骨髄性白血病	厚生労働省における2011年度の患者調査では、白血病の総患者数は約30,000人と報告されており、慢性骨髄性白血病の患者数はその20%の6,000人程度と推測される。	P2
ベムラフェニブ	<i>BRAF V600</i> 遺伝子変異を有する悪性黒色腫	平成20年度の厚生労働省患者調査より、悪性黒色腫の患者数3,000人および病型別の <i>BRAF</i> 遺伝子変異率を考慮し、約860人と推定される。	P3
ダブルフェニブメシル酸塩	<i>BRAF V600</i> 遺伝子変異を有する悪性黒色腫	悪性黒色腫の患者数は、日本皮膚悪性腫瘍学会が実施したアンケート調査では約1,000人、厚生労働省による平成23年の患者調査では約4,000人と報告されており、そのうち <i>BRAF V600</i> 遺伝子変異陽性の患者数は更に絞られる。	P3
トラメチニブジメチルスルホキシド付加物	<i>BRAF V600</i> 遺伝子変異を有する悪性黒色腫	悪性黒色腫の患者数は、日本皮膚悪性腫瘍学会が実施したアンケート調査では約1,000人、厚生労働省による平成23年の患者調査では約4,000人と報告されており、そのうち <i>BRAF V600</i> 遺伝子変異陽性の患者数はさらに絞られる。	P3
セリチニブ	クリゾチニブに抵抗性または不耐容のALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者の患者数は、約2,200～5,500人と推測されており、クリゾチニブに抵抗性または不耐容となるとさらに限定される。	P2
ポナチニブ塩酸塩	前治療薬に抵抗性または不耐容の慢性骨髄性白血病、再発または難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	慢性骨髄性白血病の総患者数は約11,000人。急性リンパ性白血病の総患者数は約5,000人と報告されている。	P2
クリゾチニブ	<i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	肺がんの総患者数は146,000人と報告され、そのうち非小細胞肺癌は80%程度を占めるとされている。さらに <i>ROS1</i> 融合遺伝子を有する患者は非小細胞肺癌の1～2%と報告されていることを踏まえると、 <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者数は1,200～2,300人と推定される。	P2

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 希少フラクションに対する医薬品の薬事承認

● 希少フラクション

- ✓ 特定の希少フラクションの対象患者数が、希少がんに準じて希少であれば、希少疾病用医薬品の基準を満たすと思われる。

- しかしながら、当該基準には、

「特定の患者数に関して、医薬薬学上の明確な理由なしに、「重篤な」等の接頭語あるいは、ただし書きを追加することによって、患者数を5万人未満として計算するいわゆる「輪切り申請」については、原則として認められません。」

との注意書きがあるように特定のゲノム等のバイオマーカー情報に基づいて、がん種を特定のグループに限定する場合、医薬薬学上の明確な理由を説明する必要がある。

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 希少フラクションに対する医薬品の薬事承認

● 希少フラクション

- ✓ 特定の希少フラクションの対象患者数が、希少がんに準じて希少であれば、希少疾病用医薬品の基準を満たすと思われる。
- 希少疾病用医薬品の規準（2）医療上の必要性（5.2.3.参照）については、がんであれば重篤な疾病であることについて説明可能と思われる。
- 既存の医薬品がある場合は当該医薬品と比較し得て、開発中の医薬品の著しく高い有効性または安全性を示す必要がある。

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 希少フラクションに対する医薬品の薬事承認

- 希少疾病用医薬品以外の医薬品 第2相試験による承認

- ✓ 希少疾病用医薬品の指定を受けずに承認された7品目のうち、6品目が第Ⅲ相試験を主要な臨床試験として申請され承認されており、1品目（オシメルチニブメシル酸塩）のみが第Ⅱ相試験等の結果を主要な臨床試験として申請され承認されている。

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 希少フラクションに対する医薬品の薬事承認

● 希少疾病用医薬品以外の医薬品 第2相試験による承認

- ✓ 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」では、
「非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、乳癌等で、取得を目的とする効能・効果の癌腫のうち、その患者数が多い癌腫では、それぞれの癌腫について延命効果を中心に評価する第Ⅲ相試験の成績を承認申請時に提出することを必須とする。」との記載の後に、

「ただし、上記癌腫であっても、科学的根拠に基づき申請効能・効果の対象患者が著しく限定される場合はこの限りではない。」

「第Ⅱ相試験終了時において高い臨床的有用性を推測させる相当の理由が認められる場合には、第Ⅲ相試験の結果を得る前に、承認申請し承認を得ることができる。」

とあることから、希少疾病用医薬品の指定を受けなくとも第Ⅱ相試験を主要な臨床試験として申請され承認を得る道筋もあり得ると考えられる。³²

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 希少フラクションに対する医薬品の薬事承認

● 医薬品等の開発・薬事承認を促進する制度の活用

- ✓ 平成29年に創設された医薬品条件付早期承認制度（医薬品の条件付早期承認制度実施について（薬生薬審発1020第1号、平成29年10月20日））を活用していくことも、今後の開発戦略となり得ると考えられる。
- ✓ 国内で開発された新薬を対象とした試験においては、先駆け審査指定制度を利用することも、指定要件を満たせば可能である。本制度は、厚生労働省およびPMDA内部の関係各部との連携を強化し、新たに整備される相談の枠組みの優先的な適用、優先審査の適用などを通じて審査期間を6カ月まで短縮することを目指して導入されている。

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 希少集団に対する臨床試験

- 希少集団に対する臨床試験のデザイン・統計解析手法について、現状で国際的なコンセンサスはない。
 - ✓ 本邦では「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に「希少疾病用医薬品（法第77条の2の規定）に該当する疾患の場合は、収集可能な症例数を用いて臨床試験を行うことが可能である」との記載はあるが、採用すべきデザイン・統計解析手法の詳細について記述はない。

バイオマーカー情報に基づく臨床試験

希少集団に対する臨床試験

- 希少集団に対する臨床試験のデザイン・統計解析手法について、現状で国際的なコンセンサスはない。
 - ✓ 想定される問題点
 - all comers designでは、希少フラクションだけにenrichmentした場合の何倍もの登録数・データ収集が必要。
→費用・人的リソースの観点で実施不可能であり、早期臨床試験・検証的な臨床試験のいずれもenrichment designを前提に計画しなければならない。
 - 大規模なランダム化比較試験が実施できる集団とは異なるため、過去の臨床試験結果や基礎実験の成果を参考にanalytic validityやclinical validityを柔軟に評価することが可能であるかを考えなければならない。

バイオマーカー情報に基づく臨床試験

希少集団に対する臨床試験

- 実施可能性を考慮した場合、希少がんに対しては奏効割合を primary endpointとした単群試験を実施する場面が多い

✓ 留意すべき点

- 外部対照として利用する情報（多くが過去の論文等）が希少フラクションに限定したデータではない場合、当該バイオマーカーが予後因子だと、閾値を誤って設定してしまう。
- いくつかのがん種では、奏効割合や無増悪生存期間（PFS）がOSの代替エンドポイントとなることメタアナリシスにより示されているが、希少フラクションに限定したとき、その結果が再現される保証はない。代替性の示されていないエンドポイントをprimary endpointに設定する以上、奏効や無増悪が臨床的なベネフィット（例えばQOLの向上等）につながることを説明する必要がある。

バイオマーカー情報に基づく臨床試験

希少集団に対する臨床試験

- 実施可能性を考慮した場合、希少がんに対しては奏効割合を **primary endpoint**とした単群試験を実施する場面が多い

✓ 単群試験において留意すべき点

- PFSやOSといったtime-to-event型のエンドポイントはperformance status等の因子に強く影響されるため、治験登録例と外部対照を比較する際には、患者セレクションによる交絡の影響を受けてしまう。
- 追跡期間が不十分な場合、PFSやOSに関する安定した推定値が得られない問題や有害事象の評価が不十分になる問題が生じる

- 上記の問題点は、実際の承認審査の段階でも主たる論点になることが予想される。
- 単群試験とした設定根拠が十分に説明できない場合、さらなる追跡調査や追加試験の実施が承認条件として求められる可能性がある。

早期の段階から承認申請を視野に入れ、規制当局と調整を進めることが重要

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 レジストリ・RWDの活用

- 希少フラクションに対する臨床試験では、実施可能性を考慮し、奏効割合等をprimary endpointに設定した単群試験が実施される場合が多い。
単群試験で生じる種々の問題に対し、レジストリ・RWDを対照群として活用する動きがある。

バイオマーカー情報に基づく臨床試験：レジストリ・RWDの活用

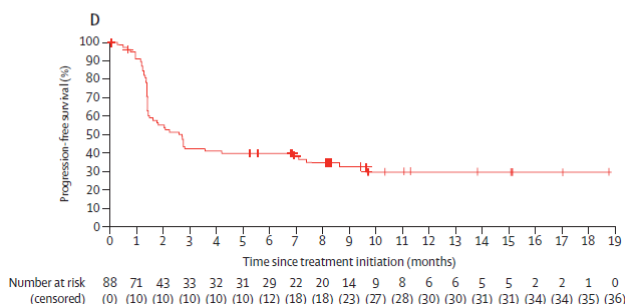
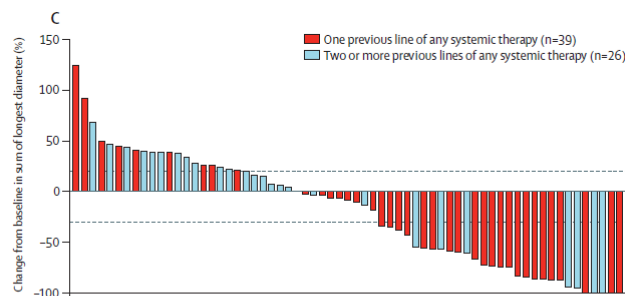
RWDを薬事申請に活用した事例

Avelumab in Patients with Metastatic Merkel cell carcinoma



Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial

Howard L. Kaufman, Jeffrey Russell, Omel Hamid, Shalender Bhatia, Patricia Terhoyden, Sandra P. D'Angelo, Karen C. Shih, Collette LeBlond, Gerald P. Linette, Michele Milella, Isaac Brownell, Karl D. Lewis, Jochem H. Lorch, Kevin Chiu, Lisa Mulenik, Angewon Hagedorn, Jean-Marie Gallone, Paul Nghiem



Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA

C Lance Cowey¹, Lisa Mahnke², Janet Espirito³, Christoph Helwig⁴, Dina Oksen⁴ & Murtuza Bharmal⁴

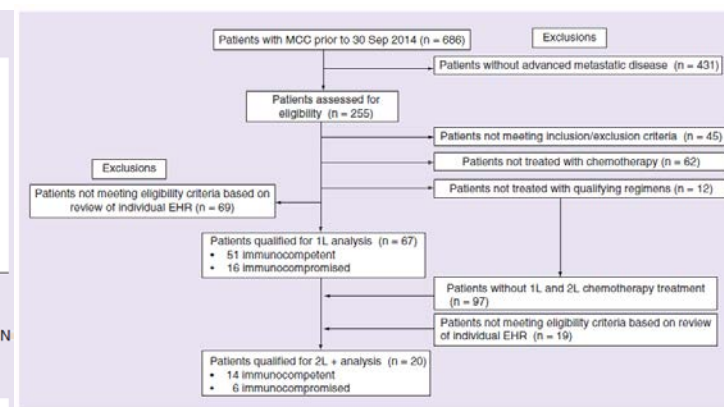
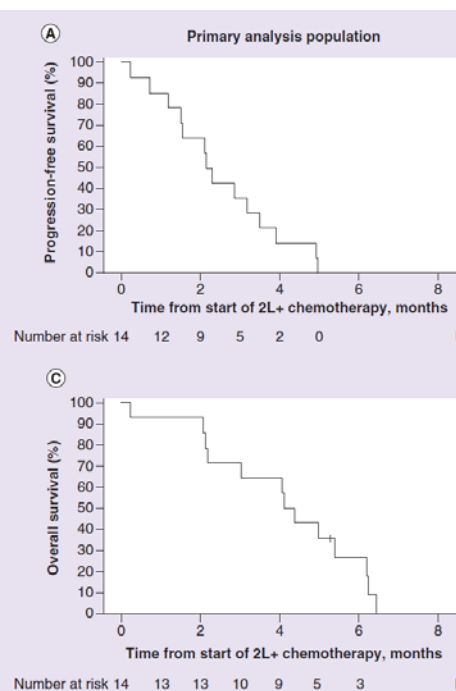
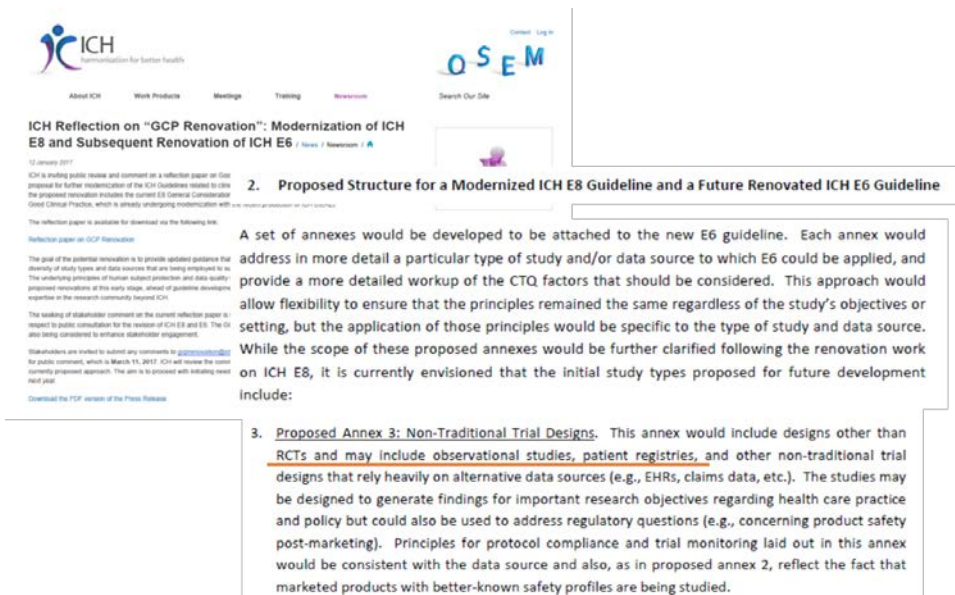


Figure 1. Patient selection.
1L: First line; 2L+: Second line and later; EHR: Electronic health record; MCC: Merkel cell carcinoma; USON: The US Oncology Network.

バイオマーカー情報に基づく臨床試験：レジストリ・RWDの活用



ICH Reflection on "GCP Renovation": Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6 / News / Newsroom /

12 January 2017

ICH is sending public review and comment on a reflection paper on GCP prepared for further modernization of the ICH Guidelines related to the proposed renovation includes the current ICH E8 Guideline, which is already undergoing modernization with the revision of ICH E6 Guideline.

The reflection paper is available for download via the following link:

[Reflection paper on GCP Renovation](#)

The goal of the reflection paper is to provide updated guidance for planning of study types and data sources that are being employed to in the underlying principles of human subject protection and data quality generated renovations at this early stage, ahead of guidance development expected to be completed by the end of 2017.

The leading of stakeholder comment on the current reflection paper is request to public consultation for the revision of ICH E8 and E6. The ICH will be working to enhance stakeholder engagement.

Stakeholders are invited to submit any comments to [comment@ich.org](#) by 15 March 2017. ICH will review the comments and will be proceeding with the renovation work on ICH E8, it is currently envisioned that the initial study types proposed for future development include:

- Proposed Structure for a Modernized ICH E8 Guideline and a Future Renovated ICH E6 Guideline**
- Proposed Annex 3: Non-Traditional Trial Designs.** This annex would include designs other than RCTs and may include observational studies, patient registries, and other non-traditional trial designs that rely heavily on alternative data sources (e.g., EHRs, claims data, etc.). The studies may be designed to generate findings for important research objectives regarding health care practice and policy but could also be used to address regulatory questions (e.g., concerning product safety post-marketing). Principles for protocol compliance and trial monitoring laid out in this annex would be consistent with the data source and also, as in proposed annex 2, reflect the fact that marketed products with better-known safety profiles are being studied.

ICH E6・E8ガイドライン改訂（renovation）の動き

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/GCP_Renovation/ICH_Reflection_paper_GCP_Renovation_Jan_2017_Final.pdf



Discussion paper:
Use of patient disease
registries for regulatory
purposes – methodological and
operational considerations
The Cross-Committee Task
Force on Patient Registries

2018年11月

営利目的でのご利用はご遠慮ください



医薬品/再生医療等製品レジストリ活用相談

1. 医薬品/再生医療等製品レジストリ

→実施要綱等通知は[こちら](#)
→レジストリ活用相談に関する平成31年度の受付方法
※平成31年度は試行的に実施することといたします。

概要

医薬品/再生医療等製品の承認申請又は再審査申請
レジストリについて、その保有者(大学、研究機関、等)
対象とし、レジストリの活用を前提とした計画の考
の質向上及び信頼性確保のための一般的な考え方
す。
なお、当面の間、相談対象者を下記の要件の全てを

医薬品/再生医療等製品レジストリ信頼性調査相談

1. 医薬品/再生医療等製品レジストリ信頼性調査相談について

→実施要綱等通知は[こちら](#)
→レジストリ信頼性調査相談に関する平成31年度の受付方法等については[こちら](#)
※平成31年度は試行的に実施することといたします。試行期間中、申込多数の場合は持ち点により選定を実施
します。

相談区分及び概要	手数料額
・ レジストリ信頼性調査相談(承認申請・再審査申請) レジストリを活用した医薬品/再生医療等製品の承認申請又は 再審査申請を予定している個別品目について、申請前又は製造 販売後調査等開始前にそのレジストリの信頼性に関する確認及 び助言を行うもの。なお、事前に実施計画(レジストリ使用の妥 当性、評価項目の充足性等)について、担当審査部との合意を 得ておくことが強く推奨されます。	<医薬品の場合> 承認申請(オーファン以外): 3,600,000円+外国旅費 承認申請(オーファン): 1,800,000円+外国旅費

レジストリ活用相談の設置（PMDA） 2019年7月



FRAMEWORK FOR FDA'S REAL WORLD EVIDENCE PROGRAM

2018年12月

40

www.icrweb.jp

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 レジストリ・RWDの活用

- 希少フラクションに対する臨床試験では、実施可能性を考慮し、奏効割合等をprimary endpointに設定した単群試験が実施される場合が多い。
単群試験で生じうる種々の問題に対し、レジストリ・RWDを対照群として活用する動きがある。
- 単群試験において留意すべき点
 - ✓ 悉皆性(しっかいせい)の高い疾患レジストリ等から適切な対照集団が抽出可能であれば、過去のデータから設定した閾値の妥当性について検討できる。なお、希少フラクションを対象とする場合は、疾患レジストリ等でもバイオマーカー検査が実施されていることが前提となる。
 - ✓ 疾患レジストリ等の個人レベルのデータが二次利用できれば、多変量解析等の手法から奏効割合・PFS・OSを比較する場合に交絡の影響を取り除くことが可能となる可能性がある。

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 レジストリ・RWDの活用

- 希少フラクションに対する臨床試験では、実施可能性を考慮し、奏効割合等をprimary endpointに設定した単群試験が実施される場合が多い。
単群試験で生じうる種々の問題に対し、レジストリ・RWDを対照群として活用する動きがある。
- 単群試験において留意すべき点
 - ✓ 通常の単群試験では検討不能な比較結果（例えば、有効性に関する対照群と治験登録例の比較結果）が得られれば、通常の単群試験では承認条件とされる追加のデータ提出（例えば、追加の大規模ランダム化比較試験の主たる解析結果の提出）の一部が回避できる可能性がある。
 - ✓ 疾患レジストリを活用することによるメリット（開発コスト等）があるかは、現状では根拠となる事例が少なく不明である。

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 レジストリ・RWDの活用

- ✓ ランダム化比較試験以外の研究（ランダム化を伴わない臨床試験や観察研究）で収集されたデータに対して因果効果（登録例全例が試験治療を実施した場合と実施しなかった場合のアウトカムの比較結果）を推定するための統計的手法として、「傾向スコア」は最も理論的研究や実データへの適用例が蓄積している。それ以外の手法として、操作変数法、単一標本に基づく仮説検定を応用した手法、ベイズ統計学の枠組みで個人データにより事前分布を更新する手法等がある。

バイオマーカー情報に基づく臨床試験 レジストリ・RWDの活用

- ✓ 治療群となる治験ではGCPにならってデータマネジメントが行われており、対照群となるレジストリ・RWDについても「データの信頼性」の担保が重要で必要がある。
 - 対象集団（例：治験が実施される可能性の高いdruggableな遺伝子変異例）、施設数などの限定
 - 画像診断間隔の規定
 - サンプルングSDVの実施、Quality Management Plan策定
- など

**レジストリを治験対照群として活用するために必要な課題は
現在も検討中であり、PMDAの相談制度等を活用する必要がある**

謝辞

「ゲノム等のバイオマーカー情報をもとに行う治験の共通指針」第1.3版を参考に作成しました。

研究班：日本医療研究開発機構 平成29年度 革新的がん医療実用化研究事業

研究課題名：ゲノム等のバイオマーカー情報に基づく難治性または希少がん・希少フラクション領域の臨床開発を促進するための基盤整備研究

研究開発代表者：佐藤 暁洋

執筆者（順不同）

佐藤暁洋	国立がん研究センター東病院臨床研究支援部門
河野隆志	国立がん研究センター研究所ゲノム生物学研究分野
桑田健	国立がん研究センター東病院病理・臨床検査科
藤井誠志	国立がん研究センター 先端医療開発センター 臨床腫瘍病理分野
高橋秀明	国立がん研究センター 東病院 先端医療科/肝胆膵内科
真田昌	国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター
岡本渉	国立がん研究センター 東病院臨床研究支援部門 トランスレーショナルリサーチ推進部バイオバンク・トランスレーショナルリサーチ支援室
野村尚吾	国立がん研究センター研究支援センター生物統計部/ 東病院臨床研究支援部門研究企画推進部生物統計室
沖田南都子	国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門研究企画推進部臨床研究支援室
布施望	国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門研究企画推進部薬事管理室
須藤一起	国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科
中村健一	国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門研究企画推進部
米盛勸	国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科
後澤乃扶子	国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門研究実施管理部治験事務室
尾崎雅彦	国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門研究実施管理部治験事務室

所属は執筆当時

執筆協力者（五十音順）

青柳吉博	国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門研究企画推進部システム管理室
赤木究	埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科
大熊ひとみ	国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科
小川千登世	国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科
口羽文	国立がん研究センター 研究支援センター生物統計部生物統計室
澤田憲太郎	国立がん研究センター 東病院消化管内科
柴田大朗	国立がん研究センター 研究支援センター生物統計部
鈴木達也	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科
須藤智久	国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 トランスレーショナルリサーチ推進部バイオバンク・トランスレーショナルリサーチ支援室
土原一哉	国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門トランスレーショナルリサーチ推進部
内藤陽一	国立がん研究センター東病院先端医療科/乳腺・腫瘍内科
中村能章	国立がん研究センター東病院 消化管内科
平岡弓枝	国立がん研究センター東病院 遺伝子診療部門
平川晃弘	国立がん研究センター研究支援センター生物統計部 生物統計室
南陽介	国立がん研究センター東病院血液腫瘍科
山本昇	国立がん研究センター中央病院先端医療科/臨床研究 支援部門研究実施管理部
吉野孝之	国立がん研究センター東病院消化管内科

御清聴ありがとうございました



wokamoto@hiroshima-u.ac.jp