

臨床試験デザイン Clinical trial designs for cancer gene and cell therapies

山口智宏
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
再生医療製品等審査部

JSGCT 臨床試験トレーニングコース2018 COI 開示

筆頭発表者名： 山口 智宏

演題発表に関連し、開示すべきCOI 関係にある 企業などはありません。

本日のトピック

- 臨床試験デザイン一般論(がん領域)
- ケーススタディ(Ex vivo遺伝子治療の代表としてCAR-T製品の臨床試験を題材に)
- まとめ

再生医療等製品の臨床試験デザイン

- 医薬品と大きく異なるものではなく、臨床試験における試験デザインに関する考え方の多くは共通。

たまにある誤解

「再生医療等製品だから「甘い」試験デザインで良いんですよね？」

→No!

「再生医療等製品はランダム化試験やらなくても良いんですよね？」

→No!

- 一方で、製造時に被験者からの組織採取が必要となる場合や、比較的对象患者の少ない疾患を開発対象としている場合等において、試験デザインの面で制約を受けることがあり、医薬品における臨床試験と同規模の大規模ランダム化試験を実施することは必ずしも容易ではない、ことも事実。

がん臨床試験における有効性の評価項目

臨床的ベネフィットに対する直接的な指標

- 全生存期間(OS): **ハードかつ真のエンドポイント**であり、承認のための**最も説得力のある指標**
- 症状エンドポイント(Patient reported outcomes (PRO))
二重盲検無作為化比較試験は必須, バリデーションは? 欠測値の扱いはどうする?

腫瘍評価に基づく指標(臨床的ベネフィットに対する代替指標)

- 無増悪生存期間 (PFS)
- 無病生存期間(DFS)
- 無再発生存期間 (RFS)
- 無増悪期間 (TTP)
- 客観的奏効率(ORR) (by RECIST 1.1, WHO criteria, irRC^{*1}, irRECIST^{*2}, iRECIST^{*3} etc.)

無作為化比較試験は必須

*1: Wolchok et al. Clin Cancer Res. 2009

*2: Bohnsack et al. Ann Oncol. 2014 suppl.

*3: Seymour et al. Lancet Oncol. 2017

客観的奏効率:利点と欠点

利点

- 薬効を直接評価できる。
- イベントを早期に評価でき、必要症例数を減らせる。
- 客観的 (中央判定が推奨される)

欠点

- 必ずしも臨床的ベネフィットを直接評価しているわけではない。
- 薬効を包括的に測定しているわけではない(非奏効例の中にも、survival benefitを受けている患者がいるかもしれない)
- エンリッチされた集団では、歴史対照が明確ではない(例:特定のバイオマーカーを有する患者など)

奏効判定基(規)準

RECIST 1.1 :固形癌における効果判定基準としては標準
(血液腫瘍であれば、Lugano分類(リンパ腫)など)

免疫療法を評価するための新しい効果判定基準

- Immune-related response criteria (**irRC**), 2009
 - WHO基準に基づく
- Immune-related RECIST (**irRECIST**), 2014
 - irRCとRECISTを組み合わせたもの
- Immune RECIST (**iRECIST**), 2017
 - 国際的に合意された基準であるが、まだバリデートされていない。

Limitation :

免疫療法とそれ以外の治療を比較する場合には、比較可能性の点で問題となる。

これらの新しい効果判定基準を用いる場合には、**臨床的意義**
と科学的な根拠について、十分に説明する必要がある。

症例数設定

- すべての臨床試験は合理的根拠に基づく症例数設定が必要である。
- 基本的には、仮説検定の考え方に基づく症例数設定が推奨される。
- 以下の場合等は少ない症例数でも許容される。
 - 希少疾患
 - 特定の遺伝子変異集団を対象としているとき
 - 小児患者
- 国際共同試験で行う場合には、全体集団と日本人集団の一貫性を示す確率についても考慮する必要がある(国際共同試験における基本的考え方)。

Small populationを対象とした臨床試験における取り得る統計手法

- ✓ 第一種及び第二種の過誤確率を緩める?
- ✓ ベイズ流の統計手法?

希少がんを対象とした臨床開発については、PMDA科学委員会 希少がん対策専門部会作成の報告書も参考になる。「希少がんの臨床開発を促進するための課題と提言 2017 – アカデミア及びレギュラトリーサイエンスの視点から –」

臨床開発において考慮すべきこと

- 良くデザインされた臨床試験の適切な実行
 - バイアスを可能な限り最小化する。
- 十分な科学的な説明
 - 規制当局との科学的議論は極めて重要である。
- 臨床試験結果の慎重な解釈
 - 有効性の過大評価・安全性の過少評価を避ける。
 - 承認は製品の効果の大きさ、効果の持続期間、疾患背景、その他の治療法と比較した場合のベネフィット・リスクバランスに基づく。

ケーススタディ

注:これから示すケーススタディは実例を参考に作成しております。
本邦で開発中のものであっても、プレゼンテーションの内容は
公開情報をもとに作成しており、PMDAにおける具体的な承認審査内容を
提示しているわけではないことをご承知おきください。

あるCAR-T製品のピボタル試験

主な選択基準

- CD19陽性急性リンパ芽球性白血病
- 2つ以上の化学療法歴あり
- 同種造血幹細胞移植(HSCT)に適応がない若しくは同種HSCT後に再発
- スクリーニング時に3歳以上かつ初回診断時に21歳以下の患者

実際に組み入れられた患者背景

- 年齢中央値:12歳(3-23歳)
- 前治療歴数中央値:3(1-8)
- 同種HSCT歴あり:59%

治療

①推奨される前処置薬*5

シクロホスファミド 500 mg/m²を1日1回2日間点滴静注

及びフルダラビン 30 mg/m²を1日1回4日間点滴静注

②ブリッジング化学療法は許容

③本品:

以下の用量で単回静脈内投与
体重50kg以下の場合

許容用量:0.2~5.0 × 10⁶個/kg

体重50kg超の場合

許容用量:0.1~2.5 × 10⁸個

主要評価項目及び症例数設定

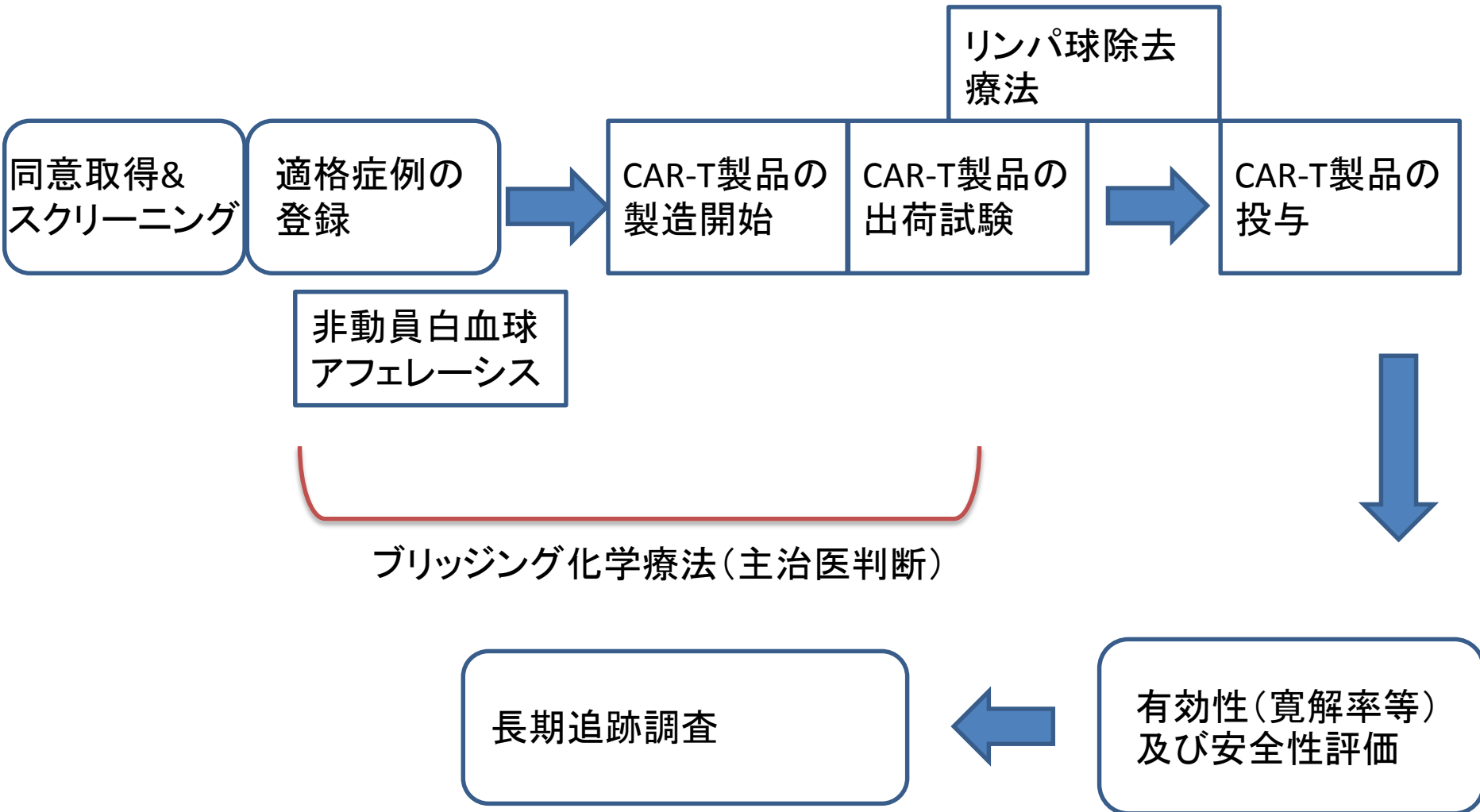
【主要評価項目】

投与後3カ月以内における完全寛解（CR）又は造血系の部分的回復を伴うCR（CRi）を達成した患者の割合（寛解率）

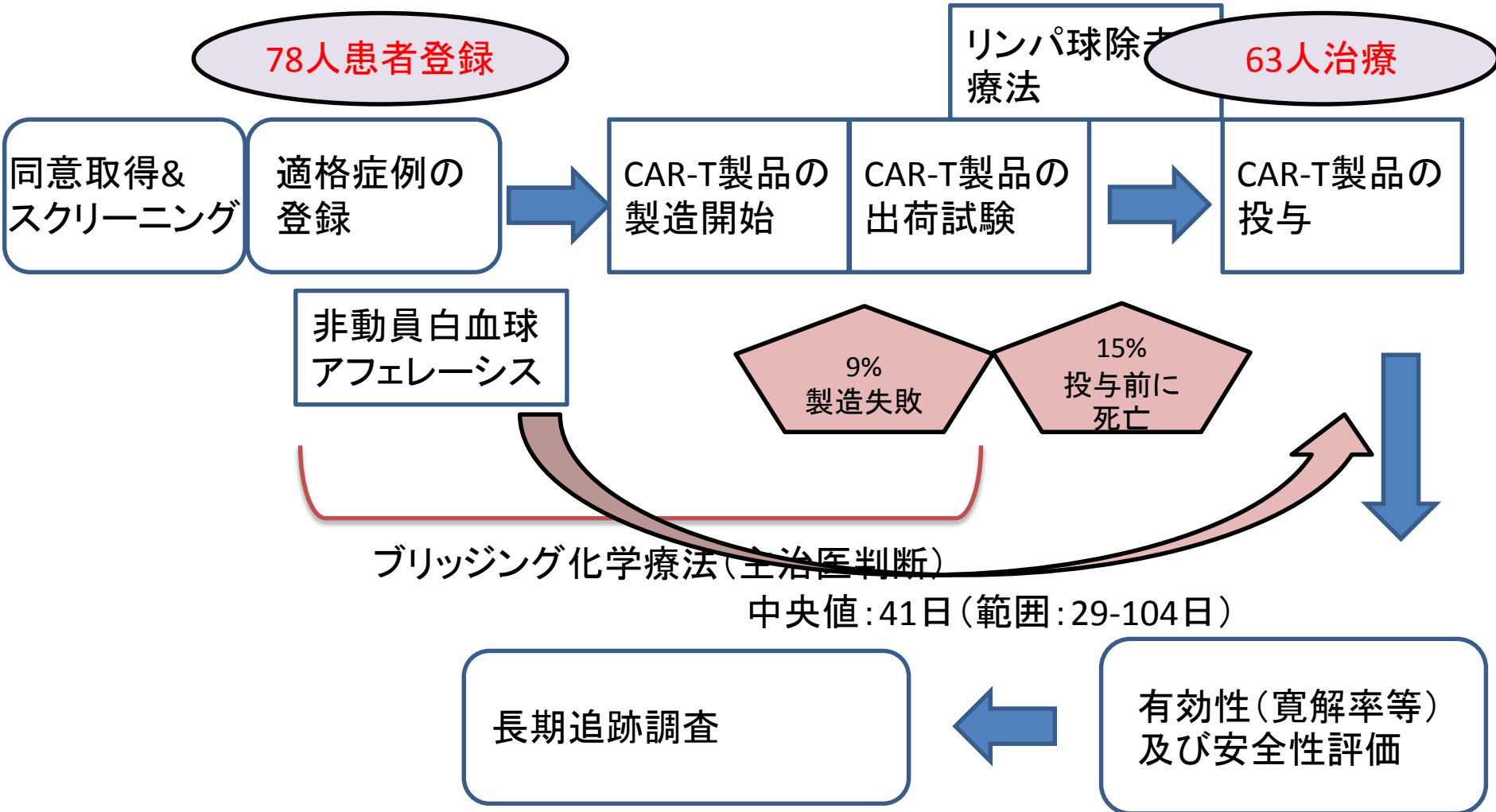
【症例数設定】

寛解率の閾値及び期待値を20%及び45%と仮定し、片側有意水準を2.5%と設定したとき、検出力95%以上を担保するために必要となる症例数は75例と算出された。

スキーマ



スキーマ



有効性の解析対象集団

投与を受けた患者における製品の有効性を評価することが適切？

全投与例

or

Intention-to-treatの原則に基づいて本品の有効性を評価することが適切？

全登録例

Estimand

ICH E9(R1)

臨床試験のための統計的原則 補遺

臨床試験における estimand と感度分析

(案)

臨床試験では試験治療のどのような値が推定されるべきかを明確にする必要がある - そうしないと、試験目的、実施、解析のずれが生じ、解釈に混乱が生じる

臨床試験におけるEstimand

- 第Ⅱ相試験においては、本品が投与された場合の有効性に主眼をおくことは一般的であり、全投与例を主要な有効性解析対象集団とすることは受け入れ可能。(ただし、脱落例に関する情報も重要であり、**全登録例における解析も重要なEstimand**)
- 第Ⅲ相試験(ランダム化試験)では、可能な限りIntention-to-treatの原則に近づけた集団を最大の解析対象集団とし、解析時にランダム化を維持することは、偏りを防ぎ、統計的検定の強固な基盤を与える点で重要である。

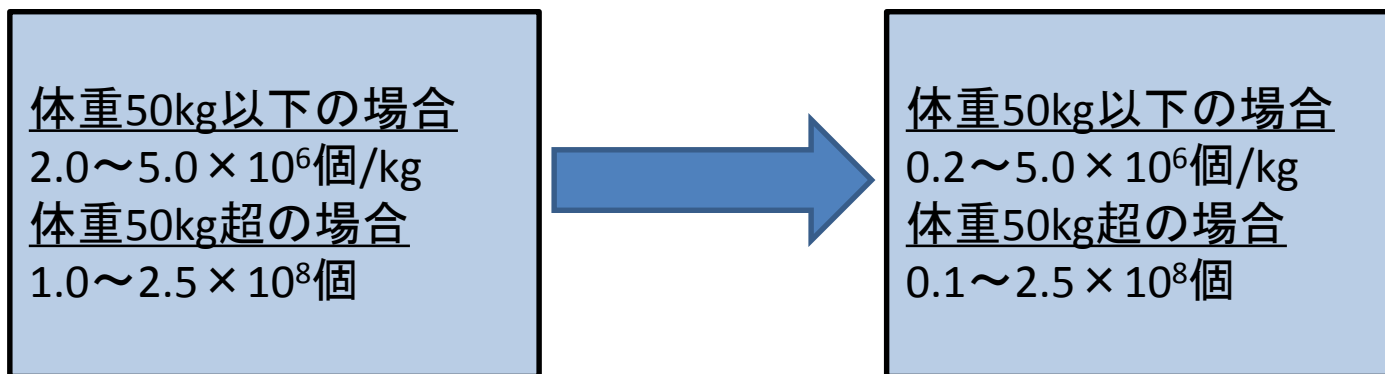
有効性結果

最良総合効果	全投与例 (N=63)	全登録例 (N=78)
完全寛解 (CR)	63%	51%
造血系の部分的回復を伴うCR (CRi)	19%	15%
寛解 (CR+CRi) 率 95%信頼区間	82% [71%, 91%]	67% [55%, 77%]

試験における用法・用量の変更

- 試験の実施中に、目標用法・用量で製造できない事例が出現

⇒プロトコルを改定し、CAR-T細胞の用量の許容範囲を広げた。



Ex vivo遺伝子治療の試験においては、**アフレーシスを行った患者における治療機会逸失を防ぐ**ためにも、有効性及び安全性結果に大きく影響を与えない範囲内で用法・用量の許容範囲を広げておくことが望ましい。
ただし、承認用法・用量は試験結果に基づき判断される。

まとめ:再生医療等製品の臨床開発を成功させるには

- 科学的かつ合理的な説明

チャレンジングな臨床試験デザイン(新しい評価項目, 少ない症例数etc.)であっても、科学的かつ合理的な説明があれば、規制当局は柔軟に対応する。

- スピード感のある開発戦略

開発途中に治療体系が変化した場合には、それに伴い製品のベネフィットリスク評価は影響を受ける。

- グローバルな視点

優れた医薬品・製品にとって、国境は関係ない。

一番大事なこと-Patients first-



American Patients First

The Trump Administration Blueprint to Lower Drug Prices and Reduce Out-of-Pocket Costs

MAY 2018

- 何が患者の利益につながるか、常に考える。
- 自国内のみに目を向けるのではなく、世界的視野を持つことが、結果として日本の患者の利益につながる。

Thank you for your attention!

ご質問等ございましたら、
yamaguchi-tomohiro
@pmda.go.jpまで。

