

# 臨床試験計画を立案する際の基本的な留意点

## Fundamentals of clinical trial design

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

藤原康宏

- 本発表は、発表者の個人的見解に基づくものであり、PMDAの公式見解を示すものではありません。
- また、本発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

- 再生医療等製品の臨床試験計画において、有効性の（主要）評価項目（エンドポイント）の設定に悩むことが多い。
- 本日は、臨床試験計画を立案する上でも最も大事な課題の一つである、有効性のエンドポイントに焦点を当ててお話ししたい。

- 有効性の評価項目が設定できない。
  - 医薬品、医療機器の開発がなされておらず、参考とすべき情報がない。
  - 対象疾患に関するヒストリカルデータがないため、参考にできない。
  - 対象疾患に対する治療の真のエンドポイントが確立していない。
  
- 大規模の臨床試験ができない。
  - 対応できる医療施設が極めて少ない。
  - 対象疾患の患者数が極めて少ない疾患を対象とする。
  - 企業の体力の問題。
  
- プラセボを設定した比較臨床試験を実施するのが困難。
  - 自己由来の製品では、プラセボ群に侵襲が大きな処置を行えない。



臨床薬理試験



I



- エンドポイントの基本について
- エンドポイントの設定について

# エンドポイントの基本

# ICHの記載に基づいて



- 主要及び副次的エンドポイントとその解析法は明確に記述されていないなければならない。
- 反応変数は、試験開始前に規定され、観察及び定量化の方法を具体的に示すものでなければならない。可能かつ適切である限り、客観的な観察方法が用いられるべきである。
- 試験のエンドポイントは、薬物動態パラメーター、薬力学的評価指標、有効性及び安全性に関連する医薬品の効果を評価するために選択された反応変数である。

- 主要なエンドポイントは**臨床上意味のある効果を反映すべきであり、通常、試験の主要な目的に基づいて選択される。**
- 副次的なエンドポイントは、医薬品のその他の効果を評価するための項目であり、主要なエンドポイントに関連していることもあれば関連していないこともあるエンドポイントとその解析方法は、治験実施計画書に予め定めておかなければならない。

- 代用エンドポイントは、臨床上重要な結果に関連づけることを意図したエンドポイントであるが、それ自体が臨床上のベネフィットを測るものではない。代用エンドポイントは、適切な場合（代用エンドポイントを使うことにより、十分合理的に臨床上の結果を予測しうる場合又は臨床上の結果を予測しうることがよく知られている場合）には、主要なエンドポイントとして用いることができる。

- 主観的なものであれ客観的なものであれ、エンドポイントの評価に用いられる方法は、バリデートされたものでなければならず、かつ正確性、精度、再現性、信頼性及び反応性（経時変化に対する感度）に係る適切な基準を満たすものでなければならない。

## 試験の目的

## 試験の例

## 探索的試験

- 目標効能に対する探索的な使用
- 次の試験のための用法・用量の推測
- 検証的試験のデザイン、エンドポイント、方法論の根拠を得ること

- 比較的短期間の、明確に定義された限られた患者集団を対象とした代用または薬理学的エンドポイント又は臨床上の指標を用いた初期の試験
- 用量反応探索試験

## 検証的試験

- 有効性の証明/確認
- 安全プロファイルの確立
- 承認取得を支持するリスク・ベネフィット関係評価のための十分な根拠を得ること
- 用法反応関係の確立

- 有効性の確立のための適切でよく管理された比較試験
- 無作為化並行用量反応試験
- 安全性試験
- 死亡率/罹患率をエンドポイントにする試験
- 大規模臨床試験
- 比較試験

- 主要評価項目／エンドポイントの選択は、試験の質にとって重要である。主要評価項目は、実施可能性も考慮して、臨床的に最も関連性があり説得力のある、試験の主要目的に直接関連するエビデンスをもたらす変数とすべきである。
- 副次変数は、主要な目的に関連する補助的な指標、又は副次的な目的に関連する効果の指標のいずれかである。エンドポイントの選択は、企図する集団にとって意義があり、そして患者の視点も考慮して決められるべきである。

- 主要変数（「目標」変数、主要評価項目ともいう）は、試験の主要な目的に直結した臨床的に最も適切で説得力のある証拠を与えうる変数であるべきである。主要変数は通常ただ一つにすべきである。安全性及び忍容性は常に重要な問題であり、ときには主要変数となりうるものである。
- 主要変数の選択には、開発に関連した研究領域で一般に認められている規範と基準を反映させるべきである。
- 先行研究又は公表論文で使用された実績のある、信頼性及び妥当性の確立した変数を使用することが薦められる。
- 主要変数は、選択基準と除外基準によって規定される患者集団において、臨床的に適切で重要な治療上の利益に関する妥当で信頼のおける指標であることが十分に証拠づけられているべきである。被験者数の見積もりに用いる変数は、通常は主要変数であるべきである。

- 主要変数は、その変数を選択した理由とともに治験実施計画書に明記すべきである。
- 割付が明らかになった後に主要変数を定義し直すことは、ほとんどの場合許容できない。なぜならば、それによって生じる偏りの評価が難しいからである。
- 主要な目的として定めた臨床効果を二通り以上の方法で測定しようとしている場合、臨床的な適切さ、重要性、客観性、その他関連する特徴に基づいて、治験実施計画書にはできる限り一つの測定値を主要変数として指定すべきである。
- 副次変数は、主要な目的に関連した補足的な測定値又は副次目的に関連した効果の測定値のどちらかである。治験実施計画書において副次変数を事前に定義し、試験結果の解釈の際に副次変数が果たす相対的な重要性と役割を説明することも重要である。副次変数の数は、試験で答えるべき限られた少数の問題と関連して制限すべきである。



### ■ 2.2.6 代替変数

- 実際の臨床的有効性を観察することにより被験者の臨床的な利益を直接評価することが実際的でない場合には、間接的な基準（代替変数）を考慮することができる。
- 代替変数は、それが臨床的利益の信頼できる予測因子であると信じられている多くの領域において、一般的に容認されたものとして用いられている。
- 代替変数を提案し導入する際には、大きな問題が二つある。
  - 一つめは、代替変数が関心のある臨床結果の真の予測因子ではないおそれがあることである。
  - 二つめは、提案された代替変数が、有害作用に対して直接比較考量することのできる臨床的利益の定量的な指標とは必ずしもならないことである。

- 代替変数の妥当性を確認する統計的基準は提案されているが、その基準を使用した経験は限られている。実際には、代替性の証拠の強さは、
  - (i) 代替変数と臨床的結果の関連の生物学的合理性
  - (ii) 代替変数が臨床的結果の予後を予測する上で有益であると疫学研究によって示されていること
  - (iii) 試験治療の代替変数に対する効果が臨床的效果と対応しているという臨床試験の結果、に依存している。
  
- ある医薬品における臨床的変数と代替変数との関係は、同じ疾患の治療に用いる医薬品であっても、作用機序の異なる医薬品について当てはまるとは限らない。

# エンドポイントの設定

- ① 医薬品の開発が盛んに行われており、従来の方法やデータの利活用が容易な疾患領域
- ② 医薬品の開発が盛んではないが、何らかの指針が利用できる疾患領域
- ③ 前例がほとんどなく、臨床開発の方法やデータの利活用ができない疾患領域

- たとえば、「がん」では、以下のような資料が利用できる。
- PMDAから公表されているガイドライン
  - 「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
  - 小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン
  - 小児集団における医薬品の臨床試験にかんするガイダンスについて
- 過去の対象疾患に対して、承認された医薬品の審査報告書、CTD
- 端的にいうと、「全生存期間」、「無増悪生存期間」、「無再発生存期間」、「奏効率」となる。

## ハードエンドポイント

全生存期間

無再発生存期間

奏効率

無増悪生存期間

QOL

## ソフトエンドポイント

- 無増悪生存期間や奏効率の算出方法として、固形癌ではRECIST v1.1に基づき評価をするのが、一般的です。
- 一方で、「免疫療法」と、開発者からカテゴライズされた再生医療等製品の臨床試験では、RECISTではなく、iRECIST基準やirRECIST基準、irRC等の「免疫療法」を考慮した評価方法を用いたい。ただし、統計学的な仮説はRECIST基準に基づきたいという提案がある。

- 基準間の差異はたくさんありますが、例えば、「新規病変の出現」した場合の取扱い
- RECISTでは、一律に疾患増悪と判定。
- iRECISTでは、「次回の評価時に新たな病変が新たに出現するか、または新たな病変の大きさの増大がみられる場合(新たな標的病変の合計または標的以外の新たな標的病変の増加が5mm以上)にのみ」疾患増悪と判定する。



- つまり、iRECSIT基準は、RECIST基準よりも判定方法が緩い。つまり見た目の値が良く見える。
- iRECIST基準を用いてはダメとは言いませんが、RECIST基準を用いて評価してきた過去の医薬品とのデータの比較が困難となることを理解しておく必要があります。



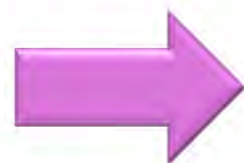
## 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標

通知発出日	次世代医療機器等評価指標
2010/1/18	角膜上皮細胞シートに関する評価指標
	重症心不全細胞治療用細胞シートに関する評価指標
2010/5/28	角膜内皮細胞シートに関するに評価指標
2010/12/15	関節軟骨再生に関する評価指標 平成28年6月30日 薬生機審発0630第1号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知 により廃止
2011/12/7	歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標
2013/5/29	自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標
2014/9/12	同種iPS（様）細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標
2015/9/25	鼻軟骨再生に関する評価指標
2016/6/30	ヒト（同種）iPS（様）細胞加工製品を用いた関節軟骨再生に関する評価指標
	ヒト軟骨細胞又は体性幹細胞加工製品を用いた関節軟骨再生に関する評価指標
2018/3/20	ヒト（自己）表皮（皮膚）再生に関する評価指標
2018/7/25	ヒト（同種）表皮（皮膚）再生に関する評価指標

- 本評価指標は、基本的な技術要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項を示すものである。
- 留意すべき事項を網羅的に示したものではなく、現時点で考えられる点について示している。
- よって、今後の更なる技術革新や知見の集積等を踏まえ改訂されるものであり、申請内容等に対して拘束力を有するものではない。
- 製品の評価に当たっては、個別の製品の特徴を十分理解した上で、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。
- なお、本評価指標の他、国内外のその他の関連ガイドラインを参考にすることも考慮すべきである。

- 評価項目に関しては、その最終目的に応じて主要評価項目(Primary endpoint)、副次的評価項目(Secondary endpoint)を設定する。
- 有効性評価項目としては、移植後一定期間での表皮形成率、長期経過での創の状態を評価することができる項目を含むものとする。
- 臨床情報としては表皮シートの移植床に関する情報および表皮シートの移植方法に関する情報が求められる。
- 表皮シートの移植方法に関する情報として、自家植皮の併用の有無、併用する場合はその方法に関する情報、移植後のコンタクトレーヤー、ドレッシング方法に関する情報が必要である。
- c) 表皮水疱症
- 表皮シートの移植床に関して以下の情報を収集すること。
- 潰瘍の面積、壊死組織の有無、細菌コロナイゼーションの状態等

- 論文検索
- KOL (Key Opinion Leader) への意見聴取
  
- 良くあるパターン
- ひらめいた!!!! 一つの臨床試験で、評価項目の確立と、治験製品の有効性及び安全性をすべて確認しよう!! そして、承認申請しよう!!



もう一度 ICH E8及びE9に戻って考えてみよう

- 反応変数は、試験開始前に規定され、観察及び定量化の方法を具体的に示すものでなければならない。可能かつ適切である限り、客観的な観察方法が用いられるべきである。
- エンドポイントの評価に用いられる方法は、バリデートされたものでなければならない。かつ正確性、精度、再現性、信頼性及び反応性（経時変化に対する感度）に係る適切な基準を満たすものでなければならない。
- 探索的試験の目的の一つは、エンドポイントの根拠を得ることである。

- まずは探索的試験（臨床試験A）を行って、治験製品の安全性を確認しつつ、有効性の情報を探索的に収集する。
- 臨床試験Aのみで、有効性が検証できた！！と主張するのではなく、
- 臨床試験Aで得られた結果に基づいて、次の試験を立案し、治験製品の有効性を説明すべきと考える。

- 「臨床試験の一般指針」 (ICH-E8)
- 「臨床試験のための統計的原則」 (平成10年11月30日付け医薬審第1047号) (ICH-E9)
- 「臨床試験における対照群の選択とそれに関する諸問題」 (平成13年2月27日付け医薬審発第136号) (ICH-E10)
- 国際共同治験に関する基本的考え方について (平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- 「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」について (平成24年9月5日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)
- 「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)
- 「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」 (ICH-E17)