



JSGCT臨床試験トレーニングコース

臨床試験計画における留意点

令和3年9月8日

(独)医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部

審査専門員 妻沼 有香

Disclaimer:

本発表は演者の個人的見解を示すものであり、所属する組織の公式な見解ではないことをご留意ください。

本日の内容

- 臨床試験について
- 遺伝子治療用製品の例
- 有効性・安全性の評価
- その他の留意点

臨床試験について

臨床試験の本質

- 合理的な医薬品開発の本質は、重要な問題を提起し、適切な試験によってその問題に答えること。
 - 臨床現場におけるClinical questionに応えること
 - いずれの試験においても主要な目的は明確でなければならない
 - 適切な科学的原則に従ってデザインされ、実施され、解析されるべき

臨床試験（治験）で何を評価するのか

- 探索的治験

将来実施する治験の目標を設定する
（仮説を立てる）ために実施される治験

- 検証的治験

事前に定められた仮説を評価するため
に計画・実施される治験

臨床試験（治験）で何を評価するのか

評価項目について

真のエンドポイントと代替エンドポイント

→製品の有効性を検証する場合、原則、真のエンドポイントを選択する必要がある。臨床的な意義が明確である代替エンドポイントでも受け入れられる場合がある。

比較対照の妥当性について

もっとも良いのはランダム化比較臨床試験。

→非対照試験の場合、既存療法との位置づけ等を踏まえて、有効性評価のための閾値の妥当性を説明できる必要がある。

各臨床試験の位置づけ



忍容性・薬物動態
臨床薬理試験

- 忍容性評価
- 薬物動態、薬力学的検討
- 薬物代謝と薬物相互作用の探索
- 薬理活性の推測

探索的試験
用量設定試験

- 目標効能に対する有効性の検討
- 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

検証的試験

- 有効性の証明/確認
- 他の薬剤との比較
- 安全性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

臨床試験を設計する上で考慮すること

- バラツキを小さくすること(精度を高くすること)
- 偏り(バイアス)を小さくすること
- 広い対象に適用できる結論を得ること

臨床試験の限界

- 症例数
 - 頻度が低い有害事象を検出するためには、大きなサンプルサイズが必要
 - 想定される使用対象に対して、十分な評価をすることが難しい
- 観察期間
 - 長期的な安全性を臨床試験で確認することは不可能
- 評価方法
 - 病理組織学的評価、投与部位における挙動等、解剖を伴う評価は不可能

臨床試験（治験）で明らかにすべきこと

- ◆ どういう**対象**に（≒「効能・効果」）
- ◆ どういう**使い方**をしたら（≒「用法・用量」）
- ◆ どういう**ベネフィット**があり、それは他の選択肢とどう
いう**関係**なのか（位置付け、有用性、使い分け等）
- ◆ どういう顕在化している**リスク**、潜在的な**リスク**があるのか
- ◆ ベネフィット・リスクの比較考慮

承認取得を目的とした臨床試験（治験）で
明らかにすべきこと

遺伝子治療用製品の例

ゾルゲンスマ点滴静注



アデノウイルス随伴ウイルス9型 (AAV9) を改変し、*SMN1* 遺伝子を発現するベクターとして用いる製剤。本剤が接種されると、正常な SMN タンパクが発現し、脊髄性筋萎縮症の発症又は進行を抑制する。

脊髄性筋萎縮症患者は未治療の場合、高確率で2歳までに死亡する。



Ref Zolgensma.com.

効能・効果、性能

脊髄性筋萎縮症（臨床所見は発現していないが、遺伝子検査により脊髄性筋萎縮症の発症が予想されるものを含む）。
ただし、抗AAV9抗体が陰性の患者に限る

承認年月日

2020年3月19日

ゾルゲンスマ点滴静注 治験デザイン

海外第 I 相試験 非盲検非対照試験

●対象：I 型SMA(脊髄性筋萎縮症)患者

●症例数：コホート1 3例、コホート2 12例

●有効性評価項目：

出生から永続的な呼吸補助が必要となる又は死亡までの期間(すべての患者が13.6ヶ月齢に達した時点及び本品の投与後24ヶ月のフォローアップを完了した時点)

結果：15例全例が永続的な呼吸補助を必要とせず生存

(対照データ：13.6ヶ月齢：25%及び20ヶ月齢：8%)

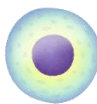
●安全性評価項目：

治験中に発生した有害事象

結果：本品の因果関係が否定されない重篤な有害事象

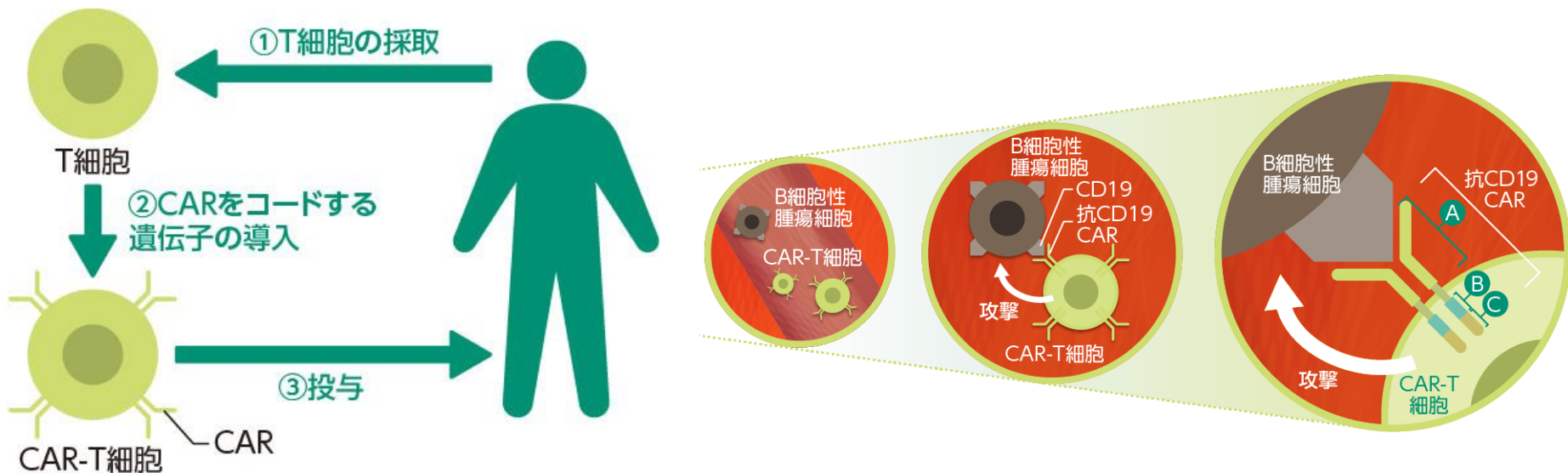
コホート1、2 トランスアミナーゼ上昇各1例

審査報告書より



CAR-T療法 (*Ex vivo* 遺伝子治療)

患者より採取したT細胞をCD19陽性細胞特異的に攻撃するように改変し、患者に戻す。
これにより患者のCD19陽性がん細胞への有効性が期待できる。



Ref NOVARTIS., HP

効能・効果、性能

再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病
再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

承認年月日

2019年3月26日

キムリア点滴静注 治験デザイン①

国際共同第Ⅱ相試験 非盲検非対照試験

●対象:3~21歳までの再発又は難治性のB細胞性急性リンパ球芽性白血病

●症例数:主要解析時点までに92例登録(75例に本品投与)

●有効性評価項目:

全寛解(完全寛解又は血球数回復が不完全な完全寛解)率

結果:寛解率は中間解析時点で82.0%(41/50例)[98.9%信頼区間(CI):64.5, 93.3]であり、98.9%CIの下限值64.5%は、あらかじめ設定した閾値寛解率20%を上回った。

●安全性評価項目:

治験中に発生した有害事象

結果:有害事象100%

審査報告書より

キムリア点滴静注 治験デザイン②

国際共同第Ⅱ相試験 非盲検非対照試験

●対象：18歳以上の再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

●症例数：追加解析時点までに165例が登録(111例に本品投与)

●有効性評価項目：

Lugano基準に基づく奏効(奏効又は部分奏効)率

結果：奏効率は中間解析時点で58.8%(30/51例)[99.06%信頼区間：39.8, 76.1]であり、99.06%信頼区間の下限值39.8%は、あらかじめ設定した閾値奏効率20%を上回った。

●安全性評価項目：

治験中に発生した有害事象

結果：有害事象100%

審査報告書より

有効性・安全性の評価

遺伝子治療用製品に特徴的な試験計画上の論点

- 遺伝子治療用製品の臨床試験を計画する際には個々の製品の特徴を考慮する必要がある。
- 臨床試験デザイン、有効性及び安全性の評価方法について、類似する医薬品及び医療機器の考え方を参考にしつつ個々の遺伝子治療用製品の特徴を踏まえて試験計画を考えることが重要である。

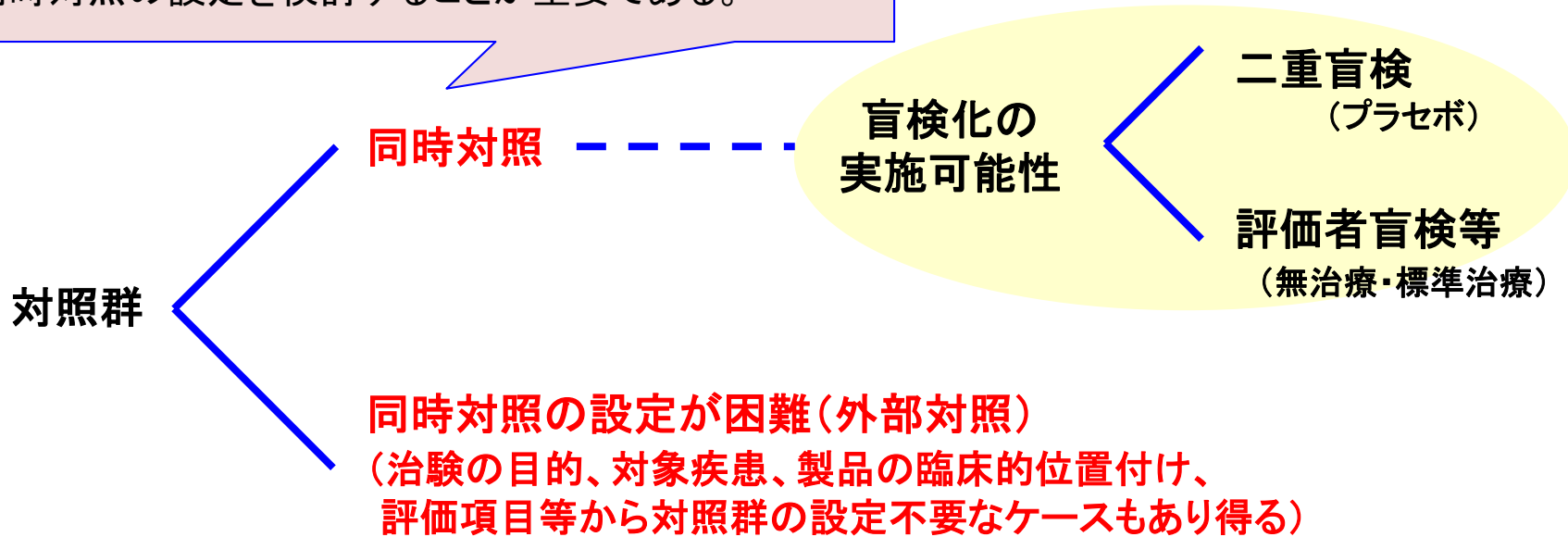
有効性の評価

- 客観的に検証されているかが重要。
 - 非盲検非対照試験、歴史的対照(外部比較)では共感は得られにくい。
 - 対象患者の割付けはランダム化されているか。
 - 統計学的な仮説が検証されたか。
- オーフアンドラッグのような場合もある。
 - 患者数が5万人未満
 - 他に有効な治療法がない重篤な疾患

遺伝子治療用製品は基本的にオーファン

対照群の設定、盲検性の確保

盲検化の有無に関わらず、臨床試験においてより科学的に有効性及び安全性の情報を収集するためには、同時対照の設定を検討することが重要である。



- 外部対照との比較ではバイアスを制御できないことが課題となる。評価の客観性を高める方策を検討することが重要である。
- ささまざまな制約から対照群が設定できない場合においても、疾患の自然経過等に関して十分に予測でき、参考となる臨床データから有効性評価のための閾値を事前に設定する等により、可能な限りの有効性評価方法を検討することは重要である。

その他の留意点

安全性に配慮した臨床試験計画の立案

AAVベクターの安全性上の留意点

- AAVベクターのヒトへの大量投与→**肝毒性**の発現
副腎皮質ステロイド(プレドニゾン)の投与で緩和可能: 予防的に投与
- AAVベクターを用いた試験での死亡: XLMTMのin vivo 遺伝子治療(先天性ミオパチー)で3人死亡
→**高用量**投与
肝機能障害(高ビリルビン血症)

(J Clin Invest 2021;131; e143780)

安全性に配慮した臨床試験計画の立案

AAVベクターの安全性上の留意点

- 非臨床安全性試験→**髄腔内投与での神経毒性**

AAVの大量投与
慎重に患者の安全性を確保すること

計画立案時

- 副腎皮質ステロイド(プレドニゾロン)**の投与
(プレドニゾロンの用法・用量等に関する規定)
- 肝機能の適切なモニタリング
- 選択除外基準での対応

安全性に配慮した臨床試験計画の立案

CAR-T細胞療法

例: キムリア点滴静注

- CAR-T細胞投与に伴い頻発する有害事象(サイトカイン放出症候群: CRS)等への対応
 - ① **抗ヒトIL-6モノクローナル抗体: トシリズマブ**
(遺伝子組換え)の事前確保・投与等
 - ② 市販後安全対策のため、キムリア点滴静注の製造販売承認と**同時にアクテムラの効能追加**に係る製造販売承認

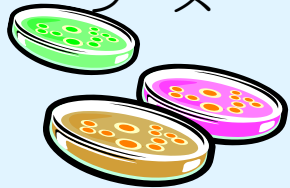
遺伝子治療用製品における治験デザインの論点のまとめ

- 開発製品の治療上の位置づけ(First Line/Last Line)
- 対照をおく必要がある場合でも、適切な対照群の選択
- 侵襲を伴うための盲検性担保の困難さ
- 非対照試験での適切な期待値、閾値の設定(限られた類似事例、ヒストリカルデータ、外部データの入手困難さ)
- 有効性評価指標と評価時期の適切性(臨床評価の経験の少ない領域、サロゲートマーカーの妥当性等)
- 類似製品・技術における成績の参照可能性
- 介入をしなかった場合の個別被験者の転帰予測とその確実性
- 併用する薬剤単独の効果ではないことの説明方法
- 被験者数の面からの試験規模の限界、試験施設数
- 1施設あたりの被験者数と外科的手技を伴う場合のラーニングカーブ
- 国際共同試験の実施の可否、探索的試験等での自国被験者の組入れの必要性

RS戦略相談の実施

基礎研究

日本発の
創薬・機器
シーズ



品質試験

非臨床試験

治験

早期探索的
試験まで

以降は、従来の
治験相談で対応

実用化

革新的医薬品・
医療機器



RS戦略相談

日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出に向け、有望なシーズを持つ大学・研究機関、ベンチャー企業を主な対象として、**開発初期から必要な品質・非臨床試験及び治験**に関する指導・助言を実施

相談項目の例

- 初期段階での評価項目の決定や必要な被験者数に関する相談
- 再生医療等に用いる細胞・組織やバイオ医薬品に関する品質・毒性試験法に関する相談

- ✓ 対面助言相談では、得られているデータをもとに、今後の治験の実施、承認申請に向けての課題の整理や、具体的な指導・助言を実施
 - 細胞・組織加工製品の品質／安全性に関する対面助言相談は随時受付
- ✓ 相談範囲の整理等、一般的なアドバイス等に関しては事前面談を実施
- ✓ 本事業や手続き等の理解を深めていただくための個別面談を実施

治験相談

- 試験デザインの不備（対象患者、エンドポイント、用量等）のために、第3相試験終了後に結果の評価が困難となることは、患者、企業、PMDA全てにデメリット。



- 治験段階で企業とPMDAが議論することは重要。特に、
第1相開始前（新規薬剤の初回投与量は安全性に直結するから）
第3相開始前（3相試験結果は承認申請に直結するから）
は重要。
- 治験段階で情報の共有がなされていれば、承認申請後の審査もスムーズになる。

最後に小括

- ◆ 治験である以上、ゴールは、“申請→承認”であることは、最も重要な部分であるため、申請データパッケージを、試験立案時点から念頭に置いた計画とすることが重要。

ただし・・・

- ◆ 医薬品・医療機器・再生医療等製品のゴールは、承認ではない！
 - “承認”はスタートであり、製造販売後の適切な管理・対応（適正使用の周知・徹底など）が重要。
 - 承認された医薬品・医療機器・再生医療等製品を育てるのは医師をはじめとする医療関係者、企業、PMDAの対応次第です。

ご静聴ありがとうございました。

