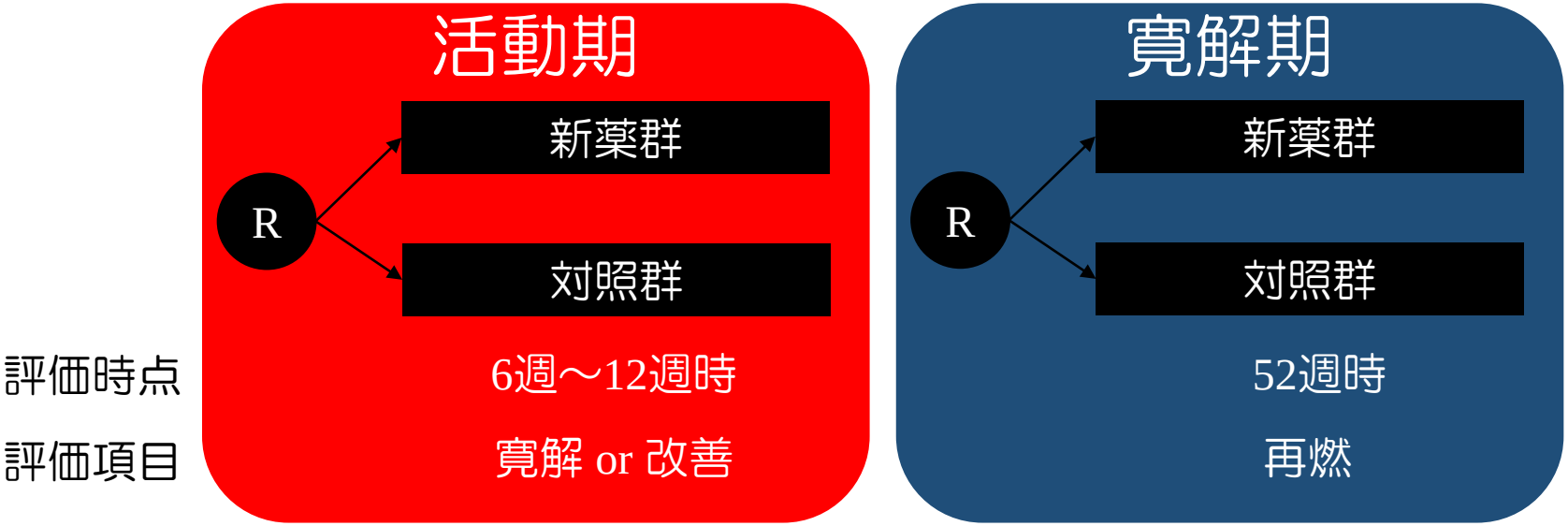
新薬開発のスピードアップのための試験デザイン

審査側からの意見

医薬品医療機器総合機構　新薬審査第1部
審査専門員（生物統計担当）
浅野 淳一

新薬開発の現状

- 規制当局への申請では、活動期と寛解期の両方で有効性が検証されることが必要とされている



活動期のみで開発された事例（プログラフカプセル）

- 効能効果：難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る）
- 活動期のみで開発された理由
  - 中等症から重症で難治性の活動期UC患者に対する治療法の選択肢が少なく、そのような患者さんに対する早急な対応が必要であったこと
  - 長期投与による重篤な有害事象の懸念から寛解期の維持投与には議論があること

活動期のみで開発された事例（ペンタサ坐剤）

- 活動期UC患者に対する検証的試験の成績に基づき承認
  - 効能効果：潰瘍性大腸炎（重症を除く）
- 活動期のみで開発された理由
  - 坐剤の特性に基づくと主に活動期の患者に使用されると考えられること

臨床現場の懸念点

- 活動期のみ適応がある薬剤で寛解に至った後、寛解期の治療方法をどうするか
- 臨床現場では「活動期」あるいは「寛解期」のいずれに対してもニーズがある場合に、一方だけの開発では混乱を招くのではないか

規制当局の懸念点 1

- 適応がない（有効性及び安全性が確認されていない）病期でも使用されるのではないか
- 活動期と寛解期を同時に開発するのに比べ、臨床試験の実施が困難になるのではないか

規制当局の懸念点 2

- 活動期のみでの開発の場合
  - ➢寛解期に別の薬剤に切り替えた際の再燃率
    切り替え時の安全性に問題はないのか
    - ✓想定される問題の程度によっては別途切り替え試験の必要性が生じる？

- 寛解期のみでの開発の場合
  - ➢前治療により有効性に差が生じるのではないか
    切り替え時の安全性に問題はないのか
    - ✓前治療薬で層別したサブグループ解析での検討が必要

規制当局の懸念点 3

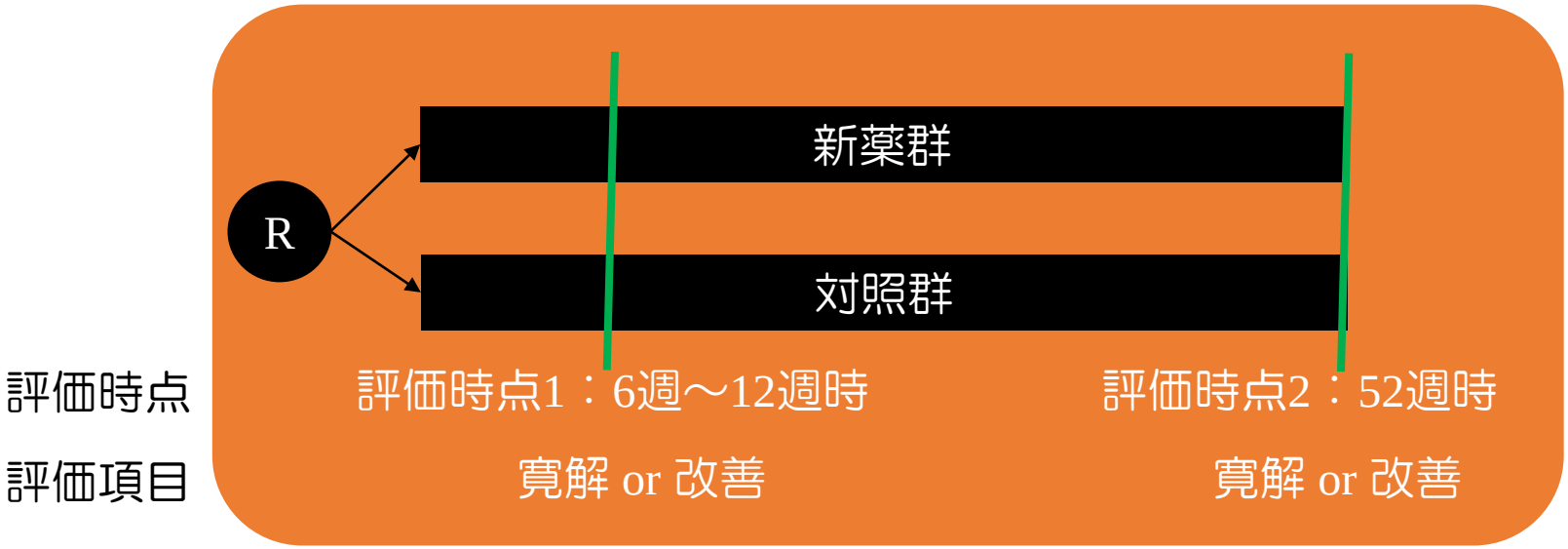
- 長期投与に問題があるために活動期のみで開発が行われている場合、間歇的に投与されることもありうるが、長期投与と同様の安全性の問題は生じないのか
  - 安全性の問題が、累積投与期間の長さに依存するのか、それとも1回の投与期間の長さに依存するのか
- 間歇的に投与された時に有効性が減弱する、また有害事象のリスクが増大することはないのか
  - それらを確かめるためにどのような試験を実施すればよいのか

開発における留意点

- 開発されていない病期において新薬の使用が合理的ではないことを明確にすることが必要
- 開発していない病期での治療方法についても詳細に検討しておくことが必要
- 活動期のみでの開発の場合、間歇的に投与されるかどうか、使用方法について事前に明確にしておくことが必要
- 以上の留意点及び懸念点が解決した場合には、一方の病期での開発も検討
  - ただし添付文書の内容（効能効果、用法用量等）はこれまでの薬剤と同一ではなく、実施された臨床試験の成績に基づき考えることになる

シームレス試験

- 活動期と寛解期の区別がない試験
  - ➢活動期レスポンダーを再ランダム化することなく長期投与時の有効性及び安全性を評価
  - ➢2つの評価時点で寛解あるいは改善を評価
  - ➢例えば、レミケード、ヒュミラのUCの検証的試験



シームレス試験の懸念点

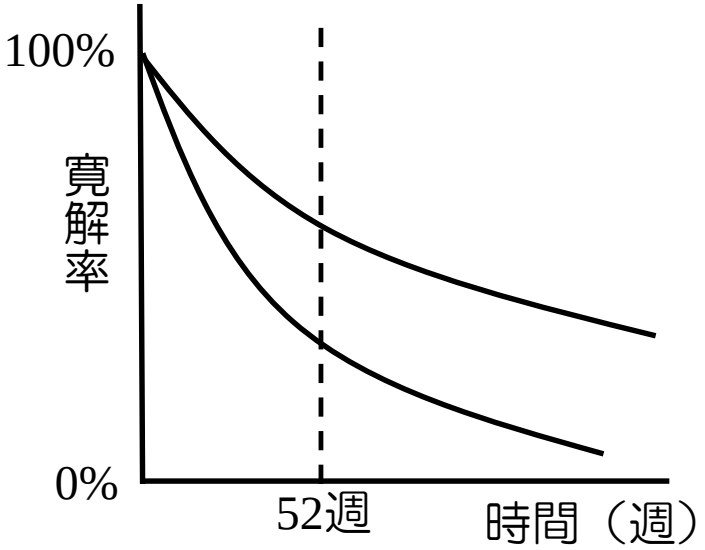
- 有効性が認められない場合に、新薬の投与をいつやめればよいのか、その時点が明確にならない
- 寛解期における治療はどうすればよいのだろうか
  - 結局は活動期のみでの開発をしていることと同じなのではないか
- 寛解期の維持投与（再燃の予防）に関する有効性を評価することはできない

開発における留意点

- 活動期のみでの開発と同様の留意点及び懸念点が存在すると考える
- 以上の留意点及び懸念点が解決した場合には、シームレス試験による開発も検討
  - ただし添付文書の内容（効能効果、用法・用量）はこれまでの薬剤と同一ではなく、実施された臨床試験の成績に基づき考えることになる

Time-to-eventデータの利用

- 維持効果の解析において、従来の2値データではなく、Time-to-eventデータで解析する方法もある
  - ➢例：寛解期の維持投与試験
    - ✓2値データ：52週時の寛解率
    - ✓Time-to-eventデータ：再燃までの期間
  - ➢例えば、レミケードのACCENT2試験はTime-to-eventデータで評価されている



- 2値データは1時点の差の評価する方法で、Time-to-eventデータは全時点の差を評価する方法

Time-to-eventデータの症例数設計の特徴

- Time-to-eventデータでは、症例数ではなく、イベント（例：再燃）が起きた数に基づき解析
  - 2値データ：100例の最終評価（52週）結果が得られた時点
  - Time-to-eventデータ：50例にイベントが起きた時点

- 症例の観察期間が長いほど再燃が観察されやすいため、観察期間を延ばすことで、組み入れる症例数を減らしても検定の検出力を担保できる
  - 検定において検出力80%を得るために必要なイベント数が50例とする
    - ✓観察期間52週：組み入れ症例数は100例
    - ✓観察期間78週：組み入れ症例数は67例

Time-to-eventデータの症例数の計算例

- 寛解期における維持投与の有効性を検証するための試験を想定

新薬群の52週時の期待寛解率	データの性質（観察期間）	群間差（新薬群ー対照群）			
		10%	20%	30%	40%
50%	Time-to-event（52週）	736	174	70	32
	Time-to-event（78週）	580	140	58	30
	2値	776	186	78	40
70%	Time-to-event（52週）	704	184	84	46
	Time-to-event（78週）	516	138	64	36
	2値	712	186	84	48
90%	Time-to-event（52週）	400	126	66	42
	Time-to-event（78週）	276	88	46	30
	2値	398	124	64	40

2群を合計した症例数を表示。有意水準両側5%、検出力80%
2値データは観察期間によらず症例数は一定

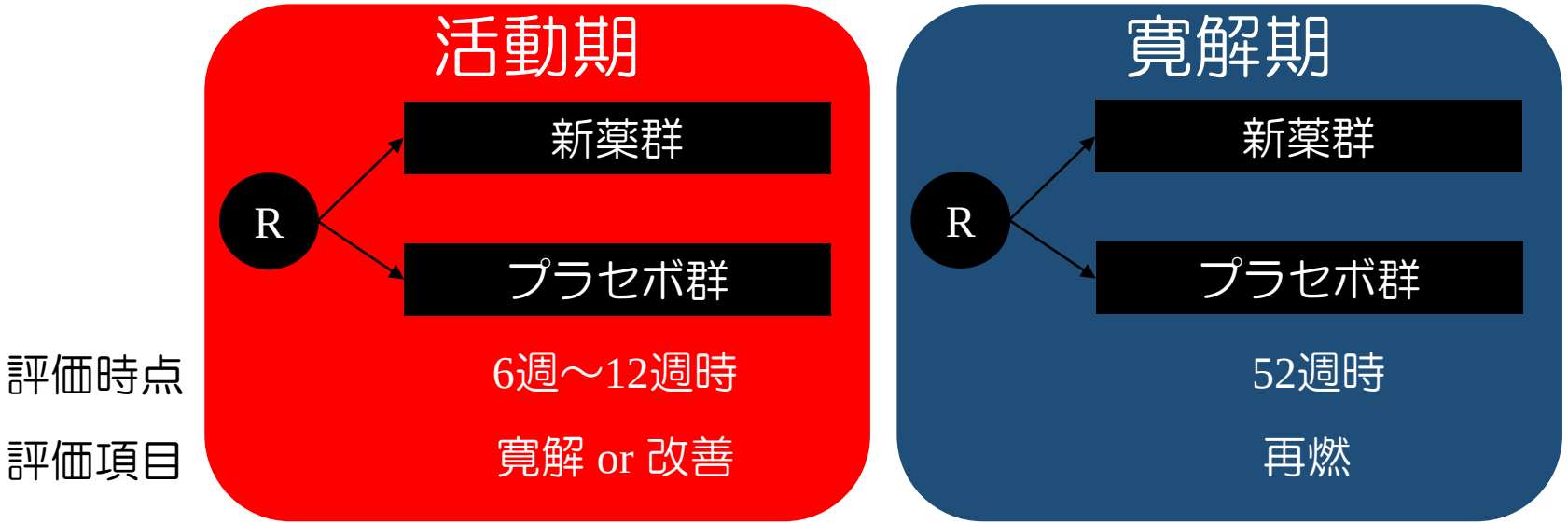
Time-to-eventデータのまとめ

- Time-to-eventデータを用いることで、少ない症例数でも検定の検出力を担保できるかもしれない
  - ただし、症例数を少なくしようとすると、症例の観察期間を延ばす必要があり、症例数が少なくなることのメリットがなくなるかもしれない

- Time-to-eventデータの結果は直感的に理解しづらい
  - 全時点の差の評価指標として、ハザードと呼ばれるイベントの起こる確率の比を評価しているが、その臨床的な解釈は難しい
    - ✓ハザード比が1だと差がないことを意味するが、ハザード比が幾つだと臨床的に意義があるかのコンセンサスはまだない
    - ✓一般に得られた寛解率の経時推移や、特定時点での寛解率の差等を総合的に見て解釈する

プラセボ対照試験での問題点

- プラセボ群が存在しているために、
被験者の同意が得られにくく、
組み入れスピードが遅い場合がある



対策案とその懸念点

- 対策案1：プラセボ群に比べて新薬群に多くの症例を割付ける
  - 新薬群とプラセボ群の割付比を2:1または3:1とする
  - 対策案1に対する懸念点
    - ✓割付比を変更した場合、1:1のときと比べて必要症例数が増加してしまうため、症例数増加と組み入れスピードとのバランスが問題
- 対策案2：悪化した場合にはレスキューとして既存薬または新薬を投与できるようにする
  - 対策案2に対する懸念点
    - ✓新薬群で悪化した症例に再び新薬を投与することに意味はないのではないか
    - ✓新薬群とプラセボ群でレスキュー治療の取り扱いを変更すると、盲検性が崩れるのではないか

割付比を変更した場合の必要症例数

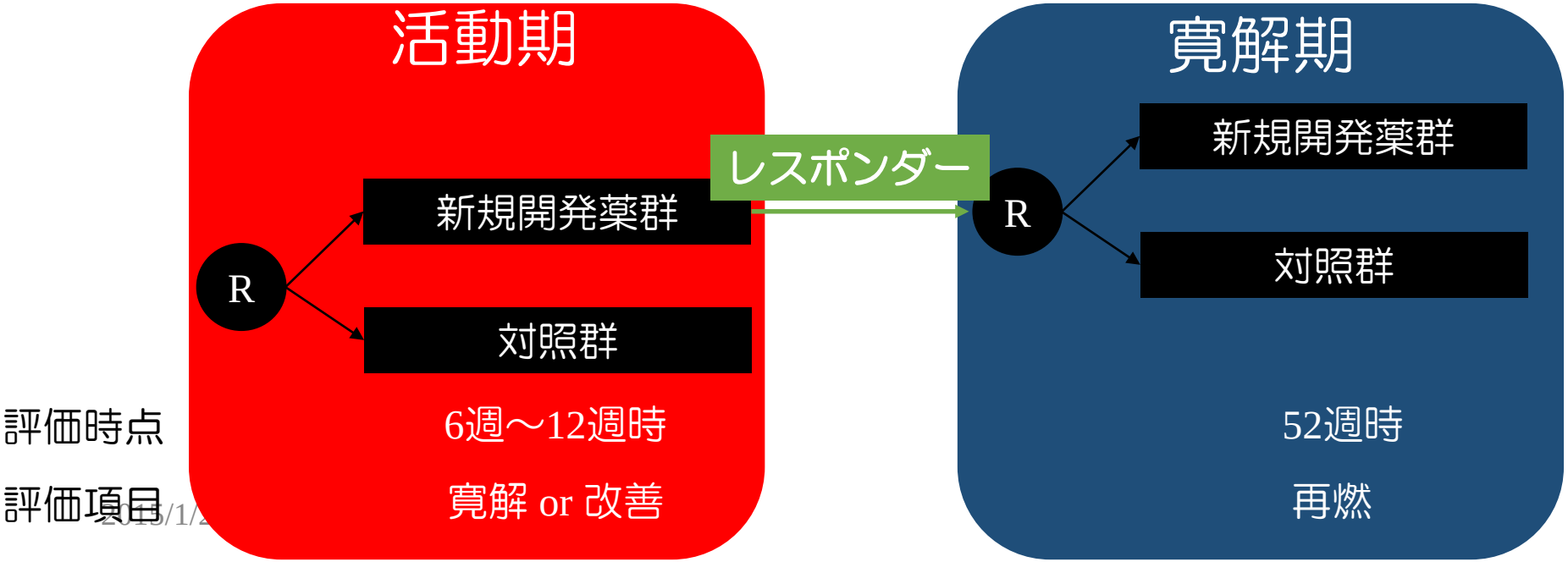
- 活動期における有効性を検証するための試験を想定
  - 有意水準両側5%、検出力80%

新薬群の8週時期待寛解率	割付比（新薬群：対照群）	群間差（新薬群－プラセボ群）		
		10%	20%	30%
30%	1:1	588（294, 294）	124（62, 62）	44（22, 22）
	2:1	672（448, 224）	147（98, 49）	51（34, 17）
	3:1	800（600, 200）	176（132, 44）	64（48, 16）
50%	1:1	776（388, 388）	186（93, 93）	78（39, 39）
	2:1	876（584, 292）	213（142, 71）	90（60, 30）
	3:1	1036（777, 259）	252（189, 63）	108（81, 27）

2群を合計した症例数（新薬群の症例数、プラセボ群の症例数）

活動期の患者を寛解期に継続して組み入れる試験での問題点

- 活動期において新薬群に割りつけられた症例のうちレスポンダーであった症例が寛解期に移行し、再ランダム化される試験デザイン
- 活動期でのレスポンダー率が低い場合に寛解期の症例数が不足してしまう問題が生じる



対策案とその懸念点

- 対策案1：レスポンダーの判定時点を1時点ではなく、複数時点にする
  - 例えば、活動期の主要評価時点を8週とした場合に、レスポンダー判定時点として8週に加えて10週、12週も許容
  - 対策案1に対する懸念点
    - ✓ 主要評価時点を超えてのプラセボ/対照薬投与は受け入れられるのか
    - ✓ 主要評価時点以上でのレスポンダー判定は臨床現場での意思決定時点と合っているのか
    - ✓ レスポンダーとなった時点が異なる症例を同一の集団として評価してよいのか
- 対策案2：対照群であった症例に対して新薬を再投与し、レスポンダーとなった場合には寛解期に移行
  - 対策案2に対する懸念点
    - ✓ 対照群にのみ新薬を投与することになり、盲検化が崩れないだろうか
- 対策案3：全例に新薬を投与する活動期の非盲検非対照試験を別に実施し、その試験でレスポンダーとなった症例を寛解期に組み入れる

最後に

- 基本的にはこれまで通り、活動期と寛解期のいずれでも使用が想定される薬剤では、活動期と寛解期においてそれぞれ有効性を検証する臨床開発を推奨
- しかし、ケースによっては従来の開発が難しい場合や適さない場合があるため、合理的な理由があれば、一方の病期のみでの開発についても検討
- 一方の病期のみでの開発が許容される条件についてはまだ明確にできる状況ではなく、今後、産官学で個々のケースごとに議論したい