abbvie

Session 3
新たな開発戦略の工夫（国際共同試験など）開発者側の意見

アッヴィ合同会社
開発本部 臨床統括部
小澤 盛夫

IBD Workshop
04 Feb 2015

abbvie

ヒュミラ（消化器領域）の開発戦略

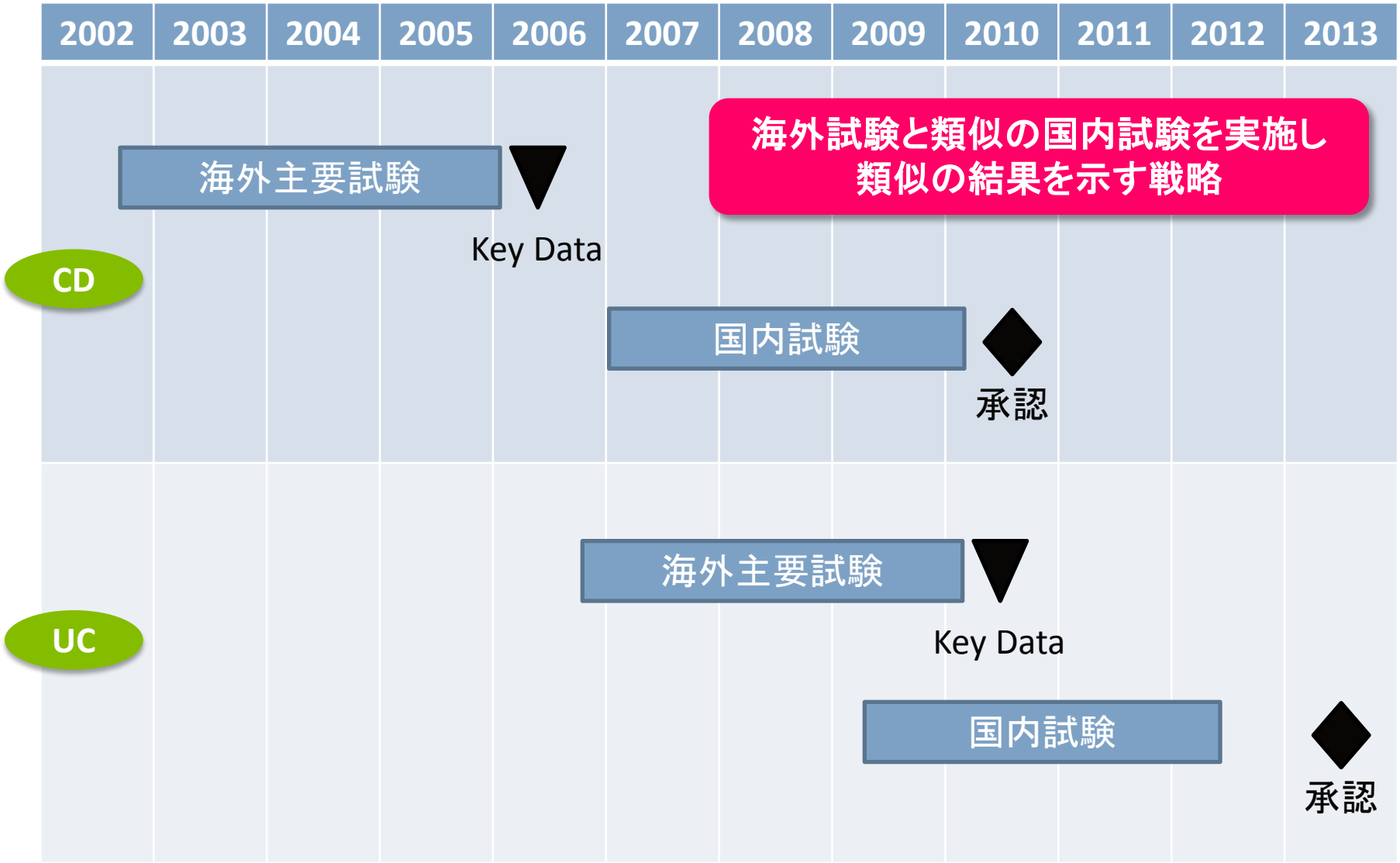
Strategy of Humira-Gastro Development

日本でIBD領域の新薬を開発する際の問題点

対象となる患者が少ない

- 国内臨床試験だけで有効性の検証ができない
- 海外データを利用
  a. 国際共同治験を実施し，一貫性を示す
  b. ブリッジング試験を実施し，海外データを外挿する
  c. 海外試験と類似した国内試験を実施し，類似した結果を示す

これまでのヒュミラの開発戦略



現在のヒュミラの開発戦略

2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019

国際共同治験を実施し
一貫性を示す戦略

UC

高用量による寛解導入/維持　国際共同治験

小児患者での寛解導入/維持　国際共同治験

abbvie

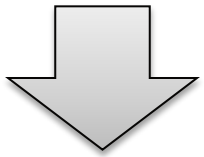
国際共同治験を実施する上での困難

Challenges on Global Study

国際共同治験を実施する上での困難

選択基準に規定する免疫調節薬の使用量

- 既存治療に効果不十分な患者を選択するため，使用しているステロイドや免疫調節薬の用量の下限を設定
- AZA，6-MPは日本人では代謝酵素活性が低い場合が多いため，海外より使用量が少ない



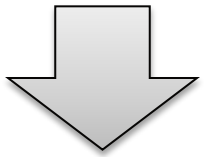
日本人向けにAZA，6-MP用量の下限値を変更
（Globalプロトコールを改訂 ）

	Globalの基準	日本人用の基準
AZA	1.5 mg/kg 日	1.0 mg/kg 日
6-MP	1.0 mg/kg 日	0.6 mg/kg 日

国際共同治験を実施する上での困難

日本独自の併用制限療法，併用禁止療法

- 海外で使用頻度の低い併用療法はプロトコールに規定がない
- 経腸栄養剤（主にCD），白血球除去療法，ATM療法（UC）など



日本向けに併用制限療法，併用禁止薬を追加
（Globalプロトコールを改訂 ）

国際共同治験を実施する上での困難

各種Venderの利用

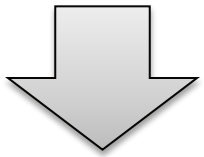
- 内視鏡動画の中央判定のための録画装置，回線の確保
- Central Laboが海外にあるためスクリーニングに時間がかかる
- 電子日誌機器の不具合，入力ミス，入力もれの発生
- 時差

- 内視鏡：事前の準備を迅速に。Back up手順の準備
- Central Labo：時間がかかる項目の手順変更を検討中
- 電子日誌： Back up機の準備。CRC/被験者指導を徹底
- モニターの英語力向上
- 日本向けヘルプデスクの設置

国際共同治験を実施する上での困難

遺伝子検査など本来の目的以外のオプション項目

- 一部の医療機関では遺伝子検査の実施を拒否
- IRB審議そのものを拒否された医療機関もあり
- 逸脱のリスクUP



- **実施を拒否された医療機関ではオプション検査は実施しない**
- **IRB審議を拒否された医療機関は依頼を断念**

abbvie

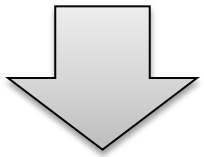
小児試験を実施する上での困難

Challenges on Pediatric Study

小児試験を実施する上での困難

小児UCは成人に比べて病勢が強い

- 2～3週間のスクリーニング期間を待てない
- 症状が激しい患者は参加が難しい
- Central Laboが海外にあるためスクリーニングに時間がかかる（脱落リスクUP）

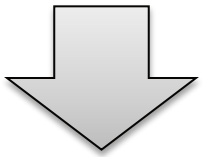


Central Labo：時間がかかる項目の手順変更を検討中

小児試験を実施する上での困難

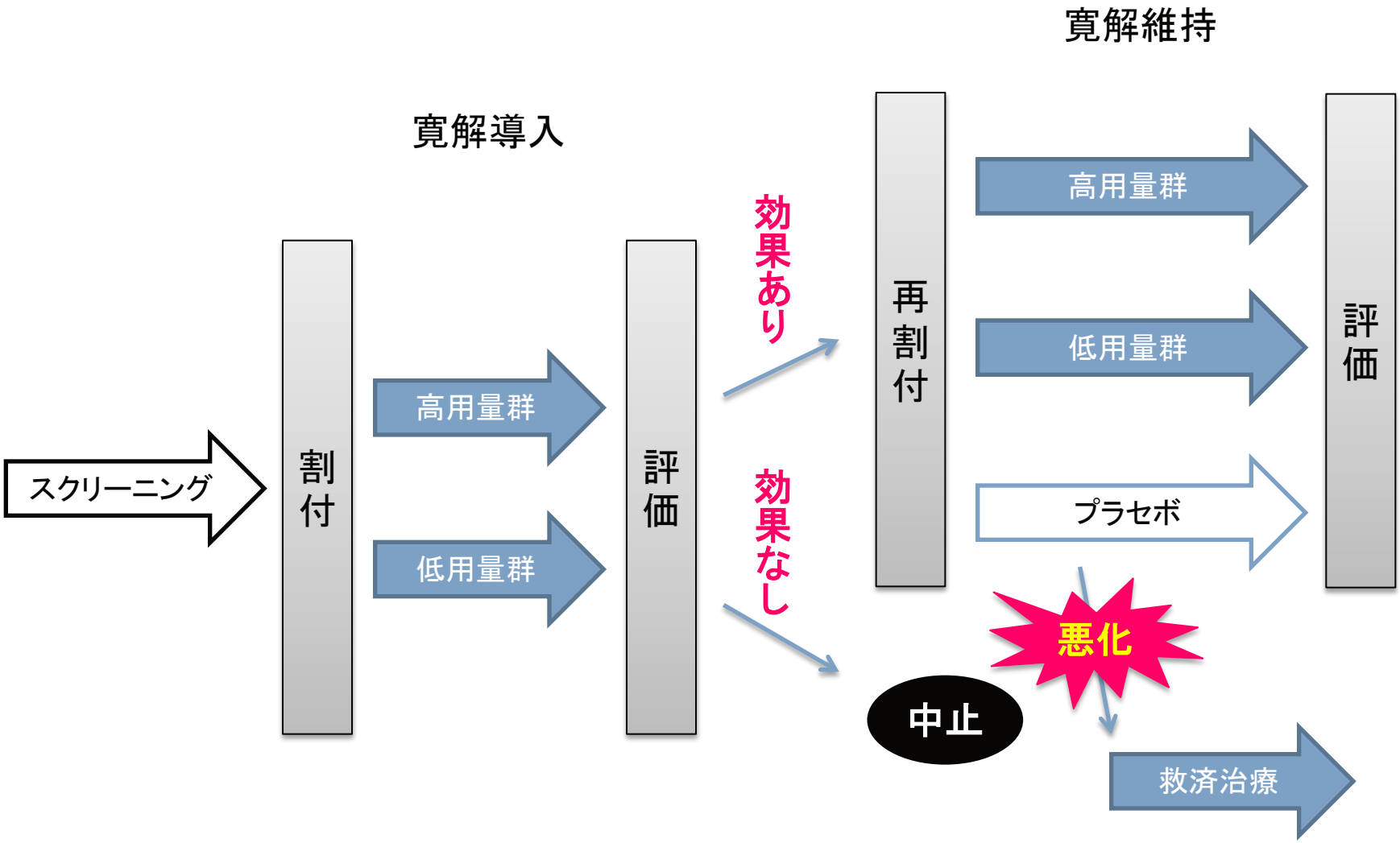
プラセボ群の設定

- 活動期の患者へのプラセボ投与は倫理的でない
- 代替となる外部比較データがなければ設定もやむを得ない
- 同意取得が困難



- **規制当局との相談の結果，維持期についてはプラセボ群を設定**
- **プラセボ群に割付けられる確率をできるだけ低く設定（高用量群：低用量群：プラセボ群の割合は2:2:1）**
- **悪化に備えて救済治療オプションの提供**

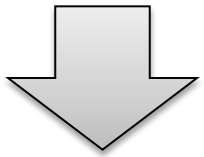
小児試験デザイン概略


寛解維持
寛解導入
スクリーニング
割付
高用量群
低用量群
評価
効果あり
効果なし
再割付
高用量群
低用量群
プラセボ
評価
悪化
中止
救済治療

小児試験を実施する上での困難

成人に比べて実施可能な医療機関が限られる

- Bioの対象となる小児患者（4～17歳）が少ない
- Bio投与経験が成人ほど多くない
- 小児IBDでは初の国際共同治験



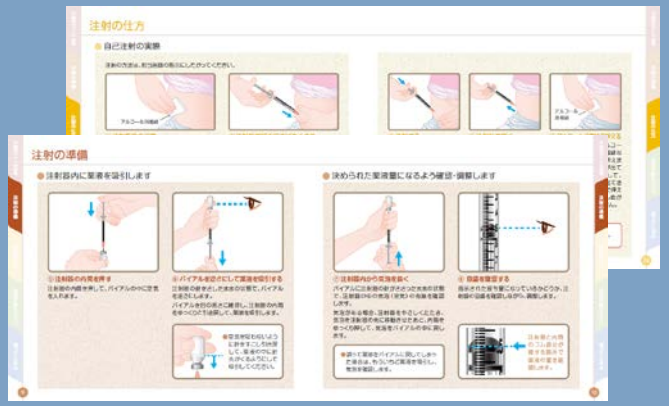
- **小児科に加えて一部成人の医療機関/医師も選定**

小児試験を実施する上での困難

成人に比べて自己注射が困難

- 体重換算用量（バイアルを使用）のため，用量を自分で調整する必要がある
- 患者自身も両親も自己注射の経験がない
- 思春期の患者では母親に注射されるのは恥ずかしい

- 体重別の用量換算表の提供
- 自己注射ガイドブックの提供
- 自己注射指導を十分に



abbvie