PMDA Workshop in Tokyo
Feb 4, 2015

新薬開発のスピードアップのための試験デザイン
―臨床現場からの意見―

防衛医科大学校

穂苅量太

炎症性腸疾患の臨床試験の特性と問題点

- プラセボ効果が高い
- 活動性を正しく評価できるBIOMARKERがなく、いまだに臨床症状をパラメーターの主役。
- CD小腸病変など臨床症状に乏しい病型には、画像検査が望まれるが一般に普及していない。
- 寛解・再燃を繰り返すため、寛解導入・維持別個の検討が必要。
- 患者さんがすでにいくつかの治療を施されていることが多い
- 手術後の患者、器質障害を有する患者の存在
- 抗TNF-ALPHA製剤のような、極めて強力な薬剤の存在
- 本邦ならではの医療費自己負担の特性

CONTENTS

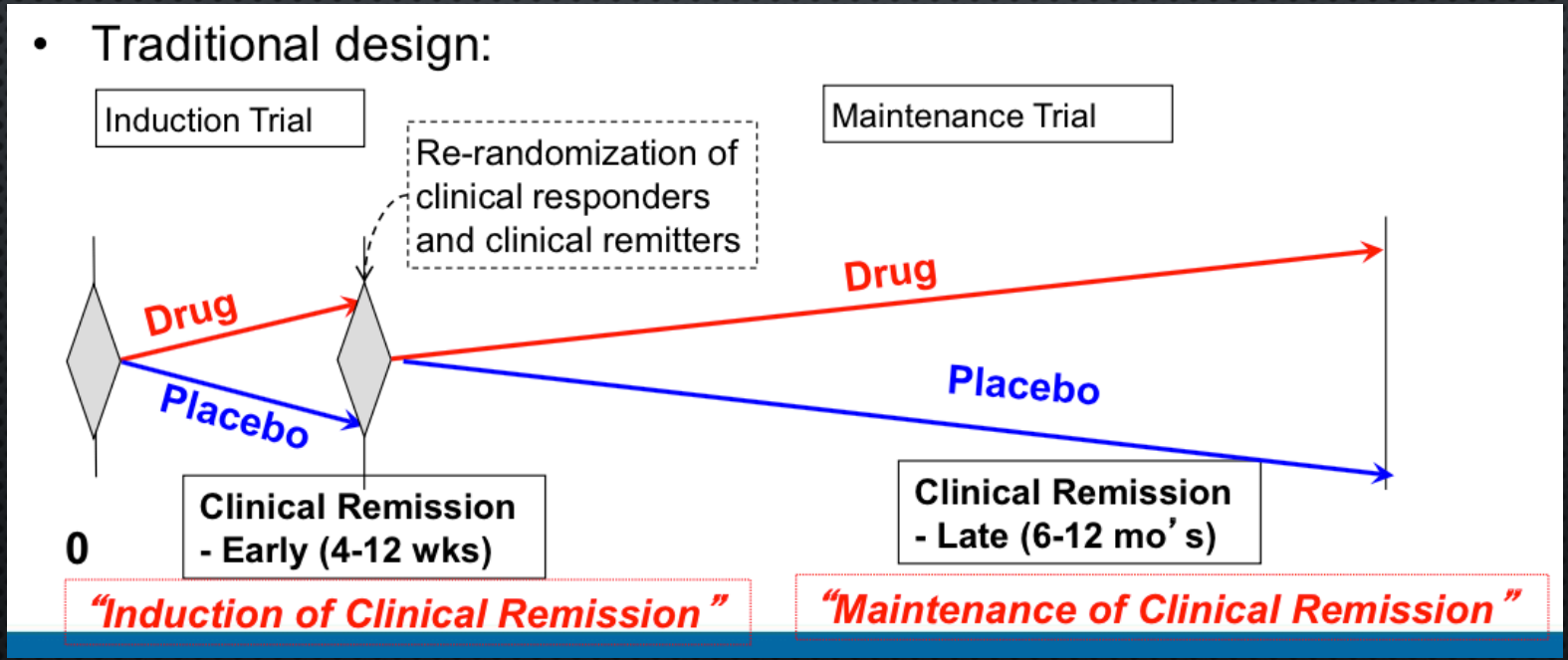
- １）寛解導入又は維持のいずれか一方のみにターゲットを絞った開発はありうるか。また、そのような薬剤の臨床的位置づけや意義。
- ２）近年開発が進んでいる低分子化合物について、現在の主流である抗TNF製剤と比べた臨床的位置づけ
- ３）低分子化合物の治験にあたって想定される問題点
- ４）寛解維持試験の評価方法について、新たな評価方法の提案（TIME-TO-EVENTの評価）

1. 寛解導入又は維持のいずれか一方のみにターゲットを絞った開発はありうるか。

試験デザイン

- 寛解導入と寛解維持の同時試験
- 寛解導入のみ
- 寛解維持のみ

寛解導入・維持の同時試験の古典的デザイン

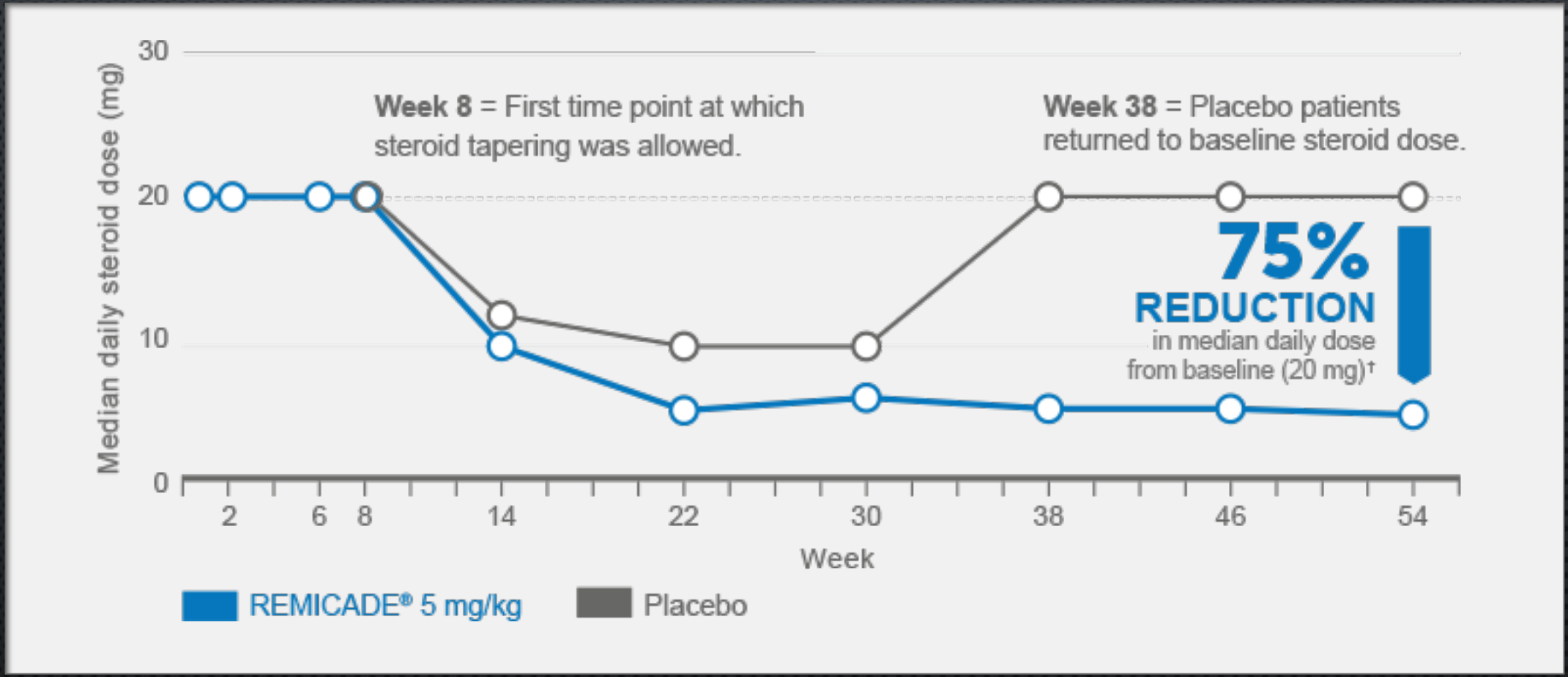


寛解導入と寛解維持同時試験の代表格

- ACT 1/ 2 (Active ulcerative colitis trial)

・Precise 1 (certolizumab for Crohn)

- ACT 1/ 2 (Active ulcerative colitis trial)



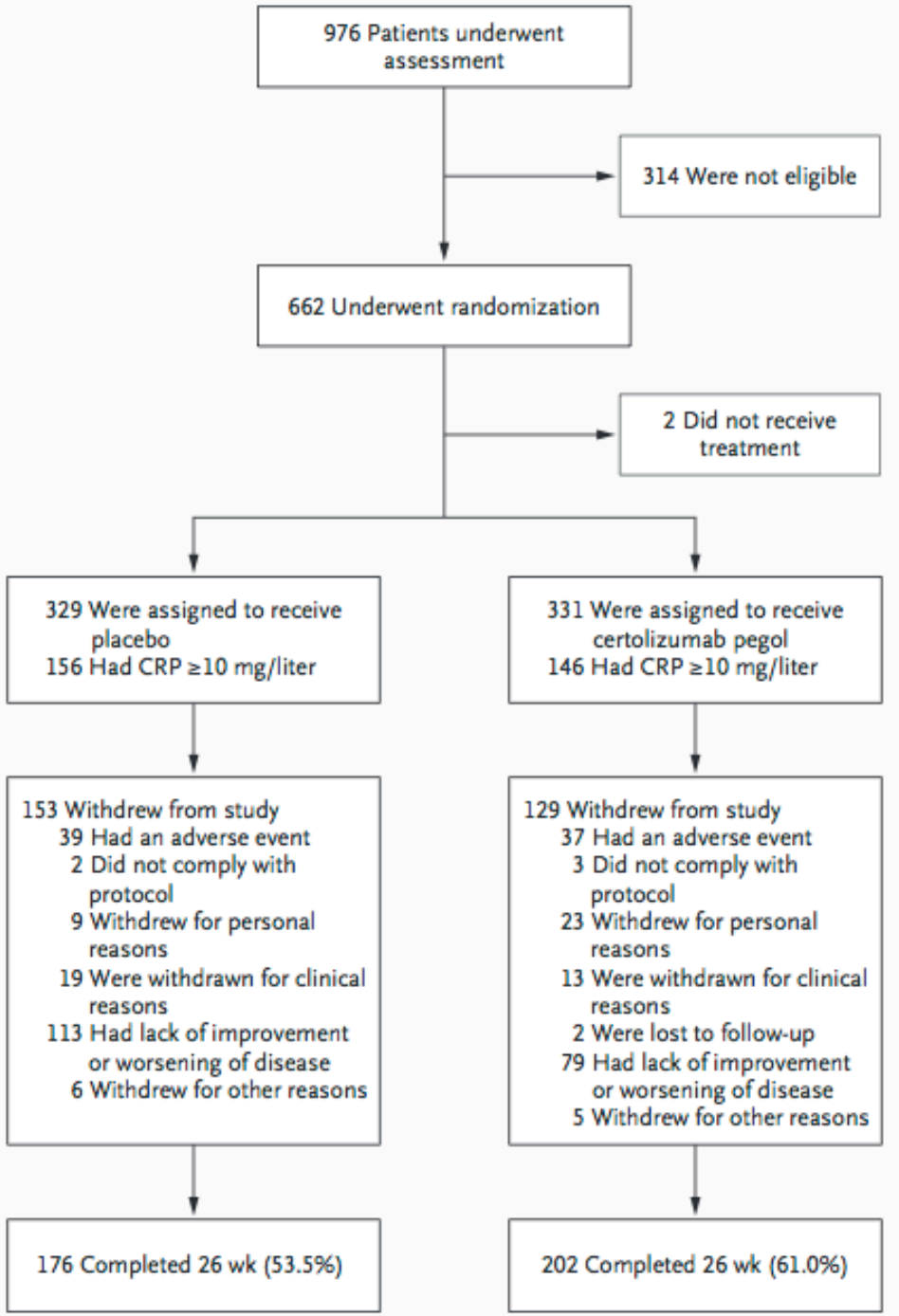
Re-randomizationなし

既存治療に無効な中等症・重症の寛解導入

慢性持続型かどうかは問わない

Precise 1 (certolizumab for Crohn)

withdraw



問題点

- 維持のコントロール群数が足りない危険
- 導入で効果がなくても維持の長期試験を続ける同意（２４～５４週間プラセボ）
- 導入試験の結果次第で維持のサンプルサイズが左右

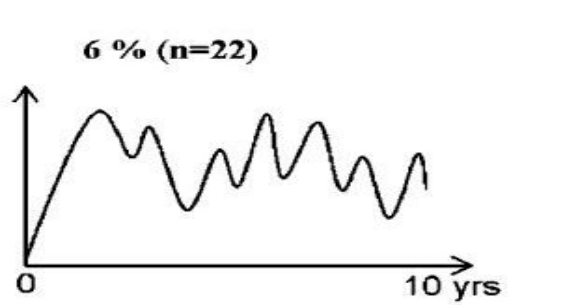
- そもそも潰瘍性大腸炎で寛解導入→寛解維持を全例行う必要があるか？
- 全て慢性持続型であるかのような前提で良いのか？

（コントロール群に初回発作型が混ざる問題）

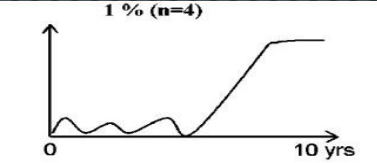
臨床経過による分類とその頻度

問題になるのは
慢性持続型や瀕回の再燃をきたす再燃寛解型の寛解維持薬

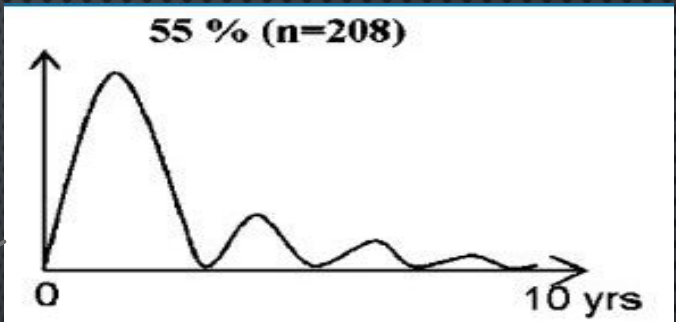
潰瘍性大腸炎はon / offの病気
一旦、鎮火すれば治療もトーンダウンできることがほとんど



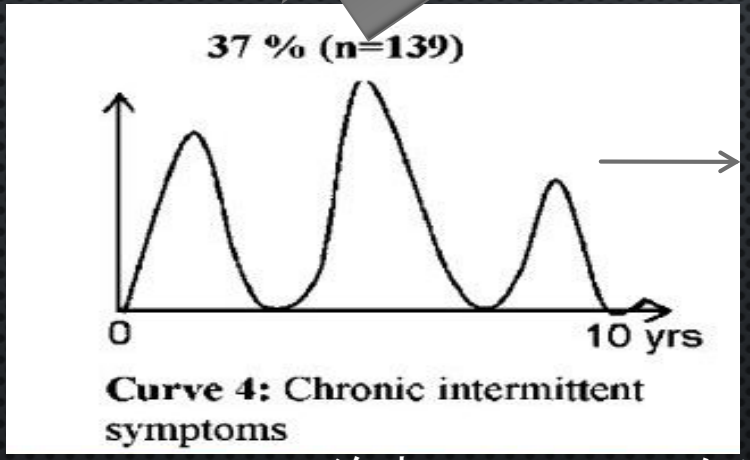
Curve 3: Chronic continuous symptoms



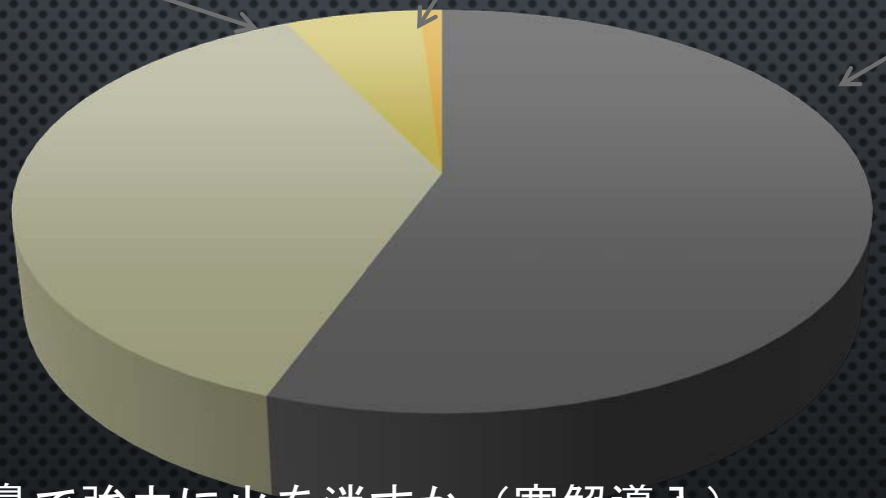
Curve 2: Increase in the severity of intestinal symptoms after initial low activity



Curve1: Remission or mild severity of intestinal symptoms after initial high activity



Curve 4: Chronic intermittent symptoms



治療strategy: いかに出鼻で強力に火を消すか（寛解導入）
いかに安全に維持するか（寛解維持）

(寛解導入に使う強い治療を漫然と誰にでも使う必要は無い
しかし、寛解維持に必要な薬の量は個人差がある）

再燃のlow risk者には
薬剤減量のメリットを考える必要がある！

寛解導入ONLYの代表格

- CLASSIC1（Clinical assessment of Adalimmab safty and efficacy studied as Induction therapy)
- GAIN (Gauging Adalim mab efficacy in Infliximab nonresponders)

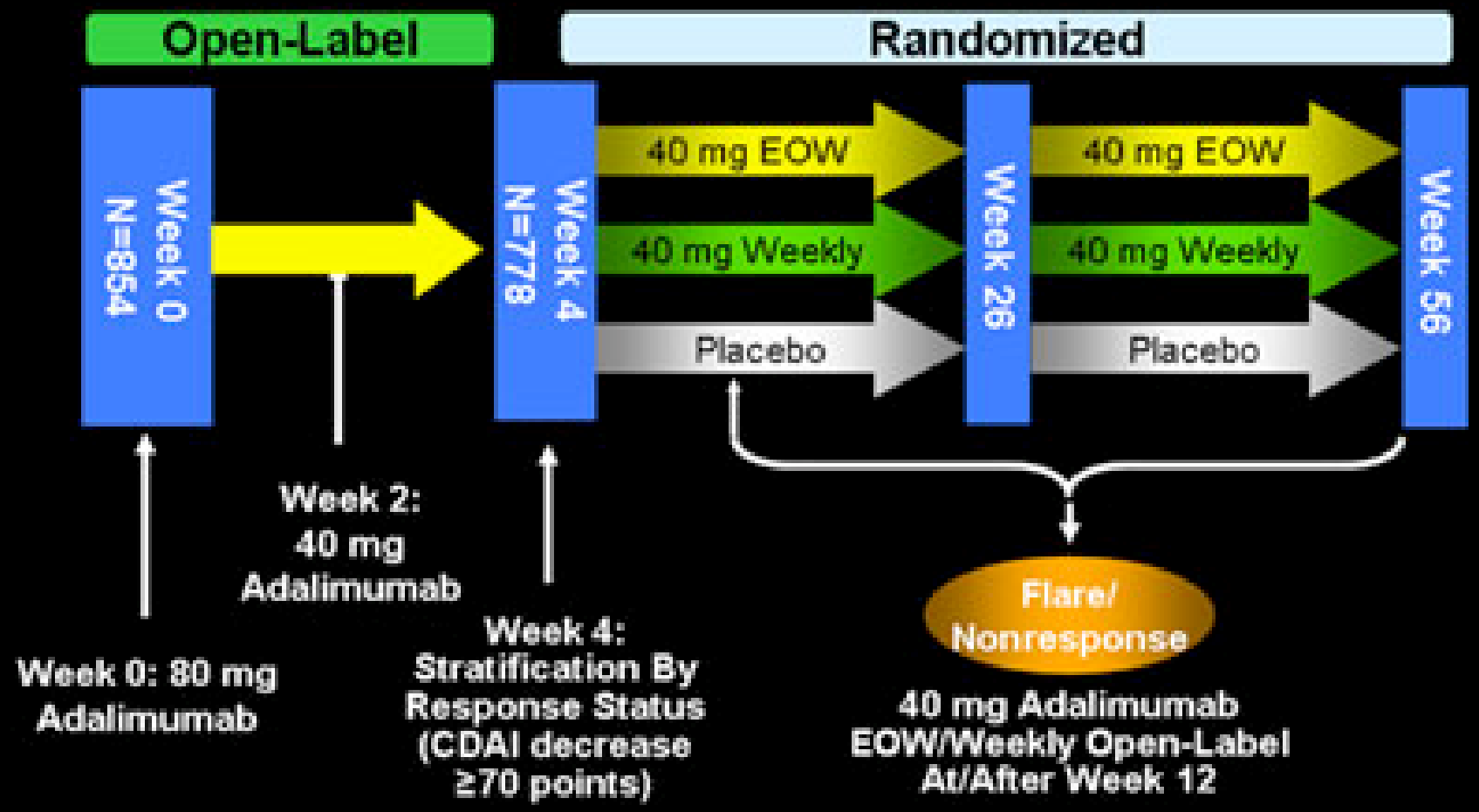
問題点

- PRIMARY ENDPOINTの時期設定が困難（プラセボとの差異）
- 導入試験だけでBIOLOGICS使用は患者同意が困難
- 維持投与の適正な量設定情報を得られない

維持試験ONLYの代表格

- ACCENT1 （A Crohns disease cinical trial Evaluating Infliximab in a new long term treatment)
- CHARM （Crohn trial of the Adalimmab for remission maintenance)
- PRECISE2 (Pegylated antibody fragment Evaluation in Crohn disease safty and Efficacy)

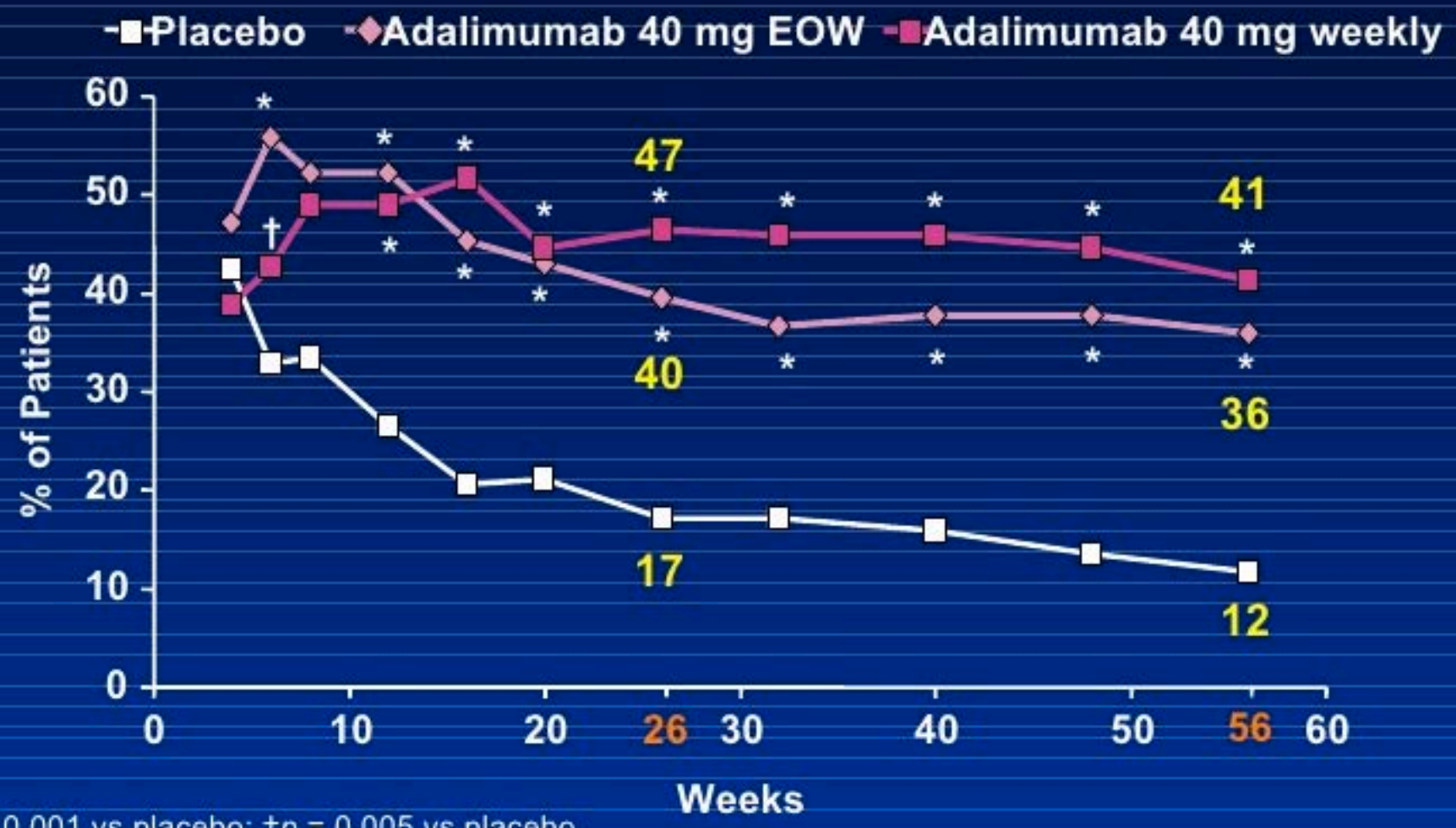
Adalimumab Maintenance: CHARM Study Design



Colombel et al. *Gastroenterology*. 2006;131:950. DDW late-breaking abstract.

CHARM: Clinical Remission of CD Over Time With Adalimumab

Randomized Responders (n = 499)



*$p < 0.001$ vs placebo; †$p = 0.005$ vs placebo.
EOW = every other week; remission = CDAI < 150.
Colombel JF, et al. DDW 2006, Abstract 686d.

問題点

- OPEN LABELの寛解導入から十分なWASH OUTの時間が必要(CONTROL群に影響が残存）
- TINE TO POINT 解析とするか、ある時間ポイントで解析するか（従来方法）

２）近年開発が進んでいる低分子化合物について、現在の主流である抗TNF製剤と比べた臨床的位置づけ

- 利点
- ：合成・量産により低コスト
- ：BIOLOGICSに見られる中和抗体出現によるトラフ低下がない

JANUS KINASE (JAK)阻害剤　（TOFACITINIB）

- すでに関節リウマチで承認
- JAK1とJAK3を阻害し、IL2Rファミリーのサイトカインと IL6ファミリー（IL12やIL23を含む）のサイトカインを阻害する。→様々な効果
- 中等症から重症の潰瘍性大腸炎で行われた海外のフェーズ２試験では８週後の改善効果はプラセボ４２％に対し、0.5MG、3MG、１０MG、１５MG内服群でそれぞれ32%, ４８％、６１％、７８％と容量依存的に増加した。
- クローン病では効果を認めなかった。

潰瘍性大腸炎における新薬のニーズ

・寛解導入：カルシニューリン阻害薬/BIO不応で急性期手術に至る症例（劇症）はそれほど多くないのでは？

- 寛解維持：カルシニューリン阻害薬寛解後の維持、BIOの２次無効など難治性慢性持続型は未だに問題では？　発癌の危険にも直結。

潰瘍性大腸炎における位置付け

寛解導入

寛解維持

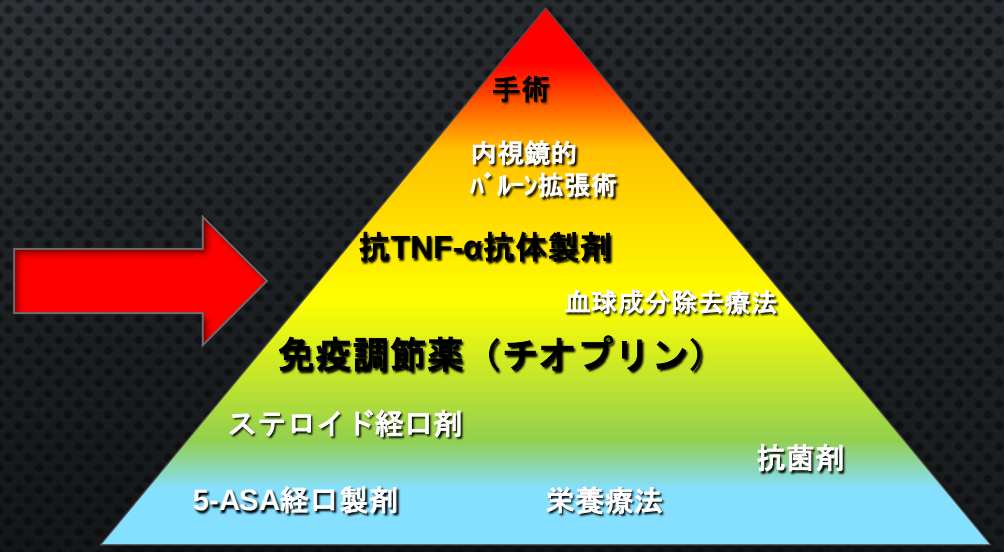
クローン病におけるニーズ

- Bioに近い（チオプリン以上）寛解導入効果があり
- 継続的な効果の発現（２次無効がない）
- チオプリンより使い勝手が良い
- 感染症・発癌・高齢者・妊婦に対する安全性もある

クローン病における位置付け

BioとIMの中間？

■クローン病における各種治療薬・治療法の位置づけ



３）低分子化合物の治験にあたって想定される問題点

・患者組み入れ（生物学的製剤の普及が進んだ本邦で薬効が劣る薬剤の開発）

・オフターゲット効果

・容量のOPTIMIZATION

患者組み入れの問題

- 潰瘍性大腸炎では立ち位置は、比較的明確で問題が少ないのでは？
- クローン病：低分子化合物は抗TNF製剤の前に使用する位置付けになると予想。

しかし、強い先行薬の存在下で効果の劣る薬の開発は困難が予想。

1. 抗TNF製剤ナイーブの患者がすでに少なく、組入れに難渋するのでは？

2. より強い薬（抗TNF製剤）がすでに認可され、少額の自己負担で使えるのに、プラセボ群にあたるRISKをおってまで治験に参加する患者は少ないのでは？

→ Bio 2次無効も　ターゲットになる？

４）寛解維持試験の評価方法について、新たな評価方法の提案

- （例：TIME-TO-EVENTの評価）

TIME TO EVENT

- がんの臨床試験の主なエンドポイント
- 必ずイベントが起こる（致死的疾患）特性

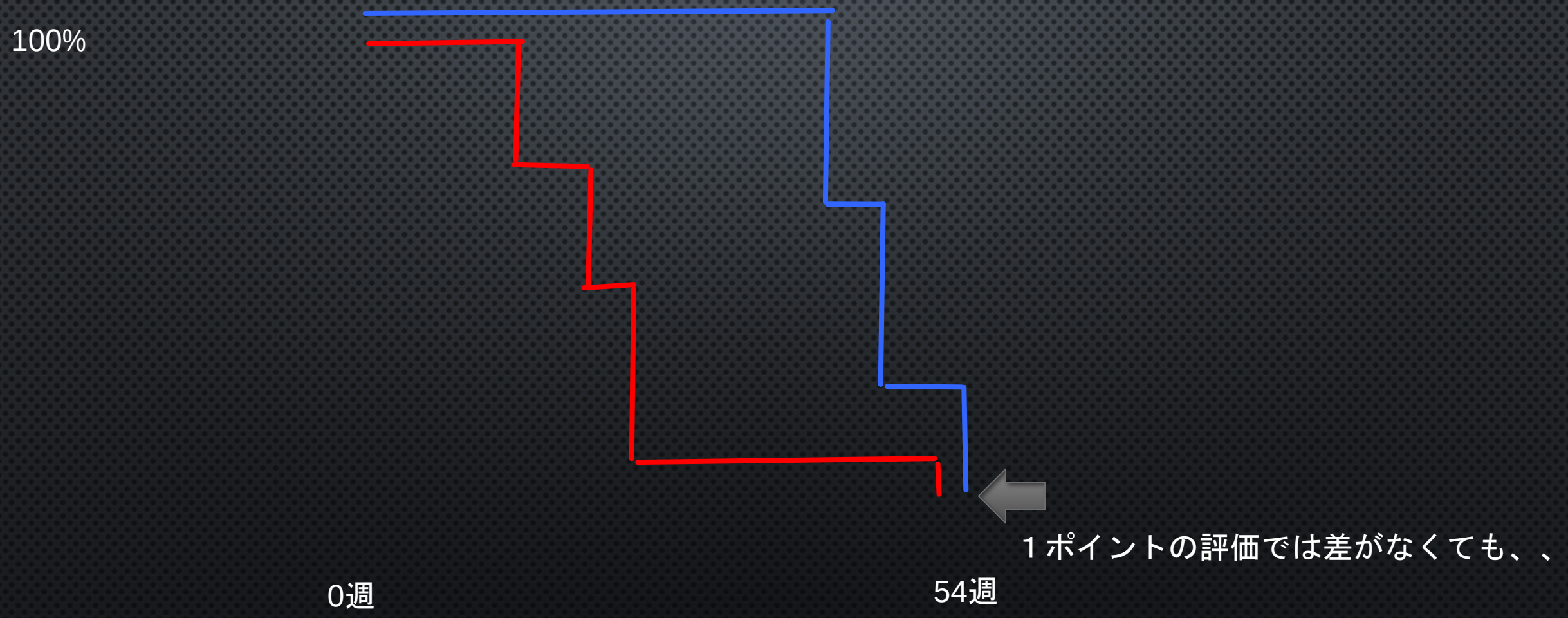
がん臨床試験でも様々なエンドポイントが提案され議論になっている

確実

- Overall survival
- Time to progression
- Progression free survival
- Time to treatment failure

時として、エンドポイントの妥当性が蒸し返されることもある

KAPLAN MEIER METHOD
-イベント発生までの期間の重み付け-



TIME TO EVENTの問題点

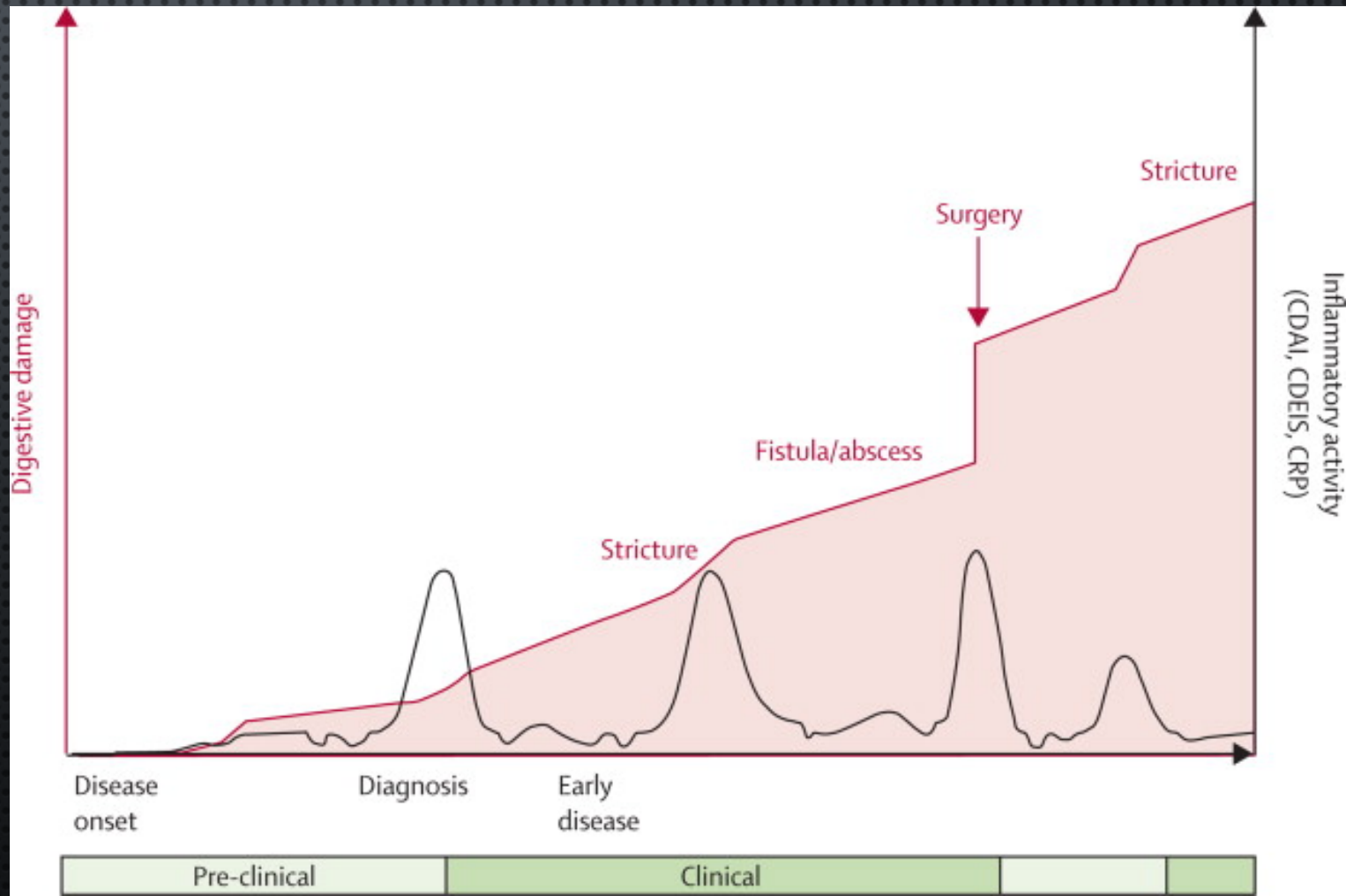
- イベントの発生率が低いと長期間の研究期間が必要
- より早く評価でき、繰り返し実施可能なエンドポイントが必要

炎症性腸疾患のTIME TO EVENTとしてのエンドポイント候補

確実

- 手術
- 入院
- 臨床的再燃
- 非臨床的再燃（内視鏡、CTなど）
- サロゲートマーカー

鋭敏



非臨床的活動性を評価するモダリティーに求められる特性

	受容性	感度	特異度	再現性	普及
通常内視鏡	△	△	◎	◎	◎
カプセル内視鏡	◎	△	○	○	△
バルーン内視鏡	×	◎	◎	○	△
MREC	◎	○	○	◎	△
CT	○	○	○	◎	◎
US	◎	?	?	?	◎

Time to eventの評価には、繰り返し実施でき再現性のあるモダリティーが必須

まとめ

- 寛解導入・維持試験デザインの問題：潰瘍性大腸炎では維持試験は独立で行うメリットがあるのではないか？（せめてRE-RANDOMIZATION)
- 低分子化合物の開発：容量設定・副作用の他にも患者組み入れに問題がでる可能性
- 新しい寛解維持試験デザインの提案：TIME TO EVENTでより鋭敏に、より迅速な開発を目指せないか。
- そのためには、低侵襲で信頼できるモダリティ、あるいは　VALIDATEされたバイオマーカーの確立も必須と考えられる。