炎症性腸疾患治療薬の臨床開発の展望 一国際開発が進む中での日本の臨床評価ー

新薬開発のスピードアップのための試験デザイン

開発者側からの意見

田辺三菱製薬株式会社 開発本部 臨床開発第三部 尾崎邦彦

内容

- 薬剤開発にあたり推奨される試験デザイン
- 開発スピードに影響を及ぼす試験デザイン上の主な項目
- 症例組入れの困難点と試験デザインへの考慮
- 開発スピードアップを目指し取り組んだ事例紹介

薬剤開発にあたり推奨される試験デザイン

【クローン病】

- ◆ 寛解導入期
 - 対象
 - ✓ 診断 少なくとも3ヶ月
 - ✓ 活動性 少なくともCDAI 220以上
 - デザイン
 - ✓ ランダム化, 二重盲検, 並行群間 比較試験
 - ✓ 寛解導入と寛解維持/再燃防止は別々な試験, あるいは同時
 - ✓ ノンレスポンダーに対するEscape procedures
 - > 対照群
 - ✓ 開発薬剤の臨床的位置付けに依存 プラセボ,標準治療(ステロイドなど) 抗TNF製剤(ステロイドや免疫調節薬に不応な重症患者)
 - > 試験期間
 - ✓ 少なくとも8週 あるいは2サイクル
- ◆ 寛解維持/再燃防止期
 - > 対象
 - ✓ 寛解に達した患者 一 寛解導入と寛解維持を組み合わせた試験の場合
 - > デザイン
 - ✓ 再ランダム化
 - ✓ プラセボコントロール試験
 - > 対照群
 - ✓ 開発薬剤の臨床的位置付けに依存 プラセボ,免疫調節薬(AZA,6-MPなど)
 - > 試験期間
 - ✓ 少なくとも12か月

潰瘍性大腸炎;以下参照

Guideline on the development of new medicinal

products for the treatment of Crohn's disease

(CPAMP/EWP/2284/99(2008)より抜粋

Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative colitis

(CPAMP/EWP/18463/2006(2008)

開発スピードに影響を及ぼす試験デザイン上の主な項目

<項目>	<影響が及ぶ内容>
試験期間・寛解導入と寛解維持 どちらかのみ (開発薬剤の位置付けに依存)・長期の安全性評価期間	評価期間
評価ポイント被験者の来院頻度	症例の組み入れ期間(患者からの同意取得)
目標症例数・試験の位置付け(探索的, 検証的)・対照薬・エンドポイント	症例の組み入れ期間(患者からの同意取得) 試験開始までの期間(治験参加施設数)
対照群・プラセボ、標準治療、実薬のみ (特にUCではプラセボ反応率の影響)	症例の組み入れ期間(患者からの同意取得)
ノンレスポンダーへの措置・レスキューアームの有無 (対象患者の重症度による)	症例の組み入れ期間(患者からの同意取得)
治験終了後の措置継続投与試験の有無(薬剤の開発段階による)	症例の組み入れ期間(患者からの同意取得)

これらを許容される範囲で工夫することで開発のスピードアップにつながると考えられる

症例組入れの困難点と試験デザインへの考慮

【症例組入れの困難点】

- 患者からの同意取得の困難さ

(考えられる要因)

- → 治験に参加するメリット
- → 治験に対するイメージ
- → 前治療薬一定とする期間
- → 評価期間中の併用薬の制限
- → 試験終了後の対応(特に,治験薬で効果が得られた患者に対して)
- **→ プラセボ投与群の設定**
- → 特定療養費制度/国民皆保険制度
- 【対策】 ・ 治験ネットワークなど,治験が実施しやすい組織づくり(産官学)
 - ・ 治験の啓発
 - ・ 薬剤の開発意義・臨床的位置付け ー 新たなメカニズム, ターゲットなど
 - ・ 継続投与試験の実施
 - レスキューアームの設定



- ◆ レミケード®のクローン病を対象とした増量試験
 - ▶ クローン病に対する承認状況

	US	EU	JPN	
	◎1998(寛解導入)	◎1999(寛解導入)	◎2002(寛解導入)	
	◎2002(寛解維持)	◎2003(寛解維持)	◎2007(寛解維持)	
	効果消失時の増量投与も	効果消失時の増量投与も	効果消失時に投与間隔短縮	
	同時期に承認	同時期に承認	を設定するも承認に至らず	
			(検証できるデザインで	
			なかったため)	
クローン病			\downarrow	
			増量試験を立案・実施	
			◎2011.8(増量)	
	◎2006(小児)	◎2007(小児)	2011より小児に対する	
	(1.70)	(1,20)	開発を開始	

▶ レミケード®のクローン病の増量に対する開発時期(国内)
寛解維持の適応承認から約1年後 → 海外との用量差異の早期解消が必要

10mg/kg増量の用法・用量を得るために考えられる試験デザイン

- 5mg/kgに対する10mg/kgの増量効果を明確に示す試験成績が必要
- 5mg/kg 8週間隔投与で効果減弱した患者に対し、効果が得られる用法・用量を確立することが必要であり、それを確認するための試験デザイン



▶ 本剤5mg/kgの効果減弱例を対象に、5mg/kg継続投与群と10mg/kg増量群を 比較することが、最も直接的に評価し得る方法

【懸念点】

- クローン病は希少疾患であり患者数は少ない.
- ▶ 本剤5mg/kgの8週間隔投与で効果減弱する患者数はさらに少なくなる.
- ▶ 本剤5mg/kgの8週間隔投与では効果が維持されない患者に、そのまま 継続投与した結果、徐々に効果が減弱し、原疾患が悪化するリスク有り。

試験デザイン立案時に工夫したポイント

- ◆ 比較対照群の設定
 - 対照群を設定しない.
 臨床的に意義のあるエンドポイントを
 達成基準として増量効果を確認.
- ◆ エンドポイントの設定
 - 効果減弱例に対する臨床的に意義ある 効果の大きさを海外試験結果より策定。
- ◆ 試験対象患者(効果減弱例)の選定
 - ▶ 市販薬を使用し効果減弱した症例を対象

目標症例数の軽減 ↓ 症例組み入れ期間短縮

患者からの同意取得 ↓ 症例組み入れ期間短縮

エンドポイントの設定(増量効果の判定基準)

- ◆ 効果減弱と判定された被験者にレミケードを増量投与(10mg/kg)した際の臨床的に 意義のある効果の大きさを策定する必要あり
 - ➤ 海外で実施された検証的試験(ACCENT I)の結果から策定したエンドポイントを 国内増量試験の臨床的に意義を示す基準として設定
 - ✓ ACCENT I 試験で5mg/kg 8週投与間隔の効果減弱例にepisodic投与(10mg/kg) した8週後のCDAI変化量(中央値)とした
 - ✓ 臨床的に意義のある効果が維持することも確認する

試験対象患者の選定(市販薬使用例とすること)

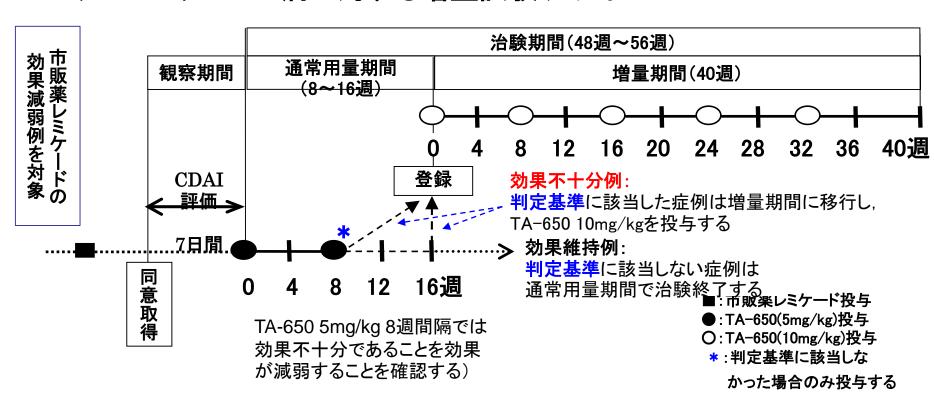
効果減弱例をエントリーする場合の実施可能性を調査:

- ◆ レミケード未投与例を対象とし、試験期間中に効果減弱を確認し、登録する場合
 - ▶ 効果減弱が問題となる難治例の多くは既にレミケード治療を受けている
 - ▶ 発症初期の重症度が進んでいない患者に対象を広げても、 早期からレミケードを使用することになり、効果減弱する可能性が低い。
 - ⇒ 症例登録期間が長期化し、海外との用量差異の早期解消は困難
- ◆ レミケード投与例を対象とし、既に効果減弱した症例を登録する場合 維持療法を受けているにもかかわらず、効果減弱する症例を早期に、かつ確実に 試験対象例として集積が可能となる

市販薬を投与しているにもかかわらず効果減弱する患者を対象とした試験デザインを立案

実際に効果減弱で治療に難渋している患者であり、目指す用法用量の変更の対象患者に合致

レミケードのクローン病に対する増量試験デザイン



組入れ症例数:39例(増量投与例として)

実施施設:9施設

試験開始:2008/12 試験完了:2010/7

まとめ

- クローン病および潰瘍性大腸炎の薬剤開発にあたり,試験デザイン等に関し, ガイドラインで推奨されている.
- 試験デザインで設定する項目は、開発スピード、主に症例の組み入れ期間に 影響が及ぶものが多い。
- レミケードのクローン病を対象とした増量試験では、開発のスピードアップを目指し、 対象患者の選定、比較対照群、エンドポイントを工夫し実施した.
- 承認取得する上で許容される範囲で、試験デザインを工夫することは、 開発のスピードアップにつながると考えられる. そのため、試験デザイン立案時の熟考が重要である.