

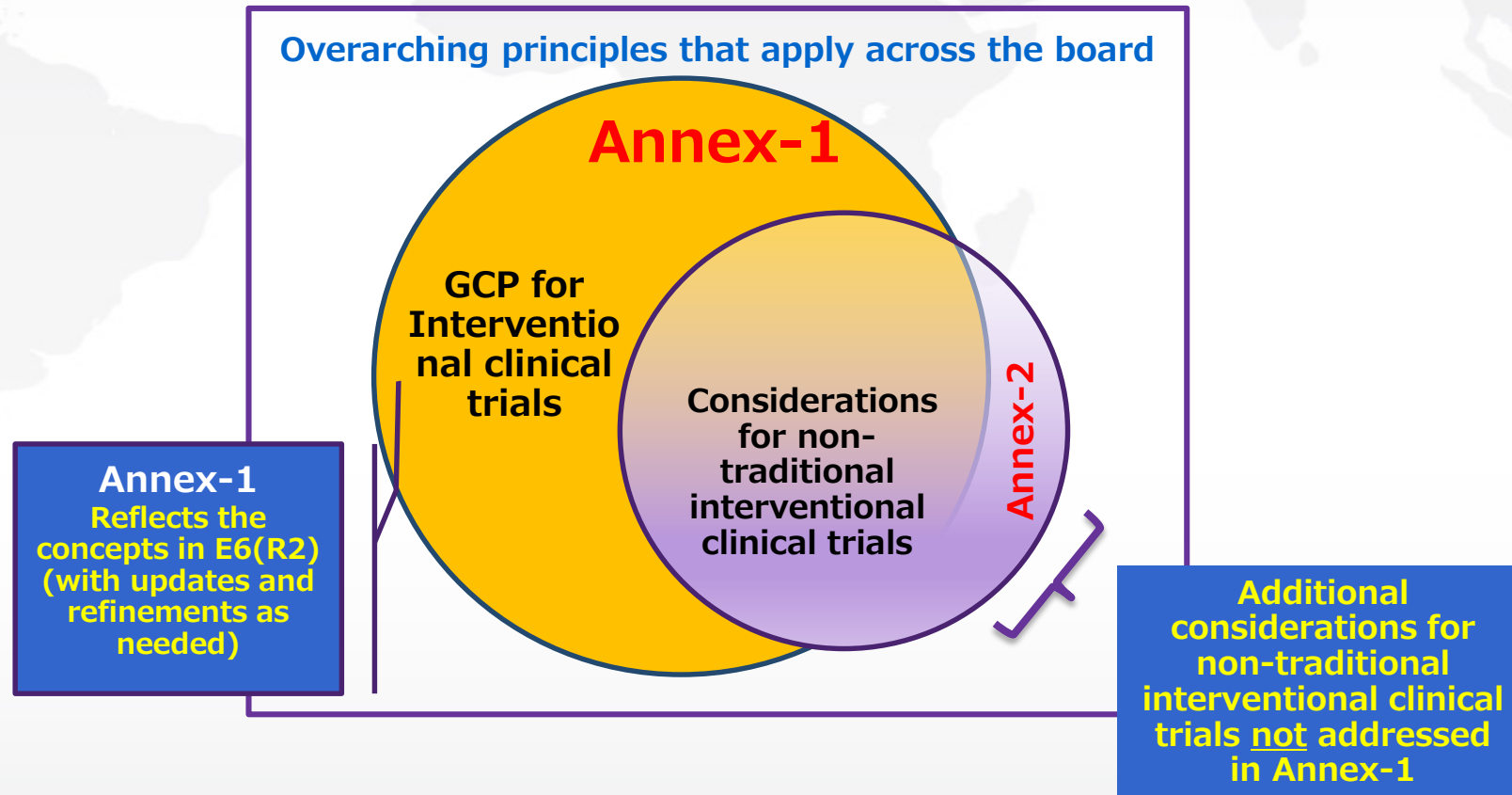
GCPリノベーションセミナー
－ICH最新動向とICH E6 (R3) 概要説明－

Non-Traditional Interventional Clinical Trials

2020年12月17日
東京コンファレンスセンター・品川

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会
青柳 充顕

Conceptual Representation of the Approach to ICH E6(R3)



Annex 1 and Annex 2

- **Annex 1 – Interventional Clinical Trials**

- Considers principles as they relate to the use of unapproved or approved drugs in a controlled setting with prospective allocation of treatment to participants and collection of trial data

- **Annex 2 – Additional Considerations for Non-traditional Interventional Clinical Trials**

- Considers principles as they relate to the use of non-traditional clinical trial designs such as **pragmatic clinical trials** and **decentralized clinical trials**, as well as **those trials that incorporate real world data sources**

本日の内容

1. Decentralized clinical trials

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会2019年度TF3 報告書
「医療機関への来院に依存しない臨床試験手法の導入及び活用に向けた検討」を参照
<http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/dct.html>

2. Pragmatic clinical trials

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会2017年度TF5 報告書
「Pragmatic Trialsのススメ」を参照
http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/pragmatic_trial_final_2.pdf

3. Those trials that incorporate real-world data sources

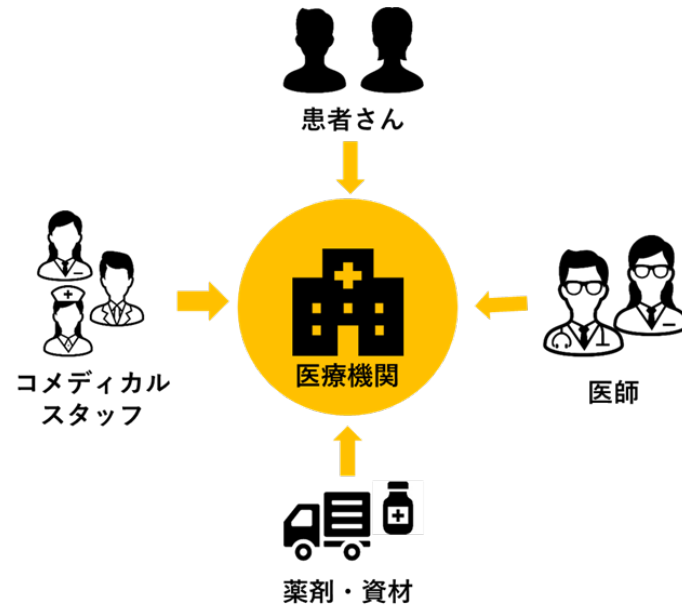
日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 2019年度TF2 報告書
「リアルワールドデータを承認申請へ～活用促進のための提言～」を参照
http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/bd_rwd.html

本日の内容

1. Decentralized clinical trials
2. Pragmatic clinical trials
3. Those trials that incorporate real-world data sources

Decentralized clinical trial (DCT) : 来院に依存しない臨床試験

従来の臨床試験 (医療機関中心)



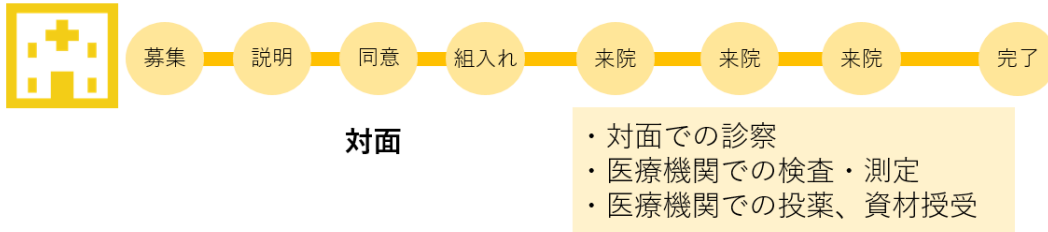
来院に依存しない臨床試験 (患者中心)



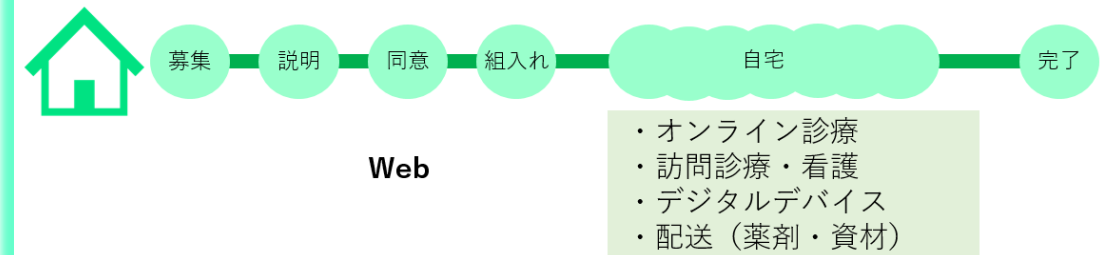
- Decentralized Clinical Trial (分散化臨床試験、DCT)
- Virtual Clinical Trial (バーチャル臨床試験)
- Web-based Clinical Trial (ウェブ上の臨床試験)
- Site-less Clinical Trial (実施医療機関が無い臨床試験)
- Location Flexible Clinical Trial (場所に柔軟な臨床試験)
- Home-based Clinical Trial (自宅での臨床試験)
- Remote Clinical Trial (遠隔臨床試験)

来院と自宅での診察・評価を組み合わせるケースもある

【従来の臨床試験】



【医療機関の来院に依存しない臨床試験】



Decentralized clinical trialsの背景

－患者さんが抱える課題とテクノロジーの発展－

1. 臨床試験に参加する上での「距離的」「時間的」課題

➤ 米国調査 ¹

- 医療機関の立地が重要と回答 60%

➤ 日本調査 ²

- 拘束時間の負担 23.4%（1位），通院の負担 22.3%（2位）

2. テクノロジーの発展と活用

➤ オンライン診療：遠隔での診察・治療

➤ IoT機器の発展：場所や時間に依存せず健康情報の収集

3. 新薬開発コストの高騰 ³

➤ 新薬開発コストは約26億米ドル（うち、3分の2以上が臨床試験段階）。

➤ 被験者登録が遅れると製薬会社の収入は1日あたり最大800万米ドル失われる可能性。

➤ 被験者の約40%は途中脱落。

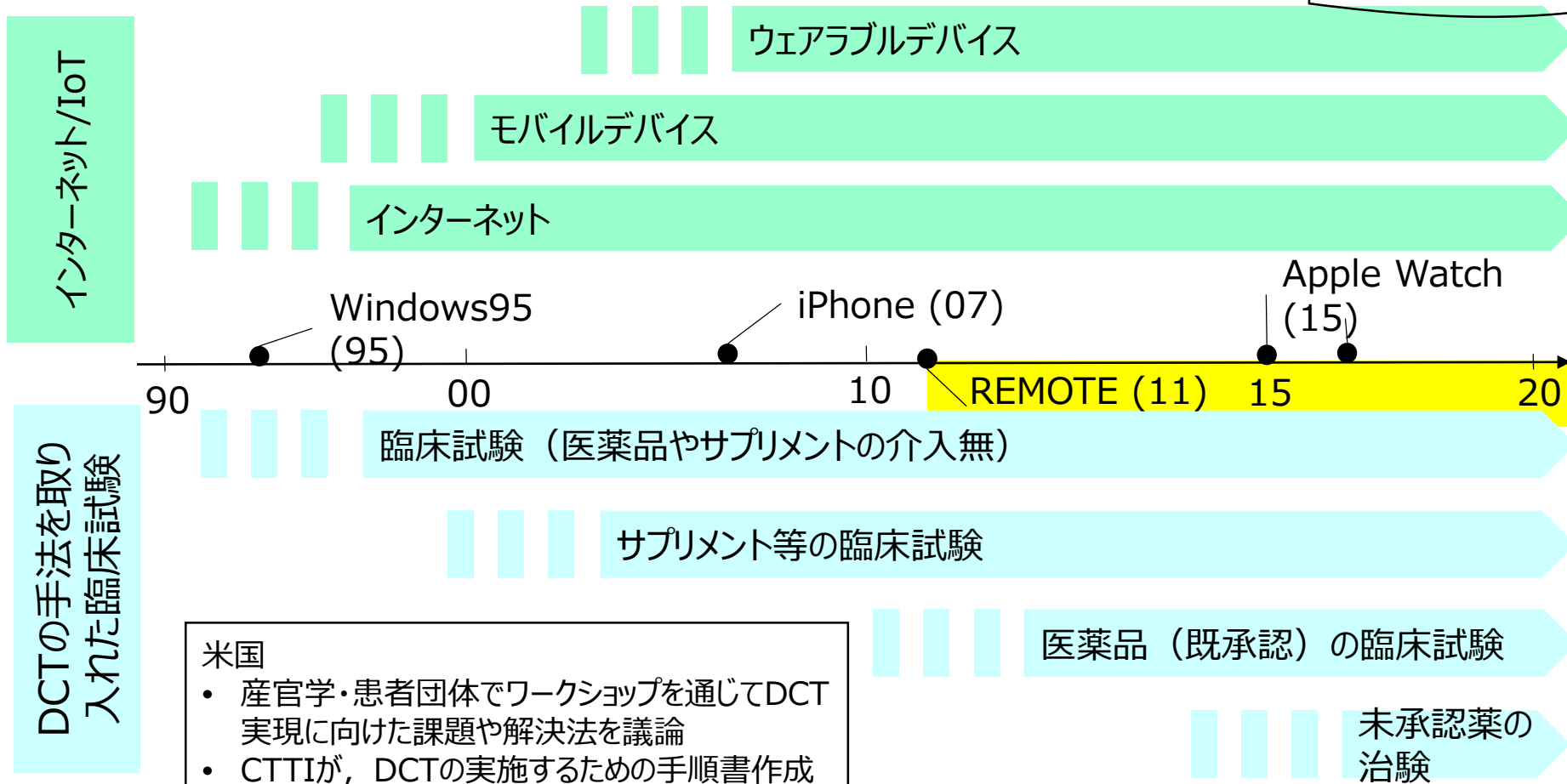
1. Anderson A et al., Global Public Attitudes About Clinical Research and Patient Experiences With Clinical Trials, JAMA Netw Open. 2018 Oct; 1(6).
2. 延山 宗能. わが国における治験実態および患者満足度調査－治験参加前，治験参加後，今後の治験への期待－. THERAPEUTIC RESEARCH 2019 40（12） 961-80.
3. Zarqa Ali et al., Virtual Clinical Trials: Perspectives in Dermatology 2020;236:375-382

海外でのDCTの変遷

テクノロジーの発展とともに、新しい手法を取り入れながら発展

欧州

- DCTの実現に向けたプロジェクト「Trial@Home Initiative」がInnovative Medicines Initiatives (IMI) のProjectとして2019年に立ち上げ



First 'Virtual' Clinical Trial Allowing Patients to Participate Regardless of Geography in 2011 in the US

REMOTE Trial

Methods: Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, single-center, Phase 4 trial to test a novel web-based trial design for evaluating the efficacy and safety of tolterodine ER 4 mg in US participants with OAB

Primary objective: To compare the efficacy of tolterodine ER versus placebo in participants with OAB after 12 weeks of treatment using a web-based trial design

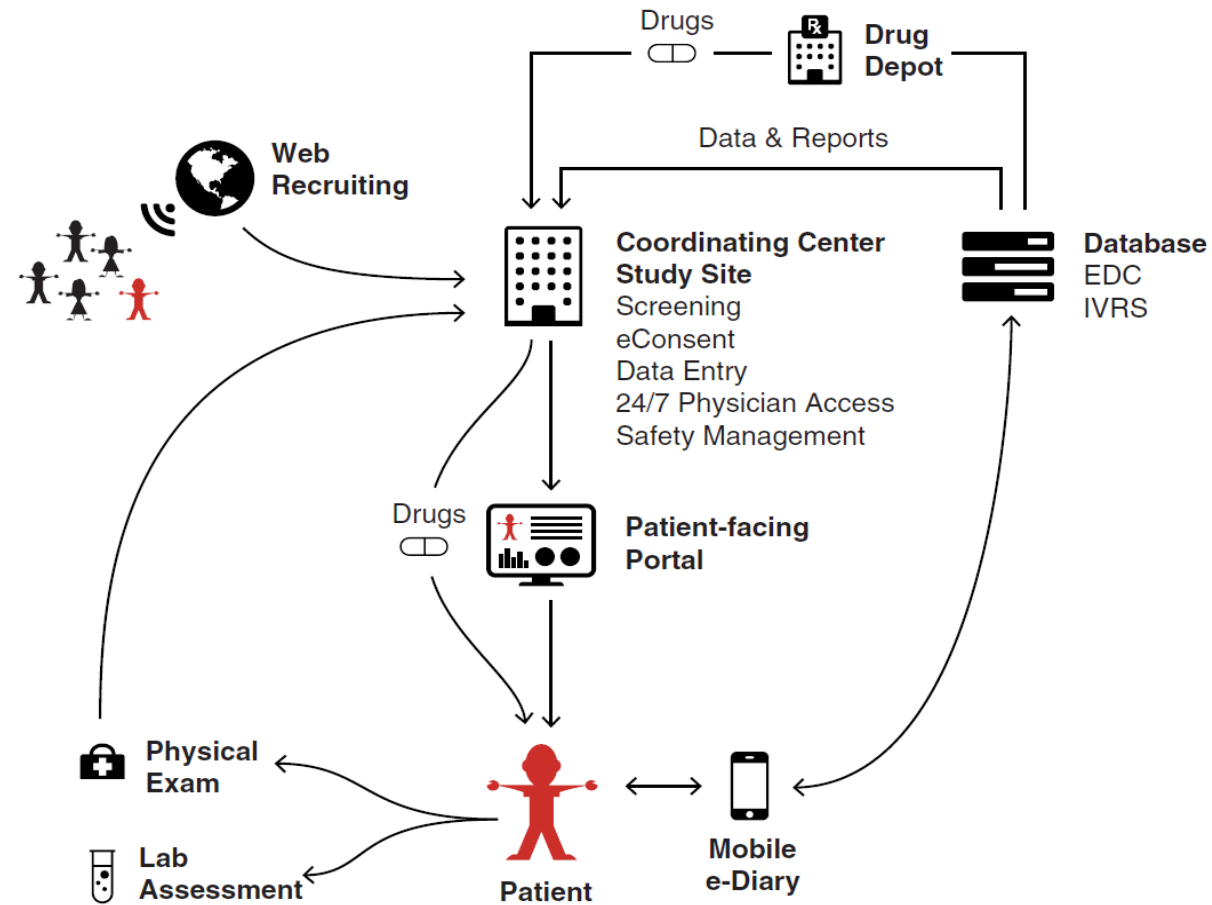


Fig. 2. Electronic data collection and management. EDC = electronic data capture, IVRS = interactive voice response system.

モデル試験概要

X	遠隔での実施可能性あり
X	遠隔での実施可能が困難

遠隔で実施できる可能性

- ・主要評価項目A
大型検査機器での評価
- ・副次評価項目B
ウェアラブルデバイスでの評価
- ・探索的評価項目C
ePROでの評価

来院	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11
診察	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
同意取得	X										
被験者背景の調査	X										
選択／除外基準の確認	X	X	X								
有効性評価A(主要評価)	X	X	X			X			X		
有効性評価B(副次的評価)	X	X	X			X			X		X
有効性評価C(探索的評価)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査	X		X	X	X	X	X	X	X		X
PK測定用採血			X		X	X		X	X		
バイタルサイン (血圧・脈拍数)	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
12誘導心電図	X		X			X			X	X	
体重	X		X			X			X	X	
有害事象	←										→
併用治療	←										→

【検討内容】

1. 医師による診察をオンライン診療で実施
2. 有効性や安全性の評価の一部を遠隔で実施
3. 臨床検査等のための採血を実施医療機関以外で実施

1. 治験におけるオンライン診療の活用

導入への期待と治験への導入状況

導入への期待

- 治験に導入時の期待
 - 患者さん
 - 通院負担の軽減 & 遠隔地からの治験参加が可能
 - 疾患や身体障害の程度で定期的な来院が困難な患者が治験に参加しやすくなる
 - 医療機関や医師
 - 有害事象発生時に来院しなくても患者の状態を視覚的な情報を含めて速やかに収集できる
 - 製薬会社
 - 被験者を集積しやすくなる
 - 希少疾患等の被験者集積が難しい治験で実施可能性が上がる

TF加盟会社の治験への導入状況

- TF加盟会社23社の活用¹
 - 実施0社
 - 検討中・検討経験有6社
- 実施又は検討した疾患領域
 - ガン, 神経疾患, 希少疾患, 消化器疾患
- 開発相
 - 第1相から第4相
- 導入にあたっての課題
 - 法規制
 - 日常診療での普及
 - 被験者の安全性確保 等

1. 臨床評価部会TF加盟会社23社へ2019年秋に実施したオンライン診療又は訪問診療活用に関するアンケート

2. 有効性や安全性の評価の一部を遠隔で実施

① 治験における有効性及び安全性評価の事例

評価項目	有効性評価A	有効性評価B	有効性評価C	安全性評価	安全性評価
	主要評価	副次評価	探索的評価		
評価内容	大型検査機器（CT, MRI等）による画像所見	活動量	Patient Reported Outcome (PRO)	バイタルサイン・体重	12誘導心電図
医療機関以外での評価方法（例）	不可	ウェアラブルデバイス	ePRO	IoT機器	訪問診療
承認審査におけるデータの重要性	高い	中程度	低い	評価の位置づけ次第	評価の位置づけ次第

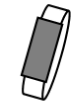
医療機関以外での評価の検討にあたって

- ✓ 医薬品評価に適切な評価方法の確立
- ✓ デジタルデバイスのCSV

3. 臨床検査等のための採血を実施医療機関以外で実施

1. 近隣（サテライト）医療機関で採血
2. 被験者宅で訪問看護師が採血

ウェアラブル
デバイス等



治験参加者



②

訪問看護師

①

最寄りのサテライト医療機関



病院・診療所・
訪問看護ステーション



サテライト医療機関



実施医療機関



サテライト医療機関



サテライト医療機関



サテライト医療機関



GCP上の実施医療機関

- ✓ 治験届
- ✓ 治験依頼者と医療機関で
GCP契約等

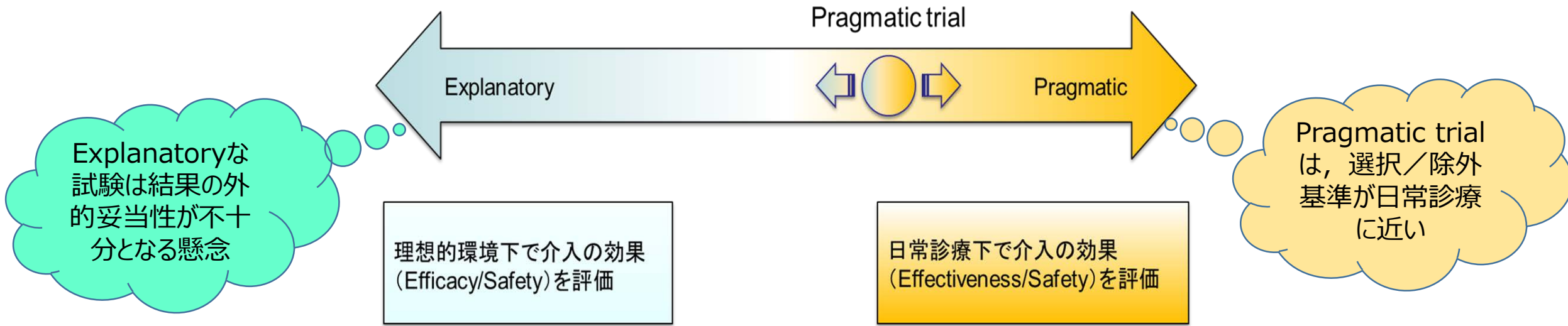
- 訪問看護における被験者宅での医療の補助は医師の指示に基づき可
- 治験で医療の補助が認められる看護師
 - ✓ 実施医療機関に所属する看護師
 - ✓ 実施医療機関より業務を委託された訪問看護ステーション等，に所属する看護師
- 訪問看護のサービスプロバイダー活用時は，実施医療機関とサービスプロバイダー間の業務委受託契約を締結

本日の内容

1. Decentralized clinical trials
2. **Pragmatic clinical trials**
3. Those trials that incorporate real-world data sources

Pragmatic Trial

- 日常臨床下での医師や患者，保険者などの意思決定をサポートするために，できるだけ一般化可能性が高くなるように試験デザインを工夫したうえで，ランダム化して前向きに追跡する臨床試験
- Pragmatic trialsと従来の臨床試験を分ける明確な境界線はない。
これまでも非盲検や単群の治験もあったし，pragmatic trialsの中にも従来の臨床試験とほぼ同じデザインに見えるものもある。
つまり，すべての臨床試験はexplanatoryとpragmaticの間のグラデーションのどこかに位置することになる。



Pragmatic Trialの事例

Salford Lung Study

- 試験デザイン：**Prospective**，12ヶ月，オープン，並行群間**ランダム化**試験，他施設共同
- 選択基準：一般開業医によりCOPDと診断された患者
- 介入治療：FF 100μg + VI 25μg (レルベア100)
- 比較対照：一般医による通常治療
- アウトカム：試験前1年間に増悪を起こした患者における，中等度/重度の急性増悪の年間発現頻度
- 症例数：2,799例
 - FF100μg + VI25μg群：1,396例
 - Usual Care群：1,403例

FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル
VI：ビランテロール

Pragmatic Trialと先行の第III相試験（RCT）

	第III相試験	Salford Lung Study
試験目的	COPD患者を対象に，レルベア100，レルベア200，フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）/ビランテロール（VI）50/25μg，またはVI 25μgをそれぞれ1日1回，52週間吸入投与したときの有効性および安全性を比較検討し，FFの上乗せによるCOPDの増悪リスク低下への影響を検証する．	日常診療に近い環境でCOPD患者における レルベア100 （FF/VIの合剤）の 有効性と安全性 を 通常治療と比較検討 する．
試験デザイン	Prospective, 12ヶ月, 二重盲検 , 並行群間ランダム化試験, 多施設共同	Prospective, 12ヶ月, オープン , 並行群間ランダム化試験, 多施設共同
参加国, 参加施設数	合計15カ国 183医療機関	イギリスのSalford , South Manchester 75 の一般開業医

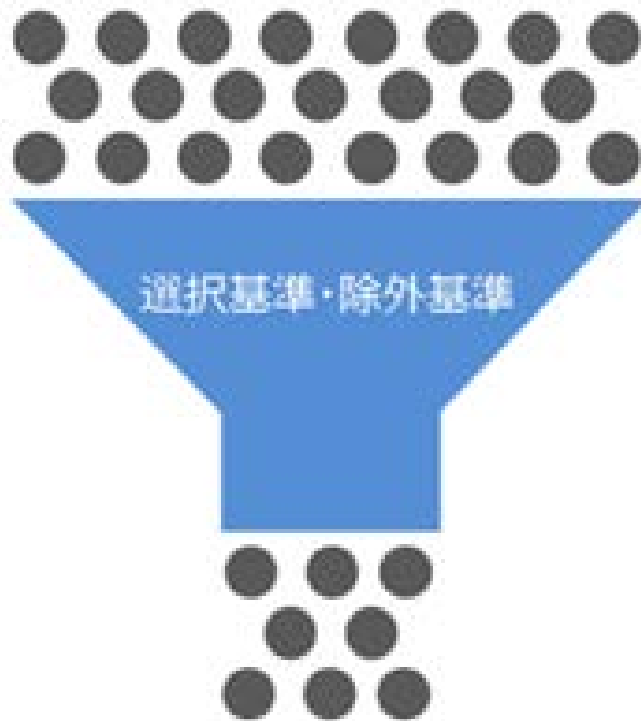
レルベア100 : FF 100μg/VI 25μg, レルベア200 : FF 200μg/VI 25μg

Pragmatic Trialと先行の第III相試験 (RCT)

	第III相試験	Salford Lung Study
対象集団	<u>選択基準</u> ・同意取得 ・40歳以上 ・米国胸部学会/欧州呼吸器学会の診断基準に従いCOPDと診断された ・過去1年間に1回以上の中等度/重度のCOPD ・10 pack-years以上の喫煙者である、あるいは喫煙歴を有する患者 ・FEV1/FVC比が0.7以下であり、FEV1が予測値の70%以下 ・男性もしくは妊娠の可能性のない女性 ・外来患者	<u>選択基準</u> ・同意取得 ・40歳以上 ・一般開業医によりCOPDと診断された ・過去3年間に1回以上のCOPDの増悪がある ・定期的な維持吸入療法が行われている
	<u>除外基準 (一部)</u> ・直近の2週間で増悪があった、あるいは直近1か月の増悪に対する経口ステロイド薬投与が終了していない ・現在、喘息であると診断されている ・COPDの潜在的な原因としてα1-アンチトリプシン欠乏症を有する患者 ・肺容量現象術を受けた患者 ・胸部X線写真で肺炎または臨床的に重要な以上が認められる患者 ・免疫抑制あるいは肺炎に対するその他のリスクファクターを有する患者 ・コントロール不良のその他の疾患/異常、消化性潰瘍疾患あるいは高血圧がみられる患者 ・5年以上完全寛解していない癌を有する患者 …など	<u>除外基準</u> ・直近の2週間で増悪があった ・慢性経口コルチコステロイド使用

従来の試験とPragmatic trialにおける 選択／除外基準と対象集団の違いの概念図

従来型のclinical trial



選択基準・除外基準が厳しく、
より限定された集団

Pragmatic trial



実臨床を想定した選択・除外基準により
より多様性がある集団

Pragmatic Trialのサンプルサイズ

Pragmatic trialは従来の臨床試験に比べて、多様な集団を対象とすることで投与群間の治療効果の差がより小さく、データのバラツキがより大きくなる。

→一般的には**必要症例数が多くなり**、より多くの時間とリソースが必要となる。

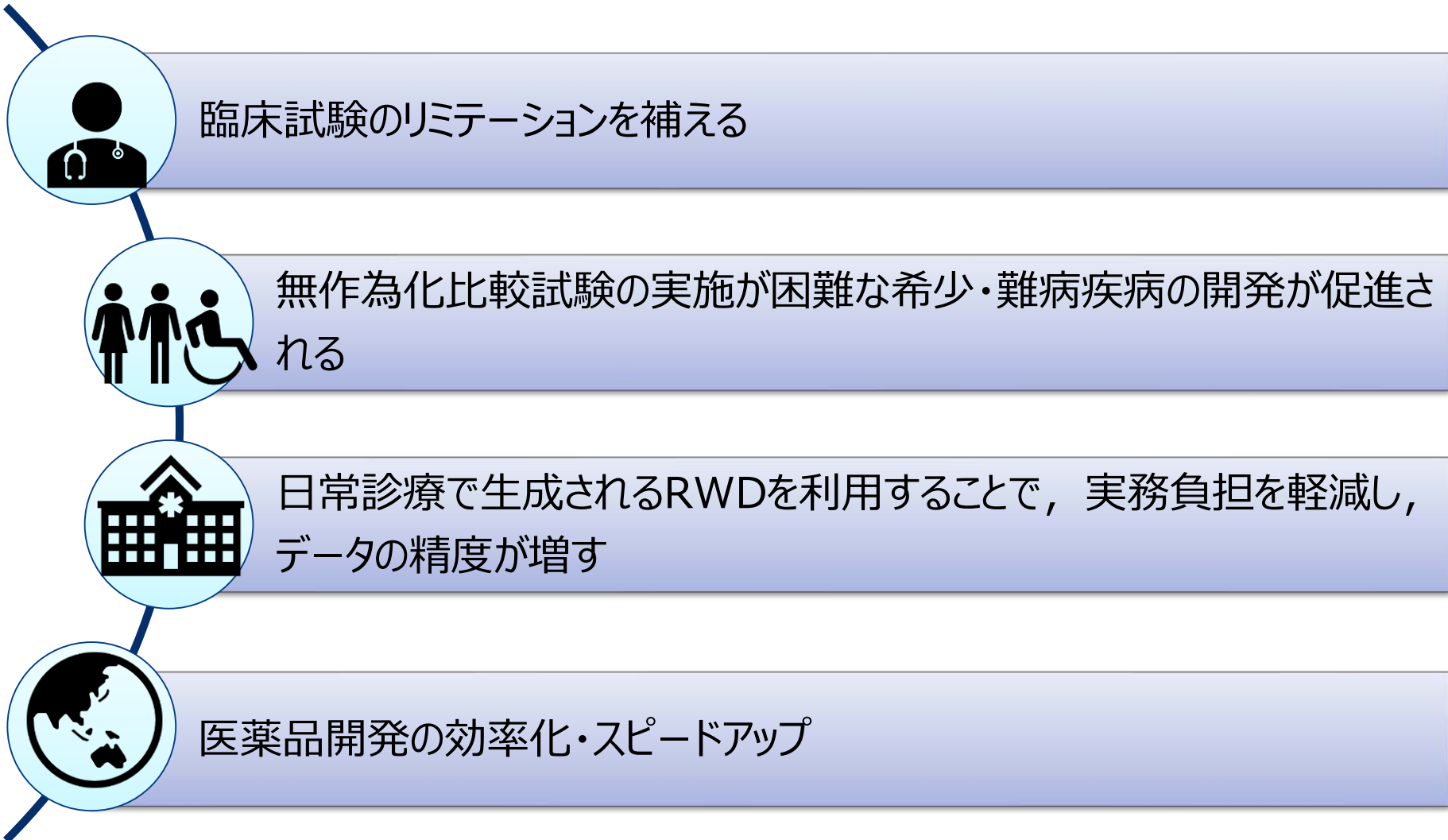
Pragmatic Trialと先行の第III相試験（RCT）

	第III相試験	Salford Lung Study
リクルート期間	2009年9月～2011年10月	2013年3月～2014年10月
症例数	1,633例 （なお、Study1は1,622例） •FF 50μg + VI 25μg群：412例 •FF 100μg + VI 25μg群：403例 •FF 200μg + VI 25μg群：409例 •VI 25μg群：409例	2,799例 •FF 100μg + VI 25μg群：1,396例 •Usual Care群：1,403例
主な結果	FF 100μg + VI 25μg群とVI 25μg群において： 中等度/重度の急性増悪の年間発現頻度を 21% (95%CI：3%， 36%) 減少 年間発現頻度 FF 100μg + VI 25μg群：0.90 VI 25μg群：1.14	試験前1年間に増悪を起こした患者（2,269例）において： 中等度/重度の急性増悪の年間発現頻度を 8.4% (95%CI：1.4， 14.9%) 減少 年間発現頻度 FF 100μg + VI 25μg群：1.74 Usual-Care群：1.90

本日の内容

1. Decentralized clinical trials
2. Pragmatic clinical trials
3. Those trials that incorporate real-world data sources

医薬品開発における医療BD・RWD活用の意義



医薬品開発におけるRWDの活用

開発の効率化



- ☐ 開発戦略, アンメットニーズ・疾病負荷の評価
- ☐ 臨床試験計画・実施可能性評価
- ☐ 患者リクルートメント
- ☐ eSource

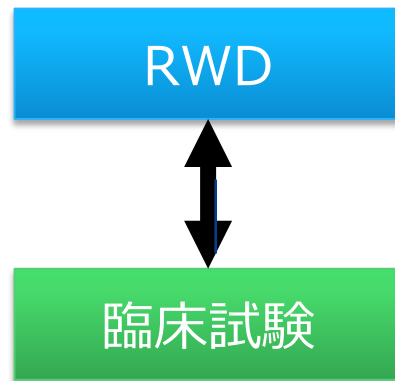
承認申請



- ☐ 臨床試験の外部対照群
- ☐ 適応拡大, 用法用量変更
- ☐ 承認条件
- ☐ eSource, Pragmatic Trial等のRWDを活かした試験

承認申請への活用例

外部対照群



単群臨床試験

- EHR
- 疾患レジストリ

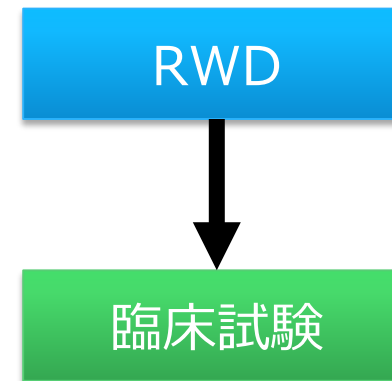
適応拡大 承認条件



臨床試験は
必要に応じて

- EHR
- 疾患レジストリ
- レセプトデータ

eSource

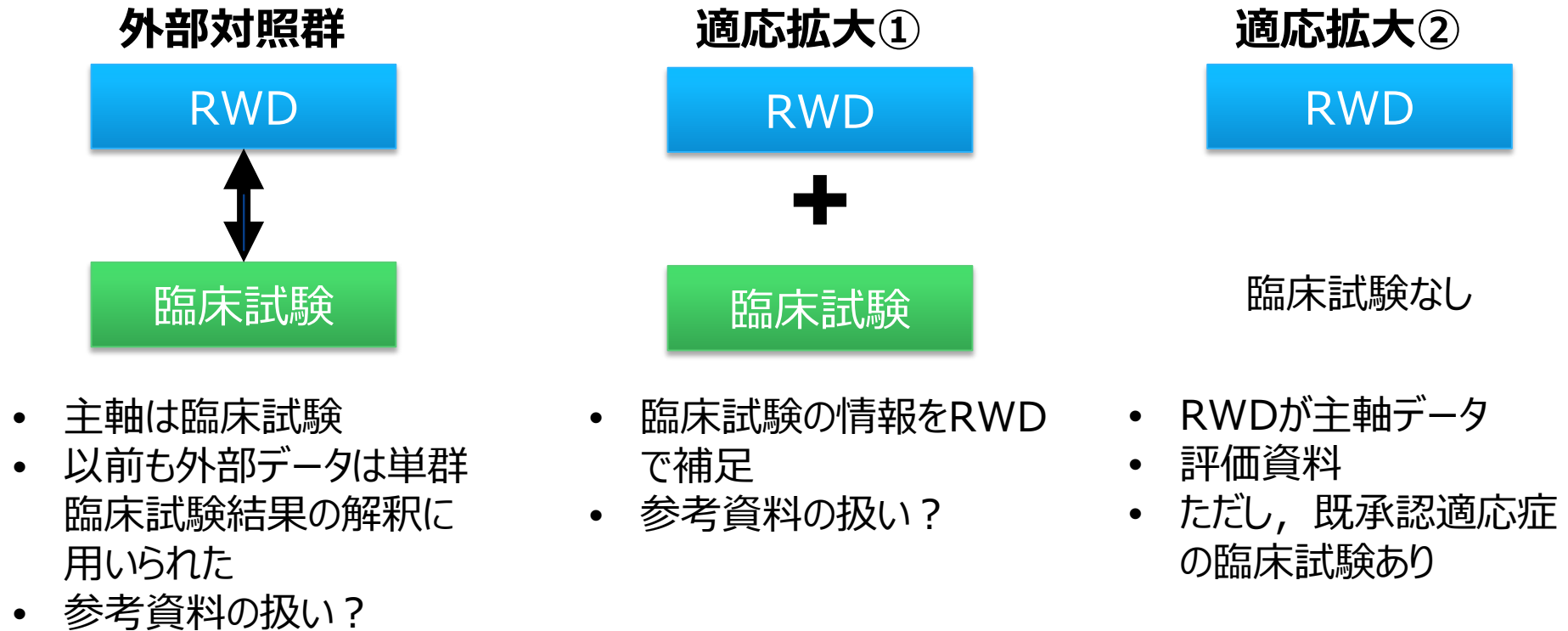


臨床試験の
一部のデータ

ハイブリッド型



申請資料中のRWDの位置付け：Fit-for-purpose？



求められる信頼性
(想定)

M

L - M

H

申請者として、薬の有効性・安全性の結論を誤らせるRWDを利用しないことは当然の前提

RWDを利用した承認申請事例

承認の種類	製品	RWDデータソース
欧米		
新有効成分・外部対照	Myozyme	カルテ
新有効成分・外部対照	Bavencio	EHR
新有効成分・外部対照	Brineura	自然歴コホート
新有効成分・外部対照認められず	Xpovio	EHR
新有効成分・外部対照認められず	Balversa	EHRなど
USPI有効性に追加	INVEGA SUSTENNA	Pragmatic trial
適応追加	Ibrance	EHR, Claimsなど
新有効成分・承認条件	Kymriah	レジストリ
国内		
適応追加・外部対照	ノバスタン・スロンノン	カルテ（海外）
適応追加・外部対照	プログラフカプセル	文献（日本人）
新有効成分	ストレンジック	レジストリ, カルテ（海外）

ヒストリカル・コントロールを用いた試験

- MYOZYME®：ポンペ病（希少疾患）に対する酵素補助療法の治療薬。
- 2006年（欧州，米国），2007年（日本）に承認。
- ポンペ病は糖原病II型に分類される先天性の代謝異常疾患。有効な治療薬が存在しないこと，疾患の希少性，重篤性，発症年齢の低さなどからEMAやFDAは外部対照を用いた検証試験（AGLU01602試験）をピボタル試験とすることを了承。

<AGLU01602試験；無作為化非盲検試験>

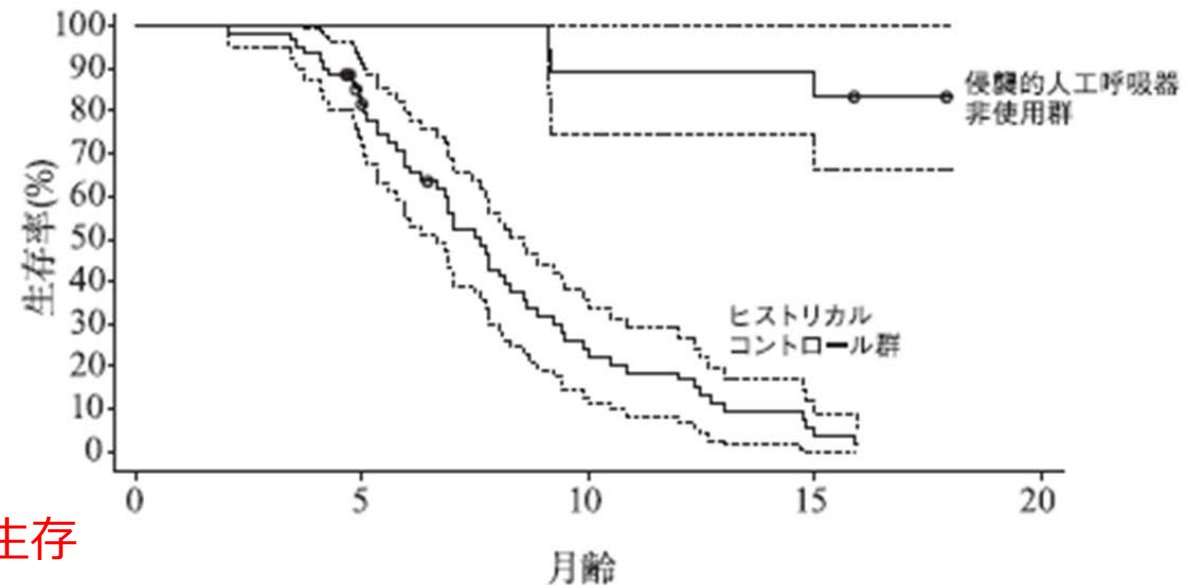
生後6か月以下のポンペ病の患児18例の被験薬群に対し，侵襲的な人工呼吸補助なしの生存率をアウトカムとして，ヒストリカルコントロール群と比較。

<AGLU-004-00>

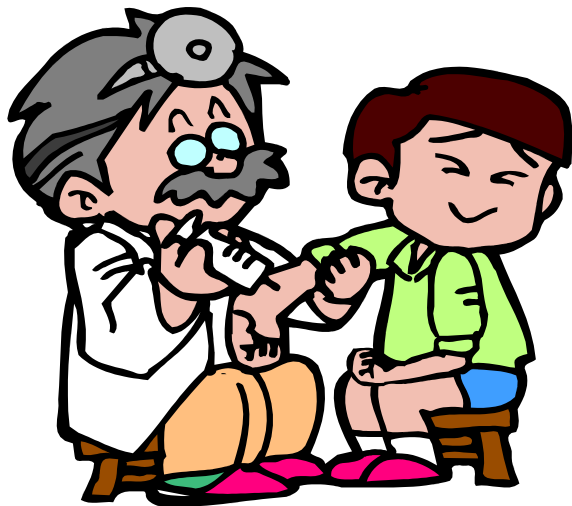
ヒストリカルコントロール群は，幼児期にポンペ病を発症した168例の自然歴を基に，基準を満たした61例が選択。

**ヒストリカルコントロール群：生後18ヵ月での生存率が1.9%
（95%信頼区間0.0～5.5）**

本剤：生後18ヵ月における侵襲的人工呼吸器非使用での生存率が88.9%（95%信頼区間74.4～100）



ご清聴ありがとうございました



より良い医薬品をより早く
患者さんのもとに