

第6回がん新薬開発合同シンポジウム
臨床研究の新時代の幕開け **変化にどう対応するか**
於：SMBCホール



拡大治験：施設の立場から

国立がん研究センター東病院 治験管理室長
(2016年3月～)



吉野 孝之
NCC NATIONAL CANCER CENTER JAPAN
EPOC
Exploratory Oncology Research & Clinical Trial Center

November 25th, 2016

本日の内容

- プレ事業・パイロット事業
- 拡大治験の幕開け
- 課題とソリューション

プレ事業：GISTに対するレゴラフェニブの医師主導治験

試験名	イマチニブおよびスニチニブによる治療にて病勢進行が認められた消化管間質腫瘍（GIST）患者に対するレゴラフェニブの安全性試験	
対象疾患	切除不能又は転移性の消化管間質腫瘍（GIST）	
治験薬	レゴラフェニブ（バイエル薬品）	
施設	国立がん研究センター東病院	
経過	平成25年4月19日	国立がん研究センター治験IRB申請
	平成25年5月16日	同治験IRB承認
	平成25年5月17日	治験届 提出
	平成25年5月31日	登録開始
	平成25年8月	レゴラフェニブ「商品名：スチバーガ錠 40mg」 GISTの適応拡大取得
	平成25年8月13日	登録終了（ 合計14名登録 ）
	大腸癌/GISTの2疾患で同時期に有効性が示された	

プレ事業：GISTに対するレゴラフェニブの医師主導治験

- 国内で医師主導EAPを試行錯誤で実施
- 医師主導治験の枠組みで実施したが大変
 - 企業内部
 - 施設内部
 - 規制当局
 - 患者支援団体
- 医師主導治験のGCPの運用
 - 責任医師判断の範囲；うまく使うこと
 - 申請を目的としない治験届け
- パイロット事業での基盤

パイロット事業：前立腺がんを対象としたカバジタキセルのアクセス制度での医師主導治験

平成25年度医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬のアクセス充実対策等事業

試験名	ドセタキセルを含む化学療法歴を有する日本人去勢抵抗性前立腺がん患者におけるカバジタキセルの安全性および有効性を評価するための非盲検臨床試験（UMIN ID 000013758）	
対象疾患	ドセタキセルを含む化学療法歴を有する去勢抵抗性前立腺がん（CRPC）患者	
治験薬	カバジタキセル（サノフィ株式会社）	
施設	国立がん研究センター東病院	
経過	平成26年2月12日	国立がん研究センター治験IRB申請
	平成26年3月19日	同治験IRB承認
	平成26年3月20日	治験届提出
	平成26年5月7日	登録開始
	平成26年7月4日	カバジタキセル「商品名：ジュブタナ点滴 静注60mg」製造販売承認取得
	平成26年9月4日	同発売
	平成26年9月5日	登録終了（ 合計8名登録 ）
その他	平成26年12月11日に厚生労働省医薬食品局審査管理課からの問合せに対して、重篤な有害事象などに関する情報提供を実施	

パイロット事業：前立腺がんを対象としたカバジタキセルのアクセス制度での医師主導治験

平成25年度医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬のアクセス充実対策等事業

- カバジタキセルを用いたアクセス事業
- 治験の適格性を拡大；よりリスクの高い症例
 - 日本のブリッジ試験は、海外とマネジメントで差
 - 実際のプラクティスに近い適格性
 - 休薬・減量規定、G-CSF（PEG）の運用
- 市販後の安全性について
 - 発売後に発熱性好中球減少症で問題となる事例が数件。
 - 医師主導EAPでは安全性にて問題は無く、実施施設での適切な症例選択・管理が重要であることが示唆された。

パイロット事業：悪性黒色腫を対象としたベムラフェニブを使用したアクセス制度での医師主導治験

試験名	ベムラフェニブのBRAF V600遺伝子変異を有する治癒切除不能・再発メラノーマ患者を対象とした安全性確認試験（UMIN ID 000015572）	
対象疾患	BRAFV600遺伝子変異を有する治癒切除不能・再発メラノーマ患者	
治験薬	ベムラフェニブ（中外製薬 株式会社）	
施設	国立がん研究センター 東病院 国立がん研究センター 中央病院	
経過	平成26年9月9日	国立がん研究センター治験IRB申請
	平成26年10月15日	同治験IRB承認
	平成26年10月16日	治験届提出
	平成26年11月1日	登録開始
	平成26年12月26日	ベムラフェニブ「商品名：ゼルボラフ錠240mg」 製造販売承認取得
	平成27年2月26日	同 発売
	平成27年2月26日	登録終了（合計3名 登録）
その他	CDX問題	

パイロット事業：悪性黒色腫を対象としたベムラフェニブを使用したアクセス制度での医師主導治験

- 2施設で実施：実際は柏セントラル＋築地登録
- CDXの問題
 - CDXの位置づけ（研究用？）
 - LDTで測定し登録した場合、終了後
CDXで再検査を行って継続できるかの決定
 - 海外EAPでは、先行してIVD（研究用）が承認
 - 治験終了してもすぐに切り替えが困難（外注体制不備）

アクセス制度での医師主導治験に関して見いだされた課題

1. 治験薬ラベルの取り扱い
2. アクセス制度での医師主導治験における安全性情報の取り扱い
3. 治験の中止等に関する報告書
4. アクセス制度での医師主導治験における総括報告書の作成
5. その他の検討点
 - 治験計画届出時の取り扱い
 - 治験データの取り扱い
 - 資料保管期間の明確化

本日の内容

- プレ事業・パイロット事業
- 拡大治験の幕開け
- 課題とソリューション

拡大治験の幕開け

薬生審査発 0122 第 7 号
平成 28 年 1 月 22 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審
（公 印 省

人道的見地から実施される治験の実施について

事 務 連 絡
平成 28 年 1 月 22 日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課

人道的見地から実施される治験の実施に関する質疑応答（Q & A）に
ついて

薬生審査発
平成 28 年

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長
（公印省略）

人道的見地から実施される治験と患者申出療養との関係について

人道的見地から実施される治験の実施に関する質疑応答集（Q & A）を別
添のおりとりまとめましたので、貴管下関係業者に対し周知願います。

国立がん研究センターの対応

拡大治験の受託研究経費

通常の企業主導治験の算定ポイントに0.7を乗じることとし、より安い単価で実施する方針決定。

CRC (Clinical Research Coordinator)

院内採用CRC*を派遣

* 院内採用CRCは通常、All comerのPhase 1 (FIH and/or FIC) を担当している。その理由はSMOのCRC派遣はコスト面から採算に見合わない。拡大試験、あな恐ろしや!

人道的見地から実施される治験（拡大治験）情報

2016年9月30日までに届出られた情報

人道的見地から実施される治験（拡大治験）の届書のうち、最初に提出された治験計画届書の情報を掲載しています。

変更箇所	治験成分記号	対象疾患	治験届出者名	実施予定期間
	PF-02341066	ROS1陽性の非小細胞肺癌	ファイザー株式会社	2016/07/11 ~
*	MPDL3280A	尿路上皮膀胱癌	中外製薬株式会社	2016/10/06 ~
*	ONO-4538	プラチナ製剤抵抗性の再発又は転移性 頭頸部扁平上皮がん患者	小野薬品工業株式会社	2016/10/06 ~

本日の内容

- プレ事業・パイロット事業
- 拡大治験の幕開け
- 課題とソリューション

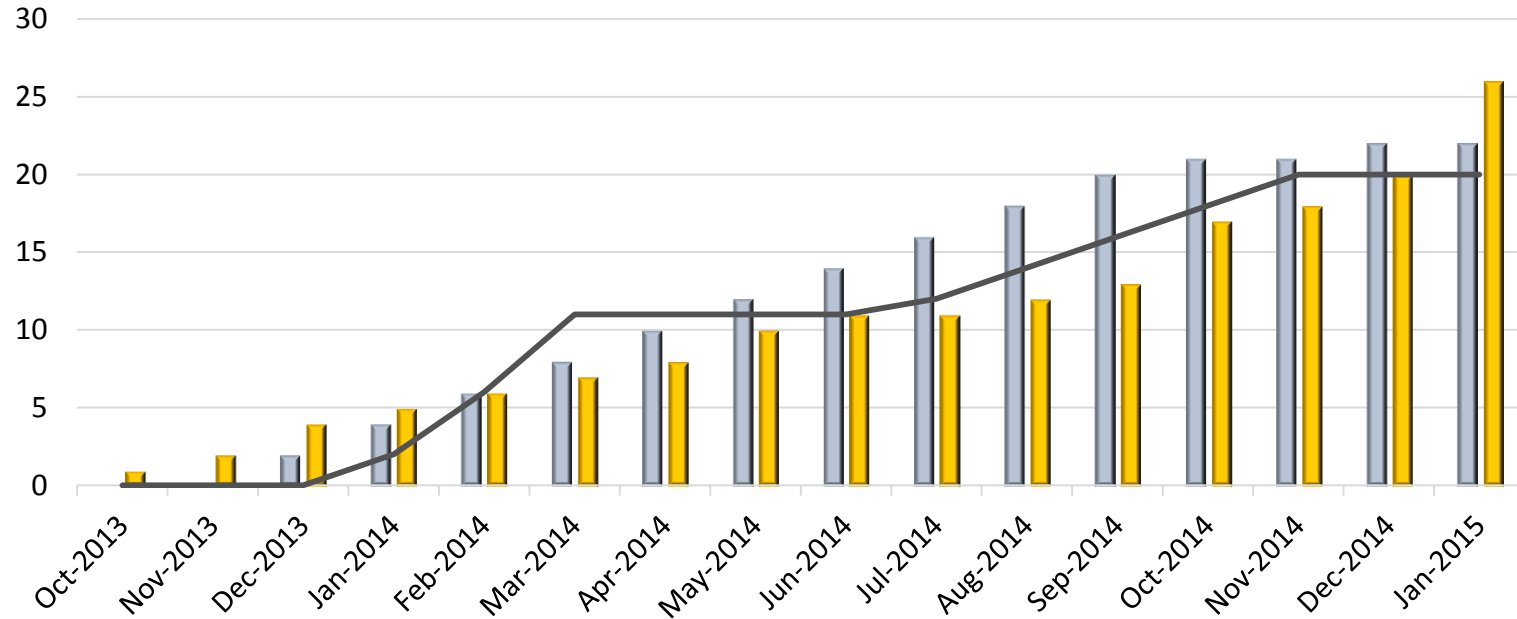
あるターゲット陽性患者がなぜ拡大治験に登録されていないのか？

拡大治験参加施設の先生方からの聞き取り調査から

- ① 直前までP社の新薬Xの治験がそのターゲットに行われていた
- ② D社の同じターゲット阻害剤Yの治験が進行中である
- ③ 拡大治験の実施施設が5施設と限られていて、地域の患者さんが登録しにくい
- ④ 拡大治験がまだ始まったばかりで、認知度が不十分である
- ⑤ 化学療法がますます奏効する
- ⑥ 化学療法PD後に急速に癌が進行する印象があり、治験登録のチャンス逃してしまう

あるOrphan-Fractionated Lung Cancerの治験登録の推移

治験開始当初は化学療法中でなかなかエントリーがありません



	Oct-2013	Nov-2013	Dec-2013	Jan-2014	Feb-2014	Mar-2014	Apr-2014	May-2014	Jun-2014	Jul-2014	Aug-2014	Sep-2014	Oct-2014	Nov-2014	Dec-2014	Jan-2015
Original Targeted	0	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	21	21	22	22
Actual Recruitment	1	2	4	5	6	7	8	10	11	11	12	13	17	18	20	26
Revised Target	0	0	0	2	6	11	11	11	11	12	14	16	18	20	20	20

Original Targeted Actual Recruitment Revised Target

GCPの柔軟な運用はできないのか？



第46条

治験責任医師は、被験者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により治験実施計画書に従わなかった場合には、すべてこれを記録し、その旨及びその理由を記載した文書を直ちに治験依頼者が治験を依頼する場合にあっては治験依頼者及び実施医療機関の長に、自ら治験を実施する者が治験を実施する場合にあっては実施医療機関の長に提出しなければならない。

・2 治験依頼者が治験を依頼する場合における前項に規定する文書の提出については、第10条第2項から第6項までの規定を準用する。この場合において、これらの規定中「治験の依頼をしようとする者」とあるのは「治験責任医師」と、「実施医療機関の長」とあるのは「治験依頼者」とよみかえるものとする。

患者の安全性を損なわない逸脱の活用

規制当局のリーダーシップ？

患者申出療養制度の活用？

民間生命保険会社の出番か？

既に患者申出療養として前例がある医療を他の医療機関が実施する場合(共同研究の申請)

患者からかかりつけ医等へ相談 協力医療機関として「患者申出療養」を実施できるか

患者申出療養としては初めての医療を実施する場合

患者からかかりつけ医等へ相談 適宜、臨床研究中核病院と連携します。

臨床研究中核病院において、
国に提出する当該医療技術の資料作成

- 治療法について調べる
- 患者との話し合いをする
- その治療法に関する具体的な計画などを定める
- 実施する医療機関は準備する...など



患者が、臨床研究中核病院を通じて、国に「患者申出療養」の実施を申請

臨床研究中核病院が作成する書類が必要です。 → 保険収載に向けた臨床研究計画書や患者が申出内容等を理解していることを示す書類等が含まれます。

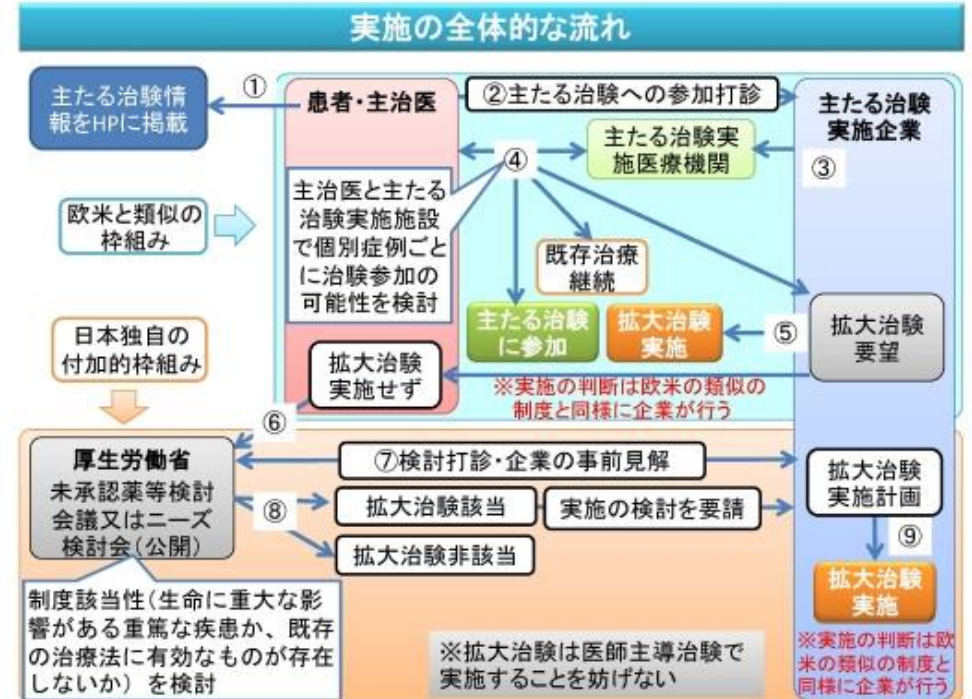
原則、6週間で審査

「患者申出療養」に関する国の会議で審査

- その医療がきちんと患者自身に効くか(有効性)
- 大きな副作用の心配などがないか(安全性)
- 科学的根拠があるか
- どのような医療機関 / 医師であれば実施できるか

「患者申出療養」の実施(臨床研究中核病院や協力医療機関)

実施状況・有害事象などを医療機関が国に報告します。



Single Patient (Emergency)
INDからEAP?

Toward the goal:

New agent development for cancer patients!



Thank you for your kind attention