

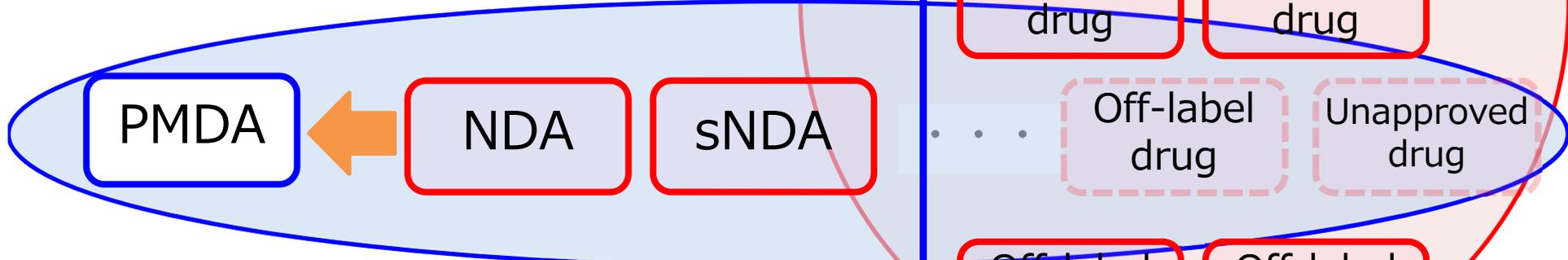
# 生物統計学の観点からの意見

国立研究開発法人 国立がん研究センター  
研究支援センター 生物統計部  
柴田大朗

# ゲノム医療時代の新たな課題

→希少フラクションが増える

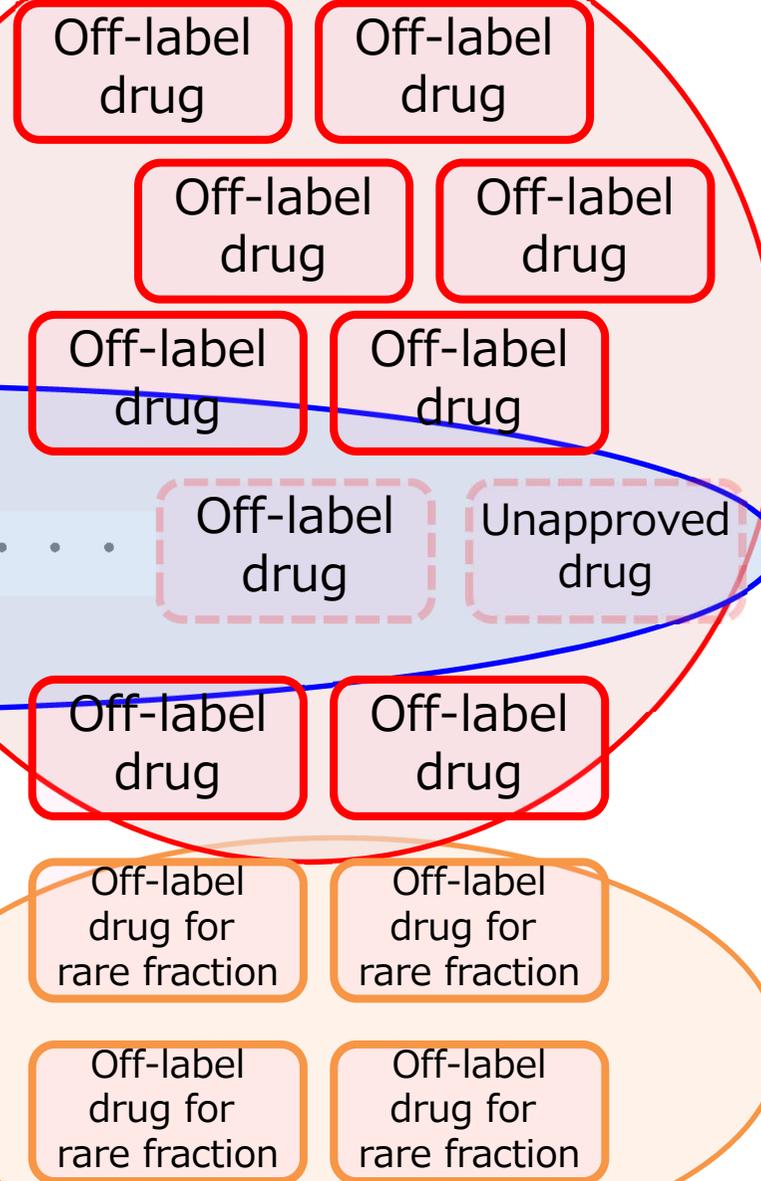
規制当局から  
見えないもの①  
(20世紀末からの課題)



規制当局の直接の仕事の範囲

規制当局から  
見えないもの②  
(2020年代の課題)

①も②もフルスペックの治験を行い、  
フルスペックの臨床データパッケージを求め、  
フルスペックの審査をするべきか？  
すべきだとして、それが出来るか？



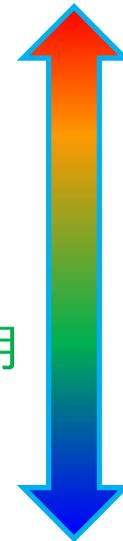
## <背景>

- **サイエンスの変化**：ゲノム情報を活用した創薬、研究の進展
- **医療環境の変化**：希少がん・希少フラクションに対する新規治療開発のニーズと実態のミスマッチ（**治療開発からneglectされている・されがちな疾患に対する治療開発環境整備が必要**）

## <想定されるRWDの薬事目的の利活用>

- 薬事承認申請：評価資料
  - 適応外使用の有効性・安全性情報としての活用
  - 治験の比較対照群としての活用
- 薬事承認申請：参考資料
  - 適応外使用の有効性・安全性情報としての活用
- 薬事承認申請：関連情報
  - 条件付き承認時に承認後に実施を求められる調査等への活用
  - 公知申請の際の実態調査データの代替としての活用
  - 疾患概念の確立・疾患概念の明確化のための活用
  - 治験・臨床試験のプラットフォームとしての活用
- 再審査申請
  - 製造販売後調査の一環としての活用

実現のための  
ハードル 高い



ハードル 低い

# 取り組みが求められる課題

- ① **治験とRWDを組み合わせた開発戦略の促進**
  - 今後も治験・臨床試験等の介入研究は重要
  - **臨床データパッケージ構成の多様化に対応する方策の検討**
    - 治験・臨床試験とRWDの長所・短所を考えた統合が必要
    - 「様々なエビデンスレベルのデータを組み合わせて臨床データパッケージを構成する」という概念の導入が必要
    - 適応拡大時などに、用法・用量の設定根拠、効能・効果（投与対象）の設定根拠等の一部を治験以外の情報で補う等
  - 現実には既に様々な形の承認審査時のRWD活用事例が存在する
    - 受け入れるか否かの議論ではなく、「開発着手の障害になり得る**予見可能性の低さの解消**」という観点での議論が重要

# 取り組みが求められる課題

- ② Bayes流の手法の活用の促進
  - 希少疾患等における治験計画・進捗の不確実さへの対応策
  - 試験結果の不確実性の程度を可視化しやすい
    - 早期条件付き承認などの意味合いを明確にしやすい
  - **Bayes流手法には規制当局の判断根拠を明確にする利点もある**
    - Bayes流の手法の主観性が批判されることが多い
    - しかし、特に希少疾病領域では通常の方法（頻度論の手法）が逸脱して利用されることが少なくない
    - 判断根拠の可視化を通して開発戦略の予見可能性を高めうる
- ③ AI等を用いた診断技術の臨床試験への活用
  - エンドポイント評価のバラツキや負担低減
  - 開発早期に有効性をスクリーニングするツールになり得る

# 取り組みが求められる課題

- ④ **バスケット型・アンブレラ型の治験実施の後押し**
  - 8/31付治験届通知でこれらが実施しやすくなった
  - ただし、実務的な**混乱回避のためQ & A等の整備が必要**
  - 従来の医師主導治験と異なる**準恒常的な基盤としての資金調達方法の検討が必要**
  
- ⑤ **レギュラトリーサイエンスの取り組みの促進**
  - 希少疾病の審査、レジストリ相談、その他、実務の現場での例外的な対応・柔軟な対応が採られた事例を類型化するなど
    - **開発着手時の予見性の低さを解消できる取り組みが重要**
  - 生物統計学的方法論の研究開発も課題のひとつ
    - 例：AMED「希少疾患領域の医薬品開発を効率化するための小規模臨床試験のデザイン・統計解析法の研究開発とその適正利用のための基本的考え方の策定」班（東京医科歯科大学平川晃弘教授）

# **Backup slides**

# 薬事目的の活用事例：ビルトラルセン

- デュシェンヌ型筋ジストロフィー（2020/3/25承認）
- 条件付き早期承認の条件のひとつ：  
「本剤の有効性及び安全性の確認を目的とした臨床試験及び**国内レジストリを用いた調査**を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。」
- 長期投与時の有効性についての考察において、レジストリを使用した製販後調査で検討する旨の説明がなされている
- 医薬品リスク管理計画（案）にレジストリを用いた調査を行う旨記されており、Remudyを活用する旨が審査報告書に記されている
- Remudyについては、「AMEDにおける臨床研究・治験推進研究事業「難病、希少疾患の医薬品開発におけるクリニカルイノベーションネットワーク構想の推進を目指した疾患登録システム（患者レジストリ）の構築」により構築された疾患レジストリ」である旨も審査報告書にも記されている
  - **事前規定型レジストリ**の実用事例
- [https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200408002/530263000\\_30200AMX00428\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200408002/530263000_30200AMX00428_A100_1.pdf)

## 本邦における過去の事例（審査時の検討・承認後の対策①）

- 造血幹細胞移植における健常人ドナー造血幹細胞の末梢血中への動員に関するG-CSF製剤の適応拡大（2000）

– 治験では長期安全性の情報が不十分

→(a)治験を要求？

→(b)治験以外のデータの活用？

治験以外のデータの活用

→申請データパッケージの構成方法が変わる

→レギュラトリーサイエンスの新たな課題

- ①薬事承認審査の段階で厚生省がん研究助成金の研究班のドナー予後調査の結果を参照
  - ②承認後のドナーに対する長期安全性情報収集のため、日本造血幹細胞移植学会のドナー登録を活用
    - 非血縁ドナーが同種骨髄移植の場合と同様に骨髄移植推進財団によって管理される予定であるか否かを臓器移植対策室に確認している
    - 健常ドナー（血縁・非血縁）に対する長期フォローアップ体制が取られること、学会によりデータが公表されることを臓器移植対策室・日本造血細胞移植学会に確認している
- 審査報告書 p17-18, 29.

## 本邦における過去の事例（審査時の検討・承認後の対策②）

- がんゲノムプロファイリング検査（2017）

何故使えると判断されたのか？  
→レギュラトリーサイエンスの  
新たな課題

- ①探索的要素が強いエビデンスレベルが低い遺伝子を検査の解析対象に含めることを正当化するにあたり、**国立がん研究センターに設置されたがんゲノム情報管理センター（C-CAT）に患者の臨床情報と遺伝子情報が登録がなされ今後活用されることが想定されていることを根拠として提示**
- ②「**C-CATを中心に遺伝子パネル検査に基づく臨床・ゲノム情報の集積、評価が予定されており、がんゲノム医療における本システムの使用情報を踏まえつつ申請者とC-CATが適切に連携、協力する必要はあるものの、これとは別に使用成績調査を実施する意義は低いと考えられること**」と、**患者情報が登録される仕組みの存在を根拠に使用成績調査不要との見解提示**

→つまり、こういったRWDが、承認範囲を決めるため and/or 製販後の使用成績調査の代替物として、使える可能性がある

• 遺伝子変異解析プログラム（がんゲノムプロファイリング検査用）体細胞遺伝子変異解析プログラム（抗悪性腫瘍薬適応判定用）  
審査報告書、2018/11/19.

[[https://www.pmda.go.jp/medical\\_devices/2019/M20190123001/450045000\\_23000BZX00403\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2019/M20190123001/450045000_23000BZX00403_A100_1.pdf)]

• 遺伝子変異解析セット（がんゲノムプロファイリング検査用）審査報告書、2018/11/19.

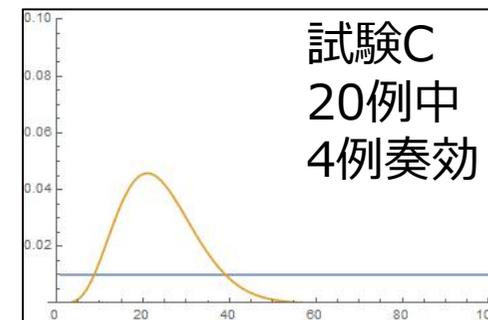
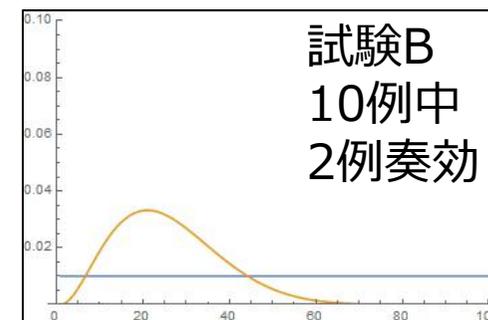
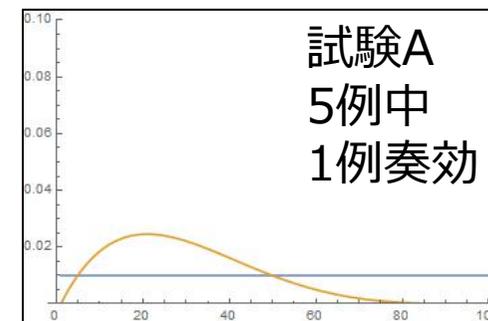
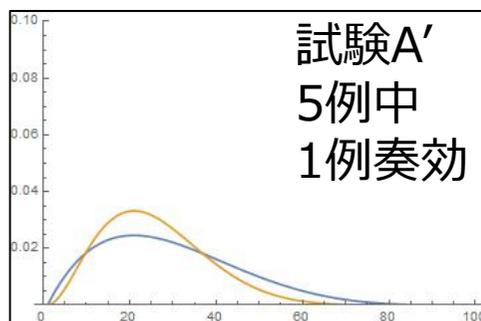
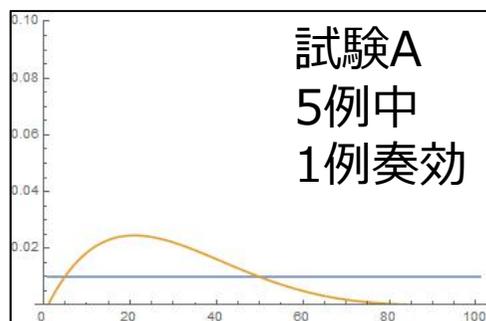
[[https://www.pmda.go.jp/medical\\_devices/2019/M20190122001/480585000\\_23000BZX00398000\\_A100.pdf](https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2019/M20190122001/480585000_23000BZX00398000_A100.pdf)]

# 「疾患概念の確立・疾患概念の明確化」の例

- 「効能・効果」の表現を決める・変更する際、境界線上にある状態の線引きを決める際、臨床試験の適格規準の範囲内に入っているが薬剤に対し同一の有用性が期待出来るかを確認したい時等に参照する情報は、必ずしも治験データでは無い
- 例1：ブレオマイシンの効能・効果を精巣腫瘍から胚細胞腫瘍と変更した時、G-CSFのがん種撤廃を検討したとき、等
- 例2：米国でのペムブロリズマブのMSI-Hへの適応の評価
  - 治験に登録される・登録された臓器のがん以外のがんに結果が一般化できるか？という課題が生じる
  - 承認(2016/9/8申請、2017/5/23承認)された際のFDAの文書 (p323-234) FDAはMerck社とのmeeting時 (2016/7/13; 申請前) に以下のような見解を述べている
    - “FDA also stated that the Agency would be amenable to Merck providing additional data from a **registry study** in patients with MSI-H tumors”

# Bayes流の手法のイメージ

- 閾値を棄却できるか否かの二値判断を行う統計学的検定と異なり、試験結果を確率で表示（もちろんそれに基づく判断規準を設定可能）
- 情報の多い試験ほど、奏効割合を表現する分布がシャープになる（右図黄色の線）
  - 試験Aでは真の奏効割合が20%でなく10%や40%等である可能性がある
  - 試験Dでは奏効割合が20%ではなく10%や40%等である可能性は殆ど無い
- 試験開始前に得られている情報を活用できる
  - 試験Aを、事前に奏効割合が20%前後の値であるとの情報（ $n=5$ 相当の情報）を活用して解析した場合（試験A' 下右図）

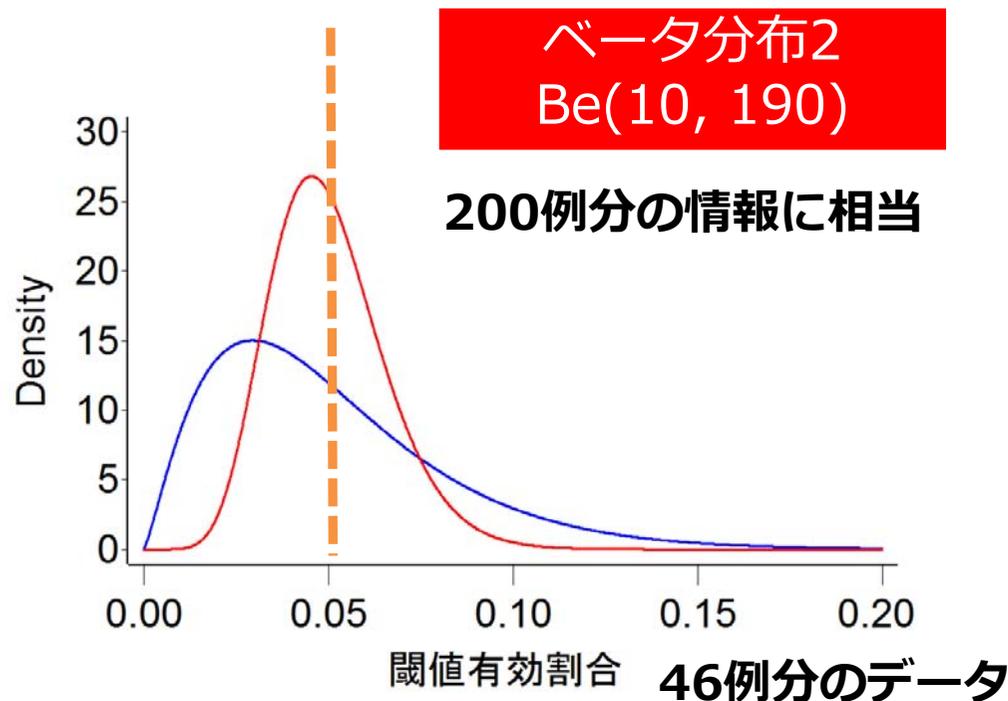


# 明細胞肉腫・胞巣状軟部肉腫対象の 医師主導治験 -OSCAR Trial(NCCH1510)-

- 一般的な症例数設定
  - 主要評価項目：奏効割合
  - 閾値奏効割合：5%
  - 期待奏効割合：30%
  - 有意水準5%、検出力90%の下で20例
- 懸念事項
  - 2年間で20例を集積できるか？
  - 2年時点で、17-18例であっても、有効性評価を行いたい
- 20例を登録することが原則
  - 20例中4例が奏効であれば、95%信頼区間が[5.7%, 43.7%]となり、有効性ありと判断

# 事前分布の設定

- 閾値奏効割合5%
  - 平均値が0.05となるベータ分布を採用
  - ベータ分布の幅(ばらつき)は例えば閾値5%の確信度で決める

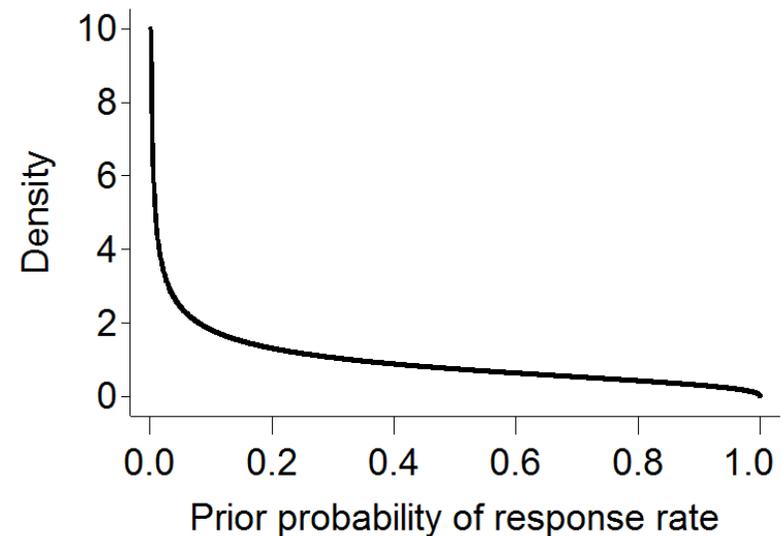


ベータ分布1  $Be(2.3, 43.7)$

- 期待奏効割合30%

ベータ分布  
 $Be(0.6, 1.4)$

2例分のデータ



# Bayes流デザインの活用

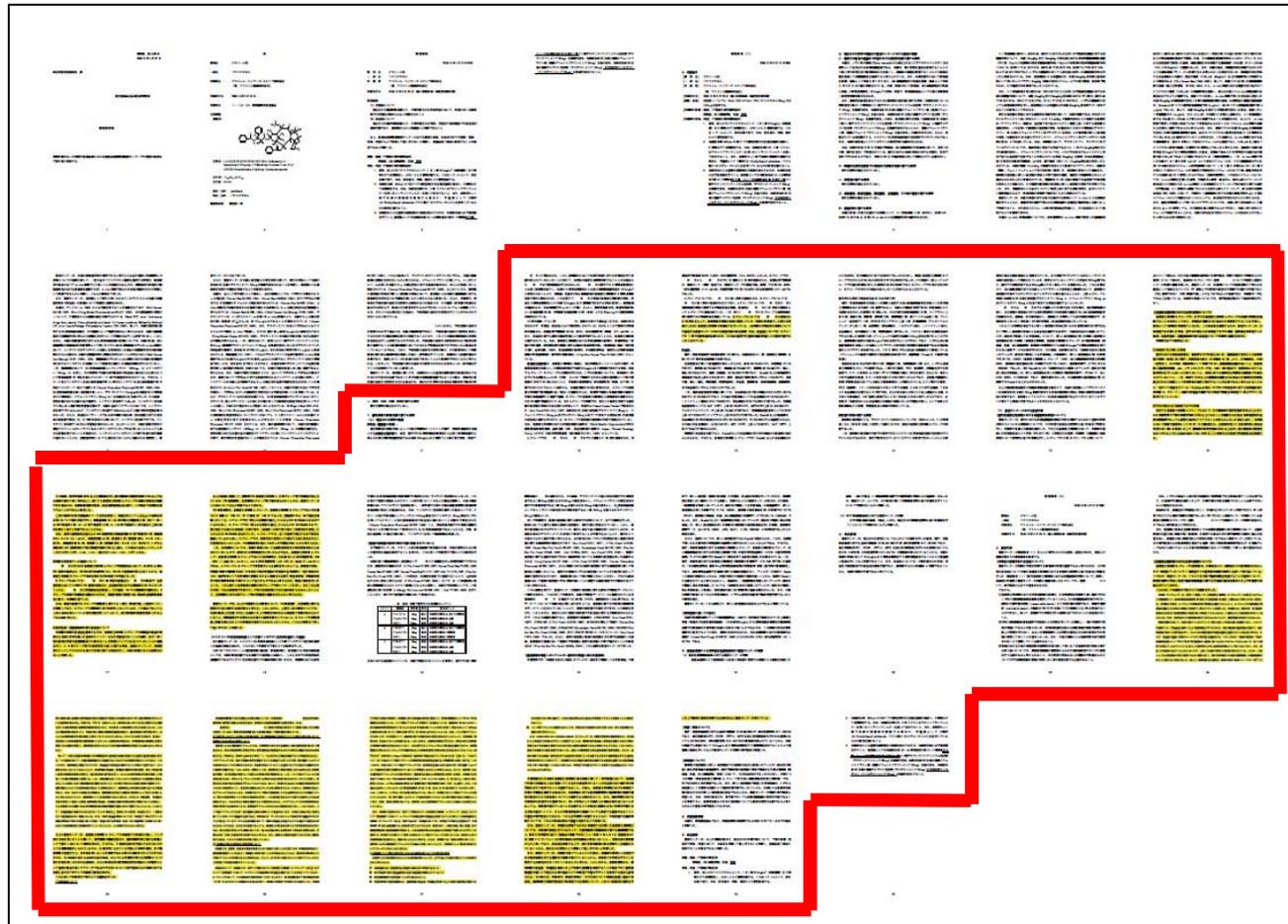
- Bayes流デザインに基づく有効性の評価方法
  - (厳密には症例数設定ではなく、与えられた症例数で何例の奏効例が必要かを計算する方法)
- 指定すること
  - 期待奏効割合の事前分布
  - 閾値奏効割合の事前分布
  - (95%信頼区間ではなく) 「有効割合が閾値5%を超える (事後) 確率が95%以上である」ことをもって有効と判断
- 偽陽性確率の大きさ ( $\alpha$ エラーに相当)
  - 本デザイン : 7.6%

## 必要奏効例数

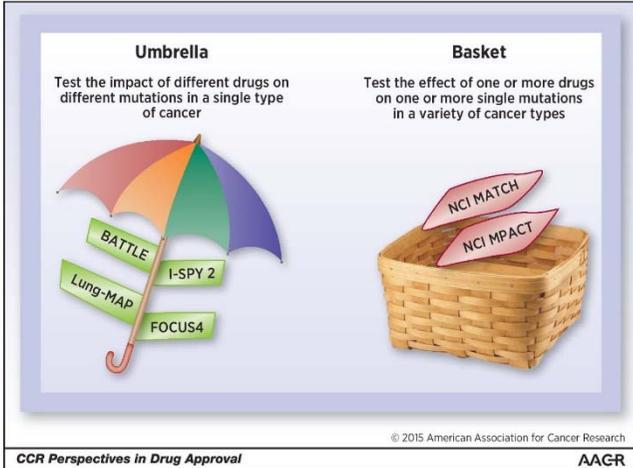
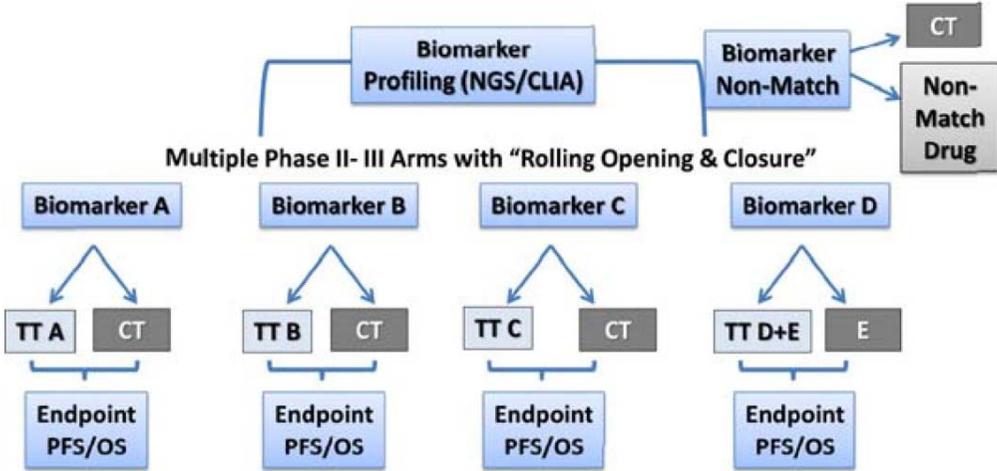
症例数	Be(10, 190)	Be(2.3, 43.7)
15	3	3
16	3	3
17	3	3
18	3	4
19	3	4
20	3	4
21	3	4
22	4	4
23	4	4
24	4	4
25	4	4

# Bayes流の手法の薬事承認審査での使用例

- パクリタキセル 胃癌への適応拡大 審査報告書 (2001/4/27)
  - [http://www.pmda.go.jp/drugs/2001/P200100057/67060500\\_20900AMY00170\\_110\\_1.pdf](http://www.pmda.go.jp/drugs/2001/P200100057/67060500_20900AMY00170_110_1.pdf)

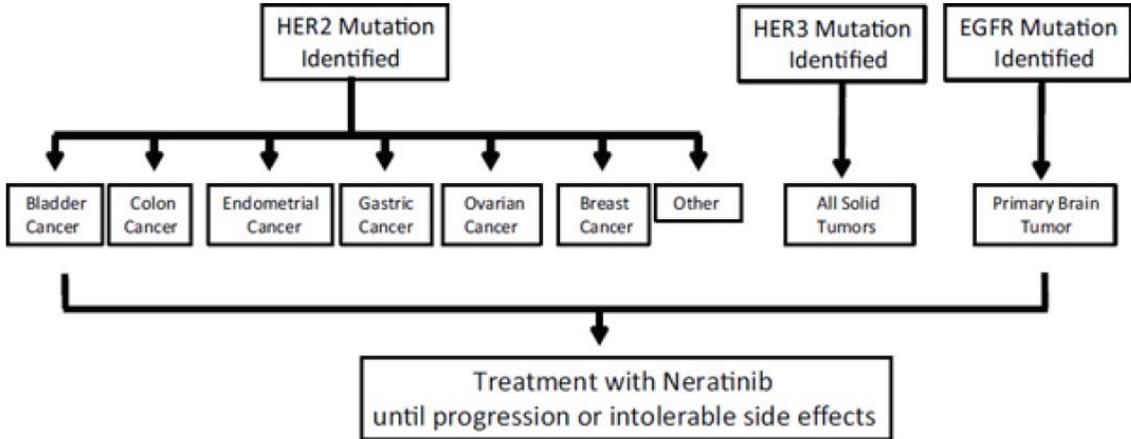


# Umbrella/Basket trial



Herbst et al, Clin Cancer Res 21(7): 1514-1524, 2015.

## Lung-MAP (Umbrella)



Policy Issues in the Development and Adoption of Biomarkers for Molecularly Targeted Cancer Therapies: Workshop Summary (2015), NAP. <https://www.nap.edu/read/21692>

Primary Endpoint: Overall response rate (at 8 weeks)  
Secondary Endpoints: PFS, OS

Multinational Study, MSKCC Lead Site  
MSKCC Central Repository for All Biospecimens

## Neratinib (Basket)