



新たな課題：

抗がん剤開発を
新型コロナウイルス感染症後の
世界に適応させる

*With Heart*TM

抗がん剤開発を 成功させるための 4つの戦略的必須事項

Vivek Mittal 博士
Health Advances パートナー兼執行取締役

Ned Wydysh 博士
Health Advances 副社長

腫瘍学は非常に複雑な治療領域です。それにもかかわらず、開発者は科学の進歩と、特に固形がんでのニーズが満たされていない患者さんを助けたいという絶え間ない情熱に引き寄せられ、この分野に集まってきています。

世界中の業界全体ががんに関心をもち、がんは促進メカニズムから、バイオマーカー、アダプティブ臨床試験まで、規制、科学、臨床面での進歩の最先端に位置しています。コロナウイルスのパンデミックにより、分散型臨床試験（DCT）やリアルワールドエビデンス（RWE）など、規制当局の受け入れが遅れていた革新的な技術の採用は加速しています。新型コロナウイルス感染症前の世界に戻ることはないでしょう。抗がん剤開発もそれに合わせて行われています。

この5年間で競争の激しさは飛躍的に高まっています。複数のプレイヤーが似たような対象を追求し、高度に定義された患者サブセットを奪い合っています。例えば、中国では先進的な細胞治療の開発競争が飛躍的に進んでいます。近年の規制改革と年間400万件の新規がん症例の発生により、中国は臨床試験を実施するのに最適な場所となっています。

開発者が成功するためには、承認と償還の両方に対応できる抗がん剤を作成する必要があります。そのためは、新しい薬事制度を利用して開発期間を短縮し、データ主導の理路整然とした価値論を提示し、新しい治療法が患者さんの実生活に密着していることを示す必要があります。適切な商業戦略がきわめて重要であり、開発者は最終目標を常に意識して始めなければなりません。



このeBookでは、企業による新しいがん治療法の実用化を手助けするため、 Parexelの専門家の知見を収集しました。ここでは、以下の4つの戦略的必須事項を取り上げています。

新規サロゲートエンドポイントの導入

多くのがん患者は、疾患初期段階で臨床試験に参加することで、恩恵を受けることができます。ただしこれには、より早く有効性を示すことが可能な新しいエンドポイントが必要です。抗がん剤の開発者は、新規中間エンドポイントを率先して使用しています。

- 「早期がんの新しいエンドポイントが規制の勢いを促進」をお読みください

新規データソースの活用

電子カルテ、保険請求、疾病登録などから得られるリアルワールドデータ（RWD）により、患者さんの転帰に関して知ることができる範囲が広がっています。ただし、RWDを価値あるリアルワールドエビデンス（RWE）に変換することは、データセットの不均一性や確立された統計的ガードレールの欠如のため、複雑なプロセスです。しかし、規制当局や保険者の決定をサポートできる高品質のRWEは、将来的には不可欠なものとなるでしょう。

- 「規制当局が使用できる外部対照群を構築するための5つの教訓」をお読みください

これらの4つの分野は、どの治療法が最終的に患者さんのメリットになるかを判断する上で非常に重要です。今後、これらの分野が抗がん剤の開発に大きな影響を与えていると考えています。

患者さんに優しい臨床試験を

新型コロナウイルス感染症のパンデミックの蔓延により、スポンサー、治験担当者、規制当局は、訪問看護、遠隔医療、モバイル技術を取り入れて、臨床試験を継続しました。完全分散型臨床試験（DCT）は、他の疾患に比べてがんでは実現性が低いかもしれませんが（がん研究では、疾患の進行の判断にX線画像が必要です）、ハイブリッドモデルが機能し、より多様な患者集団を集める可能性があることは明らかです。企業は患者さんに耳を傾けることで、患者さんにとってより良い臨床試験を設計できます。

- 「がん患者から臨床試験設計者へのアドバイス」をお読みください

ゼロからの価値構築

価格設定と商業的成功に影響を与える2つの重要な要因があります。第一に、その医薬品が治療用なのか、それとも数ヶ月の延命用なのかということです。これにより価格設定は、大きく異なります。第二に、メリットと副作用の比率です。医薬品に治療効果があっても、毒性が強すぎて耐えられない場合、患者さんにメリットはありません。薬を商業的に成功させるためには、開発初期の段階で、これらの疑問やその他の問題を、医薬品の潜在的な価値提案の一部として解決する必要があります。

- 「欧州で抗がん剤新薬の保険償還を受けるための5つの戦略」をお読みください

専門家の注目点



Vivek Mittal 博士
Health Advances
パートナー兼執行取締役

Health Advances パートナー兼執行取締役のVivekは、Health Advancesサンフランシスコオフィスを率いており、治療、診断、ライフサイエンスのツールにわたる業務を通じて、トランスレーショナル医療の専門知識があります。Vivekは自身の科学的背景を活用し、企業による新規技術の発見、開発、商業化を支援しています。新規プラットフォーム技術や新市場への拡張を目指す企業のための機会の特定に注力しており、腫瘍学や希病の専門知識があります。Vivekはセントルイスのワシントン大学から分子細胞生物学で博士号を取得し、Gタンパク質調節を研究しました。



Ned Wydysz 博士
Health Advances
副社長

Nedは、企業の新規治療促進の支援に幅広い経験があります。彼は開発および商業化戦略の立案、機会の評価、ポートフォリオ資産の優先順位付け、市場勢力図の評価、予測が専門です。細胞および遺伝子治療実務の共同リーダーであり、弊社の腫瘍事業開発委員会のリーダーでもあります。固形腫瘍、血液悪性腫瘍、希病/遺伝疾患を担当してきました。Johns Hopkins 大学から化学の博士号を取得しています。

専門家の見解

早期がんの新規エンドポイントが規制の勢いを促進	6
規制当局が使用できる外部対照群を構築するための5つの教訓	11
がん患者から臨床試験設計者へのアドバイス	15
欧州で抗がん剤新薬の保険償還を受けるための5つの戦略	20



寄稿者



Vivek Mittal 博士
Health Advances
パートナー兼執行取締役



Ned Wydysh 博士
Health Advances
副社長



Amy McKee 医学博士
Parexel
腫瘍学規制責任者



Jorge Camarero 博士
Parexel
副社長、規制コンサルティング
担当



Leanne Larson
Parexel
上級副社長兼リアルワールドエ
ビデンスおよびアクセス担当



Martin Roessner
Parexel
副社長、生物統計担当



Peter Singleton
前立腺がん患者で元教師



Nichola Gokool
Parexel
シニアディレクター、メディカ
ルコミュニケーション担当



Rosamund Round
Parexel
副社長、患者イノベーションセンター
担当



Sangeeta Budhia 博士
Parexel
グローバルHTA 戦略リーダー
兼副社長、価格設定および市
場参入担当

元規制当局職員のAmy McKeeとJorge Camareroは、それぞれ20年以上にわたり、米国食品医薬品局（FDA）と欧州医薬品庁（EMA）で抗がん剤の申請審査に携わってきました。Amyは最近、FDAの腫瘍学センター・オブ・エクセレンス（OCE）の副センター長や、FDAの医薬品評価研究センター（CDER）内の血液学・腫瘍製品部（OHOP）のスーパー・バイザリー・アソシエイト・ディレクターを務めました。彼女は血液学、腫瘍学の医薬品および生物製剤の科学的審査と評価を行う4つの部門を管理していました。

Jorgeは人用医薬品の委員会（CHMP）の代理委員およびEMAの腫瘍学ワーキングパーティのメンバーでした。それ以前の彼は、スペイン医薬品・医療機器庁（AEMPS）の腫瘍学分野の責任者であり、スペイン政府保健省代表団の医薬品検査官、AEMPSの腫瘍学分野の規制臨床評価者を務めました。

現在JorgeとAmyは、薬事規制とライフサイエンス分野での経験を生かし、Parexelの顧客を薬事規制全般にわたって支援しています。腫瘍学エンドポイントの選択、薬事審議会や申請、コンプライアンス、市場参入に関する急速に進化する状況をナビゲートしています。



FDAとEMAは、早期がん治療の規制の意思決定に新規エンドポイントを受け入れる柔軟性を示しています。例えば、最小残存病変（MRD）、病理学的完全奏効（pCR）、無転移生存（MFS）を、加速承認と通常承認の両方で認めています（表1）。

代替エンドポイントが規制当局に受け入れられるかは、長期臨床有用性との関係がどれだけ十分に証明できるか、およびそれを正確に測定できるかによって異なります。状況によっては、遠隔疾患（転移）の出現を臨床的に意義のある形で遅らせることができる価値のあるスタンドアロンのエンドポイントとして、疾患の新しい測定が認められることもあります。

有望な3つの新しいエンドポイント

早期がんに対する最も有望な新規および中間のエンドポイントは、以下の通りです。

1 血液がんの 最小残存病変

最小残存病変（MRD）は、治療後に残存しているがん細胞がスキャンやラボの検査で検出されない状態として定義されます。ただし、がんは完全には根絶されていません。このエンドポイントは、多くの血液がんがOSの予後を左右する可能性があるにもかかわらず、完全な販売承認の基礎としての規制当局の受け入れは遅れています（条件付き承認や加速承認と比較して）。

1つの問題は長期的な転帰の改善にリンクしたMRD検出の標準的なしきい値がないことです。さまざまな研究でさまざまなしきい値が使用されており、現在のところ専門家の一致した意見はありません。

規制当局は、MRDを代替エンドポイントとしてまだ確立しておらず、現在までのところ加速承認に対応しているだけです。ただし、分子反応（MMR）として知られている密接に関連したエンドポイントは、MMRが長期的な転帰の改善を予測するという証拠があるため、慢性骨髄性白血病（CML）の治療薬を定期的に承認する際の有効性のある証拠として、長い間受け入れられてきました。

2018年にFDAは、MRDを検出する分子分析に関する初の決定で、MRDが0.1%以上の再発または難治性急性リンパ性白血病（ALL）に対して、ビーリンサイト（プリナツモマブ）の加速承認を許可しました。単一群の主軸となるフェーズII臨床試験の主要有効性エンドポイントは、1ブリナツモバブサイクル後の**MRD完全奏効状態**です。二次エンドポイントは、18ヵ月後の血液学的無再発生存率（RFS）でした。

2020年1月、FDAは、MRDが「すべて」の有用性のある証拠として受け入れられる可能性があることを確立したガイダンスを発行しました。ただしこのガイダンスには、多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病では、MRDを承認の根拠として使用できないことが指定されています。CMLにおいてはスポンサーは、明確に定義されたしきい値と方法でMMRを使用。MMRがPFSおよび無再発生存（EFS）の長期転帰の改善を予測することの証拠と共に使用することができます。

ほとんどの血液がん、MRDを臨床有用性の代替エンドポイントとしてサポートするには、長期的なデータが必要です。

表1. がんでの新規および中間エンドポイント

エンドポイント	定義	例
最小残存病変（MRD）	すべてのがんに対する：顕微鏡では検出できず、感度が0.01%の標準化された方法で測定可能な白血病細胞の存在	2018年3月加速承認* - ビーリンサイト、B-細胞前駆体「すべて」向け
病理学的完全奏効（pCR）	乳がんのネオアジュバント療法に対する：ネオアジュバント全身治療完了に引き続き、完全切除した乳房標本および採取したすべての所属リンパ節をヘマトキシリンおよびエオシンで評価し、残存する侵襲がんがないこと	2013年9月加速承認 - ペルツズマブ、早期乳がんに対するネオアジュバント療法とアジュバント療法の併用
無転移生存（MFS）	前立腺がんに対する：ランダム化から、遠隔転移の最初の証拠（新しい骨または軟部組織の病変、または骨盤外のリンパ節の拡大）、または何らかの原因による死亡の、いずれかの早い方までの時間	2018年2月正式承認 - アーリーダ、非転移性で去勢抵抗性の前立腺がん用

*OSに基づく事前承認のサポートデータがあるMRDに基づく加速承認。

2 ネオアドジュバンド乳がんでの病理学的完全奏効

病理学的完全奏効（pCR）は、データが混在していることもあり、乳がん術後補助療法での通常の承認のための代替エンドポイントとしては、まだ確立されていません。例えば、FDAと国際ワーキンググループは、約12,000人の患者さんを組み入れた12の臨床試験のメタ分析を行いました。pCRと改善されたOSまたはEFSとの間に臨床試験レベルでの相関は認められませんでした。ただし、患者レベルでは、pCRを達成した乳がん患者（特に浸潤性腫瘍サブタイプ）の生存率が向上することが、メタ分析で明らかになりました。

2020年7月のFDAガイダンスにより、ネオジュバンド適応製品の開発経路が確立されました。これにより、加速承認向けpCRエンドポイント、通常承認向けEFS、OS、無病生存期間（DFS）のエンドポイントが指定されています。

現在までにFDAは、pCRを主要エンドポイントとする乳がん治療薬Perjeta（ペルツズマブ）をトラスツズマブおよび化学療法との併用で、HER2陽性の局所進行性、炎症性、早期乳がん患者のネオアドジュバンド治療向けに承認しています。この承認は、次記の2つの試験モデルに基づいています；1つはネオアドジュバンド試験で、pCR率の絶対値の17.8%改善が実証されたことによって、承認が加速しました。もう1つはネオアドジュバンド試験で、ランダム化から侵襲的再発または死亡までの期間である新集成無疾患生存期間（IDFS）の改善が実証されました。

規制目的でpCRを他の固形がんではエンドポイントとして導入できるかは不明ですが、機能しない可能性の理由もあります。乳がんでのpCRの定義は、pCR率が調査され、複数の治療法の医学文献に発表されており、十分に確立されています。乳がんスクリーニングの結果は、ネオアドジュバンド、大きい母集団への治療目的の設定で利用可能です。ルーチンのスクリーニングがあまり行われていない他の固形がんでは、このような大規模なデータセットはありません。

3 前立腺がんでの無転移生存

2018年、FDAは、非転移性前立腺がんを対象に、初めて無転移生存期間（MFS）エンドポイントを使用して、Erleadaを承認しました。がん研究者たちは、当局のMFSの認定を歓迎しました。しかし、転移がないことが患者さんのメリットであることは常識的なことですが、その患者さんが長生きするかや、生活の質が向上するかは、まだ証明されていません。

その根拠は以下のとおりです。MTSは症状進行までの期間（TTSP）に関連している可能性があり、これは遅発性症状が患者さんの生活の質を向上することに依拠するエンドポイントです。遅発性症状によって、転移性疾患に対する他の治療を遅らせるメリットが追加される可能性があり、患者さ

んがそれらの治療の毒性を回避できる可能性があります。

MFSの受け入れは、前立腺がんと闘病している特定の時期の男性にとって、重要なことでした。非転移性の去勢抵抗性前立腺がんの男性に対する新規治療法のメリットを評価することは、従来のエンドポイントを用いた臨床試験では時間がかかりすぎ、困難だったのです。一方、MFSにより、疾患が転移するまで治療の選択肢がなかった患者集団に対し、スポンサーは臨床的に意義のある早期のエンドポイントを測定できるようになりました。これにより、MFSを用いて臨床的メリットを測定することで、これまで待つだけだった患者さんに新しい治療法がもたらされました。

「初期がん用抗がん剤の開発で、代替中間エンドポイントを組み入れる企業は、組み入れてない企業よりも早く、より効率的に有効性を判断できる可能性があります。」





がんの早期治療には より早いエンドポイントが必要

疾患早期の患者さんを対象とする抗がん剤の開発には、従来よりも早く到達できる臨床試験エンドポイントが必要です。これは重要であり、その理由は患者さんおよび社会の負担を減らすには、早期がんの治療が最も効果的であることが証拠によって示唆されているからです。

専門家履歴



Amy McKee 医学博士

Parexel

腫瘍規制部門責任者

Amyは米国食品医薬品局（USFDA）で11年の経験があり、最近では、FDAの腫瘍センター・オブ・エクセレンス（OCE）の副センター長や、FDAの医薬品評価研究センター（CDER）内の血液学・腫瘍製品部（OHOP）のスーパー・バイザリー・アソシエイト・ディレクターを務めました。CDERによる規制の対象である血液腫瘍治療薬および生物製剤の科学的な審査、および評価を行う4つの部門を担当するOHOP内の製品の署名権限者でもありました。Amyは、Tulane大学から医学博士号を取得しています。



Jorge Camarero 博士

Parexel

副社長、規制コンサルティング担当

Jorgeは、EUの規制システムで15年以上の経験があり、主に腫瘍学や先進的な治療法、低分子、モノクローナル抗体、バイオシミラー、その他のタンパク質製品などに携わってきました。彼はEMAの医薬品委員会（CHMP）の代理委員および腫瘍ワーキングパーティのメンバーを務めました。それ以前は、スペイン医薬品および医療機器庁（AEMPS）の腫瘍分野の責任者を務めていました。Jorgeは、マドリッドのComplutense大学から薬理学の博士号を取得しています。



規制当局が使用可能な 外部対照群を構築する ための5つの教訓

Leanne Larson

Parexel 上級副社長兼リアルワールドエビデンスおよびアクセス責任者

Martin Roessner

Parexel 副社長、生物統計担当

2020年の新型コロナウイルス感染症の世界的パンデミックに対応するため、世界中でワクチンや治療薬の開発が進められていますが、医薬品やワクチンの開発をより早く、より費用対効果の高いものにするために、リアルワールドエビデンス（RWE）の活用が加速しています。またFDAは、がんを含む他の治療分野においても、RWEが規制当局の意思決定をサポートする方法を模索しています。現在までにFDAは、市販後調査における承認された適応症や薬剤配合表示の改訂、臨床試験設計の指針としてRWEの使用を認可しています。今後の課題は、有用性の証明にRWEを使用することです。Parexelでは、企業がより効果的にリアルワールドデータ（RWD）を収集し、RWEを生成する方法を学んできました。



がんの臨床試験で、プラシーボ群や標準治療（SoC）群を同時に組み入れることが倫理的に不可能であったり、非現実的であったり、または時期が合わない場合、スポンサーはしばしば単一群試験を実施します。ただし、規制当局が医薬品の効果を比較対象なしで評価するのは困難です。この問題は、登録される患者数が少ない希少がんや超希少がんの臨床試験ではさらに深刻です。

「ECAは、比較対象として過去に遡ったデータを収集して分析するための革新的なプロトコルです：従来の臨床試験と同等に厳格な設計である必要があります。」

1つの解決策は、RWEに基づいて外部対照群（ECA）を生成することです。FDAは現在、臨床効果を証明するための無作為にコントロールされた臨床試験（RCT）の代わりに、RWEベースのECAを認めていません。ただし当局は、このアプローチを検討することに前向きです。従来の臨床試験結果と組み合わせることで、ECAはがん患者にとって貴重なデータや知見を生み出すことができます。

現在までFDAは、有効なECAにはアクティブな臨床試験群と1対1にマッチした患者コホートからの患者レベルのデータが必要であり、両群で臨床エンドポイントが同じように測定される必要があることを明確にしています。データの完全性やアクティブ群プロトコルとの整合性など、当局の厳しい基準を満たすためには、疫学、生物統計学、臨床の専門化したスキルが必要です。Parexelは顧客や規制当局と協力して複数のECAを設計および構築してきており、その際に学んだ5つの教訓を紹介します。

1. 実行可能性分析から始める

規制当局の決定をサポートするために、RWEは可能な限り高い品質と完全性のしきい値を満たす必要があります。RWEを生成するRWDは、同じ基準を満たさなければなりません。そのため、ECAが現実的かを判断する前に、利用可能なデータソースのフルスケールの実行可能性分析を行う必要があります。

想定されるRWDソースをレビューし、さまざまなデータセットの完全性と正確性、そして質問へ答えるのに十分なデータがあるかどうかを理解します。グローバルな開発プログラムを実施している場合、データのプライバシーに関する規則は、地域、国、機関によって異なるため、困難な課題です。これに対処するには、二次的なデータソースと現場での過去に遡るチャートレビューを組み合わせる必要があります。またソースを選択したら、データの重複を排除して集計する必要があります。ただし、RWEベースのECAが、すべての臨床試験に機能するわけではありません。例えば、糖尿病または希少ではないがんの適応症では、選択の偏りを避けるために、RCTを実施することが望ましいとされています。

2. 厳格な研究の設計

ECAは比較対象として過去に遡ったデータを収集して分析するための有望で革新的なプロトコルです：従来の臨床試験のように、厳格な設計である必要があります。それは因果関係のある質問に答え、状況が許せば同じ質問に答えるであろう理想的な（仮説的な）無作為化された臨床試験群を明示的にエミュレートするための観察データを使用する必要があります。適格規準、治療戦略、追跡調査の開始と終了、転帰、分析計画は、ECAとアクティブ群とで同一です。

ECAの構築は、履歴コントロールを用いるような簡単なプロセスではありません。例えば、履歴コントロールでは、患者さんを1対1で照合することや、ベースラインの共変量をアクティブプロトコルに対してバランスを取るようなことは出来ないのです。迅速な回答が必要な場合は、RWEを検討できますし、それによってデータ収集費用が少なくなることもあります。必ずしも早く、安く、簡単というわけではありません。

3. 規制当局との連携

適切な量と品質のデータがあると信じていても、規制当局の了承を勝ち取って、課題に正面から立ち向かう必要があります。

FDAはその真価によって、ECAを検討します。満たされていない高いニーズの希少疾患やがんの設定では、承認率が高くなっています。2021年末に予定されているFDAガイダンス文書では、ECAやその他のRWEのアプリケーションについて、より明確な規制の道筋が示される可能性があります。それまでは企業は規制当局のニーズを満たし、疾患の状況に適合したECAを構築するため、当局と交渉しなければなりません。

Parexelでは政府機関の議論に参加して解釈し、政府機関が何を優先するかについての観点を提供する弊社の元規制当局者を頼りにしています。規制当局の見解は、規制当局が何を必要とし、RWEに何を期待するかを彼らが探る中で、進化しています。スポンサーはそのプロセスに参加できます。

4. RWEのスキルセットへの投資

RWEには従来のCTデータの分析とは異なっており、専門化した分析アプローチとさまざまな方法が必要です。複数のデータセットからデータを取り込んで正規化するには、データと分析技術、データサイエンスと医療情報学の知識が必要です。

特定の疫学および生物統計学的な専門知識を使用して、RWE研究を設計し、それを臨床試験と組み合わせ、データから有効な結論を導き出します。CTとECAの間で患者レベルのデータを一致させるためにあらゆる努力をしても、データの不足、欠落、またはデータの不均衡に対処するため、ECAの分析計画を若干変更する必要があります。解析では交絡因子、潜在的なバイアス、データの「ノイズ」に受け入れられる方法で対処する必要があります。

5. 規制当局の抵抗を想定する

「21世紀の治療法」によって強制されて、FDAはRWEの役割を検討していますが、ECAの受け入れの可能性や、RCTをサポートするのか代替するのかについては、まだコンセンサスが得られていません。規制当局は、RWEが証拠となる基準を満たし、意義があり、正当化できることを望んでいます。ベストプラクティスに従い、規制当局の期待を正確に理解している開発者であっても、当局が承認をサポートするためにECAを受け入れることを、当然のことと考えることはできません。

RWEに関する規制当局の理解は、時間をかけてゆっくり進むと思われます。この分野の進歩の手助けをする企業は競争上の優位性を得ることができるかもしれません。

「規制当局は、RWEが証拠となる基準を満たし、意義があり、正当化できることを望んでいます。ベストプラクティスに従い、規制当局の期待を正確に理解している開発者であっても、当局が承認をサポートするためにECAを受け入れることを、当然のこととは考えることはできません。」



患者にとってのECAの意味

フェーズIIがん臨床試験で患者さんを登録し、同時対照群を実施することは、試験期間中、患者さんの治療をSoCに限定することを意味します。ECAを構築して分析し、提出するまでにかかる時間はかなり短くなる可能性があります。このモデルにより、時間と費用を節約でき、新しい治療法をより早く患者さんにもたらし、患者さんはその間に利用可能になる可能性がある新しい治療法を受ける機会を得ることができます。

表2. RWEとECAを議論するための用語

用語	定義
リアルワールドデータ (RWD)	さまざまな情報源から日常的に収集される患者さんの健康状態や医療の提供に関するデータ
リアルワールドエビデンス (RWE)	RWDの変換および分析から得られた医療製品の使用方法および潜在的なメリットまたはリスクに関する臨床的証拠
リアルワールド研究 (RWS)	国際的に整合された用語はまだ存在しません： <ul style="list-style-type: none">• FDAではガイダンスで用語「観察型疫学研究」が使用されています。• EMAでは法律やガイダンスで用語「非介入 (NI) 試験」が使用されています。• 中国ではRWDガイダンスで「RWS」が使用され、「観察」研究であることが明確にされています。
自然履歴研究	自然履歴研究は、疾患の経過を追跡することを目的とした事前に計画された観察研究であり、疾患の発症から疾患の治癒または死亡に至るまで個人が追跡されます。
外部対照候補プール	外部対照に適するメンバーの可能性のある患者さん： <ul style="list-style-type: none">• 例えば、他の臨床試験コホート、電子カルテ、その他の既存のデータセットから候補を収集できます。
外部対照群 (ECA)	治験薬投与群と同じ無作為化試験に参加していない（つまり、同時に無作為化された対照群ではない）患者さんで構成される研究対照群。対照群は調査臨床試験に対して「外部」に位置します。
履歴外部対照	外部対照となる患者集団であり、臨床試験よりも早い時期に観察されます。
同時発生外部対照	外部対照となる患者集団であり、臨床試験と同時に観察されます。
合成対照	対照群として作成された患者集団であり、患者さんは1つまたは複数の外部データソースから抽出され、比較群に集約または「合成」されます。これはECAの1つのサブセットです。他のECAには、他の臨床試験の対照群としてすでに存在していた患者さんが含まれることがあります。

専門家履歴



Leanne Larson

Parexel

上級副社長兼リアルワールド

エビデンスおよびアクセス責任者

Leanneは、Parexelのリアルワールドエビデンスおよびアクセスサービスを率いており、医療経済、医薬品の開発と商業化、医療技術と運営に関するコンサルティングなど、25年以上にわたりヘルスケア分野での経験があります。Leanneは、リアルワールド研究をデザインし、リードする業界のリーダーです。彼女は米国疾病対策センター（CDC）の招待審査員およびアドバイザー、国際医療経済アウトカム研究学会（ISPOR）の創立会員でもあります。Governors州立大学から保健管理学修士号を取得しました。



Martin Roessner 理学修士

Parexel

副社長、生物統計担当

Martinは、Sanofi-Aventis（およびその前身の会社）で製品申請を監督した34年の在職をはじめ、フェーズI-IV医薬品開発での生物統計の分野で40年以上の経験があります。2010年からParexelのグローバルな生物統計サービスを統括し、薬事会議や申請を含むすべての医薬品およびデバイスの開発段階での生物統計の計画と実行をサポートしています。彼は数多くの製品販売申請の成功をサポートし、ラベルの変更を交渉し、世界最大の医療機関の多くとの相互活動を管理してきました。RWTH Aachen 大学から数学と生物統計学の修士号を取得しています。

がん患者から臨床試験 設計者へのアドバイス

Peter Singleton

前立腺がん患者、元教員

Nichola Gokool

Parexel シニアディレクター、メディカルコミュニケーション担当

Rosamund Round

Parexel 副社長、患者イノベーションセンター担当



Peter Singleton
元教師、前立腺がん患者

Peterは、ロンドンのイーストエンドで生まれ育ちました。イギリスのBirmingham大学で教師としての訓練を受け、州立および独立系の学校で11歳から18歳までの子供たちに宗教学と地理学を教えてきました。現在は退職し、英国の美しいDerbyshire州に住んでいます。妻や子供、孫たちと一緒に過ごすしながら、多くの趣味を楽しんでいます。また英国教会の信徒牧師として奉仕しています。

2017年初頭、イギリスの中等教育機関の教師を退職したPeter Singletonは、限局性進行前立腺がんと診断されました。同じ診断を受けた友人が臨床試験に参加していたことに勇気づけられ、自分も参加することにしました。2017年7月、非ステロイド系抗アンドロゲン療法とゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）を併用するフェーズIII無作為化プラシーボ対照臨床試験に参加。臨床試験治療は、一次放射線治療と並行して行われます。試験の主要有効性エンドポイントは、無転移生存です。Peterの経験は前向きなものでした。彼は自分が受けた特別な治療が役に立ったと確信しています。ただし彼には、患者さんの経験をより良いものにするために、臨床試験の設計者へのいくつかのアドバイスがあります。

分散型臨床試験は便利だが、 ある程度の対面時間が必要

私の臨床試験は、パンデミックの発生により、一部が分散型になりました。血液検査は、病院ではなく地域のドライブスルーセンターで行われました。四半期ごとの予約は、コンサルタント（治験責任医師）との電話またはオンラインでの打ち合わせと、生活の質（QOL）調査への記入、健康日記について相談するための研究看護師との簡単なフォローアップに変更されました。

ただし、バーチャル臨床試験は、自宅から病院までの長いドライブや、駐車場の場所探しの悪夢から解放してくれますが、必ずしも好ましいものではありません。例えば、あるオンライン予約で、悪い知らせを受け取ったことがありました。それは、わたしの予後の変化です。これは電話で聞くには不快感がありました。診察に悩ませる情報や傷つきやすい情報が含まれる場合は、医師と直接話すことに勝るものではありません。逆に言えば、QOL質問にはオンラインで記入したいと思います。これには個人的な質問が含まれており、研究看護師と一緒にではなく、自宅で個人的に記入することを望みます。

「治験の資料やインフォームドコンセント文書に週刊誌のような通俗的な言葉を期待しているわけではありませんが、もっと魅力的であってほしいと思います...退職した教師から見ると、もっと小さく段落に分けて、より日常的な言葉を使う必要があると思います。」

研究看護師によって利用しやすくなる

主治医は優れた医療専門家ですが、私はむしろ研究看護師を頼りにしています。研究看護師に「この意味がわかりません」と言う方が簡単です。このチームとは、試験期間中ずっと連絡を取り合うことができ、役立つ情報源となっています。これは臨床試験がさらに仮想的になった後も、試験を続けるために非常に重要な役に立つリソースです。研究看護師のおかげで、臨床試験がユーザーにとってより利用しやすくなりました。

書式はより明確に、より興味をひく必要がある

書式に何度も署名し続ける必要があり、私には骨の折れる作業でした。臨床試験資料やインフォームドコンセント文書に週刊誌のような通俗的な言葉を期待しているわけではありませんが、もっと魅力的であってほしいと思います。まったく技術的で無味乾燥です。退職した教師から見ると、もっと小さな段落に分けて、より日常的な言葉を使う必要があると思います。患者さんにとっての誘惑は、きちんと目を通さずに署名することです。私たちは、非常に視覚的な時代に生活するようになっています。多くの方は、文字によってではなく、意識的に見ることや無意識に見ることによって、情報にアクセスします。人によっては、読書習慣があまりないかもしれません。

患者さんに印刷済み、もしくはオンラインの健康日記を提供する

臨床試験開始時は、通院時に看護師が喉の痛みや頭痛などの質問をしてくれましたが、私はその日付を思い出せませんでした。そこで私たちは、日記をつけて、健康に影響することを書き留めておくことにしました。毎回の予約の数時間前に小さな図をまとめることを始めたのです。副作用の情報は看護師にとって非常に重要なもので、とても役に立ったそうです。曜日と記入方法が書かれた冊子をいただくか、アプリやオンラインで記入できる書式を提供していたければ、より役立つでしょう。

参加見込み者に臨床試験「アンバサダー」と話してもらう

より大きな範囲の臨床試験参加者に手を差し伸べるには、「患者アンバサダー」を任命することをお勧めします。臨床試験に参加したことがある人や、現在臨床試験に登録している人（ただし、検討している患者さんではありません）がその対象です。アンバサダーは、患者さん参加型のグループ（英国の医療制度での一般診療サービスの特徴）に参加し、予約待ちの人々に臨床試験について話をできます。患者アンバサダーは、予約によって広い範囲のグループに話をできるかもしれません。参加したことがある人たちと話をすると、より多くの、そしてより多様な患者さんを臨床試験に募集できると思います。

おわりに

この臨床試験に参加した理由は、特別な治療を受けられると思ったからであり、将来の人々のための医薬品の開発に役立つのは良いことだと思ったからです。楽しい経験でした。通常、私のような体調の人は、年に一度、病院で診察を受けます。この臨床試験では、3ヶ月に1回受診し、体調をより綿密にモニターされました。例えば、痛みがあると言ったとき、体調の変化を素早く察知してくれました。毎日錠剤を服用してますが、本物なのかプラシーボなのかは知りません。いずれにしても、人のためになることをしていると思っています。





臨床試験設計者への推奨事項

Rosamund RoundとNichola Gokoolは、患者さんへ理解しやすい透明性の高い臨床試験情報の提供や、医師や施設と効果的にコミュニケーションをする専門家です。患者さん中心のがん研究を設計するとき、2人はこの疾患で影響を受けるすべての人（患者さん、介護者、家族）を含めて考えます。彼らはParexelのクライアントが数多くの複雑な腫瘍臨床試験で、患者さん、治験責任医師、施設の募集と維持に成功する手助けをしてきました。Rosamundには、正確な患者集団を対象とする仮想、分散、ハイブリッド型の臨床試験を設計し、実施した広いキャリアがあります。

分散型臨床試験（DCT）の設計方法

- ▶ DCTプロトコル設計について、対象患者集団に直接のアドバイスを求め、早めに着手します。
- ▶ 患者諮問委員会やフォーカスグループに自身のDCT設計のレビューを依頼し、見解を提供してもらいます。
- ▶ 実用的であれば、がんやその他の生命を脅かす重篤な適応症に対し、ハイブリッドDCTモデルを検討します。
- ▶ 難しい会話をする際、治験責任者や現場スタッフをサポートする台本を作成します。
- ▶ 患者さんとリモートでコミュニケーションするための「成功事例」を現場のスタッフに提供します（効果絶大!）。
- ▶ 常に「在宅の患者さんをサポートするために何ができるか？」という視点で、臨床試験設計に取り組みます。



現場スタッフの トレーニング方法

- ▶ 患者さんの負担を軽減し、臨床試験へのアクセスを向上する方法など、分散化の理論的根拠を説明する概要説明書を現場スタッフや臨床研究助手向けに作成します。
- ▶ 研究の最前線にいる研究コーディネーターや看護師の役割を明確化します。
- ▶ 医師だけでなく、研究チーム全体を対象に研究のニュアンスでトレーニングします（DCTでは、治験担当者会議での最前線のトレーニングと技術による継続的なサポートが重要です）。

書式や臨床試験パンフレットの作成方法

- ▶ 視覚的に魅力のある臨床試験資料をさまざまな学習スタイルに合わせて、さまざまなフォーマットで作成します。
- ▶ インフォームドコンセントのプロセスを改善するビデオやアニメーションの対話型ガイドを制作します。
- ▶ 平易な言葉を使います。概念はわかりやすく、言葉は理解しやすい必要があります。
- ▶ すべてのテキスト（および文脈）が、患者さんが理解する適切な識字レベルであることを確認します。
- ▶ 地域の人口統計に基づき、資料をさまざまな言語に翻訳します。
- ▶ 資料でさまざまな人種、文化、年齢のニーズや懸念事項に対応します。
- ▶ 一連の研究紹介ツール、および定期的な「研究進捗状況」報告書向けのフォーマットを作成します

患者さんのサポート方法

- ▶ 患者さんを手助けする実際の人（Parexelでは「患者ナビゲーターサービス」と呼んでいます）への電話でのアクセスを可能にすることで、ウェアラブルやセンサー、遠隔医療ツールなどの技術的な不具合を解消。予約の再スケジュール、タクシーの手配、メンタルヘルス・カウンセリングを依頼するなど、患者さんをサポートします。
- ▶ 患者さんが診察予約を事前に思い出すようにリマインドします。
- ▶ 関心のある患者さんのために、関連する患者利益団体の情報が含まれているサイトを提供します。
- ▶ 臨床試験に参加する患者さん全員に謝意のメールを送ります。
- ▶ 臨床試験が終了したら、あらゆる患者さんに明確で読みやすい結果のサマリーを配布します。

専門家履歴



Nichola Gokool

Parexel

シニアディレクター、メディカルコミュニケーション担当

Nicholaは、ヘルスケア/製薬業界で13年以上の経験があり、メディカルコミュニケーション市場を深く理解しています。彼女は患者さん、医師、現場のコミュニケーション活動での革新の推進に情熱を注いでおり、Parexelの患者諮問委員会の設立をサポートしました。Nicholaは栄養学と食餌療法の優等学士号を取得しており、医療コミュニケーション会議で定期的に発表を行っています。



Rosamund Round

Parexel

副社長、患者イノベーションセンター担当

Rosamundは15年以上にわたり、臨床試験に参加する患者さんの行程を簡素化する目的で、地理的、経済的、実用的な障壁を減らすことに注力してきました。マサチューセッツ総合病院の腫瘍学クリニックでの最初の仕事は、臨床試験の計画と実施の中心に患者さんを置きたいという彼女の情熱に火をつけました。その後、製薬会社とCROの両方で患者募集を担当し、患者さんとのより良いコミュニケーション方法を模索するようになりました。現在の重点は、リテラシーやヘルスリテラシーへの対応、技術進歩の探求、患者さんにとって臨床試験への参加をより身近で便利なものにするための新しいアイデアの創出に置かれています。Aston大学から理学修士号を取得しています。



5

欧州で抗がん剤新薬の保険償還を受けるための5つの戦略

Sangeeta Budhia

Parexel グローバル HTA 戦略リーダー兼副社長、価格設定および市場参入担当

価格設定と市場参入の専門家であるSangeeta Budhiaは、治療の標準が絶えず変化し混雑する市場で、クライアントが抗がん剤の保険償還を受けられるよう支援しています。このような環境では、満たされていないニーズを明確にし、最も適切な比較対象とエンドポイントを選択し、明確に定義された患者集団を対象とする企業が、商業的に実現可能な製品を生み出す可能性が最も高くなります。また、現地市場や臨床実務を反映した有効性データを用いて、参入することもできます。

1

保険償還を念頭に置いた早期の意思決定

保険償還される新しい抗がん剤の取得は、開発開始時から始まりません。どの製品候補を進めるかは、通常、がんの種類によって異なる満たされないニーズと保険償還の状況を詳細に評価した上で決定されます。

例えば、高価な免疫腫瘍薬（IO）、精密医療、細胞および遺伝子治療などが多くの注目を集めていますが、それらはあらゆる市場のあらゆるがん適応症に対する標準治療（SoC）ではありません。腫瘍適応症で市場投入される新製品は、低コストで疾患の進行を遅らせる化学療法と競合するだけの可能性があります。既存のSoCのコストが比較的低い場合、商業的な実現性に大きく影響します。

例えば、欧州ではフランスやドイツの医療技術評価（HTA）機関は、製薬企業と価格交渉を行う前に、治療法がもたらすSoCを上回る追加のメリットを特性評価します。メリットが「定量化できない」と判断された場合、現行のSoCを上回る割増金は支払われません。これにより、価格は厳しく制限され、これらの国でその適応症向けの市場投入は商業的に不可能になる可能性があります。

一部のIOは延命効果のメリットおよび疾患の早期での使用により、特定の適応症で腫瘍は慢性疾患と見なされ、患者さんは何年も治療を受ける可能性があります。このため、経済的価値を用いて決定を行う国では、異なる適応症に同じ価格で償還を受けることは難しいかもしれません。無期限の治療を行う治療法と、治療停止の規則がある治療法との比較は、スポンサーが早期に検討する必要がある問題です。

2

満たされないニーズを定義することにこだわる

スポンサーは、満たされないニーズについて具体的に説明する必要があります。「この適応症では有用性が低い。したがって満たされないニーズがある。」と言うだけでは不十分です。現在の効果がない治療法や、治療法の欠如がもたらす結果を患者さんへの影響および経済性の観点から詳細に定量します。

患者さんや患者さんが直面する課題に熱烈な関心を持つ企業は、患者さんにとって何が重要かを理解し、患者さんに関連するエンドポイントを捉え、より良い治療法を開発します。自分自身や愛する人が病気になったことをきっかけとして会社を始めた創業者は、健康状態のわずかな改善（患者さんが朝の着替えをできるようにすることや、1日数時間慢性的な痛みが軽減されるなど）が人生を変えることを説明できます。対象疾患への強いこだわりを持ち、満たされていないニーズを深く理解しているのです。

しかし、強すぎる情熱によって実験的医薬品や、満たされていないニーズというシグナルに対して、盲目になることもあります。大きなポートフォリオがある大手企業は、一般に1つの製品への投資が少なく、厳格な自己試験プロセスを持っています。最良のアプローチは、患者さんのことを深く気遣い、データ主導の開発意思決定を行うことです。

3

慎重にエンドポイントを選択する

多くの企業は開発の後期になって、臨床試験のエンドポイントが最適ではないことに気づきま

す。いったん試験が進行し、結果が見えてくると、間違ったエンドポイントを修正することは困難です。より効率的なのは、開始当初から適切なエンドポイントを選択するために時間と労力を投入することです。

10~15年前は、たとえ数ヶ月でも全生存期間（OS）を延長する抗がん薬は、ほぼ間違いなく償還されました。現在では多くの薬剤クラスががんの有効であり、比較対象に対するOSの有意な改善を示すことはより難しくなっています。死亡率改善効果が高い治療法や、悪性黒色腫に対する術後補助療法のように生存期間が長い治療法で、OS中央値（臨床試験の治療群に属する患者さんの半数が死亡するまでの期間）を主要エンドポイントにする場合、メリットの実証により長い時間がかかる可能性があります。生存期間が長くなることは、患者さんにとってももちろん良いことです。ただしこれによって、開発期間が長くなります。

製薬企業は、無増悪生存期間(PFS)や全奏功率(ORR)のように、より早く結果が得られる代替エンドポイントを用いて保険者を納得させようとしています。ただし、保険者はこれらのエンドポイントが意味のある患者転帰につながるか、いまだに懐疑的です。保険者にとって、OSは依然としてもっとも優れた基準であり、OSが使用されない場合、OSとPFS、ORR、または他の代替基準との関連性を証明する検証試験を求めています。

規制当局は、2~3年の臨床データに基づいて新規抗がん剤を認可します。ただし保険者は患者さんの生涯にわたり医薬品の費用を支払う可能性があるため、長期の証拠を求めます。ほとんどの抗がん剤では、患者さんの治療が早ければ早いほど治療期間が長くなります。そのため保険者は、代替エンドポイントが生存期間の延長につながると確認することを望んでいるのです。この不確実性を克服するため、スポンサーは代替基準での実質的な効果を示し、RWEでデータを補う必要があります。

「患者さんが直面する課題に熱烈な関心を持つ企業は、患者さんにとって何が重要かを理解し、患者さんに関連するエンドポイントを捉え、より良い治療法を開発します。」





4

過去の決定を精査する

欧州の巨大市場でHTA機関が行ったあらゆる決定は公開されています。これは償還可能な製品を開発する機会を最大化したいと考える企業にとって、豊富な資産です。Parexelでは、極めて重要な有用性臨床試験での代替エンドポイントや、その他の特異なエンドポイントの使用を承認（または拒否）する際の保険者の理由を調査しています。どのようなデータおよび統計的手法が、中核的な臨床知見を補えるかを理解するために、保険者と話をしています。多くの場合、スポンサーは保険者に価値を実証できれば、標準外のエンドポイントであっても、制限付きまたは条件付きで償還を受けられます。

欧州医薬品庁（EMA）は、PFSデータを根拠にして抗がん剤の販売承認を日常的に認可していますが、その一方で欧州のHTA機関は一貫して償還しているわけではありません。例えば、ドイツ連邦合同委員会（Gemeinsamer Bundesausschuss：G-BA）は、患者さんが腫瘍の進行にX線写真では気づかないことを理由に、PFSを患者さん関連のエンドポイントとして考慮しません。ただしG-BAは、痛みや副作用がほとんどない治療の必要性が低減されるなどのメリットを評価しています。G-BAは、痛みに関する患者さんの報告の結果に基づいた新製品の総合的なメリット評価を、症状に応じて引き上げたことすらあります。弊社は抗がん剤を開発している企業に対し、彼らの臨床試験でのこれらのエンドポイントのデータを収集するようアドバイスしています。

過去の保険者の決定は、何をすべきでないかのロードマップにもなります。例えば、既存の治療法と同等のメリットを提供しても、投与経路が点滴など高価である製品は、保険者に受け入れられない可能性があります。

5

十分な量のデータを集めるが、多すぎないようにする

保険償還に成功した医薬品の数は、失敗した医薬品の数よりはるかに多くなっています。重要なことは、規制当局や保険者から肯定的な決定を得るのに十分なデータを収集することですが、コストと時間がかかりすぎるのはよくありません。

スポンサーは自社製品がSoCよりも優れていることを証明するために、最も合理的で、最も速く、最もコスト効率の良い方法を見つけたいと考えています。スポンサーは保険償還を前提とした臨床試験を実施することは、（自社の医薬品がSoCより優れていない場合）リスクが高く、費用もかかるため、望まないかもしれません。しかし、最初から近道を試みることも危険です。

「保険償還に成功した医薬品の数は、失敗した医薬品の数よりはるかに多くなっています。重要なことは、規制当局や保険者から肯定的な決定を得るのに十分なデータを収集することですが、コストと時間がかかりすぎるのはよくありません。」

専門家の注目点



Sangeeta Budhia 博士

Parexel

グローバル HTA 戦略リーダー兼副社長、
価格設定および市場参入担当

Sangeetaは16年以上にわたり、市場参入や医療経済およびアウトカム研究（HEOR）に携わり、企業が可能な限り短期間に最適な価格で自社製品から最大の収益を得られるように支援してきました。彼女はきわめて重要な臨床試験、長期的なデータ収集研究、リアルワールドエビデンス生成計画、各製品が直面する償還課題に備えるHEOR戦略など、グローバル戦略を策定しています。Otago大学より博士号を取得。

がんと闘うための リソースを提供します

*With Heart*TM

人々に薬を届ける中心的な役割を果たします

Parexelは、世界の人々の健康を向上する事業に従事しています。弊社は世界中のクライアントが科学的発見を新しい治療法に変換する際に役に立つ、一連のバイオ医薬品サービスを提供し、実行しています。臨床試験から規制と商業化、コンサルティング、市場参入に至るまで、弊社の治療、技術、機能の能力は、私たちの深い信念によって支えられています。だからこそ、お客様のイノベーションを最も必要としている人々に、研究室からより早く、より心を込めて届けることができます。

抗がん剤開発の未来についての専門家の大局観を入手 [▶](#)