

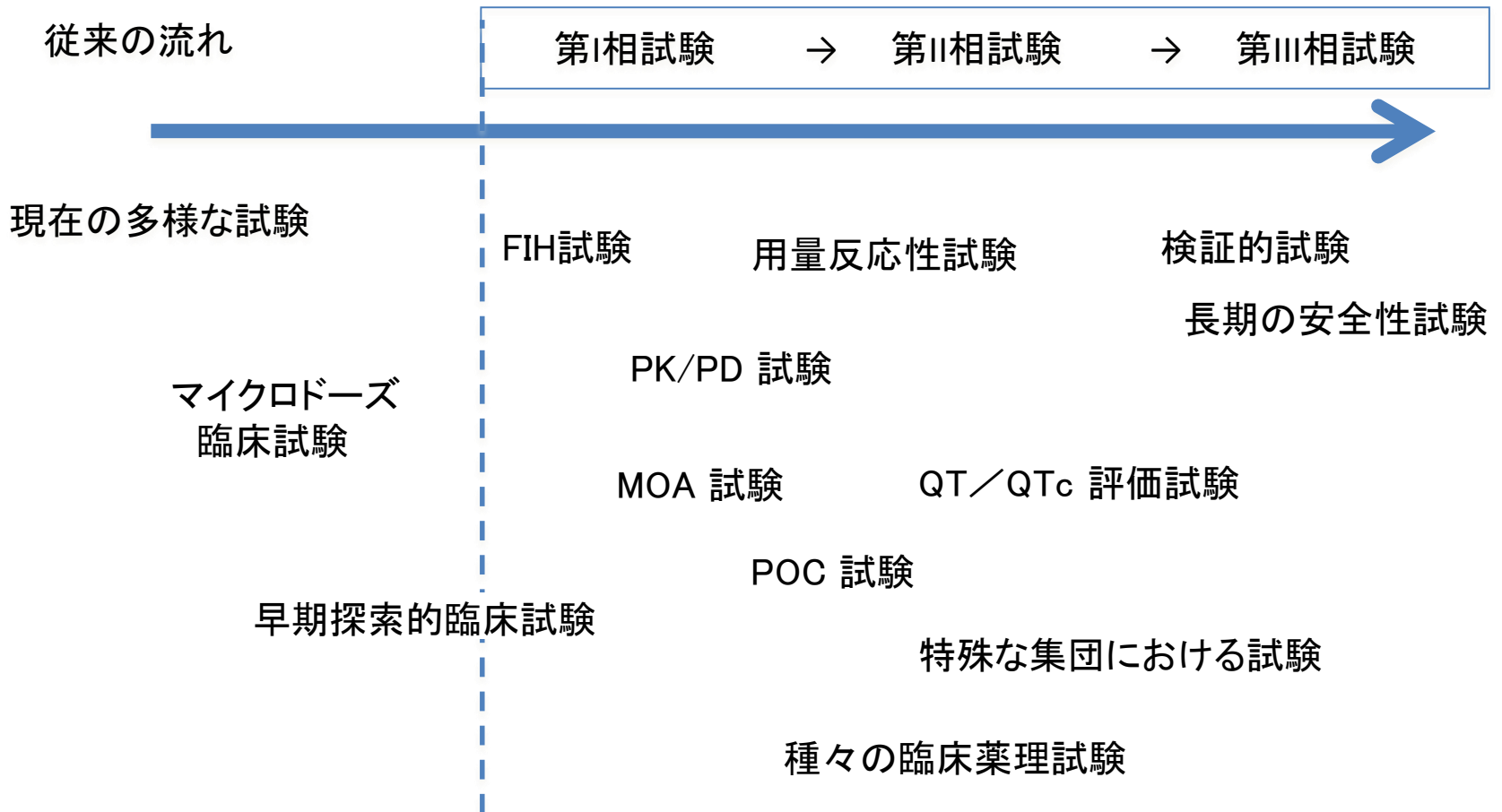
PMDAワークショップ
国際共同治験
～医薬品開発において日本ができること～

アカデミアからの期待

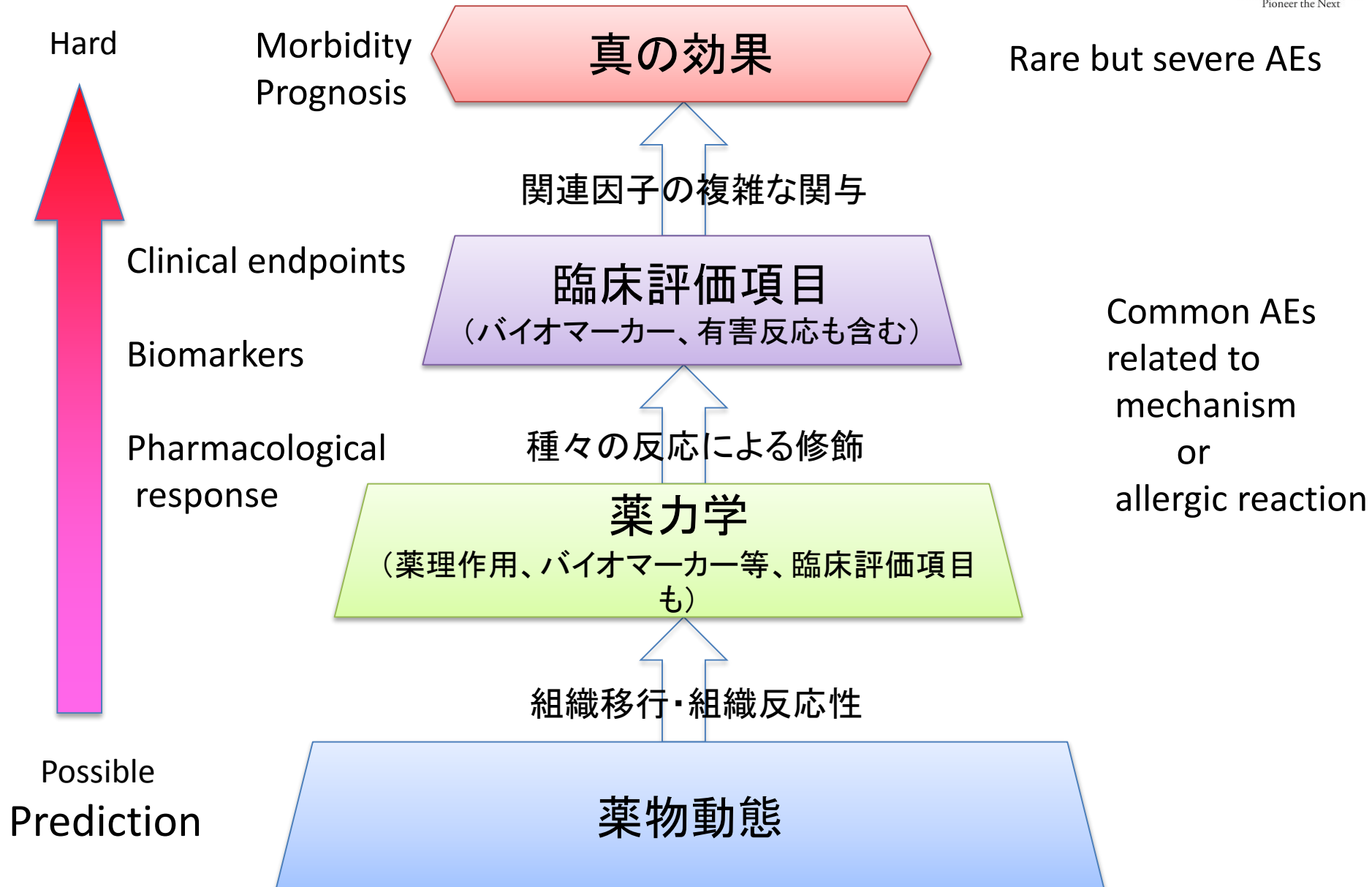
熊谷雄治

北里大学医学部附属臨床研究センター教授
北里大学病院・東病院臨床試験センター長

多様化する臨床試験



Pyramid of Efficacy and Adverse Effects



不要な臨床試験の繰り返しを避けるのは当然のことですが、敢えて問います。

あなたが患者だとして

日本人の薬物動態と忍容性が不明な治験薬の臨床試験に参加したいですか？

治験薬によるとの答えが普通でしょう。

第 I 相試験の必要性

第 I 相試験を実施する主な目的は、被験薬のヒトでの忍容性及び薬物動態を評価することである。したがって、国際共同治験を開始する時点で、ヒトでの忍容性について十分に確認できていない、又は日本人での安全性に係るリスクが高い可能性があると考えられる場合には、国際共同治験に日本が参加する前に、日本人での第 I 相試験を実施することが必要と考えられる。

一般的には、国際共同治験参加前に日本人での第 I 相試験を実施するか否かに関わらず、日本が国際共同治験に参加する場合には、その試験に十分な日本人症例を組み入れ、適宜、薬物動態測定や安全性モニタリング等を実施することが有用である。

第 I 相試験の必要性

治験薬の新規性、作用機序、濃度反応関係、薬物動態の特徴、海外で得られたヒトデータの種類等に依存する。

第 I 相

国際共同治験を開始する時点で、ヒトでの忍容性について十分に確認できていない、又は日本人での安全性に係るリスクが高い可能性があると考えられる場合には、国際共同治験に日本が参加する前に、日本人での第 I

薬物動態と安全性はきわめて重要であり、出来る限り早い時点で日本人データを得るのは当然である。

験に参加する場合には、その試験に十分な日本人症例を組み入れ、適宜、薬物動態測定や安全性モニタリング等を実施することが有用である。

検討する際の主な留意点

薬物動態

- **線形性**を示すか
- **複数の代謝経路**が関与するか
- 関与する代謝酵素やトランスポーターの遺伝子多型等に**民族的差異**はないか
- 曝露量に**民族的差異**が生じる可能性は低い
か
- **血中濃度と有効性及び安全性は相関すると**
考えられるか

検討する際の主な留意点

薬力学

- 有効成分の**作用機序の新規性**は高くないか
- **線形性**を示すか
- 標的分子の**遺伝子多型**等に民族的差異はないか
- 作用機序から**薬力学と有効性及び安全性は**
相関すると考えられるか

検討する際の主な留意点

安全性

- 海外で臨床試験が先行している場合に、その結果から日本人の安全性が評価可能か
- 既存データ(類薬の情報を含む。)から具体的な安全性上のリスクが認められていないか
- 具体的なリスクが認められている場合に、そのリスクの科学的機序が明確か
- 有害事象の発現や重症度が用量依存的か
- 作用が局所的か
- 想定される有害事象に対する明確な対処法やモニタリング方法が存在するか
- 他の用法・用量等での安全性が確認されているか
- 日本が参加予定の国際共同試験で、すべての被験者の安全性を確保するために十分な対策が取られているか。また、安全性上のリスクが民族差等により異なると考えられ、特定の地域に特有な対策が必要な場合、その対策は妥当であるか

日本人での第 I 相試験を実施しないことが許容されうると考えられる場合の例

- 日本人患者数を考慮すると、大規模比較検証試験や希少疾病を対象とする比較検証試験への速やかな参加を特に考慮すべき場合で、被験薬について、海外臨床試験で**十分な投与経験に基づく安全性が確認**されており、得られている知見において民族的要因に**民族間での顕著な差異は認められない**と判断できる場合

日本人での第 I 相試験を実施しないことが許容されうると考えられる場合の例

- 併用投与の場合で、被験薬及び併用薬で一定の毒性が認められるものの、**単独投与における開発医薬品の安全性が日本人で確認されており、民族的要因に関する既存の知見から、安全性に民族間での顕著な差異は認められない**と判断できる場合

日本人での第 I 相試験を実施しないことが許容されうると考えられる場合の例

- 既に日本で承認済みの医薬品の新投与経路、新用量又は新剤形の開発で、既承認医薬品での臨床効果に民族的差異は認められておらず、開発対象の投与経路、用量又は剤形での安全性に係るリスクは、既承認医薬品でのリスクと同等以下と考えられる場合

日本人での第 I 相試験を実施しないことが許容されうると考えられる場合の例

- バイオ後続品の開発の場合で、適切に実施された品質及び非臨床試験で**先行バイオ医薬品との高い類似性が示されており、かつ先行バイオ医薬品の薬物動態が国内外で類似している**場合。なお、バイオ後続品の開発では、日本人を対象とした臨床薬理試験（先行バイオ医薬品との薬物動態の同等性試験を含む。）が不要な場合もある。

簡単にまとめると

- 薬物動態が線形で、しかも民族差が予想されない治療薬で、
- 有害反応を含む薬理作用が薬物動態に依存しており、その作用に民族差が予想されず、
- 日本人以外のヒトデータである程度の安全性が確認されている場合、
- 日本人での第I相試験なしに、十分な安全性配慮がなされている国際共同試験に参加が可能である。

もうひとつ問います。

体重補正をすると、血中濃度の民族差は小さくなり、その差は個体差に含まれるので、薬物動態に民族差はないと主張するのは正しいですか？

目の前の患者さんは小さいのですが。

Same Drug, Different Dosing: Differences in Dosing for Drugs Approved in the United States, Europe, and Japan

Henry J. Malinowski, PhD, Agnes Westelinck, PharmD, Junko Sato, PhD,
and Ting Ong, MS

With globalization of the pharmaceutical industry, newly approved drugs nearly always become available worldwide, including the 3 major pharmaceutical regions: the United States, Europe, and Japan. One might think that these drugs would have the same recommended dosing throughout the world, but this appears not to be true in many instances. The objective of this study was to identify any patterns of differences in labeled dosing. Approved labeling, for the most widely prescribed proprietary drugs in the United States, was used as a basis for this study. Dosing was compared, for common indications, for the United States,

Europe, and Japan. Overall, these data indicate that there are numerous differences in approved dosing for drugs approved in all 3 regions. For about half of the drugs studied, dosing in Japan is considerably lower than the United States or Europe. Some differences in dosing are also apparent between the United States and Europe.

Keywords: *International; dosing; regulatory decisions; exposure response; drug safety*

Journal of Clinical Pharmacology, 2008;48:900-908
© 2008 the American College of Clinical Pharmacology

For about half of the drugs studied, dosing in Japan is considerably lower than in the United States or Europe

Ethnicity and Clinical Implication

Drug	Difference	Possible mechanism
Docetaxel	Myelosuppression in Asians	PK, reduced clearance
Doxorubicin	Myelosuppression in Asians	PK, CBR3
Gefitinib	More effect in Asians Marked toxicity in Japanese	EGFR
Rosuvastatin	Higher concentration	OATP
Warfarin	Less dose in Asians	VKORC1
5 FU	Less GI toxicity in Asians	TYMS?

Ethnic Difference Still Exists Among Asian Populations.

- There is a tendency to treat Asians as a homogeneous population in most of studies performed in Western countries.
- There are ethnic differences among Asian countries in pharmacokinetics, efficacy and safety.

Average doses of warfarin in different ethnicities

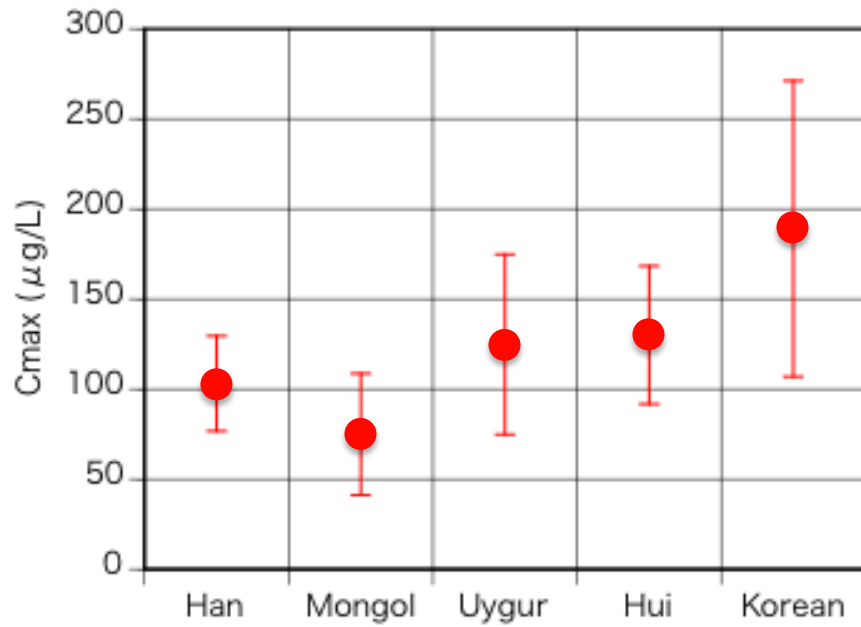
Population	Warfarin Dose	
Afro-Caribbean	6.1mg	
Caucasian	5.1mg	
Asian	3.4mg	Indian 5.9mg Chinese 3.5mg Malay 3.6mg

*Differences cannot be explained
by genetics of VKORC and CYPs.*

Ethnic Difference in Pharmacokinetics of Midazolam Among Asian Population

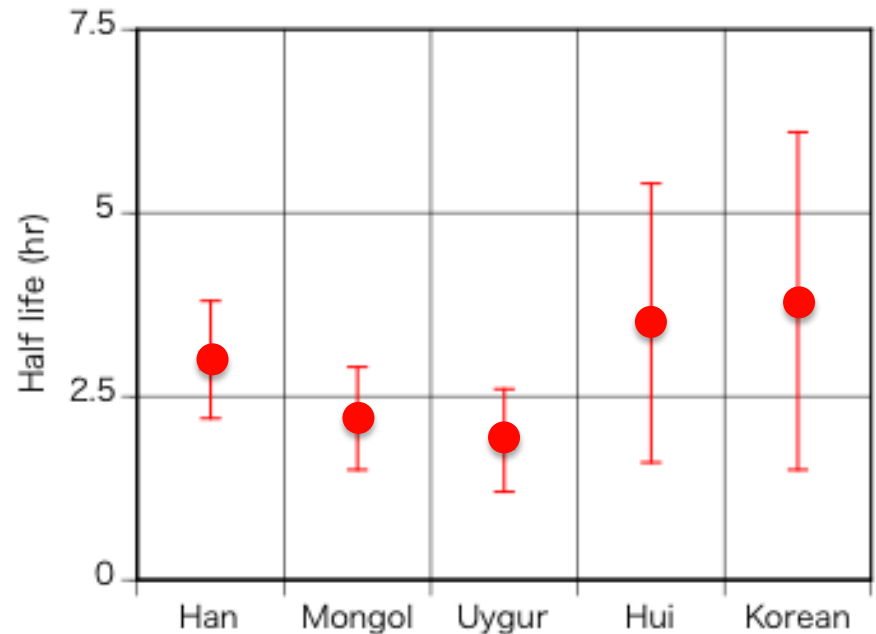
Guo T et al. J Clin Pharmacol 2011

C_{max}



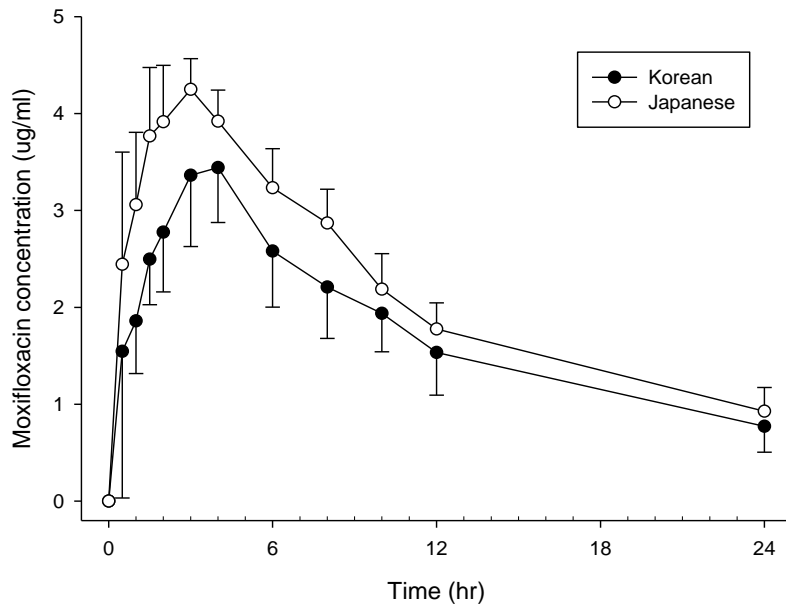
t_{1/2}

Mean ± SD

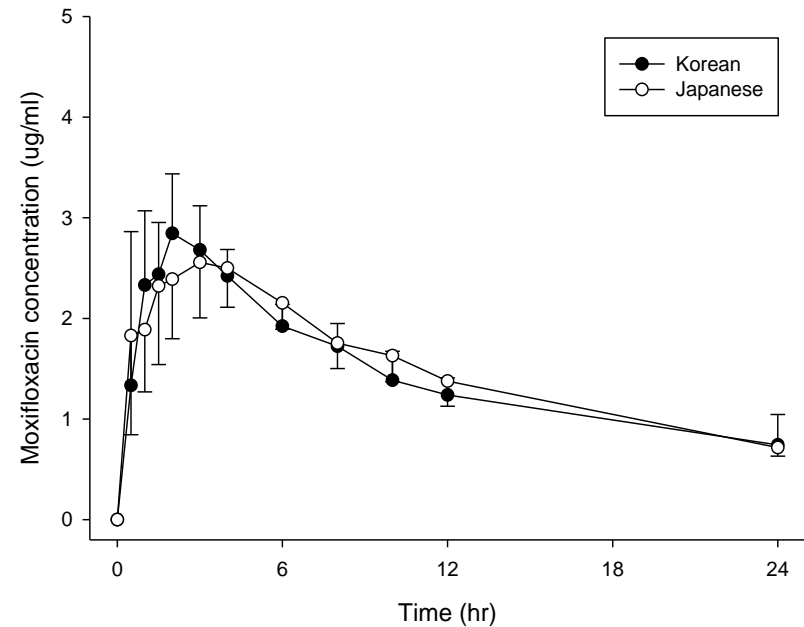


Moxifloxacin concentration-time profile - ethnic comparison

Female Subject



Male Subject



日本人第I相試験を省略するデメリット

- 薬物動態

- 血中濃度レベルの予測
- 線形性の範囲が異ならないと仮定

用量設定へ
影響

- 薬力学の面から

- 差があるかもしれない薬物動態に基づいて差があるかもしれない反応を予測

用量設定へ
影響

- 安全性の面から

- 民族差があり得ることを前提とした安全性評価（有効性も）を行う必要

試験計画へ
影響

今回の通知による変化は？

- これでは、省略は難しい？
 - 併用投与、新投与経路、新用量又は新剤形、特にバイオ後続品の敷居は下がった。
 - 妥当な根拠を示すことで、省略できる可能性が広がった。あてはまる薬物は少なくなさそう。
 - リポジショニングにも有用なアプローチになり得る。
- いずれにせよ、海外先行の場合、フルのSAD/MAD試験は必要ないことは以前より明らか。

これまで適切だと考えられていたことが文章化されたことはありがたい。

ご静聴ありがとうございました。

No Kitasato **No Medicine**

