
「国際共同治験開始前の日本人での第Ⅰ相試験の実施に関する基本的考え方について」 概要と留意点について

浅野 邦仁

**(独)医薬品医療機器総合機構 新薬審査第一部
国際共同治験プロジェクトチーム**

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
(PMDA)

本日の内容

■ 国際共同治験の現状と

これまでに発出された国際共同治験に関する通知について

「国際共同治験に関する基本的考え方について」(薬食審査第0928010号 平成19年9月28日)

「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)について」 (事務連絡 平成24年9月5日)

■ 新たに発出された通知の内容と留意点

「国際共同治験開始前の日本人での第Ⅰ相試験の実施に関する基本的考え方について」
(事務連絡 平成26年10月27日)

* 本発表では、上記の通知について紹介しますが、個人の見解も一部含むことに留意してください。

本日の内容

■ 国際共同治験の現状と

これまでに発出された国際共同治験に関する通知について

「国際共同治験に関する基本的考え方について」(薬食審査第0928010号 平成19年9月28日)

「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)について」 (事務連絡 平成24年9月5日)

■ 新たに発出された通知の内容と留意点

「国際共同治験開始前の日本人での第Ⅰ相試験の実施に関する基本的考え方について」
(事務連絡 平成26年10月27日)

国際共同治験に関する基本的考え方について

Japanese version

薬食審査発第0928010号
平成19年9月28日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

国際共同治験に関する基本的考え方について

従来、我が国においては、ICH-E5ガイドラインに基づく「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について（平成10年8月11日医薬審第762号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知）」により、いわゆる「ブリッジング」による海外臨床試験成績を承認申請資料として活用することを認めており、また、欧米諸国における市販後調査等の結果についても必要に応じ承認審査に際して活用しているところである。

English version

September 28, 2007
Notification No.0928010

Attention to:
Commissioner of Prefectural Health Supervising Department

From Director of Evaluation and Licensing Division,
Pharmaceutical and Food Safety Bureau
Ministry of Health, Labour and Welfare

Basic principles on Global Clinical Trials*

Up to the present according to “Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data” based on ICH-E5 guideline (Notification No. 762, Director of Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health and Welfare, dated August 11, 1998), utilizing foreign clinical trial data in a new drug application what is called “Bridging” has been accepted in Japan, and post-marketing data in USA and EU have been taken into consideration in a review for regulatory approval where necessary.

（薬食審査第0928010号 平成19年9月28日）

日本語版：<http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2007/file/0928010.pdf>

英語版：<http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2007/file/0928010-e.pdf>

国際共同治験に関する基本的考え方について

(薬食審査第0928010号 平成19年9月28日)

国際共同治験に関する基本的考え方における一般的な原則について、以下の12の項目をQ&A形式で解説

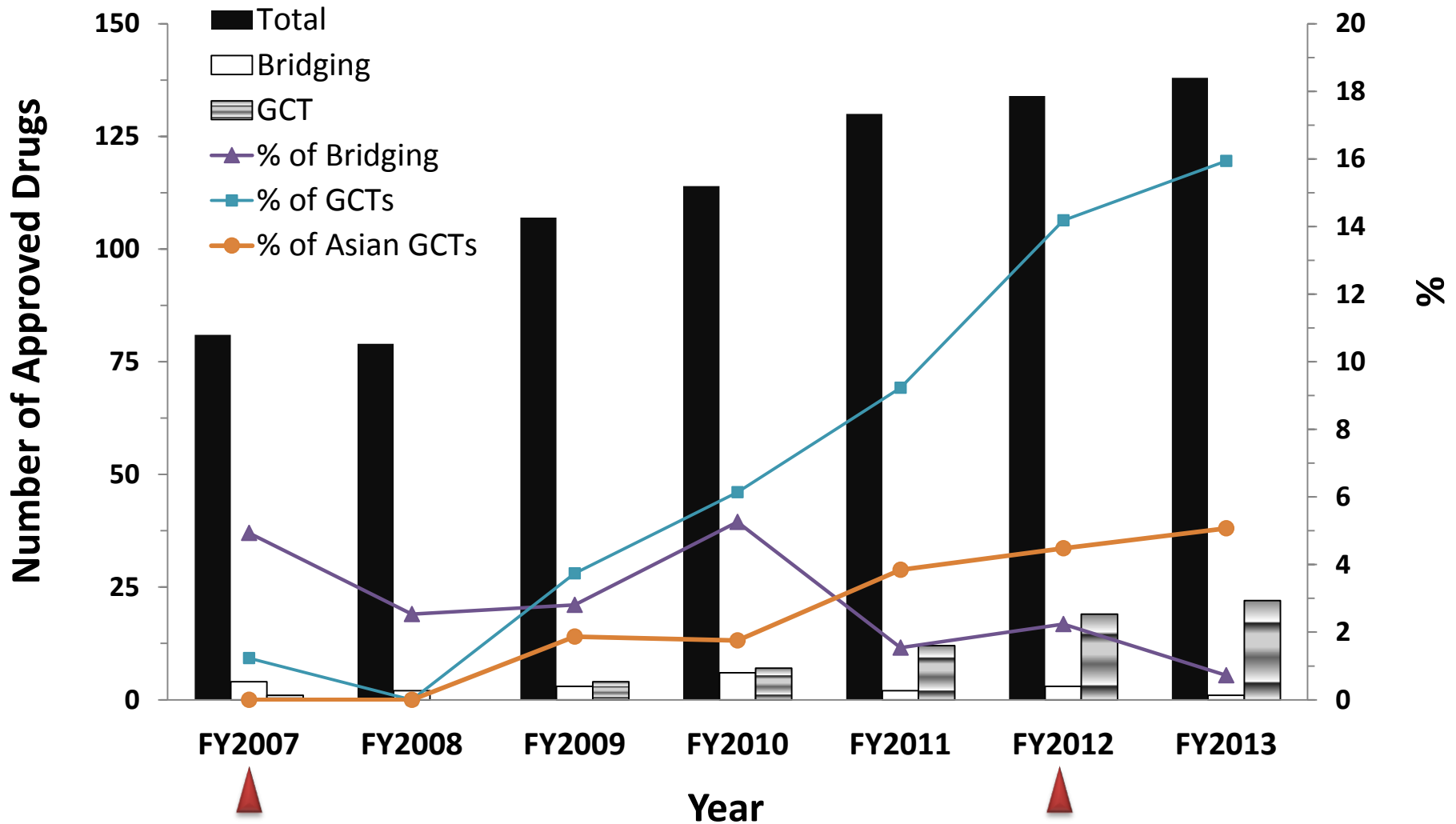
1. 試験を実施する上での**基本的な要件**
2. 日本のグローバル開発に**参加すべき時期**
3. **日本人における第 I 相試験及び薬物動態情報の必要性**
4. 国内での**用量設定試験の必要性**
5. 試験を**計画**する上での**基本的留意事項**
6. 試験の症例数の設定と**日本人における症例数の割合**の決定方法
7. 海外で確立されている**主要評価項目**の受け入れの可能性
8. 海外で実施された国際共同治験と**同一のプロトコルによる国内試験の実施**
9. **対照群**の設定
10. **併用薬及び併用療法**の設定
11. 国際共同治験を実施することが望ましい**領域**
12. 国際共同治験を実施することの**適否を判断する考え方**

患者を対象とした国際共同治験を実施する場合に、その試験開始前に日本人での第 I 相試験や日本人での薬物動態情報は必須か？

「国際共同治験に関する基本的考え方について」(薬食審査第0928010号 平成19年9月28日) 3.Q&A

- ◆ 国際共同治験で用いる用法・用量が日本人でも安全性上問題がないか
予め確認が必要
- ◆ ただし、以下のような場合は、必ずしも国際共同治験開始前に第 I 相試験を実施する必要はない
 - ・海外第 I 相試験の結果から日本人の安全性が判断可能な場合
 - ・類薬の状況等から国内外の推奨用量が同様と判断できる場合
 - ・etc...
- ◆ 必要に応じて、国際共同治験の実施と並行し、適切な臨床薬理試験等を実施して、国際共同治験の中で薬物動態と臨床効果との関連を検討するなどして、その結果を承認申請資料に含めることが望まれる。

Trend of new drug application approvals in Japan



Guidance 2007

“Basic Principles on Global Clinical Trials”

Guidance 2012

“Basic Principles on Global Clinical Trials –Reference Cases”

FY2007~FY2012: Asano, K et al., *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2013; 94(2): 195–198.

Approved new drugs based on GCT in Japan

Guidance 2007

Guidance 2012

Guidance 2014

2006~2009

2010

2011

2012

2013

2014

Tolterodine
Losartan
Trastuzumab
Insulin -Glulisine
Tadalafil

Peramivir
Everolimus
Panitumumab
Travoprost/
Timolol
Temsirolimus
Laninamivir
Nilotinib

Dabigatran
Trastuzumab
Pramipexole
Edoxaban
Dasatinib
Indacaterol
Linagliptin
Gefitinib
Everolimus

Denosumab
Aripiprazole
Olanzapine
Exenatide
Crizotinib
Budesonide/
Formoterol
Esomeprazole
Formoterol
Axitinib
Budesonide/
Formoterol
Atomoxetine
Aflibercept

Insulin -
Degludec
Glycopyrronium
Pazopanib
Everolimus
Fesoterodine
Apixaban
Insulin-
Degludec+Aspart

Paclitaxel
Pregabalin
Tofacitinib
Regorafenib
Ofatumumab
Bevacizumab
Pertuzumab
Lixisenatide
Ranibizumab
Regorafenib
Indacaterol/
Glycopyrronium
Paliperidone
Vilanterol/
Fluticasone
Bevacizumab
Aflibercept

Riociguat
Tadalafil
Afatinib
Turoctocog alfa
Ranibizumab
Pazopanib
Goserelin
Everolimus
Tolvaptan
Favipiravir
Tapentadol
Tofogliflozin

Red: Asian Clinical Trial

Guidance 2007: "Basic Principles on Global Clinical Trials"

Guidance 2012 : "Basic Principles on Global Clinical Trials –Reference Cases"

Guidance 2014 : "Basic Principles for Conducting Phase I Trials in the Japanese Population
Prior to Global Clinical Trials"

- 67 applications were approved as of April 1, 2014

国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)

Japanese version

English version

事務連絡
平成 24 年 9 月 5 日

Administrative Notice
September 5, 2012

To: Division of Pharmaceutical Affairs,
Prefectural Health Department (Bureau)

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

From: Evaluation and Licensing Division,
Pharmaceutical and Food Safety Bureau
Ministry of Health, Labour and Welfare

「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について

Basic Principles on Global Clinical Trials (Reference Cases)

新しい医薬品をより早く患者のもとに届けるための対策の1つとして、国際共同治験の推進は重要であるところです。

この観点から、独立行政法人医薬品医療機器総合機構において実施してきた対面助言等の中で国際共同治験に関する知見をもとに、「国際共同治験に関する基本的な考え方」（平成19年9月28日薬食審査発第0928010号）を発出したところです。

Promotion of global clinical trials is one of the key factors toward timely access of patients to new drugs.

In this regard, “Basic Principles on Global Clinical Trials” (PFSB/ELD Notification No. 0928010, Director of the Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare, dated September 28, 2007) had been issued based on the knowledge accumulated through the clinical trial consultations of Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.

(事務連絡 平成24年9月5日)

日本語版：http://www.pmda.go.jp/regulatory/file/guideline/new_drug/GCT_jirei.pdf

英語版：http://www.pmda.go.jp/regulatory/file/guideline/new_drug/GCT-jirei_en.pdf

国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)

東アジア地域での国際共同治験に関する留意事項

1. 東アジア地域での国際共同治験において特に留意する事項
2. 東アジア地域での国際共同治験が推奨される疾患領域
3. 民族間における薬物動態プロファイルの比較に基づく国際共同開発戦略の構築
- 4.ブリッジング試験を東アジア国際共同治験として実施して、欧米の試験結果を外挿することについて

国際共同治験に関する一般的な留意事項

5. 日本における臨床開発戦略及び臨床試験計画立案の留意点
6. 国際共同治験の結果を評価する際の留意点
7. 海外在住日本人を対象とした海外試験結果を評価する際の留意点
8. 民族間における薬物動態を比較する上での一般的な留意点
9. 第I相試験を国際共同治験として実施する際の留意点
10. 国内臨床試験では単独投与試験での検討のみ実施している場合、併用投与の国際共同治験に参加することについて
11. 探索的な用量反応試験を国際共同治験として実施することについて
12. 実薬対照が日本で未承認薬の場合、日本人集団を実薬対照群に割り付けないという方法の可能性
13. 実薬対照が国内外で用法・用量又は製剤が異なる場合
14. 治験薬と併用する既存薬の効能・効果、用法・用量が国内外で異なる場合
15. 日本人目標症例数に到達する前に全体の登録が終了した場合における国内追加試験の実施の必要性
16. 生存期間等の真の臨床的評価指標を用いた大規模な国際共同治験に参加する場合の留意点
17. 長期における安全評価のための日本人症例数について

国際共同治験に関する基本的考え方の通知

「国際共同治験に関する基本的考え方について」

(薬食審査第0928010号 平成19年9月28日)

- 対面助言における国際共同治験に関する相談内容を一般化
- ただし、当該通知が発出されるまでに、実際に結果を評価された国際共同治験は少数
 - 平成18年4月に2品目(ロサルタンカリウム、トルテロジン)が承認されたが、その後の承認事例は平成20年2月以降となる

「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」について

(事務連絡 平成24年9月5日)

- 平成19年の通知の発出後、国際共同治験は増加
 - 欧米との国際共同治験だけでなく、日中韓等の東アジア地域における国際共同治験も増加傾向
 - 国際共同治験に関する海外との連携が多様化
- 平成19年の通知の理解を深めるため、近年の事例を一般化

本日の内容

■ 国際共同治験の現状と

これまでに発出された国際共同治験に関する通知について

「国際共同治験に関する基本的考え方について」(薬食審査第0928010号 平成19年9月28日)

「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)について」 (事務連絡 平成24年9月5日)

■ 新たに発出された通知の概要と留意点

「国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方について」
(事務連絡 平成26年10月27日)

国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験 の実施に関する基本的考え方

～通知策定の背景～

- ・新薬定期意見交換会の下部組織「国際共同治験SWG」を構成し、PMDA、JPMA、EFPIA、PhRMAと共に国際共同治験を適切かつ円滑に進めるための留意事項等について定期的に意見交換
- ・今般、下記の状況を鑑み、これまでの事例を踏まえて、基本的な考え方を策定

国際共同治験を実施するにあって…

- ・国際共同治験の実施時期を考慮し、国際共同治験への参加前に、被験薬に関する日本人での忍容性を確保すべき

しかし、現状は…

- ・医薬品開発が海外で先行し、国際共同治験へ日本が参加するか否かを検討するに当たり、ヒトにおける一定のデータが外国人で得られている場合も多い
- ・これまでに集積された知見等を踏まえれば、外国人でのデータ等を活用することで、国際共同試験に組入れられる日本人の安全性が確保される場合には、国際共同治験に日本が参加する前に、必ずしも日本人での第 I 相試験を実施しないことが許容される場合もあると考えられる

国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験 の実施に関する基本的考え方

Japanese version

事 務 連 絡
平成 26 年 10 月 27 日

各都道府県衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する
基本的考え方について

新しい医薬品をより早く患者のもとに届けるための対策の1つとして、国際共同治験への日本の積極的な参加を推進する観点から、これまで、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）及び「「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成24年9月5日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）を发出したところです。

English version

Provisional Translation (as of October 2014)*

Administrative Notice
October 27, 2014

To: Prefectural Health Department (Bureau)

Evaluation and Licensing Division,
Pharmaceutical and Food Safety Bureau,
Ministry of Health, Labour and Welfare

Basic Principles for Conducting Phase I Trials in the Japanese Population
Prior to Global Clinical Trials

As one of the key factors toward timely patient access to new drugs, the “Basic principles on Global Clinical Trials” (PFSB/ELD Notification No. 0928010, Director of Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare, dated September 28, 2007) and the “Basic Principles on Global Clinical Trials (Reference Cases)” (Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare, dated September 5, 2012) have been issued from the perspective of promoting Japan’s active participation in global clinical trials.

（事務連絡 平成26年10月27日）

日本語版：<http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/tsuchi/20141027-jimu.pdf>

英語版：http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/tsuchi/20141027-jimu_en.pdf

国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方

1. 原則

- **国際共同治験に日本が参加する前に、日本人第I相試験の実施が必要**
 - ・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場合
 - ・日本人での安全性に係るリスクが高い可能性がある場合
- **国際共同治験に日本が参加する前に、日本人第I相試験を実施しないことが許容できる場合**
 - ・被験薬のヒトでの忍容性は確認されており、民族的要因が被験薬の安全性に大きな影響を及ぼさないと考えられる場合
- **大規模比較試験における日本人の十分なエビデンス集積の可能性や、被験薬の特性を考慮した場合の日本人での安全性等についても検討した上で、日本人第 I 相試験の実施が必要か否かを総合的に判断**

国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方

2.日本人第 I 相試験の実施が必要か否かを検討する際の主な留意点

(1) 製剤の特徴

- ア: 徐放化、ナノ化等の製剤特性(物理的・化学的性質、生物活性等)がある場合、その特性は既承認の製剤と類似しているか
- イ: 投与方法の侵襲性は高くないか

(2) 薬物動態特性

- ア: 線形性を示すか
- イ: 複数の代謝経路が関与するか
- ウ: 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
- エ: 曝露量に民族的差異が生じる可能性は低い
- オ: 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

(3) 薬力学的特性

- ア: 有効成分の作用機序の新規性は高くないか
- イ: 線形性を示すか
- ウ: 標的分子の遺伝子多型等に民族的差異はないか
- エ: 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

国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方

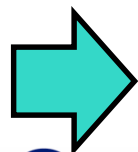
2.日本人第 I 相試験の実施が必要か否かを検討する際の主な留意点

(4) 安全性

- ア: 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
- イ: 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
- ウ: 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
- エ: 有害事象の発現や重症度が用量依存的か
- オ: 作用が局所的か
- カ: 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
- キ: 他の用法・用量等での安全性が確認されているか
- ク: 日本が参加予定の国際共同治験で、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

その他

対象疾患が**致死性疾患**か、**希少疾病**か、**類似又は代替治療が存在しない疾患**かなども考慮



上記の**すべての事項**について検討が必要というのではなく、
また、**それ以外**についても検討が必要となる場合もある

国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方

日本人第 I 相試験が必要と考えられる場合の例

- ア: 海外での早期臨床試験で重大な安全性の懸念が認められており、その機序等も明確になっておらず、日本人における当該リスクが外国人と同等あるいはそれ以下であることを示す信頼性のあるデータが得られていない場合
- イ: 類薬のない新規の有効成分で、海外においても第 I 相反復投与試験の結果が得られていないなど、海外での使用経験は極めて限られており、日本が参加しようとしている国際共同治験での用法・用量が外国人においても十分な安全性が確保されているとは判断できない場合
- ウ: 被験薬の薬物動態特性、海外臨床試験結果、類薬での試験結果等から、日本人における血中濃度又は安全性に係るリスクが外国人よりも顕著に高いと推測される場合で、国際共同治験で用いる用量を日本人患者に投与した場合の安全性が、外国人での臨床試験結果から担保されていない場合

国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方

日本人第 I 相試験を実施しないことが許容されうる場合の例

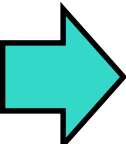
- ア: 日本人患者数を考慮すると、大規模比較検証試験や希少疾病を対象とする比較検証試験への速やかな参加を特に考慮すべき場合で、被験薬について、海外臨床試験で十分な投与経験に基づく安全性が確認されており、得られている知見において民族的要因に民族間での顕著な差異は認められないと判断できる場合
- イ: 併用投与の場合で、被験薬及び併用薬で一定の毒性が認められるものの、単独投与における開発医薬品の安全性が日本人で確認されており、民族的要因に関する既存の知見から、安全性に民族間での顕著な差異は認められないと判断できる場合
- ウ: 既に日本で承認済みの医薬品の新投与経路、新用量又は新剤形の開発で、既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
- エ: 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。

国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方

留意点

国際共同治験に日本が積極的に参加することは、海外から遅れることなく日本における臨床開発を進めるとともに、日本人における適切なエビデンスを集積する上で貴重な機会となるため、可能な限りその機会を逸することがないように開発計画を構築することが重要

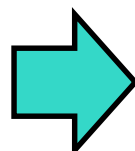
そのためには、国際共同治験の実施時期を考慮し、国際共同治験への参加前に、被験薬に関する日本人での忍容性を確保すべきで、第 I 相試験の実施も含めて、関連する情報やデータの収集に関して十分に検討しておくべき

- 
- ・医薬品開発の早期の段階から、日本人を組み入れ、**海外に遅れることなく、日本人データの収集を十分に検討すべき**であるということは、これまでとかわらない
 - ・本通知は、日本人での第I相試験成績が得られていない場合に、第II相又は第III相の国際共同治験に日本が参加することを許容できるか否かの検討材料の1つであり、**初めから日本人の第I相試験を省略する開発計画の立案は不適切**

国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方

留意点

国際共同治験参加前に日本人第 I 相試験を実施しない場合であっても、日本人を対象とした臨床薬理試験は、日本人における薬物動態プロファイルの評価、薬物動態の民族間比較、適切な用量検討等に用いるため、原則として国際共同の実施と並行して実施することが必要

 本通知は、忍容性の観点から、日本人が国際共同治験に参加するにあたり、日本人の第I相試験の必要性の有無を検討する材料の1つであり、**国内外のPK/PDの比較の観点からの日本人第I相試験の必要性の有無を明記したものではない**

個々のケースについては、**本通知で記載されている事項等をあらかじめ検討した上で、PMDAでの対面助言で相談**

ご清聴ありがとうございました。

国際共同治験 プロジェクト

http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/inter_joint.html

国際共同治験に関する 製薬企業アンケート結果の概要

ヤンセンファーマ 池田晶子



製薬協

国際共同試験アンケート概略

➤ アンケートの内容:

「国際共同治験の基本的な考え方」のうち国際共同治験に参画する前の日本人Phase1試験の必要性について具体的な事例の追記を行うためのPMDAとの議論を進めるため、製薬協、PhRMA、EFPIA加盟会社の事例収集のため実施

➤ 実施期間:2013年8月7日～8月26日

➤ 回答企業:69社 (製薬協、PhRMA、EFPIA)

➤ 調査対象プロダクト*

2013年7月31日時点で、承認済み開発中・申請中のすべてのプロジェクトでMRCTを実施した、実施中又は予定しているもの

➤ 回答

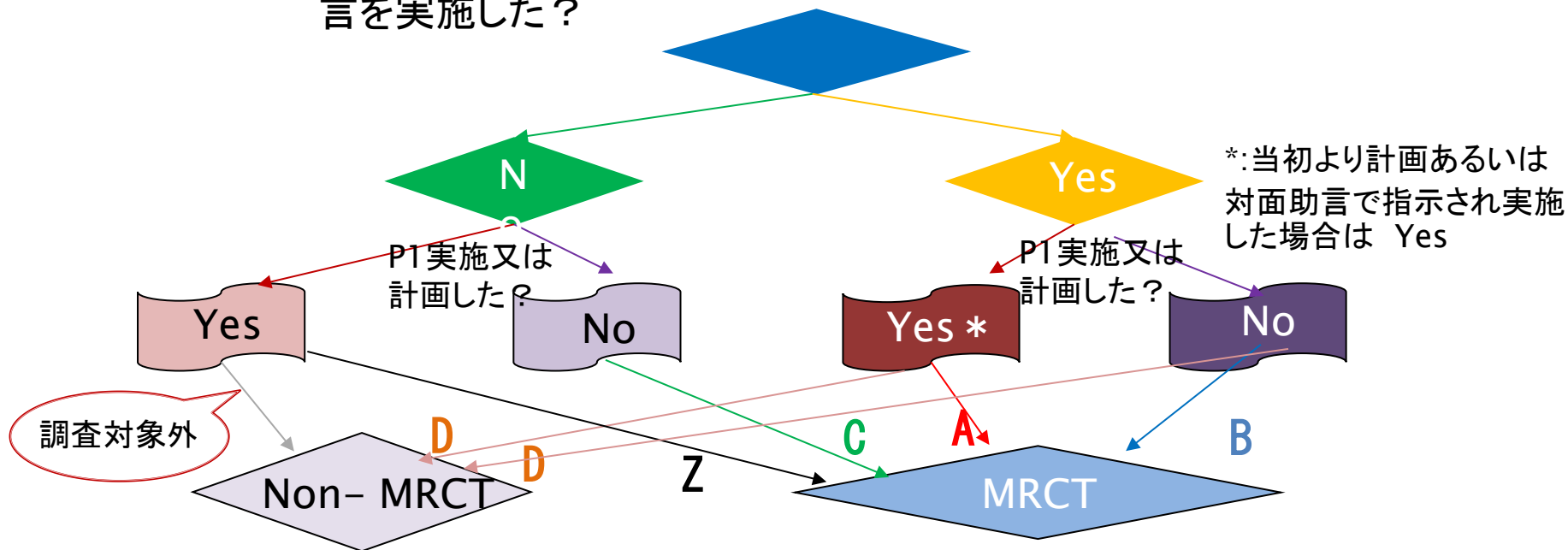
◆ 該当品目あり 25社
(117プロジェクト)

◆ 該当品目なし 44社

- 臨床データパッケージとしてPhase1(P1)試験の実施を必要としているもののうち、MRCTを実施して開発を行ったあるいは行う予定のプロジェクト
 - ✓ 新有効成分含有医薬品(1-1)
 - ✓ 新医療用配合剤(1-2)
 - ✓ 新投与経路医薬品(1-3)
- 開発中のプロジェクトとは2013年7月31日までにP1試験の治験計画届を提出したものであるいは海外において日本人を含むP1試験を開始したものの全てを対象

117プロジェクト事例分類

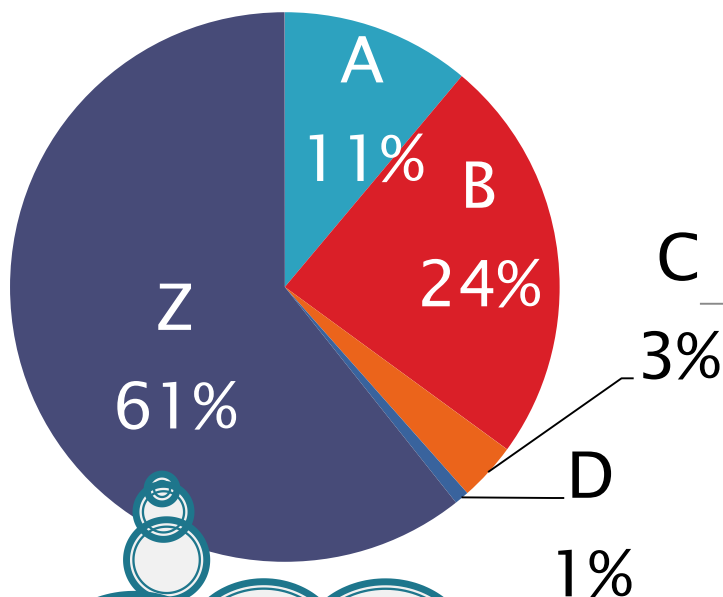
国際共同治験(MRCT)開始前又は計画時に対面助言を実施した？



- A** 13 日本人P1試験を当初から計画した/日本人のP1試験は実施せずMRCT参加を提案し、PMDAからMRCT開始前にP1試験の実施(追加実施を含む)を指示されたプロジェクト
- B** 28 日本人のP1試験を実施せず、MRCT参加を否定されなかったプロジェクト
- C** 4 PMDA相談なしで日本人のP1試験を実施せずにMRCT参加したまたは予定しているプロジェクト
- D** 1 日本人P1試験結果またはPMDAより日本人P1試験(追加試験を含む)の実施指示のため、MRCTに参加するのを断念したプロジェクト
- Z** 71 日本人P1試験(例えば単回のみ等何らかのP1試験)を計画しており、MRCT開始前(CTN提出時)にPMDAから追加のP1試験が必要等の指示を受けなかったプロジェクト

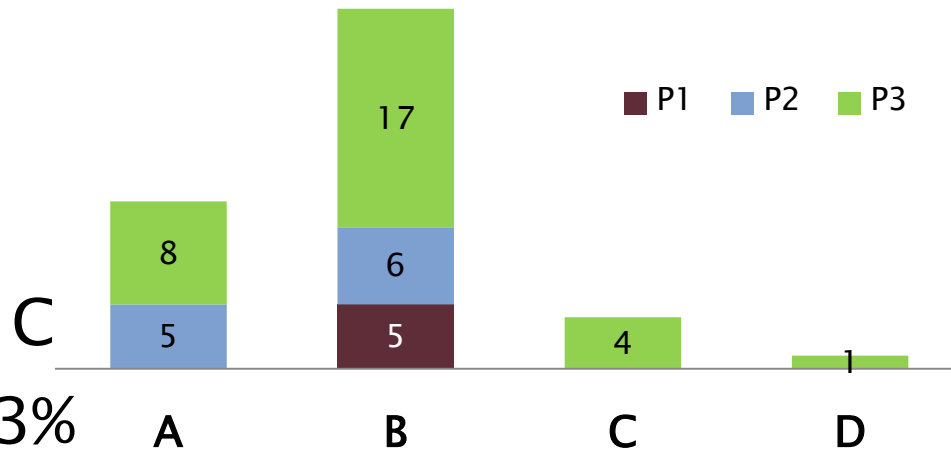
結果内訳

カテゴリー別内訳

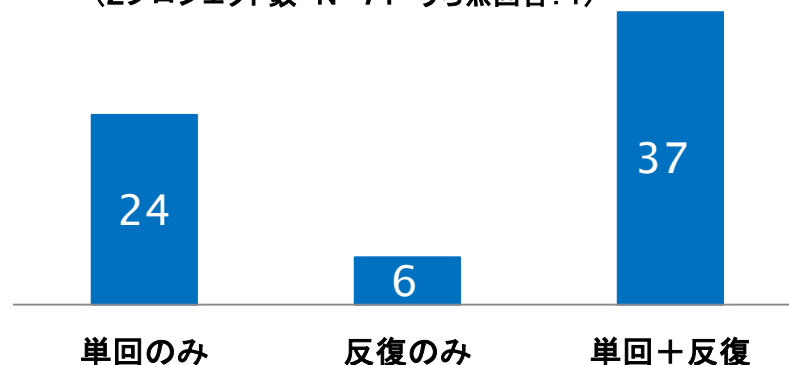


MRCT実施前にPIを実施していたプロジェクトは全体の61%であり、そのうち、単回・反復ともに実施しているプロジェクト、単回のみを実施しているプロジェクトが多く見られた。

カテゴリー別 MRCT Phase内訳
(プロジェクト数)

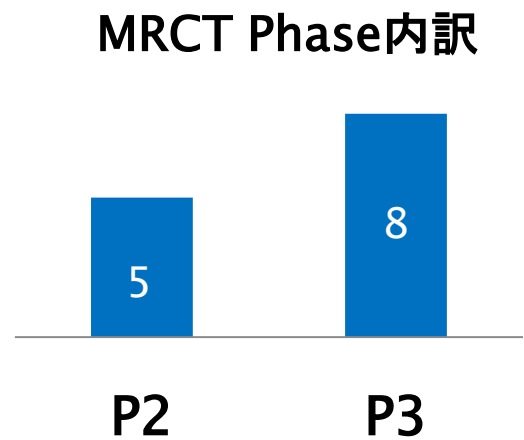
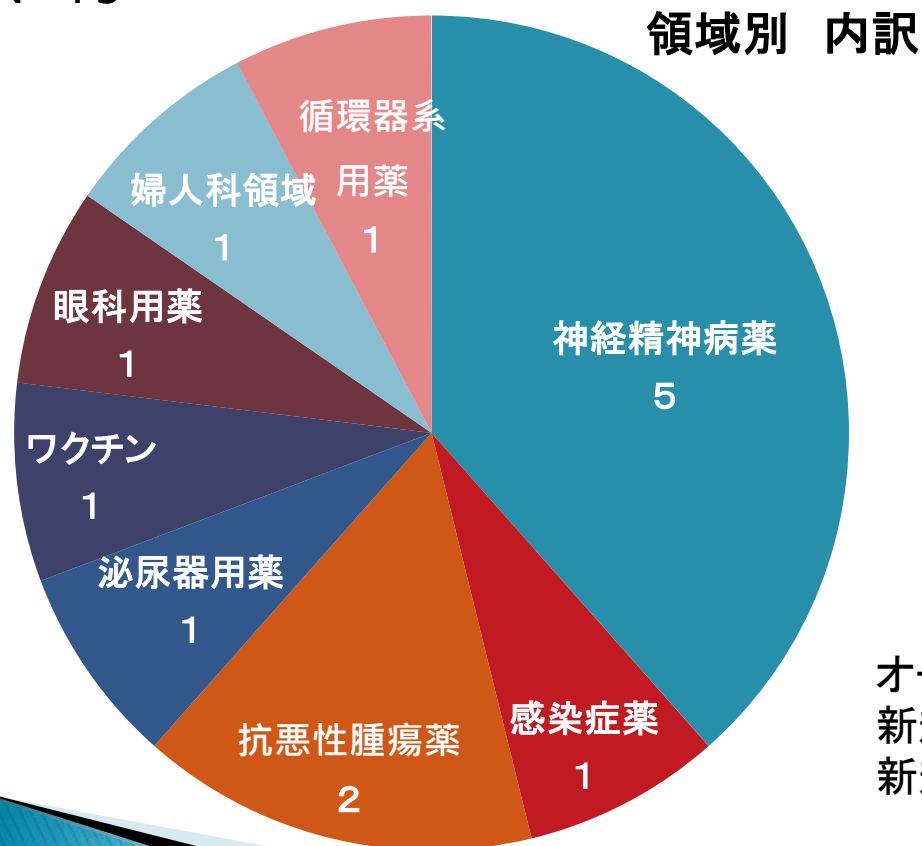


MRCT前にPhase1試験を実施していたプロジェクト(Z)におけるPhase1試験の種類
(Zプロジェクト数 N=71 うち無回答:4)



カテゴリーA

当初より日本人P1試験を計画していた、又は日本人のP1試験は実施せずMRCTに参加することを提案したが、PMDAからMRCT開始前にP1追加の試験(単回試験のみ計画しており反復試験の追加指示された事例も含む)を指示された例:
N=13



オーファン: 1(P3)
新規の抗体薬: 5(P2:3, P3:2)
新規性の高い薬剤(抗体薬以外): 5(P2:1, P3:4)

カテゴリーAのまとめ

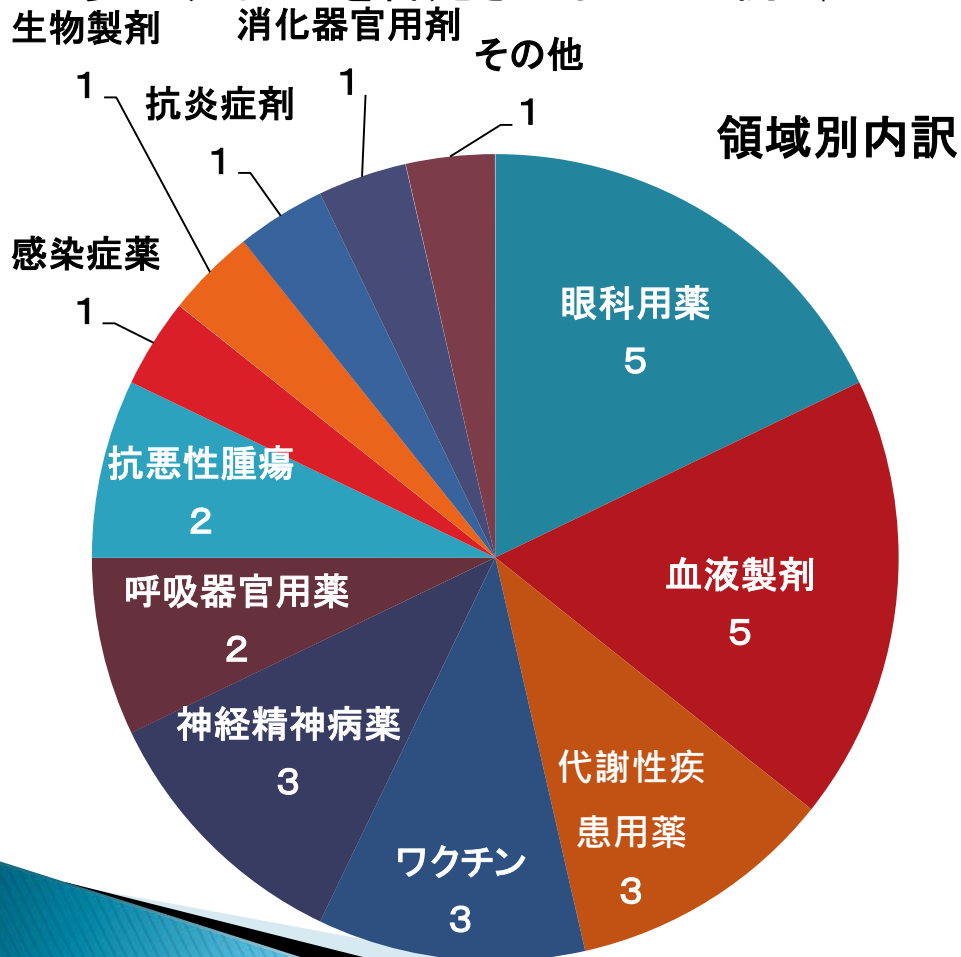
- ◆ 日本人におけるPhase1試験が必要と判断された主な理由は以下のとおり。
 - 日本人での使用実績がない、安全性が不明。(新規MOA、非新規MOA)
 - 新規作用機序なので種々の副作用が発現する可能性あり。
 - 日本人Phase1試験(単回)の方が非日本人Phase1試験(単回)より曝露量が高いと考えられる。また、非日本人Phase1試験(反復)で単回に比べAE発生数が増加している場合。
 - 日本人の投与経験ない場合、次相で想定される最高量で安全性上特段の問題がないことを確認する必要がある。
- ◆ Phase1試験の実施を必要とするPMDA側の根拠に疾患領域による違いはない。
- ◆ Phase1試験の追加実施を求められたオーファン品目は1品目のみであった。
- ◆ 新規性の高い薬剤に関しては、日本人において安全性、忍容性、薬物動態の外国人との類似性を確認してからMRCTに参加するのがPMDAの見解のベースとなっていると考えられる。

【議論したい事例】

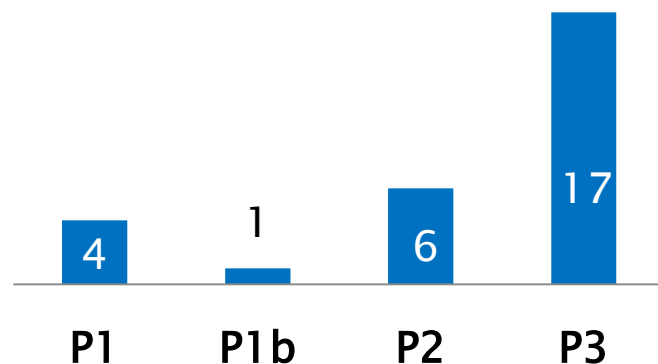
- 新規MOAの品目で、単回投与時の日本人安全性データが得られており、薬物動態に線形が見られたにもかかわらず、日本人での反復投与が求められている例があった。
 - ⇒ 判断のポイントは何か？
 - 海外データ等により日本人における安全性の懸念を否定しきれなかったのか？
 - 日本人の単回投与時に安全性上問題となりそうな副作用が発生したのか？

カテゴリーB

MRCTを計画し、対面助言を行った結果、日本人のP1試験を実施せずに、MRCTに参加することを否定されなかった例 ; N=28



MRCT Phase内訳 (件数)



オーファン: 6 (P2:1, P3:5)
 患者数少ない: 1 (P2)
 抗体薬(類薬・先行開発品あり): 5
 新規領域ワクチン: 1 (P3)
 高分子(類薬なし): 2 (P3, P1)

Phase1をMRCTで実施したプロジェクトは
 いずれも、患者を対象としてMRCTに参加
 (血液製剤3, 生物製剤1, 代謝性疾患1)

カテゴリーBのまとめ

- ◆ カテゴリーBにみられた多くのケースは、**安全性(忍容性)の予測**が可能であり、プロトコールに何等かの工夫を加える等、**安全性に配慮**したうえで治験を実施することを理由に、日本人Phase1試験なしにMRCTに参加することが認められているものが多いと考えられる。
- **メカニズムが明確なものは、類薬または先行薬、既存データ(非臨床、海外Phase1試験)から安全性の推察**が可能と考えられ、日本人P1試験なしにMRCTに参加することが認められていると考えられる。
- **物質的特性や海外試験等から安全域の高いと思われる薬剤や、非臨床データ、海外データ、類薬のデータを参考に安全性の類推**ができると考えられる場合にはPhase1試験を実施せず、MRCTに参加可能と考えられる。
- 多くの事例で、治験実施の際には、**安全性に考慮した対策**を行ったうえで臨床試験を実施することを求められている。
- 眼科用薬などの**局所製剤**で、全身循環への移行は少量で、消失および代謝経路の**人種差を受けにくいと考えられる場合**、または全身投与の安全性結果がすでにある場合には、日本人健康成人におけるPhase1試験結果がなくてもMRCTに参加可能と考えられる。同様に、投与経路違いについても既存のデータから安全性を推察可能と考えられる。
- ◆ Phase1試験の実施を必ずしも必要としないケースでPMDA側の根拠に疾患領域による違いはない。
- ◆ Phase1試験の実施を必ずしも必要としないケースで オーフアン、患者数が少ない、類似薬有等に該当するものが多く見られた。

Key Wordの比較

カテゴリーA MRCT前にPhase1の実施を求められた ケース

- 新規化合物
- 新規作用機序(新規MOA)
- 海外のデータもearlyのもののみ
- 日本人の使用経験がない
- 日本人の方が暴露量が高い

- オーフアン
- 抗体薬

カテゴリーB MRCT前にPhase1の実施を求められな かったケース

- オーフアン
- 抗体薬
- 人種差なし
- 欧米人の日本人の薬物動態
- 局所投与
- 類似性（類似薬の結果）
- 非臨床試験の結果
- 海外試験の結果
- プロトコールに安全性を配慮する工夫

考察

- ▶ 今回のアンケート結果から、「基本的考え方」のQ3をよりどころに、その大半は、当初より日本人単回投与試験の実施を選択するケースが多いが、一方で、Phase 1試験の必要性につき、対面相談(事前面談)にてPMDAの助言を仰いでいた事例も見受けられた。PMDAの助言の着眼点は、今回の通知と同様に、日本人の忍容性が推定できるかどうかという点であった。
- ▶ また日本人Phase 1試験(単回又は単回/反復)を実施せずにPhase 2/3 MRCTに進んだ場合には、参加したMRCTの中で日本人に対する安全性確保の何らかの方策を求められ、対応していた。
- ▶ 今回発出された事務連絡の「2.日本人でのPhase1の実施が必要か否かを検討する際の主な留意点」に記載されている検討項目は対面助言を成功させるための重要なKey wordであることがアンケート結果からも認められた。
- ▶ 今後、経験を積むことで、以下に上げた点について、より明確になっていくのではないかと。
 - 日本人の安全性が推察できる根拠となる情報は？
 - 新規性の高い作用機序、または効能効果の場合、どのようなデータがあれば、日本人の安全性を推察できると考えられるか？
 - Phase1という少数例の投与経験で得られる日本人健康成人安全性の情報が、既にデータのある薬剤特性及び外国人健康成人への投与経験の結果以上に有用と考えられるケースはどのような場合なのか？

アンケート結果に基づく議論ポイント

課題1: 日本人P1試験を実施せずにMRCTに参加できると判断できる情報は何か？

- 日本人の安全性が推察できる根拠となる情報は？
- Phase1という少数例の投与経験で得られる日本人健康成人安全性の情報が、既にデータのある薬剤特性及び外国人健康成人への投与経験の結果以上に有用と考えられるケースはどのような場合なのか？

課題2: 日本人でP1試験が必要なケースの条件とは何か？

- 新規性の高い作用機序、または効能効果の場合であっても、日本人の安全性を推察できると考えられるデータがあれば、さらに、オーファンであれば、カテゴリーBとなったのか？

課題3: 日本人P1試験を実施せずにMRCTに参加する場合、日本人の安全性確保のために必要な措置の考え方について

課題4: 日本人P1単回投与試験のみで評価ができる事例と単回・反復投与試験が必要な事例の違いについて

PMDA 国際共同治験ワークショップ 開発者側の経験と課題 ①

MSD 株式会社
臨床薬理開発領域
臨床薬理開発グループ
青木 郁夫



Agenda

- ▶ MSDの事例のまとめ
- ▶ 事例紹介
 - Case 1: 単回投与実施後、反復投与試験を実施せずに国際共同治験に参加した事例
 - Case 2: 単回投与実施後、国際共同治験参加前に反復投与試験を要求された事例
- ▶ 事例と事務連絡から考える「今後のチャレンジ」
 - 抗体薬について

MSD のチャレンジ

「国際共同治験に関する
基本的考え方について」

「国際共同治験開始前の日本人での
第 I 相試験の実施に関する基本的考え方について」

「国際共同治験に関する
基本的考え方(参考事例)」について」



MSD 事例一覧

相談事項	Project	領域	結果
日本人健康被験者第 I 相試験を実施せずに国際共同治験へ参加可能か	MSD01	ワクチン	○
	MSD02	ワクチン	×
	MSD03	感染症／mAb	×
日本人健康被験者第 I 相単回投与試験のみで国際共同治験へ参加可能か	MSD04	中枢神経系	○
	MSD05	呼吸器系	○
	MSD06	皮膚科／mAb	○
	MSD07	泌尿器系	×
	MSD08	中枢神経系	×

Case 1 / 日本人反復投与試験を実施せずに国際共同治験参加を認められた事例 (MSD04)

▶ 背景

- 日本人単回投与試験実施後に対面助言
- 非日本人単回投与試験及び反復投与試験結果あり

▶ 日本人単回投与試験のみで国際共同治験に参加が可能と考えた根拠

- 日本人単回投与における安全性データは、非日本人で得られた安全性データとおおむね類似し、大きな問題は見られていない
- 単回投与の薬物動態に日本人と非日本人で大きな違いなし
- 非日本人反復投与後の曝露量は単回投与から予想される範囲内であった
- 国際共同治験において薬物動態の比較が可能
- 主要な代謝酵素に民族差無し

Case 1／日本人反復投与試験を実施せずに国際共同治験参加を認められた事例 (MSD04)

▶ PMDA見解

- 一般的には国際共同治験実施前に、日本人を対象とした第 I 相反復投与試験を実施しておくことが望ましい
 - 安全性に大きな問題が認められていない
 - 単回投与後の曝露量に
 - 著しい非線形が認められていない
 - 日本人と非日本人に著しい差が認められていない
- 日本人を対象とした第 I 相反復投与試験を実施しないことは許容できる
- 国際共同治験に参加することに大きな問題は無い

Case 2／国際共同治験参加前に日本人反復投与試験の実施を求められた事例 (MSD08)

▶ 背景

- 日本人単回投与試験実施前に事前面談
- 非日本人単回投与試験及び反復投与試験結果あり

▶ 日本人単回投与試験のみで国際共同治験に参加が可能と考えた根拠

- 安全性プロファイルにおいて、これまでに実施した非日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験で臨床的に問題となる事象はみられていない
- 単回及び反復経口投与後の曝露量は、用量に比例して増加(線形)
- 国際共同治験において薬物動態の比較が可能
- 主要な代謝酵素に民族差無し

Case 2／国際共同治験参加前に日本人反復投与試験の実施を求められた事例(MSD08)

▶ PMDA見解

- 新規化合物である
- メカニズムベースの有害事象がみられている
- 反復投与試験を実施し、日本人でも同様な有害事象が認められるか否かを国際共同治験参加前に確認する必要がある

紹介事例のまとめ

	MSD04	MSD08
相談時期	単回投与実施後	単回投与実施前
作用機序	中枢神経系	中枢神経系
薬物動態特性		
線形性	著しい非線形なし	線形
代謝酵素(遺伝子多型)の民族的差異	民族差なし	民族差なし
曝露量の民族的差異の可能性	著しい差はなし	No data
薬力学特性		
新規性	High	High
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	安全性に大きな問題は認められず	日本人での評価必要
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		Yes
有害事象の発現や重症度が用量依存的か		Yes



事例と事務連絡から考える「今後のチャレンジ」

日本における新薬の臨床開発と承認審査の実績 —2000～2013年承認品目

品目特性		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total	
申請 区分	新有効成分含有医薬品 (NME)	40	22	24	15	16	21	23	35	34	25	33	38	45	32	403	
	(%)	(60)	(56)	(56)	(52)	(57)	(34)	(32)	(42)	(44)	(27)	(32)	(29)	(38)	(26)	(38)	
	新医療用配合剤	1	0	0	0	2	1	1	3	5	5	8	5	3	6	40	
	新投与経路医薬品	4	6	3	1	5	3	8	4	4	7	7	5	8	7	72	
	新効能医薬品	21	9	10	8	5	33	26	28	26	40	34	59	41	57	397	
	新剤形医薬品	0	2	5	0	0	2	7	4	2	2	3	2	1	3	33	
	新用量医薬品	1	0	1	5	0	1	4	8	6	12	16	22	20	15	111	
	バイオ後続品 その他の医薬品	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 3	0 1	0 1	1 2	1 2	0 0	1 1	1 2	4 12
審査 区分	通常審査品目	51	25	29	24	17	23	42	52	40	71	82	77	72	80	685	
	迅速処理品目	0	2	1	1	0	4	5	3	3	10	6	39	26	24	124	
	希少疾病用医薬品 (除HIV)	9	7	8	2	3	7	10	13	16	6	10	9	16	13	129	
	HIV感染症治療薬	2	1	0	1	3	2	1	2	3	1	1	0	1	1	19	
	希少疾病以外の優先審査品目	5	4	5	1	4	11	14	13	16	6	3	6	5	5	98	
	抗がん剤併用療法 特例承認品目	0 -	0 -	0 -	0 -	1 -	14 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 2	0 0	0 0	0 0	15 2
	優先審査品目	16	12	13	4	10	20	25	28	35	13	14	15	22	19	227	
	(%)	(24)	(31)	(30)	(14)	(36)	(33)	(35)	(34)	(45)	(14)	(14)	(11)	(18)	(15)	(24)	
	適応外使用	-	-	-	-	1	20	10	4	5	8	7	16	3	7	81	
	事前評価相談実施品目	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	6	5	17	
(%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(3)	(2)	(5)	(4)	(2)		
事前評価済公知申請品目	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30	23	21	74		
(%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(23)	(19)	(17)	(7)		
バイオ医薬品	8	8	2	3	2	9	10	13	12	24	17	22	13	23	166		
(%)	(12)	(21)	(5)	(10)	(7)	(15)	(14)	(16)	(15)	(26)	(16)	(17)	(11)	(19)	(16)		
オリジン 自社品	51	26	30	21	19	29	59	61	49	72	77	89	76	78	737		
	(%)	(76)	(67)	(70)	(72)	(68)	(48)	(82)	(73)	(63)	(77)	(74)	(68)	(63)	(69)		
	導入品	14	10	11	7	7	17	12	21	29	22	25	41	38	42	296	
不明	2	3	2	1	2	15	1	1	0	0	2	1	6	3	39		
企業 国籍	外資系	26	22	18	18	16	20	41	46	40	54	54	62	62	60	539	
	(%)	(39)	(56)	(42)	(62)	(57)	(33)	(57)	(55)	(51)	(57)	(52)	(47)	(52)	(49)	(50)	
品目数		67	39	43	29	28	61	72	83	78	94	104	131	120	123	1,072	



事例と事務連絡から考える「今後のチャレンジ」

▶ 日本での抗体薬開発に関する論文

– ***J Clin Pharmacol. 2012; 52: 1273-1276***

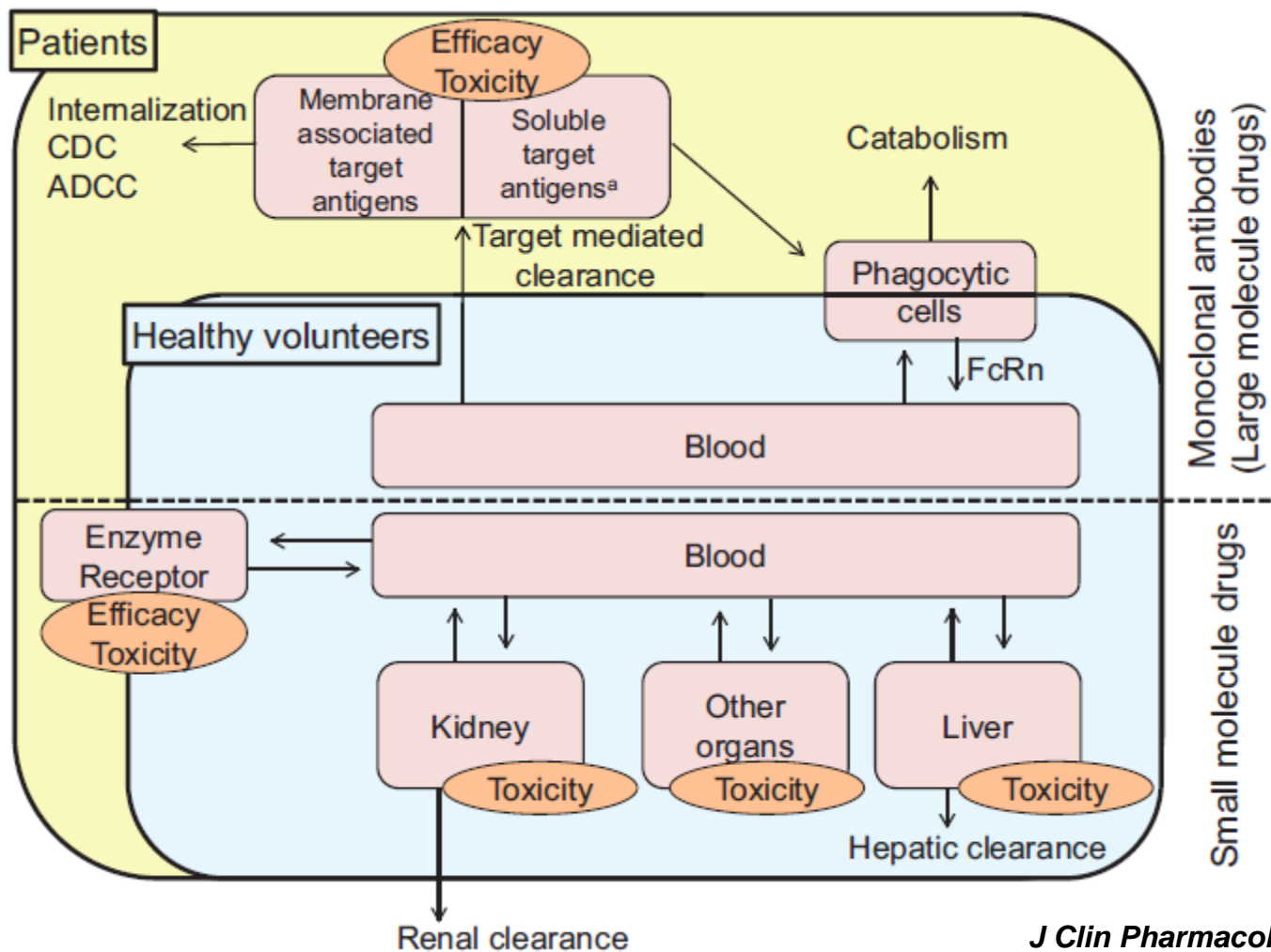
- Zhou H, Tsukamoto Y, Davis HM.
- Should clinical pharmacokinetic bridging studies between Caucasian and Asian populations be required for approval of monoclonal antibodies?

– ***J Clin Pharmacol. 2014; 54: 483-494***

- Koji Chiba, Hiroyuki Yoshitsugu, Yuto Kyosaka, et al
- A Comprehensive Review of the Pharmacokinetics of Approved Therapeutic Monoclonal Antibodies in Japan: Are Japanese Phase I Studies Still Needed?

事例と事務連絡から考える「今後のチャレンジ」

Clearance of small and large molecule drugs



事例と事務連絡から考える「今後のチャレンジ」

MSD 事例一覧(モノクローナル抗体)

相談事項	Project	領域	結果
日本人健康被験者第 I 相試験を実施せずに国際共同治験へ参加可能か	MSD01	ワクチン	○
	MSD02	ワクチン	×
	MSD03	感染症 / mAb	×
日本人健康被験者第 I 相単回投与試験のみで国際共同治験へ参加可能か	日本人健康成人第 I 相単回投与試験実施 ⇒国際共同治験参加		
	MSD05	呼吸器系	○
	MSD06	皮膚科 / mAb	○
	日本人健康成人第 I 相単回投与試験実施 ⇒国際共同治験参加		
	MSD08	中枢神経系	×

事例と事務連絡から考える「今後のチャレンジ」

- ▶ モノクローナル抗体薬の開発で海外が先行している場合
 - 非日本人健康被験者において
 - 予定臨床用量を含んだ用量範囲で薬物動態が線形である
 - 安全性に問題がない

J Clin Pharmacol. 2014;54:483-494



日本人健康被験者での第 I 相試験の必要性について
検討する価値はあるのでは？

Conclusion

▶ 事例紹介

- 日本人の第 I 相反復投与試験を実施せずに国際共同治験に参加できる／できないの岐路は、日本人での安全性担保であった

▶ 事例と事務連絡から考える「今後のチャレンジ」

- モノクローナル抗体薬の開発で海外が先行している場合、日本人健康被験者による第 I 相試験のあり方を検討することで、国際共同治験への参加をより促進する有益なディスカッションが出来ると思われる

平成26年12月15日

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～」

3. 開発企業セッション (1)

開発者側の経験と課題 ②



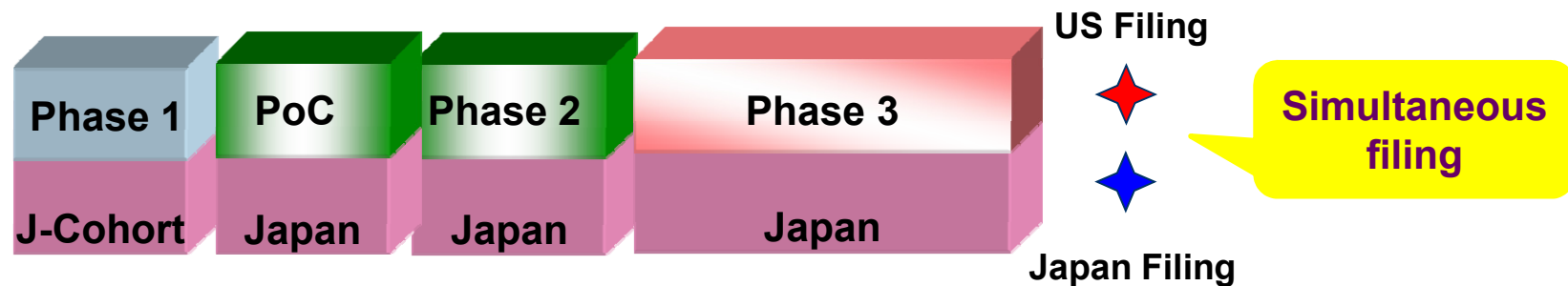
ファイザー株式会社
クリニカル・ファーマコロジー部

三好 聡

➤ 国際共同治験参画への戦略および検討事項の概略

- 国際共同治験に日本が参画するにあたり、参画予定の臨床試験における用法・用量設定根拠や安全性モニタリングが日本人にとっても妥当であることを示す必要がある
- 妥当性の検討にあたり、日本人でのエビデンスに基づき、国際共同治験における安全性および薬物動態(PK)について、日本人と外国人の関係を予測することが重要である
- 今回の事務連絡から、予測に必要なデータおよび留意点について科学的に検討することで、日本人Phase1試験戦略について様々なオプションを取ることが可能であることが読み取れる

➤ Global Phase 1 Strategy



- 日本がFIHや初期反復投与試験などのPhase 1試験に参画し (Global Phase 1 Strategy), 臨床開発の早期に日本人のエビデンスを得る
⇒ ドラッグ・ラグおよび開発ラグの解消
- Phase 2 試験のデザインおよび用法・用量設定根拠の要素として, 日本人データも貢献



本日紹介する事例

- 国際共同治験へ参加する際に実施した国内開発計画に関するPMDAとの相談(対面助言, 事前面談)の中から, 今回の事務連絡(平成26年10月27日発出)策定における「国際共同治験SWG」での意見交換で参考とした, 以下の3つの領域における開発化合物での事例を紹介する
 - 神経精神疾患 (組み換え型ヒト化IgG2モノクローナル抗体)
 - 多関節炎 (症) (低分子化合物)
 - 炎症性疾患 (IgG2型モノクローナル抗体)

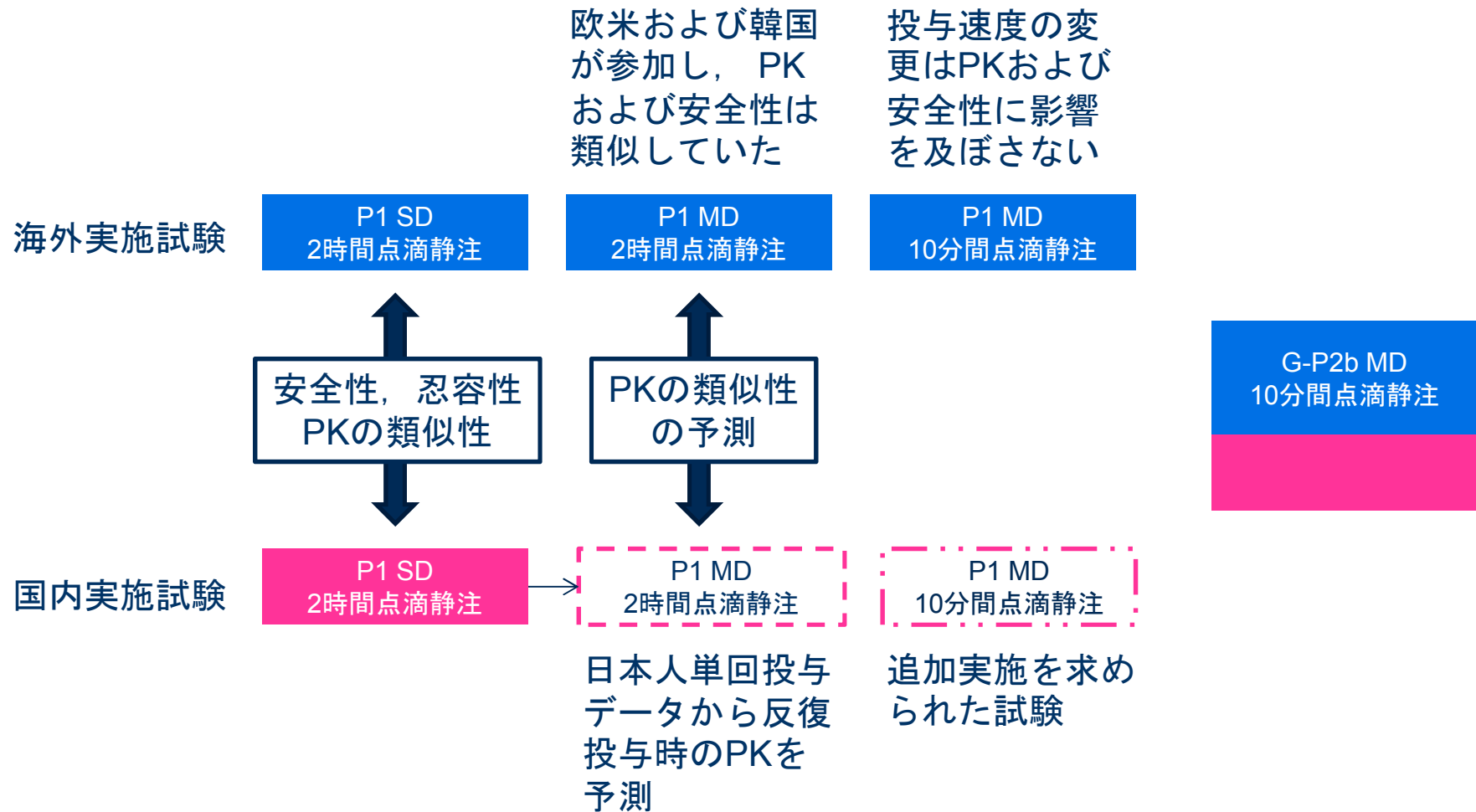


国際共同治験参画のためのPMDA相談 事例1: 神経精神疾患

- 神経精神疾患（組み換え型ヒト化IgG2モノクローナル抗体）
 - 相談時期：2010年
 - 投与経路：静脈内投与（注射剤），類似MOA薬あり
 - 参画を計画した国際共同治験：Phase 2b試験
 - PMDA相談時に討議したデータ
 - ✓ 日本人：患者における単回投与試験
 - ✓ 外国人：患者における単回および反復投与試験
 - PMDA相談でのファイザーからの提案
 - ✓ 日本人患者における単回投与試験の実施後，国際共同治験へ参画
 - 国際共同治験参画前に追加実施を求められた日本人試験
 - ✓ 日本人患者における反復投与試験

国際共同治験参画のためのPMDA相談 事例1: 神経精神疾患

➤ 国際共同Phase2b試験への開発計画



➤ PMDAの見解要旨

- 本剤を日本人に反復投与した時のPKおよび安全性データが不明で、国際共同治験に参画した時の安全性が十分に説明できない
- 国際共同Phase2b試験の用法・用量が確定していないため、国際共同治験での日本人被験者の安全性対策について検討できない
- したがって、国際共同Phase2b試験で使用される本剤の用法・用量が日本人においても安全性上特段の問題が無いことが確認できる用法・用量で、国際共同治験参画前に日本人を対象とした反復投与試験を実施するべきである



国際共同治験参画のためのPMDA相談 事例1: 神経精神疾患

➤ Discussion

- 本剤については抗体薬という観点からだけでなく、日本人からのエビデンスデータである単回投与試験データにおける日本人と外国人の比較、および複数の人種を対象とした海外の反復投与試験データから、本剤は安全性やPKについて人種の影響を受けにくいと考えられる
- 日本人単回投与試験データに基づく反復投与時のPKシミュレーションが外国人データと類似していたことも、本剤が安全性やPKについて人種の影響を受けにくいことを支持する結果である
- したがって、今回の通知に基づく(別添1. 原則「被験薬のヒトでの忍容性は確認されており、民族的要因が被験薬の安全性に大きな影響を及ぼさないと考えられる場合」)、国際共同治験参画前の日本人データは単回投与時のもので十分であったと考えられる

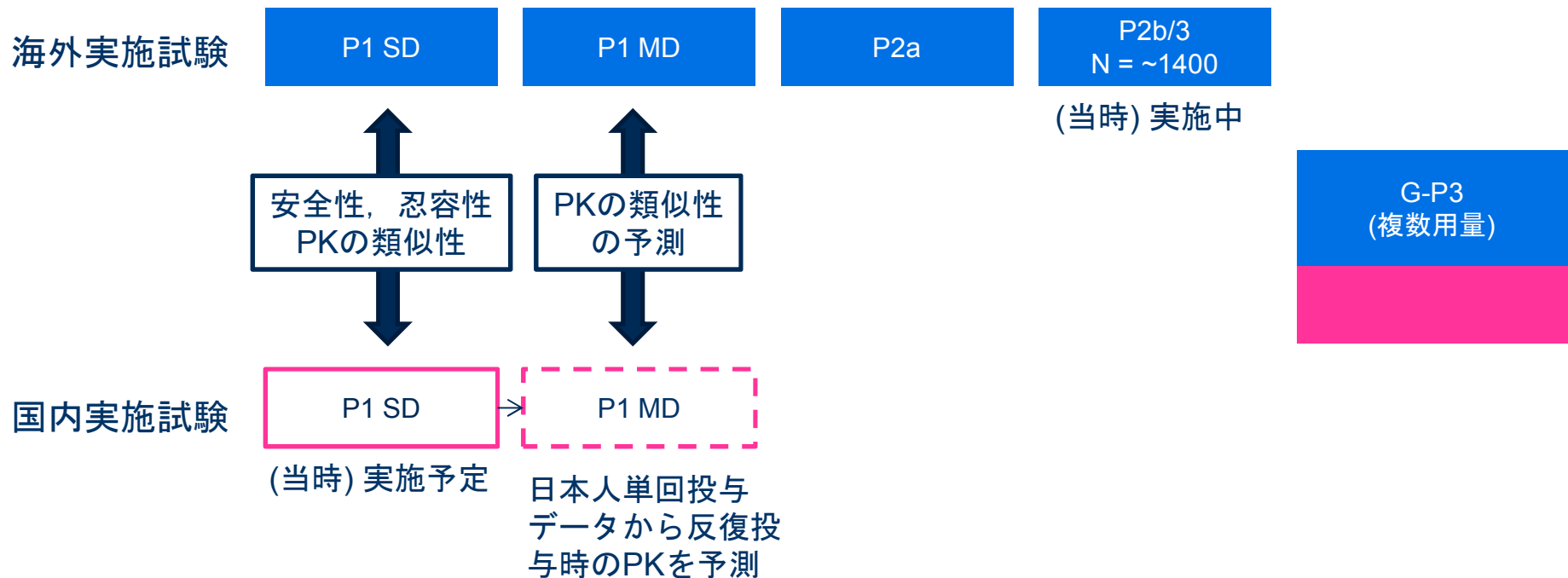
➤ 多関節炎（症）（低分子化合物）

- 相談時期: 2011年
- 投与経路: 経口投与
- 参画を計画した国際共同試験: Phase 3試験
- PMDA相談時に討議したデータ
 - ✓ 外国人: 健康成人における単回および反復投与試験6試験
およびPhase 2a試験3試験
- PMDA相談でのファイザーからの提案
 - ✓ 日本人健康成人における単回投与の実施後, 国際共同試験へ参画
- 国際共同試験参画前に追加実施を求められた日本人試験
 - ✓ 無し (日本人単回投与データを欧米人データと比較することで国際共同試験へ参画可能)

MRCT参画のためのPMDA相談 事例2:多関節炎

➤ 国際共同Phase3試験への開発計画

- 国際共同Phase3試験における用法・用量の6~10倍で実施された外国人Phase1単回および反復投与試験で、良好な忍容性が確認された
- 線形なPK（腎排泄型，代謝を受けない）を示し，単回投与時のPKから反復投与時のPKを予測可能



➤ PMDAの見解要旨

- 日本人Phase 1試験として、単回投与でエビデンスを得ることで、反復投与を実施しないという提案について、受入れ可能である
- 日本人における安全性を確保するためにも、Phase3試験において、投与初期の段階から、visit回数を増やす等を行い、安全性について十分な観察を行うべきと考える

➤ Discussion

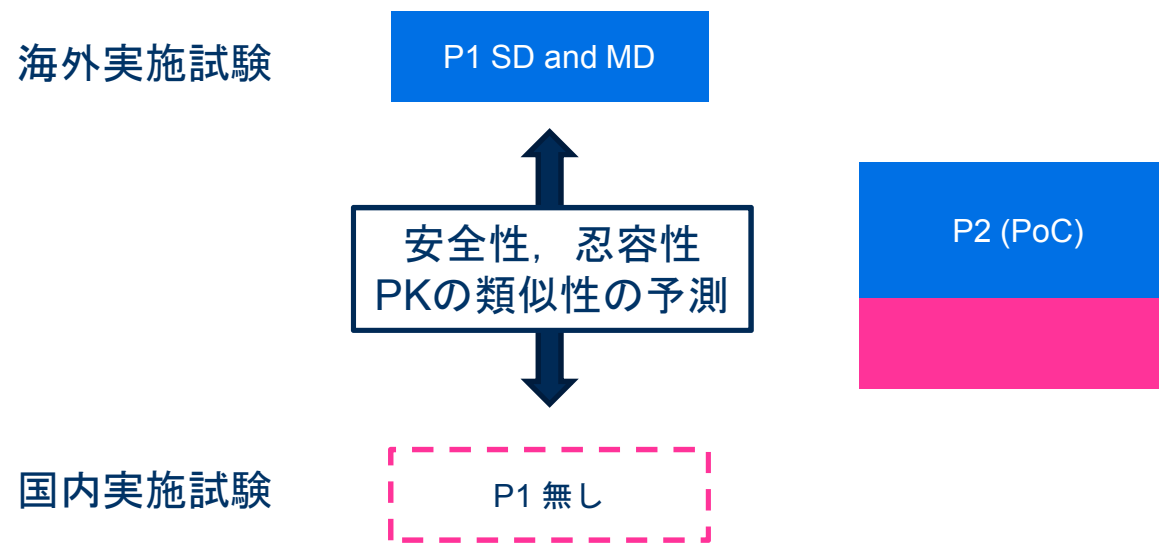
- 先行する日本人以外の被験者を対象としたPhase1試験で安全域が広く、PKが人種の影響を受けにくいと考えられる場合は、当該薬剤を日本人に投与した際の安全性も高いと予測される
- 国際共同Phase3試験が日本人の至適用量を確認できるデザイン(プラセボ以外に複数の用量アームを設定するなど)を持つものであれば、Phase2(用量設定)試験を経ずしてPhase3試験へ直接参画できるであろう

➤ 炎症性疾患（IgG2型モノクローナル抗体）

- 相談時期：2012年
- 投与経路：皮下投与（注射剤），類似MOA薬あり
- 参画を計画した国際共同治験：Phase 2 (PoC)試験
- PMDA相談時に討議したデータ
 - ✓ 外国人：患者における単回および反復投与試験
- PMDA相談でのファイザーからの提案
 - ✓ 国際共同治験への直接的な参画，日本人患者のPK検討はPopulation PKで実施
- 国際共同治験参画前に追加実施を求められた日本人試験
 - ✓ 無し [国際共同治験への直接的な参画は可能だが，全例（十数例），一患者ずつ一定の期間を空けて安全性を確認しながら投与を実施する。安全性およびPK採血のための頻回な来院検査]

国際共同治験参画のためのPMDA相談 事例3:炎症性疾患

➤ 国際共同Phase2試験への開発計画



- 開発化合物の特徴および外国人Phase1試験データに基づき,日本人における安全性, 忍容性およびPKを予測

➤ 開発化合物の特徴

- 完全ヒト抗体
 - ✓ 免疫原性が低いと期待される
- IgG2型抗体
 - ✓ 食細胞表面のFc受容体への結合が弱い
 - ✓ 細胞障害活性が低い
- 薬効に関与する受容体タンパク発現プロファイル
 - ✓ 疾患発現部位にほぼ限定，中枢での発現無し
 - ✓ 標的組織外での作用が低いと期待



国際共同治験参画のためのPMDA相談 事例3:炎症性疾患

- 日本人において推測される薬物動態（PK）プロファイル
 - 外国人患者におけるPhase1試験の結果
 - ✓ IgG2型モノクローナル抗体の典型
 - ✓ Phase2試験の用量範囲では線形なPK
 - 民族差
 - ✓ 完全ヒトモノクローナル抗体
⇒ 民族差の原因となりうる酸化代謝や抱合の関与は無し

日本人において推測されるPKプロファイルは、
外国人の場合と大きく異なる



国際共同治験参画のためのPMDA相談 事例3:炎症性疾患

- 日本人において推測される安全性
 - 薬効に関与する受容体タンパク発現の疾患および組織特異性
 - ✓ 疾患部位および関連リンパ組織が主
 - 受容体タンパク発現の民族差（日本人と欧米人）
 - ✓ 受容体タンパクの発現に関与する遺伝子のSNPに顕著な差は無し

日本人において推測される安全性は、
外国人の場合と大きく異なる

➤ 外国人における安全性

- Phase 1, 単回および反復投与試験
 - ✓ プラセボとの顕著な差が無く, 用量依存的に発現する有害事象は認められなかった
 - ✓ 有害事象は原疾患の悪化によるものが主なものであった
 - ✓ 各種臨床検査値, バイタルサイン, 心電図データに安全性上の問題は認められなかった

相談時までには, 外国人において安全性上の大きな問題は認められていない

➤ PMDAの見解要旨

- 国際共同Phase 2 (PoC)試験への直接的な参画は可能だが、全例、一患者ずつ一定の期間を空けて安全性を確認しながら投与を実施すること
- 安全性およびPK採血のための頻回な来院検査が必要

➤ Discussion

- 安全性やPKに民族的な影響を受けにくいと推測される開発化合物であっても、事前に日本人でのエビデンスが無い場合は国際共同試験の初期段階でエビデンスを蓄積することが可能である
- Phase1試験も1コホート6例程度で実施されることを考えると、特別なモニタリングは日本人全症例を対象とするのではなく、化合物の特徴に応じて、最初の数例を対象とする議論が可能と考える

- 国際共同治験に日本が参画するにあたり、国際共同治験における安全性および薬物動態について日本人と外国人の関係を予測する際に、開発化合物のプロファイルおよび日本人でのエビデンスに基づき、科学的に検討することが重要である
- 今回の事務連絡の別添2項を踏まえ、どのような日本人のエビデンスが必要であるかについて、検討を行うことが大切である
- さらに、自社の経験を蓄積し、ドラッグ・ラグおよび開発ラグの解消に向けて、様々な日本人Phase1試験戦略を検討していくことが重要である

国際共同治験開始前に日本人での第I相試験の実施が必ずしも必要でない事例

第一三共株式会社

開発薬事部

齋藤 宏暢

オルメサルタンの用法・用量

■ 日本

通常用量: 10、20mg

← 十分な降圧効果が期待でき、安全性については低用量(5mg)と同様であることが確認された

最大投与量: 40mg

← 20mgまでで効果不十分な場合にも増量により十分な降圧効果が期待でき、安全性についても問題ないことが確認された

用法: 1日1回

← 1日1回投与により、24時間持続する安定した降圧効果が示唆された

■ 米国

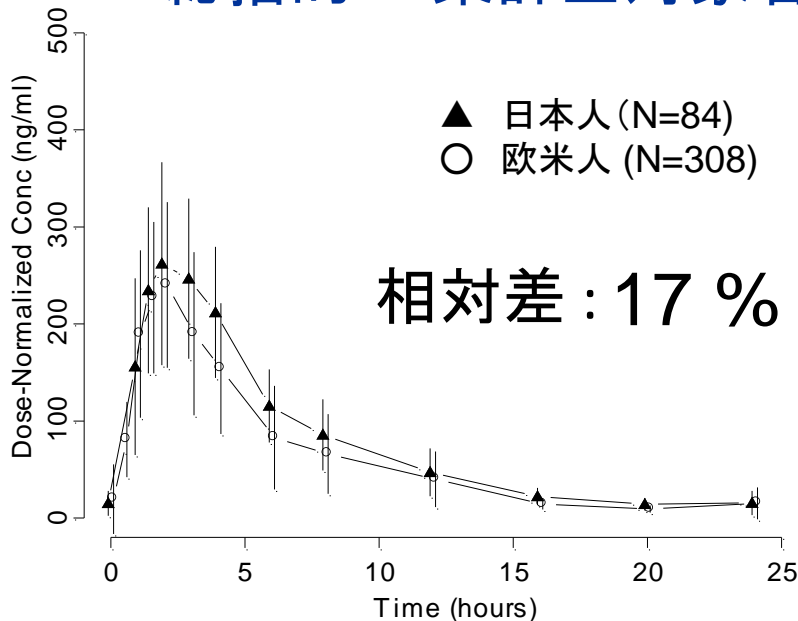
- 1日1回**20mg**が通常の推奨開始用量
- 1日1回**40mg**まで増量可能

■ ドイツ

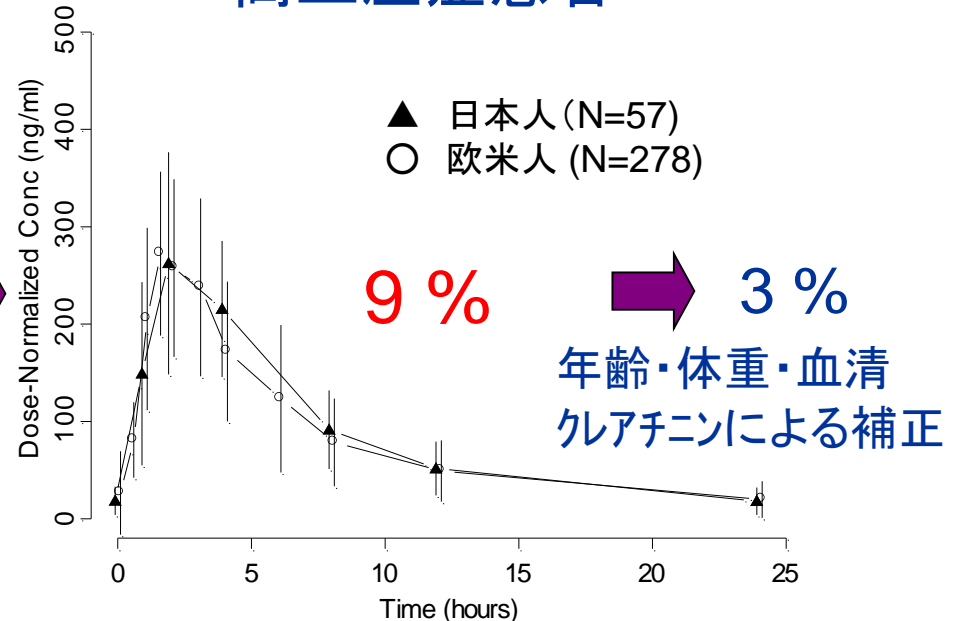
- 1日1回**10mg**が通常推奨用量
- 必要に応じ、**40mg**まで増量可能

血漿中活性代謝物濃度推移の民族間の比較 (総括的PKの集計)

総括的PK集計全対象者

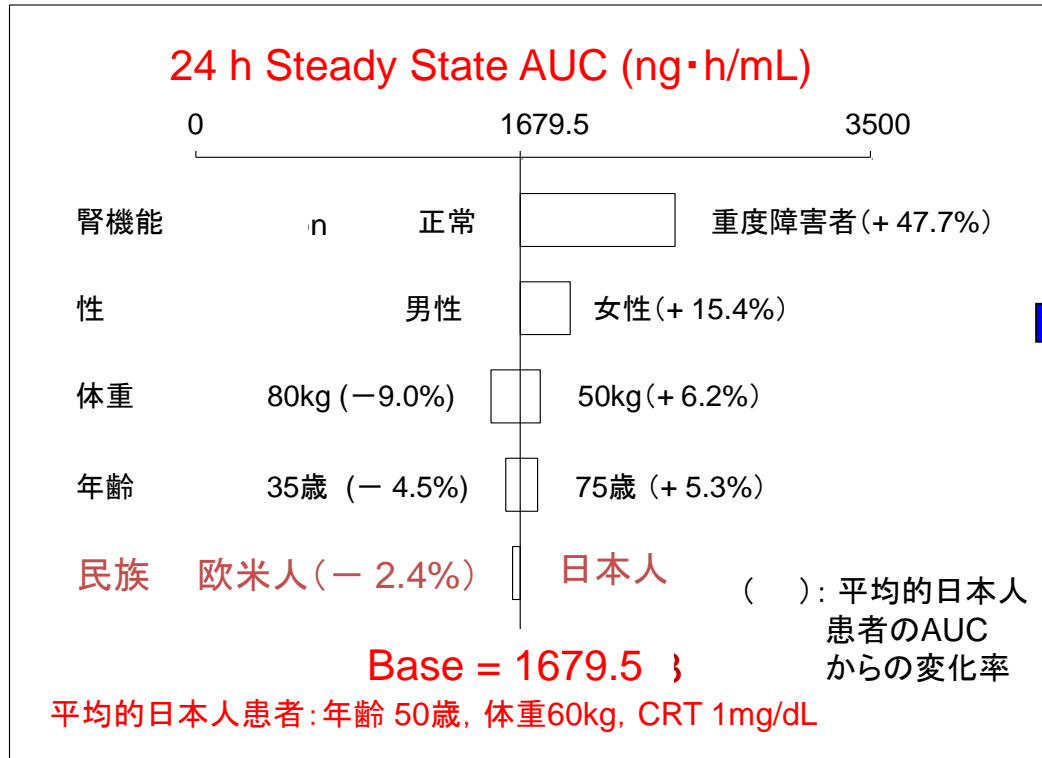


高血圧症患者



高血圧症患者のみを対象とした集計では、
欧米人と日本人のAUCの相対差は、ほとんど認められなかった。

内因性因子によるRNH-6270のAUCの変化 (ポピュレーションPK解析)



活性代謝物のAUCは、
民族の影響を
ほとんど受けない。

内因性因子		年齢 (歳)	体重 (kg)	CRT a) (mg/dL)	性別	患者区分	AUC (μg·h/L)	平均的日本人患者のAUCからの変化率	
民族	日本人患者	平均例	50	60	1.0	男	患者	1683.3	-
	欧米人患者	体重 60kg	50	60	1.0	男	患者	1643.4	- 2.4%
		平均例	50	80	1.0	男	患者	1495.0	-11.2%

a) 1.0 mg/dL=88.4 μmol/L, CRT: 血清クレアチニン

国内及び外国における安全性の評価方法

◆ 評価手法

- 有害事象の定義 → 違いはなし
- 臨床検査
 - 測定項目及び測定時期に大きな違いはなく比較可能
- 治験薬との因果関係の判定方法 → 違いはなし

◆ 集計方法

- 有害事象の集計方法 → 違いはなし
- 使用した辞書 → WHO-ART辞書又は医薬品副作用用語集

◆ 取り上げ方法

- 具体的データにて検討

安全性データの欧米データとの比較

- 自他覚症状の比較

1%以上発現した因果関係が否定できない自他覚症状

– 国内:10.6% 外国:10.9% (内容もほぼ一緒)

- 臨床検査値異常変動の比較

1%以上発現した因果関係が否定できない臨床検査値異常変動

– 国内:18.3% 外国:1.8%

臨床検査値異常変動の比較

1%以上発現した因果関係が否定できない臨床検査値異常変動
(6ヵ月投与時)

		国内	外国
評価例数		104	442
因果関係が否定できない臨床検査値異常変動発現例数 ^{a)}		19(18.3)	8(1.8)
検査内容	検査項目		
血液学的検査	赤血球数減少	2(1.9)	0(0.0)
	ヘモグロビン減少	3(2.9)	0(0.0)
	ヘマトクリット減少	3(2.9)	0(0.0)
血液生化学的検査	BUN上昇	2(1.9)	1(0.2)
	尿酸上昇	3(2.9)	0(0.0)
	K上昇	2(1.9)	0(0.0)
	Ca低下	1(1.1)	0(0.0)
	P低下	1(1.2)	0(0.0)
	総ビリルビン上昇	1(1.0)	0(0.0)
	GOT上昇	2(1.9)	4(0.9)
	GPT上昇	5(4.8)	4(0.9)
	ALP上昇	2(2.0)	0(0.0)
	LDH上昇	1(1.0)	0(0.0)
尿検査	CK上昇	1(1.1)	2(0.5)
	尿蛋白陽性化	2(2.0)	1(0.2)
	尿沈渣(円柱)陽性化	1(1.2)	0(0.0)

a) : 総発現例数には、発現率が1%未満の因果関係が否定できない臨床検査値異常変動の発現例を含む。
例数 (%)

→発現頻度に違いが認められた。

主な臨床検査値の平均値の比較

検査項目	国内			外国		
	例数	観察期	6カ月時	例数	観察期	6カ月時
		平均値(標準偏差)	平均値(標準偏差)		平均値(最小-最大)	平均値(最小-最大)
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	170	455(45)	440(45)	1167	470(180-680)	460(300-710)
ヘモグロビン (g/dL)	170	14.0(1.5)	13.6(1.5)	1167	14.6(6.7-21.5)	14.2(6.5-20.3)
ヘマトクリット (%)	170	41.4(4.1)	40.2(4.2)	1157	44(20-60)	44(24-65)
BUN (mg/dL)	177	15.1(3.8)	16.2(4.6)	1177	15(5-49)	16(4-51)
尿酸 (mg/dL)	173	5.3(1.3)	5.4(1.1)	1177	6.0(0.6-13.8)	6.4(1.3-15.3)
K (mEq/L)	175	4.16(0.36)	4.18(0.39)	1170	4.3(3.1-26.1)	4.4(2.8-7.5)
GOT (U)	177	24(11)	24(13)	1174	25(10-135)	24(10-179)
GPT (U)	178	24(16)	24(16)	1174	28(5-190)	28(2-189)
ALP (U)	176	179.4(56.7)	169.1(54.8)	1174	75(22-235)	73(26-245)
CK (U)	165	116(65)	123(76)	701	139(26-2120)	145(25-3550)

→ いずれも投与前後における臨床検査値の平均値に大きな違いは認められなかった

外国長期安全性データの利用可能性の結論

◆ 総括的PK及びポピュレーションPK 解析

- 日本人と欧米人患者のAUCに大きな差は認められず、民族差は小さいことが明らかとなった

◆ 国内外 有害事象の評価方法及び有害事象発現内容や発現率の比較

- 有害事象の評価方法 / 自他覚症状の発現傾向

国内と外国において類似していた

- 臨床検査値異常変動の発現傾向

国内と外国での有害事象としての取り上げ方が異なるために、国内での発現率が高い傾向であったが、シフトテーブルによる評価において臨床検査値の変動の違いは、ほとんど認められなかった。外国での有害事象も日本の取り上げ方で行えば、日本の発現率と同じ傾向であることが考えられた。

オルメサルタンまとめ

- ◆ 当時の考え方に沿って、日米でそれぞれPhase 1を実施
- ◆ 代謝は単純であり、関与する酵素も複数存在し、民族差、個体差は少ないと考えられる → 実際にPPK解析にて患者の曝露は民族の影響をほとんど受けないことが示された
- ◆ 類薬が存在し、安全性が類推できる



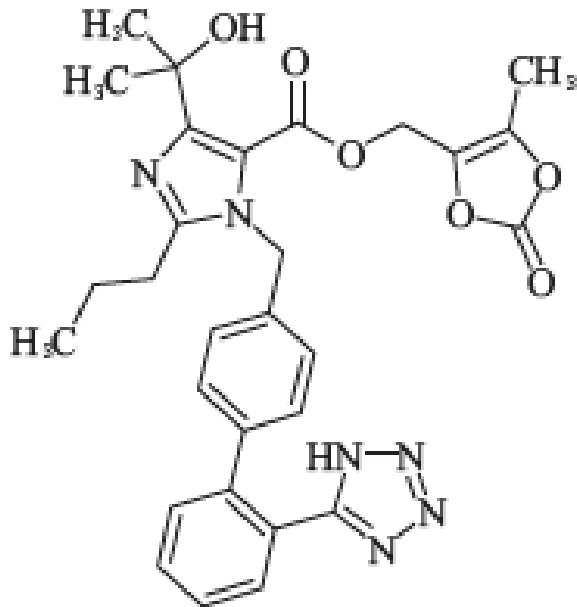
- ◆ 日本人でPhase 1を実施しなくても、日本人の安全性は推測できると考えられる
- ◆ Phase 3では、類薬でわかっている事象を中心に的確にモニタリングする体制をとることで被験者の安全確保は可能
- ◆ Phase 3の有効性評価には客観的指標を用いる



- ◆ 日本と外国の安全性比較で、臨床検査値異常変動の発現傾向に差異が認められたが、有害事象の取り上げ方の違いに起因するものと考察可能
- ◆ 本剤は日米欧それぞれの地域でPhase 3を行い、結果的に同じ用量幅に到達したが、海外先行で開発し、日本が参画する国際共同試験を活用する開発戦略を採用することも可能であった

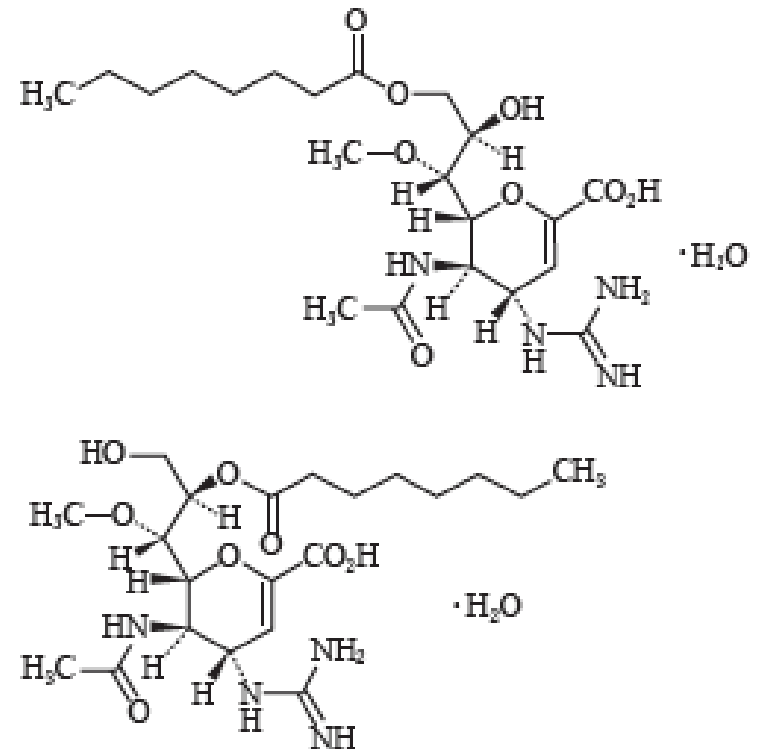
本日紹介する事例

オルメサルタン メドキシミル



降圧剤
錠剤
日本単独試験

ラニナビルオクタン酸 エステル水和物



インフルエンザ治療薬
粉末吸入剤
国際共同試験(アジア)実施

ラニナミビルの特徴

製剤の特徴

- ザナミビルと類似構造
- プロドラッグ
- 吸入粉末剤

薬理作用がわかっており、安全性も推測可能

薬物動態

- 加水分解（複数の酵素が関与）
- 局所作用
- 肺への曝露により効果を示すので、血中にはほとんど出ない

複数の酵素が関与する加水分解により代謝されるので、ある酵素が欠損していても影響は少ない
局所作用（肺）

薬力学

- 標的分子はウイルスのため、民族的差異なし
- 抗ウイルス作用と有効性は相関有りと推察されるが、安全性との相関は不明

内因性要因、外因性要因の観点からは民族差が生じるとは考えにくい

Phase 1 有害事象(日本単独試験)

	投与群	プラセボ	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg
	評価例数	8	8	8	8	8
器官別大分類	基本語	被験者数(%)	被験者数(%)	被験者数(%)	被験者数(%)	被験者数(%)
感染症及び 寄生虫症	鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	C-反応性 蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球数 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

因果関係ありの有害事象はなかった

局所作用のため、PKデータで有効性・安全性を検討することはできず、有害事象もこの規模の試験では検出できない

Phase 3 国際共同試験有害事象(因果関係有り)

	投与群	20mg群		40mg群		合計	
	評価例数	326	256	337	263	663	519
器官別大分類	基本語	被験者数(%)		被験者数(%)		被験者数(%)	
胃腸障害	腹部膨満	3(0.9)	2(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.5)	2(0.4)
	腹痛	2(0.6)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)	1(0.2)
	下痢	15(4.6)	7(2.7)	22(6.5)	14(5.3)	37(5.6)	21(4.0)
	悪心	3(0.9)	0(0.0)	3(0.9)	2(0.8)	6(0.9)	2(0.4)
	胃不快感	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	1(0.4)	2(0.3)	2(0.4)
	嘔吐	1(0.3)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.4)	2(0.3)	1(0.2)
感染症及び寄生虫	胃腸炎	0(0.0)	0(0.0)	2(0.6)	2(0.8)	2(0.3)	2(0.4)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(1.2)	2(0.8)	3(0.9)	2(0.8)	7(1.1)	4(0.8)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(0.6)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)	1(0.2)
	血中ビリルビン増加	0(0.0)	0(0.0)	2(0.6)	2(0.8)	2(0.3)	2(0.4)
	白血球増加	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	1(0.4)	2(0.3)	1(0.2)
	好酸球百分率増加	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	1(0.4)	2(0.3)	1(0.2)
神経系障害	浮動性めまい	2(0.6)	0(0.0)	2(0.6)	0(0.0)	4(0.6)	2(0.4)
	味覚異常	2(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)	2(0.4)
	頭痛	2(0.6)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)	1(0.2)
皮下及び皮下組織障害	蕁麻疹	1(0.3)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.4)	2(0.3)	2(0.4)

ラニナミビルまとめ

- ◆ 局所投与であり、PKデータを取得しても重要な意味のある結果は得られない
- ◆ Phase 1 では有害事象は1例のみ(風邪症状)
- ◆ 代謝は単純であり、関与する酵素も複数存在し、民族差、個体差は少ないと考えられる
- ◆ 類薬が存在し、安全性が類推できる



- ◆ 日本人でPhase 1 を実施しなくても、日本人の安全性は推測できると考えられる
- ◆ Phase 3では類薬でわかっている事象を中心に的確にモニタリングする体制をとることで被験者の安全性確保は可能
- ◆ Phase 3の有効性は客観的指標を用いる



- ◆ 海外ではPhase 1 試験を実施しなかったが、問題となるような有害事象は報告されなかった
- ◆ 本剤は日本で開発を開始し、Phase 3で国際共同試験を行ったが、海外先行で開発し、Phase 3 から日本が参画する国際共同試験を実施する活用する開発戦略を採用することも可能であった

薬剤の特徴(通知の検討事項への該当性)

	オルメサルタン	ラニナミビル
製剤の特徴		
製剤特性の既承認製剤との類似性	類似	類似
投与方法の侵襲性	低い	低い
薬物動態特性		
線形性	ほぼ線形	—
複数の代謝経路が関与するか	加水分解のみ	加水分解のみ
代謝酵素やトランスポーターの遺伝子多型等の民族的差異	影響なし	影響なし
曝露量に民族的差異が生じる可能性	低い	低い
血中濃度と有効性及び安全性の相関	相関	非相関／—
薬力学的特性		
有効成分の作用機序の新規性	低い	低い
線形性	ほぼ線形	ほぼ線形
標的分子の遺伝子多型等の民族的差異	なし	なし
薬力学と有効性及び安全性の相関	あり	あり／—

薬剤の特徴(通知の検討事項への該当性)

	オルメサルタン	ラニナミビル
安全性		
海外の臨床試験から日本人の安全性が評価可能か	可能	可能
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	ない	ない
具体的なリスクが認められている場合に、科学的機序	不明	不明
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	全身	局所
有害事象に対する対処法やモニタリング方法	ある	ある
他の用法・用量等での安全性が確認されているか*	○	○
国際共同治験で、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 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	○	—

*: 類薬情報を参考



PMDA Workshop



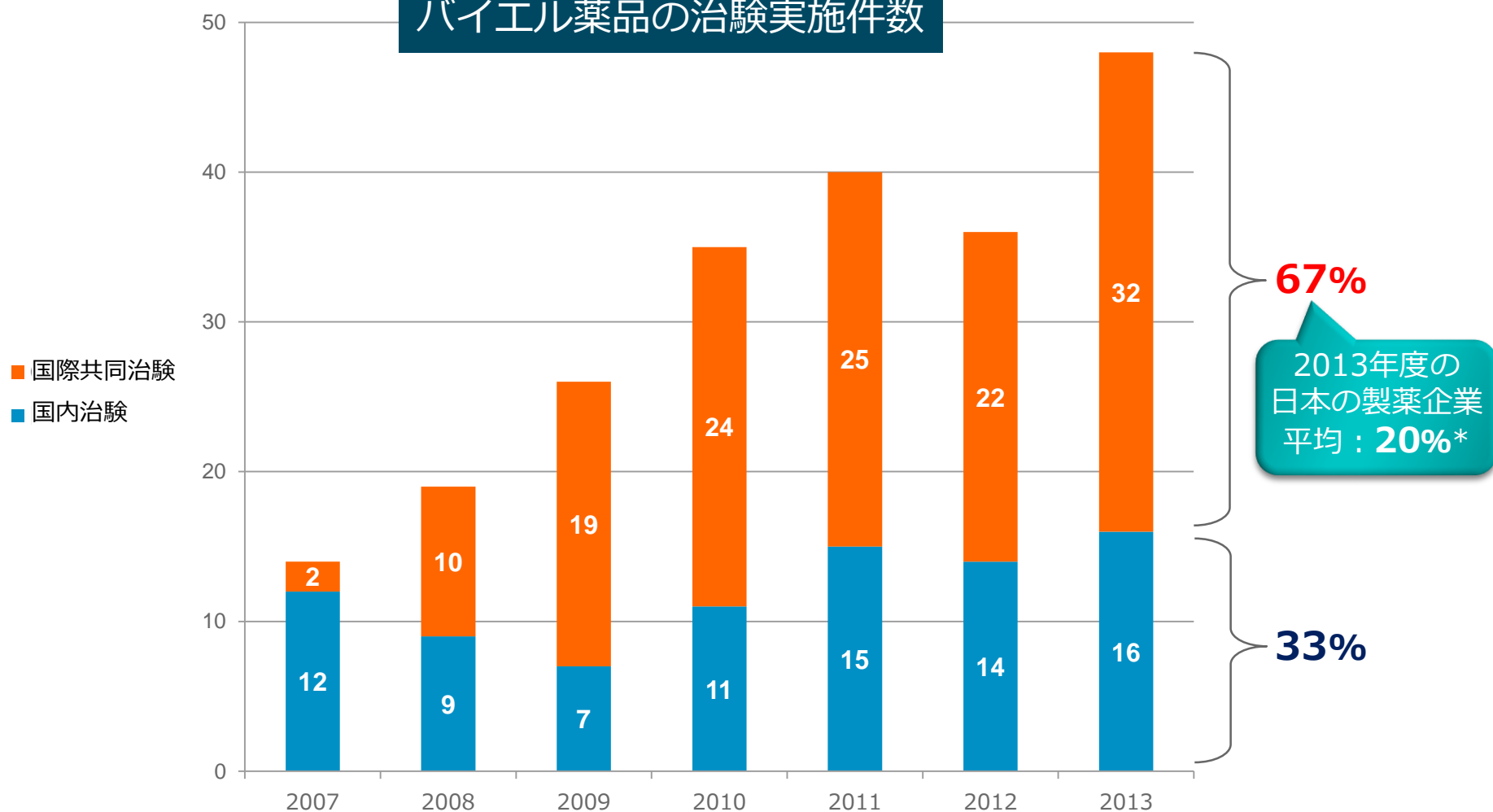
Science For A Better Life

バイエル薬品株式会社
臨床開発
梶川 麻里子

バイエル薬品では国際共同治験が臨床開発の主軸となっている



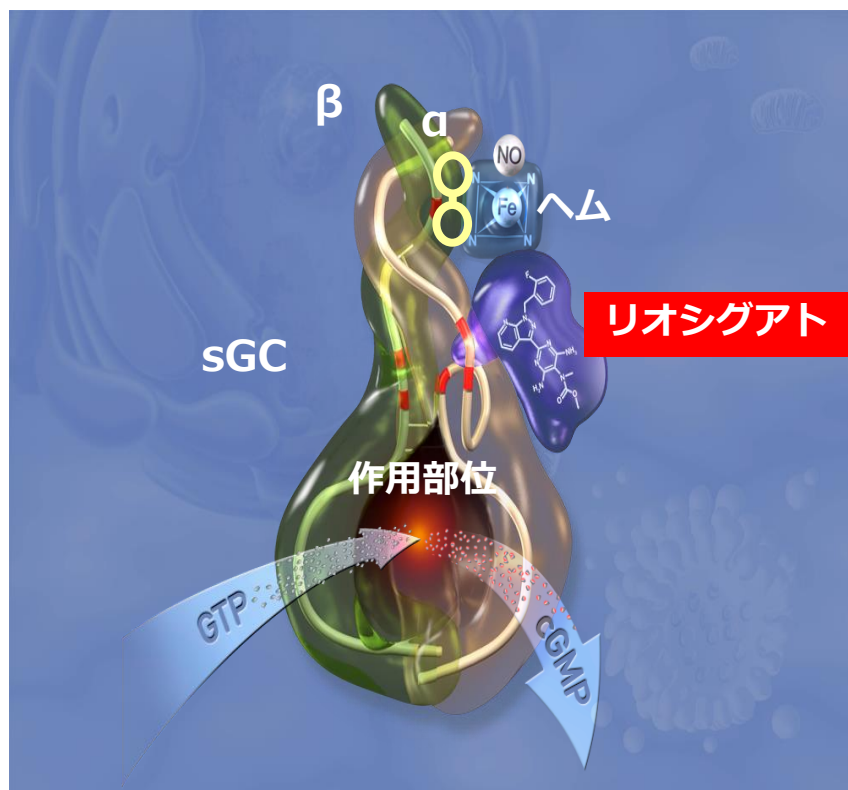
バイエル薬品の治験実施件数



*製薬協による「2013年度製薬企業に対する治験の現状アンケート調査」より

アデムパス® (リオシグアト) 錠

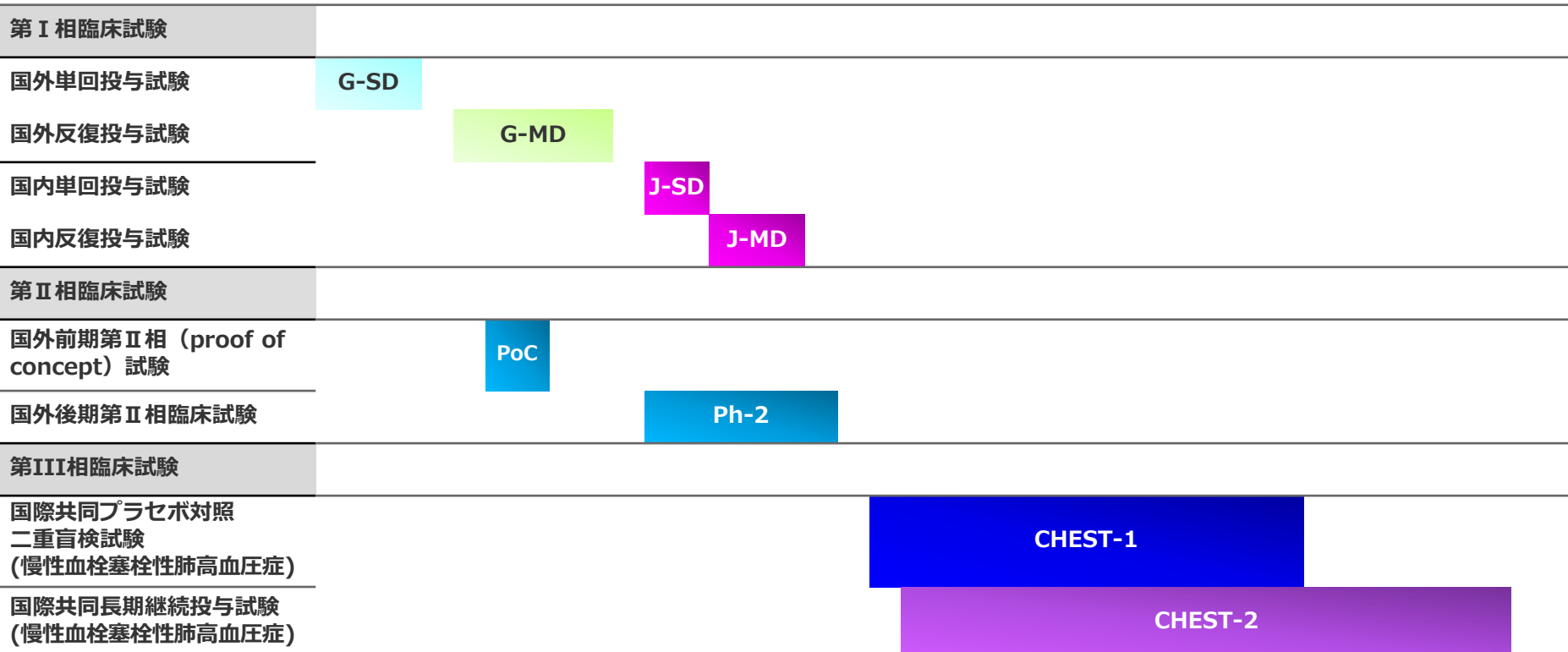
—可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激薬—



- **リオシグアト**は、NO-ヘム複合体を安定化させることで、内因性NOに対するsGCの反応性を高める
- **リオシグアト**は、NO非依存的に直接sGCを刺激する作用を併せ持つ

希少疾患である慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対して
有効性が認められた初めて薬剤である

慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する開発経緯図



慢性血栓塞栓性肺高血圧症

申請 2013年3月

承認 2014年1月



国外第I相試験

- 単回投与試験、反復投与試験（最大投与量：2.5 mg 1日3回）および食事の影響試験が完了。
- 1 mg以上の用量で薬理作用に基づく有害事象が発現し、2.5 mg以上で血圧低下等の薬力学的作用が認められた。
- 本薬の曝露量は投与量に応じて増加し、その個体間差が大きかった。

前期第II相試験

- 肺高血圧症患者を対象とした臨床投与量範囲の検討ならびに本薬0.5～2.5 mg単回投与時の血行動態の検討を目的とした臨床薬理試験。
- 5 mg単回投与で全身血圧の大きな低下（最大耐用量：2.5 mg）。
- 2.5 mg単回投与時には有意な肺動脈圧の低下、肺血管抵抗の減少といった薬力学的作用が認められた。
- 因果関係を否定できない有害事象として、ほてり、めまい、鼻閉が報告された。

国内第 I 相試験の概略



試験名	目的	投与量***	被験者数	デザイン
単回投与試験	忍容性／安全性	0.5 mg	健康成人男子:	用量漸増、
	薬物動態	1.0 mg	12名×3 用量*	プラセボ対照、
	薬理作用	2.5 mg		単盲検
反復投与試験	忍容性／安全性	1.0 mg 1日3回	健康成人男子:	用量漸増、
	薬物動態	1.5 mg 1日3回	12名×2 用量*	プラセボ対照、
	薬理作用	2.5 mg 1日3回**		単盲検

* 各用量：実薬投与群9例＋プラセボ投与群3例

** 実施せず

*** 使用製剤：2.5 mg投与時のみ2.5 mg錠、それ以外は0.5 mg錠

日本人での第 I 相試験の成績



安全性/忍容性

- 本薬0.5、1.0、2.5 mgまでの単回投与および1.0、1.5 mg 1日3回7日間の反復投与は、忍容可能であった。
- 国内第 I 相反復投与試験において、有害事象発現群と非発現群間でリオシグアトの薬物動態パラメータに大きな差は認められなかった。
- 薬理作用に基づく血圧低下等の有害事象のため、反復投与試験では国際共同治験の最大用量（2.5 mg 1日3回）まで検討できなかった。

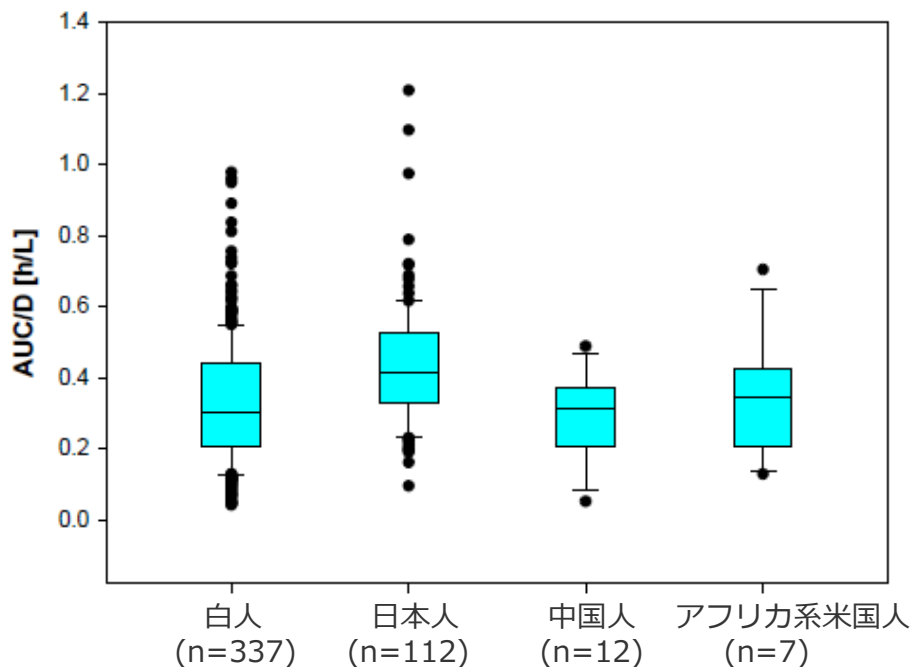
薬力学的作用

- 心拍数増加、血圧低下、cGMP濃度上昇、レニン活性低下およびノルアドレナリン濃度上昇が、本薬の薬理作用として確認された。

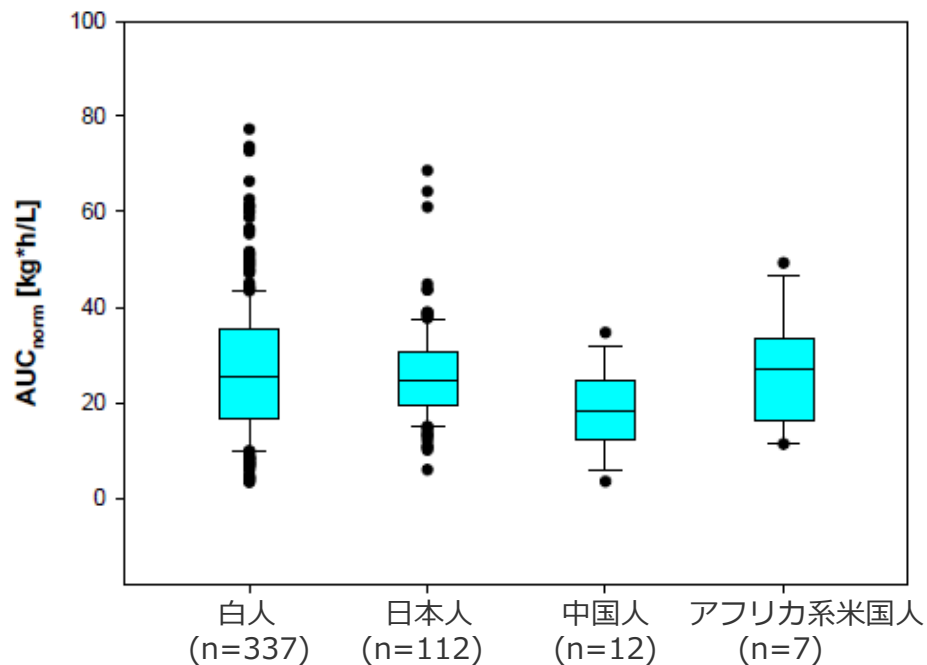
第 I 相試験の併合解析による民族間比較



投与量で除した曝露量 (AUC/D)



体重当たりの投与量で補正した曝露量 (AUC_{norm})



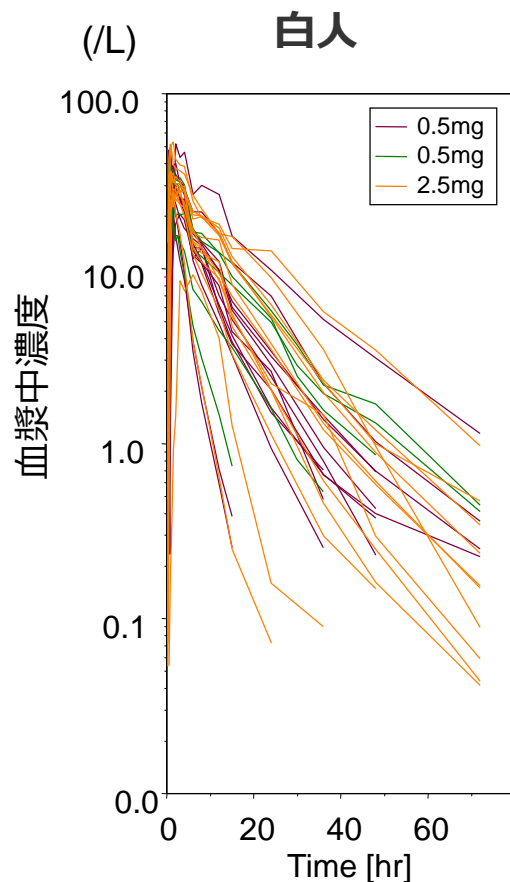
健康非喫煙被験者におけるリオシグアト血漿中濃度 (AUC/DおよびAUC_{norm}) の民族間比較

箱ひげ図：25 および75%点、横線：中央値、縦線：10および90%点
外れ値は黒丸でプロット

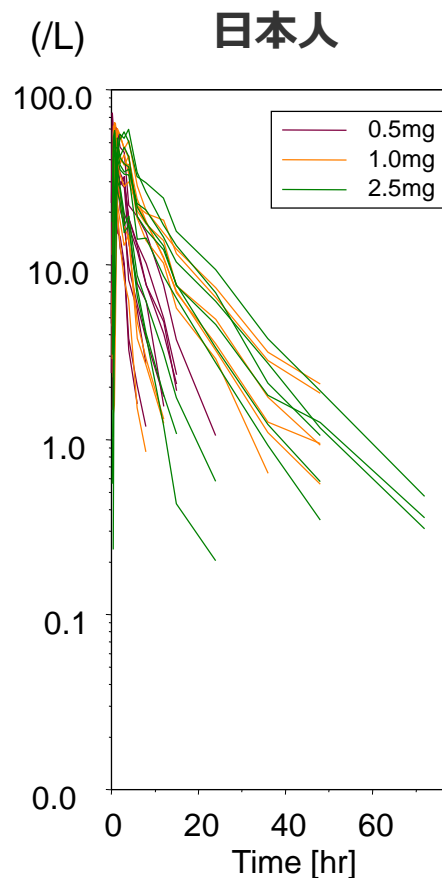
日本人被験者においても、白人同様、本薬の薬物動態 (代謝・消失過程) に大きな個体間変動が認められた



投与量で除したリオシグアト血漿中濃度推移

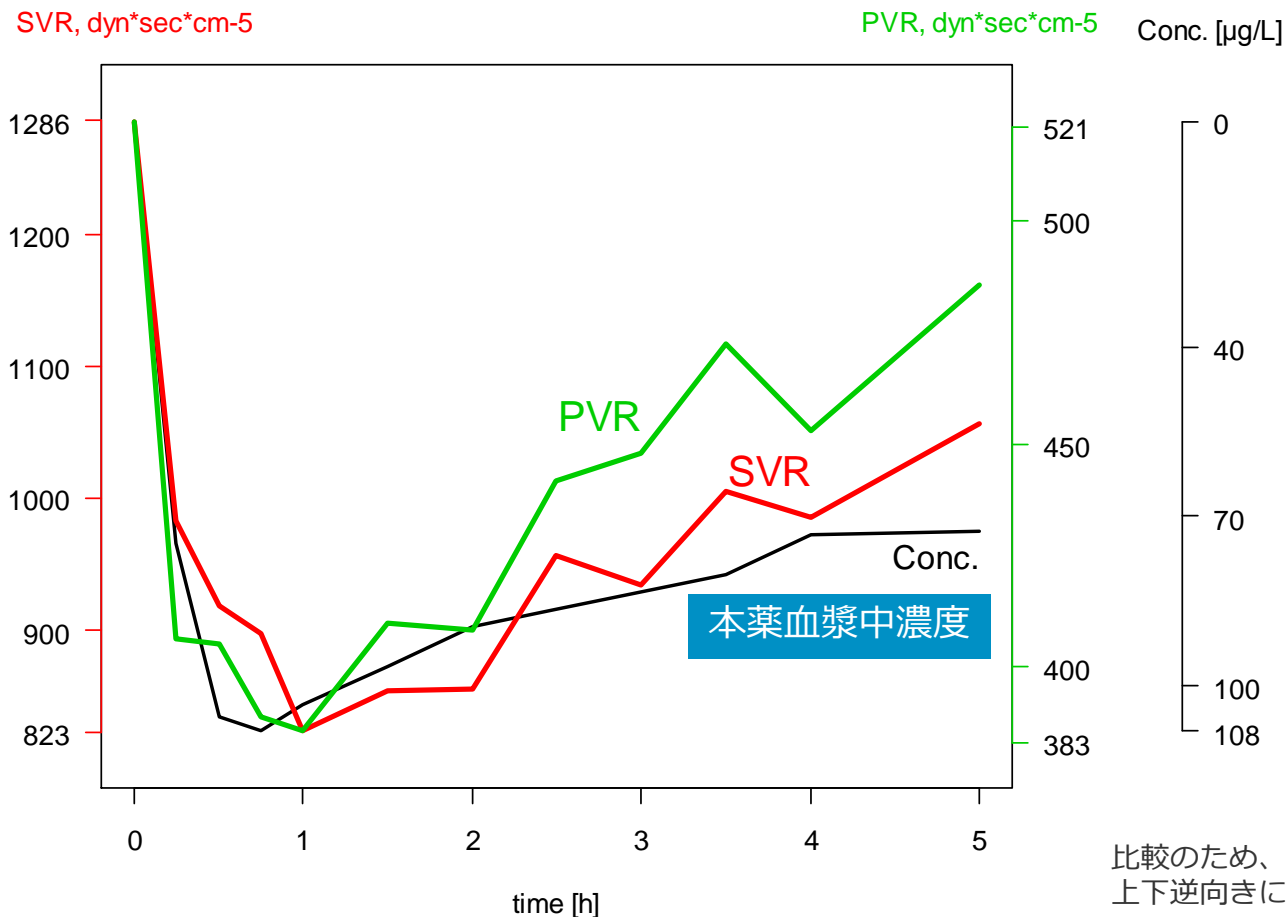


国外第 I 相単回投与試験



国内第 I 相単回投与試験

—肺高血圧症患者を対象とした前期第II相試験—
 本薬の血漿中濃度と薬力学的効果の相関は良好
 本薬の肺循環に対する効果と体循環に対する効果は極めて類似



比較のため、本薬の血漿中濃度は上下逆向きに表示

前期第II相試験 (11874) パートB (10例)
 SVR = 全身血管抵抗、PVR = 肺血管抵抗

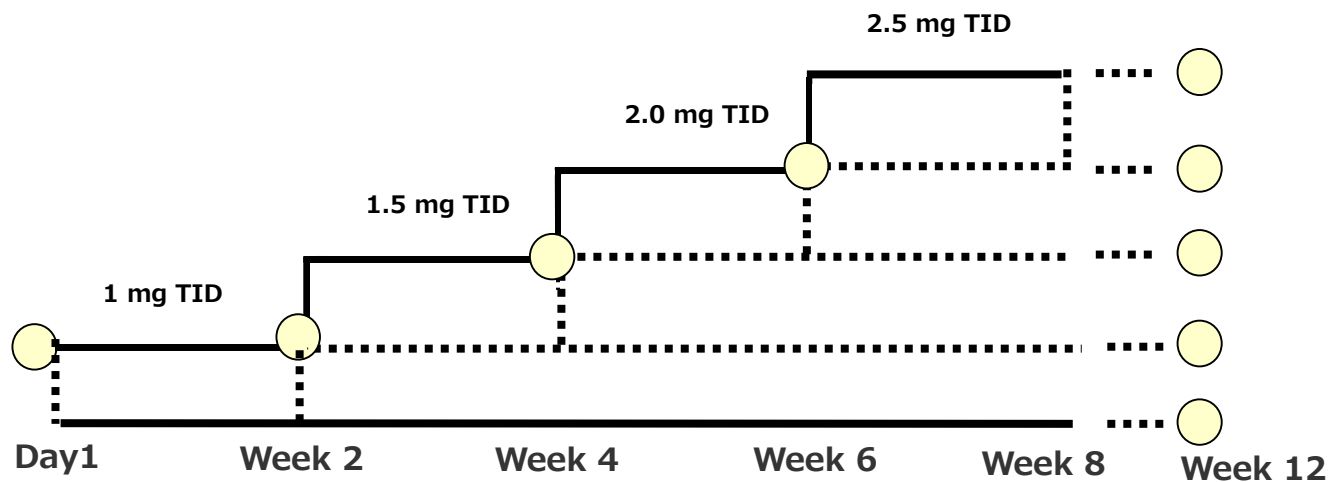
—第III相試験—

本薬曝露量の大きな個体間差と薬力学的作用との強い相関から薬力学的パラメータの一つである収縮期血圧を指標とする用量調節期間を設定



後期第II相試験/第III相試験における用量調節法

2週間ごとの来院時に担当医が血圧および忍容性を確認し、用量変更の適否を判定

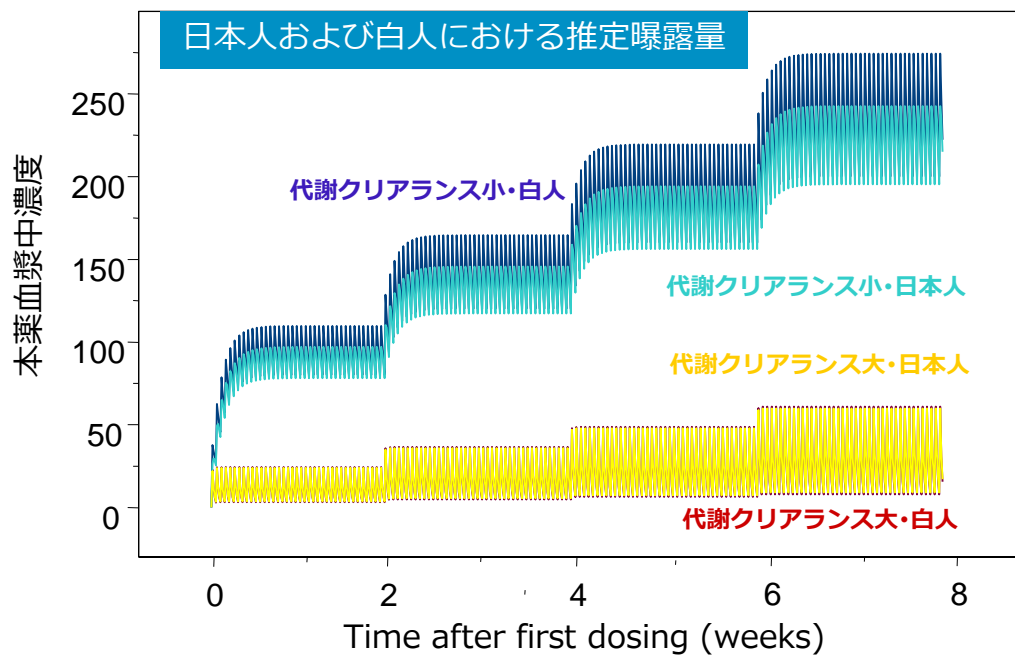


用量調節段階の指標

Trough SBP > 100 mmHg	1回用量 0.5 mg増量
Trough SBP 90~100 mmHg	現行用量維持
Trough SBP < 90 mmHg; 血圧低下に伴う症状なし	1回用量 0.5 mg減量
Trough SBP < 90 mmHg かつ血圧低下に伴う症状あり	24時間休薬後、1回用量0.5 mg減量

TID = 1日3回
SBP = 収縮期血圧

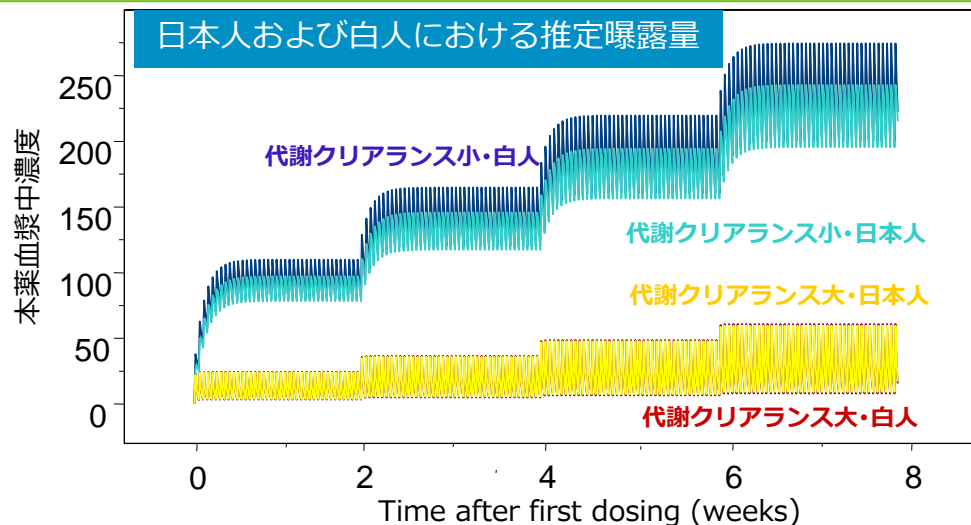
国内外第 I 相試験で得られた被験者毎の推定曝露量



国内外第 I 相試験で得られた被験者毎の推定曝露量シナリオ

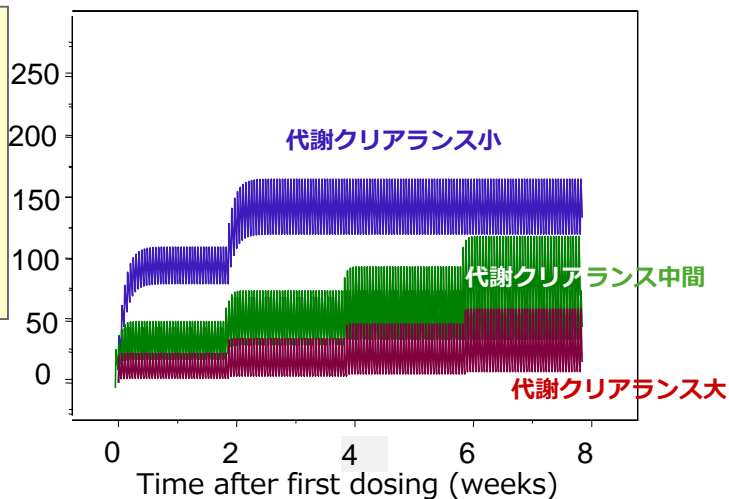


- 本薬の高曝露による過度の血圧低下への対応が可能
- Anti-remodeling componentに起因する血行動態の適応の遅延対応可能
- 血行動態への改善効果は本薬の血漿中濃度と相関するため、適切な血漿中濃度への到達が必要



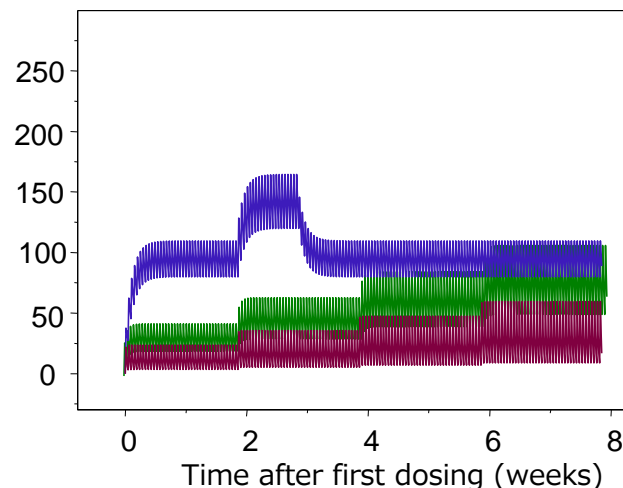
シナリオ1

第4週来院時：
SBP 90~95 mmHg
であり、
用量維持

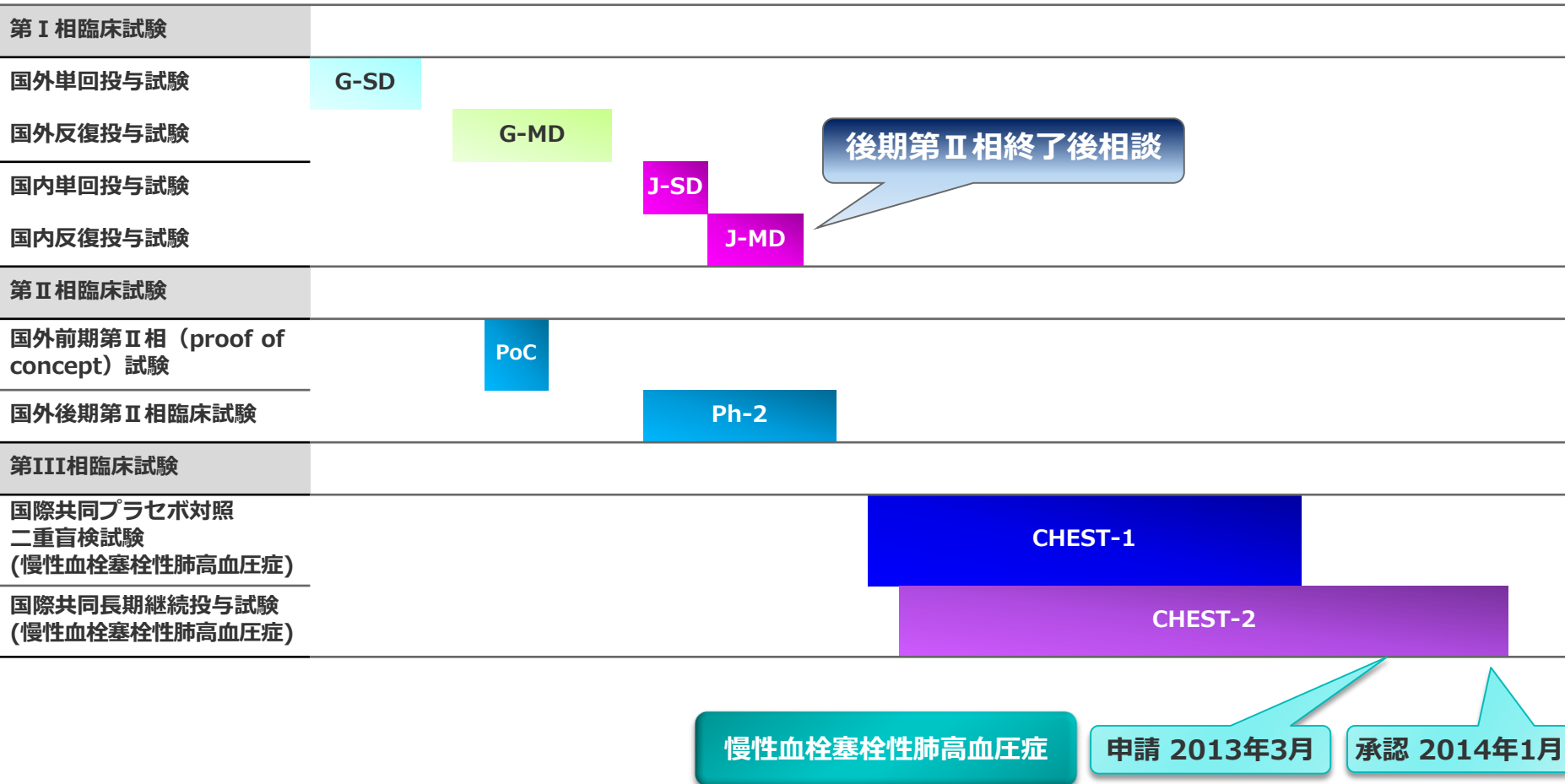


シナリオ2

第2週来院時：
増量するが、第3週
までにめまいを訴え
来院血圧は100 mmHg
であったが、
医師の判断により減量
以後、SBP 90~95
mmHgのため用量維持



慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する開発経緯図



主な論点



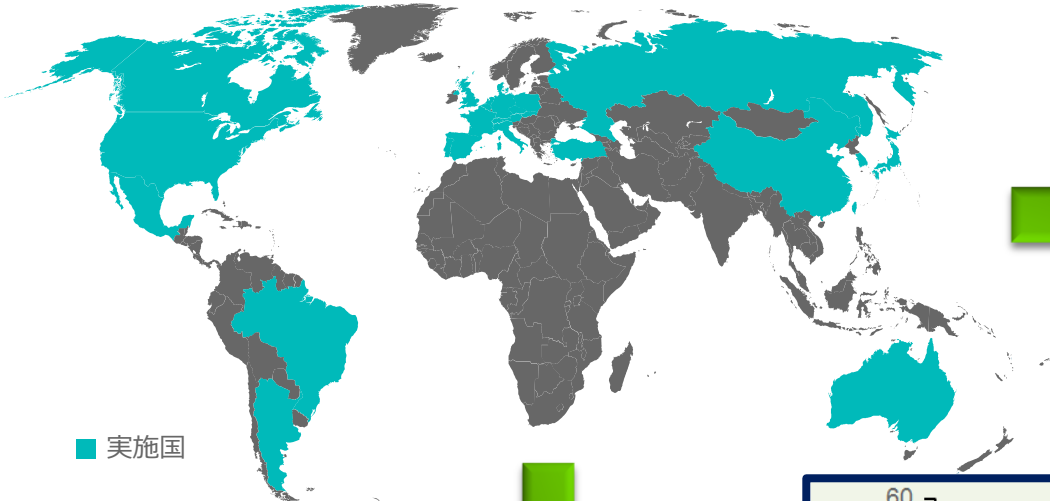
- 日本人に対する開始用量、漸増最大用量の妥当性
- 国内第 I 相試験開始のタイミングから国外第II相試験に参加することができず、国内においては第II相試験を実施せずに国際共同第III相試験に参加する（日本人の患者データがない中で）ことの妥当性



プロトコールにおける配慮

- 国内第 I 相試験を含む、これまでの臨床試験で忍容性の確認された用量—1.0 mg 1日3回—から開始
- 各被験者における血圧ならびに忍容性による用量調節
- 初回投与 (1.0 mg 1日3回) は入院の上で行う
- 用量調節期の各来院時、用量変更後の内服後4～6時間は院内観察
- 収縮期血圧 < 95 mmHg の患者の除外
- 著明な左心機能低下患者の除外
- 原疾患の増悪時を含む治験薬による治療の早期中止の規定
- 治験薬の効果・安全性に影響を及ぼす可能性のある薬剤の服薬制限
- データ安全性モニタリング委員会による安全性データの定期的モニタリング

リオシグアトの第III相試験 —CHEST—

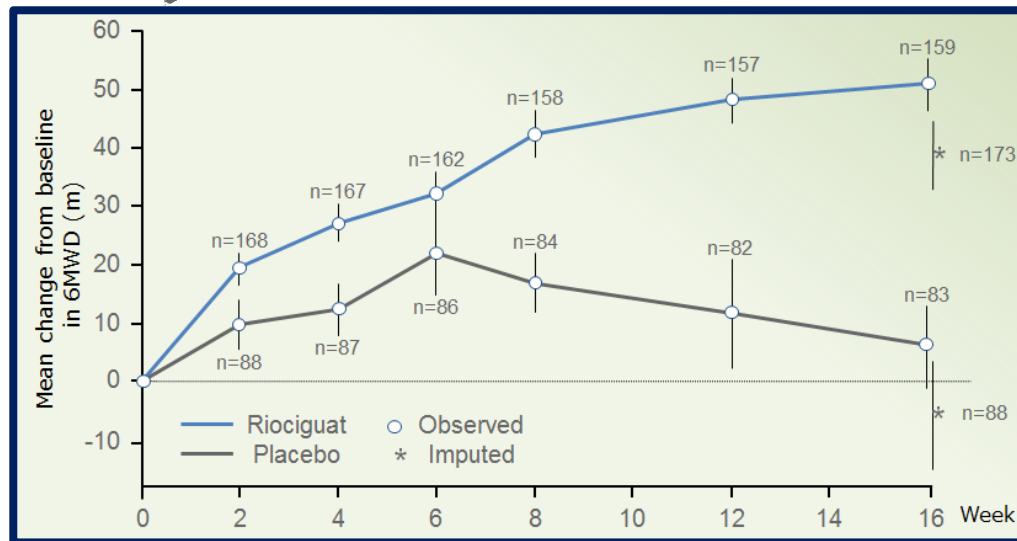


■ 実施国



Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

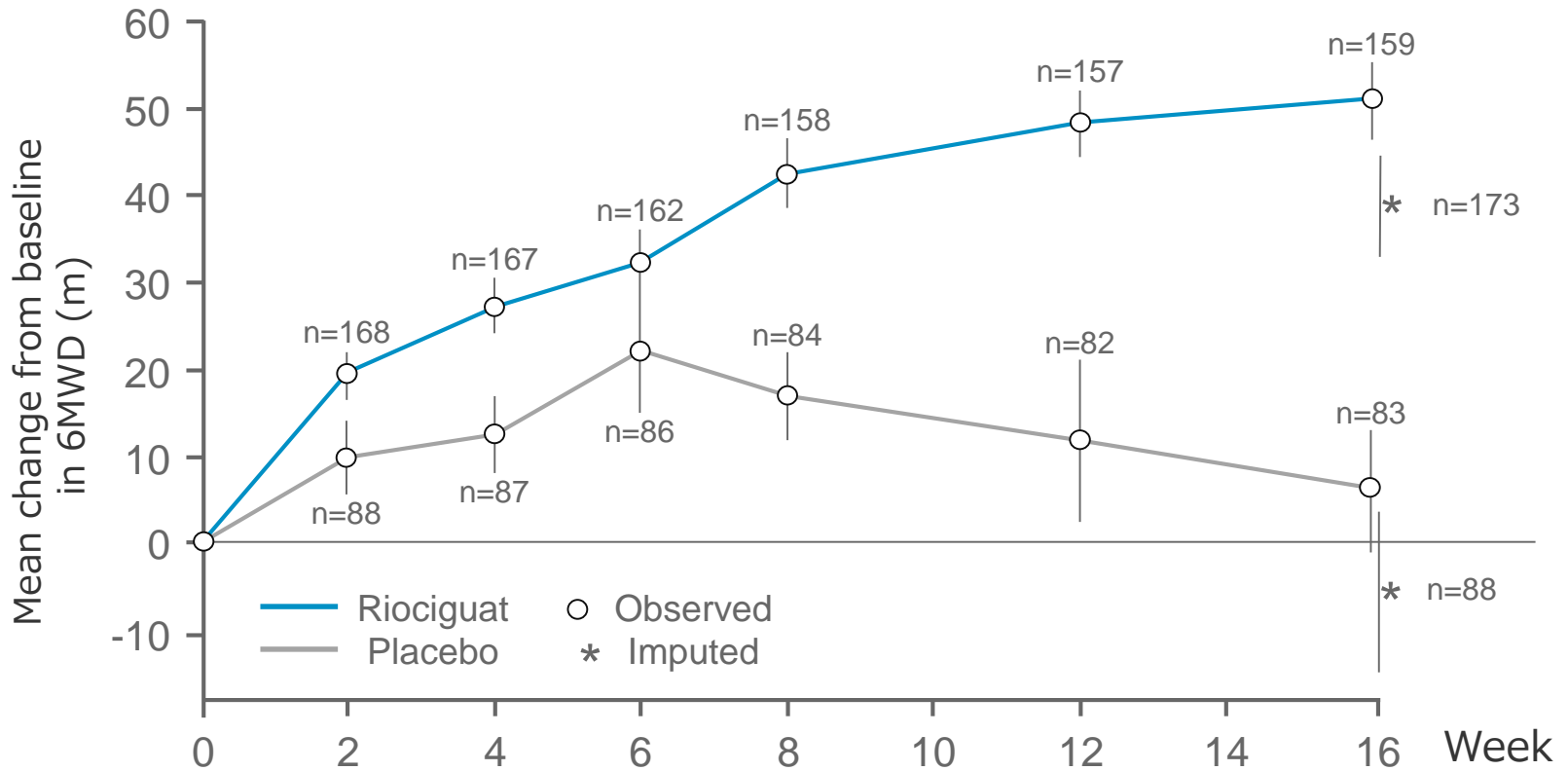
Ghofrani HA, et al.
N Engl J Med. 2013; 369: 319-29.



リオシグアトの第III相試験 —CHEST-1 主要評価項目 (6MWD) —



Placebo-corrected treatment effect = 46 m (95% CI: 25–67 m; $p < 0.0001$)

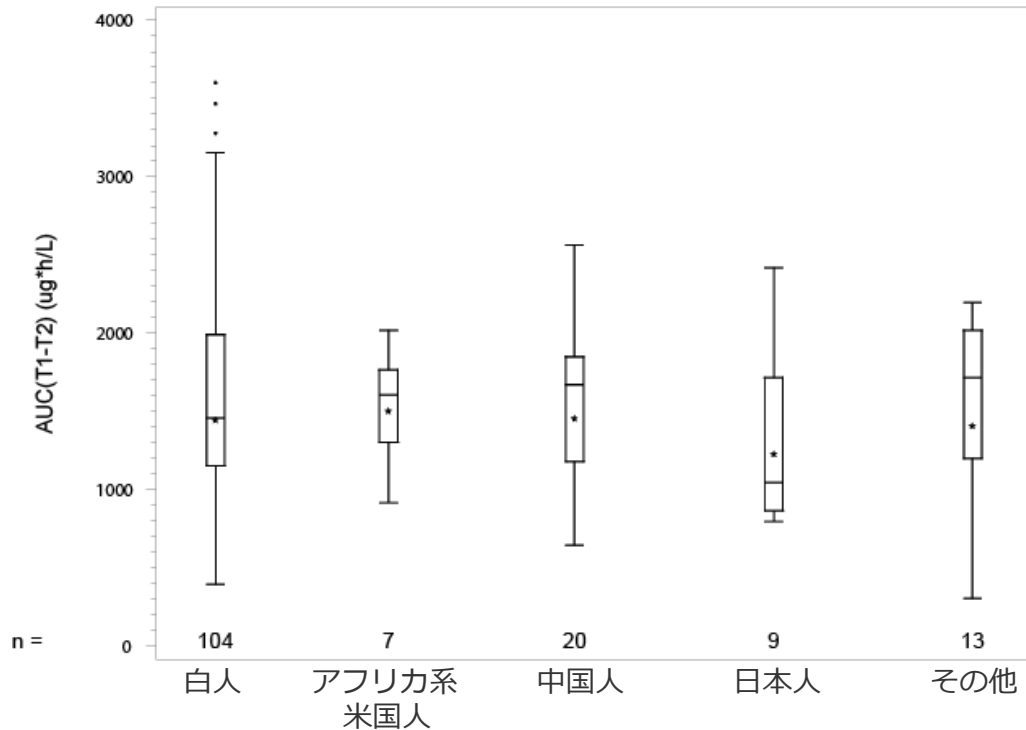


最終来院 = 試験を完了または早期中止した患者の (追跡期間を含まない) 最終観察時点の値
 ただし、死亡または (早期中止時の来院時を除く) 悪化の場合に代入された最悪値 (0) もしくは早期中止時の値を除く。
 6MWD = 6分間歩行距離

Ghofrani HA, et al. *N Engl J Med.* 2013; 369: 319-29.



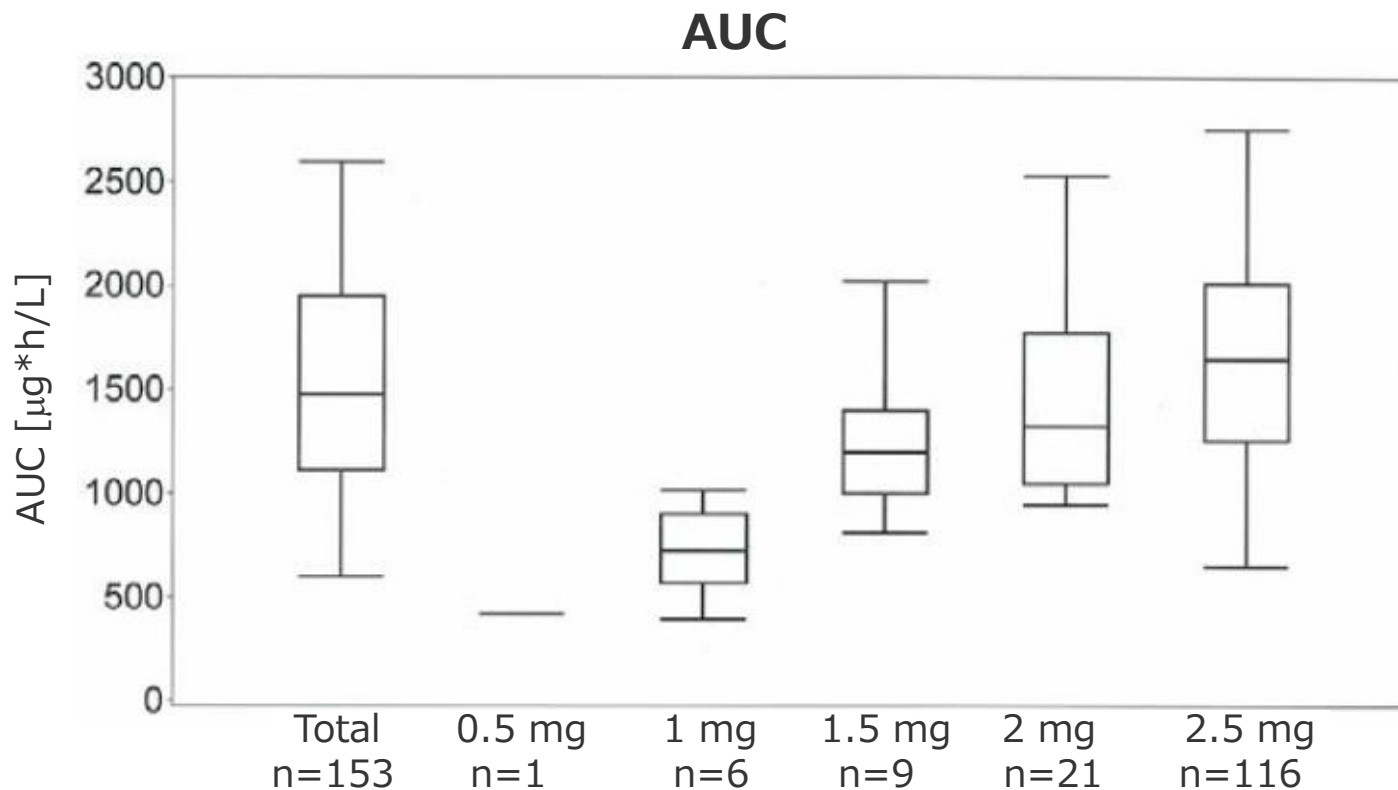
日本人慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）患者と白人、アフリカ系米国人、中国人およびその他の人種との血漿中濃度（AUC）の比較



CTEPH患者におけるリオシグアト血漿中濃度（投与112日目）の民族間比較（母集団PK解析集団）

箱ひげ図：25 および75%点、横線：中央値、縦線：10および90%点
外れ値は黒丸でプロット

第III相試験で血圧で個別に用量調節した結果、定常状態における本薬の血漿中濃度は、ほぼ一定の濃度域に到達していた



CTEPH患者におけるリオシグアト血漿中濃度（AUC）の用量間比較

箱ひげ図：横線は下から5、25、50、75 および95%点を示す。

今回の通知により国際共同治験に入るための 国内第II相試験計画は変わるだろうか



製剤特性		薬物動態特性	
既承認薬との類似性	なし	線形性	線形
投与方法の侵襲性	低い	複数の代謝経路の関与	あり
安全性		代謝酵素やトランスポーターの民族差	なし
海外データからの日本人安全性評価の可能性	可能	曝露量の民族差の可能性	なし
既存データからの具体的な安全性上のリスク	あり	血中濃度と有効性/安全性の相関	あり
リスクの科学的機序	あり	薬力学的特性	
有害事象の濃度依存性	あり	作用機序の新規性	高い
有害事象の対処法、モニタリング法	あり	線形性	ほぼ線形
他の用法用量等での安全性の確認	あり	標的遺伝子の民族差	なし
国際共同治験での安全の確保	あり	薬力学と有効性/安全性の相関	あり

今回の通知により国際共同治験に入るための 国内第II相試験計画は変わるだろうか



- 本事例は、すべての情報が揃っている現時点からみれば、対象疾患の希少性も合わせ、日本人での第 I 相試験を実施しないでも、被験者ごとに用量調節をすることで日本人被験者の安全確保に留意して、国際共同治験に入ることは可能であると考える。

今なら  こうするかも？

- 国外第II相試験に参加し患者での安全性データを少しでも拡充しつつ、並行して国内第 I 相単回投与試験を実施し、その後、国際共同第III相試験に参加する。



Thank you for your attention !



国際共同治験参加のための臨床 開発戦略

-抗癌剤の併用療法開発の経験を踏まえて-

平成26年12月15日
中外製薬株式会社
臨床企画推進部

松永 潔

- ここでお話する内容は、これまで医薬品の臨床開発、特に抗がん剤の薬物動態解析業務に関わってきた経験に基づく個人の考えを含んでいます。
- 発表内容のすべてが必ずしも、発表者が所属する企業及び業界団体の考えを代表するものではありません。

本日の発表のポイント

進行・再発乳癌患者に対するPertuzumab (PER), Trastuzumab (TRA) 及びDocetaxel (DTX) 3剤併用の国際共同治験 (GP3) に、日本人でのこれら3剤併用の臨床試験を省略して参加した事例紹介

【国際共同治験参加の検討に用いたPERの主な臨床試験】

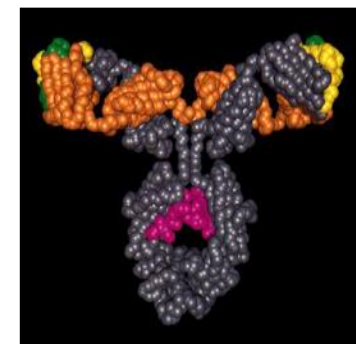
- PER単剤のP1試験(海外及び国内)
- PER及びDTX併用のP1b試験(海外)
- PER及びTRA併用のP2試験(海外)

本日の発表内容

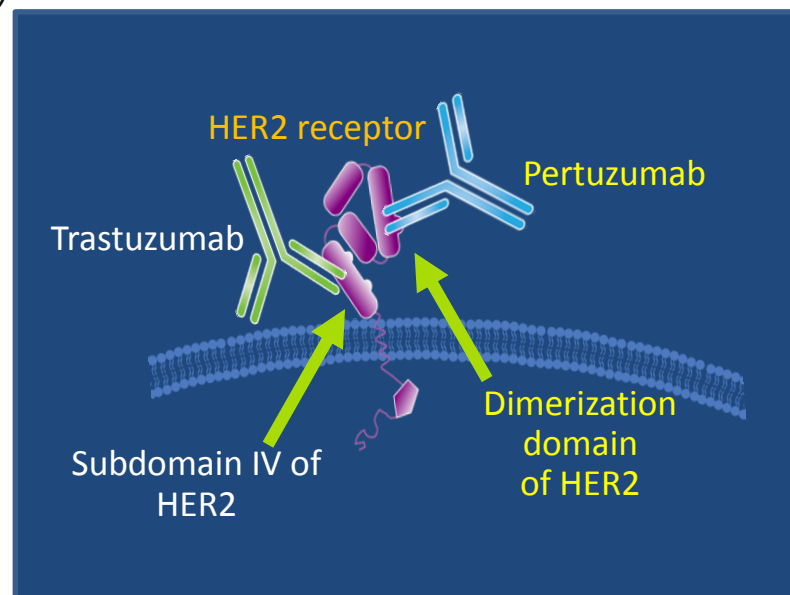
- Pertuzumabについて
- 開発の経緯
- Pertuzumabの国際共同臨床治験への参加にあたって検討が必要と考えた項目
- 国際共同臨床治験参加のために検討した内容
 - PertuzumabのPKの視点
 - TrastuzumabのPKの視点
 - DocetaxelのPKの視点
 - 安全性の視点
 - Docetaxelの用法・用量の視点
- 国際共同治験の成績の紹介
- Pertuzumab単剤P1の日本人データだけで国際共同治験に参加するための検討結果(まとめ)
- 事務連絡との関係

Pertuzumabについて

- 抗HER2ヒト化モノクローナル抗体
- HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対して、TRA及びDTXとの3剤併用で用いられる
- 販売名:パージェタ®点滴静注420mg/14mL
- 一般名:ペルツズマブ(遺伝子組換え)(JAN)



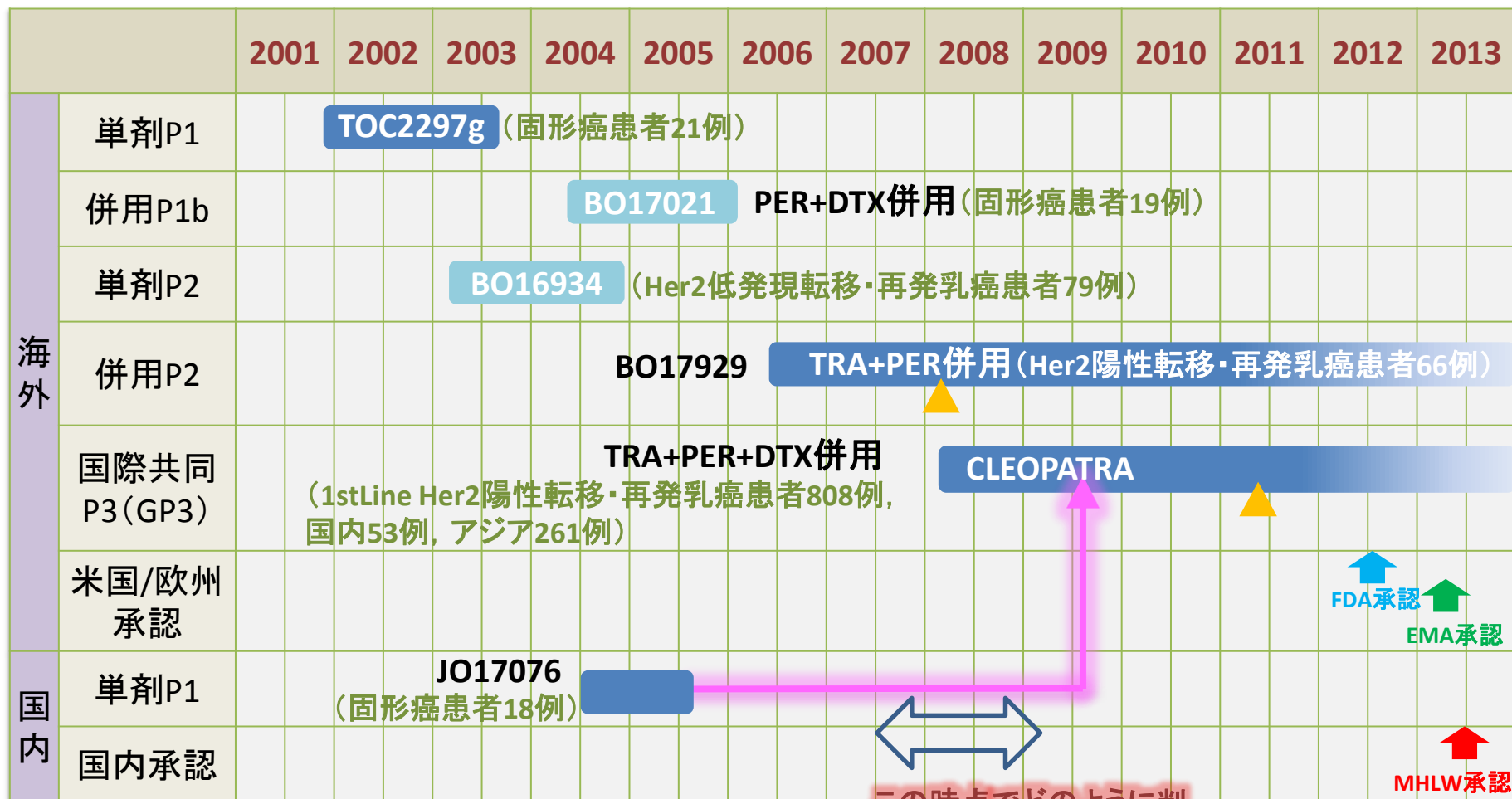
Pertuzumab と TRA はそれぞれ HER2 の異なる部位を認識して、抗腫瘍効果を発揮する





Roche ロシュグループ

開発の経緯



この時点でどのように判断したかを述べる

▲ データカットオフ日

■ 評価資料(4試験)

■ 参考資料(8試験)※2試験のみを表示

Pertuzumabの国際共同臨床治験への参加にあたって検討が必要と考えた項目

■ 薬物動態

- PER及び併用薬剤の、PKの民族差
- 併用薬剤とのPKの相互作用

■ 安全性

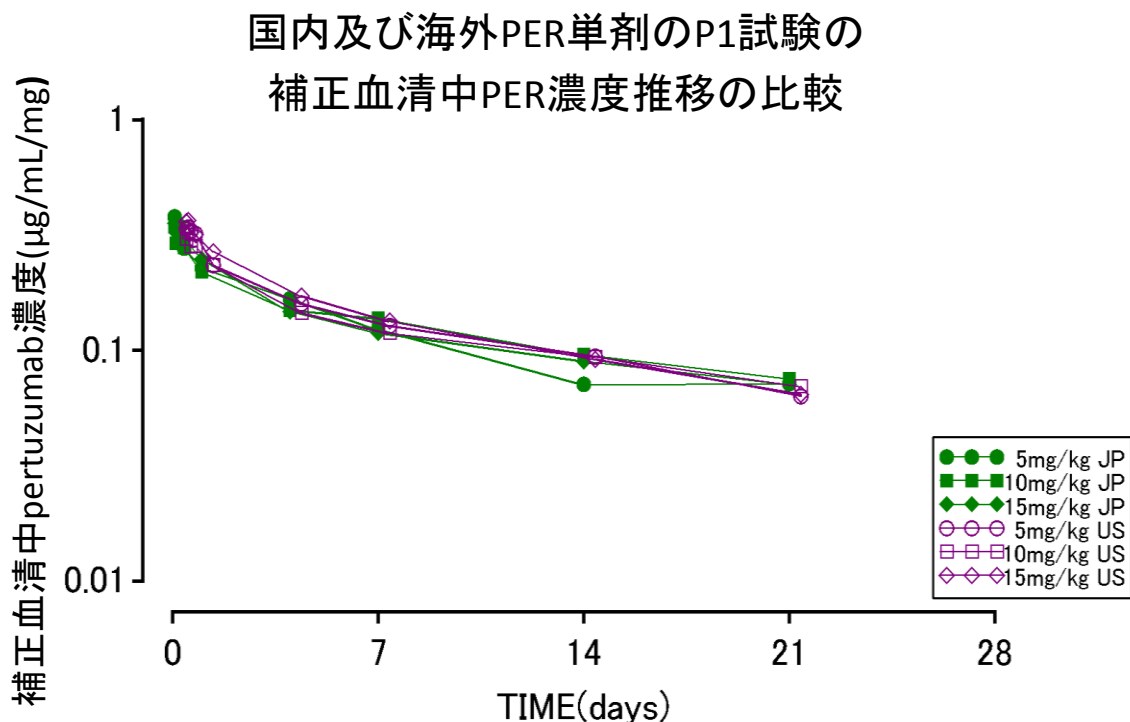
- 単剤投与時の最高用量までの安全性
- 安全性プロファイルの民族差
- 併用薬剤を併用したときの安全性プロファイルの変化

■ 併用薬剤の用法・用量の妥当性

- DTXの投与量が当時の国内承認用量と異なっていたことからその投与量の妥当性の考察が必要

PertuzumabのPKの視点

■ PERのPKの民族差



JP:日本人(JO17076), US:外国人(TOC2297g), サイクル1

補正血清中Pertuzumab濃度:血清中Pertuzumab濃度の実測値を患者あたりの投与で除した値

PERのPKプロファイルに民族差はなかった

TrastuzumabのPKの視点

■ TRAのPKの民族差

- 進行・再発乳癌患者に対するTRA単剤の国内・海外のP1試験のPKを比較したところ, TRAのPKプロファイルに民族差はみられなかった
- HERA試験において, TRAのPKプロファイルに民族差はみられなかった

TRAのPKプロファイルに民族差はみられなかった

TrastuzumabとPertuzumabのPKの相互作用

- IgG抗体の消失機序から、PKの相互作用は考えにくい
 - 内因性のIgGと同様に、細網内系等で代謝され異化されると考えられる
 - 内因性のIgGと抗体製剤の量比(数十倍以上)を考えたとき、代謝の飽和などは考えにくい

PER及びTRAの間に明らかなPKの相互作用はないものと考えられた

DocetaxelのPKの視点

■ DTX のPKの民族差

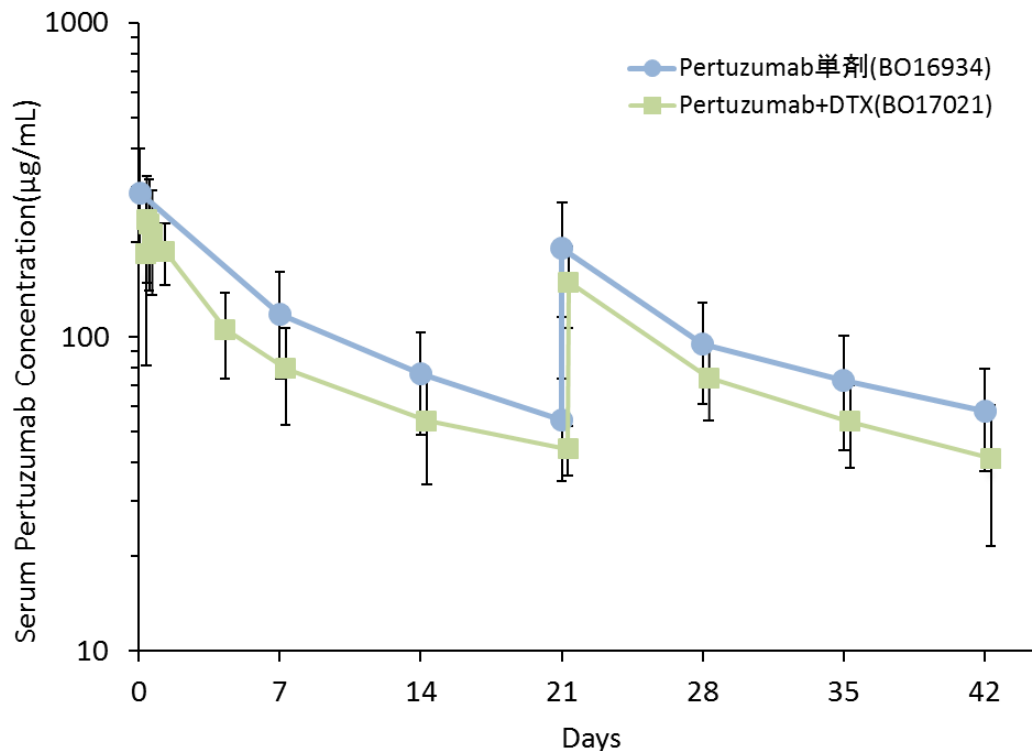
- DTXのクリアランスについては、民族間で大きな差はないとされている

■ DTX とPERのPKの相互作用

- PER単剤投与試験とDTX併用試験での血清中Pertuzumab濃度推移に大きな差はなかった
- 海外第Ib相臨床試験(BO17021試験)において、PERとDTX併用時の血漿中Docetaxel濃度は、PERの影響を受けなかった。
- PERがDTXの主たる代謝酵素であるCYP3A4の影響を受けることを示すデータはない

PER及びDTXの間にPKの相互作用はないものと考えられた

PER単剤投与時又はDTX併用時の 血清中Pertuzumab濃度推移



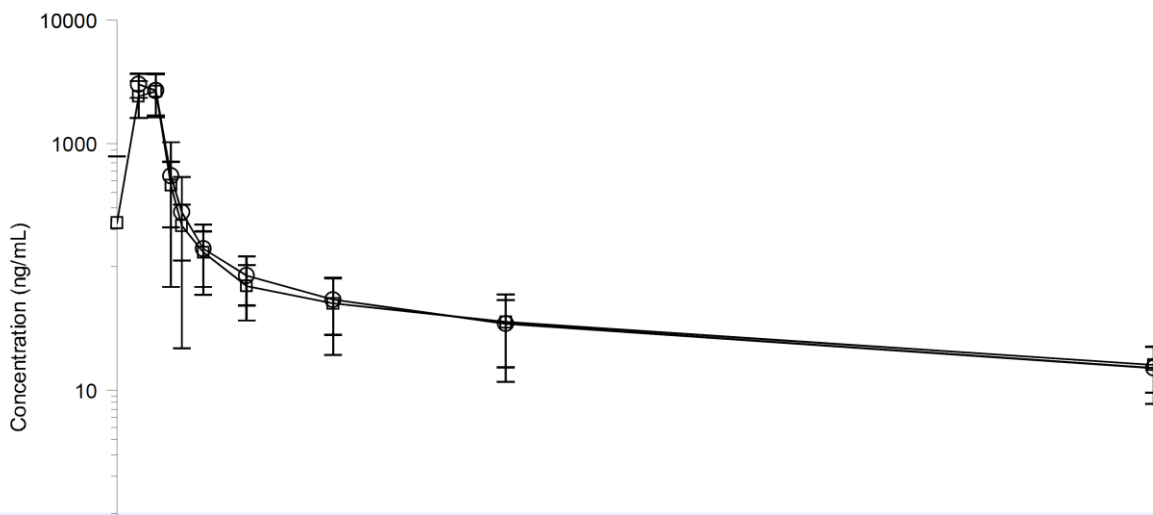
BO17021試験: 進行固形癌

BO16934試験: 前治療歴のあるHER2低発現転移・再発乳癌

PERの投与量: 初回投与量840 mg, 維持投与量420 mg

PERのPKにDTXは影響を与えなかった

DTX単剤投与時又はPER併用時の 血清中Docetaxel濃度推移 (BO17021試験)



薬物動態の視点からは、日本人に関する3剤併用のP1b又はP2臨床試験を省略してもGP3試験への参加は可能

○: DTX 75 mg/m² + PER 420 mg (サイクル1)
□: DTX 75 mg/m² + PER 420 mg (サイクル2)

DTXのPKにPERは影響を与えなかった

安全性の視点

■ PERの安全性プロファイルの民族差

● PERの国内及び海外P1試験の比較

- 主な有害事象は民族によらず，下痢などの消化器症状及び発疹であった。
- 日本人及び外国人ともに，うっ血性心不全を含む左室機能不全等，心障害に関する重大な有害事象は認められなかった。
- 日本人及び外国人ともに，インフュージョンリアクションが問題となることはなかった。

有害事象の発現傾向に民族間で大きな違いはなかった

安全性の視点

■ 併用時の安全性プロファイル

- PERとTRA併用の海外P2試験 (BO17929試験)

TRAとPERを併用しても、TRAで知られている臨床的に重要な心臓に関する有害事象は報告されず、その他の新たな安全性上の懸念も認められなかった

- PERとDTX併用の海外P1b試験 (BO17021試験)

DTXとPERの安全性プロファイルからみて、両薬剤を併用しても、新たな安全性上の懸念は認められなかった

安全性の視点からは、臨床試験の中で患者を注意深く観察することで、日本人に関する3剤併用のP1b又はP2試験を省略しても、GP3試験への参加は可能

Docetaxelの用法・用量の視点

■ DTX 75mg/m²の投与量

- 乳癌術前療法に関する国内の医師主導試験で、以下の参考情報があった
 - DTX 75mg/m²単剤投与時の忍容性が確認されていた。
 - TRA と DTX 75mg/m²の併用でも治験継続に影響する有害事象は認められなかった。

日本人患者に対して、DTX 75mg/m²をTRA及びPERと併用しても、臨床試験の中で注意深く患者の安全性を確認することで、GP3試験に参加することに問題はない

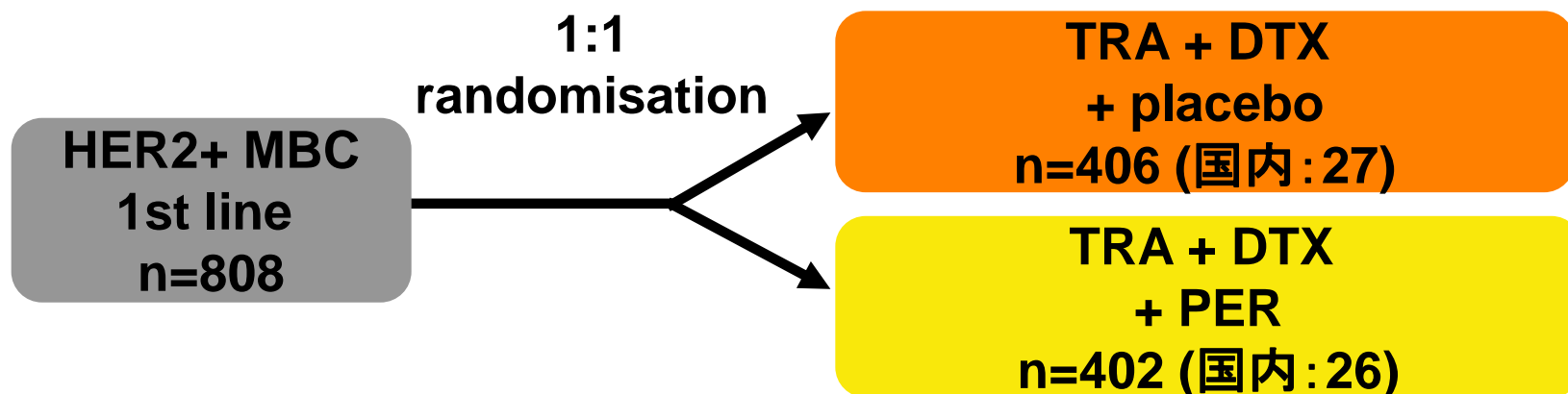
国際共同治験の成績の紹介

国際共同第III相臨床試験：CLEOPATRA の概要

Clinical **E**valuation of **P**ertuzumab
and **T**rastuzumab

試験デザイン

- 対象:HER2陽性転移・再発乳癌
- 試験デザイン:無作為化, 二重盲検, プラセボ対照国際共同第III相臨床試験
- 有効性:PFS, OS



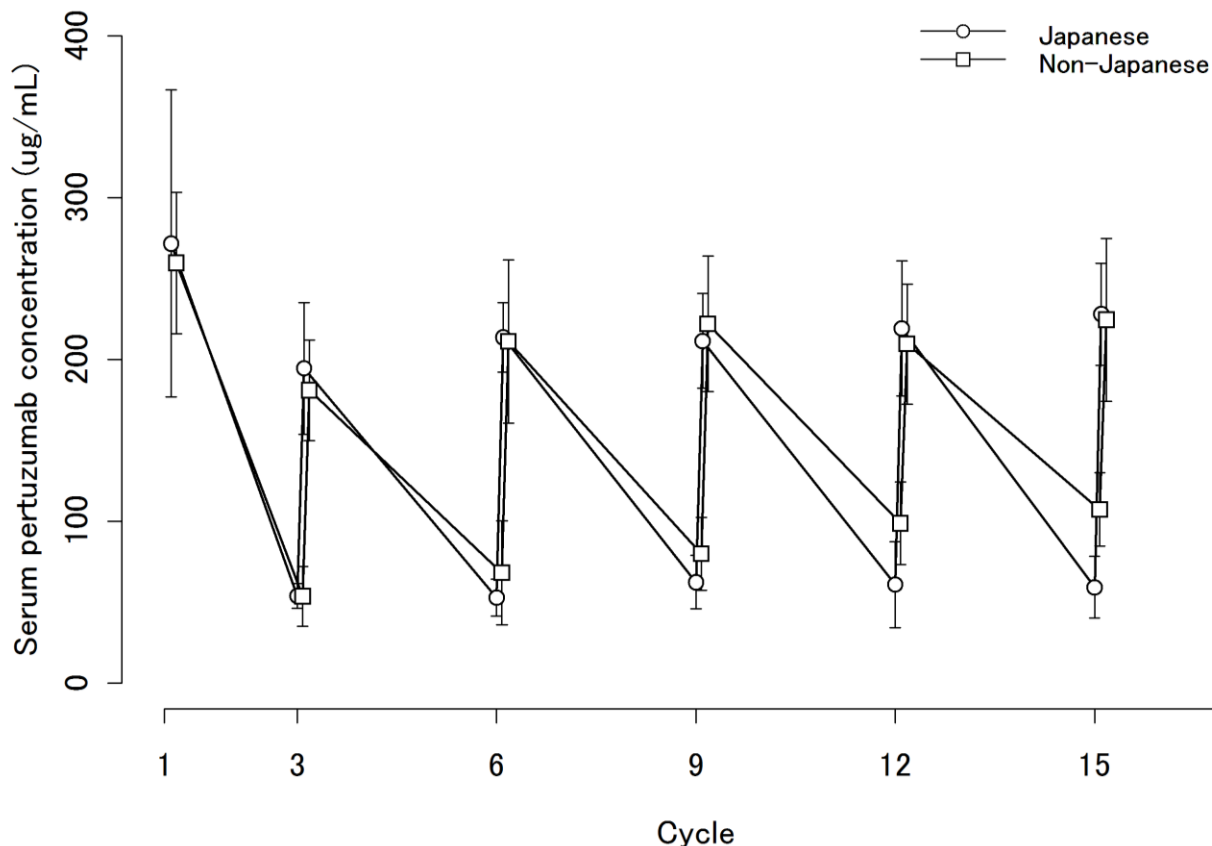
- 投与量:
 - ✓ PER (placebo): 420mg (初回840 mg) q3w
 - ✓ TRA: 6mg/kg (初回8 mg/kg) q3w
 - ✓ DTX: 75mg/m² (100 mg/m²まで増量可) q3w

PER投与群での有害事象発現状況の民族差 (CLEOPATRA試験)

事象名	PER群			
	日本人患者 26例		外国人患者 381例	
	All	≥Gr.3	All	≥Gr.3
下痢	22(84.6)	4(15.4)	250(65.6)	28(7.3)
悪心	16(61.5)	2(7.7)	156(40.9)	3(0.8)
嘔吐	6(23.1)	1(3.8)	92(24.1)	5(1.3)
発疹	18(69.2)	0	119(31.2)	3(0.8)
疲労	19(73.1)	1(3.8)	134(35.2)	8(2.1)
脱毛症	25(96.2)	0	223(58.5)	0
好中球減少症	8(30.8)	8(30.8)	207(54.3)	191(50.1)
無力症	4(15.4)	1(3.8)	102(26.8)	9(2.4)
食欲減退	20(76.9)	2(7.7)	99(26.0)	5(1.3)
末梢性浮腫	6(23.1)	1(3.8)	88(23.1)	1(0.3)
粘膜の炎症	0	0	113(29.7)	6(1.6)
筋肉痛	8(30.8)	0	85(22.3)	4(1.0)
爪の障害	17(65.4)	0	76(19.9)	5(1.3)
貧血	6(23.1)	1(3.8)	88(23.1)	9(2.4)
末梢性ニューロパチー	7(26.9)	1(3.8)	79(20.7)	10(2.6)
咳嗽	6(23.1)	0	81(21.3)	2(0.5)

CLEOPATRA試験サブスタディ

民族別の血清中pertuzumab濃度の推移



CLEOPATRA試験サブスタディのサイクル1, 3, 6, 9, 12及び15の投与前(トラフ値)及び投与終了後(ピーク値)の薬物濃度データ。

日本人: N = 4, 日本人以外: N = 15

Pertuzumab単剤P1の日本人データだけで GP3試験に参加するための検討結果(まとめ)



■ 薬物動態特性

- 治療域の投与量で線形性を示し、民族間でPKに明らかな差はなかった
- 併用薬との相互作用の懸念がなかった

■ 安全性

- PER単剤の最大用量でも安全性上懸念を示す有害事象が認められなかった
- PERとTRAの併用, PERとDTXの併用でも, 安全性プロファイルの変化はなく, 重大な懸念を示す有害事象は認められなかった

Pertuzumab単剤P1の日本人データだけで GP3試験に参加するための検討結果(まとめ)



- 併用薬に関する国内外の臨床試験データの存在
 - TRA及びDTXに関する安全性・有効性・薬物動態データの存在
- PERに関する海外臨床試験データの存在
 - PER単剤投与時及び化学療法剤との併用時の安全性・有効性・薬物動態の海外データの存在

事務連絡との関係

■ 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

- ✓ イ 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

- 平成26年10月27日付け 厚生労働省医薬食品局審査管理課 事務連絡「国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方について」

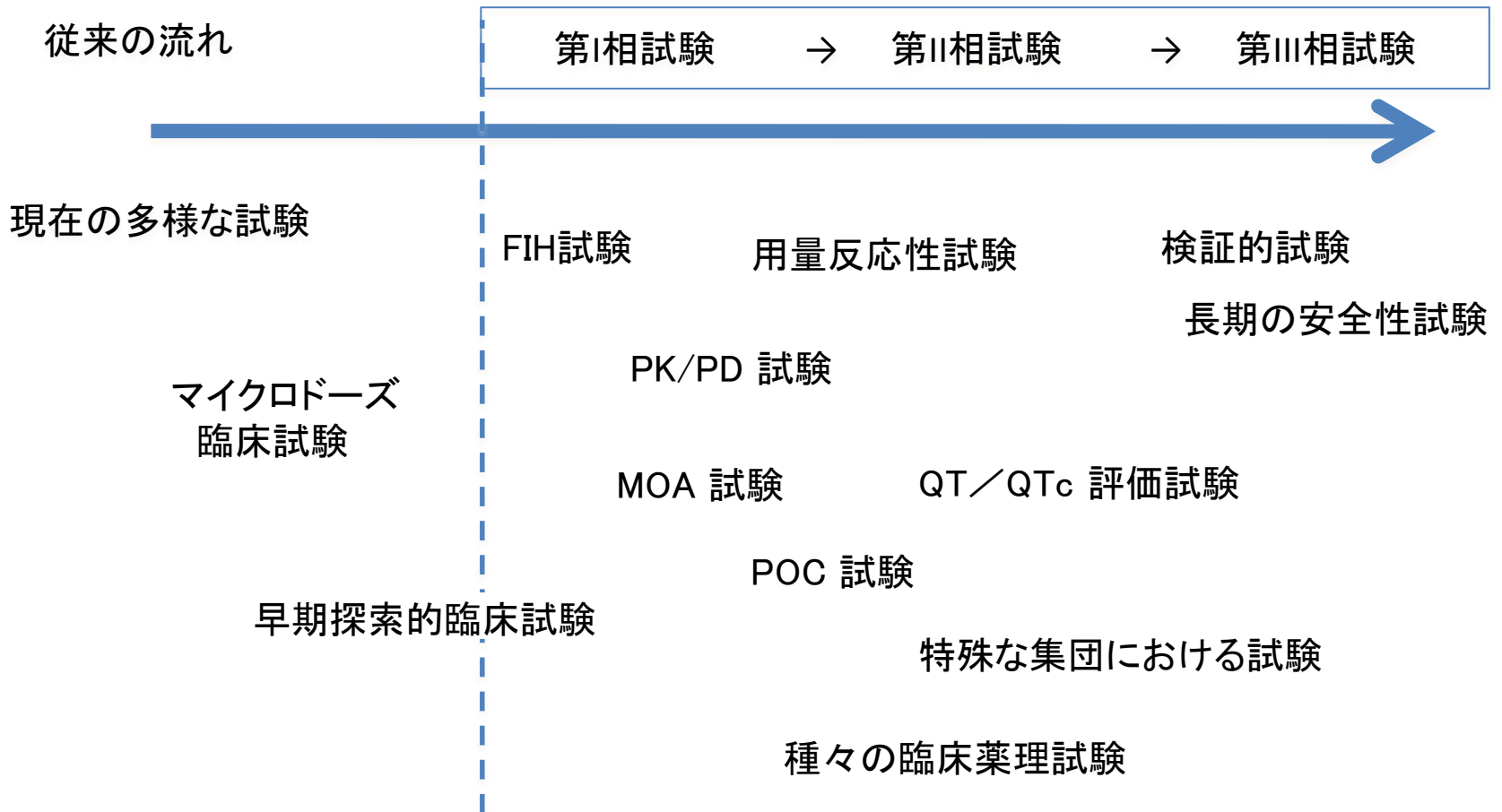
PMDAワークショップ
国際共同治験
～医薬品開発において日本ができること～

アカデミアからの期待

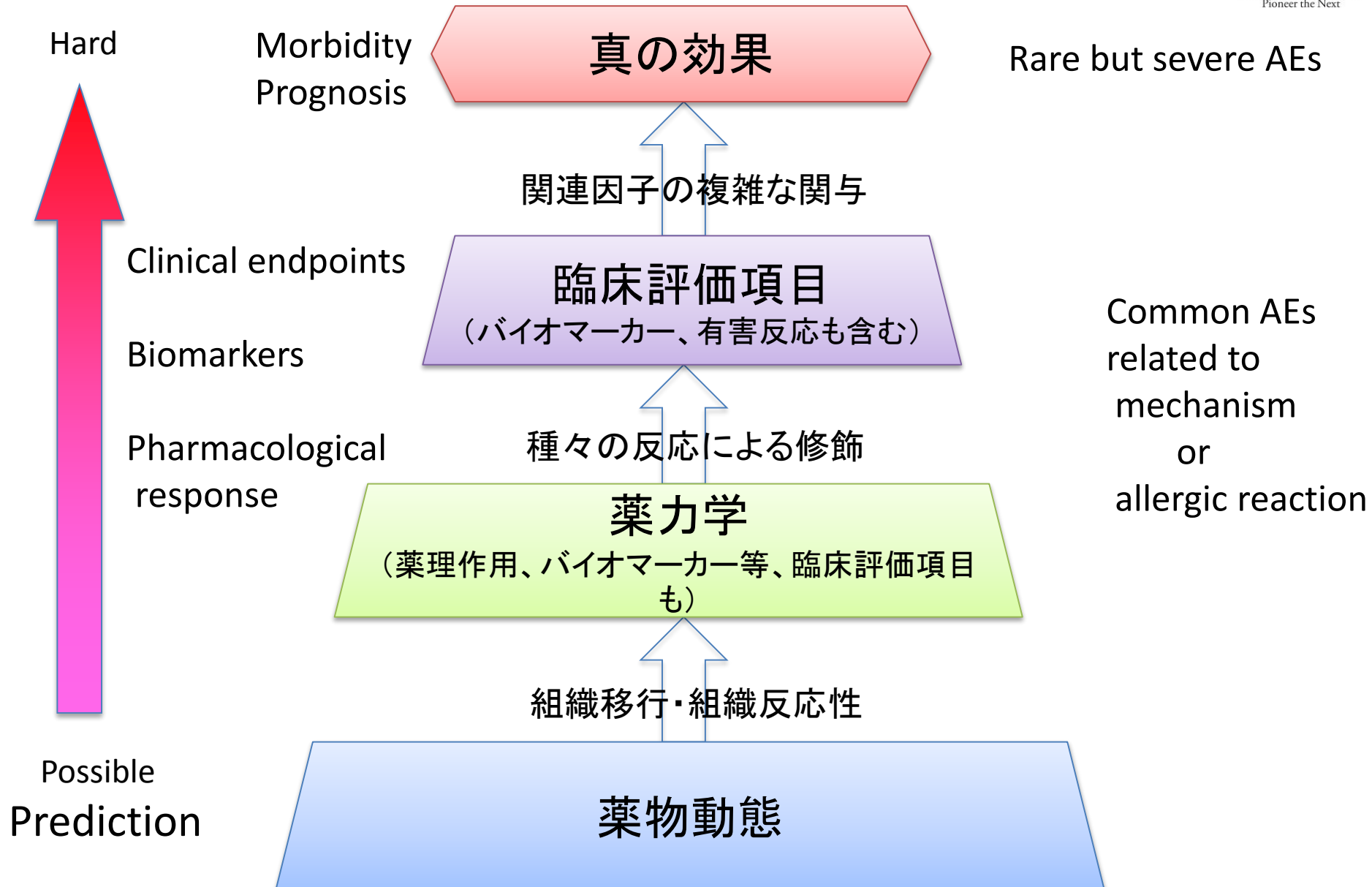
熊谷雄治

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

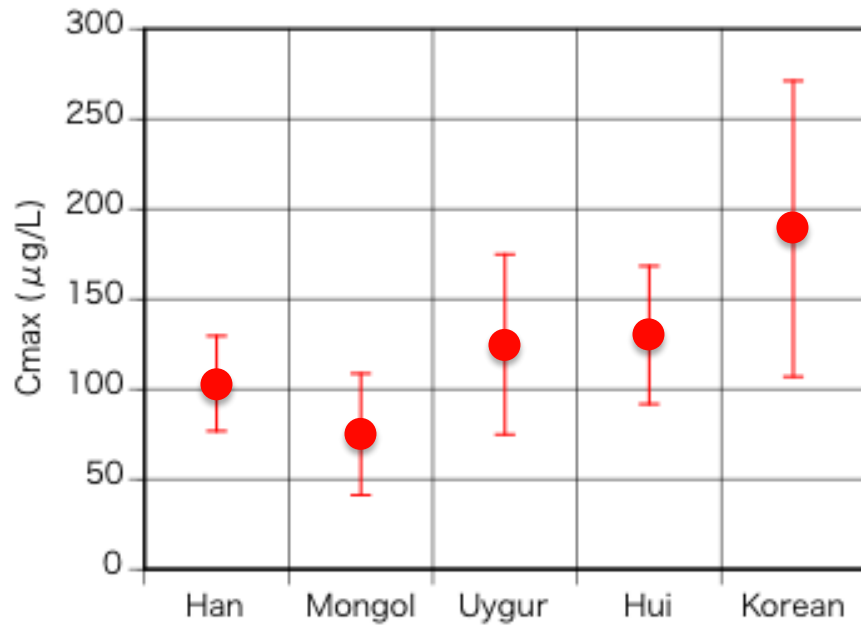
Population	Warfarin Dose	
Afro-Caribbean	6.1mg	
Caucasian	5.1mg	
Asian	3.4mg	Indian 5.9mg Chinese 3.5mg Malay 3.6mg

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

Ethnic Difference in Pharmacokinetics of Midazolam Among Asian Population

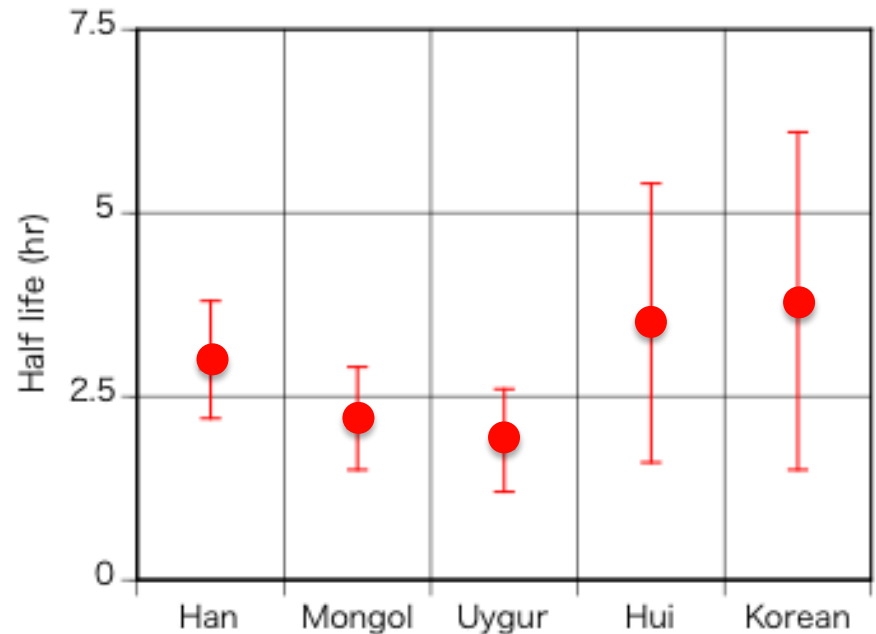
Guo T et al. J Clin Pharmacol 2011

C_{max}



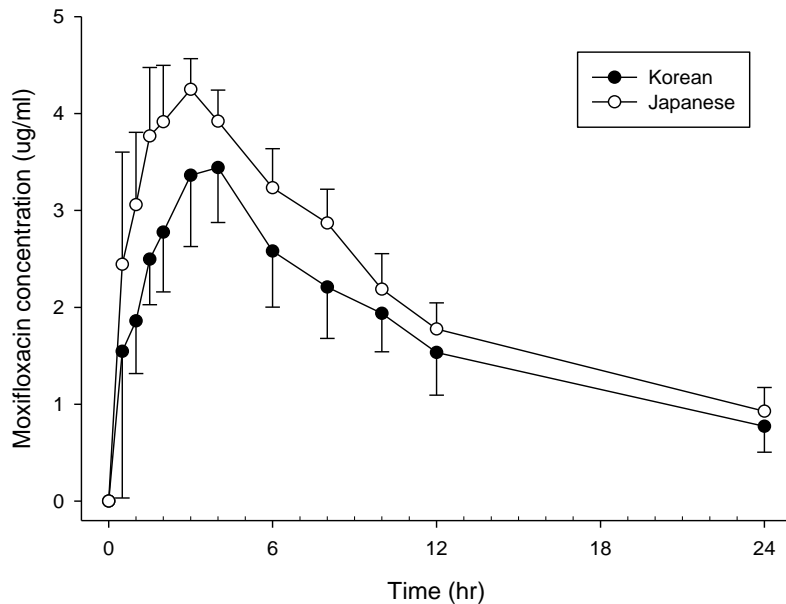
t_{1/2}

Mean ± SD

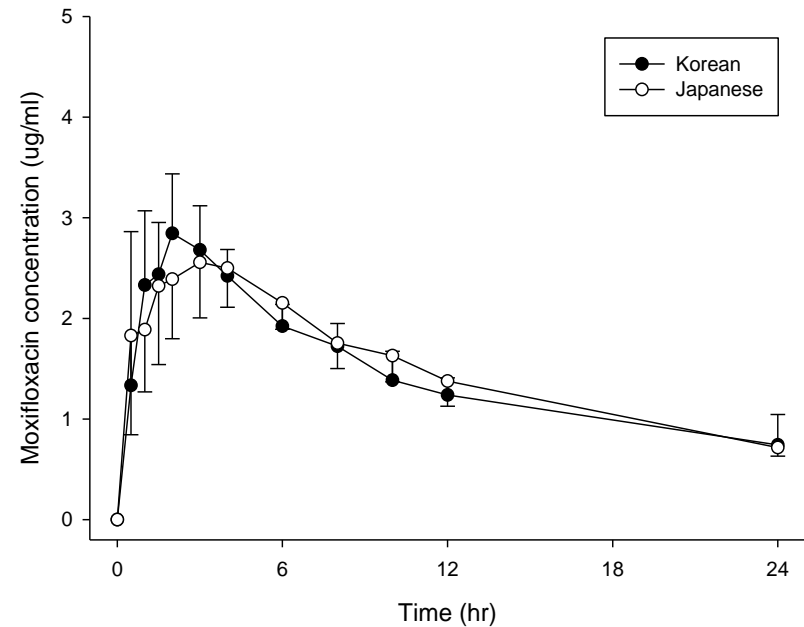


Moxifloxacin concentration-time profile - ethnic comparison

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

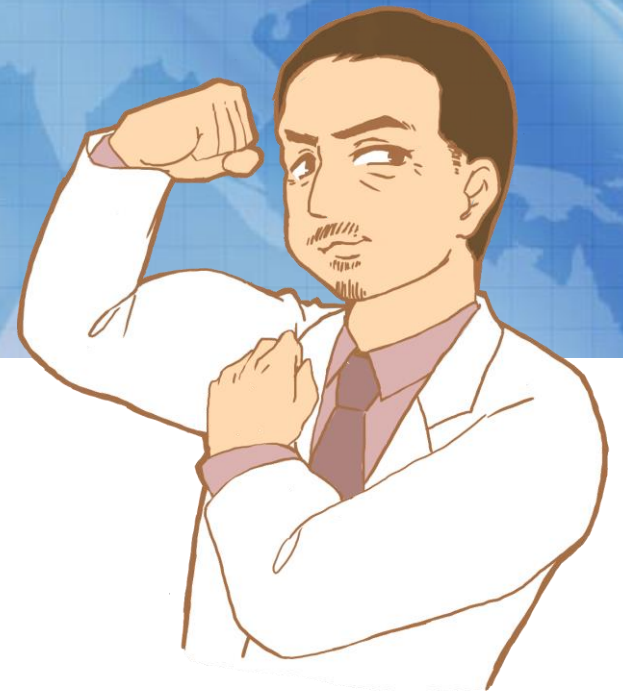
今回の通知による変化は？

- 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**



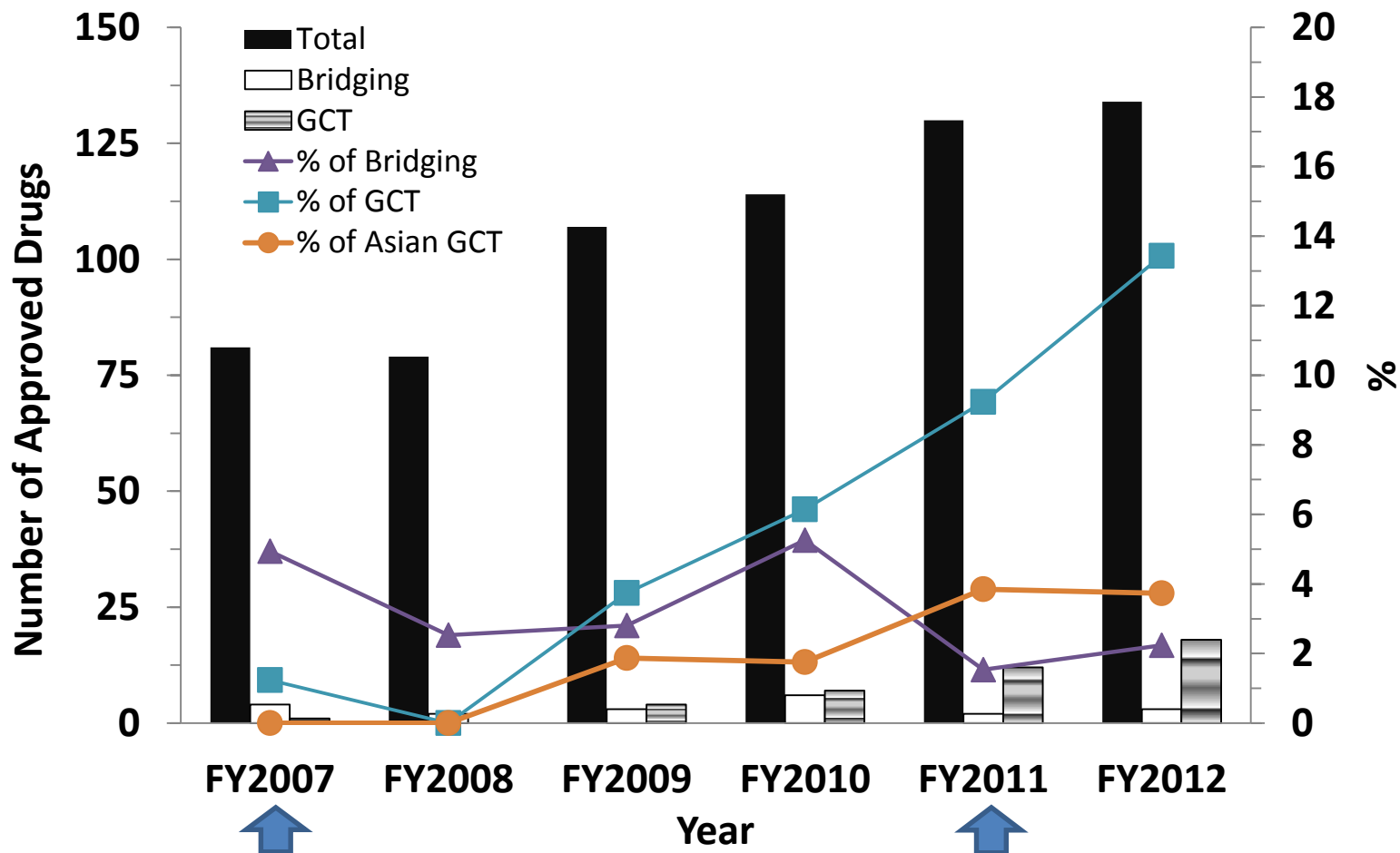
審査・相談における経験と課題

小室 美子

医薬品医療機器総合機構 新薬審査第二部

- 本日の発表内容は、あくまでも発表者個人のこれまでの経験等にもとづくものであり、医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではありません。
- 基本的には公開情報をもとに発表しますが、企業から承諾を得た範囲で一部未公表情報を用いております。それらの詳細についてはご説明できないことをご了承ください。

Background



「国際共同治験に関する基本的な考え方について」
 (平成19年9月28日付け 薬食審査発第0928010号) 発出

「国際共同治験に関する基本的な考え方について(参考事例)」
 (平成24年9月5日付け 事務連絡) 発出

Asano, K et al., *Clinical Pharmacology & Therapeutics* (2013); **94** 2, 195–198.

Approved new drugs based on GCT in Japan

▼ Guidance

▼ Guidance RC

2007~2009	2010	2011	2012	2013	2014
Trastuzumab	Peramivir	Dabigatran	Denosumab	Insulin - Degludec	Paclitaxel
Insulin -Glulisine	Everolimus	Trastuzumab	Aripiprazole	Pregabalin	Riociguat
Tadalafil	Panitumumab	Pramipexole	Olanzapine	Glycopyrronium	Tadalafil
	Travoprost/ Timolol	Edoxaban	Exenatide	Pazopanib	Afatinib
	Temsirolimus	Dasatinib	Crizotinib	Everolimus	Regorafenib
	Laninamivir	Indacaterol	Budesonide/ Formoterol	Fesoterodine	Ofatumumab
	Nilotinib	Gefitinib	Everolimus	Apixaban	Bevacizumab
		Everolimus	Esomeprazole	Insulin- Degludec+Aspart	Pertuzumab
			Formoterol		Lixisenatide
			Axitinib		Ranibizumab
			Budesonide/ Formoterol		Regorafenib
			Atomoxetine		Indacaterol/ Glycopyrronium
			Aflibercept		Paliperidone
					Vilanterol/ Fluticasone
					Bevacizumab
					Aflibercept
					Tofogliflozin
					Tapentadol
					Favipiravir
					Goserelin
					Ranibizumab
					Pazopanib
					Turoctocog alfa

Red: Asian Clinical Trial

Guidance: "Basic Principles on Global Clinical Trials"

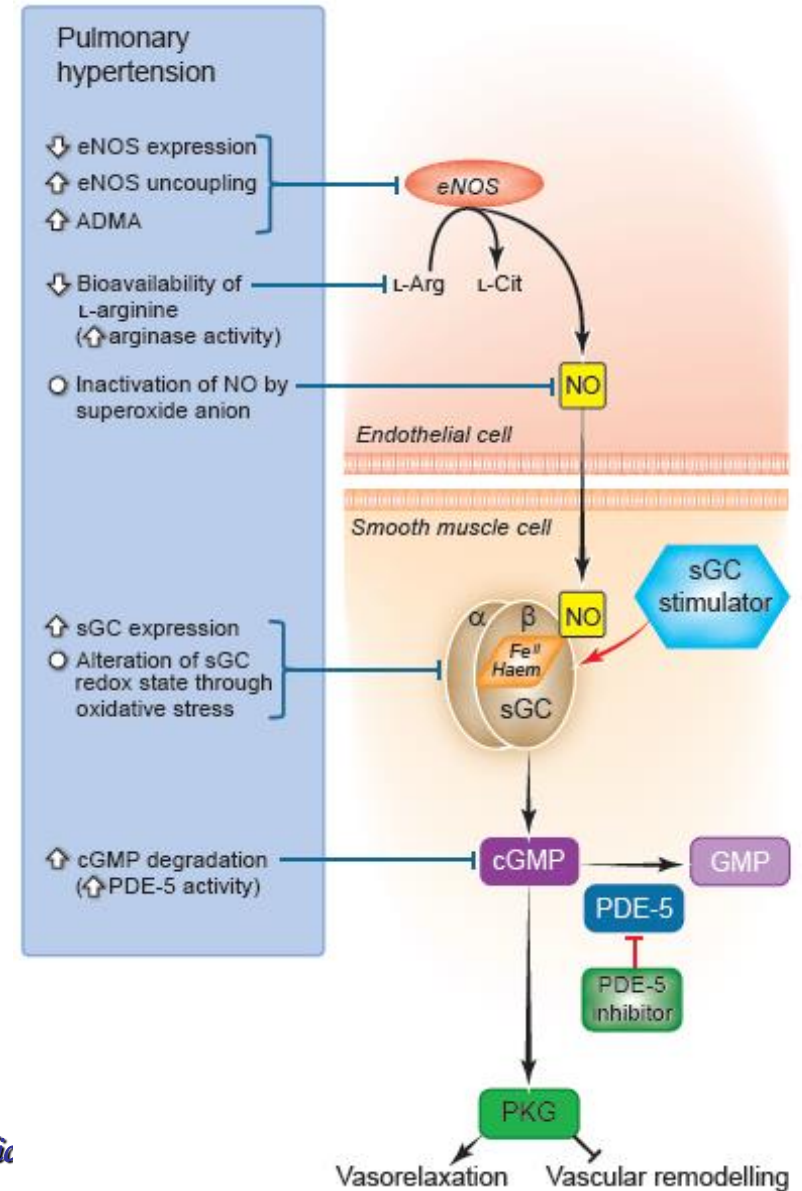
Guidance RC: "Basic Principles on Global Clinical Trials –Reference Cases"

- 65 applications were approved as of April 1, 2014

- 事例1: 国際共同試験参加前に日本人でのPh1を実施した事例
- 事例2: 国際共同試験参加前に日本人でのPh1を実施しなかった事例
- 通知発出によって変わる事/変わらない事

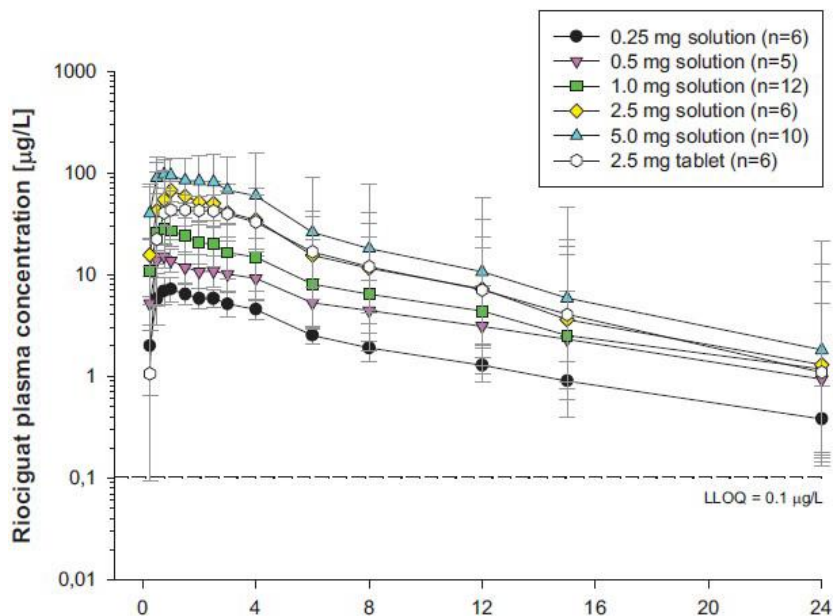
- アテムパス錠(一般名: リオシグアト)
- 2013年5月申請、2014年1月承認
- 効能・効果: 外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)
- 作用機序: 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬
- 経口投与
- 希少疾病用医薬品
- 海外での申請年月日: 2013年2月(US/EU)

- CTEPHとは、器質化した血栓により肺動脈が慢性的に閉塞した疾患の総称。肺動脈内腔が狭窄あるいは閉塞し、肺血管抵抗が増加し肺血圧高値を呈するもの。肺血管抵抗の増加に伴って病態（息切れ、右心不全）が進行し、最終的には死に至る経過をたどる。
- CTEPHを効能・効果として承認されている薬剤はない。
- 疾患の発現機序はPAH（肺動脈性肺高血圧）と類似しており、CTEPH治療にはPAH治療薬が使われている（PDE5阻害薬（シルデナフィル、タダラフィルetc...））

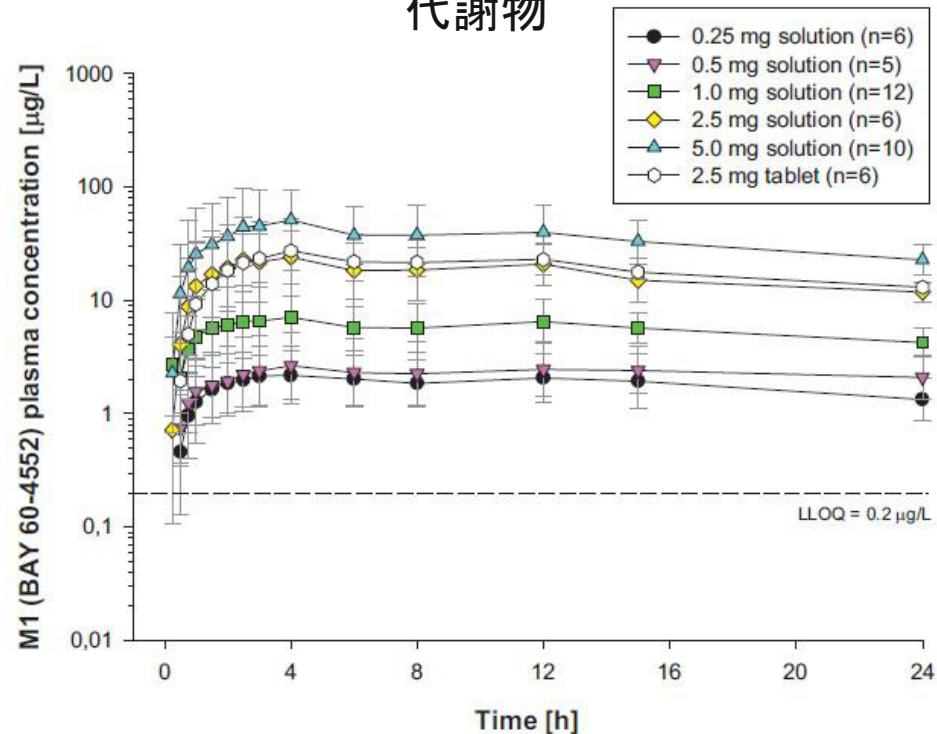


<外国人健康成人を対象とした単回投与試験>

未変化体

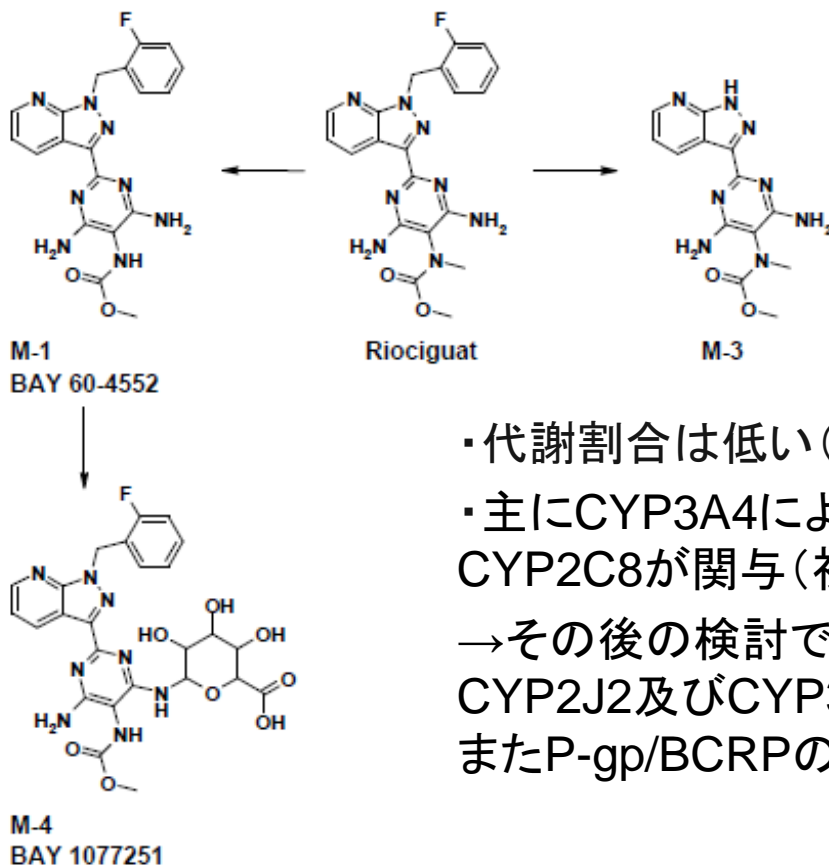


代謝物



- ・血漿中リオシグアト濃度およびAUCは用量依存的に増加
- ・用量比例性や線形性からの逸脱はなかったが、個体間変動が大きかった。
- * 当初は7.5 mg、10 mgの検討も予定されていたが、血圧低下及び心拍数の増加が認められたため、行われなかった。

< 推定代謝経路 >



- ・代謝割合は低い(～30%)
 - ・主にCYP3A4により代謝、その他CYP1A2とCYP2C8が関与(初回届け提出時の考察)
- その後の検討で主にCYP1A1、CYP2C8、CYP2J2及びCYP3Aにより代謝されることが判明。またP-gp/BCRPの基質となる。

＜その他、第 I 相試験開始時点での情報＞

- 血中濃度と有効性及び安全性は直接の相関があるかは不明(第 I 相試験開始時点)。
- sGCをターゲットとした医薬品は承認されておらず、有効成分の作用機序の新規性は高いと考えられる。
- 海外臨床試験で認められていた有害事象は、作用機序に基づく血圧低下等が同定されており、用量依存的なものであった。

- 申請者はPh1試験を実施（PMDAと特に相談はしていない）。ただし反復投与については、国際共同試験であるPh2/3試験における最大用量（2.5mg TID）は検討されていない。
- 日本人を対象としたPh1試験の結果、日本人で外国人と比較して曝露量が大きくなる傾向が認められた。
- 民族差というよりはクリアランスの個体間変動が大きかったことが要因と考察
- 薬力学的作用（血圧低下等）と曝露量がある程度相関することから、開始用量の変更を提案したが、安全性確保に十分留意した上で国内外で同じ用法・用量で国際共同試験を実施することとなった（CTEPH患者を対象とするPh2/3試験では、忍容性を確認しながら患者の状態に合わせて漸増）。

<Product A>

- 開発中
- 対象疾患：神経系領域（希少疾患）
- 顕著な有効性を示す代替薬は存在しない
- 剤形：注射剤
- 作用機序：患者の生体内のみで発現が増加するタンパクをターゲットとしたモノクローナル抗体

- 健康成人では標的は発現していないため、安全性評価に適さない。
- 海外でも健康成人を対象としたPh1試験は実施していない。
- 一般にモノクローナル抗体の代謝にはCYPの関与はないと考えられるため、薬物動態に民族差がみられる可能性は低いものと推定。
- 標的分子の民族差に関する報告はない。

- 海外第 I 相試験（患者対象）で単回投与が行われており、良好な忍容性及び安全性、並びに薬物動態の線形性が確認されている。
- 用量依存的な有害事象の発現及び重症度の悪化（抗体産生等も含め）は認められていない。
- 国際共同試験においては、海外第 I 相試験で検討された用量における曝露量を超えることが予測されるが、毒性試験成績からの安全域はカバーされている。
- 国際共同試験では、日本人を含む最初の20例については、Intensiveなモニターを実施、その後DMCでの安全性評価を踏まえて残りの症例に投与する計画が立案されている。

- 日本人でのPh1試験を実施せず、国際共同試験に参加。
- 現在進行中・・・。

- 国際共同治験参加前にどの程度の日本人データが必要なのかについては、これまでもケース・バイ・ケースで判断しており、通知はその経験をもとに共通すると思われる事項をまとめたもの。
- この通知が出たことにより、判断基準が変わるものではない。
- ただし判断に迷う場合には、考え方の参考となることが期待される。
- 通知の記載はあくまで例示であるため、通知の例示のみへの該当性をもってPh1の要否を判断し、最初から国際共同試験参加前の日本人でのPh1を行わないような開発計画は不適切。
- 個別案件については、時間的余裕を持って相談を！

- 国際共同治験プロジェクトHP

http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/inter_joint.html

- 医薬品の承認情報(検索)

<http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit?>

Thank you for your attention!

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～」

パネルディスカッション

【開催概要】

日時：2014年12月15日（月）17:00～18:00

座長（敬称略）

：小林 真一（昭和大学）

：宇山 佳明（PMDA 安全第一部）

パネリスト（順不同、敬称略）

：青木 郁夫（MSD 株式会社）

：三好 聡（ファイザー株式会社）

：齋藤 宏暢（第一三共株式会社）

：梶川 麻里子（バイエル薬品株式会社）

：松永 潔（中外製薬株式会社）

：熊谷 雄治（北里大学）

：小室 美子（PMDA 新薬審査第二部）

：浅野 邦仁（PMDA 新薬審査第一部）

※おことわり

本概要は2014年12月15日に開催された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～」において実施されたパネルディスカッションの内容をまとめたものです。本概要内で示された意見はいずれも座長及びパネリスト個人のものであり、所属する組織を代表するものではありません。

《Agenda:論点》

1. 事務連絡発出で何が変わり、何が変わらないのか？
2. 国際共同治験開始前の日本人第I相試験実施の意義とは？開始前に日本人I相を実施しない場合の開発戦略とは？
3. 日本が国際共同治験をリードしていくための方策とは？
4. その他

《議論》

論点1－事務連絡発出のインパクトについて

- （冒頭に宇山より、事務連絡の発出意図は初めから日本人第I相試験（以下、Phase1試験とする）を省略する開発計画の立案を推奨するものではないこと、また、第I相試験といっても、忍容性を確認する目的とPKを確認する目的の2つがあり、ディスカッション内で分けて考える必要があることについて説明。）
- 【青木】 これまでは海外でのPhase1試験実施ありきで、日本人を対象とした単回投与試験は必ず実施するという前提であったため、その結果が得られた後に初めて、日本の国際共同治験への参加是非に関する議論がなされていた。事務連絡発出により開発戦略の選択肢が増え、PMDAへの相談時期含めた全体の議論時期が早まる。申請パッケージに必要な日本人のPKに関する情報を申請までに収集する点は従来と変わらない。

- 【三好】 不要な試験の繰り返しではなく、より科学的に国際共同治験参画前の日本人試験のデザインや要否を検討できる。国際共同治験参画時にも有用なデータ提供が可能になると考える。
- 【齋藤】 事例経験を踏まえた考え方を手順化できたことが事務連絡発出の一番のメリット。内資の企業としてはどの国・施設で Phase1 試験を実施すべきか常に検討しており、本事務連絡の発出により変わることはない。
- 【梶川】 日本人 Phase1 試験を実施すべきかを早期に検討すべきもの、必ずしも早期検討が必要ではないと考えられるものを仕分けるために本事務連絡は有用である。英訳版（参考）もあるため、海外本社と共通の指針で議論することができる。PK データを国際共同治験開始後から取得するのは企業リスクとして責任を負う必要があることを再認識した。
- 【松永】 他演者同様、選択肢は増えた一方、申請までに必要なデータを取得することにより変わりはない。親会社とのコミュニケーションは本事務連絡により円滑に進む助けとなる。
- 【宇山】 業界アンケート調査によると、71 件は PMDA に相談せずに日本人 Phase1 試験を実施している。事務連絡により、本当に必要な試験なのかを考えて PMDA に相談することでベストなアプローチを導けるのではないか。アカデミアからみた事務連絡の発出による変化はあるか？
- 【熊谷】 業界パネリスト発言のとおり開発の早期段階から日本がグローバル戦略に乗って、PMDA とも相談できるメリットは大きく、グローバル本社の場合は開発プロトコールの検討にも参画できる期待が持てる。日本の First In Human 試験（FIH 試験）の質の高さをグローバルにも認識してもらうことにつながると考える。
- 【小林】 熊谷先生の考える「忍容性試験」とは？
- 【熊谷】 忍容性を判断するには臨床的な判断、具体的には治験薬の暴露に関する所見かを判断できるかが重要である。非臨床の毒性データから予測できることもあり、海外で見出されなかったシグナルを国内で検出できることもある。単回投与試験で急性反応を確認するとともに、反復投与試験の実施が理想的だが、ケースバイケースではある。
- 【フロア】 パネリストは選択肢が増えたと発言しているが、これまでも取り得る選択肢であり、増えたとはいえない。
- 【青木】 非日本人の Phase1 試験から始まり、その後日本人を対象とした単回投与試験に進むという流れを取ることが多く、本事務連絡により国際共同治験に入る前の試験実施の要否について、社内での選択肢は増えたといえる。

- 【宇山】 これまでも存在した開発戦略といえばその通りであるが、どうせ必要と指示されるとして PMDA に相談せずに日本人 Phase1 試験を実施していたものが、相談・検討を経て実施しないという選択を取り得るという意味では増えたと言えるのではないか。
- 【フロア】 忍容性に国内外で差があり、国際共同治験実施時に設定される用量に相違が認められた、治験に参画できなかった、等の事例は経験しているか。
- 【浅野】 承認された品目の中には、結果的には対策を講じて国際共同治験には参画したものの特定の事象の発現率に相違が生じた品目はあるかと思う。
- 【宇山】 国内外で忍容性に大きな差がある場合には、国際共同治験として開発を進めることが困難になるものも多いかと思う。開発の早期段階に得られた情報から、モニタリングすべき事象を確実に収集できる方策を確立し、開発の後期では適切に評価することが重要である。国内外で差があるのに、それに気づかずに開発を進めてしまっているケースはあるかもしれない。

論点 2—国際共同治験開始前の日本人 Phase1 試験実施の意義について

- 【小室】 用法・用量の適切な設定のために、本来は国際共同実施前に PK、場合によっては PD 情報を入手すべき。忍容性の確認だけ試験開始前に行い、PK 情報を国際共同治験開始後に取得するという事は、果たして企業リスクのみなのか。仮に並行して実施した PK 試験のデータにより、国際共同治験の用法・用量に問題がある（国内外で違う用量を用いるべきだった）と分かった際には、試験に参加した患者にとってもデメリットが生じるのではないか。
- 【熊谷】 企業がリスクを負えばよいものではなく、参加してもおそらく問題ないという推測ができる状況でも、実際にデータが存在することは大きい。PK 情報を後から入手することで、国際共同治験のローカルプロトコルを作成する状況となると問題である。
- 【梶川】 企業には責任があるといった意味で発言した。本来は順を追った開発が必要であるが、国際共同治験に参加しないことで薬剤の患者への使用開始が遅くなることとのトレードオフになると考える。対象疾患の性質、必要となる試験の規模、患者数等を考慮しながら、開発全体を考えてこのトレードオフへ対応することになる。
- 【齋藤】 国際共同 Phase3 試験の用量が日本人で問題ないか、説明できる情報が必要。用量を複数設定できない場合は体重が大きい日本人を組み入れて、海外と比較できるようにする必要があるのか、またそれは Phase1 試験として実施すべきかなど、様々な場合を検討する必要がある。
- 【三好】 間に合わないから日本人 Phase1 試験を実施せずに国際共同試験に参加することがあってはならない。エビデンスに基づき、早期段階から開発計画を考えるべき。日本人 Phase1 試験を実施する意義は、日本のデータが東アジア開発にもエビデンスを与える点にもある。

- 【青木】日本人の忍容性が不明なままで国際共同開発に進むことは不適切。例えば代謝酵素の民族差で血中濃度が高くなった場合に薬物動態の差異がどの程度忍容性に反映されるのかなど、ケースごとに早期に議論することが重要。
- 【宇山】早い段階から、忍容性やPKのデータをどのように取るのかをグローバルも含めて検討してほしい。これまではFIH試験からProof Of Concept試験(POC試験)まで海外で実施したところで日本が参加するか相談されることが多かったが、それでは遅いのではないか。忍容性に問題がない場合に、PMDAとしては患者でのPhase2試験からの国際共同治験への参加は歓迎できるか？
- 【浅野】それもオプションの一つと考える。ただ、忍容性確認やPKデータの収集をPhase2で行うなどの工夫を行えばと思う。
- 【小林】患者に投与する前に必ず健常人で忍容性確認のためのPhase1試験を実施しないといけないのか。
- 【浅野】本事務連絡で挙げた点に留意しつつ患者対象で実施することの妥当性を説明できるのであれば必ずしもその限りではないと考える。
- 【小林】不明点の多い初期の開発でそれら妥当性を説明するのは実際には難しいように思われる。健常人ではなく患者対象のPhase1試験を実施した方が適切な場合や、実施を検討したほうが効率的な場合はどのような例が考えられるか。
- 【小室】本日の紹介事例にもあったが、例えば標的分子が患者でしか発現していない場合等、健常人で評価できないときは、患者を対象として忍容性の確認やPKデータの収集を行っていくことになると思われる。健常人でもある程度評価可能であっても、効率性を考えて患者を対象としたPhase1試験の実施を検討する場合もあると思うが、その場合は患者への投与で重大な転帰に至る事象が発生しないか等の検討を予め行うことが重要ではないか。
- 【小林】サイエンスの議論として、説明できるならあり得ると理解した。
- 【フロア】健常人での試験実施が主なのは、組み入れが早くできるから。最近になって患者で実施することの要否が議論になるのは、バイオマーカーの評価等も行いたいからではないか。低用量から実施するなら患者でも問題はないと思うし、そもそも海外ではそのような議論は出てこない。
- 【宇山】海外では健康成人での試験の他、患者を対象とした複数の臨床薬理試験が実施されるので、問題になっていないだけなのではないか。
- 【フロア】国内でPhase1試験を実施しないことの開発戦略が議論になっているが、最初からPhase1試験を海外で日本人を含めて実施した方が早く日本人のデータが収集できるのではないかと考える。その際の留意点等はあるか。

- 【青木】海外で日本人を組み入れた Phase1 試験を実施することについて検討している開発品目は実際にあるが、どのような品目でも実施できるかは不明。
- 【三好】評価者が変わることによるバイアスが生じにくいことが 1 施設で実施することのメリット。ただ、得られた結果に対する人種の影響を正しく評価するために、ランダムに日本人を組み入れるか、単一のコホートでデザインを考えるべきか等、薬剤の性質ごとに留意して計画する必要がある。
- 【齋藤】FIH 試験は非常に重要であり、ethnic different study と同時に行うべきではない。均一な患者集団になりがちな日本で実施する意義はあるのではないか。
- 【熊谷】日本で日本人を対象に実施することは均一性の面からも重要だが、日本で実施する場合に Caucasian を組み入れることや、逆に海外在住日本人の組み入れる海外で実施する試験も考慮することも必要ではないか。ただし、リクルートの困難さから通常は組み入れられないような被験者が組み入れられ、結果にバイアスを与える可能性もあるので留意が必要。海外で実施する際には得られた日本人データが国内の日本人に外挿できるかを慎重に考える必要があり、考えるべきことは多数存在する。
- 【小林】海外で日本人データを収集することは可能ではあるだろうが、日本でも外国人を組み入れられる複数の施設が存在する。何より日本でデータを収集することは我が国のグローバル化に適合した人材育成にもつながる。

論点 3ー日本が国際開発をリードするための方策について

- 【熊谷】日本はバイオマーカー試験など特に上手に実施でき、臨床薬理学者の質も少ないながら高い。日本で国際共同治験につながるエビデンスを作ることにはできる。
- 【宇山】企業の立場として日本が国際開発をリードするために実施している方策や期待する点は？
- 【松永】親会社も弊社のデータは信頼している。弊社から提示したデータを基に、グローバルにも開発戦略を交渉している。
- 【梶川】日本支社も早期からグローバル本社と関わるようにしており、アカデミアの先生にも国際共同治験のプロトコール作成のアドバイザーボードメンバーになっていただいている。リードするための策としてアジアで特に求められる疾患領域に着目して、シーズ段階から開発候補を検討し、優先順位も高くするように今後ヘッドクォーターと議論できる場の設定を試行していきたいと考えている。
- 【齋藤】グローバルで日本が選択される状況を作るために日本のアピールポイント・デメリットの認識が重要。POC を得るまでの段階が日本は早いと評価されるようなスキームを構築すべき。また、3 極の施設・当局対応がバラバラなので一致してくれば効率的になる。さらに、英語でグローバルに交渉できる国内の臨床薬理専門家を育成することも必要。

- 【三好】 早期に臨床開発ストラテジーに乗ることを意識しており、梶川さんのコメントと同様の取り組みも行い、その結果 Phase2b や Phase3 試験だけでなく、より早期の POC 等への参加レベルから交渉できるチャンネルができつつある。日本人から用量設定の根拠データ等を早期に収集することで、国際共同治験デザインの立案に関与することにもつながる。その結果、得られた結果の評価にも関与することが可能となる。
- 【青木】 本社に対しイニシアチブをとることはハードルが高いが、プロトコール作成に関与できるように、サイエンスを基にした説得力を持つことが必要。
- 【小室】 日本がグローバルのメンバーの一員であることを早い段階から印象付けられるようにしてほしい。日本の患者のために、積極的に国際開発にも関わってほしい。
- 【浅野】 PMDA と業界との間で共通認識を持って事務連絡発出等の活動を行ってきたことは意義がある。ICH E17 でも国内の事例を踏まえて日本がリードすることが重要。

その他

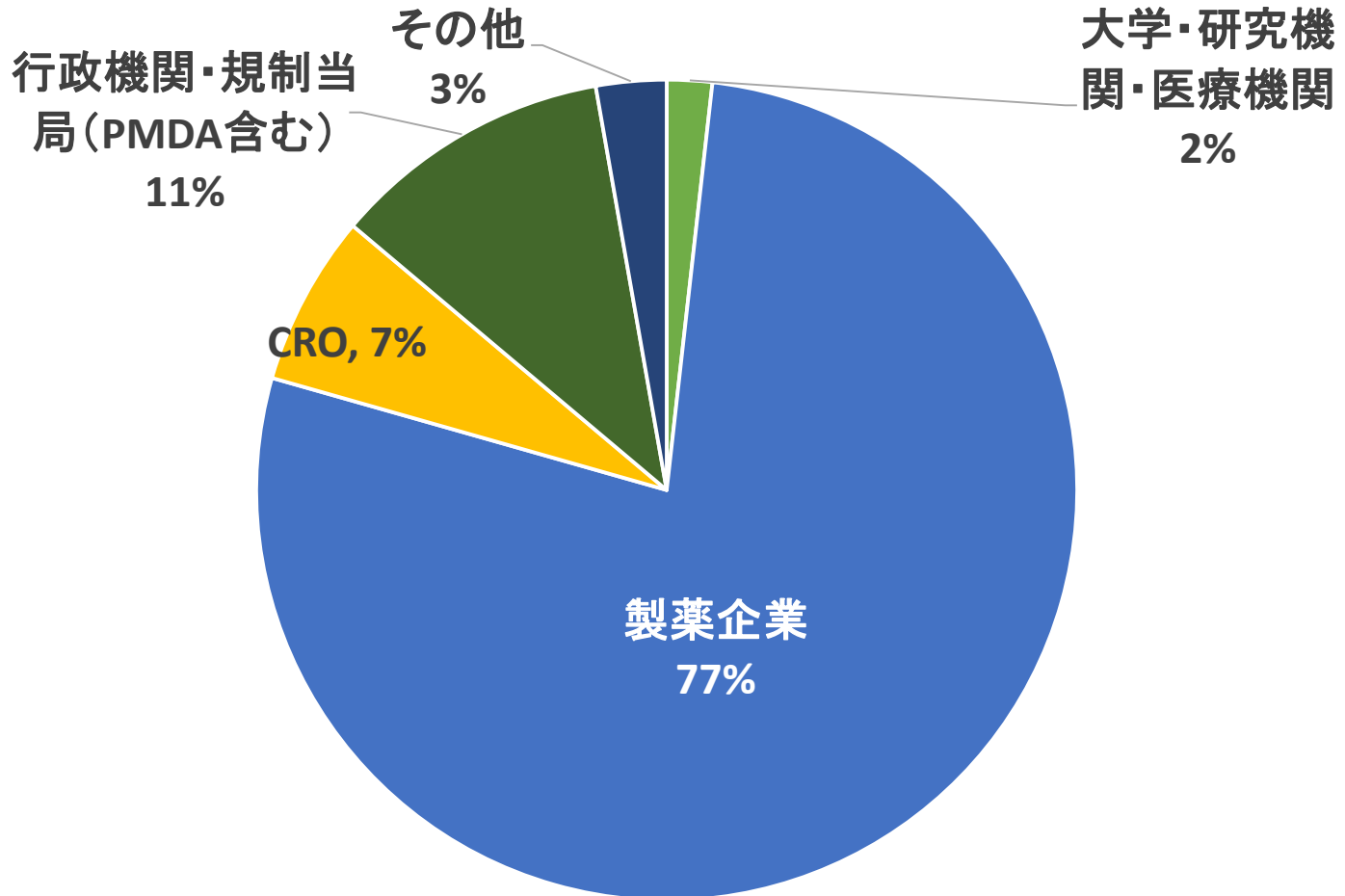
- 【フロア】 国際共同試験と並行して実施する国内の臨床薬理試験で評価しておくべき内容について確認したい。例えば日本人における線形性が確認できるように 3 用量以上検討するようとか、臨床用量における PK が重要であるため当該用量での相互作用試験を実施するのか、Phase2 試験、Phase3 試験の患者データを含めた PPK 解析を行うことでよいか。
- 【熊谷】 ケースバイケースかと思うが、何が目的かが重要。ただ、PPK だと海外患者のデータも含まれることになり評価が困難になるため、full-PK を取る必要があるのでは。薬剤を投与したときの PK や相互作用を評価するのに十分なデータを取るということに尽きる。相互作用の検討も含め、3 用量以上のデータ取得がよいのではないか。

以上

PMDA国際共同治験ワークショップ アンケート結果

参加者背景

総参加者：505名

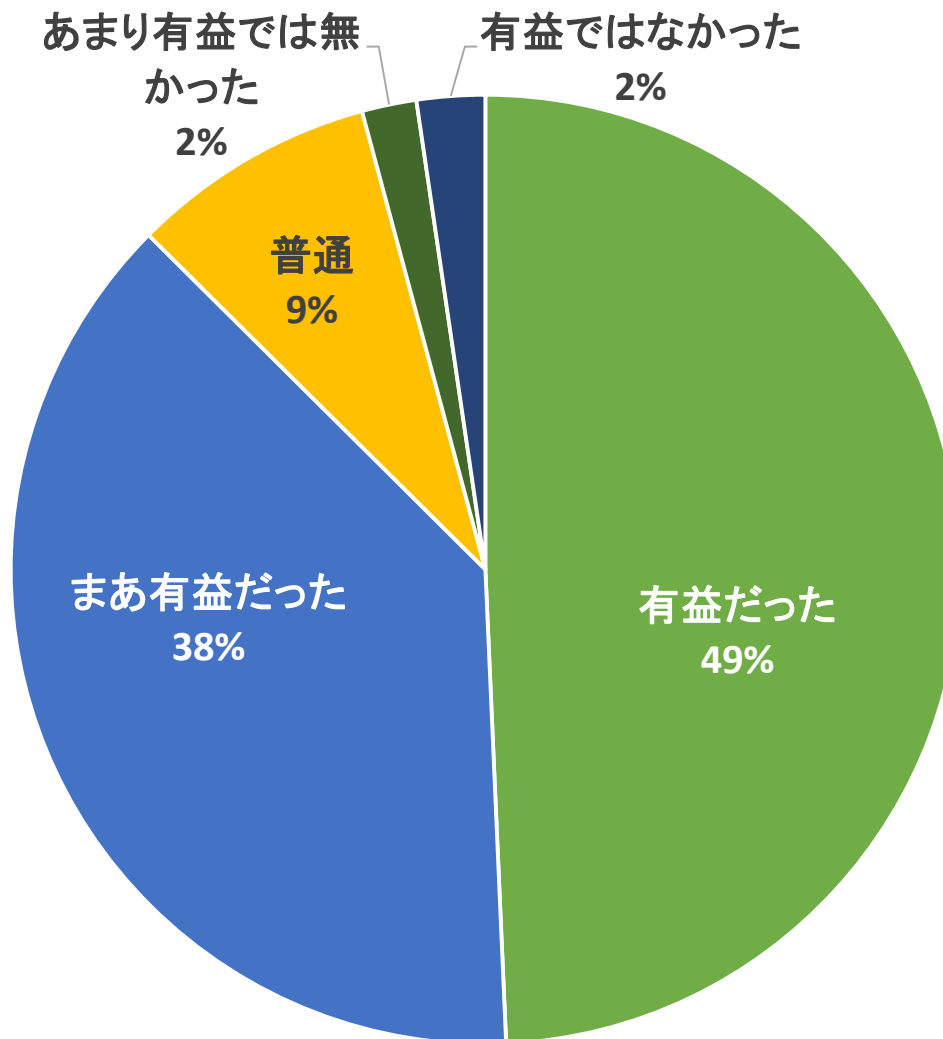


アンケートの概要

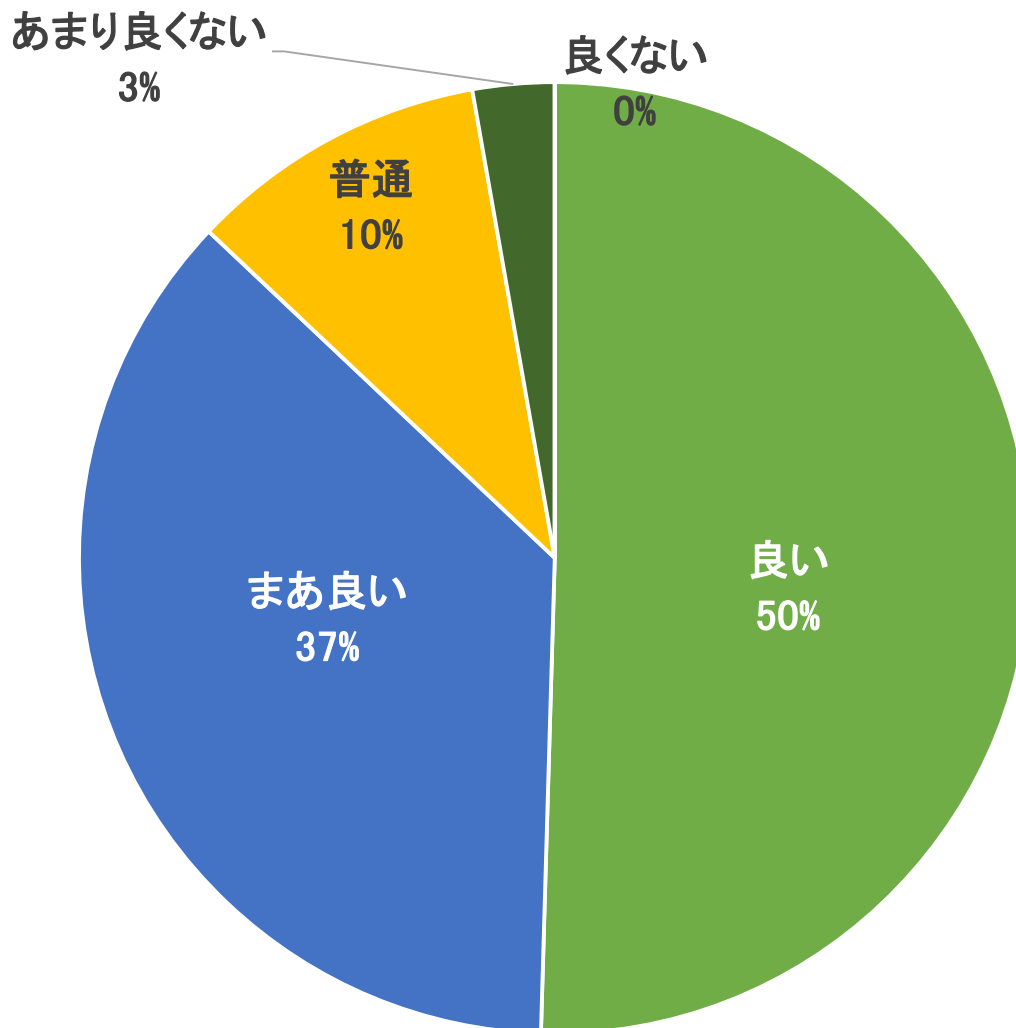
- アンケート実施期間
 - 2014年12月17日～2014年12月26日
- 回答数
 - 216人／450人※

※PMDA参加者、演者、座長、その他ワークショップ運営関係者以外の参加者を対象として実施

Q1: 今回のワークショップは有益でしたか？



Q2: 演題の構成について

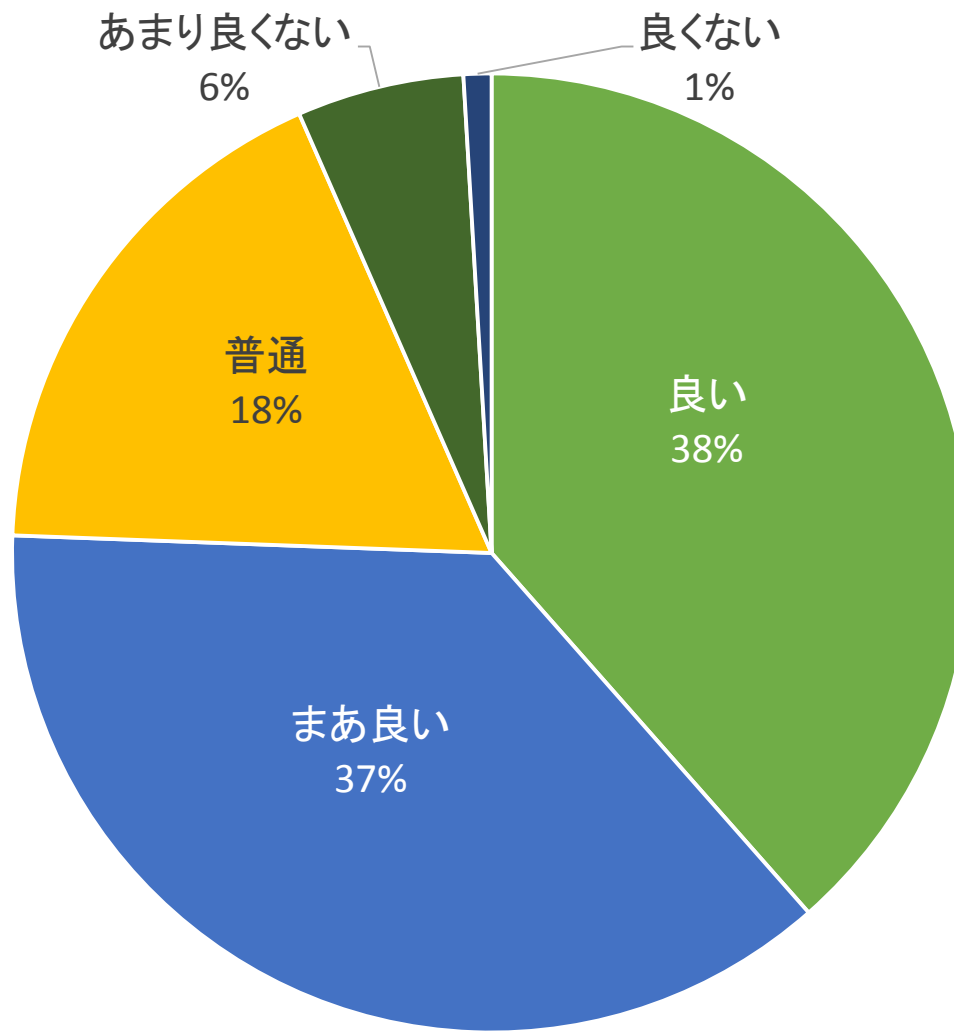


Q3: 演題構成及び講演内容に関するコメントがありましたら ご記入ください

コメント(一部抜粋)

- 事務通知の意図が理解出来た。
- 各製薬会社の事例のご紹介と、それぞれのメーカーの考え方が違っている点が非常に興味深く拝聴しました。またそれに対するPMDAのご意見も伺えて大変有意義な会でした。
- アカデミアの視点は全く違うところにあることが分かり、新たな目線を知ることができて有意義でした。
- 事前にスライドを公開いただき、概略を把握できてよかった。
- 医療機関からの発表を複数に増やして頂ければもっと有意義なディスカッションが出来たのではと思いました。
- もう少し、内資系会社の考え方を聞いてみたいと思う。
- PMDAでの判断基準がより明確に示されれば良かったのではと思いました。
- 講演の事例紹介に重複がなければなお良かった。
- 当時PMDAがなぜこのような助言をしたか等、各企業発表毎にPMDAからのコメント(発言)を加えれば良かったと思います。

Q4: パネルディスカッションについて



Q5: パネルディスカッションの構成及び内容に関するコメントがありましたらご記入ください

コメント(一部抜粋)

- 予めテーマを決められて十分な時間を取って議論できたことがよかった。
- 各メーカーやPMDA、アカデミアの率直な意見が聞けてとても参考になった
- 講演のみでは不透明だった内容がより踏み込んだ形でお伺いすることができ、大変有意義に感じました。
- 内資系企業のパネリストをもう少し増やし、内資系企業視点でのコメントが増えればよりよいと思いました。
- 社内情報・関連開発状況を当該パネルで発言しあうのは、メーカー側としてはかなり難しいのではないかと思いました。
- もう少し会場参加型にするとより現実を反映した意見交換が出来るのでは？
- 企業側からスライドの中であげられていた疑問点等があまり議論されていなかったことが残念だった。
- サイエンスベースでの第1相試験の必要性の検討と、日本の第1相試験の空洞化を懸念することを背景にした意見と混在していて、真のサイエンスベースでどのように評価すべきなのかが明確でなかった。

Q6: その他、会の感想、ご意見など

コメント(一部抜粋)

- 事務絡発出後の速やかなワークショップであったため、非常に有用だと感じた。今後も継続して実施して頂きたい。
- 産官学からの視点で議論され、様々な角度からの意見を聞くことができましたが、議論の根幹にはサイエンスがあるということを改めて認識させていただきました。
- 今後日本人でのPI試験を省略し、国際共同治験に参加する事例が増え、ノウハウが蓄積されると思いますので、そのノウハウをまた周知してもらいたいと思います。
- 事務連絡は「第 I 相試験」という言葉を使用していますが、講演とパネルディスカッションからは、忍容性を確認する試験と薬物動態を確認する試験・臨床薬理試験は切り分けて考える必要があると理解しました。
- 国際共同治験(副題も含めて)という大きなタイトルでしたが、どちらかと言えば、第1相試験を中心にした話だったので、中には意外な感じを受けた方もおられたのではないのでしょうか。
- 均一なデータを取りたいのか、日本人のPopulationを反映したいのかという点についてPMDAとアカデミアで意見が異なっているように感じた。