

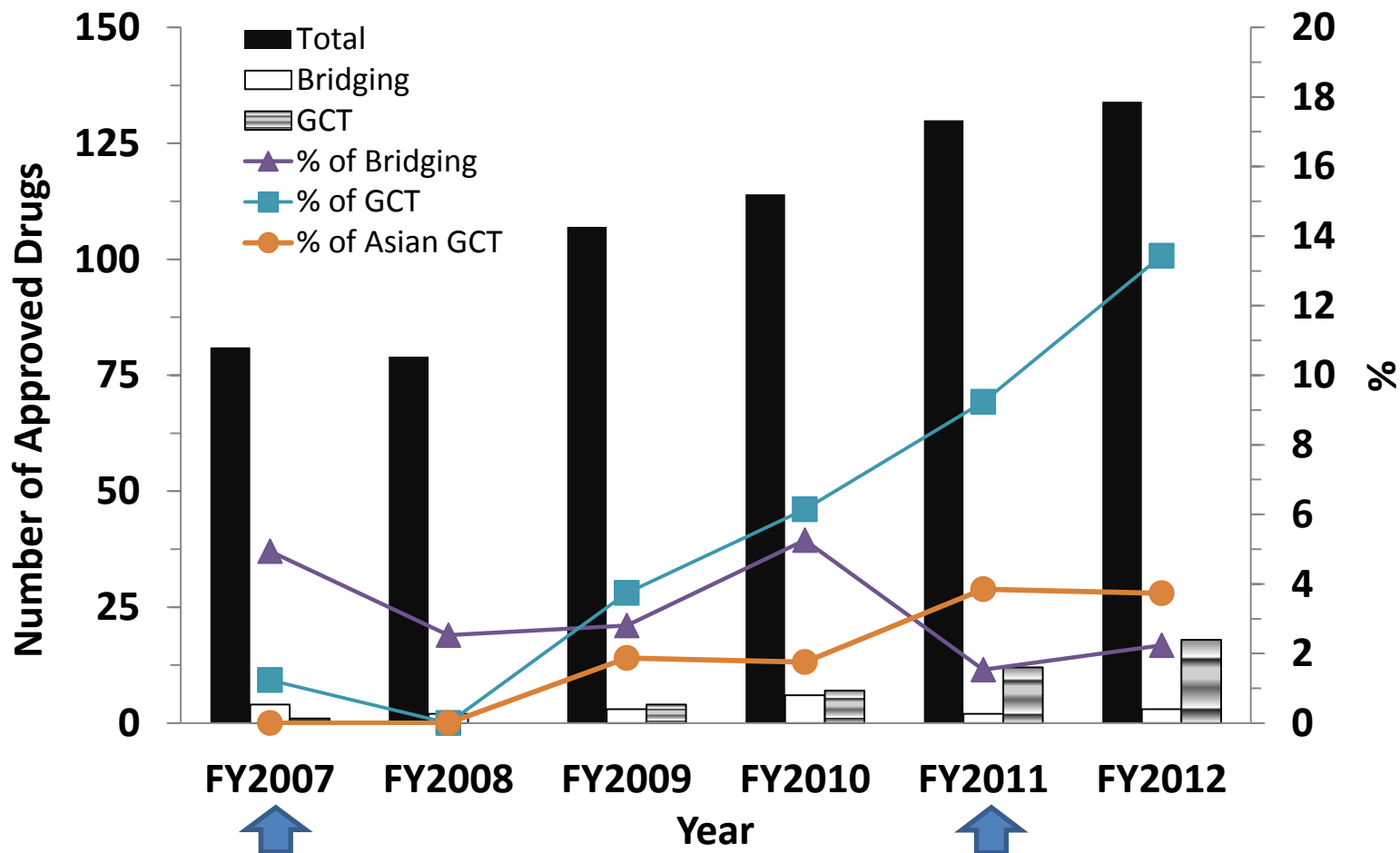
審査・相談における経験と課題

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
					Favipiravir
					Tapentadol
					Goserelin
					Ranibizumab
					Turoctocog alfa

Red: Asian Clinical Trial

Guidance: "Basic Principles on Global Clinical Trials"

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

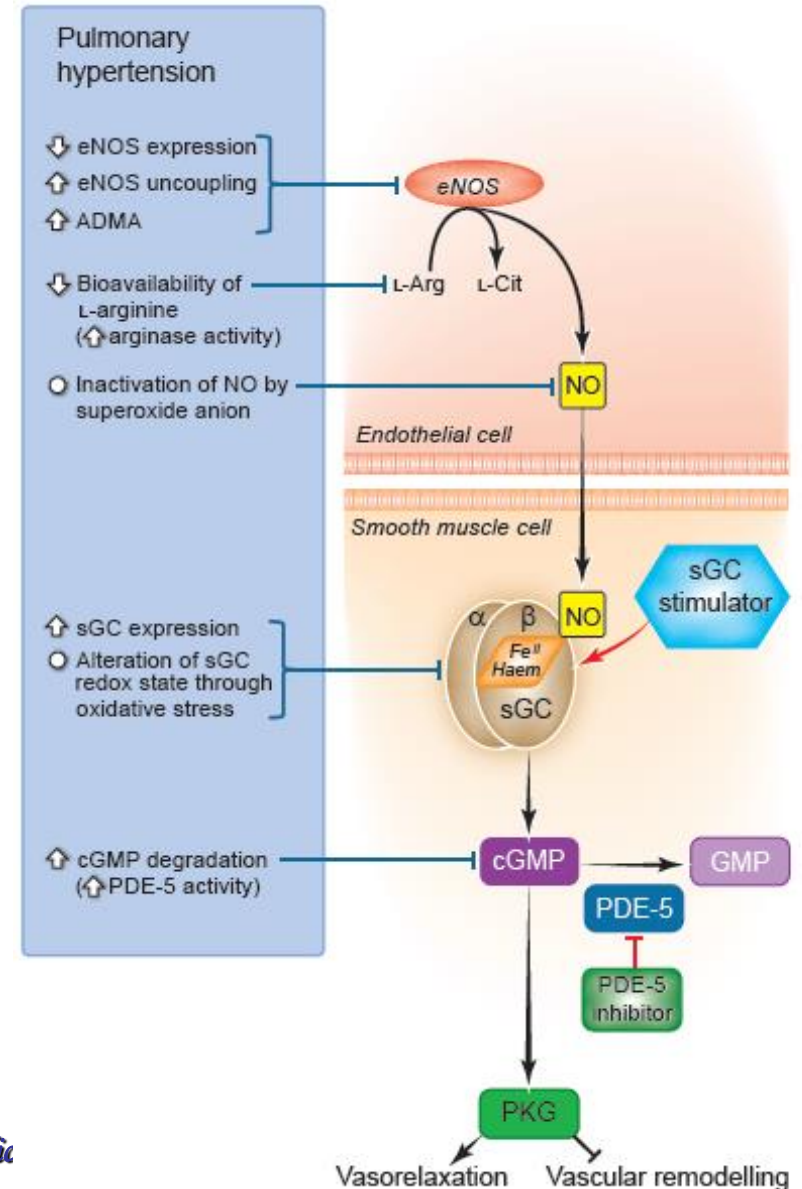
- 65 applications were approved as of April 1, 2014

- 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)

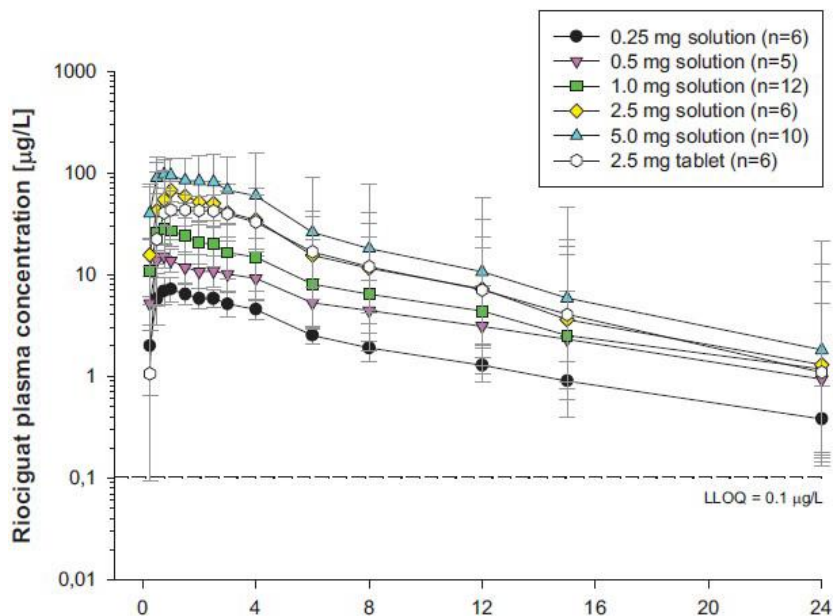
事例1

- 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...））

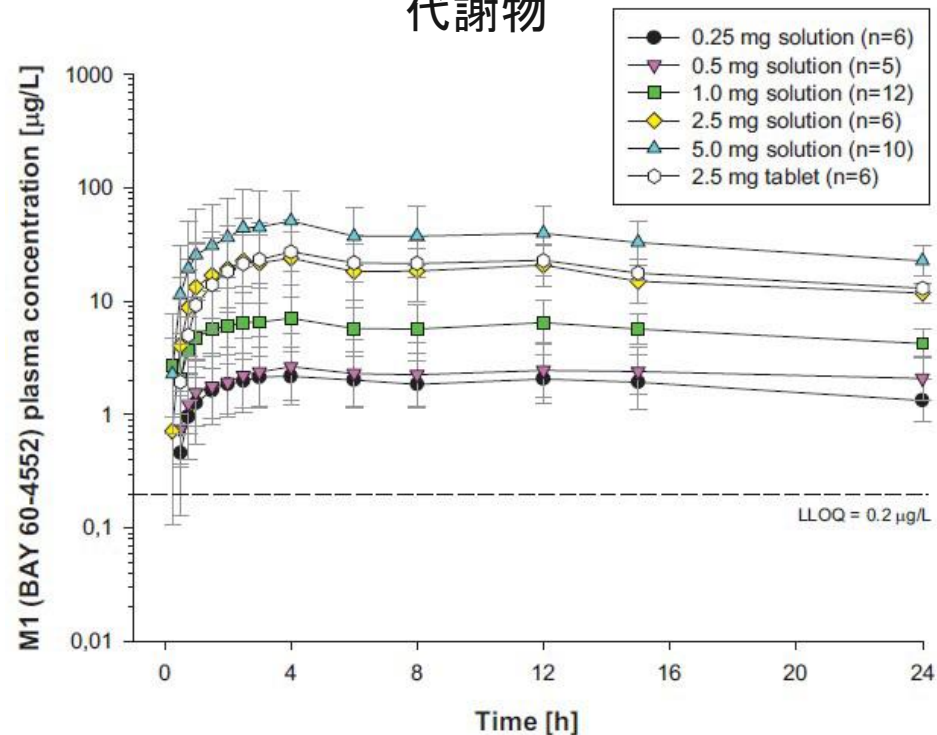


<外国人健康成人を対象とした単回投与試験>

未変化体

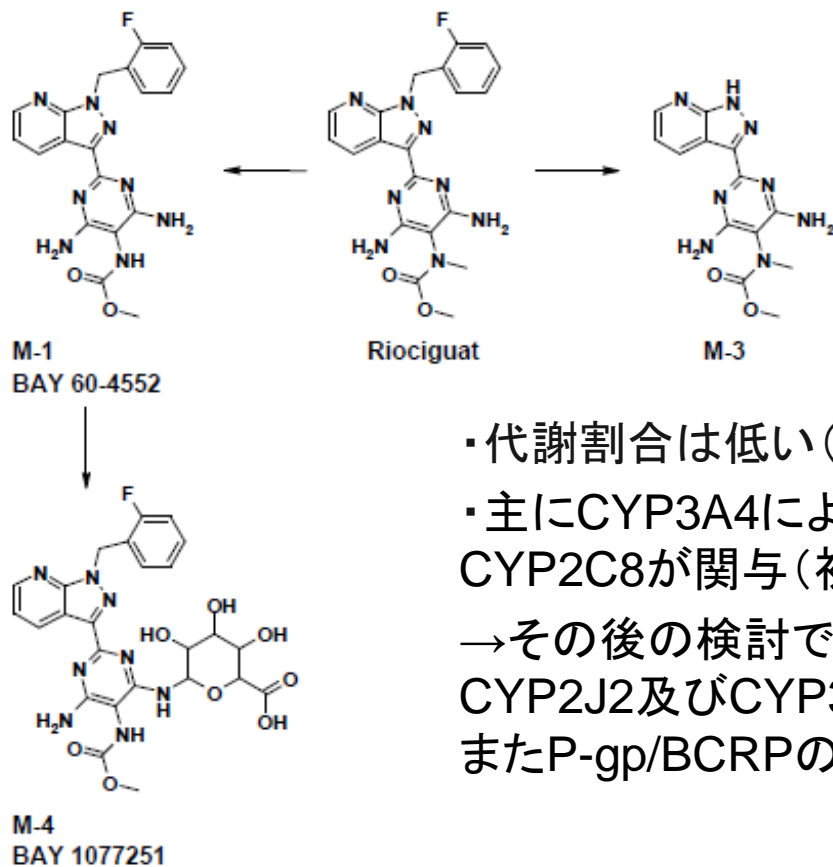


代謝物



- ・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・・・。

- 国際共同試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!