シンポジウム12　レギュラトリーサイエンス・セッション

臨床試験における安全性評価とその課題
- いかに安全に医薬品を届けるか？　そして使用するか？ -

2014年11月22日

独立行政法人　医薬品医療機器総合機構　スペシャリスト（臨床医学担当）
中林　哲夫

はじめに

- 本演題発表に関連して、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。
- これまでの臨床とPMDA（医薬品医療機器総合機構）での新薬の承認審査関係の業務関わった経験に基づき、個人の考えとしての解説であり、PMDAの見解を示すものではありません。
- 公開情報をもとに説明しますが、職務上の守秘義務により、お話出来ない事もあります。出来るだけ具体的な事例に基づき、解説を試みます。
- ご質問、ご意見は大歓迎です。

本日の内容

- 新薬の承認審査における安全性評価
- 臨床試験での安全性評価の課題

承認審査での安全性評価

- 非臨床試験
  - 薬理試験（薬効、安全性）
  - 毒性（急性、遺伝、生殖、慢性）
  - 薬物動態（吸収、分布、代謝、排泄）
- 臨床試験
  - 第I相試験（健康成人、高齢者）
  - 第II相試験（POC、用量反応）
  - 第III相試験（検証）
  - 長期投与試験

有害事象、臨床検査、心電図検査、バイタルサイン　など

- 製造販売後データ
- その他

非臨床試験 vs. 臨床試験

Predictive Value of Humans' Safety Endpoints

	Specie /Assay	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Predictivity (%)
Cardiovascular	dog, monkey	50-70	54-60	57-64
Respiratory	dog, monkey	59-80	20-38	32-47
Nervous system	rodent, dog, monkey	-	-	29-66
Neuromusclar	dog, monkey	71-86	17-57	36-66
Bone marrow	rodent, dog, monkey	95-100	0	75-100
Lymphoid	dog, monkey	0-100	25-68	28-71
Hepatic	rodent, dog, monkey	100	8-27	56-100
Torsades de pointes	rabbit (in vitro)	65	89	75

Adapted from Gad SC edited, Clinical Trials Handbook, A John Wilery & Sons, inc., Publication, 2009

安全性評価の課題 （臨床試験）

- 臨床試験
  - 有効性評価を目的に症例数設計
  - 安全性評価のためには、試験規模が小さいことが多い
  - 発現割合が低いリスクの評価は困難であることがある
- 有害事象の発現状況
  - 発現割合だけでは、臨床的な重要性は評価できない
- バイタルサイン及び臨床検査値
  - 平均値では、異常の発現状況の評価が困難
- その他
  - 製造販売後 > 臨床試験の対象集団

解析対象例数 vs. 有害事象の発現割合

Statistical Power (%) to Detect a Doubling of Adverse Event Rates in Clinical Studies of Drugs

Sample Size	From 5% to 10%, %	From 1% to 2%, %	From 0.1% to 0.2%, %
1,000	82	17	5
5,000	>99	80	7
10,000	>99	>98	17
5,0000	>99	>99	79

Berlin JA et al: American journal of public health. 98(8):1366-1371, 2008

主要な国内試験（抗うつ薬）

	試験名	投与群	評価例数	主要評価項目		
				評価指標	ベースライン	変化量
Mirtazapine	001	プラセボ群	70	HAM-D_{17}	22.5 ± 3.6	-10.4 ± 7.5
		MIR 15 mg群	65		23.2 ± 4.5	-13.3 ± 6.8
		MIR 30 mg群	66		22.5 ± 3.3	-13.8 ± 6.9
		MIR 45 mg群	69		22.1 ± 3.2	-11.9 ± 7.6
Duloxetine	16A203C	プラセボ群	145	HAM-D_{17}	20.4 ± 4.2	-8.3 ± 5.8
		DUL 40 mg群	73		20.6 ± 4.4	-10.5 ± 5.7
		DUL 60 mg群	74		20.4 ± 4.1	-10.0 ± 6.4
		DUL併合群	147		20.5 ± 4.2	-10.2 ± 6.1
		PAR群	148		20.4 ± 4.8	-9.4 ± 6.9
Escitalopram	MLD55-11MDD21	プラセボ群	100	HAM-D_{17}	22.5 ± 3.6	-13.2 ± 6.8
		ESC 10 mg群	96		22.3 ± 3.5	-13.6 ± 6.9
		ESC 20 mg群	101		22.2 ± 3.7	-12.3 ± 7.0
	MLD5511M31	プラセボ群	124	MADRS	29.0 ± 5.6	-10.7 ± 9.5
		ESC 10 mg群	120		29.4 ± 5.8	-13.7 ± 10.0
		ESC 20 mg群	119		29.8 ± 6.0	-13.6 ± 8.8
		ESC併合群	239		29.6 ± 5.9	-13.7 ± 9.4
		PAR群	121		29.8 ± 5.9	-14.2 ± 9.9
Paroxeine（徐放錠）	PCR112810	プラセボ群	171	HAM-D_{17}	22.6 ± 2.75	-10.4 ± 0.62
		PAR-CR群	158		22.7 ± 2.62	-12.8 ± 0.61
		PAR群	83		22.7 ± 2.64	-12.5 ± 0.78

中林哲夫, 精神科治療学, 28 (4): 413-420, 2013, 引用改編

抗うつ薬と自殺のリスク

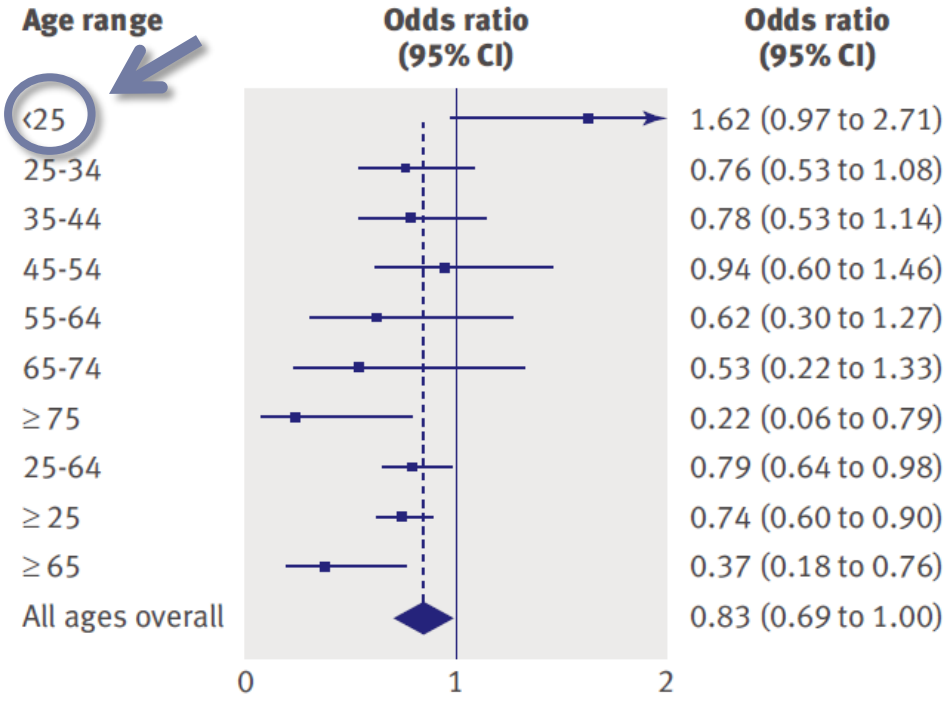


Fig 2 | Odds of suicidality (ideation or worse) for active drug relative to placebo by age in adults with psychiatric disorders

Stone M et al: Bmj. 339:b2880, 2009

Table 2 | Numbers of participants by drug, drug class, and treatment assignment

Drug	Primary	Active control	Placebo
Selective serotonin reuptake inhibitor:			
Citalopram	1928	733	1371
Escitalopram	2567	563	2604
Fluoxetine	9070	2418	7645
Fluvoxamine	2187	0	1828
Paroxetine	8728	1223	7005
Sertraline	5821	1129	5589
Duloxetine	6361	0	4172
Venlafaxine	5693	129	4054
Other modern antidepressants:			
Bupropion	6018	0	3887
Mirtazapine	1268	0	726
Nefazodone	3319	0	2173
Tricyclic antidepressants:			
Amitriptyline	0	625	627
Clomipramine	0	632	617
Desipramine	0	315	298
Dosulepin	0	106	95
Imipramine	0	2345	2304
Other antidepressants:			
Mianserin	0	28	28
Trazodone	0	121	125
All drugs	52 960	10 367	35 904

多面的な安全性評価

安全性評価の3段階

「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（厚生労働省医薬食品局審査管理課長、平成22年11月16日、薬食審査発1116第1号）

「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（厚生労働省医薬食品局審査管理課、平成23年12月13日、薬食審査発1213第1号）

- 臨床試験における一般的評価
- 作用機序に関連した事象
- 実臨床で注目すべき有害事象（合併症への影響を含む）

臨床評価ガイドライン (2004年～)

MHLW

- 抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン（2010）
- 睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン （2011）

US FDA

- Alzheimer‘s Disease (Early Stage) (draft guidance, 2013)
- Abuse Potential of Drugs (draft guidance, 2010)
- Suicidal Ideation and Behavior (revised draft guidance, 2012)

EMA

- Depression (2013)
- Schizophrenia (2012)
- Insomnia (2011)
- AD/HD (2010)
- Alcohol dependence (2010)
- Epilepsy（2010）
- Post-traumatic stress disorder （2008）
- Alzheimer’s disease (2008)
- Social Anxiety (2006)
- Panic disorder (2005)

承認審査での安全性の論点

適応疾患	Epi (n=7)	Sch (n=5)	MDD (n=4)	Insomnia (n=3)	AD (n=3)
自殺・攻撃性	85.7 (6)	60.0 (3)	100.0 (2)	33.3 (1)	0
離脱症状	85.7 (6)	0	75.0 (3)	100.0 (3)	0
中枢神経系	85.7 (6)	20.0 (1)	75.0 (3)	100.0 (3)	33.3 (1)
体重変化	57.1 (4)	100.0 (5)	25.0 (1)	0	66.6 (2)
消化器系障害	42.9 (3)	0	75.0 (3)	0	66.6 (2)
心血管障害	14.3 (1)	80.0 (4)	25.0 (1)	0	66.6 (2)
血液障害	28.6 (2)	20.0 (1)	50.0 (2)	0	0
内分泌機能	14.3 (1)	80.0 (4)	0	33.3 (1)	0
耐糖能異常	0	100.0 (5)	0	0	0
錐体外路症状	0	100.0 (5)	0	0	0
精神障害	14.3 (1)	20.0 (1)	0	100.0 (3)	0
肝機能障害	14.3 (1)	0	50.0 (2)	0	0
依存・乱用	0	0	0	100.0 (3)	0
皮膚障害	42.9 (3)	0	0	0	33.3 (1)
筋弛緩作用	0	0	0	100.0 (2)	0
その他	42.9 (3)	0	25.0 (2)	50.0 (2)	100.0 (3)

審査において論点となった医薬品数/承認医薬品数（%）（該当医薬品数）

Source: 審査報告書, 新有効成分含有医薬品（2004年～2014年承認）

Sch: 統合失調症　MDD: 大うつ病性障害　Epi: てんかん　AD: アルツハイマー型認知症

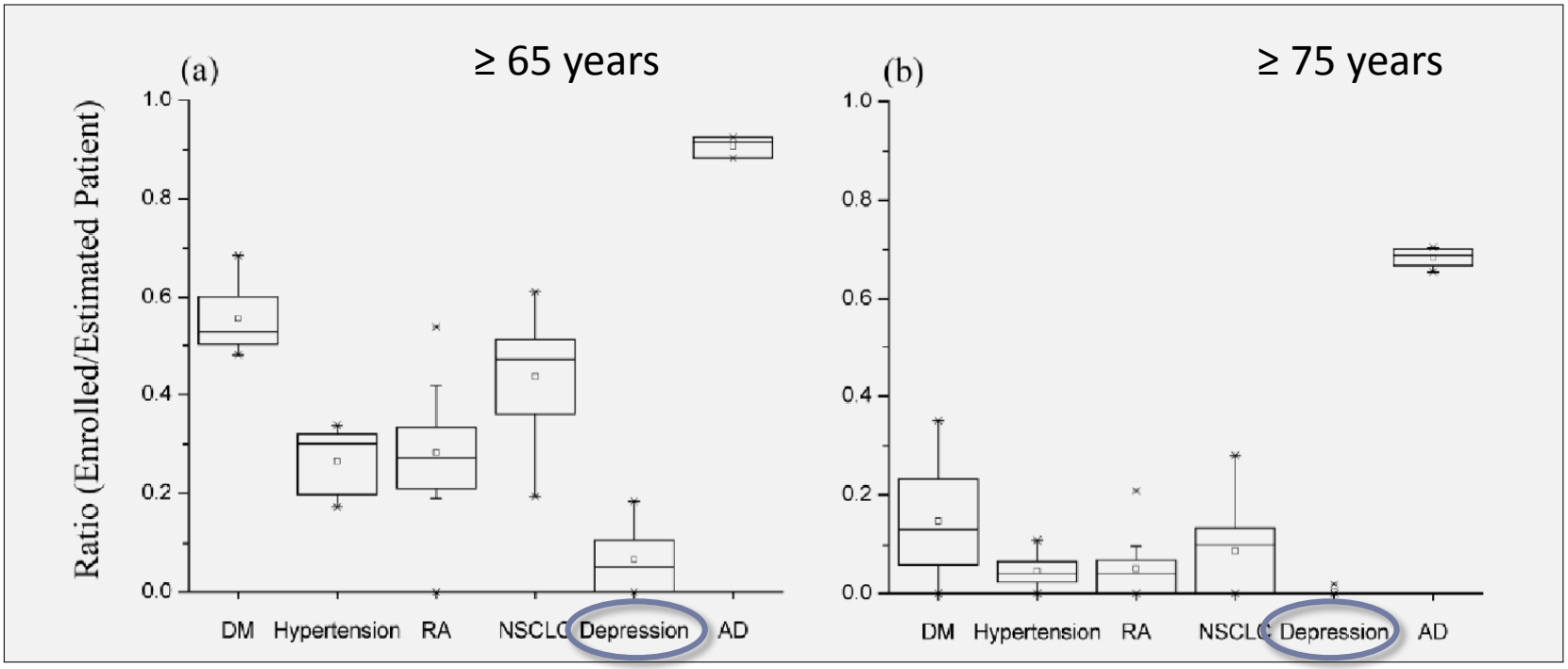
製造販売後の注意点

- 製造販売後 > 臨床試験の対象集団
- 製造販売後データ（自発報告）での事象の発現頻度

臨床試験の対象集団（高齢者）

Figure 1

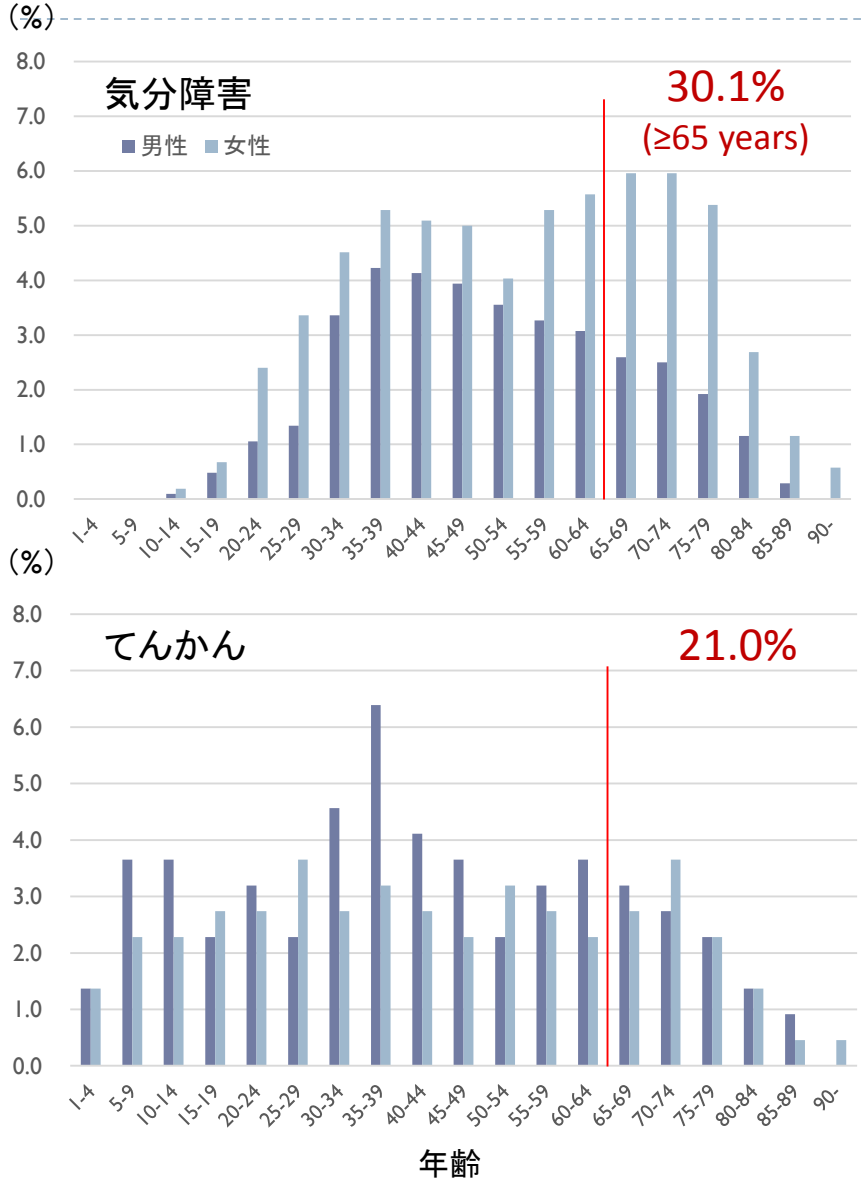
Ratio of the number of older patients enrolled in clinical trials to the estimated number of older patients in Japan

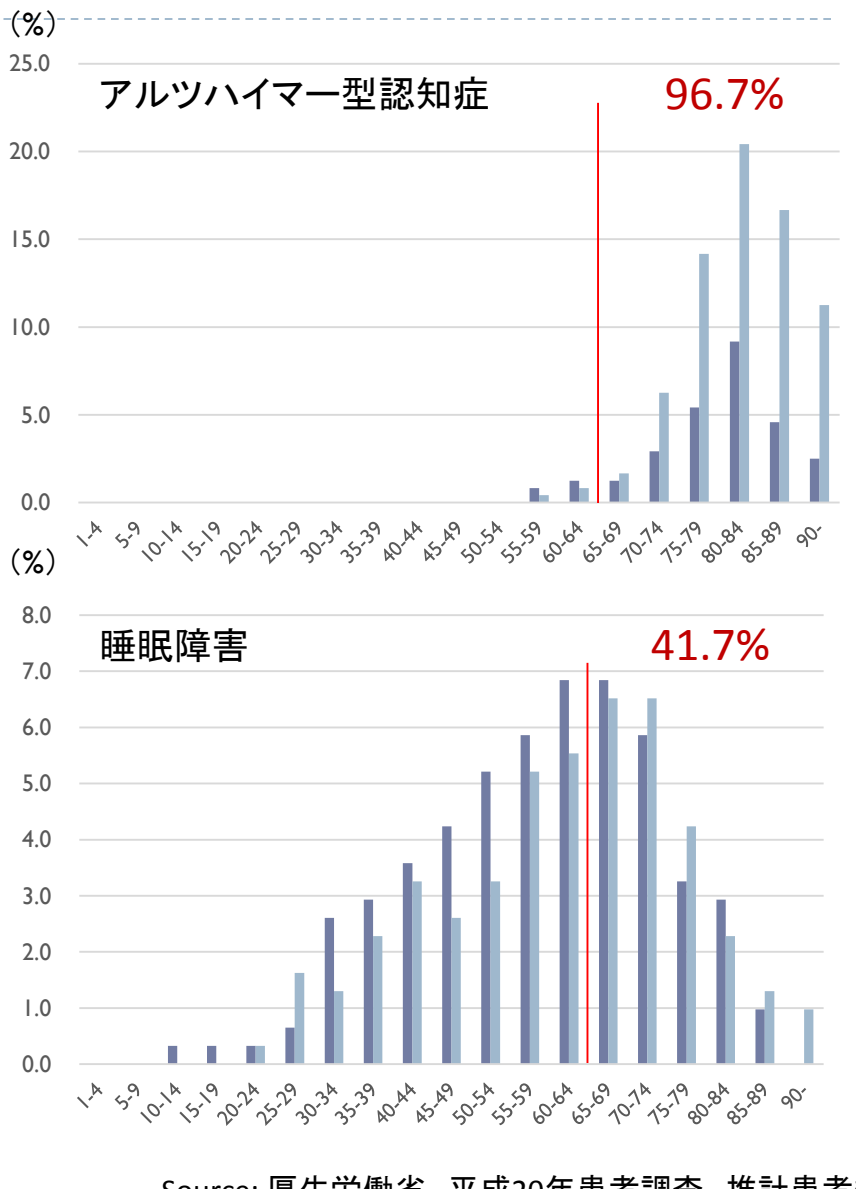


(a) Patients aged 65 years or older, (b) Patients aged 75 years or older. The number of trials was 11 for DM, 6 for hypertension, 10 for RA, 7 for NSCLC, 6 for depression and 4 for AD. Boxes: median values (horizontal rule) with 25th and 75th percentiles (top and bottom of box). Error bars: 10th and 90th percentiles . DM: diabetes mellitus, RA: rheumatoid arthritis, NSCLC: non-small cell lung cancer, AD: Alzheimer's disease

Asahina Y et al, The Journal of Nutrition, Health & Aging, 18 (5): 520-523, 2014

年齢分布（疾患別推計患者数）

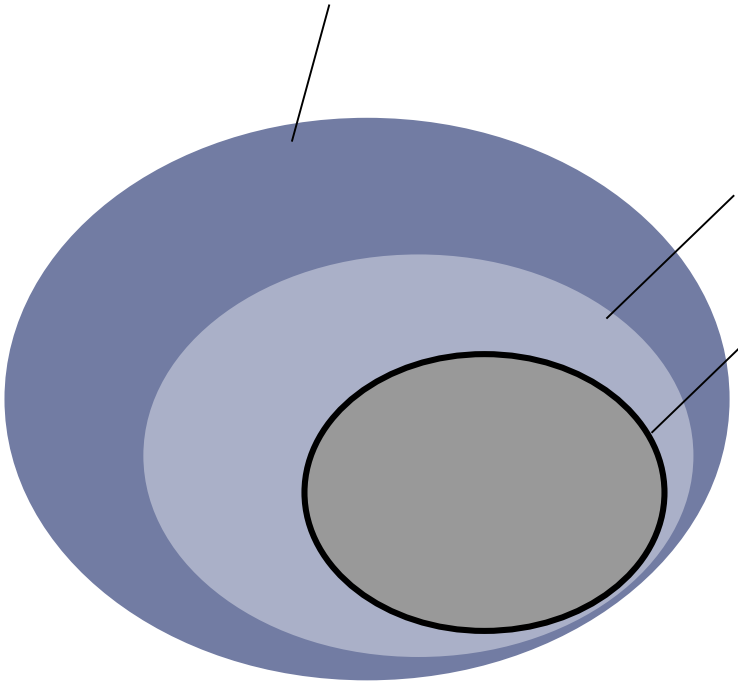




Source: 厚生労働省　平成20年患者調査　推計患者数

母集団と臨床試験の対象

実臨床での母集団？



選択基準

除外基準

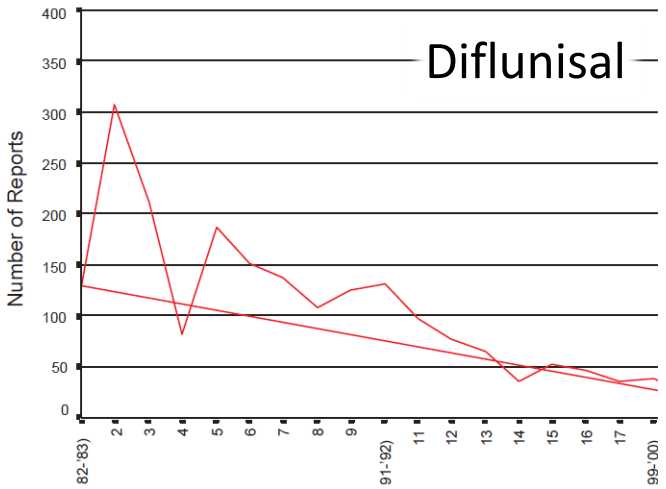
臨床試験の
対象集団

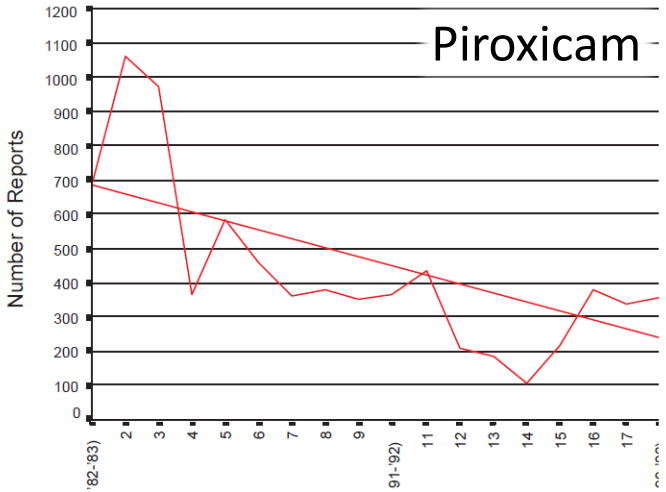
使用上の注意の改訂指示数（延べ数）
（2004年以降に承認された新有効成分含有医薬品）

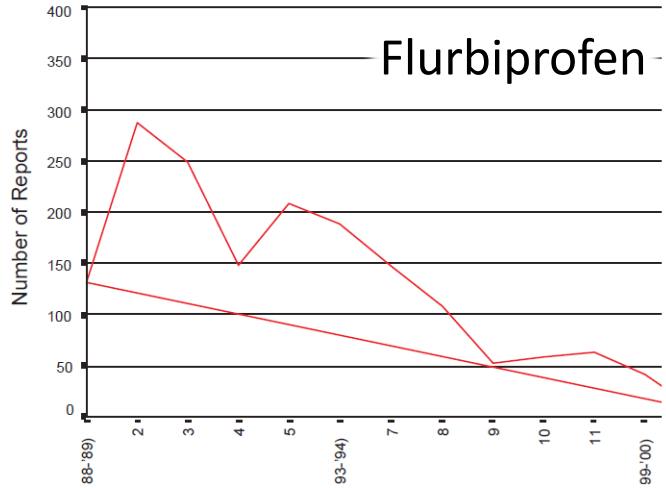
適応疾患	Sch (n=5)	MDD (n=4)	Epi (n=7)	AD (n=3)	Insomnia (n=2)
禁忌	-	1	-	-	-
効能・効果に関連する使用上の注意	-	4	-	-	-
用法・用量に関連する使用上の注意	1	-	-	-	-
慎重投与	-	5	-	-	-
重要な基本的注意	5	3	1	-	-
副作用	13	4	5	-	-
妊婦、産婦、授乳婦等への投与	4	1	-	-	-
小児等への投与	-	4	-	-	-
その他の注意	2	5	3	-	-
合計	**25**	**27**	**9**	**0**	**0**

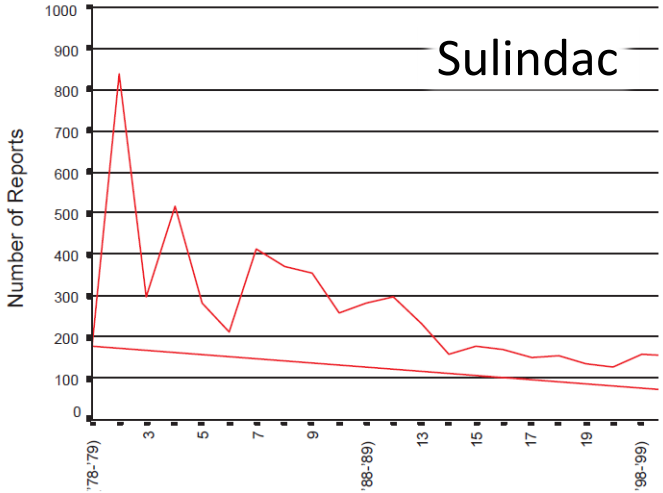
Source: http://www.pmda.go.jp/
Sch: 統合失調症　MDD: 大うつ病性障害　Epi: てんかん　AD: アルツハイマー型認知症

副作用の自発報告件数の経時的変化（Weber効果）



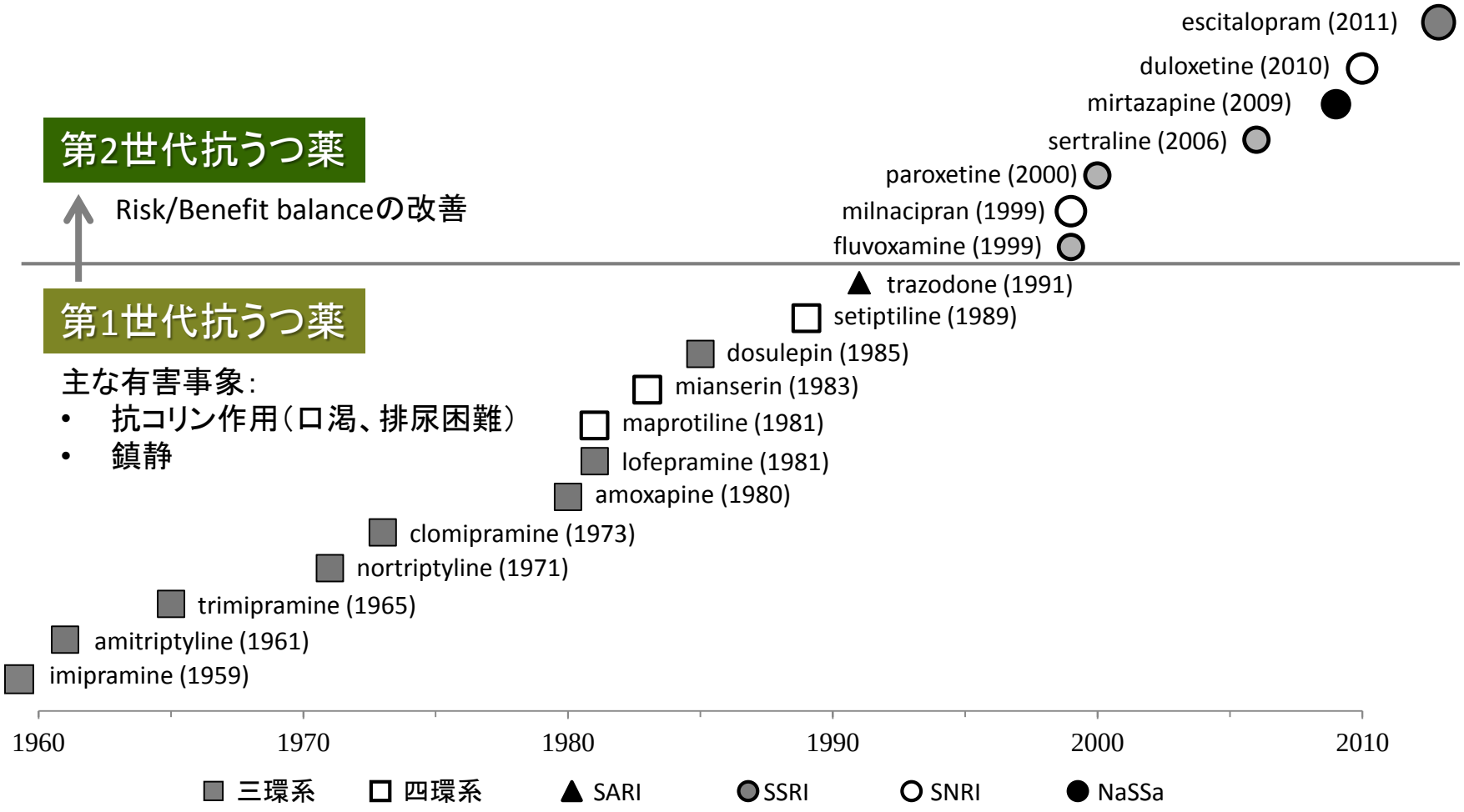






Hartnell NR et al: Pharmacotherapy. 24(6):743-749, 2004

本邦における抗うつ薬（本邦承認年）



第2世代抗うつ薬

Risk/Benefit balanceの改善

第1世代抗うつ薬

主な有害事象：

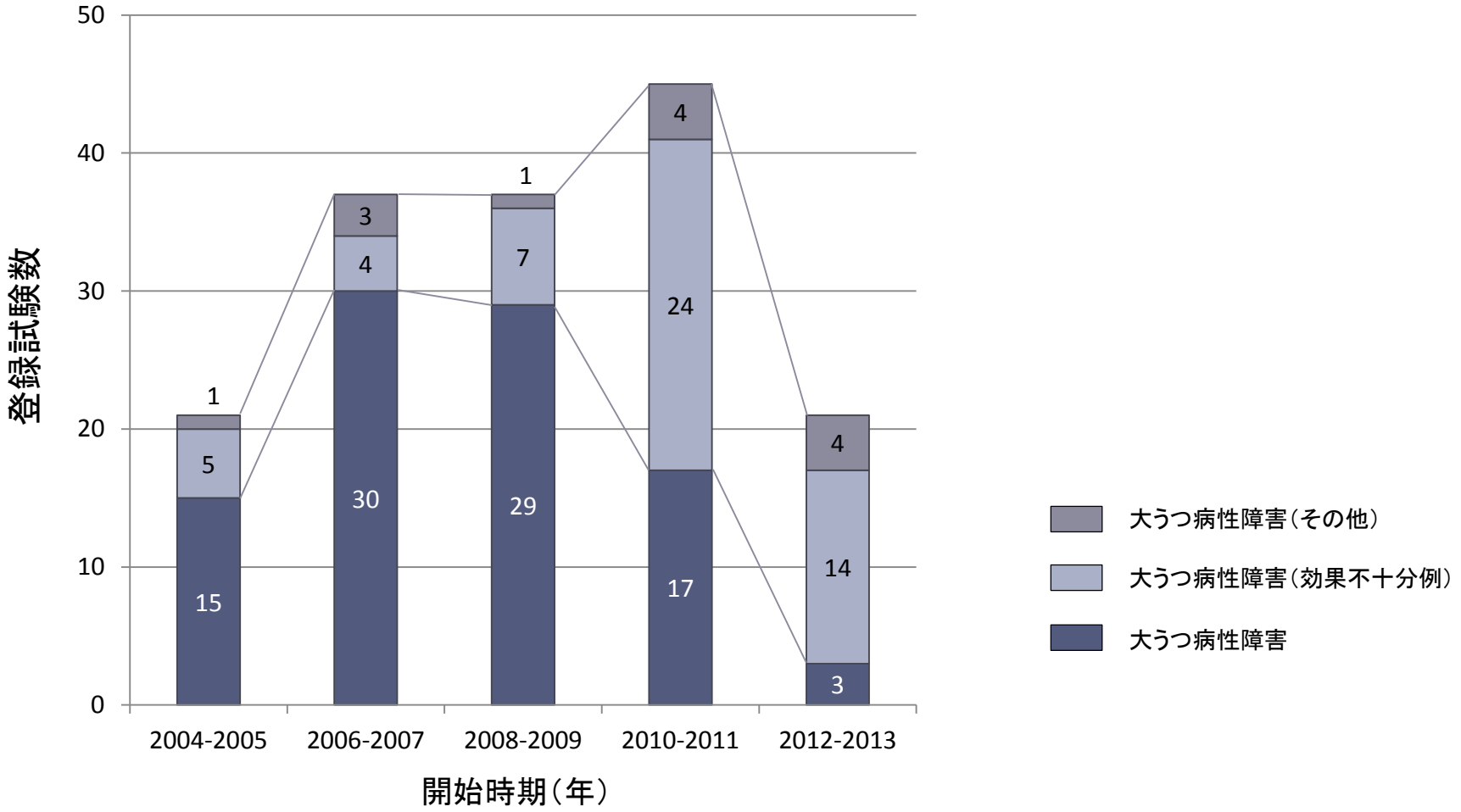
- 抗コリン作用（口渇、排尿困難）
- 鎮静

TCA: tricyclic antidepressant
SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor
NaSSa: noradrenergic and specific serotonergic antidepressant

SARI: serotonin 2 antagonist/reuptake inhibitor
SNRI: serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor

中林ら, ファルマシア, 47 (9): 793-798, 2011（一部改変）

対象集団別の臨床試験数（大うつ病性障害）



source: ClinicalTrials.gov
Condition: schizophrenia and major depressive disorder phase II or phase III
Study design: randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study (without withdrawal study)
Age: adult (18-65 years old) or senior (over 65 years old) Primary endpoint: efficacy assessment
Sponsored by industry Start year: 2004-2013 Locations: all countries 中林, submitted

臨床開発中のうつ病治療薬候補 (phase II, 2014年8月1日現在)

分類	作用機序	化合物	臨床試験	
			効果不十分例	併用投与
モノアミン類関連	monoamine uptake inhibitor 5-HT receptor 2C and 3 antagonist	tedatioxetine hydrobromide (LU-AA24530)	-	-
	MAO A inhibitor	CX-157	●	-
アミノ酸関連	NMDA receptor antagonist	esketamine hydrochloride	●	-
	NMDA receptor subunit ε-2 antagonist	EVT-101	●	-
	NMDA receptor partial agonist	NRX-1074	-	-
	glycine partial agonist	rapastinel (GLYX-13)	●	-
	AMPA-selective glutamate receptor positive modulator	ORG-26576	-	-
	mGlu receptor 2 and 3 antagonist	decoglurant (RO-4995819)	●	●
	mGlu receptor 5 negative modulator	RG-7090	●	●
神経ペプチド類関連	arginine vasopressin receptor 1B antagonist	ABT-436	-	-
		nelivaptan (SSR-149415)	-	-
	orexin receptor type 1 and 2 antagonist	filorexant (MK-6096)	●	●
	tachykinin NK_1 receptor antagonist	GW-823296	-	-
	CRH receptor 1 antagonist	verucerfont (GSK-561679)	-	-
	σ1 receptor agonist	SA-4503	-	-
	galanin receptor 3 antagonist	HT-2157	-	-
その他	p38 kinase inhibitor	losmapimod (GW-856553)	-	-
非公開	-	JNJ-26489112	●	-

Source: ClinicalTrials.gov, 「明日の新薬」(https://asushin2.com/)
5-HT: serotonin, DA: dopamine, NA: noradrenarin, MAO: monoamine oxidase, NMDA: N-Methyl-D-aspartic acid, AMPA: alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, CRH : corticotropin releasing hormone

先進的な解析・予測評価手法を用いた審査・相談体制

日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出

合理的で効率的な評価・判断プロセスの構築

アカデミア等との連携

レギュラトリーサイエンス＝予測と検証の科学

PMDAの解析により申請データに新たな価値を賦与

申請時

電子データの提出

利用

承認審査の高度化

□PMDA自らが先進的な手法での解析を実施

- 有効性・安全性の予測向上
- 申請者の作業負担軽減
- より科学的な議論・意志決定

↓

審査の効率化・高度化

蓄積

データベース化

利用

利用

製品に共通する情報の解析

□精度の高い有効性・安全性の予測・検証

□Modeling &Simulation（M&S）の積極的な利用

- 疾患モデルの構築
- 薬効評価の指標・手法の開発
- 有害事象関連因子探索　等

利用

相談・開発支援の高度化

□臨床・非臨床試験計画への助言

- 世界をリードする提言
- ガイドライン等の作成
- 開発の成功率上昇

↓

開発の効率化（期間短縮、コスト削減）

中長期的な展望

現時点の想定と期待

現在（H26年度）

H28年度

データ受け入れ体制整備

- 申請データを滞りなく受け取り適切に管理
- 審査でのデータ活用が可能
- 承認までの期間維持、企業負担徐々に減少へ

ペーパーレスの促進

H30年度

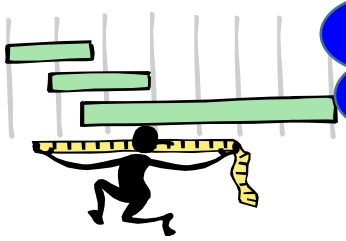
個別品目審査でのデータ活用が定着

- 審査での有効性・安全性の予測向上
- 毒性試験、市販後臨床試験等の電子データ利用の検討へ

H31～33年度

品目横断的検討本格的に開始

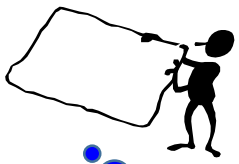
- 各ガイドラインや留意事項等を策定
- 品目横断的検討、疾患モデルの検討を本格化



H34～35年度

ガイドライン発信→開発への貢献

- 疾患モデルを策定
- 疾患別ガイドラインを策定



アジア人のデータに基づくガイドライン、疾患モデル等

「世界第一級の」審査機関へ

SUMMARY

- 非臨床試験
  - ヒトでのリスク予測の限界
- 臨床試験
  - 試験規模と安全性評価
  - 製造販売後 > 臨床試験の対象集団
  - 多面的評価
- 製造販売後
  - 安全性評価の継続
  - 情報提供･収集
  - 適正使用
- 次世代審査･相談体制（先進的な解析と予測評価）

Information

- E-mail: nakabayashi-tetsuo@pmda.go.jp
- PMDA Homepage: http://www.pmda.go.jp
- **PMDA review report:**
  http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit?
- **PMDA regulatory science:**
  http://www.pmda.go.jp/regulatory/index.html