

薬事行政の立場から考える フェーズ1試験の安全性

医薬品医療機器総合機構

笛木 修

はじめに

本発表は発表者の個人的見解に基づくものであり、独立行政法人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。

また、本発表について、開示すべきCOIはありません。

本邦におけるFIH試験の実施状況

本邦におけるFIH試験の実施状況を調査し、現状を把握してみました

本邦におけるFIH試験の実施状況

4

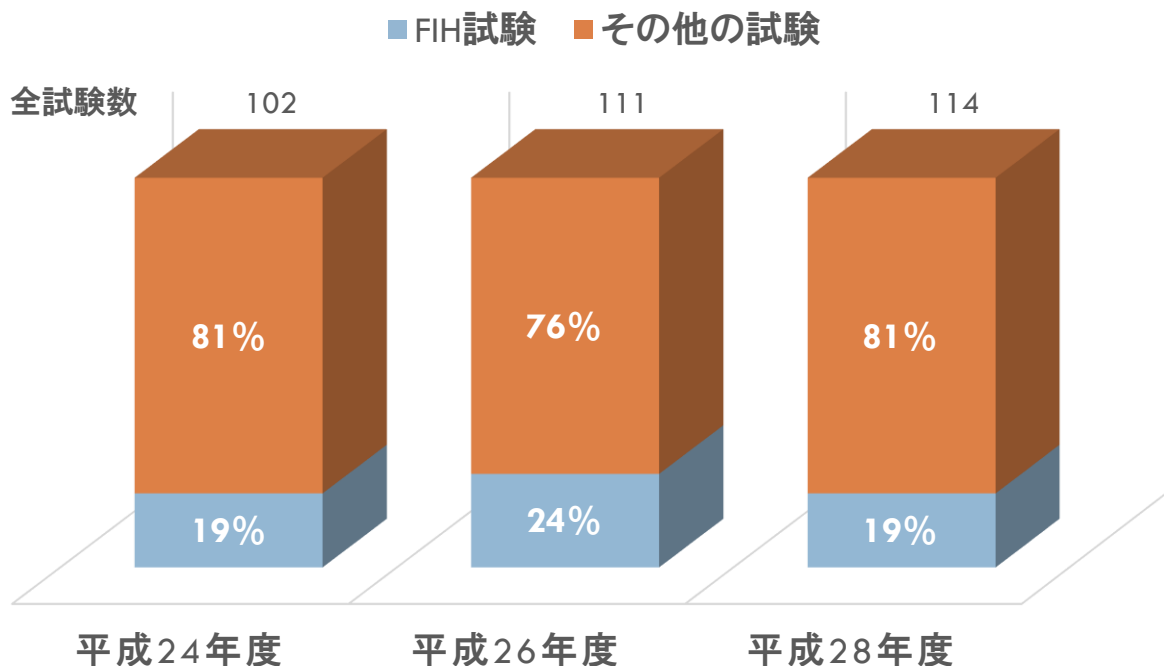
- PMDAにおける30日調査の資料をレトロスペクティブに調査(新薬1～5部のデータ)
- 調査対象年度は平成24、26及び28年度
- 30日調査対象試験中のFIH試験の割合を算出
- 調査データについて、国外シーズと国内シーズに分け、開発傾向を確認

※調査の性質上、FIH試験か否かの判断ができなかったものや、国内シーズ、国外シーズの分類ができなかったものがあります。

本邦におけるFIH試験の実施状況

5

30日調査対象試験中のFIH試験の割合

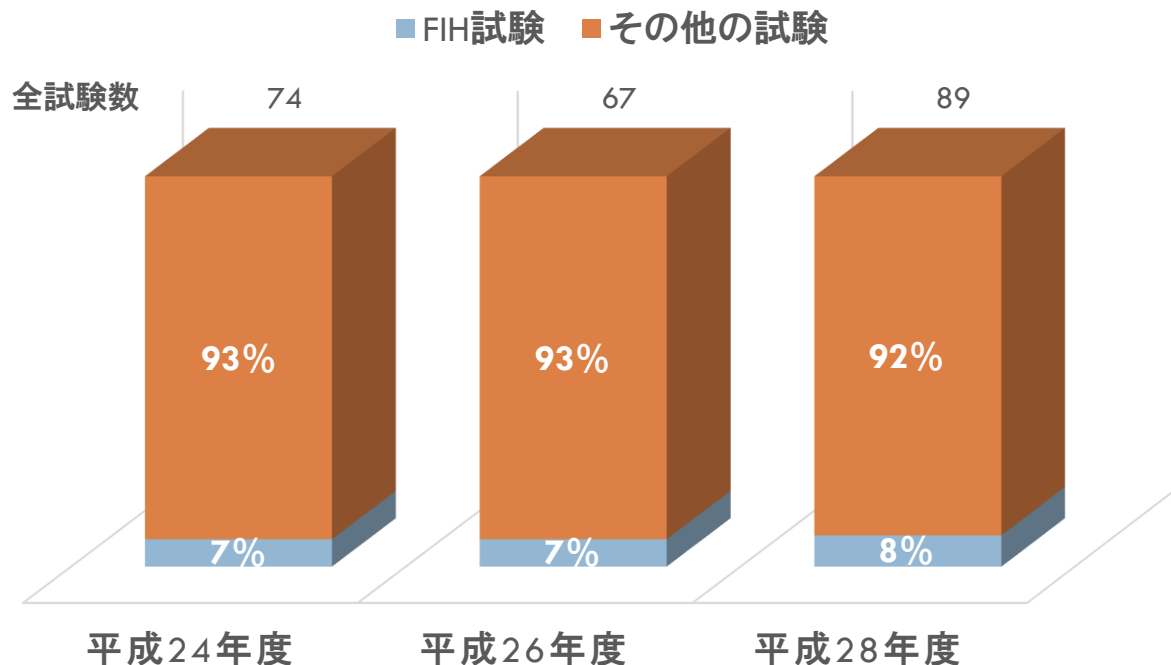


- およそ2割程度の割合でFIH試験が実施されている
- 30日調査全体の数は増加が見られるので、全体的なFIH試験の実施数は増加傾向

本邦におけるFIH試験の実施状況

6

国外シーズンにおけるFIH試験の割合

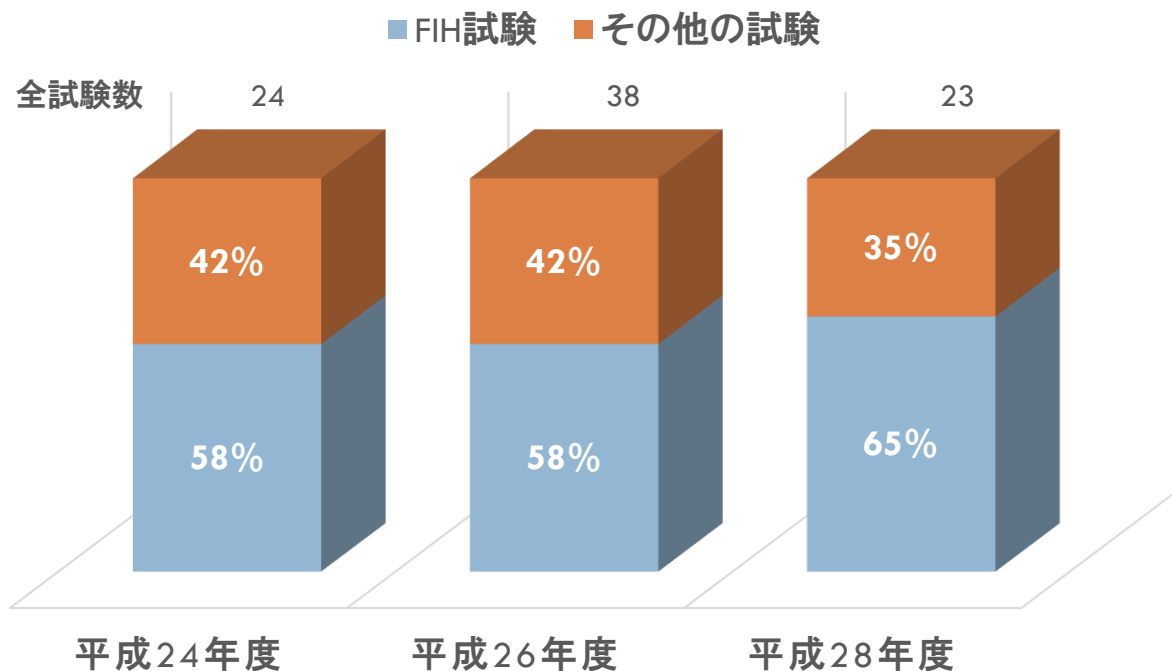


- FIH試験の割合は7~8%と低調
- ただし、最近は外資系企業がFIHから多国の共同治験を行う例が目立ってきている

本邦におけるFIH試験の実施状況

7

国内シーズンにおけるFIH試験の割合



- 半数を超える例でFIH試験が実施されている
- ただし、全体的な試験数は国外シーズの半分程度

本邦におけるFIH試験の実施状況

今回の調査から分かったこと

- 本邦におけるFIH試験数は増加傾向にある
- 国内シーズの開発においては、国内でFIH試験を実施する傾向が高くなっており、これらの試験を安全かつ迅速に進めることは非常に重要である
- 外資系企業において、FIHから多国の共同治験を実施する例が増えてきており、これらについても適切に管理する必要がある

現在のFIH試験における問題点と解決策

本邦におけるFIH試験の現状を把握し、その問題点と解決策について検討してみました

今までのフェーズ1試験

10

- 欧米先行型の開発
- 本邦でのフェーズ1試験開始時には、既にヒトでの投与実績がある場合が多い



フェーズ1試験で予期しない事象が発現する可能性は低いものの、開発は遅れ、ドラッグラグが生じる。

これからのフェーズ1試験

11

- 世界同時開発や本邦での先駆け開発
- 本邦におけるヒト初回投与試験(FIH試験)の増加



ドラッグラグは解消されると考えられるものの、FIH試験の場合、非臨床試験データに基づいた、より慎重な安全性評価が求められることとなる。

FIH試験における安全性評価のポイント

12

- 毒性試験、薬理試験、薬物動態試験のデータの精査
- 類薬との比較
- 種差による影響の考慮
- ヒトへの投与量・投与スケジュールの適切性
- 被験者の選択・除外基準の適切性
- 検査項目とタイミングの適切性
- 被験者への安全性情報提供の適切性



これらを30日調査の範囲内で処理する必要あり

日米における治験実施時提出資料の差異

13

日本

根拠法令・通知

「治験の依頼をしようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取り扱いについて」(薬食審査発0531第8号、平成25年5月31日、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

提出すべき資料

毒性に関する情報はIBがベース。
懸念があれば報告書等をリクエスト

- ・届出書
- ・管理情報
- ・当該試験の依頼を科学的に正当と判断した理由を記した文書
- ・治験計画書
- ・症例報告書の見本
- ・ICに使用する同意文書・説明文書
- ・最新の治験薬概要書(IB)

日米における治験実施時提出資料の差異

14

米国

根拠法令・通知

Code of Federal Regulations
Title 21: Food and Drugs
PART 312
INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATION
Subpart B
Investigational New Drug Application (IND)
§ 312.23
IND content and format.

提出すべき資料

- Cover sheet
- A table of contents.
- Introductory statement and general investigational plan.
- **Investigator's brochure.**
- Protocols.
- Chemistry, manufacturing, and control information.
- **Pharmacology and toxicology information**
- Previous human experience with the investigational drug.

IBに加え、毒性に関する情報を提出することが求められている

日米における治験実施時提出資料の差異

<Pharmacology and toxicology information>(抜粋)

Adequate information about pharmacological and toxicological studies of the drug involving laboratory animals or in vitro, on the basis of which the sponsor has concluded that it is reasonably safe to conduct the proposed clinical investigations. The kind, duration, and scope of animal and other tests required varies with the duration and nature of the proposed clinical investigations. Guidance documents are available from FDA that describe ways in which these requirements may be met. Such information is required to include the identification and qualifications of the individuals who evaluated the results of such studies and concluded that it is reasonably safe to begin the proposed investigations and a statement of where the investigations were conducted and where the records are available for inspection. As drug development proceeds, the sponsor is required to submit informational amendments, as appropriate, with additional information pertinent to safety.

(i) Pharmacology and drug disposition. A section describing the pharmacological effects and mechanism(s) of action of the drug in animals, and information on the absorption, distribution, metabolism, and excretion of the drug, if known.

(ii) **Toxicology.** (a) An integrated summary of the toxicological effects of the drug in animals and in vitro. Depending on the nature of the drug and the phase of the investigation, the description is to include the results of acute, subacute, and chronic toxicity tests; tests of the drug's effects on reproduction and the developing fetus; any special toxicity test related to the drug's particular mode of administration or conditions of use (e.g., inhalation, dermal, or ocular toxicology); and any in vitro studies intended to evaluate drug toxicity.

(b) For each toxicology study that is intended primarily to support the safety of the proposed clinical investigation, a full tabulation of data suitable for detailed review.

(iii) For each nonclinical laboratory study subject to the good laboratory practice regulations under part 58, a statement that the study was conducted in compliance with the good laboratory practice regulations in part 58, or, if the study was not conducted in compliance with those regulations, a brief statement of the reason for the noncompliance.

本邦における治験届出時の問題点

16

- 非臨床試験のデータが治験薬概要書のみであり、限定的である。
- 30日調査の範囲内で検討を行わなければならない、時間的な制約が大きい。



特にFIH試験では重要！

対面助言(第 I 相試験開始前相談等)を活用し、事前に問題点の有無を議論しておくことによって、より安全かつ確実にフェーズ1試験を開始できるようになるのではないかと。

新たな手法の活用可能性について

CDISCやSENDをFIH試験の安全評価に活用できる可能性について考察してみました

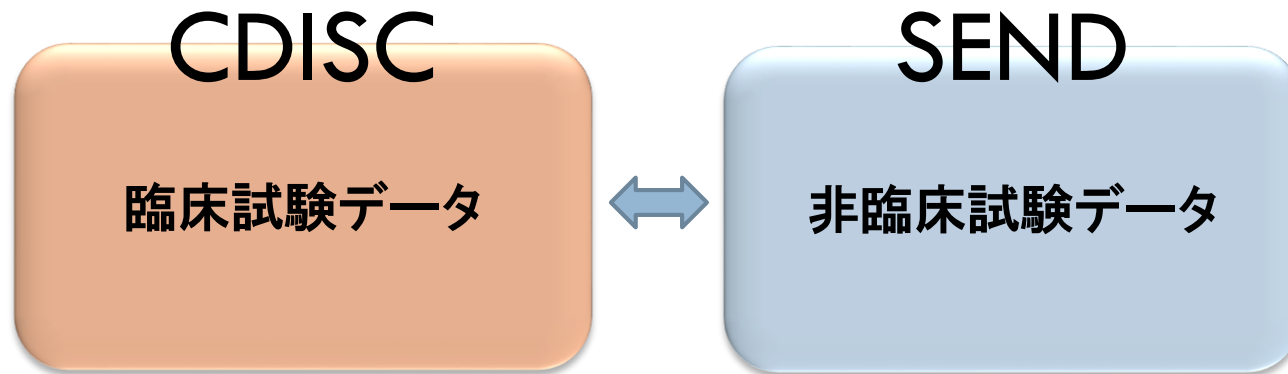
CDISCやSENDを活用したPh. I試験の安全性評価

18

- CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium)
 - ▣ 臨床試験電子データ標準
 - ▣ 平成28年10月より本邦でもデータ受け入れ開始
- SEND (Standard for Exchange of Nonclinical Data)
 - ▣ 非臨床試験電子データ標準
 - ▣ 米国で提出義務化
 - NDA申請:平成28年12月以降に開始される試験について
 - IND申請:平成29年12月以降に開始される試験について
 - ▣ 本邦では導入の検討中

CDISCやSENDを活用したPh. I試験の安全性評価

19



- 蓄積データを活用したデータマイニングが容易となる。
- 類薬のデータを網羅的に検索可能。
- 臨床試験データと非臨床試験データの関連性に関する検討。

CDISCやSENDを活用したPh. I試験の安全性評価

- FDAと同様に治験開始時にSENDデータを得ることができれば、非臨床安全性データに基づく、フェーズI試験の安全性評価がより効率よく可能となる。
- また、上記の場合、安全性上の問題等で開発が中止された品目に関してもPMDAにデータを蓄積することが可能となり、有用なデータとして活用できる。
- 将来的にデータが蓄積されていけば、それに基づいた安全性予測等も可能になるかもしれない。

まとめ

本邦におけるFIH試験数は増加傾向にあり、適切な安全管理が必要と考える。30日調査の範囲内では時間的な制約もあり、詳細な検討が困難であることから、適切に治験相談等を活用することを検討して頂きたい。

今後はSEND等の新たなシステムの導入も検討しつつ、より効率的かつ精度の高い評価を行うための取り組みが必要と考えている。