



がん研究開発費「がん治療の早期開発試験およびその研究体制
確立に関する研究」班

文科省「がん支援・化学療法基盤支援活動」班 共催

合同シンポジウム「わが国における新薬開発の諸問題」：産官学
連携をどう進めるか

2 First-in-human (FIH) 試験をめぐる諸問題

2011年11月18日(金曜日)

東京ステーションカンファレンス 6F 602 A-D

規制当局のFIH試験に対する 考え方

医薬品医療機器総合機構 新薬審査第5部 審査役

井口 豊崇

Toyotaka Iguchi M.D., Ph.D.

本発表は演者の個人的見解を示すものであり、所属する組織の公式な見解ではないことをご留意ください。

本日の予定

- 治験届について
- FIH試験の過去の事例から学ぶ教訓
- 医薬品医療機器総合機構の新たな相談体制
- 最後に

治験とは？

- 医薬品又は医療機器の製造販売承認申請を目的とした臨床試験
 - この法律で「治験」とは、第14条第3項(同条第9項及び第19条の2第5項において準用する場合を含む。)の規定により提出すべき資料のうち**臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験の実施**をいう。(薬事法第2条第16項)
 - 医薬品(厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬品及び第23条の2第1項の規定により指定する体外診断用医薬品を除く。)、医薬部外品(厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬部外品を除く。)、厚生労働大臣の指定する成分を含有する化粧品又は医療機器(一般医療機器及び同項の規定により指定する管理医療機器を除く。)の製造販売をしようとする者は、**品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない**。(薬事法第14条第1項)
 - 第1項の承認を受けようとする者は、**厚生労働省令で定めるところにより、申請書に臨床試験の試験成績に関する資料その他の資料を添付して申請しなければならない**。この場合において、当該申請に係る医薬品又は医療機器が厚生労働省令で定める医薬品又は医療機器であるときは、当該資料は、厚生労働大臣の定める基準に従って収集され、かつ、作成されたものでなければならない。(薬事法第14条第3項)

薬事法による規制

(治験の取扱い)

- **第80条の2** 治験の依頼をしようとする者は、治験を依頼するに当たっては、厚生労働省令で定める基準に従ってこれを行わなければならない。

薬事法による規制

(治験届について)

- 2 治験(厚生労働省令で定める薬物又は機械器具等を対象とするものに限る。以下この項において同じ。)の依頼をしようとする者又は自ら治験を実施しようとする者は、あらかじめ、**厚生労働省令で定めるところにより、厚生労働大臣に治験の計画を届け出なければならない。**(ただし、当該治験の対象とされる薬物又は機械器具等を使用することが緊急やむを得ない場合として厚生労働省令で定める場合には、当該治験を開始した日から30日以内に、厚生労働省令で定めるところにより、厚生労働大臣に治験の計画を届け出たときは、この限りでない。)

薬事法による規制

(初回治験の事前届出・PMDAの調査)

- 3 前項本文の規定による届出をした者(当該届出に係る治験の対象とされる薬物又は機械器具等につき初めて同項の規定による届出をした者に限る。)は、当該届出をした日から起算して**30日を経過した後**でなければ、治験を依頼し、又は自ら治験を実施してはならない。この場合において、厚生労働大臣は、当該届出に係る治験の計画に関し**保食衛生上の危害の発生を防止**するため必要な調査を行うものとする。

日本の初回治験届

- 治験の依頼をしようとする者又は自ら治験を実施しようとする者は、あらかじめ、治験計画を厚生労働大臣に届け出なければなりません
- 毎月10件程度の初回届が提出される
- 30日以内に調査を完了 (PMDA + MHLW)
- 抗がん剤が2割程度

本日の予定

- 治験届について
- FIH試験の過去の事例から学ぶ教訓
- 医薬品医療機器総合機構の新たな相談体制
- 最後に

TGN1412臨床試験の内容

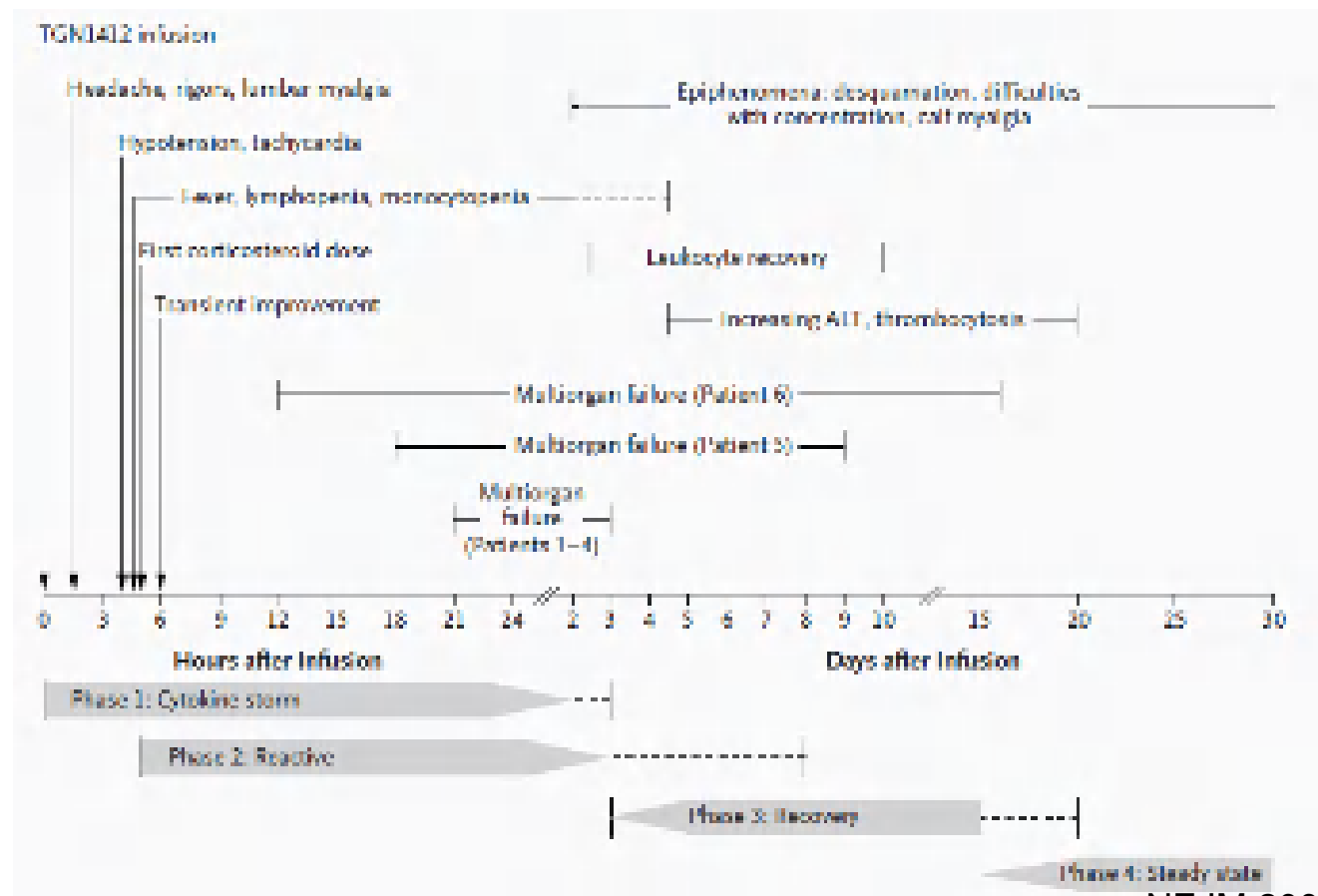
- TeGenero社(独)が開発した抗CD28アゴニスト抗体
- Boehringer Ingelheim社(独)が製造販売予定
- CRO Parexel社(米)が第 相二重盲検無作為化プラセボ対照試験をNorthwick Park Hospitalで実施
- 安全性、薬物動態、薬力学、免疫原性の評価
- 静脈内単回投与用量漸増試験
- 用量(0.1、0.5、2.0、5.0mg/kg)、点滴静注(2mg/mL/分)
- 18-40歳の健康成人男性、各用量8例(実薬6例、プラセボ2例)
- 開始用量(0.1mg/kg)は無毒性量の1/500として設定

TGN1412臨床試験の経過

- 2005/3/11 希少疾病用医薬品指定 (EMEA)
- 2005/12/23 治験申請 (MHRA)
- 2006/1/27 治験申請承認 (MHRA)
- 2006/2/22 被験者募集開始
- 2006/3/12 被験者8例が治験実施施設に入院
- 2006/3/13 朝8時から投与開始(10分間隔)
実薬投与6例にCytokine release syndrome (Cytokine storm)が投与直後(50分～90分後)に発症(頭痛から発症、嘔気・嘔吐、消化器症状・下痢、紅斑、発熱、頻脈、呼吸困難、ショック、多臓器不全)
午後、MHRAは、報告を受け、直ちに中止を指示

個々の症例の背景と経過

Characteristic	Patient No.					
	1	2	3	4	5	6
Age (yr)	24	34	31	19	28	20
Weight (kg)	68.9	84.3	81.8	72.1	88.5	82.4
TGN1412 dose (mg)	6.8	8.4	8.2	7.2	8.8	8.2
Transfer to critical care (hr after dose)	15.5	16.0	16.0	16.0	16.0	12.0



MHRAのFinal Report

Safeguarding public health

MHRA

Press release

Date: 25th May 2006
Time: 1100hrs
Subject: Clinical trial final report

Contact: Press Office 020 7084 3535 / 3554 press.office@mhra.gsi.gov.uk
Out of hours 07770 446 189

Final report on TGN1412 clinical trial

Following on from an interim report published by the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) on 5/4/06 into the adverse incidents which occurred on 13/3/06 during the clinical trial of TGN1412 a final report has today been issued on the matter (see below).

EUのFIH試験ガイドライン

2007年7月に最終版が完成、9月施行



European Medicines Agency

London, 19 July 2007

Doc. Ref: EMEA/CHMP/SWP/28367/07

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)

GUIDELINE ON STRATEGIES TO IDENTIFY AND MITIGATE RISKS FOR FIRST-IN-HUMAN CLINICAL TRIALS WITH INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS

DRAFT AGREED BY CHMP EXPERT GROUP	6 March 2007
ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION	22 March 2007
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	23 May 2007
AGREED BY CHMP EXPERT GROUP	4 July 2007
ADOPTION BY CHMP	19 July 2007
DATE FOR COMING INTO EFFECT	1 September 2007

当時日本で出来ると考えた事

- **First-in-humanのケース**は最大限の注意、先行する海外試験成績あれば最新版を確認
- **治験実施施設の設備・体制等**を確認
- **同時又は短時間間隔**で複数被験者への投与は避ける(被害の最小化)
- 動物試験での無影響量と初回投与量との開きを大きく(安全係数の向上:**MABEL*法**)
 - MABEL (Minimum Anticipated Biological Effect Level; 最小予測生物学的影響量): The dose or exposure required at the bottom end of the dose response curve in man (ヒトでの用量反応曲線の立ち上がりの用量又は濃度)
- 過去の副作用による開発中止事例を分析

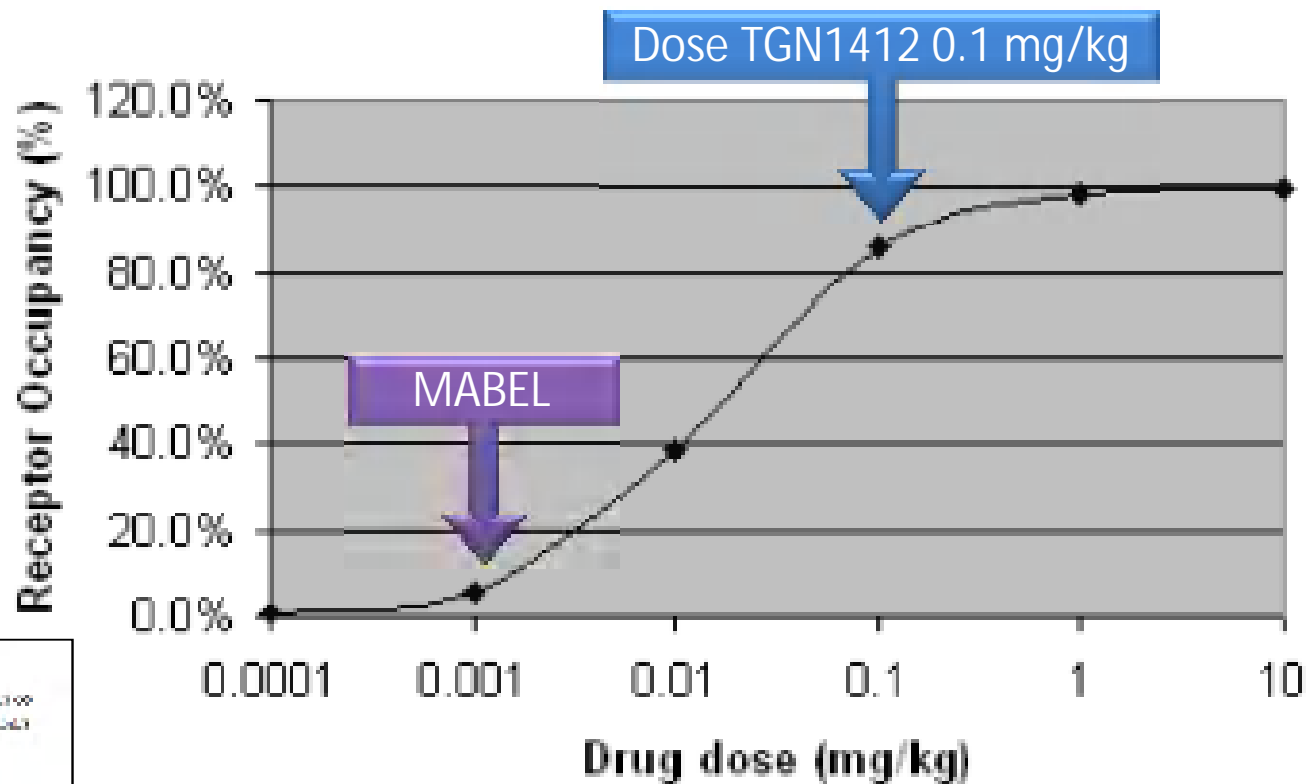
抗悪性腫瘍薬の開発における

ヒトに初めて投与する際の初回投与量

- 初回投与量選択の目的は、薬理作用が期待され、合理的に安全な投与量を明らかにすることである。初回投与量は、**入手可能なすべての非臨床試験成績(薬物動態、薬力学、毒性など)によって科学的に裏付けられるべき**であり、様々な手法により選択される。全身投与される低分子医薬品の多くにおいては、通常、体表面積を指標とした換算法を用いて、動物の投与量からヒトでの投与量への外挿を行う。低分子及びバイオ医薬品のいずれにおいても、体重、AUC、その他の曝露量パラメータに基づいて投与量を外挿することが適切な場合もある。
- **免疫系に対しアゴニスト作用を有するバイオ医薬品では、推定最小薬理作用量(MABEL)を用いた初回投与量の選択を考慮すべき**である。
- 多くの低分子医薬品では、**げっ歯類で供試動物の10%に重篤な毒性が発現する投与量(STD10)の1/10量**を初回投与用量として設定するのが一般的である。**非げっ歯類が最も適切な動物種である場合には、重篤な毒性が発現しない最大投与量(HNSTD)の1/6量**が、通常初回投与量として適切と考えられる。HNSTDとは、死亡、致死性の毒性又は非可逆的な毒性を生じさせない最高投与量と定義される。

Percentage CD28 receptors occupied by TGN1412 **90.6%**

Simple model of drug-ligand binding



EXPERT SCIENTIFIC GROUP ON PHASE ONE CLINICAL TRIALS
FINAL REPORT
30th November 2006

TGN1412のNOAELは50mg/kg

NOAELに基づく初期推奨投与量

0.1 mg / kg 動物の500分の1

MABEL法に基づく初期推奨投与量

0.005 mg / kg 動物の1万分の1

- TGN1412では安全係数を20倍大きくする必要があった
- 無毒性量 (NOAEL)、MABEL等算出根拠の違いにより異なる値が得られた場合には、正当な理由がない限り最小の値を用いるべきである。

日本のFIHガイダンス(案)

治験対象医薬品ヒト初回投与試験の安全性に関するガイダンス(案)

概説

本ガイダンスは、医薬品開発における非臨床から初期臨床試験への移行を支援するための基本的な考え方を示すためのものである。被験薬をヒトに初めて投与する際のリスク要因を予測し、さらに、被験薬の品質、非臨床・臨床試験の進め方及びヒト初回投与に関する計画について言及する。ヒトへの初回投与量の設定、それに続く用量漸増法及び臨床試験の実施にともなう被験者リスクを低減するための考え方を示すものである。

平成23年7月11日パブコメ終了

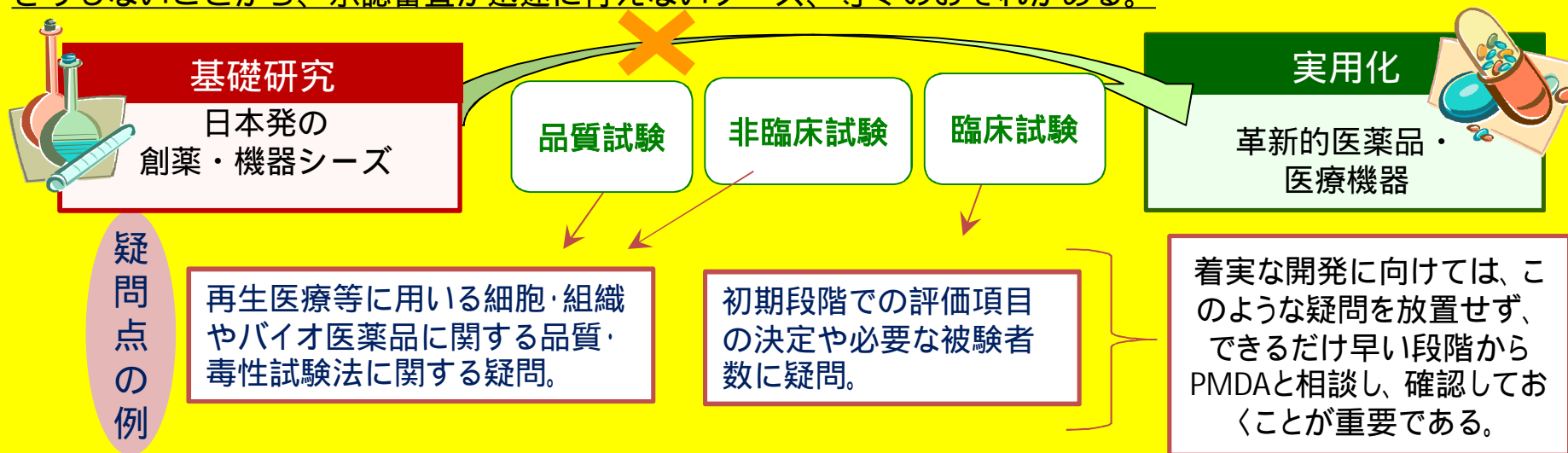
本日の予定

- 治験届について
- FIH試験の過去の事例から学ぶ教訓
- 医薬品医療機器総合機構の新たな相談体制
- 最後に

医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の **薬事戦略相談** について

日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出に向け、有望なシーズを持つ大学・研究機関、ベンチャー企業を主な対象として、開発初期から必要な試験・治験に関する指導・助言を実施するものとして、本年7月1日より開始した。

基礎研究から実用化に向けては様々な課題があり、課題解決に向けた審査当局との早期相談が重要である。
例えば、品質のデータや毒性データ等を適切に実施していない場合、臨床試験の実施が出来なくなるというケース、
また、革新的な医薬品・医療機器で、品質、安全性、有効性の評価方法が確立していない場合、開発者等で検討した評価方法のまま臨床試験等を実施しても、品質、安全性、有効性が十分に確保ができていないか否かはっきりしないことから、承認審査が迅速に行えないケース、等々のおそれがある。



詳しい内容や手続きに関してはPMDAホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) でご確認ください。

相談対象と相談区分の関係

(1)医薬品戦略相談

開発初期段階から、今後の新有効成分含有医薬品の承認に向けて、事前面談を踏まえ、必要な試験等について、データの評価を伴う案件に関する相談への指導・助言を行います

(2)医療機器戦略相談

開発初期段階から、今後の医療機器、体外診断用医薬品の承認に向けて、事前面談を踏まえ、必要な試験等について、データの評価を伴う案件に関する相談への指導・助言を行います

	相談対象					
	細胞・組織加工製品以外		細胞・組織加工製品			
	医薬品	医療機器 体外診断薬	開発初期段階からの品質 及び安全性に係るもの		治験プロトコル等品質及 び安全性以外に係るもの	
			医薬品	医療機器	医薬品	医療機器
医薬品 戦略相談	○		○	○	○	
医療機器 戦略相談		○				○

優先分野

優先分野

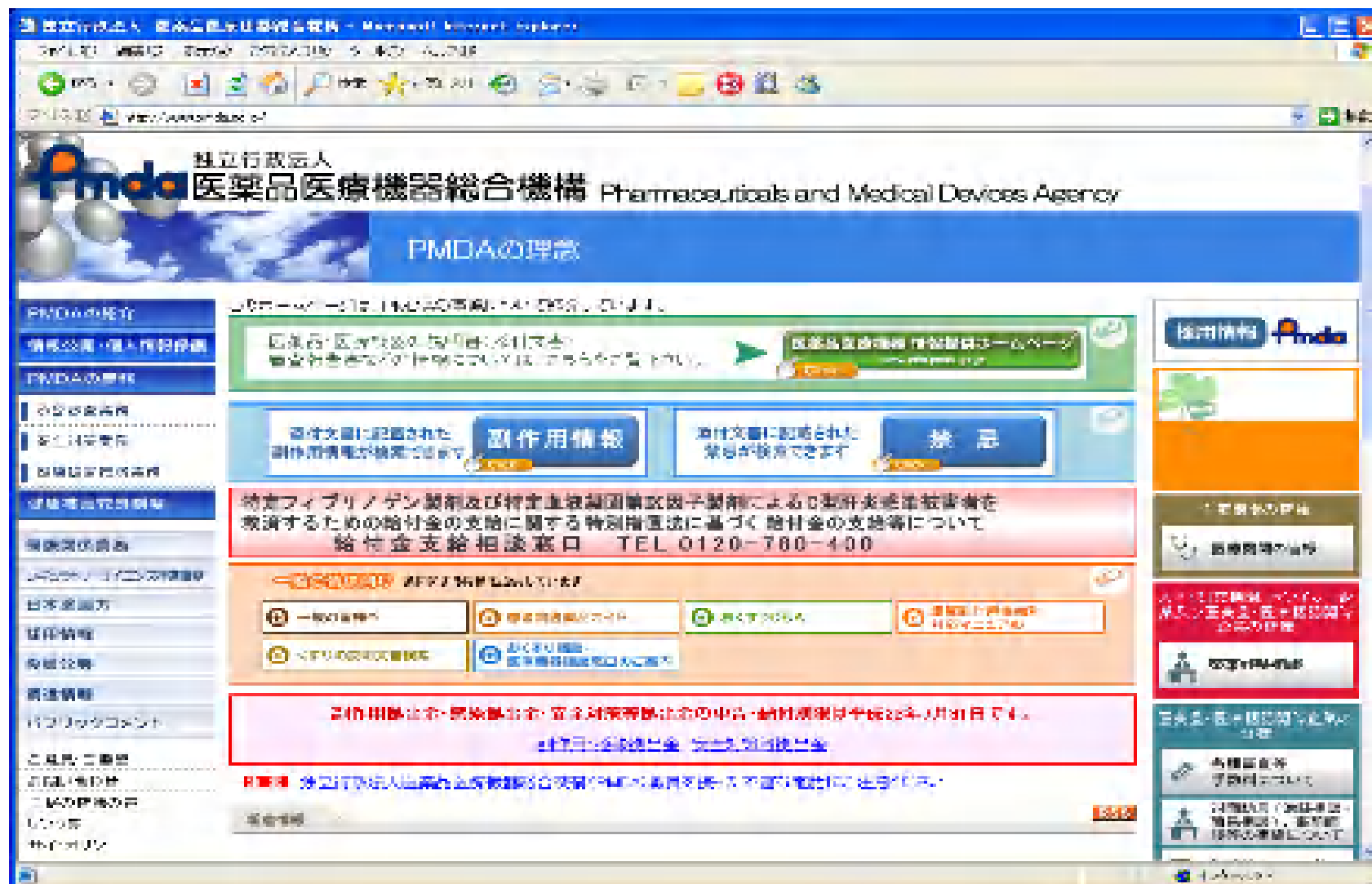
- ・再生医療(細胞・組織加工製品)分野の製品
- ・がん分野の製品
- ・難病、希少疾病分野の製品
- ・小児分野の製品
- ・上記以外でも特に革新的な技術を利用した製品

(注)分野間の順位は問わない

医薬品・医療機器戦略相談

相談区分	相談手数料
医薬品戦略相談	1,498,800円
医薬品戦略相談(別に定める要件を満たす大学・研究機関、ベンチャー企業)	149,800円
医療機器戦略相談	849,700円
医療機器戦略相談(別に定める要件を満たす大学・研究機関、ベンチャー企業)	84,900円

相談手数料の低額要件適用に関する申請を行う場合の申請方法等、詳しくはPMDA website <http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/yakujisenryaku.html>



詳しい内容や手続きに関してはPMDAホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)でご確認ください。

本日の予定

- 治験届について
- FIH試験の過去の事例から学ぶ教訓
- 医薬品医療機器総合機構の新たな相談体制
- 最後に

米国とのドラッグラグの推移 (PMDA試算)

	2006年度	2007年度	2008年度	2009年度
申請ラグ	1.2年	2.4年	1.5年	1.5年
審査ラグ	1.2年	1.0年	0.7年	0.5年
ドラッグラグ	2.4年	3.4年	2.2年	2.0年

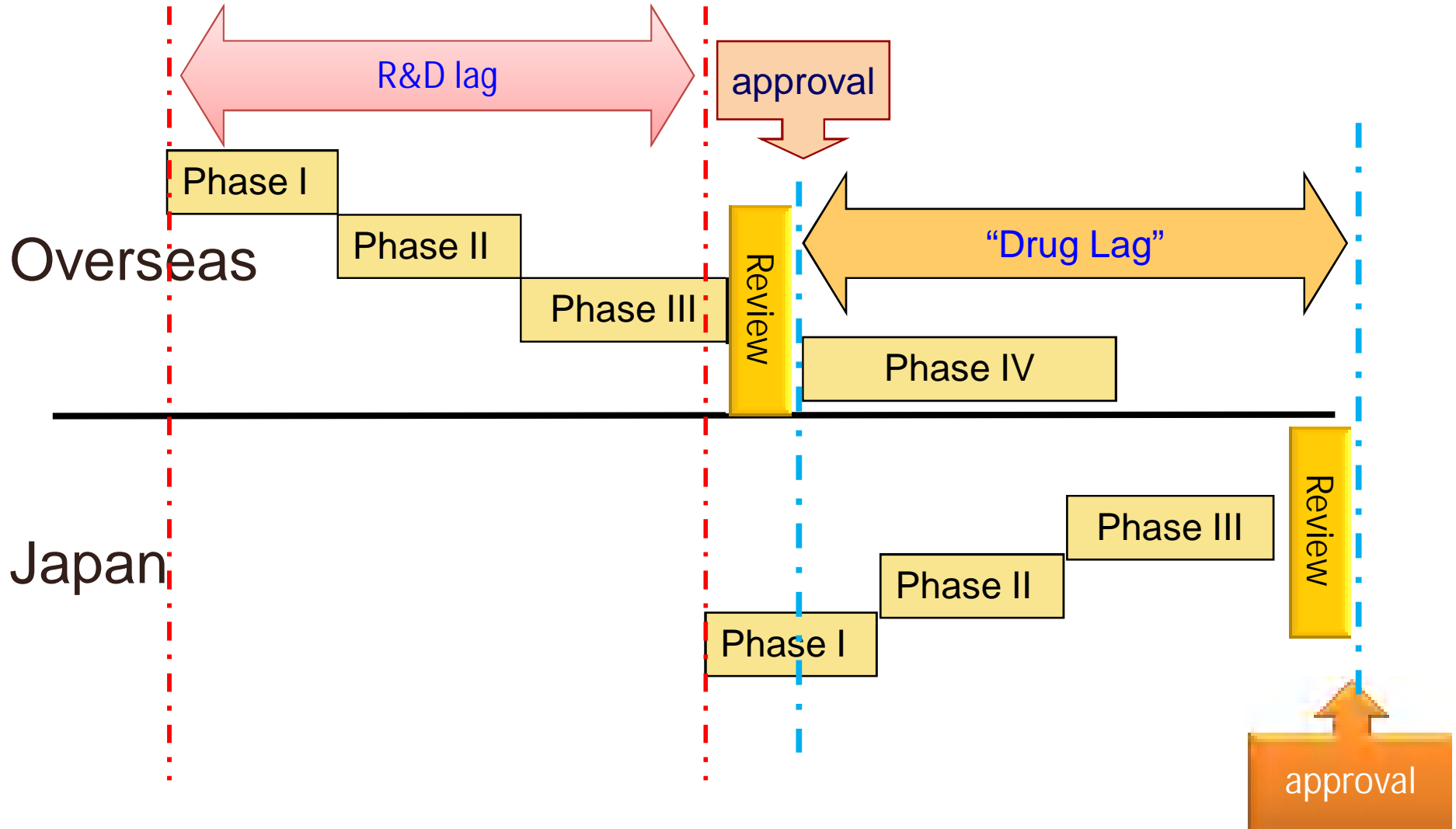
申請までの期間の差異の占める割合が大きい

着手するまでの期間
||
“ 開発着手ラグ ”

行政刷新会議(2010年4月27日)資料改変

(<http://www.shiwake.go.jp/data/shiwake/handout/B-14.pdf>)

ドラッグラグの構造

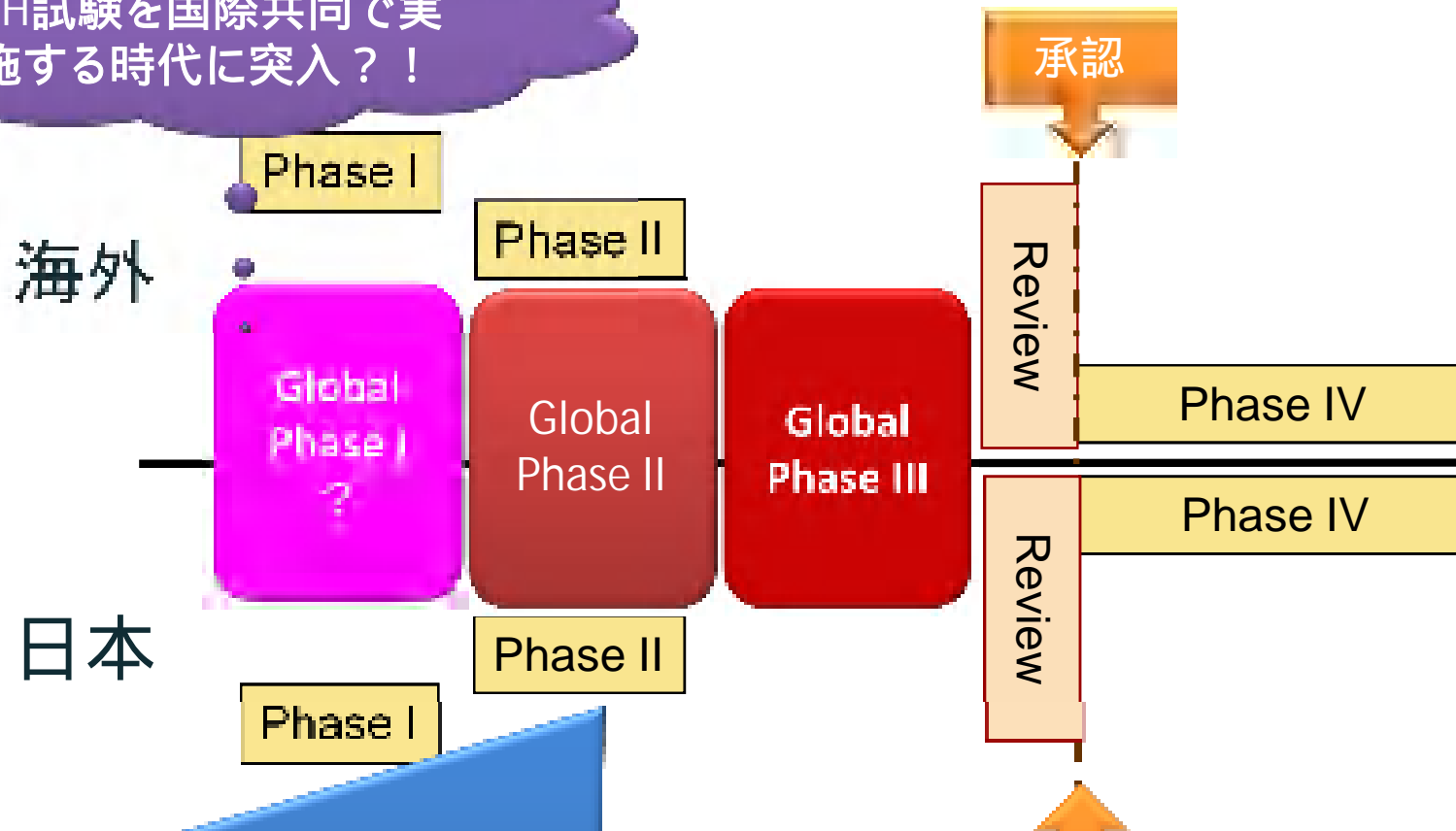


Japan originated oncologic drugs

	日本の適応症	承認日			
		日本	USA	EU	その他(インタビューフォームより)
S-1 (oteracil/gimeracil/ tegafur)	胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部 癌、非小細胞肺癌、手術不 能又は再発乳癌、膵癌、胆 道癌	Jan. 1999	-	-	大韓民国 Jul. 2003(Gastric Ca. , Head & Neck Ca.) 中華人民共和国 Jun. 2009(Gastric Ca.) シンガポール Jul. 2009(Gastric Ca.)
Amrubicin	非小細胞肺癌、小細胞肺癌	Apr. 2002	-	-	-
Talaporfin	早期肺癌(病期0期又はI期 肺癌)	Oct. 2003	-	-	-
Oxaliplatin	治癒切除不能な進行・再発 の結腸・直腸癌 結腸癌における術後補助化 学療法	Mar. 2005 (mCRC) Jul. 2009 (CRC adjuvant)	Aug. 2002	Apr. 1996	2009年10月現在において、液剤製 剤は95の国・地域で承認
Tamibarotene	再発又は難治性の急性前骨 髄球性白血病	Apr. 2005	-	-	-
Tocilizumab	キャッスルマン病に伴う諸症 状及び検査所見 関節リウマチ(関節の構造 的損傷の防止を含む)、多 関節に活動性を有する若年 性特発性関節炎、全身型若 年性特発性関節炎	Apr. 2005 (CD) Apr. 2008 (RA、SJIA他)	Jan. 2010 (RA) Apr. 2011 (SJIA)	Jan. 2009	スイス、オーストラリア、メキシコ、ブ ラジルなどで承認
Eribulin Mesylate	手術不能又は再発乳癌	Apr. 2011	Nov. 2010	Mar. 2011	-

国際共同治験は早期から？

FIH試験を国際共同で実施する時代に突入？！



「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 薬食審査発第0928010号)

Q2: 日本はいつからグローバル開発に参加すべきか？

A2: 世界的に進行している臨床開発について、できるだけ早期に参加することが望ましい。このため、遅くとも用量反応性を探索的に検討する段階の試験から参加できるよう予め検討しておくことが重要である。

まとめ

FIHで留意すべきこと

- ハイリスクな薬物のFIH試験を実施するに適切な臨床薬理試験施設とは、どうあるべきか
 - どのような設備(モニター設備、救命救急設備)
 - どのような体制(人員、各人の専門的経験)
 - どのような運営状態(管理、連絡、訓練等の通常マネジメント及び緊急時の危機管理体制の準備があるか)
- 非臨床的側面
 - 動物モデルは妥当?
 - ヒト初回投与量は?

FIHで留意すべきこと

- 試験デザインは妥当？
 - 有害事象・副作用についてのモニタリングと連絡方法は？
 - 増量基準は？
 - 中止基準は？
 - 初回投与から次回投与、最初の被験者から2番目の被験者、それぞれ時間間隔にも注意

さいごに

- 世界初 (First-in-human) も増加傾向
- FIHを国際共同で実施する動きもみられる
- 日本のシーズをより早く、世界に先駆けて日本で開発をし、世界の患者にお届けすることが目標！
- より一層の産官学の協力を！
 - 薬事戦略相談を始めとした、PMDAの治験相談の、効率的なご利用を。
 - 誠実に対応させていただきます！



For your questions:
iguchi-toyotaka@pmda.go.jp

Thank you for your attention.

