

第2部 First-in-human (FIH) 試験をめぐる諸問題

企業でのFIH試験導入の考え方： 日本での規制面・実施施設での問題点 (外資の立場から)

ヤンセンファーマ株式会社
坂本倫次

Disclaimer

- 本発表は演者の個人的見解を示すものであり、所属する組織の正式な見解ではないことをご留意ください。
- The following comments are my personal opinions only and should not be construed as representing the policies or opinions of Janssen Pharma KK.

本日の内容

1. 製薬企業の新薬開発の中でのFIH試験の位置付け
2. 日本国内でのFIH試験実施に際して考慮すべき点(外資の立場から)
3. 日本においてFIH試験を実施するために外資系製薬企業の日本法人がなすべきこと

次のステップへ: 日本およびアジアからのグローバル開発

- **First-in human試験への積極的取り組み
(=前臨床段階からの関与・collaboration)**
- **未承認薬医師主導治験体制の枠組みおよび支援体制
の確立(リサーチIND制度の構築)**
- **早期試験でのバイオマーカー確立のための研究体制構築**
- **国際共同治験(P-IからP-III)を仕切るリーダーの育成**

大津敦: 第10回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム(2011)

新薬開発の中でのFIH・POCの位置づけ

- Oncology早期臨床開発における日本の2つの課題
 1. First-in-Human (FIH) 試験の日本脱出
 2. Proof-of-Concept (POC) 試験の日本脱出
- FIH試験・POC試験が日本を脱出するとどうなるか？
 1. ドラッグラグ問題:「最初が遅ければ全てが遅れる」
 2. デスバレー(死の谷)問題:「ベースは日本人研究者が発見したが・・・」

日本国内でのFIH試験実施に際して 考慮すべき点(外資の立場から)

1. 規制面

- FIH試験実施にあたり非臨床試験データが必要十分として受け入れられること

2. 施設面

- 施設のインフラ(人的支援体制とネットワークを含む)がFIH試験実施に対応していること

3. 企業判断面

- 外資系製薬企業が日本国内においてFIH試験を実施する合理的理由があること
- 海外本社から「開発リスクを共有する(共有できる)パートナー」として認識されていること

1. 規制面

- 依然、いくつかの問題は存在するが・・・
 - プロトコール変更・試験デザイン変更が困難
 - Phase 2への移行に時間を要する
- ICH-S9に沿って「抗悪性腫瘍薬の非臨床試験に関するガイドラインについて」(平成22年6月)通知
- 本ガイドラインに沿って非臨床試験を実施することにより、日本でのFIH試験実施に際し、特に大きな障害は無い

2. 施設面

- 依然、いくつかの問題は存在するが・・・
 - 日本語の資材・資料が必要
 - 試験デザインに対応したflexibility (PK sampling体制等)
 - IRB審査・契約に時間を要する
- 「早期・探索的臨床試験拠点整備事業」
 - 早期・探索的臨床研究中核病院を中心に、FIH試験実施に必要な基盤インフラが整備されつつある
 - これらの施設の体制確立により、施設面での大きな障害は無くなる(と期待)
- 今後、日本でのFIH試験実施の原動力として大いに期待される

3. 企業判断面

- 外資系製薬企業による日本でのFIH試験実施には、日本企業以上の高いハードルが存在
 - 国内の研究所で創出された化合物や抗体を持つ日本企業さえ、海外でFIH試験を実施
 - 外資系製薬企業の多くは日本で創薬研究を行っていない
- 海外本社に対し
 - 「日本国内においてFIH試験を実施する合理的理由」をいかに示せるか
 - 「開発リスクを共有する(共有できる)パートナー」であることをいかに認識させるか

日本国内でのFIH試験実施に際して考慮すべき点（外資の立場からのまとめ）

1. 規制面

- ICH-S9ガイドラインにより、特に大きな障害は無い

2. 施設面

- 施設の基盤インフラ(人的支援体制とネットワークを含む)が整備されつつあり、特に大きな障害は無い

3. 企業判断面

- 外資系製薬企業の日本法人が日本国内においてFIH試験を実施するに際し、現状、最も高いハードル
 - 日本国内においてFIH試験を実施する合理的理由
 - 開発リスクを共有する(共有できる)パートナー

日本においてFIH試験を実施するために 外資系製薬企業の日本法人がなすべきこと (1)

1. Oncology早期開発(FIH, POC)に対応した人的・組織的能力の獲得及び向上
 - 開発リスクを共有する(共有できる)パートナー
2. 基礎研究やビジネスの戦略について、海外本社との日常的な情報交換により日本への投資を促す
 - 規制面、施設面でFIH実施に大きな障害が無い
 - 日本市場が継続的に魅力的なマーケットであり、「事業開発投資の価値が他の諸国に比しても高い」
 - 具体的なターゲット領域を提示して、それに必要なパイプライン誘致または候補開発品を提案

日本においてFIH試験を実施するために 外資系製薬企業の日本法人がなすべきこと (2)

3. 日本国内においてFIH試験を実施する合理的理由を説明

- 日本の得意領域・強み
 - 欧米より高い疾患頻度のがん
 - 治療成績が欧米よりも良好ながん
 - 圧倒的多数の基礎研究成果を持つがん
 - バイオマーカーによるPOC獲得
 - 質・付加価値の高さ等
- 人種差・民族差早期確認の必要性
 - PK
 - Safety

1st ステップ: 日本・海外同時並行FIH試験の事例

New approach for assessment of potential ethnic differences in parallel phase I/II studies in the United States and Asia.

T. Doi, D. Oh, Y. Bang, S. Y. Rha, H. C. Chung, N. Sakamoto, K. Schlienger, D. A. Bergstrom, W. J. Grossman, A. Ohtsu

Background: ... Two parallel phase I studies were conducted in Korea/Japan (K/J) and the United States. K/J study has started 3 months after U.S. study. **Methods:** The phase I designs were essentially identical between the K/J and U.S. studies. ... to determine ... (MTD) and evaluate safety, efficacy, PK profile, and pharmacodynamics (PD). ... K/J study also included a phase II portion in which MTD was tested in an enriched population of gastric carcinoma patients.. ... On average, enrollment for each dose level cohort was achieved within 2 weeks under effective collaboration and frequent communication with investigators in K/J.

Conclusions: Performing an interstudy PK comparison of parallel phase I studies in Asia and the United States may be one option to evaluate the potential for ethnic differences in oncology drug development since PK profile and the other parameters can be compared at each dose level.

**J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 2549)
ASCO 2010 General Poster Session (#2549)**

2nd ステップ: 日本でのTrue FIH試験の事例

A **first-in-human** phase I dose-escalation study ... **first-in-class** orally available novel ... , in patients with advanced solid tumors.

T. Doi, H. Murakami, K. Wan, M. Miki, H. Kotani, N. Sakamoto, N. Yamamoto, A. Ohtsu

Methods: Sequential cohorts of 3 to 6 patients (pts) with progressive advanced or metastatic solid tumors ... following a toxicity guided dose escalation design. A total of 17 pts were treated at doses from 20 to 120 mg. **Results:** Reversible hematotoxicity was the main side effect constituting DLTs observed at 100 mg and 120 mg. Two confirmed PRs were observed in pts with parotid gland carcinoma at 80 mg and small cell lung cancer at 120 mg. **Conclusions:** Preliminary results from this **first-in-human** trial confirm the favorable PK and safety profiles of the potentially **first-in-class** ... Encouraging antitumor efficacy has been observed supporting ... as a therapeutic target and further clinical development of this compound.

J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 3012)
ASCO 2011 Poster Discussion Session (#3012)

外資系日本法人でのFIH試験導入の考え方

Phase 1

Phase 2

Phase 3

現状

日本人での安全性・忍容性確認

Global Ph 3とのブリッジング

Global Ph 3への参加

将来像

日本人での安全性・忍容性確認

Global Ph 3とのブリッジング

Global Ph 3への参加

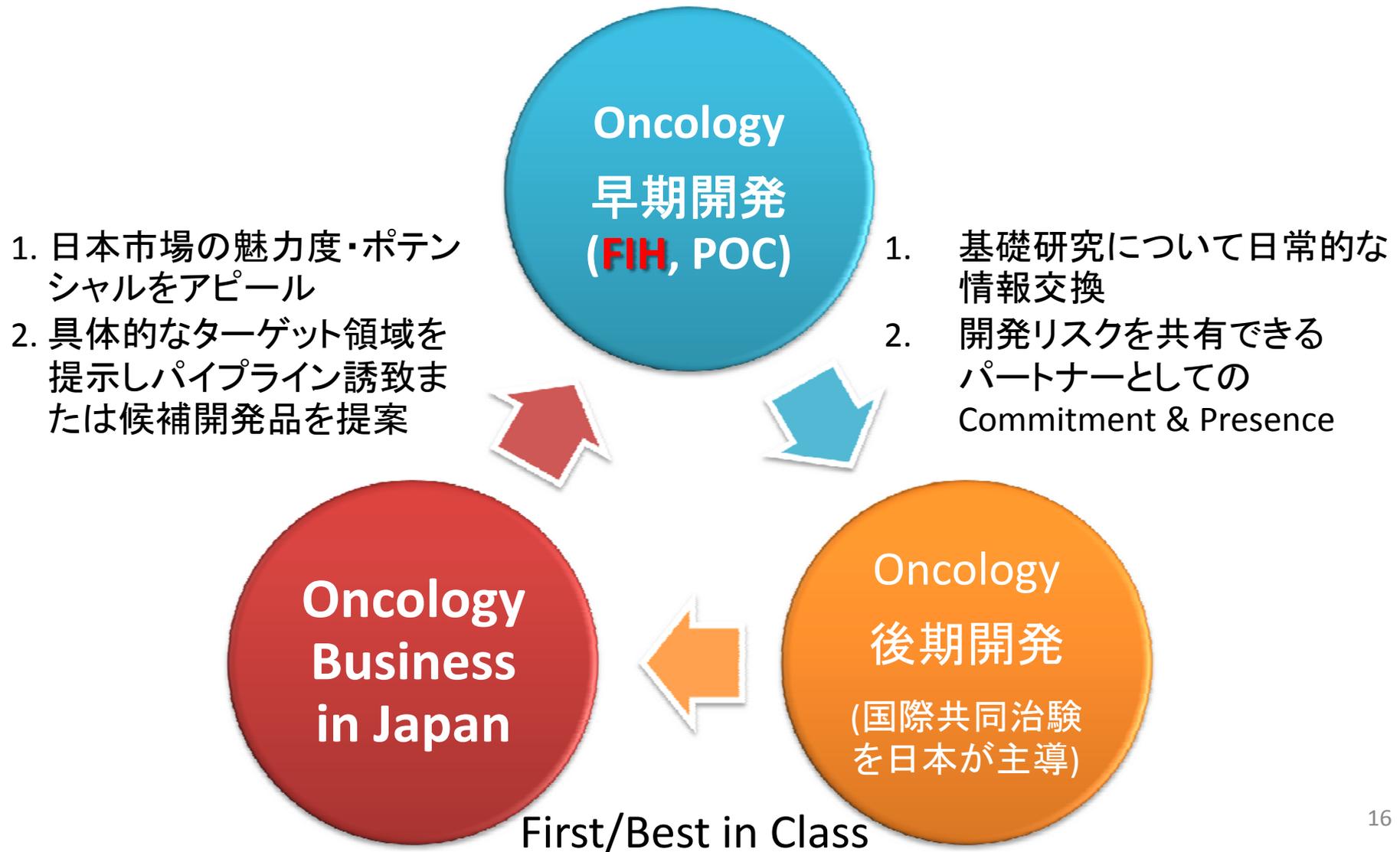
FIH

POC

国際共同治験を主導

Oncology Business in Japan

Positive Cycle (正のスパイラル) for Oncology Development/Business in the 2nd largest market in the world



まとめ

日本においてFIH試験を実施するために外資系製薬企業の日本法人がなすべきこと（企業判断面から）

1. Oncology早期開発(FIH, POC)に対応した人的・組織的能力の獲得及び向上
2. 基礎研究やビジネスの戦略について、海外本社との日常的な情報交換による日本への投資促進
3. 日本国内においてFIH試験を実施する合理的理由を説明

今回、外資の立場から「企業判断面」を中心に取り上げましたが、以下の点も認識しております。

・規制面

- プロトコール変更・試験デザイン変更が困難
- Phase 2 への移行に時間を要する

・施設面

- 日本語の資材・資料が必要
- 試験デザインに対応したflexibility (PK sampling体制等)
- IRB審査・契約に時間を要する

御清聴ありがとうございました。